3

Volumen 69 Mayo-Junio 2013

Revista Española de
PEDIATRÍA
Clínica e Investigación

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

Sumario

ORIGINAL

125 Infección por rotavirus en un periodo de 6 años (2007-2012): consideraciones epidemiológicas
M.J. González-Abad, M. Alonso Sanz

COMUNICACIONES BREVES

132 Agenesia de la vena cava inferior
A. de Blas Zapata, C. Pérez-Caballero Macarrón, A. Coca Pérez, E. Álvarez Rojas, J.L. Vázquez Martínez

135 Atresia gástrica: aportación de un caso
N. Bernal, A. Moreno, R. Llorens

138 Infección articular por *Kingella kingae:* alto índice de sospecha y empleo de hemocultivos
B. González Trujillos, M.J. González Abad

REVISIONES

140 Infecciones en el paciente oncológico
M.S. Maldonado Regalado

155 Alteraciones de la granulopoyesis y de la función granulocítica
M.S. Maldonado Regalado

NOVEDADES DIAGNÓSTICO-TERAPÉUTICAS

163 Enfoque radiológico en el diagnóstico de la enfermedad por reflujo gastroesofágico en niños: test de sifonaje
S. Sánchez Rodríguez, A. Moreno Flores, R. Llorens Salvador

169 NOTICIAS

ergon

Revista Española de

PEDIATRÍA

Clínica e Investigación

Mayo-Junio 2013

Volumen 69 - Número 3

DIRECTOR
Manuel Hernández Rodríguez

SECRETARIO DE REDACCIÓN
Arturo Muñoz Villa

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

CONSEJO EDITORIAL
Presidente
José Peña Guitián

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

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

© 2013 ERGON
Arboleda, 1. 28221 Majadahonda
http://www.ergon.es

Soporte Válido: 111-R-CM
ISSN 0034-947X
Depósito Legal Z. 27-1958
Impreso en España

Reservados todos los derechos. El contenido de la presente publicación no puede reproducirse o transmitirse por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopia, grabación magnética o cualquier almacenamiento de información y sistema de recuperación, sin el previo permiso escrito del editor.

Periodicidad
6 números al año

Suscripción anual
Profesionales 68,97 €; Instituciones: 114,58 €; Extranjero 125,19 ⊠; MIR y estudiantes 58,35 €; Canarias profesionales: 66,32 €.

Suscripciones
ERGON. Tel. 91 636 29 37. Fax 91 636 29 31. suscripciones@ergon.es

Correspondencia Científica
ERGON. Revista Española de Pediatría.
Plaça Josep Pallach, 12. 08035 Barcelona
carmen.rodriguez@ergon.es

Revista Española de
PEDIATRÍA
Clínica e Investigación

Mayo-Junio 2013

Volumen 69 - Número 3

Sumario

ORIGINAL

125 Infección por rotavirus en un periodo de 6 años (2007-2012): consideraciones epidemiológicas
M.J. González-Abad, M. Alonso Sanz

COMUNICACIONES BREVES

132 Agenesia de la vena cava inferior
A. de Blas Zapata, C. Pérez-Caballero Macarrón, A. Coca Pérez, E. Álvarez Rojas, J.L. Vázquez Martínez

135 Atresia gástrica: aportación de un caso
N. Bernal, A. Moreno, R. Llorens

138 Infección articular por *Kingella kingae:* alto índice de sospecha y empleo de hemocultivos
B. González Trujillos, M.J. González Abad

REVISIONES

140 Infecciones en el paciente oncológico
M.S. Maldonado Regalado

155 Alteraciones de la granulopoyesis y de la función granulocítica
M.S. Maldonado Regalado

NOVEDADES DIAGNÓSTICO-TERAPÉUTICAS

163 Enfoque radiológico en el diagnóstico de la enfermedad por reflujo gastroesofágico en niños: test de sifonaje
S. Sánchez Rodríguez, A. Moreno Flores, R. Llorens Salvador

169 NOTICIAS

Revista Española de
PEDIATRÍA
Clínica e Investigación

May-June 2013

Volume 69 - Number 3

Contents

ORIGINAL
125 Rotavirus infection by a 6-year period (2007-2012): epidemiological considerations
M.J. González-Abad, M. Alonso Sanz

SHORT COMMUNICATIONS
132 Agenesis of the inferior vena cava
A. de Blas Zapata, C. Pérez-Caballero Macarrón, A. Coca Pérez, E. Álvarez Rojas, J.L. Vázquez Martínez

135 Gastric atresia: contribution of one case
N. Bernal, A. Moreno, R. Llorens

138 *Kingella Kingae* induced Joint infection: high index of suspicion and use of blood cultures
B. González Trujillos, M.J. González Abad

REVIEW
140 Infections in the cancer patient
M.S. Maldonado Regalado

155 Alternation of granulopoiesis and of the granulocytic function
M.S. Maldonado Regalado

DIAGNOSTIC-THERAPEUTIC NOVELTIES
163 Radiological approach in the diagnosis of gastroesophageal reflux disease in children: Siphon test
S. Sánchez Rodríguez, A. Moreno Flores, R. Llorens Salvador

169 NEWS

Infección por rotavirus en un periodo de 6 años (2007-2012): consideraciones epidemiológicas

M.J. González-Abad, M. Alonso Sanz

Sección de Microbiología, Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid.

RESUMEN

Introducción. Rotavirus es una causa importante de gastroenteritis aguda (GEA) en niños de hasta 5 años. El objetivo del trabajo fue investigar la incidencia de las infecciones nosocomiales y comunitarias por rotavirus, y analizar sus características epidemiológicas en estos pacientes en 2007-2012.

Métodos. Se estudiaron las heces procesadas para detección de antígeno de rotavirus, mediante prueba inmunocromatográfica, de pacientes con GEA de hasta 5 años atendidos en el Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, de Madrid.

Resultados. Se procesaron para detección de rotavirus 4.590 heces de pacientes con GEA, detectándose rotavirus en 709 pacientes (808 heces): 52% pacientes con infección comunitaria y 48%, nosocomial. Cuarenta y dos episodios nosocomiales (12%) correspondieron a pacientes oncológicos. La distribución anual de pacientes en 2007-2012 fue 124 (18%), 98 (14%), 83 (12%), 138 (20%), 173 (24%) y 96 (14%), respectivamente. Un 86% de pacientes con GEA por rotavirus tenían ≤1 año. La coinfección por rotavirus y adenovirus fue la más frecuente (65%).

Conclusiones. Se detectó una elevada tasa de infección nosocomial y cambios en el patrón estacional, desde una marcada estacionalidad en 2007 a un patrón irregular en 2008-2012. Este cambio indica una transmisión viral sostenida que podría comprometer las medidas preventivas.

Palabras clave: Rotavirus; Gastroenteritis aguda; Epidemiología.

ABSTRACT

Introduction. Rotavirus is a major cause of acute gastroenteritis (AGE) in children aged 5 years or under. The objetive was to assess the incidence of nosocomial and community-acquired rotavirus infections, and its epidemiological characteristics in 2007-2012.

Methods. Stools specimens were collected from children with AGE ≤5 years treated at the H.I.U. Niño Jesús, Madrid, for the presence of rotavirus antigen by enzyme-linked immunosorbent assay.

Results. A total of 4590 stools from patients with AGE were tested for rotavirus antigen. Rotavirus was detected in 709 patients (808 stools): 52% patients with community infections and 48% with nosocomial infections. Of these rotavirus nosocomial AGE, 12% were immunocompromised children. The number of patients with rotavirus in 2007-2012 was 124 (18%), 98 (14%), 83 (12%), 138 (20%), 173 (24%) and 93 (14%), respectively. Eighty-six percent of the patients with rotavirus AGE were ≤ 1 year of age. Rotavirus and adenovirus (65%) were the association most frequently detected.

Conclusions. There are a high rate of nosocomial infection and changes in the seasonal pattern. From a marked seasonality in 2007, the pattern became irregular in 2008-2012. This change indicates a viral transmission more sustained which might reduce the efficiency of prevention measures

Key words: Rotavirus, Acute gastroenteritis; Epidemiology.

Correspondencia: Dra. María José González Abad. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Avda. Menéndez Pelayo, 65. 28009 Madrid
E-mail: mjglezabad@yahoo.es
Recibido: Abril 2013

Rev Esp Pediatr 2013; 69(3): 125-131

INTRODUCCIÓN

De distribución mundial, entre los años 1986 y 2000, la infección por rotavirus se ha asociado con 111 millones de episodios de gastroenteritis, 2 millones de hospitalizaciones y 440.000 muertes anuales en niños de menos de 5 años de edad[1]. Las infecciones por rotavirus adquiridas en la comu-

nidad asocian una morbilidad significativa con un impacto importante en términos de costes directos e indirectos[2,3]. Gil y cols.[4] calculan una incidencia anual de hospitalizaciones atribuibles a rotavirus de 1,0 por 1.000 niños ≤5 años de edad y un número anual de días de hospitalización superior a 8.700 en España. Las infecciones nosocomiales por rotavirus constituyen un componente destacado de las infecciones pediátricas adquiridas en el hospital y un problema epidemiológico considerable[5]. Rotavirus se transmite por vía fecal-oral, causando diarrea, vómitos y fiebre, pudiendo llegar a provocar deshidratación[6]. Éste es, por tanto, uno de los aspectos más importantes para ejercer control en el entorno hospitalario. La estacionalidad de las infecciones por rotavirus en climas templados se caracteriza por un predominio en invierno e inicio de la primavera[1,5,7,8]. En 2013 la OMS recomendó la incorporación de la vacunación frente a rotavirus en todos los programas nacionales de inmunización, considerándose prioritaria, particularmente, en países con una elevada tasa de mortalidad asociada a GEA por rotavirus como Sur y Sudeste de Asía y Africa subsahariana[9]. En algunos estados americanos la cobertura vacunal alcanza hasta un 70%[10]. En países europeos varía entre 35% y 85%[11] y concretamente en España la cobertura vacunal es muy irregular en las diferentes comunidades.

El objetivo de este trabajo fue efectuar una estimación de las infecciones por rotavirus, tanto nosocomiales como de adquisición comunitaria, en niños de hasta 5 años en el periodo 2007-2012 en un hospital pediátrico de la Comunidad de Madrid, así como obtener información sobre diversos aspectos epidemiológicos de interés.

MÉTODOS

Se consideraron todas las muestras de heces de pacientes con gastroenteritis aguda (GEA) de hasta 5 años de edad procesadas para detección de antígeno de rotavirus durante el periodo 2007-2012 en el Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, de Madrid. El Hospital atiende población hasta los 18 años. Los pacientes incluidos en el estudio fueron tanto pacientes ingresados como atendidos en el Servicio de Urgencias, en Consultas así como procedentes de Unidades de Atención Primaria. La detección de antígeno se realizó mediante prueba rápida inmunocromatográfica para la doble detección cualitativa de rotavirus y adenovirus en un extracto único de heces (VIKIA® Rota-Adeno bioMeriéux, Marcy-l´Etoile, France). Considerando que la diarrea por rotavirus persiste durante 3-8 días, pero que puede prolongarse por 22 días y que en niños pequeños su duración puede ser mayor que en niños de superior edad[12], se definen episodios diferentes de GEA por rotavirus cuando transcurren no menos de 30 días entre dos detecciones de antígeno de rotavirus.

Se establecieron las siguientes definiciones:

- Infección comunitaria: aquella cuyos síntomas aparecen dentro de las primeras 48 horas después de la hospitalización del paciente y sin constancia de una hospitalización en las 4 semanas previas.
- Infección nosocomial: aquella cuyos síntomas aparecen al menos 48 horas después de la hospitalización del paciente.

La tasa de infección por rotavirus para cada año del periodo de estudio se calculó expresada en función del número de pacientes con GEA por rotavirus de la presente serie por 10.000 estancias hospitalarias.

El acceso a los datos de las historias clínicas ha seguido los protocolos establecidos en nuestra institución sanitaria.

RESULTADOS

Entre 2007-2012, en el Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, de Madrid, fueron procesadas para detección de antígeno de rotavirus 4.590 muestras de heces de pacientes con GEA de hasta 5 años, siendo positivas 808 (18%). Estas 808 muestras positivas correspondieron a 709 pacientes con GEA, 442 varones (62%) y 267 mujeres (38%), de los cuales 340 pacientes (48%) tuvieron infección nosocomial por rotavirus mientras que en 369 (52%) fue de adquisición comunitaria. En el periodo estudiado, 206 pacientes con GEA comunitaria por rotavirus fueron hospitalizados, siendo el número total de pacientes hospitalizados con detección positiva de rotavirus de 546 (77%).

Cuarenta y dos pacientes (12%) con infección nosocomial por rotavirus fueron oncológicos, de los que un 33% adquirieron la infección en la primera semana tras el ingreso hospitalario y un 48% tras una estancia hospitalaria superior a 1 mes.

La distribución de pacientes por año fue de 124 (18%) en 2007, 98 (14%) en 2008, 83 (12%) en 2009, 138 (20%) en 2010, 173 (24%) en 2011 y 96 (14%) en 2012 (Tabla 1). Ocho pacientes (1%) tuvieron más de un episodio de GEA por rotavirus: 5 con dos episodios y 3 con tres episodios. Sólo 2 de los 8 pacientes precisaron un manejo terapéutico de la diarrea por rotavirus consistente en soporte hidroelectrolítico. Seis de los pacientes con más de un episodio de GEA por rotavirus tuvieron una enfermedad onco-hematológica de base (Tabla 2). La figura 1 muestra la tasa de infección nosocomial por rotavirus para cada año estudiado expresada en función del número de pacientes con GEA por rotavirus de nuestra serie por 10.000 estancias hospitalarias. La figura 2 muestra la distribución temporal de los pacientes con infección por rotavirus en el periodo 2007-2012. La figura 3 muestra la distribución por edad de los pacientes con GEA por rotavirus en el periodo 2007-2012. Un 86% de pacientes con GEA por rotavirus fueron pacientes de hasta 1 año de edad. La mediana de edad de los pacientes fue de 11 meses (rango: 9 días-5 años).

Un 89% (715/808) de las heces que fueron positivas para detección de antígeno de rotavirus se acompañaron de

TABLA 1. Muestras estudiadas y distribución de pacientes con GEA por rotavirus en el periodo 2007-2012

	Muestras con petición de detección de rotavirus	Muestras con detección positiva de rotavirus	Pacientes con GEA por rotavirus	N	C
2007	645	127	124	52 (42%)	72 (58%)
2008	728	103	98	51 (52%)	47 (48%)
2009	679	92	83	37 (45%)	46 (55%)
2010	845	157	138	71 (52%)	67 (49%)
2011	921	204	173	85 (49%)	88 (51%)
2012	772	125	93	44 (47%)	49 (53%)
2007-2012	4.590	808	709	340 (48%)	369 (52%)

GEA: gastroenteritis aguda; N: nosocomial; C: comunitario.

TABLA 2. Pacientes con más de un episodio de GEA por rotavirus en el periodo 2007-2012

	Paciente	Edad (meses)	Enfermedad de base/diagnóstico	Actitud terapéutica frente a GEA por rotavirus
2007	1	5	Eritrodermia ictiosiforme congénita	–
2009	2	5	Displasia hemisferio cerebral derecho	–
2010	3	12	LLA-pro B	–
	4	12	Meduloblastoma nodular grado IV	–
	5	12	Distensión abdominal con íleo paralítico	Sueroterapia
2011	6	4	Inmunodeficiencia combinada severa	Sueroterapia
	7	12	LLA-B	–
	8	9	Histiocitosis de Langerhans multisistémica	–

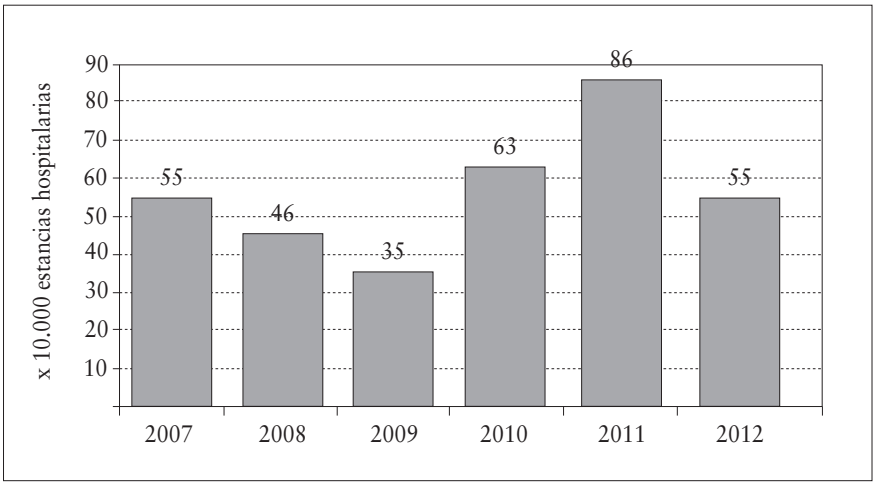

FIGURA 1. Tasa de infección nosocomial por rotavirus para cada año del periodo 2007-2012 expresada en función del número de pacientes con GEA por rotavirus por 10.000 estancias hospitalarias.

solicitud de otra determinación (exceptuando la detección de antígeno de adenovirus, determinada simultáneamente con la de rotavirus): coprocultivo (650 pacientes), parásitos (111 pacientes) y detección de toxina de *Clostridium difficile* (13 pacientes). En un 7% (54/808) de las muestras positivas para rotavirus hubo una detección simultánea de éste y otros patógenos entéricos correspondientes a 51 pacientes: 33 pacientes con detección de antígeno de adenovirus, 8 pacientes con aislamiento de *Salmonella* spp., 8 pacientes con aislamiento de *Campylobacter* spp., 1 paciente con detección de parásitos (quistes de *Giardia lamblia* y de *Entamoeba coli*) y 1 paciente de 5 años de edad con detección de toxina de *C. difficile*. Un 45% de los pacientes con coinfección tuvieron infección nosocomial por rotavirus. Cuando se detectó la implicación de rotavirus conjuntamente con otro agente etiológico de GEA, hasta en un 65% de las muestras (35/54) hubo detección de rotavirus y adenovirus.

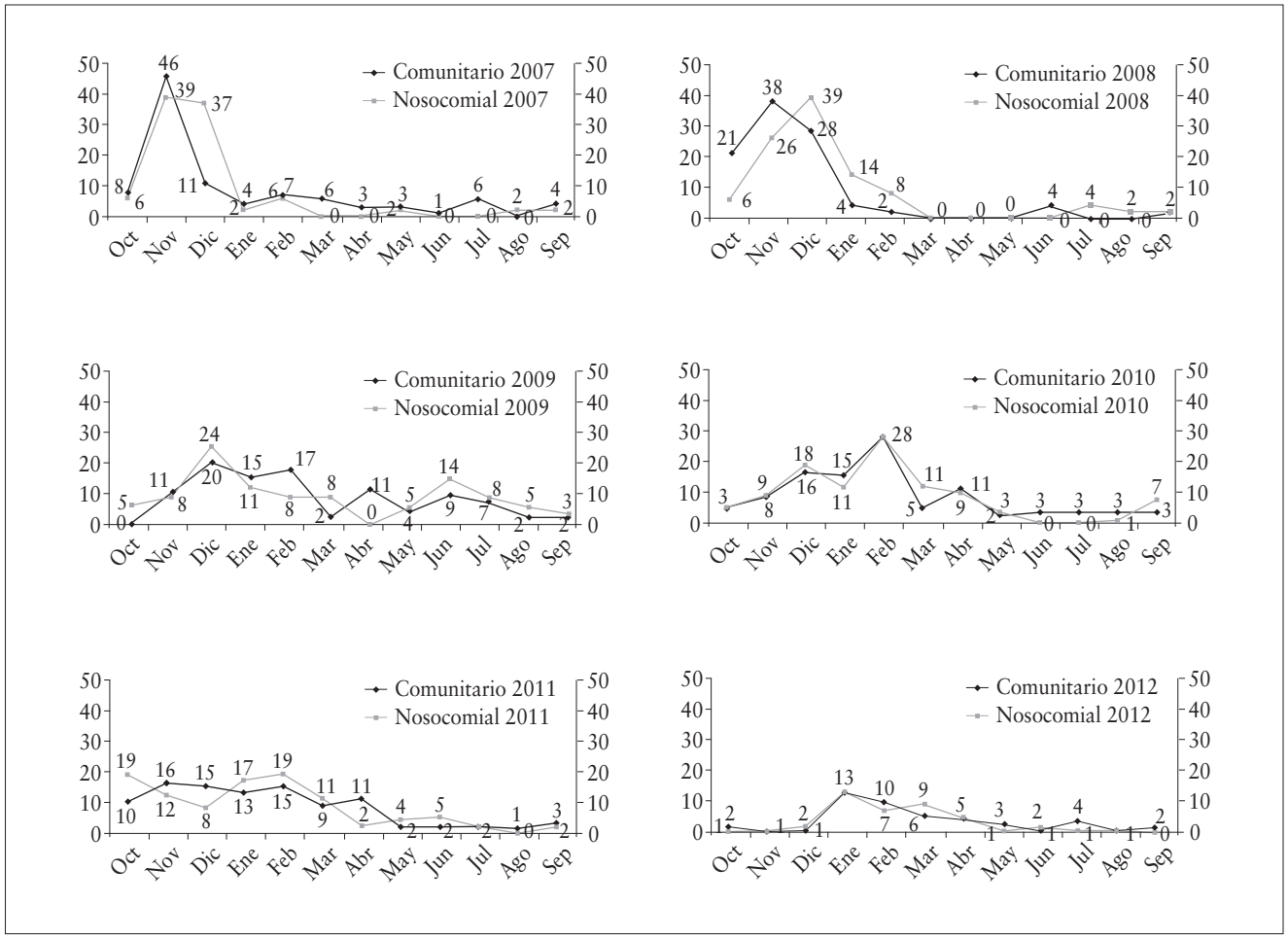

FIGURA 2. Distribución temporal de los pacientes con infección por rotavirus en el periodo 2007-2012.

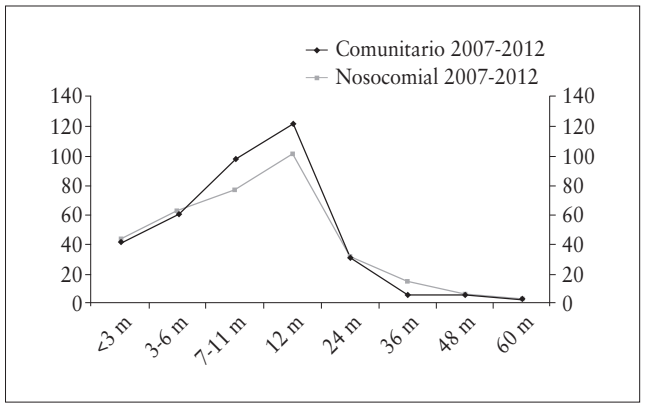

FIGURA 3. Distribución por edad de los pacientes con GEA por rotavirus en el periodo 2007-2012.

DISCUSIÓN

Rotavirus es responsable de un elevado porcentaje de gastroenteritis aguda (GEA) en niños de hasta 5 años de edad en Europa[3]. En una revisión pediátrica europea del año 2006, Gleizes y cols.[5] refirieron que rotavirus es el principal agente etiológico de la diarrea pediátrica nosocomial (31-87%). En el presente estudio, las infecciones nosocomiales por rotavirus constituyeron un elevado porcentaje (48%) de los pacientes diagnosticados de GEA por rotavirus, tanto si se considera el periodo 2007-2012 como si analizamos cada año individualmente. Frente a trabajos retrospectivos como el presente estudio, los trabajos prospectivos proporcionan estimaciones más fiables. Sin embargo, en estudios con ese diseño existe, asimismo, una amplia variación en las tasas de infección por rotavirus de adquisición nosocomial, posiblemente debido a variaciones metodológicas[13]. Festini y cols.[10] comunicaron, en un trabajo multicéntrico prospectivo, una incidencia total de infección nosocomial por rotavirus del 5,3%. Gutiérrez-Gimeno y cols.[7], en un estudio multicéntrico y prospectivo entre 2006 y 2007, refirieron que un 34,3% de las gastroenteritis agudas por rotavirus diagnosticadas fueron de adquisición nosocomial. En la revisión de 2006, anteriormente citada, Gleizes y cols.[5] comunicaron datos de incidencia de infección nosocomial por rotavirus que oscilaron entre 0,3-27,7% de todas las admisiones hospitalarias.

El importante porcentaje de infección nosocomial por rotavirus detectado en esta serie condujo a considerar la

posible contribución de la infección asintomática nosocomial por rotavirus[14-16] y la importancia de este grupo de pacientes en la cadena de transmisión de la infección al no ser habitualmente objeto de medidas de aislamiento entérico. Gleizes y cols.[5] cifraron en un 18-39% los casos de infección asintomática nosocomial por rotavirus. El 12% de los pacientes con GEA nosocomial por rotavirus correspondieron en el presente estudio a pacientes oncológicos. Se ha identificado un estado de inmunodeficiencia severa como un factor de riesgo, entre otros, para la infección nosocomial por rotavirus, no sólo por constituir una situación predisponente, sino también por la prolongación hospitalaria que lleva implícita[17]. Existe una estrecha vinculación entre la duración de la hospitalización y el número de infecciones nosocomiales, de origen viral o bacteriano, comunicándose un aumento de la tasa de infección nosocomial por rotavirus de hasta un 70% si el paciente es hospitalizado por más de 6 días[14]. Nuestro centro es un referente nacional en la especialidad de Oncohematología pediátrica por lo que la población pediátrica oncológica es numerosa y con un curso alargado de hospitalización. En este sentido, en los pacientes oncológicos de la presente serie, parecieron perfilarse dos periodos críticos para la adquisición nosocomial de rotavirus, uno precoz (primera semana tras el ingreso), probablemente relacionado con el inicio de la terapia que genera un estado inmunosupresor, y otro periodo (más allá de un mes tras el ingreso) asociado a la prolongación de la estancia hospitalaria. Además, el periodo de excreción viral en el paciente inmunocomprometido es más prolongado[18,19], redundando en su papel como importante vector de transmisión y, consecuentemente, en su posible contribución, al menos en parte, al relevante porcentaje de infección nosocomial por rotavirus detectado.

En el presente estudio, el número de pacientes con infección por rotavirus de adquisición comunitaria que ingresaron en el hospital fue importante, con el presumible impacto en los costes médicos totales. Algunos trabajos han documentado una variabilidad importante en el porcentaje de admisión hospitalaria por rotavirus. Giaquinto y cols.[20] estimaron, en un estudio prospectivo europeo en menores de 5 años, porcentajes de hospitalización de niños con GEA por rotavirus variables entre un 10,4% en Alemania y un 36,0% en Suecia en 2004-2005. Gil de Miguel y cols.[21] estimaron en 1999 y 2000 un 47% de casos de hospitalización por GEA, posteriormente confirmada debida a rotavirus referido al total de hospitalizaciones por GEA en niños de igual edad que en el presente estudio y pertenecientes a la Comunidad de Madrid. En este sentido, hay que realizar una consideración especial sobre los potenciales beneficios que un programa de vacunación podría ejercer, entre otros aspectos, en la incidencia de admisiones hospitalarias atribuibles a rotavirus. Díez-Domingo y cols.[22] desarrollaron un modelo por el que estimaron que un programa de vacunación universal frente a rotavirus con RotaTeq® (asumiendo una cobertura del 90%) podría reducir la carga asistencial de GEA por rotavirus un 75% en España, incluyendo la prevención de 10.981 hospitalizaciones (-76%), en concordancia con otros países europeos y con Estados Unidos[23,24]. Vesikari y cols.[11] comunicaron que la vacuna pentavalente frente a rotavirus redujo la incidencia de las hospitalizaciones asociadas a GEA por rotavirus.

Las infecciones por rotavirus son marcadamente estacionales, con un pico epidémico en los meses más fríos en las regiones templadas. En España la actividad de rotavirus se concentra, principalmente, en noviembre-febrero con máximos de circulación en noviembre y diciembre[25]. Estudios europeos, como el primer grupo de trabajo para el seguimiento de rotavirus (EuroRotaNet)[26] refirieron, durante 2005-2008, un máximo en la incidencia de la infección por rotavirus (25,6%) en enero correspondiente a España, siendo el más precoz en un patrón caracterizado por un desplazamiento de Sur a Norte de Europa. Los resultados en la presente serie también mostraron, en el primer año estudiado (2007), ese patrón estacional típico relacionado con el periodo más frío; sin embargo a partir del año 2007 se observó un desplazamiento hacia marzo, abril y mayo, incluso sin evidencia clara de un pico epidémico en 2011 y 2012. El número anual de pacientes con GEA por rotavirus se mantuvo estable pero su distribución pareció hacerse más regular, reflejando una transmisión de rotavirus más sostenida. Cilla y cols.[27] observaron también cambios importantes en el patrón estacional. A diferencia del presente trabajo, se produjo una transición desde una estacionalidad poco acusada con picos en verano y otoño, en un primer periodo de estudio (1984-1990), a un patrón típico de circulación con un pico de actividad en invierno en una segunda etapa (1991-1997). Estas modificaciones fueron discutidas a la luz de una mejora en el tratamiento del agua de consumo público. En el presente estudio, se desconoce el motivo subyacente. Una posible explicación pudiera ser la acción de la mencionada vacuna frente a rotavirus (Rotarix® y RotaTeq®, comercializadas en España desde julio de 2006 y enero de 2007, respectivamente). Sin embargo, dado que no está financiada por el Sistema Nacional de Salud de nuestro país, no se dispone de datos oficiales sobre su cobertura actual. No obstante, Gil-Prieto y cols.[25] refirieron una cobertura vacunal del 19% en 2007 en España según datos obtenidos de Datos Territoriales IMS HEALTH SA 2007; 2008 *(Intercontinental Marketing Services, Madrid, Spain)*. Hernández Pascual y cols.[28] comunicaron una cobertura vacunal frente a rotavirus del área 8 de la Comunidad de Madrid del 15,6% entre el 1 de septiembre de 2006 y el 20 de octubre de 2007, con un incremento en su uso a partir de junio de 2007. Es interesante, hasta conocer la causa última, la consideración de los resultados obtenidos ya que una transmisión de rotavirus sostenida obligaría a adaptar la planificación de las

medidas preventivas instauradas en nuestra institución a una situación de alerta activa en cualquier época del año.

Independientemente de las variaciones anuales del patrón estacional comentadas, se observó que la distribución temporal de los casos nosocomiales y de adquisición comunitaria de GEA por rotavirus mantuvo un paralelismo en todos los años estudiados. Esta observación podría responder a los hallazgos de estudios que apoyan la hipótesis de que la infección por rotavirus de adquisición hospitalaria está causada por los mismos serotipos circulantes en la comunidad[13,29]. Pero, además, este comportamiento de la dinámica de rotavirus debe ser discutido desde otro aspecto relativo a la circulación simultánea con otros agentes virales responsables, asimismo, de patología pediátrica: Virus Respiratorio Sincitial (VRS) y virus Influenza[14,30]. Gleizes y cols.[5] expusieron que los datos de estacionalidad de las infecciones nosocomiales por rotavirus mostraron un pico temprano en Francia y Polonia (diciembre y enero, respectivamente) y que este hecho podría ser explicado por una adquisición de la infección por rotavirus tras la hospitalización por VRS o virus Influenza. Frühwirth y cols.[31] indicaron, en un estudio pediátrico europeo, que las enfermedades del tracto respiratorio son, junto con las anomalías congénitas y las complicaciones perinatales, responsables de la hospitalización primaria de pacientes que durante la hospitalización adquirieron infección nosocomial por rotavirus. Estas observaciones podrían aplicarse a las infecciones nosocomiales por rotavirus en el presente trabajo dada la concordancia entre los patrones epidémicos de infección nosocomial y comunitaria. Sería muy interesante su confirmación estudiando la circulación de VRS y virus Influenza en el periodo considerado e incluso ver si el patrón de circulación de VRS/virus Influenza experimenta un desplazamiento temporal, como el observado en el caso de rotavirus. Hasta un 15% de pacientes con GEA nosocomial por rotavirus en el presente trabajo tuvieron una determinación previa de VRS/virus Influenza.

En el presente estudio la mayoría de las infecciones por rotavirus tuvieron lugar antes del año de vida (86%) en concordancia con otros trabajos[25]. Esta observación cuestiona si el estudio de heces debiera priorizarse en pacientes con GEA mayores de un año, hacia otros enteropatógenos, como más probables agentes etiológicos de diarrea aguda. Por otra parte, sí se encontraron discrepancias respecto a otros estudios[2,15,16,32] en que las infecciones comunitarias por rotavirus fueron, en dicha franja de edad, más numerosas que las infecciones nosocomiales. Este hallazgo parece contradecir la idea de la edad como un factor de riesgo importante para la adquisición de infección hospitalaria por rotavirus. Hay estudios que sugieren un efecto protector de la lactancia materna, disminuyendo la incidencia de infección nosocomial por rotavirus[33,34]. En el presente estudio, un 15% de los pacientes menores de 1 año con infección nosocomial por rotavirus fueron menores de 3 meses. Esta protección podría explicar, al menos en parte, los resultados obtenidos.

El pequeño número de pacientes con GEA por rotavirus con detección, además, de un agente bacteriano contribuyó a pensar que la etiología viral de la diarrea pudiera ser predominante en la edad infantil. Se observó que la detección conjunta de antígeno de rotavirus y de adenovirus fue la combinación mayoritaria en aquellas muestras de heces con detección positiva de rotavirus y aislamiento y/o identificación de otros agentes etiológicos de GEA. En un estudio pediátrico entre 2005 y 2006, Koh y cols.[35] hallaron esta combinación como la segunda en incidencia (4,5%). Sería interesante conocer si las coinfecciones en la diarrea pediátrica están asociadas a una presentación clínica más severa, como estimaron Valentini y cols.[38] en un reciente estudio prospectivo. Éste y otros aspectos del presente trabajo requerirían el diseño de un estudio de carácter prospectivo, lo que contribuiría, además, a conocer la verdadera incidencia de la infección por rotavirus en la población pediátrica estudiada.

Como consideración final, la elevada incidencia de diarrea nosocomial por rotavirus documentada en este trabajo y su constancia a lo largo del periodo estudiado, a pesar de los protocolos de prevención de transmisión de rotavirus en este centro, aporta información que puede ser útil además para la valoración de la introducción de la inmunización frente a rotavirus en el calendario vacunal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Parashar UD, Hummelman EG, Bresee JS, et al. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. Emerg Infect Dis. 2003; 9: 565-72.
2. Forster J, Guarino A, Parez N, et al. Hospital-based surveillance to estimate the burden of rotavirus gastroenteritis among european children younger than 5 years of age. Pediatrics. 2009; 123: e393-400.
3. Van Damme P, Giaquinto C, Huet F, et al., on behalf of the REVEAL study group. Multicenter prospective study of the burden of rotavirus acute gastroenteritis in Europe, 2004-2005: The REVEAL study. J Infect Dis. 2007; 195(Supp-1): S4-16.
4. Gil A, Carrasco P, Jiménez R, et al. Burden of hospitalizations attributable to rotavirus infection in children in Spain, period 1999-2000. Vaccine. 2004; 22: 2221-25.
5. Gleizes O, Desselberger U, Tatochenko V, et al. Nosocomial rotavirus infection in European countries. A review of the epidemiology, severity and economic burden of hospital-acquired rotavirus disease. Pediatr Infect Dis J. 2006; 25: S12-21.
6. Barnes GL, Callaghan SL, Kirkwood CD, et al. Excretion of serotype G1 rotavirus strains by asymptomatic staff: a possible source of nosocomial infection. J Pediatric. 2003; 142: 722-5.
7. Gutiérrez-Gimeno MV, Martín-Moreno JM, Díez-Domingo J, et al. Nosocomial rotavirus gastroenteritis in Spain. A multicenter prospective study. Pediatr Infect Dis J. 2010; 29: 23-7.
8. López-de-Andrés A, Jiménez-García R, Carrasco-Garrido P, et al. Hospitalizations associated with rotavirus gastroenteritis in Spain, 2001-2005. BMC Public Health. 2008; 8: 109-15.

9. World Health Organization. Rotavirus vaccines. WHO position paper. Wkly Epidemiol Rec 2013; 88: 49-64.
10. Festini F, Cocchi P, Mambretti D, et al. Nosocomial rotavirus gastroenteritis in pediatric patients: a multi-center prospective cohort study. BMC Infect Dis. 2010; 10: 235-42.
11. Vesikari T, Sutherland D. Report of the ´European expert meeting on rotavirus vaccination´, Tampere, Finland, 19-20 May 2009. Vaccine. 2009; 27: 7222-7.
12. World Health Organization. Generic protocols for hospital-based surveillance to estimate the burden of rotavirus gastroenteritis in children. Disponible en: http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF02/www698.pdf
13. Chandran A, Heinzen RR, Santosham M, et al. Nosocomial rotavirus infections: a systematic review. J Pediatr. 2006; 149: 441-7.
14. Maille L, Beby-Defaux A, Bourgoin A, et al. Infections nosocomiales à rotavirus et à virus respiratoire syncytial en milieu pédiatrique: étude sur une période de 2 ans. Ann Biol Clin. 2000; 58: 601-6.
15. Román Riechmann E, Wilhelmi de Cal I, Cilleruelo Pascual ML, et al. Gastroenteritis aguda nosocomial e infección asintomática por rotavirus y astrovirus en niños hospitalizados. An Pediatr (Barc). 2004; 60: 337-43.
16. Moreira LLL, Netto EM, Nascimento-Carvalho CM. Risk factors for nosocomial rotavirus infection in a paediatric hospital: the potential role for rotavirus vaccine use. Vaccine. 2009; 27: 416-20.
17. Aho LS, Simon I, Bour JB, et al. Epidemiology of viral nosocomial infections in pediatrics. Pathol Biol (Paris). 2000; 48: 885-92.
18. Saulsbury FT, Winkelstein JA, Yolken RH. Chronic rotavirus infection in immunodeficiency. J Pediatr. 1980; 97: 61-5.
19. Mori I, Matsumoto K, Sugimoto K, et al. Prolonged shedding of rotavirus in a geriatric inpatient. J Med Virol. 2002; 67: 613-5.
20. Giaquinto C, Van Damme P, Huet F, et al. Clinical consequences of rotavirus acute gastroenteritis in Europe, 2004-2005: the REVEAL study. J Infect Dis. 2007; 195: S26-35.
21. Gil de Miguel A, Carrasco Garrido P, Esteban Hernández J, et al. Ingresos hospitalarios atribuibles a rotavirus en niños de la Comunidad de Madrid, período 1999-2000. An Pediatr (Barc) 2006;64:530-5
22. Diez-Domingo J, Suriñach NL, Alcalde NM, et al. Burden of paediatric rotavirus gastroenteritis (RVGE) and potential benefits of a universal rotavirus vaccination programme with a pentavalent vaccine in Spain. BCM Public Health. 2010; 10: 469-74.
23. Braeckman T, Van Herck K, Meyer N, et al., on behalf of the RotaBel study group. Effectiveness of rotavirus vaccination in prevention of hospital admissions for rotavirus gastroenteritis among young children in Belgium: case-control study. Br Med J. 2012; 345: e4752-8.
24. Wang FT, Mast TC, Glass RJ, et al. Effectiveness of the pentavalent rotavirus vaccine in preventing gastroenteritis in the United States. Pediatrics. 2010; 125: e208-13.
25. Gil-Prieto R, San Martín M, López de Andrés A, et al. Hospital-acquired rotavirus infections in Spain over a ten-year period (1998-2007). Hum Vaccin. 2009; 5: 748-53.
26. Iturriza-Gómara M, Dallman T, Bányai K, et al. Rotavirus surveillance in Europe, 2005-2008: web-enabled reporting and real-time analysis of genotyping and epidemiological data. J Infect Dis 2009;200:S215-221
27. Cilla G, Pérez-Trallero E, López-Lopategui MC, et al. Incidence, seasonality and serotypes of rotavirus in Gipuzkoa (Basque Country), Spain. A 14-year study. Epidemiol Infect. 2000; 125: 677-83.
28. Hernández Pascual M, Ruiz Serrano A, Rodríguez Ortiz de Salazar MI, et al. Cobertura vacunal frente al rotavirus en la población infantil del área 8 de la Comunidad de Madrid. Vacunas. 2008; 9: 117-20.
29. Smith MJ, Clark HF, Lawley D, et al. The clinical and molecular epidemiology of community- and healthcare-acquired rotavirus gastroenteritis. Pediatr Infect Dis J. 2008; 27: 54-8.
30. Luquero F, Eiros J, Sánchez-Padilla E, et al. Rotavius in Spain (2000-2004): a predictive model for a surveillance system. Euro Surveill. 2007; 12: 686.
31. Frühwirth M, Heininger U, Ehlken B, et al. International variation in disease burden of rotavirus gastroenteritis in children with community- and nosocomially acquired infection. Pediatr Infect Dis J. 2001; 20: 784-91.
32. Ogilvie I, Khoury H, Goetghebeur MM, et al. Burden of community-acquired and nosocomial rotavirus gastroenteritis in the pediatric population of Western Europe: a scoping review. BMC Infect Dis. 2012; 12: 62-75.
33. Gianino P, Mastretta E, Longo P, et al. Incidence of nosocomial rotavirus infections, symptomatic and asymptomatic, in breast-fed and non-breast-fed infants. J Hosp Infect. 2002; 50: 13-7.
34. Mastretta E, Longo P, Laccisaglia A, et al. Effect of Lactobacillus GG and breast-feeding in the prevention of rotavirus nosocomial infection. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2002; 35: 527-31.
35. Koh H, Baek SY, Shin JII, et al. Coinfection of viral agents in korean children with acute watery diarrhea. J Korean Med Sci. 2008; 23: 937-40.
36. Valentini D, Vittucci AC, Grandin A, et al. Coinfection in acute gastroenteritis predicts a more severe clinical course in children. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2013; 31 (Epub ahead of print).

Agenesia de la vena cava inferior

A. de Blas Zapata, C. Pérez-Caballero Macarrón, A. Coca Pérez, E. Álvarez Rojas, J.L. Vázquez Martínez

Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid.

RESUMEN

La agenesia de la vena cava inferior, especialmente de su segmento infrarrenal, es una patología excepcional, diagnosticándose normalmente de forma casual. Se ha postulado su origen en relación con una trombosis en el periodo intrauterino más que con una verdadera malformación congénita. La sintomatología depende de la formación de colaterales que, a su vez, se relaciona con una trombosis venosa profunda. Presentamos el caso de una niña de 13 años que consulta por dolor y tumefacción de miembros inferiores de 4 días de evolución, con edema bilateral que deja fóvea en ambas extremidades inferiores. Se realizó ecografía doppler, visualizándose trombosis venosa profunda bilateral, tras lo cual se completó el estudio de imagen mediante TAC observándose una ausencia de vena cava inferior con formación de abundantes colaterales. Se inició tratamiento anticoagulante con mejoría de la sintomatología, manteniéndose dicho tratamiento en el momento actual tres meses después.

Palabras clave: Hipoplasia vena cava; Trombosis venosa profunda.

ABSTRACT

Agenesis of the inferior vena cava, especially of the infrarenal segment, is exceptional. Is commonly reported as a fortuitous finding. This condition is thought to result from thrombosis during gestation rather than from a true congenital malformation. Agenesis of the inferior vena cava can be associated with symptoms resulting from the formation of collaterals, which in turn relates to venous thrombosis deep. In young patients with thrombosis idiopathic deep vein should be CT or angiography to rule out anatomical abnormalities of the vena cava.

We present a case of a girl of 13 years of age with a 4-day history of pain and swelling of lower limbs associated with dilated abdominal wall veins. Doppler ultrasound is performed and demonstrated bilateral deep venous thrombosis. The study of image was broader and observed the absence of inferior vena cava with formation of abundant collateral. We started on anticoagulant treatment that stands up to the present time.

Key words: Vena cava hypoplasia; Deep venous thrombosis.

INTRODUCCIÓN

Las anomalías congénitas de la vena cava inferior (VCI) son infrecuentes, siendo su prevalencia del 0,15%[1]. Su diagnóstico se realiza normalmente de forma casual, habiéndose descrito, en pacientes jóvenes, asociado a una trombosis venosa profunda idiopática. Presentamos el caso de una paciente que presentó un episodio de trombosis venosa profunda bilateral a nivel ilíaco secundaria a una hipoplasia de la vena cava inferior en su segmento prerrenal.

CASO CLÍNICO

Niña de 13 años de edad que refiere, desde hace cuatro días, lumbalgia y dolor de miembros inferiores, de inicio brusco en cara posterior de pierna derecha, con generalización posterior a ambas extremidades inferiores y región lumbar. En las últimas horas, sensación de tumefacción de extremidades inferiores y clínica de claudicación, acompañándose de hematomas y arañas vasculares sin factor desencadenante. Afebril. No disnea, sin palpitaciones, ni ninguna otra sintomatología. No fumadora. No ingestión de fármacos. No fenómenos trombóticos familiares. A la explo-

Correspondencia: Dra. Ana de Blas Zapata. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Carretera de Colmenar, Km 9,100. 28034 Madrid
E-mail: adeblaszapata@gmail.com
Recibido: Abril 2013

Rev Esp Pediatr 2013; 69(3): 132-134

FIGURA 1.

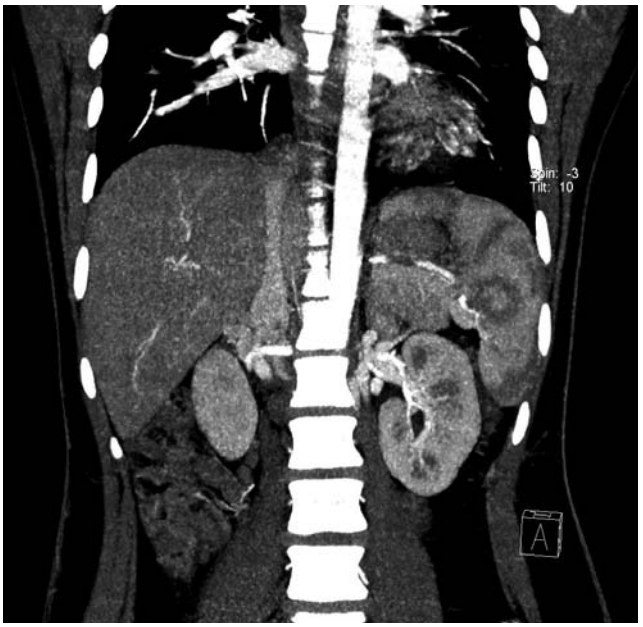

FIGURA 2.

ración presenta un edema bilateral que deja fóvea en ambas extremidades inferiores hasta el tercio medio, acompañándose de arañas vasculares prominentes y hematomas en cara anterior de miembros inferiores y región suprapúbica. Pulsos pedios palpables. Signo de Bragard positivo. Se realizó eco doppler, observándose una trombosis venosa bilateral. En TC toracoabdominal con contraste se objetivó una vena cava filiforme no replecionada compatible con el diagnóstico de hipoplasia de vena cava inferior prehepática. Se observó, asimismo, una circulación colateral venosa asociada al riñón derecho, una vena cava intrahepática normal y una ingurgitación de vena ovárica derecha y de plexos lumbares. Se descartó patología asociada en el resto del estudio de imagen (TC craneal con contraste y ecocardiografía normales, eco doppler transcraneal negativo para shunt derecha izquierda). Se realizó estudio de trombofilia (homocisteína, antitrombina III, proteína C, resistencia a la proteína C activada, proteína S libre, anticuerpos anticardiolipínicos inmunoglobulinas G y M, A2 antiplasmina, plasminógeno y fibrinógeno), que resultó normal. Se inició tratamiento anticoagulante con heparina en perfusión, sustituyéndose posteriormente por acenocumarol y medias de compresión. Tres meses después la paciente permanece en tratamiento anticoagulante sin reaparición de la sintomatología.

COMENTARIOS

La trombosis venosa profunda es consecuencia de la interacción entre factores congénitos y adquiridos (estasis venosa, daño pared vascular, alteraciones de la coagulación, etc.). Su incidencia estimada es de 70 casos por 100.000 habitantes/año. La ausencia congénita de la vena cava inferior podría ser un factor etiológico de la trombosis venosa profunda al no drenar adecuadamente las extremidades inferiores mediante el sistema de la vena ácigos[2]. Son escasas las publicaciones de pacientes pediátricos con trombosis venosa profunda como primera manifestación de hipoplasia de vena cava, habiéndose descrito casos similares en adultos asociados, la mayoría, con factores de riesgo procoagulantes.

La VCI se desarrolla entre la cuarta y octava semana de gestación, coincidiendo con el desarrollo de múltiples órganos (bazo, hígado, corazón y pulmones). Su desarrollo normal se compone de cuatro segmentos principales: porción hepática, suprarrenal, renal e infrarrenal, siendo esta última, como en el caso de nuestra paciente, la más frecuentemente afectada. La etiología es desconocida siendo la hipótesis de una trombosis intraútero aislada, que provoque la regresión y, por lo tanto, la desaparición de la VCI la más aceptada[3]. Es característico el desarrollo de una circulación colateral a través de las venas toraco-lumbares, pélvicas y abdominales, que ocasionen sintomatología en el tórax, el hipogastrio, la zona lumbar y genital, previa a la típica de la trombosis venosa profunda de los miembros inferiores[4].

Suele cursar de manera asintomática, diagnosticándose de manera casual o durante el estudio etiológico de una trombosis venosa profunda en un paciente joven[5]. El diagnóstico es clínico-radiológico, siendo la tomografía computarizada con contraste o la angio-RM la técnica diagnóstica de elección, empleándose la angiografía como prueba diagnóstica de confirmación[2]. La ultrasonografía únicamente es útil para el diagnóstico de trombosis venosa profunda

con método doppler, al no permitir un examen preciso de las venas abdominales.

El tratamiento es sintomático, con terapia anticoagulante para prevenir fenómenos trombóticos, con una duración mínima de 6 meses, al persistir el principal factor desencadenante de la trombosis. El pronóstico suele ser favorable. Como opción terapeútica definitiva, se ha descrito el tratamiento quirúrgico mediante la reconstrucción vascular, existiendo pocas evidencias de su eficacia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ruggeri M, Tosetto A, Castaman G, et al. Congenital absence of the inferior vena cava: a rare risk factor for idiopathic deep-vein thrombosis. Lancet. 2001; 10: 357-441.
2. Raposo Rodríguez L, Recio Rodríguez M, Álvarez Moreno E, et al. Agenesis of the infrarenal inferior vena cava with thrombosis of the renal vein in a foetus: a case report. Radiologia. 2012; 54: 457-61.
3. Nseir W, Mahamid M, Abu-Rahmeh Z, et al. Recurrent deep venous thrombosis in a patient with agenesis of inferior vena cava. Int J Gen Med. 2011; 4: 457-9.
4. Evanchuk DM, Von Gehr A, Zehnder JL. Superficial venous thrombosis associated with congenital absence of the inferior vena cava and previous episode of deep venous thrombosis. Am J Hematol. 2008; 83: 250-2.
5. García-Fuster MJ, Forner MJ, Flor-Lorente B, et al. Inferior vena cava malformations and deep venous thrombosis. Rev Esp Cardiol. 2006; 59: 171-5.

Atresia gástrica: aportación de un caso

N. Bernal[1], A. Moreno[2], R. Llorens[2]

[1]*Hospital Dr. Manuel Gea de Torrevieja, Alicante.*
[2]*Sección de Radiología Pediátrica. Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia.*

RESUMEN

La atresia gástrica es una rara entidad del tracto gastrointestinal. La clínica de vómitos no biliosos persistentes e intolerancia alimenticia obligan a descartar patología obstructiva alta.

La prueba diagnóstica de elección es la radiografía simple abdominal con representación exclusiva de la cámara gástrica sin visualizar aireación distal.

Presentamos a un recién nacido con sospecha clínica prenatal de obstrucción digestiva alta, confirmando atresia gástrica.

Palabras clave: Obstrucción gástrica; Atresia pilórica.

ABSTRACT

Gastric atresia is a rare entity of gastrointestinal tract. The clinical features of persistent nonbilious vomiting and feeding intolerance require dismissing a proximal intestinal obstruction.

The gold standard diagnosis test is an abdominal x-ray; it shows the single gastric bubble without any distal gas.

We write about a newborn that suspect in prenatal studies an outlet bowel obstruction and confirm in the neonatal period a gastric atresia.

Key words: Gastric outlet obstruction; Pyloric atresia.

INTRODUCCIÓN

Los vómitos son un síntoma frecuente, pero inespecífico, en la edad pediátrica. Sin embargo, cuando aparecen en el periodo neonatal obliga a descartar patología congénita intestinal. La atresia gástrica no es la primera entidad a pensar ante un recién nacido con vómitos, pero las características no biliosas del mismo y las pruebas de imagen son tan particulares, que rápidamente el diagnóstico queda establecido.

La radiografía simple de abdomen es la prueba diagnóstica de elección y el signo de la burbuja única puede ser considerado hallazgo patognomónico de atresia gástrica.

CASO CLÍNICO

Varón recién nacido a término (38+1 semana gestacional) con antecedente en ecografía prenatal de polihidramnios y sospecha de estenosis hipertrófica de píloro.

A las 6 horas de vida ingresa en la unidad neonatal de nuestro Hospital por intolerancia digestiva mantenida. Se le realiza, a pie de incubadora, ecografía abdominal (Fig. 1) ante la patología sospechada prenatalmente, visualizando un estómago grande y un píloro de tamaño y grosor dentro de la normalidad. Posteriormente, la radiografía simple de abdomen (Fig. 2) muestra una única burbuja aérea central que corresponde a una cámara gástrica dilatada, sin aireación distal, por lo que los hallazgos son compatibles con obstrucción intestinal alta, tipo atresia antropilórica.

Se interviene quirúrgicamente, a las 24 horas de vida, con el diagnóstico final de atresia membranosa antropilórica, lo cual se confirma por el departamento de Anatomía Patológica.

El control radiológico realizado tras la cirugía (Fig. 3) permite visualizar la aireación de las asas intestinales.

COMENTARIOS

La atresia pilórica es una causa infrecuente de obstrucción intestinal alta en el periodo neonatal (1%), con una incidencia de 1:100.000 recién nacidos vivos[2-5]. Su presentación clínica es de vómitos de características no biliosas e intolerancia digestiva, lo que nos obliga a descartar una amplia lista de pato-

Correspondencia: Dra. Natalia Bernal Garnés. C\ Levante, 16 1ºB. 30158 Los Garres, Murcia.
E-mail: tanjaier@gmail.com
Recibido: Abril 2013

Rev Esp Pediatr 2013; 69(3): 135-137

FIGURA 1. Ecografía abdominal: dilatación gástrica y músculo pilórico dentro de la normalidad.

logías obstructivas. Los diagnósticos iniciales suelen desviarse hacia enfermedades más frecuentes pero, por la importante implicación en el tratamiento y la urgencia que supone, la atresia pilórica es una entidad necesaria de conocer.

Las membranas antropilóricas suelen considerarse congénitas, una forma de atresia gástrica, porque muy pocas son adquiridas en neonatos y lactantes[6].

La etiopatogenia no está clara pero se atribuye, actualmente, a una isquemia por oclusiones vasculares durante la vida fetal, siendo menos probable que sea debida a un fallo en la recanalización del tubo digestivo. Apoyando la primera teoría está el hecho de que, en ocasiones, se asocia con atresias a otros niveles intestinales[4-7].

Por otro lado, la atresia gástrica puede presentarse de forma aislada, en formas familiares o asociada a enfermedades genéticas autosómicas recesivas, tales como la epidermólisis bullosa y la aplasia cutis[5,8].

Podemos clasificarla en tres tipos[3,6]:

- Tipo I: atresia incompleta, en la cual existe un diafragma o membrana, generalmente prepilórica, separando el estómago del duodeno. La obstrucción puede ser incompleta, debido a la existencia de una apertura en el centro del diafragma. Es la más frecuente (57%).
- Tipo II: atresia completa, en la que el estómago y el duodeno están conectados por una banda fibrosa (34%).
- Tipo III: atresia completa, sin comunicación entre el estómago y el duodeno (9%).

El diagnóstico prenatal de la obstrucción gástrica puede no ser advertido debido a variaciones en el tamaño del estómago de los fetos normales, produciéndose la sospecha diagnóstica en el tercer trimestre debido a la visualización de polihidramnios y dilatación gástrica en la ecografía[4].

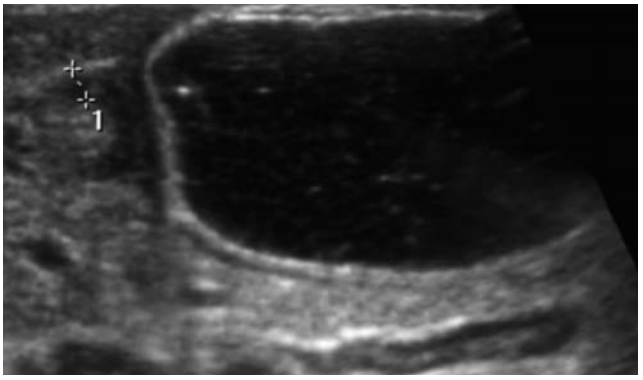

FIGURA 2. Radiografía simple de abdomen: burbuja aérea única.

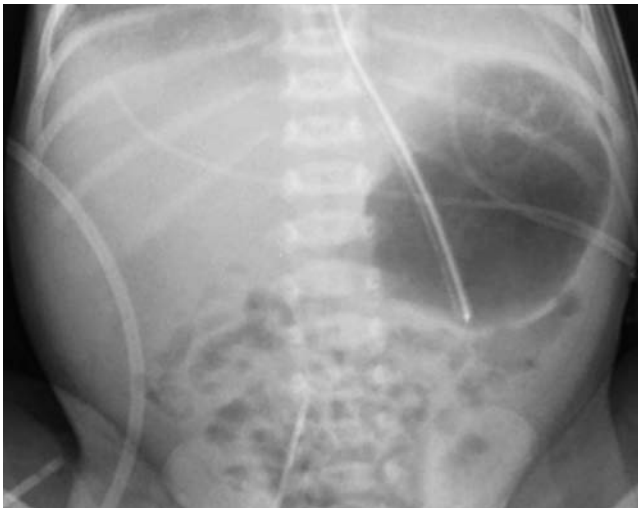

FIGURA 3. Radiografía simple de abdomen: primer control tras cirugía, apreciando aireación de asas intestinales.

En la mayoría de los casos, la obstrucción intestinal puede ser detectada por ecografía prenatal o RM fetal, pero cuando esto no es posible, la presencia de vómitos persistentes e intolerancia alimenticia, con posible aspiración y crisis de cianosis, nos llevan a la realización de estudios de imagen. La única prueba de imagen diagnóstica necesaria es la radiografía simple de abdomen, que muestra una única burbuja aérea central.

En los casos en los que, por las pocas horas de vida, el tránsito intestinal puede ser incompleto, o bien por la descompresión en paciente portador de sonda gástrica y, dada la urgencia quirúrgica, como único estudio complementario podría realizarse el tránsito aéreo provocado (introducción por sonda gástrica de 10-20 ml de aire y observar si se modifica el patrón de aireación intestinal)[9]. La realización de estudios con contraste radiológico son innecesarios y retrasarían el inicio del tratamiento quirúrgico[5].

Una vez confirmada la existencia de una única burbuja, los diagnósticos diferenciales quedarían reducidos a posible

malrotación intestinal (vólvulo de intestino medio) y vólvulo gástrico mesentérico axial[9].

El tratamiento siempre es quirúrgico y urgente. La técnica empleada depende del tipo de atresia gástrica encontrada, y oscila desde la escisión de la membrana antropilórica hasta una gastroduodenostomía[3].

BIBLIOGRAFÍA

1. Brandon F, Weidner W. Antral mucosal membrane. A congenital obstructing lesion of the stomach. AJR. 1972; 114: 386-9.
2. Vinocur D, Lee E, Eisenberg R. Neonatal intestinal obstruction. AJR. 2012; 199: W1-10.
3. Zecca E, Corsello M, Pintus C, et al. Peculiar type I congenital pyloric atresia: a case report. Ital J Pediatr. 2010; 36: 3.
4. Bonin B, Grusin A, Simpson N, et al. Second trimestrer prenatal diagnosis of congenital gastric outlet obstruction. J Ultrasound Med. 1998; 17: 403-6.
5. Berrocal T, Torres I, Gutiérrez J, et al. Congenital anomalies of the upper gastrointestinal tract. Radiographics. 1999; 19: 855-72.
6. Swischuk LE. Radiología en el niño y recién nacido. Madrid: Marbán; 2005. p. 378-9.
7. Wuertenberger H. Gastric Atresia. Arch Dis Child. 1961; 36: 161-3.
8. Fu AC, Hon KL, Choi PC. A neonate with generalized bullae and pyloric atresia. Hong Kong Med J. 2013; 188: e1-2.
9. Maxfield C, Bartz B, Shaffer J. A pattern-based approach to bowel obstruction in the newborn. Ped Radiol. 2013. 43: 318-29.

Infección articular por *Kingella kingae:* alto índice de sospecha y empleo de hemocultivos

B. González Trujillos, M.J. González Abad

Sección de Microbiología, Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid.

RESUMEN

Kingella kingae (K. kingae) es un patógeno emergente responsable de artritis séptica y osteomielitis, principalmente en niños. Constituye parte de la flora comensal del tracto respiratorio superior. La alteración de la mucosa del tracto respiratorio puede favorecer su diseminación a diferentes órganos, especialmente articulaciones y huesos. Sin embargo, este microorganismo podría ser una causa infradiagnosticada ya que su aislamiento directo a partir de medios de cultivo sólidos es difícil. El caso presentado ilustra la superior utilidad de los sistemas de hemocultivos frente a métodos convencionales para el aislamiento de *K. kingae* en líquido sinovial. Su incorporación sistemática podría aumentar el conocimiento de las infecciones por *K. kingae* como consecuencia del incremento significativo del número de casos.

Palabras clave: Artritis séptica; Hemocultivos.

ABSTRACT

Kingella kingae (K. kingae) is an emerging pathogen recognized as a causative agent of septic arthritis and osteomyelitis, primarily in children. *K. kingae* is occasionally found to be a normal inhabitant of the upper respiratory tract. It is believed that damage to the respiratory mucosa allows haematogenous spread to distant organs, especially joints and bones. However this microorganism may be an underdiagnosed cause since direct isolation on solid media is difficult. The case presented shows the superior utility of blood culture systems over conventional culture methods for the isolation of *K. kingae* from synovial fluid. Its routine implementation will increase knowledge of K. kingae infections, by significantly increasing the number of detected cases.

Key words: Septic arthritis; Blood culture bottles.

Correspondencia: Dra. Beatriz González Trujillos. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Avda. Menéndez Pelayo, 65.
28009 Madrid
Recibido: Mayo 2013

Rev Esp Pediatr 2013; 69(3): 138-139

INTRODUCCIÓN

Las infecciones osteoarticulares son frecuentes en el paciente pediátrico, especialmente en los menores de 5 años. Las causas varían según el tipo de infección, edad del paciente o existencia de una patología de base. Deben diagnosticarse de forma precoz y recibir un tratamiento adecuado ya que en caso contrario pueden originar secuelas morfológicas y funcionales[1-3]. Tras la introducción sistemática de la vacuna frente a *Haemophilus influenzae* tipo b, *Kingella kingae (K. kingae)* es, entre los microorganismos Gram negativos, un agente etiológico destacado de las infecciones osteoarticulares en lactantes y niños menores de 3 años[4]. La infección cursa de una manera insidiosa, sin el cuadro clínico clásico de afectación del estado general y sensación de gravedad que pueden originar otros microorganismos. Suele ser monoarticular, siendo las articulaciones más frecuentemente afectadas la rodilla seguida de la cadera. Dada esta baja expresividad clínica, esta etiología puede no ser incluida en el diagnóstico diferencial, lo que dificulta su detección.

CASO CLÍNICO

El caso que ilustra el tema corresponde a un paciente de 1 año de edad que acude al Servicio de Urgencias por un cuadro de inflamación de la rodilla izquierda con fiebre de 38,5°C de 3 días de evolución, rechazo de la bipedestación y de la movilización del miembro inferior izquierdo. Calendario de vacunaciones al día. En cuanto a la analítica del paciente, destaca una velocidad de sedimentación globular (VSG) de 48 mm/h, una proteína C reactiva (PCR) de 5,4 mg/dl y un fibrinógeno de 562 mg/dl. La tabla 1 muestra la evolución de los parámetros analíticos más significativos del paciente. Al pa-

TABLA 1. Evolución de parámetros bioquímicos del paciente caso y del tratamiento antibiótico

	Ingreso 11/09	14/09	17/09	Alta 19/09	24/09	26/09	15/10
Leucocitos (x10³/µl)	8,09	7,62	6,61	8,33	8,4	8,19	10,39
Neutrófilos (x10³/µl)	4,01	3,02	2,06	2,18	2,26	2,01	1,68
VSG (mm/h)	48	31	57	50	44	37	6
PCR (mg/dl)	5,4	6,2	2,2	0,9	11,7*	<0,5	<0,5
PCT (ng/ml)	0,11	0,1					
TRATAMIENTO	Cloxacilina + CTX		CTX + G		Al alta: AMC		

**El paciente está afebril sin signos de infección, clínicamente muestra una clara mejoría. VSG: velocidad de sedimentación globular; PCR: proteína C reactiva; PCT: procalcitonina; CTX: cefotaxima; G: gentamicina; AMC: amoxicilina/ácido clavulánico.*

ciente no se le extrae hemocultivo. Se realiza una artrocentesis obteniéndose líquido sinovial, cuyo recuento leucocitario fue de 107.600/mm³. En la tinción de Gram del líquido sinovial no se observaron microorganismos y su cultivo fue, asimismo, estéril. Sin embargo, la inoculación de esta muestra en vial de hemocultivo para microorganismos aerobios condujo, 3 días más tarde, al aislamiento de *K. kingae*.

DISCUSIÓN

El caso presentado avala el alto índice de sospecha requerido para incluir a *K. kingae* entre los probables agentes etiológicos de la artritis séptica y la necesidad de conocer la metodología microbiológica para su detección. La inoculación directa de muestras de líquido sinovial en diversos medios sólidos, donde sólo pueden acomodarse pequeños volúmenes de líquido, es un procedimiento poco útil en el caso de *K. kingae* debido al efecto bacteriostático ejercido por ciertos factores presentes en estas muestras, como un alto recuento de leucocitos, factores del complemento y anticuerpos, a lo que se suma el bajo inóculo bacteriano en el sitio de la infección. La inoculación del líquido sinovial en viales de hemocultivo es la práctica recomendada ya que aporta un importante volumen de caldo de cultivo enriquecido que diluiría estos factores inhibidores, favoreciendo su aislamiento[4-6]. En nuestro centro hospitalario, en un periodo de 6 años (2007-2012), se contabilizaron 8 aislados de *K. kingae* correspondientes a 8 pacientes, todos menores de 2 años (mediana: 1 año, rango de edad: 10 meses-2 años). Siete de estos aislados se recuperaron sólo a partir de la inoculación de líquido sinovial en vial de hemocultivo, incluido el del caso presentado. Resulta recomendable, además, la extracción de hemocultivos junto con el cultivo de líquido sinovial, ya que parece probable que *K. kingae* alcance la articulación en el transcurso de una bacteriemia transitoria a partir de su área de colonización: orofaringe y tracto respiratorio, atravesando las mucosas cuando éstas se alteran debido a infecciones respiratorias o estomatitis. Sólo a uno de los 8 pacientes comentados con aislamiento de *K. kingae* se le extrajeron hemocultivos de donde se aisló, asimismo, este microorganismo.

Respecto a los parámetros bioquímicos, la PCR es quizás el indicador más sensible de posible artritis séptica[7,8]. En el paciente del caso presentado, desciende marcadamente conforme evoluciona de manera favorable. Otros parámetros, como el número de leucocitos o la VSG, resultan muy inespecíficos para diferenciar convenientemente artritis séptica de otros tipos de inflamación articular. Por lo que respecta a las características del líquido articular, el recuento celular fue claramente superior al punto de corte empleado para establecer que la etiología de la artritis es infecciosa[9]. Otros marcadores bioquímicos sinoviales, como proteínas o ácido láctico, carecen de suficiente sensibilidad y especificidad para su uso rutinario en el diagnóstico diferencial[5].

BIBLIOGRAFÍA

1. Wang CL, Wang SM, Yang YJ, et al. Septic in children: relationship of causative pathogens, complications, and outcome. J Microbiol Immunol Infect. 2003: 36: 41-6.
2. Kaandorp CJ. The outcome of bacterial arthritis: a prospective community-based study. Arthritis Rheum. 1997; 40: 884-95.
3. Raad J, Peacock JE Jr. Septic arthritis in the adult caused by Streptococcus pneumoniae: a report of 4 cases and review of the literature. Semin Arthritis Rheum. 2004; 34: 559-69.
4. Yagupski P. Kingella kingae: from medical rarity to an emerging paediatric pathogen. Lancet Infect Dis. 2004; 4: 358-67.
5. Marras Fernández-Cid C, Lozano Rivas N, Castellón de Arce P. Artritis séptica. Rentabilidad diagnóstica y nuevos tratamientos. Reumatol Clin. 2008; 4 Supl 3: 24-8.
6. Dubost JJ. Septic arthritis with no organism: a dilemma. [Editorial]. Joint Bone Spine. 2006; 73: 341-3.
7. Goldenberg DL. Septic arthritis. Lancet. 1998; 351: 197-202.
8. Ispahani P, Weston VC, Turner DPJ. Septic arthritis due to Streptococcus pneumoniae in Nottingham, United Kingdom, 1985-1998. Clin Infect Dis. 1999; 29: 1450-54.
9. McGillicuddy DC, Shan KH, Friedberg RP, et al. How sensitive is the synovial fluid white blood cell count in diagnosing septic arthritis? Am J Emerg Med. 2007; 25: 749-52.

Infecciones en el paciente oncológico

M.S. Maldonado Regalado

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

RESUMEN

Se revisan las complicaciones infecciosas más frecuentes y las de mayor gravedad en los pacientes infantiles con cáncer. Las alteraciones del sistema inmune derivadas del proceso base y/o de la terapia antineoplásica son estudiadas y se detallan los factores de riesgo asociados. Se exponen las medidas profilácticas y las terapias empíricas recomendadas.

Palabras clave: Cáncer infantil; Neutropenia; Infección; Antibioterapia.

ABSTRACT

The most frequent infectious complications having the greatest severity in children with cancer are reviewed. Immune system alterations derived from the baseline process and/or antineoplastic therapy are studied and the associated risk factors are detailed. The prophylactic measures and recommended empirical therapies are presented.

Key words: Child cancer; Neutrophenias; Infection; Antibiotic treatment.

INTRODUCCIÓN

Las complicaciones infecciosas constituyen una de las principales causas de morbimortalidad en los pacientes con cáncer. Las alteraciones en las defensas del organismo, bien sean producidas por la propia enfermedad o bien por los tratamientos a los que son sometidos los pacientes, van a provocar un incremento significativo en el riesgo de sufrir infecciones. Son diversos los factores de riesgo que podemos hallar en los pacientes con cáncer, y cada uno de ellos puede facilitar la acción de diferentes agentes infecciosos.

Correspondencia: Dra. María Soledad Maldonado. Servicio de Pediatría. Hospital Ramón y Cajal.
Ctra. De Colmenar Viejo, Km 9,1. 28046 Madrid
E-mail: alda8283@yahoo.es
Recibido: Mayo 2013

Rev Esp Pediatr 2013; 69(3): 140-154

Factores de riesgo

Alteración de las barreras cutaneomucosas

La piel y las mucosas constituyen la primera barrera frente a las infecciones. Cualquier proceso que provoque una ruptura en su integridad significa un factor de riesgo de infección. Los tratamientos oncológicos, tanto la radioterapia como la quimioterapia, pueden producir como efecto secundario una mucositis, que supondrá una puerta de entrada para gérmenes que colonizan el tracto gastrointestinal. También el propio tumor puede, en su crecimiento, provocar ulceraciones cutáneas o mucosas que facilitarán el paso de gérmenes al torrente sanguíneo. Por último, algunos procedimientos diagnósticos o terapéuticos que impliquen punciones cutáneas y/o venosas también supondrán un riesgo de infección.

Alteración de las inmunidades celular y humoral

Tanto los linfocitos B, mediadores principales de la inmunidad humoral, como los linfocitos T, que son los primeros responsables de la inmunidad celular, pueden verse afectados por determinadas neoplasias y/o por su tratamiento (Tabla 1).

Disminución de la cifra y función de los leucocitos polimorfonucleares

Los granulocitos suponen la mayor defensa del organismo contra las infecciones por bacterias (grampositivas y gramnegativas) y hongos invasivos (*Candida* y *Aspergillus*). Una disminución en su número y/o función dará como resultado un incremento severo del riesgo de infecciones por estos gérmenes.

El factor aislado más importante en la susceptibilidad a infecciones por bacterias y hongos es el número absoluto

TABLA 1. Relación entre defectos específicos de las defensas del huésped, infecciones y microorganismos causales

Defecto en las defensas	Microorganismos	Enfermedades causales
Alteración en la función de los anticuerpos	Neumococos *Haemophilus influenzae* tipo B Meningococo Enterovirus	Neoplasias de células B Hipogammaglobulinemia congénita y adquirida SIDA
Defectos en el complemento	Neumococo *Haemophilus influenzae* tipo B Neisseria sp	Estados de hipocomplementemia congénitos y adquiridos
Alteración en la inmunidad celular	Micobacterias *Lysteria monocitogenes* *Nocardia asteroides* Hongos: (incluyendo *Pneumocystis carinii*) *Toxoplasma gondii* Virus: *herpes simple, Varicella zoster,* citomegalovirus y Epstein-Barr	Linfomas Terapia prolongada con corticoides Defectos congénitos

de neutrófilos circulantes. La rapidez con la que se instaura la neutropenia, así como la duración de la misma, son también factores que se correlacionan con el riesgo de padecer infecciones[1]. Por último, la función de los neutrófilos puede verse también afectada, tanto por el proceso oncológico (especialmente, las leucemias agudas) como por el tratamiento antineoplásico, lo que condiciona un aumento de las infecciones oportunistas en estos pacientes[2].

Alteraciones del bazo y del sistema reticuloendotelial

El bazo y el sistema reticuloendotelial actúan como un filtro mecánico y como un órgano efector inmune[3]. La esplenectomía da lugar a una serie de alteraciones inmunológicas, como son una disminución de la producción de anticuerpos, un déficit de tufsina y una disminución en los niveles de inmunoglobulinas IgM y properdina. Ello condiciona que los pacientes esplenectomizados tengan un alto riesgo de sufrir infecciones por gérmenes encapsulados, y que estas infecciones sean de gran virulencia.

Malnutrición

La malnutrición se ha asociado a alteraciones de la función fagocítica, disminución de la movilidad de los macrófagos y disminución de la función de los linfocitos T y B[4].

INFECCIONES EN EL PACIENTE NEUTROPÉNICO CON CÁNCER

Definición de fiebre y neutropenia

La presencia de neutropenia constituye uno de los principales factores de riesgo de infección en los pacientes con cáncer. En la mayoría de las ocasiones la neutropenia es consecuencia de la yatrogenia provocada por los tratamientos oncológicos.

La neutropenia es definida como un valor absoluto de neutrófilos inferior a 500/mm^3, o bien se considerarán también pacientes neutropénicos aquellos con un recuento de neutrófilos inferior a 1.000/mm^3, en los que se espera una rápida caída de estos valores[5].

La fiebre en un paciente neutropénico se define como una única determinación superior a 38,3°C, o una temperatura mantenida de 38°C durante más de una hora[5].

Sin embargo, hay que tener en cuenta algunas circunstancia clínicas en las que un paciente neutropénico puede no desarrollar fiebre, como es aquel que recibe tratamiento con corticoides o los que presentan alguna infección no identificada asociada a hipotermia y/o hipotensión.

Factores predisponentes de infección en el paciente neutropénico febril

En el análisis de los factores de riesgo de infección en un paciente neutropénico, no sólo es importante la intensidad de la neutropenia, sino también su duración. En neutropenias profundas (<100 neutrófilos), el riesgo de aparición de infecciones severas aumenta si la duración de la misma es superior a 7-10 días[6].

Existe un gran número de trabajos que han intentado identificar factores de bajo riesgo de desarrollo de complicaciones infecciosas severas en los pacientes con fiebre y neutropenias (FN)[7-11]. Dichos factores se muestran en la tabla 2.

Etiología de las infecciones en el paciente neutropénico

Frecuentemente, en los pacientes neutropénicos con cáncer, la única evidencia de infección es la bacteriemia, que

TABLA 2. Factores que definen la situación de bajo riesgo en el niño neutropénico con fiebre

- Edad mayor de un año
- Episodio extranosocomial
- Fiebre menor de 39°C
- Recuento de monocitos mayor de 100 mm^3
- Recuento de neutrófilos mayor de 100 mm^3
- Ausencia de foco clínico de riesgo: neumonía, celulitis perianal, gingivitis necrotizante, mucositis severa, enteritis, sepsis, SDRA
- Ausencia de comorbilidad asociada: insuficiencia renal, insuficiencia hepática, sangrado incoercible, trastornos metabólicos refractarios al tratamiento
- Enfermedad de base controlada
- Expectativa de neutropenia menor a 7 días
- PCR cuantitativa menor o igual a 90 mg/dl
- Presencia de hemocultivos negativos

puede ser documentada en el 25% de los mismos, siendo este porcentaje inferior al 10% en el grupo de pacientes con NF clasificados como de "bajo riesgo"[10,12,13]. Aproximadamente el 80% de las infecciones documentadas son debidas a gérmenes de la flora endógena del paciente[14].

La gran mayoría de las infecciones documentadas en el paciente neutropénico van a ser debidas a bacterias, especialmente del tipo de cocos grampositivos y bacilos gramnegativos.

Los agentes causales de las infecciones han ido variando con los años. En la década de los 1970, la mayoría de las infecciones eran debidas, predominantemente, a bacilos gramnegativos (*Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella* y *Escherichia coli*) y, en menor medida, a cocos grampositivos (*Staphylococcus aureus* y especies de estreptococos). Sin embargo, en los años 1980 se observó una progresiva inversión de estos gérmenes, pasando a ser los cocos grampositivos la causa predominante de los episodios infecciosos, y apareciendo como agentes causales gérmenes hasta entonces considerados como no infecciosos (*Staphylococcus epidermidis,* especies de *Corynebacterium*). Este cambio en los patrones de infección se ha correlacionado con el incremento en la utilización de catéteres venosos permanentes (Hickman-Broviac, Portacaths…), con la mucositis asociada a quimioterapia o a infecciones víricas, con la antibioticoterapia empírica con acción anti-*Pseudomonas* y con la utilización, fundamentalmente en los pacientes adultos, de tratamiento profiláctico con quinolonas[15,16].

Las infecciones por bacterias anaerobias son infrecuentes en el paciente NF[16], por lo que el tratamiento específico frente a anaerobios debería ser sólo indicado si hay evidencia de mucositis necrotizante, absceso sinusal o periodontal, infección pélvica o intraabdominal, tiflitis o bacteriemia por anaerobios.

Las infecciones por hongos en los pacientes neutropénicos generalmente se observan como infección secundaria, en situaciones de neutropenias prolongadas y tratamiento antibiótico asociado, así como en pacientes en tratamiento prolongado con esteroides y/u otros inmunosupresores[17,18].

Por último, infecciones virales, especialmente por virus herpes simple (VHS), son frecuentes en estos pacientes[19].

Evaluación del paciente con fiebre y neutropenia: clínica y diagnóstico

Un hecho importante a tener en cuenta en el manejo de los pacientes neutropénicos es que la fiebre va a constituir, en la mayoría de los casos, el único signo de infección. No podemos esperar poder objetivar los signos clásicos de infección (dolor, eritema, induración…) dado que, al no haber granulocitos circulantes no existe, en la mayoría de las ocasiones, respuesta inflamatoria. Por otro lado, otras causas no infecciosas de fiebre, como fármacos (bleomicina, arabinósido de citosina), administración de hemoderivados, reacciones alérgicas y el propio proceso oncológico, deben ser tenidas en cuenta en el diagnóstico diferencial.

La evaluación inicial de un paciente con NF requiere la realización de una historia clínica detallada y un examen físico completo y meticuloso. Se deben explorar cuidadosamente la piel, los pulmones, el abdomen, la región perianal, la cavidad oral, los puntos de inserción y el trayecto de la vía venosa, así como las posibles heridas quirúrgicas. Reevaluación de síntomas y de la exploración clínica debe realizarse diariamente.

Los estudios de laboratorio deben incluir la realización de un hemograma completo, con recuento y fórmula leucocitaria, bioquímica sanguínea con ionograma, transaminasas, bilirrubina, glucosa, creatinina y urea. Se deben recoger un mínimo de dos hemocultivos y, en caso de que el paciente sea portador de varios accesos venosos, deberá recogerse un hemocultivo de cada uno de ellos, así como uno de sangre periférica. Es aconsejable efectuar un urocultivo. La realización de una punción lumbar sólo debe hacerse si existen síntomas y/o signos clínicos que sugieran la existencia de infección del sistema nervioso central. También debe efectuarse una recogida de muestras para cultivo de todos aquellos focos clínicamente sospechosos.

Aunque es debatida la utilidad de efectuar una radiografía de tórax en un paciente NF asintomático, ésta debe ser realizada en todos los pacientes, para tener una base de comparación con exploraciones posteriores.

Tratamiento antibiótico empírico

Un hecho fundamental en el manejo de las infecciones del paciente neutropénico febril lo constituyó la introducción por Pizzo y cols., en los años 1970, del concepto de

antibioticoterapia empírica[20]. Debemos recordar que, en la década de los 1960, cuando aún no se había establecido el tratamiento empírico en los episodios febriles de los pacientes neutropénicos, la mortalidad de los mismos superaba el 60% de los casos, mientras que hoy día apenas alcanza el 5%.

En la actualidad disponemos de un gran número de antibióticos de amplio espectro que nos cubren la mayoría de los agentes responsables de infecciones en estos pacientes. Dado que, tanto bacterias grampositivas como bacilos gramnegativos pueden ser los causantes de la infección, el tratamiento empírico inicial debe incluir antibióticos de amplio espectro con gran poder bactericida. Asimismo, el régimen empleado debe ser lo menos tóxico y más fácil de administrar posible.

La gran virulencia de las bacterias gramnegativas y la emergencia de bacterias grampositivas resistentes a algunos de los nuevos betalactámicos son los principales problemas a los que nos enfrentamos a la hora de elegir el régimen antibiótico inicial.

Tradicionalmente, la pauta antibiótica empírica ha estado formada por la asociación de un betalactámico y un aminoglucósido o de dos betalactámicos. Con ello se obtiene una amplia cobertura antibiótica para aquellos casos en los que pudiera aislarse un bacilo gramnegativo, especialmente *P. aeruginosa,* situaciones en las que es precisa la asociación para evitar el riesgo de aparición de resistencias.

Sin embargo, la aparición en las dos últimas décadas de antibióticos de muy amplio espectro (carbapenems, cefalosporinas de tercera y cuarta generaciones), que nos proporcionan una adecuada cobertura, tanto de gérmenes gramnegativos como de la mayoría de grampositivos y, en el caso de los carbapenems, también de los anaerobios, ha motivado la introducción de la monoterapia en el tratamiento de los pacientes NF.

Varios estudios han demostrado que no existen diferencias sustanciales entre la utilización de monoterapia o de combinaciones de antibióticos para el tratamiento empírico de episodios no complicados de fiebre y neutropenia[21-25].

Una cefalosporina de tercera o cuarta generación (ceftazidima o cefepima) o un carbapenem (imipenem-cilastin o meropenem) pueden ser usados satisfactoriamente como monoterapia.

Las potenciales ventajas de la monoterapia serían el reducir el coste de antibióticos, la disminución de la toxicidad, al poder obviarse la administración de aminoglucósidos y la sencillez en su aplicación. Sin embargo, el tratamiento antibiótico combinado tiene algunas ventajas frente a la monoterapia. Posee un mayor espectro de acción, alta actividad bactericida, efecto sinérgico frente a algunos gérmenes, es un tratamiento óptimo para *P. aeruginosa* y, en general, produce menos resistencias.

Entre las asociaciones para el tratamiento empírico combinado encontramos:

1. Cefalosporinas de tercera generación (ceftazidima) + aminoglucósido (amikacina).
2. Betalactámico anti-*Pseudomonas* (piperacilina-tazobactam) + aminoglucósido (amikacina).
3. 1 ó 2 + vancomicina.
4. Betalactámico anti-*Pseudomonas* (piperacilina-tazobactam) + cefalosporinas de tercera generación (ceftazidima) para obviar la toxicidad del aminoglucósido.
5. Aztreonam + vancomicina.

La utilización de la vancomicina en la pauta antibiótica empírica inicial debería considerarse en pacientes con signos clínicos de sepsis, con mucositis severa, en los que se objetiven lesiones clínicas sugerentes de infección del catéter o de la piel, y en aquellos con historia de infecciones por *Staphylococcus aureus* meticilin resistente. En la tabla 3 se detallan los principales grupos de antimicrobianos de que disponemos.

Modificaciones a la pauta empírica y duración del tratamiento antibiótico

Una vez instaurada la pauta antibiótica empírica inicial, las modificaciones a adoptar vendrán condicionadas por diversos factores, como son la duración de la neutropenia, la persistencia o reaparición de la fiebre, los hallazgos microbiológicos o determinadas circunstancias clínicas.

En los pacientes NF incluidos en el grupo de bajo riesgo, afebriles a las 48-72 horas de haber iniciado el tratamiento antibiótico, con infección no documentada y con cifra de neutrófilos igual o superior a 500/mm^3, se puede considerar el suspender el tratamiento antibiótico o pasar a antibióticos orales. Existen dos estudios recientes que han analizado la eficacia, en pacientes pediátricos afebriles a las 48 horas, con cifra de neutrófilos igual o superior a 100/mm^3, pertenecientes al grupo de bajo riesgo el cambio del tratamiento antibiótico empírico inicial intravenoso al uso de cefixima oral. Dichos estudios demuestran que tal modificación es tan efectiva como el tratamiento intravenoso continuado[26,27].

Sin embargo, a diferencia con los adultos, no existen estudios en niños que analicen la seguridad del manejo ambulatorio de estos pacientes.

En el grupo de pacientes con NF e infección documentada (clínica o microbiológicamente), se ha de ajustar el tratamiento antibiótico a dicha infección, y continuar con el tratamiento empírico de amplio espectro por al menos 7 días, y suspender el tratamiento específico de la infección cuando los cultivos sean negativos y la situación clínica del paciente lo permita.

En los pacientes neutropénicos afebriles a las 48-72 horas del inicio de la pauta antibiótica empírica y que fueron considerados de alto riesgo (neutrófilos <100/mm^3, mucositis,

TABLA 3. Antimicrobianos más utilizados en el tratamiento de la fiebre neutropénica

Grupo terapéutico	Fármacos/dosis (mg/kg/día) e intervalo (horas)	Comentarios
Cefalosporinas de tercera y cuarta generaciones	Ceftazidima 30-50 (8) Ceftriaxona 100 (24) Cefepima 100-150 (8 ó 12) Cefixima 8 (24)	Ceftriaxona no cubre adecuadamente *P. aeruginosa*
Penicilinas de amplio espectro	Piperacilina-tazobactam 320-40 (6)	
Carbapenems	Meropenem 60 (8) Imipenem 40-60 (6 ó 8)	Si se aísla *P. aeruginosa* debe asociarse un aminoglucósido
Monobactams	Aztreonam 200 (6)	Sólo cubre gramnegativos
Glicopéptidos	Vancomicina 40-60 (6 u 8) Teicoplanina 18 (12) x 3 dosis Teicoplanina 6 (24)	Únicamente cubren grampositivos
Antifúngicos	AnfB deoxicolato 0,6-1 (24) AnfB complejo lipídico 5 (24) AnfB liposomal 3 (24) Fluconazol 6 (24)	

signos de inestabilidad vital y/u otros factores de riesgo), la administración de la antibioticoterapia debería continuar durante todo el período de la neutropenia. No obstante, en los pacientes con neutropenia prolongada en los que la recuperación de la misma no puede anticiparse, se podría considerar la suspensión de la antibioticoterapia empírica a los 14 días, si no se ha identificado infección y debiendo observar cuidadosamente al paciente.

En los pacientes que permanecen febriles al 3º-5º día de iniciar la antibioticoterapia empírica y en los que no se ha identificado ni infección clínica ni germen responsable de la misma, nos obliga a pensar que el paciente pueda tener una infección no bacteriana, o una infección bacteriana resistente a los antibióticos o con lenta respuesta a los mismos, unos niveles tisulares bajos de antibióticos, fiebre por drogas o infecciones de un lugar no vascular (abscesos). En este grupo será obligado realizar una nueva valoración clínica, se recogerán nuevos cultivos (hemocultivos y cultivos de los sitios sospechosos de infección) y se efectuará una radiografía del tórax.

Si la fiebre persiste al quinto día del tratamiento y la anterior reevaluación no ha identificado la causa se debe plantear modificar la pauta antibiótica inicial y/o añadir nuevos antibióticos. Si el régimen antibiótico inicial fue monoterapia o tratamiento combinado con dos antibióticos sin vancomicina, ésta debe ser añadida. Si el régimen antibiótico incluía vancomicina se podría plantear el suspender este antibiótico para evitar resistencias a este fármaco[28].

El tercer planteamiento a realizar es asociar tratamiento antifúngico en estos pacientes. No existe acuerdo acerca del momento de iniciar dicho tratamiento, aunque la mayoría de los autores coinciden en que, si el paciente permanece febril a pesar de la administración de tratamiento antibiótico de amplio espectro con neutropenia profunda, el tratamiento antifúngico empírico debe iniciarse entre el 5º-7º día[29,30]. La anfotericina B continúa siendo el fármaco de elección. Existen estudios comparativos que han indicado que formulaciones lipídicas de anfotericina B pueden ser usadas como alternativa a la anfotericina B deoxicolato en el tratamiento antifúngico empírico. Dichas formulaciones tienen el mismo potencial antifúngico y son mucho menos tóxicas[31].

Recientemente se han publicado dos estudios prospectivos que han demostrado que el fluconazol es una alternativa aceptable a la anfotericina B en el tratamiento antifúngico empírico en aquellas instituciones en las que las infecciones por *Aspergillus* y algunas especies de *Candida* (*C. krusei* y *glabatra*) son infrecuentes[30,32,33]. La utilización de itraconazol se ha mostrado igual de eficaz que la anfotericina B en el tratamiento antifúngico empírico[30,34].

El tratamiento empírico con antifúngicos debe mantenerse hasta que se resuelva la neutropenia, excepto en aquellos pacientes en los que se haya encontrado evidencia clínica o microbiológica de infección fúngica.

Por último, comentar que el tratamiento empírico con fármacos antivirales no está indicado en el paciente NF. La utilización de antivirales sólo se haría si existe evidencia clínica o microbiológica de infección viral.

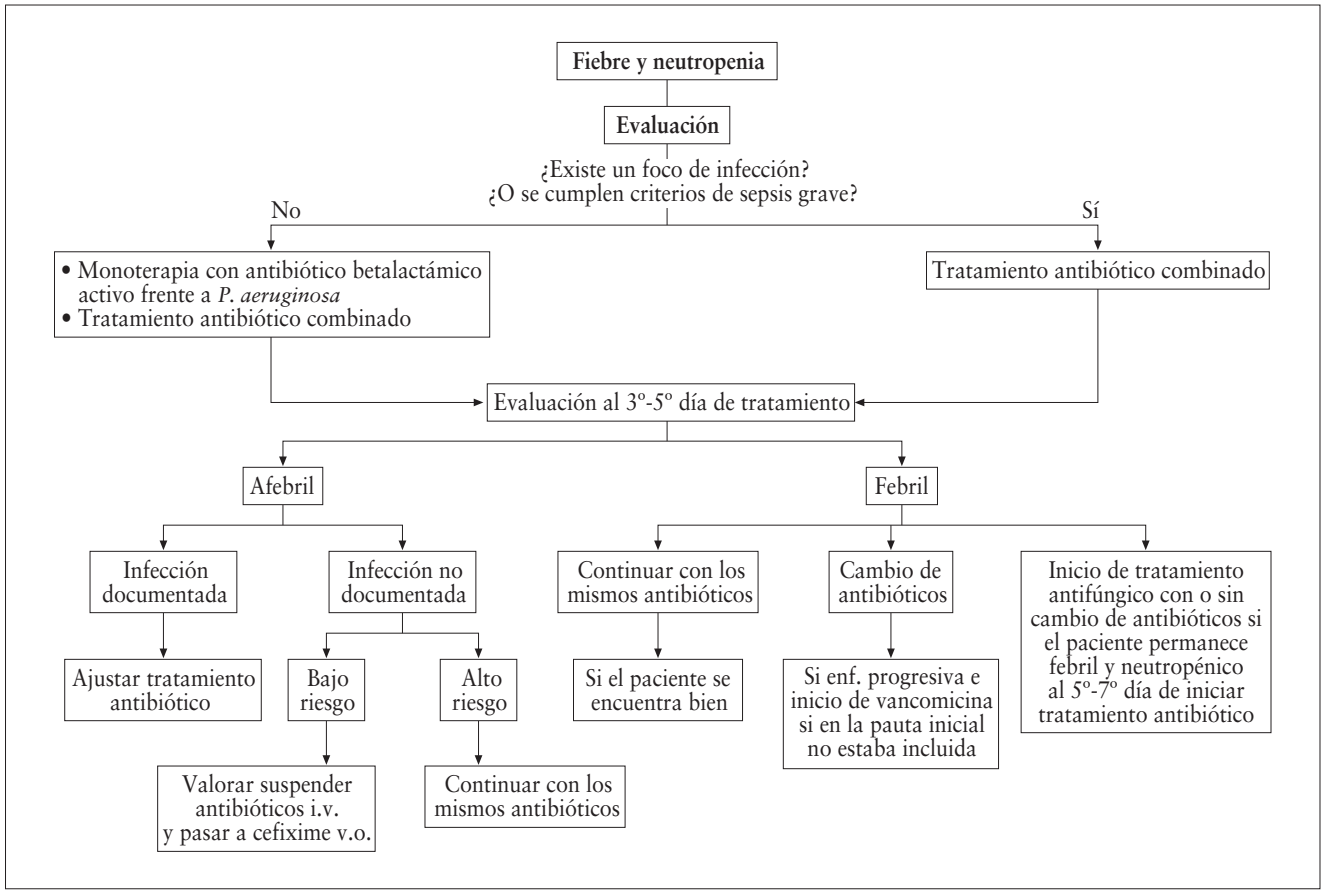

FIGURA 1. Manejo del paciente neutropénico con fiebre.

Las modificaciones a la pauta antibiótica inicial y su duración quedan resumidas en las figuras 1 y 2.

INFECCIONES DOCUMENTADAS EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO

Infecciones del catéter endovenoso

El empleo de catéteres intravasculares y reservorios subcutáneos ha supuesto un gran avance en el manejo de los pacientes oncológicos, pero dicha práctica va asociada con determinados riesgos, como trombosis, neumotórax e infección[35].

En términos generales, los estafilococos coagulasa negativos, fundamentalmente el *Staphylococcus epidermidis,* constituyen los agentes más frecuentemente implicados en la infección en los catéteres intravenosos centrales (30 a 60% de los casos), seguidos por los *Staphylococcus aureus* (15 a 20%), los enterococos y otros estreptococos (10%), bacilos gramnegativos (*Enterobacter* sp, *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumanii,* con un 20 a 30%) y las especies de *Candida* (particularmente, *C. albicans, C. parapsilosis* y *C. glabrata,* con un 5 a 20%). Otros microorganismos, como *Corynebacterium jeikeium, Bacillus* sp., hongos distintos de *Candida* o micobacterias de crecimiento rápido, son agentes etiológicos menos frecuentes[36].

La infección clínica asociada a un catéter se inicia siempre con la llegada y asentamiento en éste del microorganismo que la va a causar. Los patógenos implicados pueden proceder de la piel del paciente, de las manos del personal que lo atiende o manipula el catéter, de los líquidos de infusión contaminados o de un lugar remoto a través del torrente circulatorio. En la práctica, la frecuencia de complicaciones infecciosas clínicamente significativas derivadas de la utilización de catéteres intravenosos centrales es mucho menor que la tasa de colonización de éstos detectada por técnicas de cultivo o microscopia electrónica. La complicación más frecuente es la bacteriemia, que afecta al 3 a 4% de los catéteres centrales de corta duración, el 20% de los de duración prolongada[37,38].

El diagnóstico de infección de un catéter intravenoso requiere, además de un síndrome clínico que sugiera la infección, algún tipo de evidencia de que el propio dispositivo está colonizado. Desde el punto de vista clínico, los datos que sugieren infección son la existencia de inflamación, necrosis o supuración en el lugar de salida, del trayecto subcutáneo (dispositivos tunelizados, tunelitis) o a nivel del

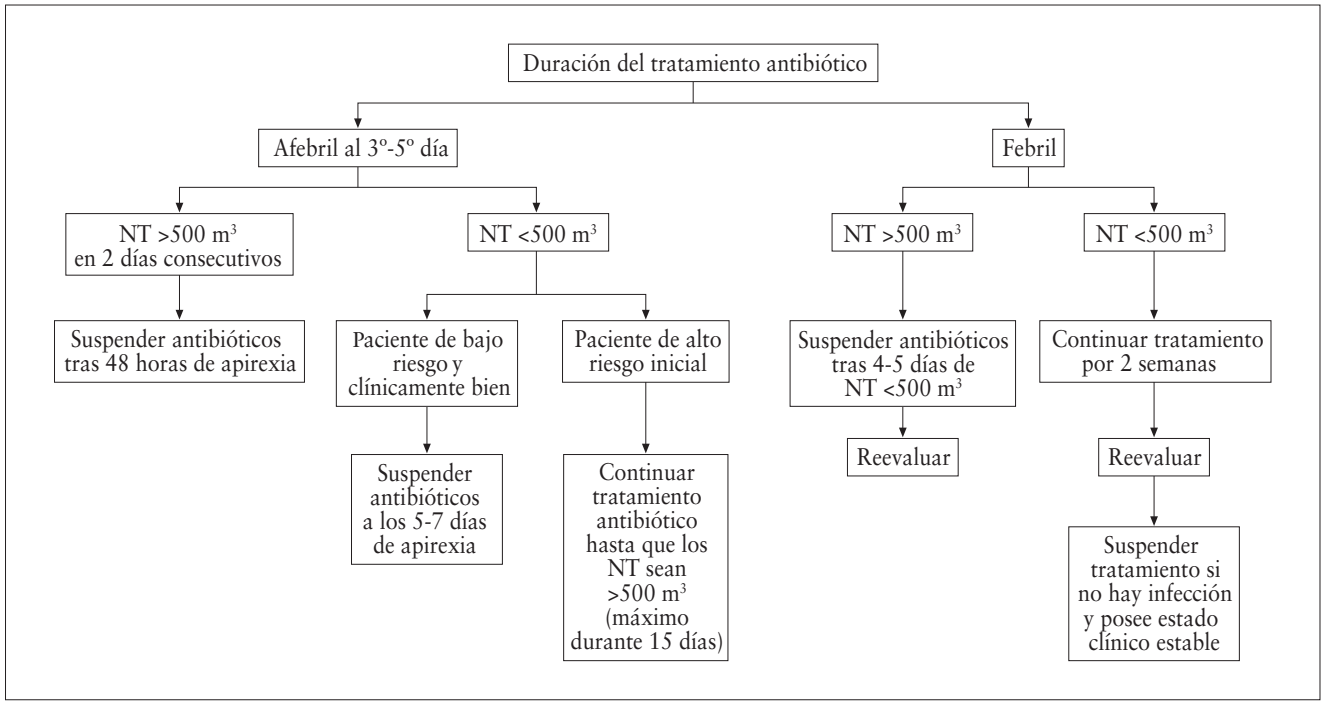

FIGURA 2. Duración del tratamiento en el paciente neutropénico feril.

reservorio. Por la discrepancia existente entre la eventual presencia de microorganismos en un catéter y el desarrollo de sintomatología clínica o bacteriemia, así como por la excelente correlación entre la bacteriemia y la concentración de microorganismos en el dispositivo se acepta que, para atribuir con certeza a un catéter el origen de la bacteriemia, es necesario que el microorganismo aislado en la sangre se identifique también en el catéter en concentraciones significativas[39].

La elevada incidencia de complicaciones derivadas de la infección de un catéter intravenoso de duración prolongada hace recomendable que todo paciente oncológico no neutropénico con signos sistémicos de infección posiblemente relacionados con el catéter reciba tratamiento antibiótico empírico apropiado, con un régimen activo frente a estafilococos resistentes a oxacilina y bacilos gramnegativos incluido *P. aeruginosa*. Ante la documentación de bacteriemia procedente del catéter, el régimen empírico debe ajustarse y procederse inmediatamente al sellado intraluminal (o continuarlo si ya se había iniciado).

La técnica del sellado del catéter consiste en la exposición de cada una de las luces del catéter a una concentración de antibiótico capaz de ejercer una actividad bactericida o fungicida sobre todas las células que componen la biopelícula que coloniza el dispositivo, permitiendo suspender el tratamiento sistémico y proseguir con el sellado hasta completar 10-14 días[40,41].

En el paciente oncológico neutropénico, como ya se ha comentado con anterioridad, la inclusión de un antibiótico específico frente a estafilococos coagulasa negativos (glucopéptido) puede demorarse sin riesgo para el paciente hasta que se haya documentado la existencia de bacteriemia o cuando persiste febril a las 48-72 horas tras el inicio de la cobertura antibiótica empírica[28].

Varias circunstancias, como se muestra en la tabla 4, hacen recomendable la retirada del catéter, ya sea de forma inmediata o diferida (48 a 72 horas tras el inicio del síndrome febril o séptico)[36,42].

TABLA 4. Indicaciones de retirada del catéter de larga duración con infección asociada

Indicaciones de retirada inmediata
– Flebitis o celulitis en el trayecto subcutáneo
– Criterios de sepsis grave
– Metástasis sépticas (embolia pulmonar, endocarditis, retinitis u otras
– Existencia de factores de riesgo de colonización endovascular
Indicaciones de retirada diferida
– Persistencia de la sepsis o bacteriemia después de 48 horas de tratamiento antibiótico adecuado (incluyendo el sellado del catéter)
– Bacteriemia por microorganismos asociados a una tasa elevada de complicaciones metastásicas (*S. aureus* o *Candida* sp) o sepsis grave *(P. aeruginosa)* o frente a los que puede no disponerse de un régimen de tratamiento antibiótico apropiado para sellar el catéter

Infecciones del tracto respiratorio

La presencia de una infección pulmonar en un paciente con cáncer inmunodeprimido constituye una situación grave que se asocia a un alto índice de morbimortalidad[43].

El manejo de un paciente inmunodeprimido, con fiebre y un infiltrado pulmonar, se ve dificultado por el hecho de que el diagnóstico etiológico, no sólo debe tener presentes las causas infecciosas, sino que también debe contemplar causas no infecciosas como responsables del cuadro clínico. Así, la neumonitis por radiación, la linfangitis carcinomatosa, un embolismo pulmonar, una hemorragia pulmonar, una reacción transfusional por leucoaglutininas o un edema pulmonar, pueden causar un cuadro clínico similar a una infección.

En el diagnóstico diferencial de un infiltrado pulmonar en un paciente oncológico con NF, debe tenerse en cuenta una serie de factores, como la situación clínica y epidemiológica en que se produce, la velocidad de progresión de la enfermedad, el patrón radiológico a que da lugar y las alteraciones gasométricas que produce. En relación a la historia epidemiológica, es importante saber si el paciente ha estado sometido a situaciones de riesgo, bien en su domicilio o durante su estancia hospitalaria.

Un factor fundamental a la hora de establecer el diagnóstico diferencial de fiebre e infiltrado pulmonar en un paciente oncológico lo constituye la extensión radiológica del proceso (infiltrados localizados frente a infiltrados difusos), el estado inmunológico del proceso (neutropénico o no neutropénico) y la velocidad de progresión del proceso pulmonar[44].

Aunque todos los factores expuestos anteriormente van a ser de gran ayuda, es fundamental un rápido diagnóstico y un tratamiento adecuado de la fiebre y el infiltrado pulmonar, ya que de ello depende, en gran medida, los resultados de la terapéutica. Es, por tanto, de gran importancia efectuar rápidamente todas aquellas exploraciones encaminadas a confirmar el diagnóstico etiológico. La técnica adecuada dependerá de la gravedad del paciente, de la rapidez de la progresión de la enfermedad, de la enfermedad subyacente y de la sensibilidad del test para el diagnóstico de sospecha. En los pacientes pediátricos en general y en los neutropénicos en particular, es difícil obtener muestras de esputo adecuadas. La realización de frotis faríngeos encaminados a descartar infecciones víricas como virus respiratorio sincitial, influenza, parainfluenza y adenovirus, pueden ser de gran utilidad.

Hoy día la técnica más utilizada en el estudio diagnóstico de una infección pulmonar en el paciente oncológico la constituye la fibrobroncoscopia con lavado broncoalveolar (BAL) o la recogida de muestras mediante catéter telescopado[45].

Si no se llega a un diagnóstico con las técnicas menos invasivas, el siguiente paso es la realización de una biopsia pulmonar a cielo abierto. Es un procedimiento seguro con unas altas sensibilidad y especificidad que puede ser realizado incluso en pacientes en estado crítico y en caso de trombocitopenia y coagulopatía si se da el soporte adecuado para ella.

En la figura 3 se resume el manejo de los infiltrados pulmonares en pacientes con cáncer.

Infecciones del tracto digestivo

La alteración de la mucosa gastrointestinal secundaria a la quimioterapia y/o radioterapia hace que el tracto gastrointestinal sea un sitio frecuente de infección en los pacientes oncológicos. Dichos tratamientos pueden producir una ulceración de la mucosa, que facilita el sobrecrecimiento de gérmenes habitualmente presentes en el aparato digestivo, facilitando la infección local y la posible diseminación sistémica posterior.

Mucositis y esofagitis

Las ulceraciones de la mucosa oral observadas en los pacientes con cáncer pueden, secundariamente, sobreinfectarse fundamentalmente por *Candida albicans* y, menos frecuentemente, por VHS o bacterias.

La candidiasis orofaríngea clínicamente se manifiesta por placas blanquecinas de bordes sobreelevados e indurados. El tratamiento debe incluir la administración de soluciones tópicas (como nistatina o cotrimazol). Si la terapia tópica no es efectiva, la administración de fluconazol vía oral es altamente efectiva[30].

La estomatitis herpética da lugar a lesiones vesiculosas a veces con distribución en racimo. Esta infección puede conllevar una elevada morbilidad al asociarse con dolor que compromete el estado nutricional del paciente y al facilitar la sobreinfección bacteriana. El tratamiento consiste en la administración de aciclovir oral o intravenoso en función del estado del paciente y de la facilidad para la ingesta oral.

La enfermedad periodontal (gingivitis y periodontitis) es poco frecuente en niños; sin embargo, la presencia de una gingivitis necrotizante debida a una infección por anaerobios requiere de tratamiento activo frente a dichos gérmenes con clindamicina, metronidazol o imipenem.

La esofagitis infecciosa es una complicación frecuente en los pacientes neutropénicos. Los agentes etiológicos más frecuentes son la *C. albicans* seguida por el HSV, citomegalovirus (CMV) y bacterias (especialmente, grampositivas)[46]. El diagnóstico etiológico requiere de la realización de una biopsia de la mucosa esofágica obtenida mediante esofagoscopia. Si la situación clínica del paciente contraindica la realización de la técnica (trombocitopenias severas), una buena opción sería el iniciar tratamiento empírico con fluconazol[30]. Si no se observa mejoría clínica a las 24-48 horas de su inicio, se instauraría tratamiento intravenoso con anfotericina B a dosis bajas (0,1-0,5 mg/kg/día x 5 días). Si, tras 48 horas

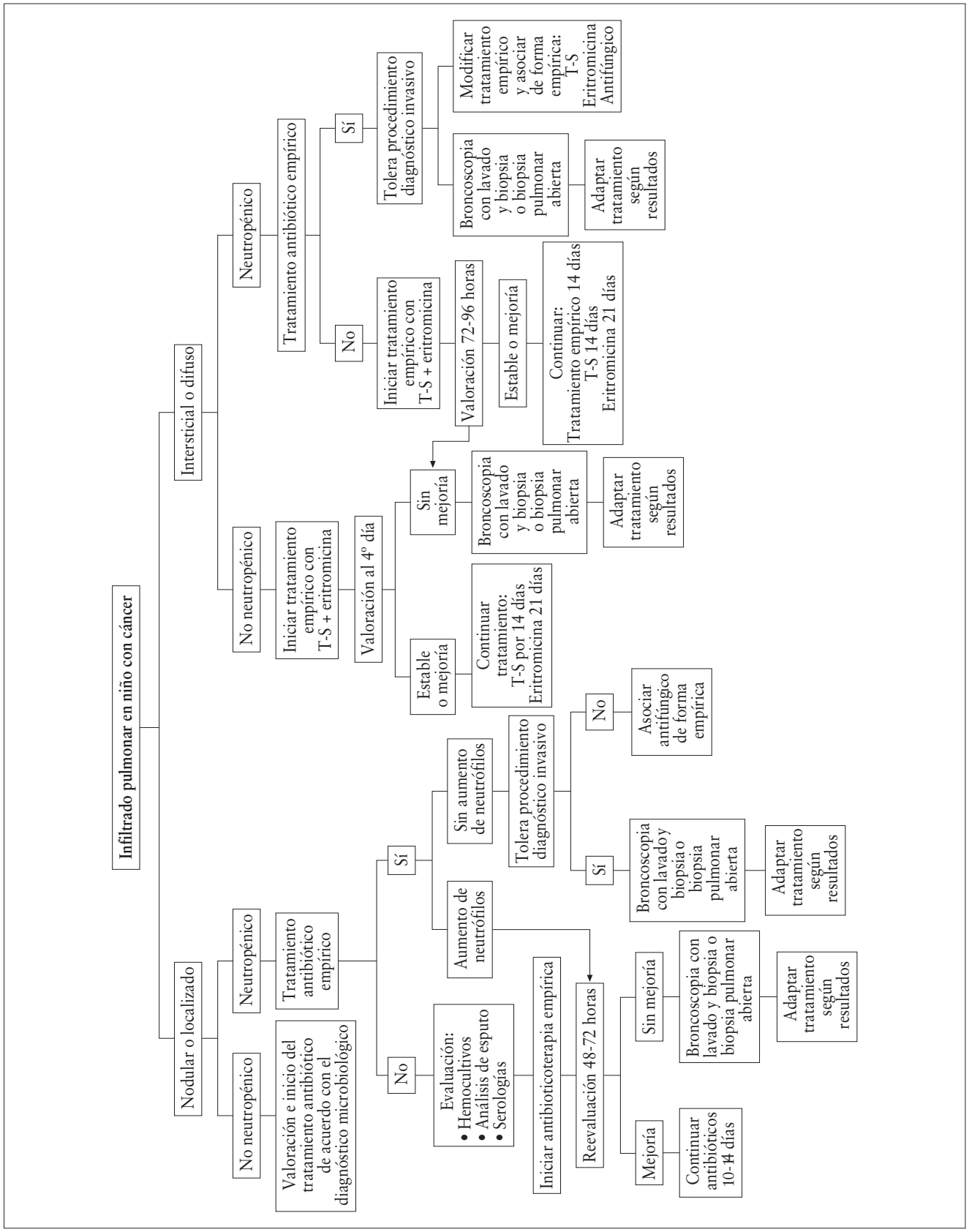

FIGURA 3. Manejo del niño con cáncer e infiltrado pulmonar (T-S: trimetoprim-sulfometoxazol). Modificado de Alexander SV, Walsh TJ, Freifeld AG, Pizzo PA. Infectious Complications in Pediatric Cancer Patients. En: Pizzo PA, Poplack DG, editores. Principles and Practice of Pediatric Oncology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p. 1239-84.

del inicio de dicho tratamiento la clínica persiste, hay que pensar en infección por VSH, CMV o bacterias, por lo que se indicaría tratamiento empírico con aciclovir (750 mg/m²/día en 3 dosis) que deberá mantenerse durante 5-7 días si se observa mejoría clínica.

Infecciones intraabdominales

En los pacientes oncológicos, las infecciones abdominales son frecuentes, como consecuencia, no sólo de la supresión medular secundaria al tratamiento oncológico, sino también secundarias al propio tumor (obstrucción) o por complicación de tratamientos de soporte (transfusiones o tratamiento antibiótico prolongado). El diagnóstico de dichas infecciones requiere un alto índice de sospecha ya que la neutropenia disminuye la expresión clínica de las infecciones, siendo la fiebre, en muchas ocasiones, el primero y único signo de infección.

Colitis pseudomenbranosa

Puede observarse con relativa frecuencia, como consecuencia de tratamientos con antibióticos β-lactámicos de amplio espectro, clindamicina o ampicilina, que determinan una alteración de la flora intestinal, produciéndose una colonización, la mayoría de las veces por *Clostridium difficile* con sobrecrecimiento bacteriano y producción de toxinas[47]. Clínicamente se manifiesta por diarrea acuosa con moco, dolor abdominal y fiebre. El diagnóstico requiere de la identificación de la toxina especifica, no siendo suficiente la positividad del coprocultivo para *C. difficile*. El tratamiento se realiza con vancomicina oral o metronidazol. Los pacientes deben ser puestos en aislamiento entérico ya que existe riesgo de infección nosocomial.

Tiflitis o enterocolitis necrotizante

Es una infección muy poco frecuente, pero muy grave, debida a una inflamación del ciego. Clínicamente cursa con un dolor abdominal agudo o subagudo que se inicia en fosa ilíaca derecha y que en pocas horas se generaliza, asociado a fiebre alta, diarrea y mal estado general. Los agentes etiológicos más frecuentes son anaerobios y bacilos gramnegativos, especialmente *P. aeruginosa*. Menos frecuentemente, los clostridios pueden ser la causa de la infección. La ecografía abdominal, la TAC y/o RNM abdominal son las técnicas diagnósticas más adecuadas. El tratamiento inicial debe incluir medidas generales de soporte (sonda nasogástrica, sueroterapia i.v.) y antibióticos de amplio espectro. La evidencia de perforación intestinal o de sepsis incontrolable es indicación de realizar cirugía con resección del segmento del intestino necrótico[48,49].

Candidiasis hepatoesplénica

Es una entidad infrecuente que puede observarse en pacientes que se están recuperando de un período prolongado de neutropenia[50]. Clínicamente se manifiesta por fiebre persistente a pesar de la recuperación de la neutropenia, dolor en el hipocondrio derecho y aumento de la fosfatasa alcalina. La ecografía abdominal y la TAC pondrán de manifiesto imágenes características en "ojo de buey" que se corresponden con granulomas con centro necrótico rodeados de un anillo de inflamación y fibrosis. Sin embargo, en las fases precoces de la infección y si el paciente continúa neutropénico, las técnicas de imagen anteriormente mencionadas pueden no permitir su visualización, debido al pequeño tamaño de las lesiones. En estos casos la realización de una resonancia nuclear magnética con gadolinio puede ser de utilidad. El diagnóstico definitivo requiere confirmación histológica, siendo preferible la biopsia abierta.

El tratamiento de la candidiasis hepatoesplénica es prolongado y se recomienda iniciar con anfotericina B liposomal, debido a su menor toxicidad, asociada a 5-fluorcitosina. Una vez que el paciente se quede afebril y se haya objetivado disminución del tamaño de las lesiones, una buena opción terapéutica es un cambio de tratamiento a fluconazol hasta completar 6-12 meses[30,51-53].

Infecciones perirrectales

Los pacientes con neutropenia severa (<100 NT/mm³) y prolongada tienen un alto riesgo de presentar celulitis perianal, especialmente si tienen mucositis perirrectal secundaria al tratamiento con quimioterapia o radioterapia local, fisuras anales o hemorroides. Habitualmente el dolor perineal y signos inflamatorios locales son los primeros datos de infección. Los agentes etiológicos responsables suelen ser bacilos gramnegativos *(P. aeruginosa, K. pneumoniae, E. coli),* enterococos y anaerobios intestinales. El tratamiento se deberá iniciar ante la mínima sospecha de infección, e incluirá antibióticos de amplio espectro asociados a anaerobicidas, como clindamicina o metronidazol. La existencia de un absceso, o la progresiva afectación de la fosa isquiorrectal a pesar del tratamiento médico, sería indicación de tratamiento quirúrgico[54].

Infecciones ORL

Los niños con cáncer son susceptibles de presentar los mismos problemas infecciosos que los pacientes inmunocompetentes. Así, la otitis media aguda suele estar producida por los mismos agentes etiológicos *(Haemophilus influenzae, P. pneumoniae),* aunque otros gérmenes grampositivos o gramnegativos pueden ser los responsables de la infección. La cobertura antibiótica de amplio espectro sólo estaría indicada si el paciente se encuentra neutropénico.

Las sinusitis del niño con cáncer no neutropénico suelen tener los mismos agentes etiológicos que los observados en los inmunocompetentes (***P. pneumoniae, Haemophilus in-***

fluenzae y *Moraxella catarrhalis*). Otros gérmenes, como *S. aureus,* aerobios gramnegativos y anaerobios, suelen ser más frecuentemente responsables de cuadros de sinusitis crónica. El tratamiento de la sinusitis aguda en el paciente no neutropénico se realizará con amoxicilina-clavulánico o sulfametoxazol-trimetoprim[55]. La sinusitis aguda de un paciente neutropénico que no mejora a las 72 horas de cobertura antibiótica de amplio espectro requiere la realización de aspirado o biopsia del seno.

Las sinusitis por hongos (*Aspergillus* sp., *C. albicans,* Mucor) suelen observarse en niños con neutropenias severas y prolongadas. Son cuadros de gran agresividad. Su diagnóstico es difícil, siendo necesario un alto índice de sospecha clínica, sobre todo en pacientes con neutropenia prolongada que presentan signos de congestión nasal o sangrado. En estos pacientes deberán realizarse estudios con TAC o RNM, aunque la radiografía simple de senos sea normal. La evolución del cuadro va a depender del hongo responsable, de la precocidad de instauración del tratamiento con anfotericina B y fundamentalmente de la recuperación de la neutropenia. Las sinusitis por *Aspergillus* y *Rhizopus* pueden atravesar la lámina cribiforme e invadir el SNC, produciendo un síndrome rinocerebral. El tratamiento quirúrgico para la limpieza del seno es, a menudo, necesario[56].

Infecciones genitourinarias

Las infecciones urinarias, en general, son poco frecuentes en el paciente inmunocomprometido. Sin embargo, los pacientes con obstrucción de la vía urinaria por el tumor, los que presentan alteraciones neurológicas por compresión medular o fármacos (vincristina, narcóticos), los sometidos a procedimientos terapéuticos locales (radioterapia, cirugía o sondaje vesical), son susceptibles de desarrollar este tipo de infecciones. Los gérmenes más frecuentes son los gramnegativos *(E. coli, Klebsiella, Proteus, P. aeruginosa)* y enterococos.

Los criterios para instaurar tratamiento antibiótico en un paciente con bacteriuria son diferentes en los pacientes neutropénicos. Así, en este grupo de pacientes, la presencia de más 103 colonias/ml de un solo germen en un paciente sintomático y de más de 105 colonias/ml en uno asintomático es indicación de iniciar tratamiento antibiótico.

La colonización urinaria por hongos es frecuente en pacientes portadores de sondas vesicales y en los que reciben antibióticos de amplio espectro. La presencia de candiduria en un paciente con fiebre y deterioro de la función renal es indicación de tratamiento con anfotericina B i.v. La candiduria asintomática es indicación de tratamiento con fluconazol. Los pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos pueden presentar un cuadro de cistitis hemorrágica, en cuya etiología se encuentran fundamentalmente implicados los adenovirus y los poliomavirus. En general, dichas infecciones suelen ser localizadas, aunque en alguna ocasión pueden conducir a una infección sistémica por adenovirus. El tratamiento antivírico con rivabirina, vidarabina o ganciclovir ha mostrado su eficacia en algunos pacientes[57-59].

Infecciones del sistema nervioso central (SNC)

Los pacientes con dispositivos de derivación intraventriculares o con reservorios de Ommaya tienen predisposición a infecciones por gérmenes que colonizan la piel, como estafilococos o *Corinebacterium* sp.

Las meningitis en los niños con cáncer son raras, pero cuando se presentan van asociadas con una elevada morbimortalidad. El factor de riesgo más frecuente de desarrollo de meningitis es la manipulación neuroquirúrgica. En los pacientes neutropénicos que desarrollan meningitis, los agentes etiológicos responsables son los mismos que los asociados a bacteriemia[60,61].

Las encefalitis, en general, son cuadros raros, generalmente causados por el HSV y el HZV.

PROFILAXIS DE LAS INFECCIONES

En un paciente inmunodeprimido, la prevención de las infecciones puede plantearse a cuatro niveles.

1. Reducir o evitar aquellos procedimientos que provoquen una ruptura de las barreras anatómicas.
2. Intentar mejorar los defectos inmunitarios que presente el paciente.
3. Reducir la adquisición de patógenos potenciales.
4. Suprimir aquellos organismos que formen parte de la flora del paciente y que puedan ser causa de infección.

Reducir o evitar los procedimientos invasivos

La correcta indicación de los procedimientos invasivos, evitando aquellos que no sean absolutamente necesarios, es un buen sistema para evitar complicaciones infecciosas.

Debe tenerse presente que las sondas urinarias prácticamente siempre son colonizadas por gérmenes y representan un foco posible de infección en pacientes de riesgo.

Los catéteres endovenosos permanentes (Hickman, Broviac o reservorios subcutáneos tipo port-a-cath) deben ser colocados en condiciones estériles, y su manipulación debe ser muy cuidadosa.

Mejorar los defectos inmunitarios

La introducción de los factores estimulantes de colonias (CSF) ha supuesto un gran avance en la prevención de las infecciones en los pacientes en tratamiento quimioterápico, al reducir, de forma significativa, la duración de la neutropenia y, por tanto, el período de riesgo de infecciones[62]. Sin embargo, su uso en la profilaxis de las infecciones en el paciente con NF debe circunscribirse a aquellas situaciones en que exista una clara relación coste-beneficio.

La Sociedad Americana de Oncología ha publicado recientemente las recomendaciones para la utilización de los factores estimulantes de colonias[63].

Los CSF estarían indicados, como profilaxis primaria, en pacientes con alto riesgo de desarrollar infección, esto es, en pacientes con más de un 40% de riesgo estadístico de presentar NF después de un tratamiento quimioterápico determinado.

La utilización de CSF como profilaxis secundaria se realizaría en pacientes con al menos un ingreso hospitalario previo por un episodio de NF secundario a la misma quimioterapia e intensidad de dosis.

Pacientes afebriles y neutropénicos que no están en los dos grupos anteriores no tendrían indicación de recibir CSF.

Por último, los CSF no deberían usarse de forma rutinaria en los pacientes NF, excepto si presentan neutropenia severa (NT <100/mm^3), neumonía, hipotensión, sepsis, infección fúngica invasiva o cáncer no controlado.

Reducir la adquisición de patógenos potenciales

Más del 50% de las infecciones en los pacientes inmunodeprimidos son debidas a organismos que adquieren durante los períodos de hospitalización[14]. Las principales vías de transmisión son las manos del personal sanitario, la comida, el agua y el aire. Algo tan simple como el lavado cuidadoso de las manos por el personal sanitario, por el propio paciente y sus familiares, podría disminuir de forma significativa las infecciones nosocomiales[64]. De igual forma, la utilización de dietas exentas de alimentos crudos durante los períodos de neutropenia ayuda a disminuir la adquisición de nuevos patógenos potenciales.

La utilización de medidas de aislamiento en los pacientes neutropénicos, con la excepción de los sometidos a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, o de los pacientes en los que se presupone puedan presentar un período prolongado de neutropenia severa (superior a 30 días) no se ha mostrado de utilidad[65].

Supresión de los patógenos potenciales

Profilaxis de las infecciones bacterianas

Se ha intentado minimizar el riesgo de infección en los períodos de neutropenia mediante la administración de antibióticos orales que provocaran una descontaminación selectiva de la flora intestinal, esto es, una supresión de la flora aerobia manteniendo la anaerobia, la cual se considera que sería capaz de evitar una colonización por gérmenes anaerobios y hongos potencialmente patógenos[14]. Actualmente existen 2 tipos de antibióticos orales absorbibles que pueden ser utilizados como profilaxis antibacteriana; éstos son el trimetoprim-sulfametaxazol y las quinolonas[5,66]. Estas últimas no se utilizan en los pacientes pediátricos debido a su toxicidad sobre el cartílago de crecimiento.

Sin embargo, ningún estudio ha permitido demostrar que la utilización de profilaxis antibacteriana disminuya la mortalidad causada por infección en el paciente con cáncer y, en cambio, se ha relacionado con la aparición de resistencias bacterianas[67].

Profilaxis de las infecciones víricas

La utilización de aciclovir como profilaxis vírica suele indicarse en los pacientes que van a recibir un trasplante de progenitores hematopoyéticos. Dicha profilaxis es especialmente útil para evitar reactivaciones del VHS y, en menor grado, frente al VHZ y CMV[17].

En pacientes seronegativos que hayan presentado una exposición al virus varicela-zoster se recomienda la administración de inmunoglobulina específica dentro de las primeras 96 horas de la exposición, con ello se consigue que la infección adopte formas más leves o incluso subclínicas.

Profilaxis de las infecciones fúngicas

La utilización de fluconazol como profilaxis de infecciones fúngicas en los pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos ha permitido reducir la incidencia de infecciones fúngicas sistémicas, sobre todo debidas a especies de *Candida*[30,68]. Sin embargo, el uso de profilaxis con fluconazol podría incrementar la colonización y posterior invasión por cepas de hongos más resistentes, como la *C. krusei, C. glabrata, C. parapsilosis* y *Aspergillus*[69].

Dos amplios y aleatorizados estudios clínicos han comprobado la eficacia del itraconazol en la profilaxis fúngica de los pacientes neutropénicos[70,71].

Profilaxis de las infecciones por Pneumocystis carinii

La administración rutinaria de TMP-SMZ se ha mostrado altamente eficaz en la prevención de la neumonía por *P. carinii* en los pacientes con cáncer tanto neutropénicos como no neutropénicos. Dicho fármaco va asociado con pocos efectos secundarios[72].

En los pacientes con hipersensibilidad a las sulfonamidas, o en los que desarrollan mielosupresión durante su administración, la profilaxis frente al *P. carinii* puede ser realizada con pentamidina o con dapsone[73,74].

BIBLIOGRAFÍA

1. Feld R, Paesmas M, Freifeld AG, et al. Methodology for clinical trials involving patients with cancer who have febrile neutropenia.Updated guidelines of the Immunocompromised Host Society/Multinational Association for Supportve Carein Cancer, with emphasis in outpatients studies. Clin Infect Dis. 2002; 35: 1463-8.
2. Pickering LK, Anderson DC, Choi S, et al. Leukocyte function in children with malignancy. Cancer. 1975; 35: 1365-71.
3. Rosse WF. The spleen as a filter. N Engl Med. 1987; 317: 705-6.

4. Santos JI. Nutrition, infection and inmunocompetence. Infect Dis Clin North Am. 1994; 8: 243-67.

5. Klastersky J, Paesmans M. The Multinational Association for Supportive Care in risk score: 10 years of use identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. Support Care Cancer. 2013; 21: 1487-95.

6. Wehl G, Heitger A, Meister B, et al. Trends in infection mortality in a pediatric oncology ward, 1986-1995. Med Ped Oncol. 1999; 32: 336-43.

7. Talcott JA, Finberg R, Mayer RJ, et al. The medical course of cancer patients with fever and neutropenia. Clinical identification of a low risk subgroup at presentation. Arch Intern Med. 1988; 148: 2561-8.

8. Lucas KG, Brown AE, Armstrong D, et al. The identification of febrile, neutropenic children with neoplastic disease at low risk for bacteriemia and complications of sepsis. Cancer. 1996; 77: 791-8.

9. Aquino VM, Tkaczewski I, Buchanan GR. Early discharge of low-risk febrile neutropenic children and adolescents with cancer. Clin Infect Dis. 1997; 25: 74-8.

10. Klaassen R, Goodman TR, Pham B, et al. "Low risk" prediction rule for pediatric oncology patients presenting with fever and neutropenia. J Clin Oncol. 2000; 18: 1012-9.

11. Alexander SW, Wade KC, Hibberd PL, et al. Evaluation of risk prediction criteria for episodes of febrile neutropenia in children with cancer. J Pediatr Hematol Oncol. 2002; 24: 38-42.

12. Pizzo PA, Hathorn JW, Hiemenz JW, et al. A randomized trial comparing ceftazidime alone with combination antibiotic therapy in cancer patients with fever and neutropenia. N Engl J Med. 1986; 315: 552-8.

13. Rackoff WR, Robinson C, Kreissman SG, et al. Predicting the risk of bacteremia in children with fever and neutropenia. J Clin Oncol. 1996; 14: 919-24.

14. Bunz P , Bodmer N, Leibundgut K, et al. Different fever definitions and the rate of fever and neutropenia diagnosed in children with cancer: a retrospective two –center cohort study. Pediatr Blood Cancer. 2013; 60: 799-805.

15. Funada H, Matsuda T. Changes in the incidence and etiological patterns of bacteriemia associated with acute leukemia over a 25-year period. Intern Med. 1998; 37: 1014-8.

16. Mathur P, Chaudhry R, Kumar L, et al. A study of bacteriemia in febrile neutropenic patients at a tertiary-care hospital with special reference to anaerobes. Med Oncol. 2002; 19: 267-72.

17. Pemán J, Salavert M. General epidemiology of invasive fungal disease. Enferm Infec Microbiol Clin. 2012; 30: 90-8.

18. Walsh TJ, Hiemenz JW, Seibel NL, et al. Amphotericin B lipid complex for invasive fungal infections: analysis of safety and efficacy in 556 cases. Clin Infect Dis. 1998; 26: 1383-96.

19. Wade JC, Newton B, Fluornoy N, et al. Oral acyclovir for prevention of herpes simplex virus reactivation after marrow transplantation. Ann Intern Med. 1984; 100: 823-8.

20. Pizzo PA, Robichaud KJ, Wesley R, et al. Fever in the pediatric and young adult patient with cancer: a prospective study of 1001 episodes. Medicine (Baltimore). 1982; 61: 153-65.

21. Behre G, Link H, Maschmeyer G, et al. Meropenen monoterapy versus combination therapy with ceftazidime and amikacin for empirical treatment of febrile neutropenic patients. Ann Hematol. 1998; 76: 73-80.

22. Del Favero A, Menichetti F, Martino P, et al. A multicenter, double-blind, placebo-controlled trial comparing piperacillin-tazobactan with and without amikacin as empiric therapy for febrile neutropenia. Clin Infect Dis. 2001; 33: 1295-301.

23. Vandercam B, Gerain J, Humblet Y, et al. Meropenem versus ceftazidime as empirical monotherapy for febrile neutropenic cancer patients. Ann Hematol. 2000; 79: 152-7.

24. Kontoyiannis DP. Prevention of fungal disease in chronically immunosuppressed outpatients: time for action? Ann Intern Med. 2013; 158: 555-6.

25. Paul M, Soares-Weiser K, Leivovici L. Beta lactam monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside combination therapy for fever with neutropenia: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2003; 326: 1111-9.

26. Shenep JL, Flynn PM, Baker DK, et al. Oral cefixime is similar to continued intravenous antibiotics in the empirical treatment of febrile neutropenic children with cancer. Clin Infect Dis. 2001; 32: 36-43.

27. Paganini HR, Sarkis CM, DeMartino MG, et al. Oral administration of cefixime to lower risk febrile neutropenic children with cancer. Cancer. 2000; 88: 2848-52.

28. Viscoli C. The evolution of empirical management of fever and neutropenia in cancer patients. J Antimicrob Chemother. 1998; 41 (Suppl D): 65-80.

29. Empiric antifungal therapy in febrile granulocytopenic patients. EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. Am J Med. 1989; 86: 668-72.

30. Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, et al. Guidelines for treatment of candidiasis. Clin Infect Dis. 2004; 38: 161-89.

31. Wingard JR, White MH, Anaissie E, et al. A randomized, double-blind comparative trial evaluating the safety of liposomal amphotericin B versus amphotericin lipid complex in the empirical treatment of febrile neutropenia. Clin Infect Dis. 2000; 31: 1155-63.

32. Viscoli C, Castagnola E, Van Lint MT, et al. Fluconazole versus amphotericin B as empirical antifungal therapy of unexplained fever in granulocytopenic cancer patients: a pragmatic multicentre, prospective and randomized clinical trial. Eur J Cancer. 1996; 32A: 814-20.

33. Winston DJ, Hathorn JW, Schuster MG, et al. A multicenter, randomized trial of fluconazol versus amphotericin B for empiric antifungal therapy of febrile neutropenic patients with cancer. AM J Med. 2000; 108: 282-9.

34. Boogaerts M, Winston DJ, Bow EJ, et al. Intravenous and oral itraconazole versus intravenous amphotericin B deoxycholate as empirical antifungal therapy for persistent fever in neutropenic patients with cancer who are receiving broad-spectrum antibacterial therapy; a randomized, controlled trial. Ann Intern Med. 2001; 135: 412-22.

35. Berrueco R, Rives S, Catala A, et al. Prospective surveillance study of blood stream infections associated with central venous access devices in children with acute leukemia: an intervention programme. J Pediatr Hematol Oncol. 2013 (Epub ahead of print).

36. Mayhall CG. Diagnosis and management of infections of implantable devices used for prolonged venous access. En: Remington, JS, Swartz MN, editores. Current clinical topics in infections diseases. Boston: Blackwell Scientific publications; 1992. p. 83-110.

37. Groeger JS, Lucas AB, Thaler HT, et al. Infectious morbility associated with long-term use of venous devices in patients with cancer. Ann Intern Med. 1993; 119: 1168-74.

38. Howell PB, Walters PE, Donowitz GR, et al. Risk factors for infection of adult patients with cancer who have tunneled central venous catheters. Cancer. 1995; 75: 1367-75.

39. Sherertz RJ, Heard SO, Raad II. Diagnosis of triple-lumen catheter infection: comparison of roll plate, sonication, and flushing methodologies. J Clin Microbiol. 1997; 35: 641-6.

40. Berrington A, Gould FK. Use of antibiotic locks to treat colonized central venous catheters. J Antimicrob Chemother. 2001; 48: 597-603.

41. Carratalá J. The antibiotic-lock technique for therapy of "highly needed" infected catheters. Clin Microbiol Infect. 2002; 8: 282-9.

42. Schiffer CA, Mangu PB, Wade JC, et al .Central venous catheter care for the patient with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guide line. J Clin Oncol. 2013; 31: 1357-70.

43. Bochennek K, Abolmaoli N, Wittekindt B, et al. Diagnostic approaches for immunocompromised pediatric patients with pulmonary infiltrates. Clin Microbiol Infect. 2006; 12: 199-201.

44. Wilson G, Grundy R, Vyas H. Investigation and management of a child who is immunocompromised and neutropenic with pulmonary infiltrates. Arch Dis Child Educ Pract Ed. 2009; 94: 129-37.

45. Huaringa AJ, Leyva FJ, Signed-Costa J, et al. Bronchoalveolar lavage in the diagnosis of the pulmonary complications of bone marrow transplant patients. Bone Marrow Transp. 2000; 25: 975-9.

46. McDonald GB, Sharma P, Hackman RC, et al. Esophageal infections in inmunosuppressed patients after marrow transplant. Gastroenterology. 1985; 88: 1111-7.

47. Thom K, Forrest G. Gastrointestinal infections in immunocompromised hosts. Curr Opin Gastroenterol. 2006; 22: 18-23.

48. Goetenberg JG, Abbondanzo SL. Rapid diagnosis of neutropenic enterocolitis (typhlitis) by ultrasonography. Am J Pediatr Hematol. 1987; 9: 222-7.

49. Moran H, Yaniv I, Ashkenazi S, et al. Risk factors for typhlitis in pediatric patients with cancer. J Pediatr Hematol Oncol. 2009; 31: 630-4.

50. Thaler M, Pastakia B, Shawker TH, et al. Hepatic candidiasis in cancer patients: the evolving picture of the syndrome. Ann Intern Med. 1988; 108: 88-100.

51. Walsh TJ, Withicomb T, Piscitelli S, et al. Safety, tolerance, and pharmacokinetics of amphotericin B lipid complex in children with hepatosplenic candidiasis. Antimicrob Agents Chemother. 1997; 41: 1944-8.

52. Walsh TJ, Aoki S, Mechinaud F, et al. Effects of preventive, early and late antifungal with fluconazole in different granulocytopenic models of experimental disseminated candidiasis. J Infect Dis. 1990; 161: 755-60.

53. De Luca C, Guglielminetti M, Ferrario A, et al. Candidemia: species involved, virulence factors and antimycotic susceptibility. New Microbiol. 2012; 35: 458-68.

54. Lehrbecher T, Marshall D, Gao C, et al. A second look at anorectal infections in cancer patients in a large cancer institution. The success of early intervention with antibiotics and surgery. Infection. 2002; 30: 272-6.

55. Wald E. Antimicrobial therapy of pediatric patients with sinusitis. J Allergy Clin Inmunol. 1992; 90: 469-73.

56. Berkow RL, Weisman SJ, Provisor AJ, et al. Invasive aspergillosis of paranasal tissues in children with malignancies. J Pediatr. 1983; 103: 49-53.

57. Chen FE, Liang RH, Lo JY, et al. Treatment of adenovirus-associated hemorrhagic cystitis with ganciclovir. Bone Marrow Transplant. 1997; 20: 997-9.

58. Vianelli N, Renga M, Azzi A, et al. Sequential vidarabine infusion and the treatment of polyoma virus associated acute hemorrhagic cystitis late after allogeneic bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant. 2000; 25: 319-20.

59. Miyamura K, Hamaguchi M, Taji H, et al. Successful ribavirin therapy for severe adenovirus hemorrhagic cystitis after allogeneic marrow transplant from close HLA donors rather than distant donors. Bone Marrow Transplant. 2000; 25: 545-8.

60. Lukes SA, Posner JB, Nielsen S, et al. Bacterial infections of the SNC in neutropenic patients. Neurology. 1984; 34: 269-75.

61. Sommers LM, Hawkins DS. Meningitis in pediatric cancer patients: a review of forty cases from a single institution. Pediatr Infect Dis J. 1999; 18: 902-7.

62. Mitchell Pl, Morland B, Stevens MC, et al. Granulocyte colony-stimulating factor in established febrile neutropenia: a randomized study of pediatric patients. J Clin Oncol. 1997; 15: 1163-70.

63. Crawford J, Caserta C, Roila F. Hematopoietic growth factors: ESMO Clinical Practice Guidelines for the applications. Ann Oncol. 2010; 21 Suppl 5: v248-51.

64. Doebbeling BN, Stanley GL, Sheetz CT, et al. Comparative efficacy of alternative hand-washing agents in reducing nosocomial infections in intensive care units. N Engl J Med. 1992; 327: 88-93.

65. Nauseef WN, Maki DG. A study of the value of simple protective isolation in patients with granulocytopenia. N Engl J Med. 1981; 304: 448-53.

66. Murphy M, Brown AE, Sepkowitz A, et al. Fluoroquinolone prophylaxis for the prevention of bacterial infections in patients with cancer-is it justified? Clin Infect Dis. 1997; 25: 346-8.

67. Harvathova Z, Spanick S, Sufliarsky J, et al. Bacteremia due to methicillin-resistant staphylococci occurs more frequently in neutropenia patients who received antimicrobial prophylaxis and is associated with higher mortality in comparison of methicillin-sensitive bacteremia. INT J Antimicrob Agents. 1998; 10: 55-8.

68. Marr KA, Seidel K, White TC, et al. Candidemia in allogenic blood and marrow transplant recipients: evolution of risk factors after the adoption of fluconazole. J Infect Dis. 2000; 181: 309-16.

69. Wingard JR, Merz WG, Rinaldi MG, et al. Increase in Candida krusei infection among patients with bone marrow transplantation and neutropenia treated prophylactic ally with fluconazole. N Engl J Med. 1991; 325: 1274-7.

70. Menichetti F, Flavero AD, Martion P, et al. Itraconazole oral solution as prophylaxis for fungal infections in neutropenic patients with hematologic malignancies: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. Clin Infect Dis. 1999; 28: 250-5.

71. Nucci M, Biasoli I, Akiti T, et al. A double-blind, randomized, placebo controlled trial of itraconazole capsules as antifungal prophylaxis for neutropenic patients. Clin Infect Dis. 2000; 30: 300-5.

72. Hughes WT, Rivera GK, Schell MJ, et al. Successful intermittent chemoprophylaxis for Pneumocystis carinii pneumonitis. N Engl J Med. 1987; 316: 1627-32.

73. Hughes WT. Use of dapsone in the prevention and treatment of Pneumocystis carinii pneumonia: a review. Clin Infect Dis. 1998: 27: 191-204.

74. Demasi JM, Cox JA, Leonard D, et al. Intravenous piramidine is safe and effective as primary Pneumocystis carinii pneumonia in children and adolescents undergoing hematopoietic stem cell transplantation. Pediatr Infect Dis J. 2013 (En prensa).

Alteraciones de la granulopoyesis y de la función granulocítica

M.S. Maldonado Regalado

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

RESUMEN

Los granulocitos son un elemento fundamental en la respuesta del organismo frente a infecciones y traumatismos. Se revisan las alteraciones cuantitativas de los neutrófilos, congénitas y adquiridas, y las terapéuticas disponibles frente a ellas.

Palabras clave: Granulopoyesis; Neutrófilos; Neutropenias adquiridas; Neutropenias congénitas.

ABSTRACT

Granulocytes are a fundamental element in the body response against infections and traumas. Quantitative alterations of neutrophils, congenital and acquired and therapies available against them are reviewed.

Key words: Granulopoiesis; Neutrophils; Acquired neutropenias; Congenital neutropenias.

INTRODUCCIÓN

La rápida localización de los granulocitos (neutrófilos, eosinófilos y monocitos) en los lugares dónde se ha producido una invasión por gérmenes o un traumatismo, representa un mecanismo de defensa de primera línea, que adquiere una importancia muy especial en los pacientes que carecen de capacidad inmunológica. Por tal razón, las alteraciones primarias, en su número o función, determinan un aumento de la susceptibilidad a desarrollar infecciones graves y, a menudo, mortales. Infecciones recurrentes, bacterianas o micóticas, de la piel o de las mucosas, son importantes en los pacientes con deficiencias, tanto en el número como en la función de los granulocitos en sangre periférica.

En ambos grupos de pacientes, los patógenos habituales responsables de la mayoría de las complicaciones infecciosas son *Staphylococcus aureus, Pseudomonas* y otras especies entéricas Gram negativas o *Candida albicans*. En estos pacientes, los tejidos infectados examinados al microscopio aparecen típicamente gangrenosos o necróticos, no presentan pus y contienen pocos granulocitos. Los signos y síntomas de inflamación local pueden ser mínimos, a pesar de lo cual la infección puede provocar destrucción de los tejidos cutáneo, subcutáneo, periodontal y de otros tejidos de la submucosa.

En contraste con los signos y síntomas que presentan los pacientes con una disminución del número de granulocitos en los lugares de infección, los pacientes en los que la alteración de la granulopoyesis reside en el mecanismo de destrucción intracelular, con frecuencia presentan granulomas o respuestas inflamatorias prolongadas. Aunque sus granulocitos son capaces de acumularse en los tejidos infectados en cantidades normales, son incapaces de eliminar el agente infeccioso[1,2].

ALTERACIONES CUANTITATIVAS DE LOS GRANULOCITOS

Neutropenias

Neutropenia o granulocitopenia son términos que se utilizan indistintamente para definir una situación clínica caracterizada por una disminución absoluta en el número de los neutrófilos circulantes en la sangre.

Para la estratificación de los valores normales, es importante considerar la edad y la raza de los niños. En el recién nacido normal, los neutrófilos comprenden alrededor del 60% del recuento diferencial. Sin embargo, a las 2 semanas de vida, los linfocitos predominan y así se mantienen hasta

Correspondencia: Dra. María Soledad Maldonado. Servicio de Pediatría. Hospital Ramón y Cajal.
Ctra. De Colmenar Viejo, Km 9,1. 28046 Madrid
E-mail: alda8283@yahoo.es
Recibido: Mayo 2013

Rev Esp Pediatr 2013; 69(3): 155-162

TABLA 1. Correlación entre el número absoluto de neutrófilos y el riesgo de infección

Cifra de neutrófilos/mm^3	Riesgo infeccioso
>1.500	Sin riesgo
1.000-1.500	No significativo riesgo de infección. En caso de fiebre el paciente puede ser controlado fuera del hospital
500-1.000	Riesgo infeccioso moderado. En caso de fiebre el paciente puede, ocasionalmente, ser manejado de forma ambulante
<500	Riesgo infeccioso elevado. Si fiebre, ingreso hospitalario y administración de antibióticos por vía parenteral
<200	Riesgo infeccioso muy elevado. Si fiebre, ingreso hospitalario y administración de antibióticos por vía parenteral

aproximadamente los 4 años. En los lactantes normales de raza blanca de 2 semanas a 1 año de edad, el límite inferior normal para el recuento absoluto de neutrófilos es de 1.000 células/mm^3, después del año de edad una cifra de neutrófilos de 1.500 células/mm^3 es el límite inferior[1].

El número de neutrófilos también nos permite dividir las neutropenias en leves (cifra por debajo del límite normal pero superior a 1.000 células/mm^3), moderadas (entre 500-1.000 células/mm^3), severas (entre 200-500 células/mm^3) y muy severas (menos de 200 células/mm^3). La definición de estos límites son de gran ayuda ya que el riesgo de infecciones severas no aumenta hasta que la cifra de neutrófilos es inferior a 500/mm^3 y desciende rápidamente por debajo de 200/mm^3 (Tabla 1).

Clasificación de las neutropenias

La neutropenia aislada puede ser clasificada en base al mecanismo fisiopatológico que la produce o en función del agente etiológico que la determina.

La granulocitopenia es el resultado de cuatro mecanismos fisiopatológicos básicos: descenso en la producción, granulopoyesis inefectiva, atrapamiento o secuestro de los leucocitos polimorfonucleares por el endotelio vascular o por tejidos y, por último, también puede ser debida a un incremento de la destrucción periférica de los neutrófilos.

La identificación de cualquiera de estos mecanismos requiere de estudios de cinética leucocitaria, cultivos de médula ósea, estudios de leucocitos marcados con radionúcleos, búsqueda de anticuerpos frente a antígenos específicos de los leucocitos, entre otras pruebas y, por lo general, para llevar a cabo algunos de dichos estudios se requiere de laboratorios sofisticados no disponibles en todos los hospitales.

TABLA 2. Clasificación de las neutropenias

Neutropenias debidas a alteraciones intrínsecas de la proliferación y maduración de los precursores mieloides: neutropenias congénitas
- Neutropenia congénita severa
- Neutropenia cíclica
- Síndrome de Shwachman-Diamond
- Síndrome de Chediak-Higashi
- Disgenesia reticular
- Disqueratosis congénita
- Enfermedad de depósito de glucógeno tipo 1b

Neutropenias secundarias causadas por factores extrínsecos a los precursores mieloides de la médula ósea: neutropenias adquiridas
- Infección: bacteriana, viral, fúngica y por protozoos
- Inducida por drogas (Tabla 3)
- Inmunológicas: autoinmune y aloinmune
- Asociada a conectivopatías: lupus eritematoso sistémico, síndrome de Felty
- Déficit nutricional: déficit de vitamina B12 o ácido fólico, alcoholismo
- Hiperesplenismo

Por lo anterior, la clasificación de las neutropenias más habitualmente utilizadas se basa en determinar si es congénita o adquirida y, posteriormente, agruparla por la causa etiológica, si es conocida, o por asociaciones con otras entidades clínicas.

En general, en las neutropenias congénitas existe una alteración intrínseca de la proliferación y maduración de la célula mieloide diferenciada y/o de la *stem cell* y, en las neutropenias adquiridas, el defecto es extrínseco a los precursores mieloides de la médula ósea. La clasificación de las neutropenias queda reseñada en la tabla 2.

NEUTROPENIAS ADQUIRIDAS

Existe un gran número de condiciones adquiridas asociadas con períodos de neutropenia.

Neutropenia infecciosa

Las enfermedades infecciosas son la causa más común de neutropenia en los niños. Los mecanismos responsables de la misma son múltiples y entre ellos se encuentran la supresión directa de la médula ósea o el agotamiento de sus reservas, la redistribución de los neutrófilos de los contenidos circulantes a los marginales, la formación de agregados y, por último, el secuestro de los neutrófilos después de la activación por el complemento.

El aumento de la destrucción de los granulocitos se puede producir como una consecuencia directa de las interacciones con patógenos o en forma indirecta como resultado de la formación de anticuerpos antineutrófilos.

La infección por virus de la hepatitis B, por virus Epstein-Barr y por el virus de la inmunodeficiencia humana son los agentes infecciosos que más frecuentemente van asociados con neutropenias severas y prolongadas[3]. Asimismo, infecciones por virus del sarampión, rubéola, varicela, citomegalovirus y parainfluencia también van asociadas con descenso en el número de neutrófilos.

En general, la neutropenia asociada a estas infecciones víricas se resuelve al desaparecer el período de viremia[3].

La sepsis bacteriana masiva, en especial en el recién nacido, puede afectar de forma directa al depósito de granulocitos en la médula ósea y originar el agotamiento de sus reservas[4]. El uso de factores estimulantes de colonias granulocíticas (G-CSF) se ha asociado con un descenso en la mortalidad infecciosa en los neonatos de bajo peso, con neutropenia[5].

Infecciones bacterianas, como fiebre tifoidea, brucelosis, enteritis por *Shigella* y tuberculosis, también pueden ir asociadas con neutropenia[6,7].

Neutropenia inducida por drogas

Las neutropenias inducidas por drogas ocupan, probablemente, el segundo lugar en frecuencia entre las causas de neutropenia adquirida en la infancia. Las drogas citotóxicas quedan excluidas de la definición de neutropenia inducida por drogas, y se requiere que la administración del fármaco haya tenido lugar durante las 4 semanas anteriores del comienzo de la neutropenia.

Los mecanismos de acción de las drogas incluyen efectos tóxicos directos de las mismas o sus metabolitos sobre la médula ósea o sobre la célula stem comprometida. También ha sido implicada la inducción de una respuesta inmune dirigida frente a antígenos de los neutrófilos[8].

Ciertas drogas se relacionan con un mayor riesgo de producir neutropenia, como determinados grupos de antimicrobianos (penicilinas, trimetoprim-sulfametoxazol, y ciertas clases de cefalosporinas), anticonvulsivantes (barbitúricos, fenitoína, ácido valproico, carbamazepina…), antitiroideos (tionamidas) y, por último, antipiréticos (ácido acetilsalicílico), entre otros[9,10]. Los principales fármacos asociados con neutropenia quedan resumidos en la tabla 3.

El cuadro clínico puede incluir fiebre, faringitis, estomatitis, sepsis y neumonía con tasas de mortalidad baja en la edad pediátrica pero que en adultos pueden oscilar entre el 12 al 25%[9].

El tratamiento consistirá en interrumpir la administración de los medicamentos. Una vez identificado el fármaco responsable de la neutropenia, si es necesario y debe aplicarse de forma prolongada, podrá ser reanudado si el paciente no presenta datos clínicos de infección y la cifra de neutrófilos permanece por encima de 100 células/mm^3, siendo necesaria una vigilancia periódica y cuidadosa del estado del paciente y la cifra de neutrófilos.

TABLA 3. Fármacos asociados con granulocitopenia

Antitiroideos (tionaminas)	Antimicrobianos
Metimazol	Macrólidos
Carbimazol	Trimetoprim-sulfametosazol
Propiltiouracilo	Cefalosporinas
	Penicilinas semisintéticas
	Vancomicina
	Cloranfenicol
	Sulfonamidas
Antiinflamatorios	Anticonvulsivantes
Sulfasalazina	Carbamazepina
Antiinflamatorios no esteroides	Fenitoína
Ácido acetilsalicílico	Ácido valproico
Penicilamina	Etoxusimida
Dipirona	
Psicotropos	Antidiuréticos
Antidepresivos tricíclicos	Tiacidas
Meprobamato	Acetazolamida
Fenotiazinas	Furosemida
Clozapina	Espironolactona

No existen datos que apoyen la utilización de G-CSF en el tratamiento de la neutropenia inducida por medicamentos[11].

Neutropenia primaria de mecanismo inmune

Las neutropenias inmunológicas pueden ocurrir como una alteración mieloide específica o asociada a otras citopenias. Como se ha comentado anteriormente, ciertas drogas e infecciones pueden causar, secundariamente, neutropenia como consecuencia de un aumento de la destrucción periférica de neutrófilos por formación de anticuerpos. Ahora vamos a comentar aquellas entidades clínicas en las que se produce una neutropenia primaria mediada por anticuerpos antineutrófilo.

Los anticuerpos antineutrófilo pueden ser identificados por pruebas de aglutinación, citotoxicidad, inmunofluorescencia directa e indirecta, entre otras. La combinación de estudios de aglutinación y de inmunofluorescencia es la mejor estrategia para la identificación de anticuerpos antineutrófilo[12].

Neutropenia neonatal isoinmune

Los recién nacidos pueden presentar neutropenia moderada o grave como consecuencia de la acción de anticuerpos antineutrófilo tipo IgG transferidos desde la madre. La patogenia del trastorno es idéntica a la enfermedad hemolítica del recién nacido por Rh. La sensibilización materna prenatal a los antígenos de los neutrófilos fetales origina la producción de anticuerpos que cruzan la placenta, siendo los responsables de la neutropenia del recién nacido. Se

ha calculado que su incidencia es de 2 por 1.000 recién nacidos vivos[13].

Una rara forma de neutropenia isoinmune ha sido descrita en asociación con deficiencia del Fc gamma RIIIb (CD16) en la madre. Los neutrófilos de los pacientes con este defecto no expresan Fc gamma RIIIb, una glicoproteína específica de los neutrófilos que contiene antígenos granulocitarios específicos (NA1, NA2). Durante el embarazo, la exposición de la madre con este defecto a los antígenos del feto puede causar la formación materna de anticuerpos Fc gamma RIIIb, que determinarán la neutropenia en el recién nacido[14].

Por último, la transferencia pasiva de anticuerpos antineutrófilo de una madre con neutropenia autoinmune crónica también puede ser causa de neutropenia en el recién nacido[13].

Los niños con neutropenia isoinmune en general se encuentran asintomáticos y raramente presentan un cuadro clínico séptico. El diagnóstico se confirma con la identificación de anticuerpos séricos antineutrófilo en la madre y en el recién nacido, frente a antígenos heredados del padre. El tratamiento varía en función de la sintomatología clínica desarrollada. Se han comunicado algunas respuestas a la administración de factores estimulantes de colonias[15].

En general, los anticuerpos maternos desaparecen a los 90-120 días y la cifra de neutrófilos vuelve a la normalidad.

Neutropenia autoinmune

La neutropenia autoinmune (NA) se define como una neutropenia crónica, producida por la existencia de anticuerpos antineutrófilos específicos, siendo requisito que éstos puedan ser detectados por métodos como aglutinación leucocitaria, inmunofluorescencia y/o anticuerpos monoclonales frente a Ag de los neutrófilos. La NA es un desorden benigno y no tiene carácter familiar[16].

La NA idiopática o primaria, también conocida como neutropenia crónica benigna de la infancia y adolescencia, es una entidad rara que aparece típicamente en lactantes entre los 5 a 15 meses de edad, aunque el rango puede extenderse desde un mes hasta la vida adulta, siendo más frecuente en mujeres (54%) que en varones (46%)[12,17].

En general, los pacientes con NA presentan clínica de infecciones bacterianas de repetición, siendo las de la vía respiratoria superior las más frecuentes. Infecciones graves, como neumonía, meningitis o sepsis, son mucho menos frecuentes[12].

La NA idiopática se caracteriza por la remisión espontánea con desaparición de los anticuerpos en la mayoría de los pacientes en una mediana de tiempo de 17 meses[18].

El recuento leucocitario de estos pacientes es normal, pero presentan una severa neutropenia (mediana, 250 células/mm^3), frecuentemente asociada a monocitosis y eosinofilia. La médula ósea es normal o discretamente hipercelular, y a menudo se observa de formas mieloides segmentadas. Los niveles séricos de G-CSF son normales, aumentando sólo en el transcurso de infecciones severas[19].

En la mayoría de los pacientes es posible detectar, por técnicas de inmunofluorescencia o leucoaglutinación, anticuerpos antineutrófilo[12]. Dichos anticuerpos habitualmente son del tipo IgG y, menos frecuentemente, del tipo IgM y son dirigidos frente a una gran variedad de antígenos específicos de los neutrófilos. En una amplia serie, la mayoría de los anticuerpos identificados eran dirigidos frente al Fc gamma RIIIb o a la molécula de adhesión CD11b/CD18[12,18].

El diagnóstico diferencial, por la edad de aparición, se debe hacer con la neutropenia neonatal isoinmune, neutropenia cíclica y neutropenia congénita severa.

En general, la neutropenia de esta enfermedad no precisa tratamiento específico[12], aunque la mayoría de los pacientes reciben tratamiento con cotrimoxazol de forma profiláctica[17]. En ciertos casos especiales (infección severa o intervención quirúrgica), la administración de factores estimulantes de colonias, o de dosis elevadas de gammaglobulina intravenosa, ha sido de gran utilidad[20,21].

La NA secundaria se ha visto asociada con diversas entidades clínicas, como infección viral[22], así como a otros desórdenes inmunitarios[23,24].

Neutropenia asociada a otras alteraciones inmunitarias

La neutropenia puede ocurrir asociada a otras alteraciones inmunológicas. Dentro de las mismas están la hipergammaglobulinemia o hipogammaglobulinemia, defectos de los linfocitos-T o de los *natural-killer*[23-25]. Clínicamente estos pacientes presentan infecciones bacterianas recurrentes, hepatoesplenomegalia y falta de crecimiento y desarrollo. Diarrea crónica, infecciones virales de repetición y lesiones cutáneas también pueden ser vistas. Algunos de los niños fallecen en los primeros años de la vida.

Es importante diferenciar a este grupo de pacientes de los que presentan el cuadro clínico de neutropenia benigna de la infancia. A diferencia de estos niños, los que asocian neutropenia con otros desórdenes inmunológicos tienen infecciones recurrentes e inusuales. El tratamiento de estos desórdenes depende de la asociación inmunológica que presente. Algunos pacientes han ido tratados con trasplante de progenitores hematopoyéticos[26].

De igual forma, en los pacientes con neutropenia autoinmune secundaria debería descartarse el síndrome linfoproliferativo autoinmune (ALPS), un raro desorden caracterizado por linfadenopatías, esplenomegalia y alteraciones inmunitarias, como neutropenia autoinmune, anemia hemolítica y trombocitopenia. En esta entidad existe un incremento del número total de células T (>20%) y una profunda alteración de la apoptosis de los linfocitos T activados incubados con anticuerpos anti-Fas. Se ha descrito relacionada con una mayor incidencia de neoplasias[27].

Neutropenia idiopática crónica

Esta entidad, más frecuente en adultos que en niños, define a un grupo de pacientes que presentan neutropenia aislada, con normalidad de las otras líneas celulares hematopoyéticas.

Este tipo de neutropenia es la forma más común de neutropenia crónica benigna en determinados grupos étnicos, como negros estadounidenses, sudafricanos y antillanos, así como en los judíos yemenitas[28].

El diagnóstico se realiza tras excluir otras causas de neutropenia, como neutropenia autoinmune, desórdenes hematológicos (mielodisplasia, linfoma, déficit de vitamina B12) enfermedades inmunes e infecciones.

Esta entidad es clínicamente indistinguible de la NA, si bien, a diferencia de la misma, aparece en niños de mayor edad y en adultos y no tiende a la remisión espontánea.

En la descripción original de la neutropenia idiopática crónica (NIC), 14 de los 15 pacientes eran mujeres y no desarrollaron complicaciones infecciosas serias, con una media de seguimiento de 15 años[29].

En la NIC, en general el recuento total de leucocitos es normal, pero el de neutrófilos fluctúa entre 500 células/mm^3 y 1.000 células/mm^3. Tanto el número como la actividad de las células *natural-killer* puede estar disminuido[30].

La morfología de la médula ósea no es diagnóstica. El número de precursores mieloides es adecuado, si bien un 25% de los pacientes muestran una interrupción en el estadio de metamielocitos o de células en cayado). Los estudios citogenéticos de medula ósea y las concentraciones séricas de G-CSF son normales.

La patogenia de la entidad no es bien conocida. Algunos estudios han identificado en estos pacientes un aumento de la apoptosis de precursores granulocíticos debido a una sobreproducción de citocinas inflamatorias, lo que conduce a una alteración de la granulopoyesis[31].

Los pacientes con NIC suelen tener un curso clínico benigno independientemente del grado de neutropenia. Por esta razón el tratamiento con corticoides, inmunoglobulina intravenosa, factores de crecimiento hematopoyético debería quedar relegado para los pacientes con infecciones frecuentes y severas[32].

NEUTROPENIAS CONGÉNITAS

Neutropenia cíclica

A pesar de su gran rareza, la neutropenia cíclica quizá sea el mejor conocido de los síndromes de neutropenia. Se caracteriza por oscilaciones regulares y periódicas en el número de neutrófilos circulantes, asociadas clínicamente a fiebre e infecciones bucofaríngeas y de la piel. En el 70% de los pacientes la neutropenia asociada a los datos clínicos anteriormente descritos se repite cada 21 días[33].

La neutropenia cíclica puede transmitirse de forma autosómica dominante o ser de presentación esporádica[34].

El mecanismo exacto de su carácter cíclico no es bien conocido, aunque se presupone que puede ser debido a mutaciones en el gen de la elastasa de los neutrófilos (ELA2), localizado en el cromosoma 19p13.3[35], que conducirían a una aceleración de la apoptosis de los precursores mieloides, durante la fase en que hay un menor número de neutrófilos[36].

La severidad de los episodios infecciosos guarda relación con la severidad de la neutropenia, si bien el curso clínico suele ser benigno. Excepcionalmente se han descrito infecciones mortales en este tipo de neutropenia[34]. Infecciones severas por *Clostridium septicum* también han sido descritas en niños con neutropenia cíclica[34,37].

En general, los pacientes con neutropenia cíclica presentan un crecimiento y desarrollo normales, no se han descrito malformaciones congénitas asociadas, ni riesgo de transformación leucémica y, aunque la neutropenia puede persistir durante años, con el tiempo suele descender el grado de severidad de la misma[34].

El diagnóstico de neutropenia cíclica depende sólo de corroborar la existencia de una cifra de neutrófilos inferior a 200 células/mm^3 por tres o cinco días cada 21 días (rangos de 14 a 40 días), en tres ocasiones consecutivas, para lo cual se hace necesaria la realización de recuentos seriados de neutrófilos cada 6 a 8 semanas. Esta entidad clínica debe ser diferenciada de formas de fiebre cíclica no asociada a neutropenia, así como de otras formas de neutropenia[38].

El tratamiento incluye una buena higiene buco-dental, tratamiento antibiótico de las infecciones y de la administración de factores estimulantes de colonias por vía subcutánea que, si bien no impide completamente la aparición de neutropenia, sí alarga de forma considerable los períodos con cifras normales de neutrófilos[39].

Neutropenia congénita severa

La neutropenia congénita severa (NCS) fue descrita por primera vez en 1956 por Kostmann, como una enfermedad autonómica recesiva[40]. Posteriormente se ha podido conocer que la forma más frecuente de herencia es la autosómica dominante, aunque también formas esporádicas han sido comunicadas[41]. La incidencia estimada de NCS es de uno a dos casos por millón de habitantes.

El defecto genético de esta entidad está en la actualidad sólo parcialmente identificado. Inicialmente, este síndrome trataba de ser explicado por la posible existencia de un defecto en la producción de G-CSF, o una deficiente respuesta de los precursores de los neutrófilos al mismo, o a otros factores de crecimiento hematopoyético. Posteriormente se ha podido determinar que los pacientes con NCS tienen niveles normales o incrementados de G-CSF, con una actividad biológica normal, siendo también normales los receptores de G-CSF expresados en las células mieloides[42]. Hoy se sabe que las mutaciones en el gen G-CSFR que codifica los

receptores del G-CSF encontradas en pacientes con NCS son adquiridas y no hereditarias, que aparecen en el curso evolutivo de estos pacientes y que guardan relación con la progresión clínica hacia un síndrome mielodisplásico o una leucemia mieloide aguda[43].

En la actualidad se considera que, al igual que ocurre en los pacientes con neutropenia cíclica, la patogénesis de la NCS guarda relación con mutaciones en el gen ELA2, al haberse identificado en formas familiares y esporádicas de NCS[35]. Mutaciones en el gen GFI1 que, a su vez, regula la expresión del ELA2, ha sido encontrado en otros pacientes con NCS[44,45].

La presencia de mutaciones del gen ELA2 en pacientes con NCS se correlaciona con una mayor severidad de la enfermedad, al tener cifras de neutrófilos más bajas, necesidad de dosis más elevadas de factores de crecimiento hematopoyético para obtener una buena respuesta terapéutica y, por último, al asociarse con un mayor riesgo de transformación leucémica[46].

El diagnóstico habitualmente se hace en base a la observación al nacimiento, o a los pocos meses de vida, de una cifra de neutrófilos inferior a 200 células/mm^3, con monocitosis y eosinofilia asociadas, y valores normales o casi normales de la hemoglobina y plaquetas.

Los niños con esta enfermedad tienen como cuadro clínico inicial infecciones bacterianas graves y recurrentes en los comienzos de la lactancia.

En la médula ósea se observa una alteración en la maduración de los neutrófilos, existiendo únicamente elementos mieloides precoces (promielocitos y mielocitos).

Los pacientes con NCS tienen riesgo de desarrollar, a lo largo de su evolución, un síndrome mielodisplásico (SMD) o una leucemia mieloide aguda (LMA) por lo que, en algunas ocasiones, se puede considerar esta entidad como un cuadro preleucémico[41,47,48].

La transformación leucémica (SMD/LMA), observada en la NCS a lo largo de su evolución, va asociada con una o más alteraciones citogenéticas, como monosomía 7, mutaciones en el oncogén RAS y mutaciones del receptor del G-CSF[46,49,50]. Estas alteraciones no se encuentran presentes en los niños al nacimiento, por lo que podrían servir de ayuda para identificar el subgrupo de pacientes con riesgo de trasformación leucémica a lo largo de su evolución.

En el seguimiento de estos pacientes se recomienda la realización anual de un estudio morfológico y citogenético de médula ósea.

La administración de G-CSF ha cambiado el pronóstico de los pacientes con esta enfermedad, incrementando la cifra de neutrófilos y disminuyendo el riesgo de infecciones letales[51]. Sin embargo, el Grupo Francés de Estudio de Neutropenias Crónicas Severas ha publicado la evolución de un amplio número de pacientes con neutropenias congénitas y ha podido comprobar que el riesgo de transformación leucémica (SMD/LMA) es superior en el grupo que precisan de dosis elevadas de G-CSF para intentar controlar la neutropenia[52].

En los pacientes que no responden al tratamiento con G-CSF, o que precisan de dosis elevadas del mismo, y en aquellos que presentan infecciones bacterianas severas, el único tratamiento disponible sería la realización de un trasplante de progenitores hematopoyéticos[53,54].

Síndrome de Shwachman-Diamond

Este síndrome se caracteriza por la tríada de insuficiencia pancreática exocrina, displasia metafisaria y neutropenia. Se trata de un desorden hereditario que se transmite de forma autosómica recesiva[55].

La etiopatogenia de esta entidad es desconocida aunque se piensa que puede ser debida a un incremento de la apoptosis de los progenitores hematopoyéticos mediada por Fas ligando[56].

Los pacientes clínicamente se manifiestan con trastornos malabsortivos y, en el curso de su evolución, el 40% desarrollan insuficiencia medular con neutropenia (crónica, intermitente o cíclica)[57,58]. El riesgo de infección es variable, y más de la mitad de los pacientes tienen infecciones severas e incluso mortales, en tanto que otros siguen una evolución clínica relativamente benigna a pesar de tener neutropenia. Anomalías físicas como talla baja, estrabismo, fisura palatina, sindactilia y microcefalia, también pueden estar presentes en los niños con este síndrome[59].

La cifra de neutrófilos, en general, es inferior a 500 células/mm^3 y en un 70% de los pacientes se observa trombocitopenia.

Estos pacientes también presentan alteraciones de la función granulocítica, concretamente de su quimiotaxis[60].

Se ha visto que hasta un tercio de estos pacientes pueden experimentar transformación leucémica, tanto LMA como LLA a lo largo de su evolución[61].

El tratamiento consiste en el manejo de las infecciones y de la esteatorrea, y en el uso selectivo no generalizado de G-CSF[62]. Se ha sugerido el uso de tiamina para corregir el defecto quimiotáctico de los neutrófilos.

El trasplante de progenitores hematopoyéticos es una opción terapéutica para los pacientes que presentan un fallo de médula ósea con trombopenia y anemia severa[63].

Neutropenia asociada a otras enfermedades congénitas

Se puede observar neutropenia aislada en enfermedades congénitas como: síndrome de Chediak-Higashi, disqueratosis congénita, disgenesia reticular, déficit de cobalamina y enfermedad de depósito de glucógeno tipo I[64].

BIBLIOGRAFÍA

1. Boxer LA, Blackwood RA. Leucocyte disorders: quantitative and qualitative disorders of the neutrophil, Part 1. Pediatr Rev. 1996; 17: 19-28.

2. Curnutte J, Coates TD. Disorders of Phagocyte function and Number. En: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, et al., editores. Hematology: Basic Principles and Practice. 3rd edition. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000. p. 721-8.
3. Kaplan C, Morinet F, Cartron J. Virus-induced autoimmune thrombocytopenia and neutropenia. Semin Hematol. 1992; 29: 34-44.
4. Resch B, Edlingen S, Muller W. White blood cell count in neonatal early-onset sepsis. Pediatr Infec Dis J. 2012; 31; 540-1.
5. El-Sanzoury MM, EL-Farrasch R, Saad AA, et al. In vivo effect of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor on neutrophilic expression on CD11b in septic neonates. a randomized controlled trial. Pediatr Hematol Oncol. 2012; 29: 272-284M.
6. Roushan MR, Amini MJ. Update of childhood brucellosis. Recent Pat Antiinfect Drug Discov. 2013; 8: 42-6.
7. Cruz AT, Hwang KM, Birnbaum GDm, et al. Adolescents with tuberculosis. A review of 145 cases. Pediatr Infect Dis J. 2013 (Epub ahead of print).
8. Clay ME, Schuller R, Bacowsky GJ. Granulocyte serology: current concepts and clinical significance. Immunohematology. 2010; 26: 11-21.
9. Vanderdries ER, Drews RE. Drug-associated disease. Hematologic dysfunction. Crit Care Clin. 2006; 22: 347-55.
10. Uetrecht J, Naisbitt DJ. Idiosyncratic drug reaction: current concepts. Pharmacol Rev. 2013; 8: 779-808.
11. Andre E, Maloisel F, Zimmer J. The role of hematopoietic growth factor granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte-macrophage colony stimulating factor in the management of drug induced agranulocytosis. Br J Hematol. 2010; 150: 3-8.
12. Bux J, Behrens G, Jaeger G, et al. Diagnosis and clinical course of autoimmune neutropenia in infancy: Analysis of 240 cases. Blood. 1998; 91: 181-6.
13. Maheshwari A, Christensen RD, Calhoun DA. Immune neutropenia in the neonate. Adv Pediatr. 2002; 49: 317-39.
14. Puig N, de Hass M, Kleijer M, et al. Isoimmune neonatal neutropenia caused by Fc gamma RIIIb antibodies in a Spanish child. Transfusion. 1995; 35: 683-7.
15. Davoren A, Saving K, McFarland JG, et al. Neonatal neutropenia and bacterial sepsis associated with placental transfer of maternal neutrophil-specific antibodies. Transfusion. 2004; 44: 1041-6.
16. Palmblad JE, von dem Borne AE. Idiopathic, immune, infectious, and idiosyncratic neutropenias. Semin Hematol. 2002; 39: 113-20.
17. Bux J, Hofmann C, Welte K. Serum G-CSF levels are not increased in patients with antibody-induced neutropenia unless they are suffering from infectious diseases. Br J Hematol. 1999; 105: 616-7.
18. Bruin MC, von dem Borne AE, Tamminga RY, et al. Neutrophil antibody specificity in different types of childhood autoimmune neutropenia. Blood. 1999; 94: 1797-802.
19. Bux J, Hofmann C, Welte K. Serum G-CSF levels are not increased in patients with antibody-induced neutropenia unless they are suffering from infectious diseases. Br J Haematol. 1999; 105: 616-7.
20. Krishnan K, Ross CW, Bockenstedt PL, et al. Successful treatment of autoimmune neutropenia with recombinant human granulocyte-colony stimulating factor (R-metHuG-CSF). Clin Lab Haematol 1997; 19: 105-9.
21. Bussel J, LaLezari P, Hilgarter M, et al. Reversal of neutropenia with intravenous gammaglobulin in autoimmune neutropenia of infancy. Blood. 1983; 62: 398-406.
22. Soza A, Lau DT, Khokhar MF, et al. Resolution of chronic hepatitis B-associated autoimmune neutropenia with interferon-alpha therapy. J Peditr Gastroenterol Nutr. 2003; 36: 141-3.
23. Webster A, Slavin G, Strelling M, et al. Combined immunodeficiency with hyperimmunoglobulinemia. Arch Dis Child. 1975; 50: 486-90.
24. Farrar JE, Rohrer J, Conley ME. Neutropenia in X-linked agammaglobulinemia. Clin Immunol Immunopathol. 1996; 81: 271-6.
25. Komiyama A, Kawai H, Yamada S, et al. Impaired natural Killer cell recycling in childhood chronic neutropenia with morphological abnormalities and defective chemotaxis of neutrophils. Blood. 1985; 66: 99-105.
26. Perrault C, Bonny Y, Gyger M, et al. Congenital T cell deficiency with neutropenia and erytroblastopenia. Transplantation. 1985; 39: 321-3.
27. Price V. Auto-immune lymphoproliferative disorder and other secondary immune thrombocytopenias in childhood. Pediatr Blood Cancer. 2013; 60(Suppl 1): S12-14.
28. Paz Z, Naits M, Ziv E. The genetics of benign neutropenia. Isr Med Assoc J. 2013; 13: 625-9.
29. Kyle R. Natural history of chronic idiopathic neutropenia. N Engl J Med. 1980; 302: 908-9.
30. Papadaki HA, Coulocheri S, Xylouri I, et al. Defective natural killer activity of peripheral blood lymphocytes correlates with the degree of neutropenia in patients whit chronic idiopathic neutropenia of adults. Ann Hematol. 1998; 76: 127-34.
31. Papadaki HA, Eliopoulos AG, Kosteas T, et al. Impaired granulocytopoiesis in patients with chronic idiopathic neutropenia is associated with increased apoptosis of bone marrow myeloid progenitor cells. Blood. 2003; 101: 2591-600.
32. Bernini JC, Wooley R, Buchanan Gr. Low-dose recombinant human granulocyte colony-stimulating factor therapy in children with symptomatic chronic idiopathic neutropenia. J Pediatr. 1996; 129: 551-8.
33. Dale DC ,Welte K. Cyclic and chronic neutropenia. Cancer Treat Res. 2011; 157: 97-108.
34. Palmer SE, Stephens K, Dale DC. Genetics, phenotype and natural history of autosomal dominant cyclic hematopoiesis. Am J Med Genet. 1996; 66: 413-22.
35. Bellanne-Chantelot C, Clauin S, Leblanc T, et al. Mutations in the ELA2 gene correlate with more severe expression of neutropenia: a study of 81 patients from the French neutropenia Register. Blood. 2004; 103: 4119-25.
36. Aprikyan AA, Liles WC, Rodger E, et al. Impaired survival of bone marrow hematopoietic progenitor cells in cyclic neutropenia. Blood. 2001; 97: 147-53.
37. Bar-Joseph G, Halberthal M, Sweed Y, et al. Clostridium septicum infection in children with cyclic neutropenia. J Pediatr. 1997; 131: 317-9.
38. Marshall G, Edwars K, Butler J, et al. Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis. J Pediatr. 1987; 110: 43-6.

39. Jayabose S, Tugal O, Sandoval C, et al. Recombinant human granulocyte colony stimulating factor in cyclic neutropenia: Use of a new 3-day-a-week regimen. Am J Pediatr Hematol Oncol. 1994; 16: 338-40.
40. Kostmann R. Infantile genetic agranulocytosis. Infantile genetic agranulocytosis. A review with presentation of ten new cases. Acta Pediatr Scand. 1975; 6: 362-8.
41. Zeidler C, Welte K. Kostman syndrome and severe congenital neutropenia. Semin Hematol. 2002; 39: 82-8.
42. Kyas U, Pietsch T, Welte K. Expression of receptors for granulocyte-colony stimulating factor on neutrophils from patients with severe congenital neutropenia and cyclic neutropenia. Blood. 1992; 79: 1144-7.
43. Horwitz M, Li F-Q, Albani D, et al. Leukemia in severe congenital neutropenia: defective proteolysis suggests new pathways to malignancy and opportunities for therapy. Cancer Invest. 2003; 21: 577-85.
44. Lawrence T, Puel A, Reichenbach J, et al. Autosomal-dominant primary immunodeficiency's. Curr Opin Hematol. 2005; 12: 22-30.
45. Person RE, Li FQ, Duan Z, et al. Mutations in proto-oncogene GFI1 cause human neutropenia and target ELA2. Nat Genet. 2003; 34: 308-12.
46. Bellanne-Chantelot C, Clauin S, Leblanc T, et al. Mutations in the ELA2 gene correlate with more severe expression of neutropenia: a study of 81 patients from the French Neutropenia Register. Blood. 2004; 103: 4119-25.
47. Carlsson G, Fashta A, Berglöf E. et al. Incidence of severe congenital neutropenia in Sweden and risk of evolution to myelodysplastic syndrome/leukemia. Br J Hematol. 2012; 158: 363-9.
48. Dong F, Brynes RK, Tidow N, et al. Mutations in the gene for the granulocyte colony-stimulating-factor receptor in patients with acute myeloid leukaemia preceded by severe congenital neutropenia. N Engl J Med. 1995; 333: 487-93.
49. Feedman MH, Bonilla MA, Fier C, et al. Myelodysplasia syndrome and acute myeloid leukemia in patients with congenital neutropenia receiving G-CSF therapy. Blood. 2000; 96: 429-36.
50. Karla R, Dale D, Feedman M, et al. Monosomy 7 and activating RAS mutations accompany malignant transformation in patients with congenital neutropenia. Blood. 1995; 86: 4579-86.
51. Carlsson G, Ahlin A, Dahllof G, et al. Efficacy and safety of two different rG-CSF preparations in the treatment of patients with severe congenital neutropenia. Br J Haematol. 2004; 126; 127-32.
52. Donadieu J, Leblanc T, Meunier BB, et al. 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.
53. Connelly JA, Choi SW, Levine JE et al. Hematopoietic stem cell transplantation for severe congenital neutropenia. Curr Opin Hematol. 2012; 19: 44-51.
54. Carlsson G, Winiarski J, Lingmann P, et al. Hematopietic stem cell transplantation in severe congenital neutropenia. Pediatr Blood Cancer. 2011; 56: 444-51.
55. Ginzberg H, Shin J, Ellis L, et al. Segregation analysis in Shwachman-Diamond syndrome: Evidence for recessive inherence. Am J Hum Genet. 2000; 66: 1413-6.
56. Dror Y, Freedman MH. Shwachman-Diamond syndrome marrow cells show abnormally increased apoptosis mediated through the Fas pathway. Blood. 2001; 97: 1591-5.
57. Mack DR, Forster GG, Wilschanski M, et al. Shwachman syndrome: Exocrine pancreatic dysfunction and variable phenotypic expression. Gastroenterology. 1996; 111: 1593-602.
58. Parikh S, Bressler M. Recent insights into inherited bone marrow failure syndromes. Curr Opin Pediatr. 2012; 24: 23-32.
59. Dall´oca C, Biondi M, Merlini M, et al. Shwachman-Diamond syndrome. Muskuloskelet Surg. 2012; 96: 81-8.
60. Dror Y, Ginzberg H, Dalai I, et al. Immune function in patients with Shwachman-Diamond syndrome. Br J Haematol. 2001; 114: 712-7.
61. Dokai I, Rule S, Chen F, et al. Adult onset of acute myeloid leukaemia (M6) in patients with the Shwachman syndrome. Br J Haematol. 1997; 99: 171-3.
62. Adachi N, Tsuchiya H, Nunoi H, et al. rhG-CSF for Shwachman's syndrome. Lancet. 1990; 336: 1136.
63. Donadieu J, Michel G, Merlin E, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for Shwachman- Diamond syndrome. experience of the French neutropenia registry Bone Marrow Transplant. 2005; 36: 787-92.
64. Badolato R, Fontana S, Notarangelo LD, et al. Congenital neutropenia: advances in diagnosis and treatment. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2004; 4: 513-21.

Enfoque radiológico en el diagnóstico de la enfermedad por reflujo gastroesofágico en niños: test de sifonaje

S. Sánchez Rodríguez, A. Moreno Flores, R. Llorens Salvador

Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia.

RESUMEN

El diagnóstico de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) en la edad pediátrica es, en ocasiones, complicado dado el gran número de manifestaciones clínicas, muchas de ellas inespecíficas, y a la dificultad de los niños más pequeños para expresar la sintomatología. Tras una minuciosa historia clínica y según la respuesta al tratamiento empírico, se valora la necesidad de realizar pruebas complementarias.

Dado el amplio espectro de técnicas diagnósticas y la ausencia de unanimidad ante cuál debe ser la técnica de elección, es controvertido seleccionar la exploración más rentable para el estudio del RGE. Siempre se ha de valorar el riesgo-beneficio, evitando someter al niño, en la medida de lo posible, a exploraciones invasivas.

El objetivo de este trabajo es describir la utilidad del test de sifón de agua o test de sifonaje (TS) como método de despistaje de la ERGE a partir del año de vida, en pacientes sintomáticos. Es una técnica radiológica con elevada sensibilidad, sencilla, rápida y con buena tolerancia por parte de la población infantil, que permite realizar un estudio anatómico y funcional del tracto digestivo superior, con una irradiación mínima.

Palabras clave: Reflujo gastroesofágico; Enfermedad por reflujo gastroesofágico; Niños; Test de sifonaje.

ABSTRACT

The diagnosis of gastroesophageal reflux disease (GORD) in children is often difficult due to the large variability of symptoms and the poor linguistic skills of young infants. The need of additional tests is evaluated after an exhaustive check on the patient's clinical history and depending on the response to empirical treatment.

The choice of the ideal test to study gastroesophageal reflux is controversial due to the lack of an unanimous technique. It's important to evaluate the risks and benefits and to avoid exposing children to unnecessary and invasive tests if possible.

The aim is to describe the use of the water siphon test (WST) for the initial diagnosis of GORD in symptomatic children over the age of one. The WST is a simple and fast radiological technique, with high sensibility and good tolerance by young patients that allows us to study the anatomy and function of the superior digestive tract with minimal radiation thanks to the use of an intermittent fluoroscopy

Key words: Gastroesophageal reflux; Gastroesophageal reflux disease; Child; Water siphon test.

INTRODUCCIÓN

El reflujo gastroesofágico (RGE) consiste en el paso involuntario del contenido gástrico al esófago[1]. Es un fenómeno fisiológico que en la infancia puede ser asintomático o manifestarse con regurgitación oral o vómitos recurrentes. Se produce, con mayor frecuencia, en el recién nacido y el niño lactante debido a que el esfínter esofágico inferior (EEI) es más corto y funcionalmente inmaduro, así como a un ángulo de Hiss menos agudo que en los niños mayores[2]. Cuando el RGE produce síntomas clínicos o complicaciones se conoce con el nombre de enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)[1-5]. En la mayoría de pacientes con ERGE hay un aumento de la frecuencia del reflujo o una exposición prolongada del esófago a un ambiente ácido. Sin embargo, la ERGE puede ocurrir en niños con reflujo fisiológico asintomático[2].

La ERGE en lactantes y niños se puede manifestar con un amplio espectro de síntomas digestivos, respiratorios (neumonías recurrentes, cuadros asmatiformes) e incluso

Correspondencia: Dra. S. Sánchez rodríguez. Hospital La Fe. Bulevar del Sur, s/n. 46026 Valencia
E-mail: sara.srez86@gmail.com
Recibido: Marzo 2013

Rev Esp Pediatr 2013; 69(3): 163-168

neurológicos, como el síndrome de Sandifer. Los vómitos o regurgitaciones constituyen un motivo común de consulta[2] y, generalmente, son fisiológicos. Pero si ocurren persistentemente u ocasionan alteraciones respiratorias o estancamiento pondoestatural, traducen un proceso patológico (ERGE)[3].

Cuando se sospecha ERGE, tras una minuciosa historia clínica y según la respuesta al tratamiento empírico, se valora la necesidad de realizar pruebas complementarias. Actualmente, el gran número de pruebas disponibles para el estudio del RGE y la ausencia de una prueba diagnóstica ideal conlleva que, en ocasiones, los niños sean sometidos a exploraciones invasivas y costosas que no siempre permiten obtener el diagnóstico definitivo.

MANEJO DIAGNÓSTICO

La ERGE requiere un abordaje multidisciplinar, tanto desde el punto de vista clínico (digestivo, neumología, alergia, neurología) como desde los procedimientos diagnósticos para su demostración, como la radiología contrastada, pHmetría, isótopos, manometría, impedancia o endoscopia.

La dificultad para discriminar entre el reflujo fisiológico y el patológico conlleva a solicitar exámenes costosos y, en ocasiones, innecesarios. En primer lugar, se debe tener en cuenta la edad del niño, ya que el EEI, que representa el principal mecanismo antirreflujo, madura alrededor del año de vida[2,3,6].

La realización de una cuidadosa historia clínica es fundamental para orientar la causa y frecuencia de los vómitos, así como para valorar la existencia de condiciones predisponentes y la presencia de complicaciones[1].

En la práctica clínica, la disminución o resolución de los síntomas con tratamiento empírico antirreflujo permite establecer un diagnóstico de presunción[2]. Si el tratamiento no es eficaz y continúa la sospecha clínica o se quiere confirmar el diagnóstico de ERGE, se dispone, en la actualidad, de un amplio espectro de técnicas diagnósticas. Es difícil y discutido decidir cuál es la exploración más rentable para su demostración y cuál será la mejor tolerada por el niño. Por otro lado, el procedimiento que se elija dependerá, en cierta medida, de la disponibilidad de la institución en la que se realice.

Cuando se estudia la ERGE se debe valorar la frecuencia, intensidad, duración y extensión del RGE. También es importante comprobar si se debe a incompetencia o inmadurez del EEI (RGE primario) o si es secundario a otros procesos, generalmente, por obstrucción del tracto de salida gástrico, ya que puede condicionar el tratamiento.

La existencia de numerosas técnicas de estudio para detectar y cuantificar el RGE, que se han desarrollado en los últimos años, indica que ninguna de ellas es completamente satisfactoria. Unas pretenden demostrar directamente el reflujo, entendido como el paso de contenido desde el estómago al esófago. Otras, de manera indirecta, valoran los mecanismos anatómicos de antirreflujo o las posibles complicaciones secundarias. Según esta diferenciación, podemos agrupar las diferentes pruebas diagnósticas en:

1. Métodos directos: pHmetría, radioisótopos con sulfuro coloidal con Tc99, test de sifonaje, impedanciometría, ecografía.
2. Métodos indirectos: manometría de esófago y del EEI, endoscopia con biopsia, lavado bronquioalveolar (LBA), demostración de hernia de hiato (HH).

DIAGNÓSTICO RADIOLÓGICO: EL TEST DE SIFÓN DE AGUA O TEST DE SIFONAJE

A pesar de la exposición a la radiación ionizante y de la aparición de otras técnicas más específicas o novedosas, la radiología contrastada con bario sigue siendo necesaria, especialmente en aquellos pacientes candidatos a tratamiento quirúrgico[7].

Las exploraciones radiológicas con contraste proporcionan información anatómica y funcional del esófago, permitiendo demostrar la existencia de hernia de hiato (HH) y estenosis secundarias, evaluar el vaciamiento gástrico y descartar anomalías en la región píloro-duodenal que pueden condicionar el tratamiento médico o quirúrgico.

El tránsito esofagogastroduodenal (TEGD) y el test de sifonaje (TS) son las dos técnicas radiológicas utilizadas para el estudio del RGE en niños y la realización de una u otra, va a depender de la edad del paciente a estudio.

Por debajo del año de vida, no es necesario realizar procedimientos para confirmar la existencia de RGE ya que, probablemente, esté presente sin que ello traduzca necesariamente un proceso patológico. Pero, cuando la evolución clínica no es satisfactoria pese a un tratamiento correcto o se sospecha la existencia de complicaciones, está indicada la realización de un TEGD. En estos casos, tras la administración de contraste baritado, se realiza una serie de radiografías seriadas, para valorar la anatomía del esófago y su función durante la deglución o detectar una posible HH ya que su presencia provoca un desplazamiento del EEI hacia la cavidad torácica, con una presión inferior a la abdominal, lo que facilita el RGE. También se valora el comportamiento del estómago para vaciar su contenido así como el paso a través del píloro y duodeno, hasta el ángulo de Treitz, descartando posibles anomalías que se asocian a reflujo, como la malrotación intestinal[8]. Permite detectar RGE espontáneo con una sensibilidad del 20-40%[9,10].

A partir del año de vida, el test de sifón de agua o test de sifonaje (TS), variante del TEGD, es un método práctico de despistaje del RGE en pacientes sintomáticos, con una sensibilidad de hasta el 97%[11] y menor irradiación.

El test del sifón de agua o test de sifonaje, originalmente descrito por Carvalho en 1951 para detectar el RGE en adultos, tuvo una buena correlación con los síntomas y, sobre todo, en la demostración del reflujo oculto. En nuestro

centro, esta técnica se realiza desde hace dos décadas como método inicial de estudio para el despistaje del RGE, a partir del año de vida, en pacientes sintomáticos. Es una técnica sencilla, con elevada sensibilidad, buena disponibilidad y tolerancia por parte de la población infantil, frente a otras técnicas que, si bien pueden ser más específicas, presentan una menor aceptación por el niño y requieren un mayor tiempo de exploración y de interpretación de los resultados.

Es una de las pruebas que mejor reproduce la situación habitual causante del RGE en el niño, cuando come y adopta la posición de decúbito. El método utilizado debe ser lo más fisiológico posible, por lo que la posición de Trendelenburg, compresión abdominal o maniobras de Valsalva no son realizadas durante el estudio.

El TS permite visualizar el comportamiento o apertura del EEI durante la exploración, captar el reflujo y poder hacer una graduación del mismo, valorar el aclaramiento esofágico como mecanismo de defensa, la presencia de alteraciones predisponentes (variaciones en el ángulo de Hiss, HH) y las posibles complicaciones (estenosis esofágica por esofagitis) y, finalmente, el vaciamiento gástrico, ya que la clínica puede estar en relación con otras patologías asociadas (pilóricas, malrotaciones, etc.)[8], fundamental para decidir el tratamiento.

TÉCNICA DEL TEST DE SIFONAJE

Se requiere ayuno de 4 horas para obtener mejor visualización del tracto gastrointestinal y conseguir mayor avidez por el contraste. En caso de que el niño siga un tratamiento farmacológico, no es necesaria la suspensión del mismo, puede ser administrado con un poco de agua.

Una vez en la sala de radiología, se administra bario (sabor a fresa) diluido en agua en cantidad equivalente al volumen de comida habitual del niño (120-200 cc), ya que el RGE también está en relación con el volumen gástrico, y una cantidad insuficiente podría dar un falso negativo. La forma de administrarlo dependerá del hábito del paciente (biberón, cuchara, vaso o succión con flexopajita). Posteriormente se proporciona agua, un vaso suele ser suficiente (60-100 cc). Se puede dar el chupete, si entra en el hábito diario del niño, ya que el esfínter se abre con las degluciones y es un momento crítico para el ascenso del contenido gástrico.

Acto seguido, se sitúa al paciente en decúbito supino y se procede a controlar con escopia. En la mayoría de casos, el reflujo ocurre de forma brusca, inmediatamente después de que el agua pase al estómago. Si no ocurre así, se controla con escopia intermitente, durante aproximadamente 3-4 minutos, la posible aparición de un reflujo tardío.

Cuando se produce RGE, se puede graduar mediante la clasificación de Mc Cauley modificada, tomando como referencia la carina, en:

- Grado I: el reflujo sólo alcanza el esófago distal (Fig. 1).
- Grado II: el reflujo sobrepasa la carina (Fig. 2).
- Grado III: el reflujo llega al esófago cervical (Fig. 3).
- Grado IV: persistencia del RGE en el esófago cervical con cardias amplio o vómitos.

En ocasiones, se pone de manifiesto la apertura del EEI sin llegar a demostrar el ascenso de la columna de bario desde el estómago, por lo que se considera la probabilidad de un reflujo oculto o calasia, entendida como falta de cierre del EEI durante la fase de reposo de la actividad esofágica.

Si se demuestra reflujo, el tiempo de permanencia de la columna de contraste en la luz del esófago (aclaramiento esofágico) es otro parámetro a evaluar, ya que puede indicar daño esofágico (esofagitis), por alteración de las ondas peristálticas en la función de propulsión del contenido y, por tanto, del lavado como mecanismo de defensa ante el reflujo.

Concluido el estudio, con o sin demostración de reflujo, se valora el vaciamiento gástrico. Ya que el reflujo también puede estar en relación con retraso en la evacuación gástrica, que conlleva a aumento del volumen gástrico inicial del contraste administrado por la sumación de los propios jugos gástricos, lo que produce aumento de la relajación del EEI y, secundariamente, RGE.

Es importante una buena colimación para evitar radiación innecesaria, tomando como referencias, en el campo de exploración, la carina y el EEI.

DISCUSIÓN

En las personas se pueden producir episodios de RGE espontáneos, principalmente debido a la relajación del EEI, sin que ello traduzca un proceso patológico[12]. En la población pediátrica pueden ser más frecuentes debido a la inmadurez de los mecanismos antirreflujo, especialmente durante el primer año de vida, por lo que los vómitos y regurgitaciones no constituyen un motivo suficiente para someter al niño a exploraciones diagnósticas ya que, en la mayoría de los casos, cesarán sin necesidad de tratamiento. Sólo cuando se sospecha la existencia de una ERGE se planteará la necesidad de recurrir a pruebas que permitan evidenciar el reflujo, cuantificar el mismo y valorar posibles complicaciones.

Dado el amplio abanico de exploraciones utilizadas actualmente para la valoración del RGE y la inexistencia de una prueba que pueda ser considerada de elección[13], se debe estudiar cada caso independientemente, teniendo en cuenta la edad del niño y las ventajas e inconvenientes de cada prueba. La pHmetría intraesofágica ha sido considerada la técnica de elección durante mucho tiempo, sin embargo, únicamente detecta el RGE ácido y se ha demostrado que una exposición anormal al ácido no es sinónimo de ERGE y que muchas ERGE se producen en el contexto de exposiciones a ácido fisiológicas[2]. Las exploraciones invasivas (pHmetría, impedanciometría, manometría, endoscopia) deben seleccionarse cuidadosamente, considerarlas en casos refractarios al tratamiento médico y realizarlas cuando se han agotado el resto de opciones diagnósticas o cuando se sospeche altera-

FIGURA 1. RGE grado I: el reflujo sólo alcanza el esófago distal.

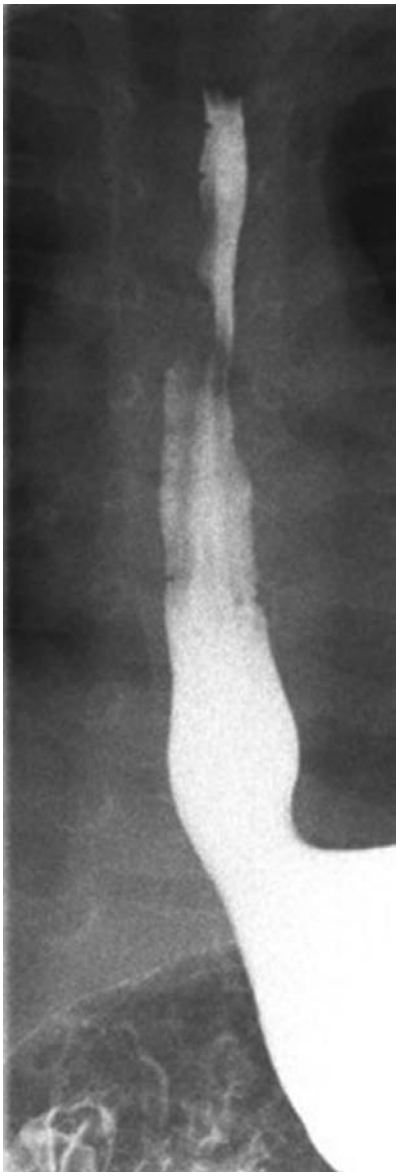

FIGURA 2. RGE grado II: el reflujo sobrepasa la carina.

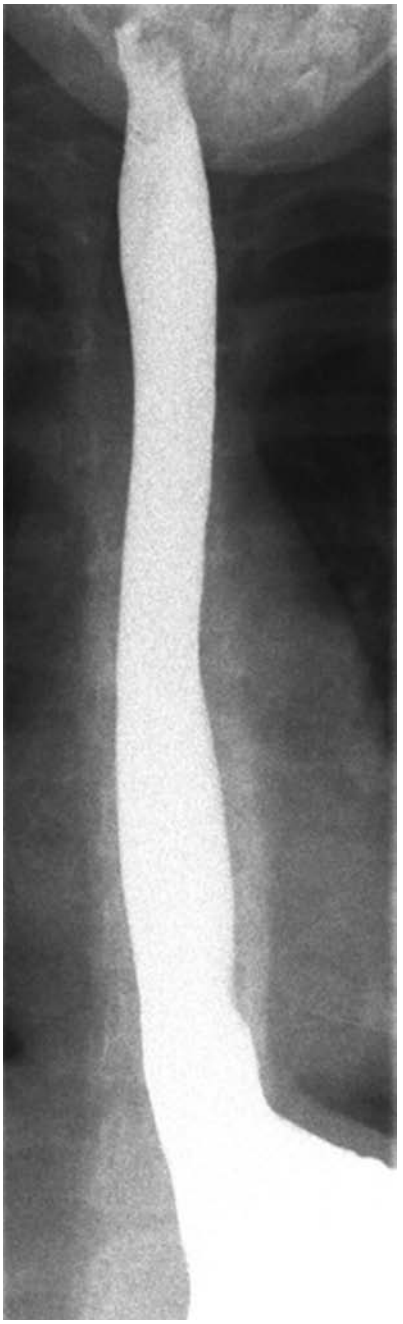

FIGURA 3. RGE grado III: el reflujo llega al esófago cervical.

ciones secundarias que puedan condicionar un tratamiento quirúrgico. Por otro lado, no siempre están disponibles para el estudio de pacientes ambulatorios. En cuanto a técnicas no invasivas para el estudio de la ERGE se dispone del TEGD, el TS, la gammagrafía y la ultrasonografía.

El TS es una prueba no invasiva, sencilla y de bajo coste. Permite demostrar el RGE, independientemente de si es ácido o alcalino, y proporciona información anatómica del esófago, pudiendo valorar la presencia de alteraciones predisponentes o complicaciones y el vaciamiento gástrico. Pretende demostrar, de manera directa, el RGE, reproduciendo una situación cotidiana, como es una comida, en condiciones lo más fisiológicas posible. Para ello, se administra al niño una cantidad de contraste proporcional a su ingesta habitual y, a diferencia de otras pruebas, no se utilizan métodos para inducir el reflujo durante el estudio (presión abdominal, maniobras de Valsalva o posición de Trendelenburg) que pueden ser molestos para el niño y, por otro lado, son operador-dependientes.

La posibilidad de graduar el reflujo es otra de las ventajas del TS ya que, en los casos de RGE grado III y IV con el TS, se ha demostrado una relación directa con la pHmetría, por lo que ésta se podría obviar[14]. El grado I podría ser considerado como inespecífico y responsable, probablemente, de la alta sensibilidad, según algunas series, de hasta el 97%[11].

No consume mucho tiempo y permite disponer de los resultados de forma inmediata, ya que el radiólogo interpreta la prueba a la vez que se realiza. Es una técnica fácilmente disponible, que puede ser realizada en centros de salud que dispongan de Servicio de Radiología con un equipo de telemando.

Tiene buena aceptación en la edad pediátrica ya que, frente a otras pruebas diagnósticas que requieren periodos más largos de ayuno, en el TS el ayuno de 4 horas suele ser suficiente, no requiere la suspensión de tratamientos por otras patologías, ni ingreso hospitalario ni sedación. Mención especial requieren los pacientes con daño neurológico central, en los que la incidencia de ERGE puede ser de hasta el 50-75%[3]. Suelen ser no vomitadores y, en ocasiones, es difícil diferenciar si la clínica se debe a trastornos de la deglución o a reflujo, por lo que el diagnóstico suele ser tardío[3,15]. Dado que muchos de estos pacientes requerirán tratamiento quirúrgico y la cirugía antirreflujo tradicional no está exenta de complicaciones, es necesario demostrar el RGE antes de operar[3,15]. Especialmente en este grupo, el TS suele tener muy buena aceptación, tanto por parte del niño como de los familiares, por su simplicidad y por la inmediatez en la realización.

En comparación con el TEGD, la sensibilidad del TS para detectar reflujo es alta, de hasta el 97% en algunos estudios[11], frente al 20-40% en el TEGD[16,17]. Aunque también tiene el inconveniente de utilizar radiación ionizante, la irradiación es mucho menor, ya que se minimiza gracias a una buena colimación y a la utilización de escopia intermitente.

La ecografía esofágica y la gástrica no se recomiendan como prueba diagnóstica para la ERGE porque proporciona la misma información que el TEGD[5].

La gammagrafía con Tc99 también tiene la capacidad de detectar los episodios de RGE, tanto de carácter ácido como alcalino, aunque la utilización de maniobras para inducir el reflujo puede ocasionar falsos positivos y tiene una baja sensibilidad. El análisis de los resultados requiere mucho tiempo, el registro se valora aproximadamente a las 12 horas, produciéndose una demora en la obtención de los resultados. Tanto para la gammagrafía como para la impedanciometría intraluminal (técnica invasiva), los valores normales en Pediatría aún no se han definido. Además, el análisis de los trazados consume mucho tiempo y no están disponibles para el estudio de pacientes ambulatorios[2,5,6,16].

Las técnicas invasivas, en niños, suelen requerir ingreso hospitalario, repercutiendo en la rutina habitual del niño, y la utilización de sedación o anestesia.

Se ha combinado la pHmetría y la impedanciometría, obteniendo información adicional respecto a la naturaleza del reflujo, ácido o alcalino[5]. Pero tienen la desventaja de no proporcionar información anatómica de las estructuras implicadas y es necesario un ayuno obligado de aproximadamente 6 horas e, incluso, la supresión de fármacos que puedan interferir en el resultado, aspectos que no siempre son bien tolerados en la población infantil. Además, la utilidad clínica de los estudios de pH y la capacidad para determinar una relación causal entre los síntomas y el reflujo no se han validado para la edad pediátrica, tampoco la capacidad de la combinación de pHmetría e impedanciometría para determinar la gravedad de la enfermedad, pronóstico, y la respuesta al tratamiento en pacientes pediátricos[5].

La manometría, mediante sondaje nasogástrico, proporciona un estudio cualitativo y cuantitativo de la actividad motora del esófago por cambios de presión, pero no da información de la causa y severidad del reflujo. Los resultados no son lo suficientemente sensibles o específicos para confirmar el diagnóstico de la ERGE, ni predecir la respuesta al tratamiento médico o quirúrgico[5].

La endoscopia con biopsia esofágica proporciona información de la presencia y severidad de las esofagitis. Pero un resultado negativo no descarta el diagnóstico[2,5].

CONCLUSIÓN

El TS es una técnica sencilla que debería emplearse como prueba diagnóstica inicial ante la sospecha de ERGE resistente al tratamiento empírico, dada su alta sensibilidad, buena tolerancia y escasa irradiación, y siempre previamente a la cirugía. Las exploraciones invasivas deben seleccionarse cuidadosamente, considerarlas en casos refractarios al tratamiento y realizarlas cuando se han agotado el resto de opciones diagnósticas, o cuando se sospeche la existencia de alteraciones secundarias que puedan condicionar un tratamiento quirúrgico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Liu XL, Wong KKY. Gastroesophageal reflux disease in children. Hong Kong Med J. 2012; 18: 421-8.
2. Boyle JT. Gastroesophageal reflux disease in 2006. The imperfect diagnosis. J Pediatr Radiol. 2006; 36(Suppl 2): 192-5.
3. Godoy J. Reflujo Gastroesofágico en el niño: Diagnóstico y tratamiento. Rev Med Clin. 2009; 20: 787-96.
4. Sherman PM, Hassall E, Ulysses Fagundes-Neto U, et al. A Global, Evidence-Based Consensus on the Definition of Gastroesophageal Reflux Disease in the Pediatric Population. Am J Gastroenterol. 2009; 104: 1278-95.
5. Vandenplas Y, Rudolph CD, Di Lorenzo C, et al. Pediatric Gastroesophageal Reflux Clinical Practice Guidelines: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric

Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN). J Pediatric Gastroenterol Nutr. 2009; 49: 498-547.

6. Hegar B, Dewanti NR, Kadim M, et al. Natural evolution of regurgitation in healthy infants. Acta Pædiatrica. 2009; 98: 1189-93.
7. Hernández-Orgaz A, López-Alonso M. Tratamiento quirúrgico del RGE con la técnica de Boix-Ochoa. Resultados a largo plazo. Cir Pediatr. 2004; 17: 122-4.
8. Kumar D, Brereton R, Spitz L, et al. Gastro-oesophageal reflux and intestinal malrotation in children. Br J Surg. 1988; 75: 533-5.
9. Macharia EW. Comparison of upper gastrointestinal contrast studies and pH/impedance tests for the diagnosis of childhood gastro-oesophageal reflux. Pediatr Radiol. 2012; 42: 946-51.
10. Valusek PA, St. Peter SD, Keckler SJ, et al. Does an upper gastrointestinal study change operative management for gastroesophageal reflux? J Pediatr Surg. 2010; 45: 1169-72.
11. Blumhagen JD, Christie DL. Gastroesopheal Reflux in Children: Evaluation of the water shiphon test. Radiology. 1979; 131: 345-9.
12. Kawahara H, Dent J, Davidson J. Mechanisms Responsible for Gastroesophageal Reflux in Children. Gastroenterology. 1997; 113: 399-408.
13. Omari TI, Barnett CP, Benninga MA, et al. Mechanisms of gastro-oesophageal reflux in preterm and term infants with reflux disease. Gut. 2002; 51: 475-9.
14. Pann JJ, Levine MS, Redfern RO, et al. Gastroesophageal reflux: comparison of barium studies with 24h pHmonitoring. Eur J Radiol. 2003; 47: 149-53.
15. Hillemeier C, Buchin PJ, Gryboski J. Esophageal dysfunction in Down's syndrome. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1982; 1: 101-4.
16. Rudolph CD, Mazur LJ, Liptak GS, et al. Guidelines for evaluation and treatment of gastroesophageal reflux in infants and children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. Pediatr Gastroenterol Nutr. 2001; 32(Suppl 2): S1-31.
17. Johnston BT, Troshinsky MB, Castell JA, et al. Comparison of barium radiology with esophageal pH monitoring in the diagnosis of gastroesophageal reflux disease. Am J Gastroenterol. 1996; 91: 1181-5.

MAYO/JUNIO 2013

Del 28 de mayo al 01 de junio de 2013
31st Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases
Milán, Italia

Del 30 de mayo al 01 de junio de 2013
IV Jornadas Internacionales de Dolor Infantil
Tarragona, España

Del 5 al 8 de junio de 2013
II Congreso Internacional de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica
Quito, Ecuador

Del 6 al 8 de junio de 2013
3as Jornadas Nacionales de Actividad Física y Deportiva en el Niño y el Adolescente
Buenos Aires, Argentina

Del 6 al 8 de junio de 2013
62º Congreso de la Asociación Española de Pediatría
Sevilla, España

Del 6 al 8 de junio de 2013
Neonatal Pharmacology 2013
La Jolla, CA, Estados Unidos

Del 6 al 9 de junio de 2013
4th World Congress on ADHD From Childhood to Adult Disease
Milán, Italia

Del 12 al 14 de junio de 2013
13º Curso de Cardiología Pediátrica
6º Curso de Cardiopatías Congénitas del Adulto
Barcelona, España

Del 12 al 15 de junio de 2013
24th Annual Meeting of the European Society of Paediatric and Neonatal Intensive Care
Rotterdam, Países Bajos

Del 13 al 15 de junio de 2013
28º Congreso Colombiano de Pediatría
Cartagena de Indias, Colombia

Del 17 al 20 de junio de 2013
Simposio Internacional sobre Dolor Pediátrico 2013
Estocolmo, Suecia

Del 19 al 21 de junio de 2013
43º Congreso Nacional de Pediatría
Panamá

Del 22 al 26 de junio de 2013
EAACI - WAO World Allergy & Asthma Congress 2013
Milán, Italia

Del 26 al 29 de junio de 2013
2º Congreso Argentino de Neonatología. 8as Jornadas Interdisciplinarias de Seguimiento del Recién Nacido de Alto Riesgo. 2ª Jornada Nacional de Perinatología. 2as Jornadas Argentinas de Enfermería Neonatal
Buenos Aires, Argentina

Del 27 al 29 de junio de 2013
Medical Conference: Pediatric Review for Primary Care (Live CME Program - Free of Commercial Support)
Myrtle Beach, Estados Unidos

Del 29 de junio al 1 de julio de 2013
CIPP XII -Twelfth International Congress on Pediatric Pneumology
Valencia, España

PEDIATRÍA Y ENFERMEDADES RARAS

Es difícil diagnosticar una mucopolisacaridosis

Enfermedad de Hunter en paciente con sintomatología ORL y respiratoria de repetición

J. Dalmau Serra
Unidad de Nutrición y Metabolopatías. Hospital Infantil La Fe. Valencia

Paciente de 3 años remitido desde otro Hospital por sospecha de mucopolisacaridosis. Unos dos meses antes de la consulta presentó caída por la escalera, por lo que presentó cojera realizándose radiografía de caderas donde se objetivó huesos toscos.

Antecedentes familiares

- Padre 44 años sano. Madre 38 años sana. Hermanos sanos: varón 9 años y mujer 5 años. Un aborto.
- Hermana de la madre sana con dos hijos varones sanos.
- Abuelas materna y paterna primas segundas (Fig. 1).

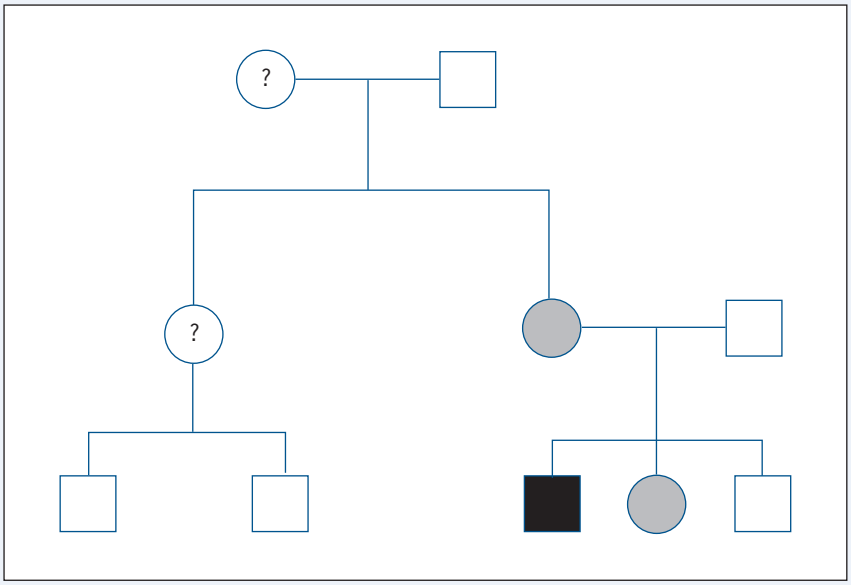

Figura 1. Árbol genealógico del caso clínico. Color negro: enfermo; color gris: portadora. Signo interrogante: estudio genético no realizado.

Antecedentes personales fisiológicos

- Embarazo: controlado. Edad gestacional: 37 semanas. Amenaza de aborto.
- Parto: hospitalario. Cesárea por cesáreas previas. Peso: 3.225 g. Longitud: 50 cm. PC: 33,5 cm. Adecuado a la edad gestacional. Apgar: 9/10.
- Ingresó por neumonía congénita precisando asistencia respiratoria con CPAP nasal durante 24 horas y oxigenoterapia con FiO_2 máxima de 40% durante 5 días. Tratamiento antibiótico recibido: ampicilina y cefotaxima.
- Alimentación: lactancia materna 7-8 meses. Introducción de alimentación complementaria sin incidencias.
- Desarrollo psicomotor: sonrisa social mes y medio, sostén cefálico 3 meses, sedestación 6-7 meses. Deambulación 15 meses. Bisílabos 2 años.
  Juega en guardería con niños de su edad.

Antecedentes personales patológicos

Bronquitis obstructivas

Tuvo bronquitis de repetición en los dos primeros años de vida en el contexto de infecciones respiratorias de vías altas. Test del sudor, inmunoglobulinas, alfa-1-antitripsina, RAST leche, huevo, alternaria y ácaros: negativo.

Figura 2. Facies del paciente.

Figura 3. Visión lateral de la mano del paciente.

Tuvo una neumonía del lóbulo superior derecho a los 9 meses que precisó ingreso y una atelectasia del lóbulo medio con buena evolución radiológica.

Otitis serosas de repetición

Potenciales evocados auditivos alterados compatibles con hipoacusia bilateral mixta de grado severo a los 2,8 años de vida. Por dicho motivo se colocaron tubos de drenaje transtimpánicos a los 2,10 años, apreciando una notable mejoría, aunque con un umbral auditivo por encima de la normalidad en ambos oídos (40 dB nHL), confirmándose posteriormente un componente neurosensorial.

Retraso de lenguaje

A la edad cronológica de 34 meses su desarrollo global psicomotor es de 23 meses, siendo el área del lenguaje la más afectada con una edad de 17 meses. En seguimiento por logopeda con sesiones de atención logopédica temprana (entrenamiento auditivo y comprensión oral), presenta mejoría progresiva.

Cardiopatía

Presenta CIA ostium secundum sin repercusiones hemodinámicas.

Exploración

- Peso 21,5 kg (P>97).
- Talla 98 cm (p 50-75).
- Buen estado general. Color normal de piel y mucosas.
- Facies tosca, macrocefalia relativa, frente prominente, raíz nasal plana, narinas amplias y antevertidas. No macroglosia (Fig. 2).
- Tórax simétrico. Auscultación pulmonar normal. Auscultación cardiaca: soplo sistólico I-II/VI en mesocardio.
- Abdomen: distensión abdominal. Hepatomegalia: 4 cm. No esplenomegalia. Hernia umbilical: 2 cm.
- Articular: cifosis leve. Dedos toscos, con limitación a la flexión de la mano pero no mano en garra (Fig. 3).

Exploraciones complementarias

- **Oftalmología:** cristalino normal.
- **Cardiología:** insuficiencia aórtica leve central.
- **Neuropediatría:** cociente intelectual que muestra valor inferior a la media en pruebas, pero normal en pruebas de manipulación.
- **Neumología:** prueba de polisomnografía patológica, compatible con síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS).
- **ORL:** hipertrofia adenoidea grave. Otitis serosa. Se indica amigdaloadenoidectomía que se practica a los 5 años de edad.
- **Electromiografía:** datos sugerentes de mononeuropatía crónica de nervio mediano por compresión del canal carpiano de grado medio en lado derecho y leve-medio en el izquierdo.

Serie ósea

Huesos toscos, afilamiento de las bases de los metacarpianos, esbozo de gancho en cuerpo vertebral de L2 y afilamiento de ilíacos supraacetabulares, todo ello sugestivo de mucopolisacaridosis.

RMN craneal: dilatación de espacios perivasculares de Virchow-Robin, distribuidos de forma difusa por prácticamente todo el parénquima encefálico, siendo más llamativos a nivel de ambos atrios ventriculares, cuerpos callosos y centros semiovales (Fig. 4). También se observa hiperintensidad de la sustancia blanca alrededor de las dilataciones perivasculares. No signos compresivos de la unión craneocervical. No signos de atrofia cerebral ni cerebelosa.

RMN abdominal: hepatomegalia homogénea sin alteraciones en la intensidad de señal el parénquima hepático ni dilatación de la vía biliar. Volumen hepático: 1.021 cc. Volumen esplénico: 140 cc.

Pruebas de laboratorio

- Test de Berry positivo.
- Glucosaminglicanos totales en orina:
  - 49,86 mg/mmol creatinina (VN: 0,27-9,35) (método espectrofotométrico de azul de dimetilmetileno).
- Cromatografía en capa fina y espectrofotometría de orina.
- Excreción de GAG en orina alterada, con presencia a nivel patológico de heparán sulfato y dermatán sulfato.
- Enzimas lisosomales en leucocitos (en nnmol/h*mg prot).
  - Alfa-iduronidasa: 23,73 (VN: 4,70-42,00).
  - Beta-hexosaminidasa total: 948 (VN: 390-2.465).
  - Iduronosulfatasa (I2S): no detectable (VN: 7,90-10,80).
- Estudio genético: mutaciones en el gen I2S (IDS).
  - Hemicigosis de la mutación p. S333L. La mutación es un

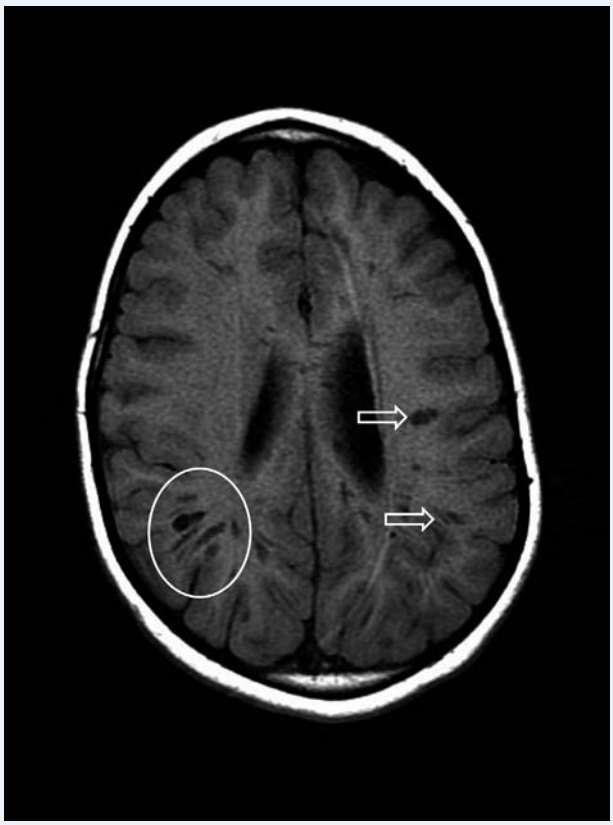

Figura 4. Dilatación de los espacios perivasculares de Virchow-Robin (señalados por flechas y un círculo).

cambio de serina por leucina en posición 333 de la proteína. Mutación descrita previamente.

- Estudio genético de la madre y hermana del niño: heterocigotas.
- Otros datos analíticos: hemograma, T4, TSH, glucosa, urea, creatinina, AST, ALT, GGT, proteínas totales, albúmina, iones normales.

Comentarios

Diagnóstico clínico

MPS II es un trastorno progresivo que tradicionalmente se había clasificado en dos tipos (tipo severo-grave y tipo medio-atenuado) en función de la edad de presentación, síntomas iniciales y grado de afectación neurológica. Sin embargo, la actividad I2S es igualmente deficiente en ambos tipos de enfermedad de modo que, actualmente, se acepta un espectro variable continuo de fenotipos más que dos tipos muy distintos, lo que suponía una sobresimplificación de la enfermedad. La afectación multisistémica junto con la heterogeneidad de la progresión de la enfermedad explica el amplio rango de signos y síntomas que pueden motivar la primera consulta. En el caso presentado fue el pediatra quien sospechó MPS ante la coexistencia de facies tosca, macrocefalia y hepatomegalia.

En otras ocasiones puede llamar la atención una jiba en la espalda o la presencia de una hernia (umbilical o inguinal).

Otros signos de alarma son la atención, las rigideces articulares de las manos, así como los catarros de repetición de vías altas asociados a hipertrofia de vegetaciones adenoideas, hipertrofia amigdalar y otitis de repetición. La afectación de las vías respiratorias altas por infiltración del tejido linfoide y amigdalar se puede acompañar de cuadros obstructivos graves durante el sueño. En el caso presentado se diagnosticó SAOS, por lo que se indicó adenoidectomía, practicada a los 5 años, cuando el niño estaba ya diagnosticado. Aparte de este patrón obstructivo alto, puede asociarse un patrón restrictivo por afectación respiratoria de vías bajas motivado tanto por depósito de material en la vía aérea como por las deformidades torácicas, lo que se traduce en un descenso de la capacidad vital forzada. En el caso presentado no pudo determinarse la capacidad vital dada su corta edad. A partir de los 4 años, a los síntomas referidos puede añadirse una talla baja, motivo por el que se puede demandar asistencia.

La afectación ósea clínicamente se manifiesta a partir de los 10-12 meses de edad, aunque puede ser visible más precozmente.

Se caracteriza por cifoescoliosis dorsolumbar y rigidez articular progresiva. En la radiología simple ósea hay una disóstosis generalizada con tosquedad y "aspecto insuflado" de los huesos largos, así como alteraciones "en boca de pez" en los cuerpos vertebrales. La deformidad ósea a nivel de las muñecas puede condicionar un síndrome de "túnel carpiano" por compresión del nervio mediano.

Las anomalías cardiovasculares se presentan en forma de insuficiencia valvular por engrosamiento de las valvas debido al depósito de GAG (especialmente relevante es la afectación aórtica y mitral). Durante la evolución puede progresar a una miocardiopatía hipertrófica.

Entre las manifestaciones de los órganos sensoriales es importante resaltar la prevalencia elevada de sordera neurosensorial, ya que una intervención precoz mejora la evolución del lenguaje.

Entre los signos oculares, a diferencia de otras MPS, no son habituales las opacidades corneales. Por el contrario, son comunes las anomalías de la retina, el engrosamiento escleral y el papiledema crónico, que puede deberse a una infiltración del nervio óptico. Respecto a los signos cutáneos puede haber hipertricosis y, en fases más avanzadas, una característica piel "en corteza de limón" en tórax y hombros por acúmulo de los GAG en forma de pápulas amarillentas.

Por último, la afectación neurológica en forma de diversos grados de retraso mental es la que condiciona la gravedad de la enfermedad. Los estu-

dios por resonancia magnética cerebral muestran en la mayoría de los pacientes alteraciones de la sustancia blanca y aumento de los espacios perivasculares. Durante la evolución pueden presentar crisis comiciales, hidrocefalia comunicante y signos de compresión de la médula cervical.

En la última publicación del registro internacional de 421 pacientes afectos del síndrome de Hurler (registro HOS – *Hunter Outcome Survey*) correspondiente a mayo de 2008, y de los que 30 son españoles, se pone de manifiesto una edad media de detección de los primeros síntomas a los 18 meses y una edad media de diagnóstico a los 3 años. La media de tiempo de intervalo entre el inicio de los síntomas y el momento del diagnóstico es de 13 meses. En el caso del paciente presentado, la edad de sospecha fue a los 3 años y se diagnosticó 2 meses después. Según el registro HOS, los datos presentes en más del 75% de pacientes son los rasgos faciales, hepatoesplenomegalia y las contracturas articulares, entre el 50 y 75% se refieren las otitis de repetición, las hipertrofias adenoidea y amigdalar, las hernias, la macroglosia y las manos en garra. Las manifestaciones neurológicas presentan los primeros síntomas a los 4,6 años y a los 5 años el 50% de los pacientes tiene algún signo o síntoma neurológico, siendo los más comunes los problemas cognitivos (41%), las alteraciones de conducta (33%), déficit de atención con hiperactividad (30%), las alteraciones de la marcha (34%) y las alteraciones motoras finas (32%).

Diagnóstico bioquímico de sospecha

El examen complementario inicial más sencillo es comprobar la eliminación aumentada de glicosaminoglucanos (GAG) por la orina. Es importante recordar que existe una relación inversa entre la edad del paciente y la cuantía de la eliminación de modo que, en los primeros meses de vida, es siempre superior que en edades posteriores, por lo que deben conocerse los valores normales para cada edad. El test de cribado puede ser el de azul de toluidina (test de Berry) o el test de azul de dimetileno. Si uno de estos tests de cribado resulta positivo, debe procederse a la separación e identificación de los GAG eliminados en exceso.

El estudio en orina de los GAG eliminados en exceso se realiza por cromatografía de capa fina. Los GAG elevados son dermatán sulfato y heparán sulfato. Ambos se eliminan también en exceso en el caso de la MPS-I. De hecho, en el caso presentado ante la elevación de ambos GAG sugirió inicialmente que se trataba de un síndrome de Hurler, ya que los signos clínicos son indiferenciables entre las dos enfermedades.

Diagnóstico bioquímico de confirmación

La prueba definitiva para el diagnóstico de MPS II es la demostración de la deficiencia de la actividad enzimática en leucocitos, fibroblastos o plasma. La medida de la actividad en sangre seca en papel también es útil, se necesita muy poca sangre y es estable durante varios días a temperatura ambiente, por lo que facilita su transporte al laboratorio especializado.

Diagnóstico genético

El gen IDS está localizado en el cromosoma X (Xq28). La mayoría de los pacientes son portadores de mutaciones puntuales, deleciones o inserciones de pequeño tamaño del gen IDS, pero en algunos pacientes con formas graves de la enfermedad se han identificado grandes deleciones o recombinaciones del gen. La demostración de la mutación permite completar el estudio familiar.

Herencia

La MPS II es la única MPS cuya herencia es recesiva ligada al cromosoma X y, por tanto, en los antecedentes familiares hay que prestar especial atención a la vía materna. La comprobación de potenciales pacientes con MPS II en el árbol familiar es una importante pista diagnóstica.

Los varones afectados son hemizigotos o portadores de una mutación *de novo*. Las mujeres afectadas de la mutación habitualmente son portadoras asintomáticas con actividad enzimática I2S normal o poco reducida. Sin embargo, excepcionalmente por un efecto de inactivación al azar del cromosoma X paterno pueden tener expresión clínica de diversos grados. Además, en algún caso aislado se han descrito homocigosis en mujeres (alteración en un cromosoma X heredado y una mutación *de novo* en el otro cromosoma X).

En general, un varón enfermo que tenga hijos transmitirá la mutación a sus hijas pero no a sus hijos. Una mujer portadora de la mutación tendrá las siguientes probabilidades en su descendencia: 25% de varón sano, 25% de varón enfermo, 25% de mujer sana no portadora, 25% de mujer portadora.

El método más seguro para diagnosticar a las mujeres portadoras es comprobar la mutación específica identificada en el varón afecto, ya que el estudio de la actividad enzimática no permite diferenciar con seguridad a las mujeres sanas no portadoras de las mujeres asintomáticas portadoras. La secuenciación de la región codificante entera del gen IDS puede ser necesaria si la mutación específica del paciente no se conoce.

Frecuencia

La incidencia entre la población general está alrededor de 1 caso por cada 132.000 recién nacidos vivos, pero presenta notables variaciones geográficas y étnicas (de 1:68.000 a 1:320.000 según las distintas series). En el caso de la Comunidad Valenciana, se están tratando 7 casos de síndrome de Hunter, cuyas edades oscilan entre 2 y 24 años. El número de recién nacidos vivos en los últimos 24 años ha sido de 1.023.084, por lo que la incidencia mínima estimada (ya que habría que asumir algún caso no diagnosticado o no remitido a nuestra Unidad) es de 1 caso cada 146.000 recién nacidos vivos.

Tratamiento

El único tratamiento efectivo es el tratamiento enzimático sustitutivo (TES). Antes de su aprobación, para el tratamiento de la MPS II, el trasplante de médula ósea (TMO) era una opción. Sin embargo, al contrario que en la MPS-I, sólo hay escasas publicaciones

con pocos pacientes y con resultados contradictorios acerca del desarrollo psicomotor y cognitivo, independientemente de la morbi-mortalidad del propio TMO.

Al igual que en los otros 6 pacientes de nuestra serie, la idursulfasa se administra semanalmente a la dosis de 0,5 mg/kg en una infusión intravenosa de suero fisiológico durante un tiempo de 3-4 horas. Tras 6 meses de TES, la velocidad de infusión puede ser reducida progresivamente hasta una hora. Inicialmente, la administración debe hacerse en un centro u hospital de día con personal profesional experto y con monitorización de las constantes y la saturación de oxígeno. En el caso presentado, se inició el tratamiento a los 3,5 años de edad. Desde entonces, ha recibido 94 dosis, sin efectos secundarios.

Eficacia de la idursulfasa

Valoración de la gravedad de la enfermedad.

Ante la necesidad de poder valorar la progresión de la enfermedad tras el inicio del tratamiento enzimático sustitutivo (TES), se ha pretendido diseñar un sistema de puntuación validado que tenga en cuenta datos bioquímicos y clínicos. Sin embargo, a pesar de esfuerzos coordinados de grupos de pacientes a nivel supranacional, hasta el momento no ha sido posible.

Actualmente, se acepta que la valoración debe incluir la evaluación clínica (del sistema músculo-esquelético, cardiovascular, oídos, vías aéreas, ojos, piel, sistema nervioso, aparato gastrointestinal y abdomen) y analítica (GAG en orina). Muchas exploraciones necesitan una cooperación del paciente, lo que dificulta su empleo en niños pequeños como el caso presentado.

Para valorar la eficacia del TES se utilizan los porcentajes de cambios en los siguientes parámetros:

- Capacidad vital forzada (media de la función pulmonar) en mayores de 5-6 años.
- Test de metros alcanzado con 6 minutos de marcha (media de la capacidad física funcional). Este criterio, considerado inicialmente como básico, no se puede hacer en niños pequeños.
- Movilidad articular (hombros y codos). Requiere cooperación de un ortopeda experto.
- Volumen hepático calculado por RMN.
- Volumen esplénico calculado por RMN.
- Eliminación de GAG urinarios.

Con estos criterios se pretende evaluar la eficacia del TES. En caso de demostrarse su ineficacia, debe valorarse la suspensión del TES. Actualmente, en diferentes Comunidades Autónomas españolas y, entre ellas, en la Comunidad Valenciana, existen comisiones en las Consejerías de Salud para evaluar los criterios de indicación de TES y/o suspensión tras un período variable de administración (de unos doce meses) si se demuestra su ineficacia. En la Unidad de Nutrición y Metabolopatías, de acuerdo con el informe del Comité de Ética, se desestimó el TES en un paciente con grave afectación multisistémica incluyendo afectación neuro-cognitiva muy importante.

En el caso presentado no se pudieron establecer los tres primeros parámetros dada la corta edad. En cuanto al volumen hepático, la reducción al cabo de una año ha sido del 14% (882 cc frente a 1.021 cc), el volumen esplénico era prácticamente el mismo (140 y 133 cc) y el porcentaje de disminución de eliminación de los GAG urinarios ha sido del 64% (17,89 frente a 49,86 mg/mmol creat).

Efectos adversos/complicaciones de la idursulfasa

El tratamiento con idursulfasa es bien tolerado en general. La aparición de efectos adversos generalmente está asociada a la creación de anticuerpos, normalmente IgG mediados (casi la mitad de los pacientes desarrolla anticuerpos antiidursulfasa, que van disminuyendo en el tiempo). La idursulfasa es un producto proteico, por lo puede producir reacciones anafilácticas, aunque los eventos más comunes relacionados con la infusión son cefalea, hipertensión, eritema, pirexia, prurito, urticaria o rash. En general, estas reacciones adversas tienden a remitir con el tiempo. En el niño presentado no se presentó ninguna reacción adversa.

En la Unidad de Nutrición y Metabolopatías han recibido TES un total de 4 casos de síndrome de Hurler, 7 casos de síndrome de Hunter, 5 casos de enfermedad de Gaucher y un caso de enfermedad de Pompe, con un total de 3.145 administraciones intravenosas. Sólo se han presentado 3 casos de reacción adversa (2 urticarias en dos casos y síndrome febril en otro caso). Las reacciones ocurrieron en las administraciones cuarta, quinta y octava. En los tres casos no presentaron nuevas reacciones adversas al aumentar el tiempo de infusión del enzima. De manera sistemática se administra premedicación con antihistamínicos (hidroxicina preferentemente por su acción sedante) y/o antipiréticos (paracetamol). En ningún caso han aparecido efectos adversos graves por idursulfasa que hayan obligado a suspender la terapia.

Limitaciones del TES con idursulfasa

Debido al elevado tamaño del enzima, no atraviesa la barrera hematoencefálica, por lo que no actúa sobre las manifestaciones del sistema nervioso central. Por otro lado y a pesar de que evita el depósito de nuevas moléculas en otros tejidos, hay dudas sobre su eficacia sobre la reversibilidad de lesiones a nivel cardiaco, ocular o esquelético. En este sentido, existe controversia sobre iniciar el TES en pacientes con severo deterioro cognitivo o con manifestaciones sistémicas graves (por ejemplo, en portadores de gastrostomía por incapacidad para deglutir, cardiopatías graves,...).

En todo caso, a pesar de la escasa experiencia en el TES en menores de 5 años, hay acuerdo unánime en que, una vez diagnosticada la enfermedad, el tratamiento debe iniciarse lo más precozmente posible, tal como ocurrió en el caso presentado.

Bibliografía

1. Da Silva EM, Strufaldi MW, Andriolo RB, Silva LA. Enzyme replacement therapy with idursulfase for mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome). Co-

chrane Database Syst Rev. 2011; (11): CD008185.

2. Del Toro-Riera M. Experiencia mundial en el tratameinto de la mucopolisacaridsis tipo II: el regstro HOS (Hunter OutcomeSurvey). Rev Neur. 2008; 47(supl 2): S3-S7.

3. Martin R, Beck M, Eng C, et al. Recognition and Diagnosis of Mucopolysaccharidosis II (Hunter Syndrome). Pediatrics. 2008; 121: e377-e386.

4. Muenzer J, Bodamer O, Burton B, et al. The role of enzyme replacement therapy in severe Hunter syndrome-an expert panel consensus. Eur J Pediatr. 2012; 171: 181-188.

5. Muenzer J, Beck M, Eng CM, et al. Multidisciplinary management of Hunter syndrome. Pediatrics. 2009;124: e1228–e1239.

6. Muenzer J, Beck M, Eng CM, et al. Long-term, open-labeled extension study of idursulfase in the treatment of Hunter syndrome. Genet Med. 2011; 13: 95-101.

7. Scarpa M, Almássy Z, Beck M, et al. Hunter Syndrome European Expert Council Mucopolysaccharidosis type II: European recommendations for the diagnosis and multidisciplinary management of a rare disease. Orphanet J Rare Dis. 2011; 6: 72.

Participa en el curso online entrando en:
www.vidasmps.com

5 CRÉDITOS