

# Revista Española de PEDIATRÍA

## Clínica e Investigación

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



### Sumario

- ORIGINALES
- 69 Intoxicaciones pediátricas atendidas en el Servicio de Urgencias de un hospital comarcal  
*N. Ortells Abuye, M.C. del Caño Castillo*
- 74 Sinusitis asociada a patología respiratoria alérgica  
*F. Muñoz López*
- 79 Doppler transcraneal en síndrome de Down: activación cortical mediante tareas de activación lingüística  
*J. García Alba, J.A. Portellano Pérez, J. García Pérez*
- 85 Leishmaniasis visceral, nuestra experiencia en 30 años  
*I. Galé Ansó, O. Gómez Cámara, A. Aldana Tabuenca, M. Odriozola Grijalba, M. Bouthelier Moreno, F. De Juan Martín*
- 89 El asesino silencioso: intoxicaciones por monóxido de carbono  
*M.C. del Caño Castillo, N. Ortells Abuyé*
- 94 Epidemiología de los trastornos del ritmo cardíaco en una población infantil  
*M. Ribes González, A. Ayerza Casas, P. Samper Villagrasa, C. García Lasheras, J.L. Olivares López*
- 100 Implicación del grupo *Bacteroides fragilis* y otros anaerobios de importancia clínica en apendicitis aguda: ¿Es adecuado nuestro protocolo de terapia empírica?  
*M.J. González-Abad, M. Alonso Sanz*
- COMUNICACIONES BREVES
- 106 Neumatosis intestinal y aerobilia en recién nacida con sangre en heces  
*R. Romero Gil, M.L. Serrano Madrid, S. Ortiz Madinaveitia, A. Peña Busto, V. Recio Pascual, J.A. García Fernández, J.M. Galparsoro Arrate*
- 108 Leucoencefalopatía posterior reversible en niño con cardiopatía congénita y estenosis traqueal  
*P. Enes, C. Pérez-Caballero, A. Coca, E. Álvarez, J.L. Vázquez*
- 111 Varicela hemorrágica asociada a síndrome de distrés respiratorio agudo  
*J. Reina, J.C. de Carlos, E. Riera, J. Hervás*
- NOVEDADES DIAGNÓSTICO-TERAPÉUTICAS
- 114 Determinación de la edad ósea en menores extranjeros no acompañados, mediante métodos de imagen  
*F.A. Prada Belver, J.M. Abadal Villayandre, J.M. Huesca Melón, J. García Pérez*
- 120 NOTICIAS



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

Marzo-Abril 2013

Volumen 69 - Número 2

**DIRECTOR**

Manuel Hernández Rodríguez

**SECRETARIO DE REDACCIÓN**

Arturo Muñoz Villa

**EDITORES PARA EL EXTRANJERO**

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

**CONSEJO DE REDACCIÓN**

Milagros Alonso Blanco  
Juan M. Aparicio Meix  
Julio Ardura Fernández  
Josep Argemí Renom  
Jesús Argente Oliver  
Javier Aristegui 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 M<sup>a</sup> Fraga Bermúdez  
Alfredo García-Alix Pérez  
José González Hachero

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

**CONSEJO EDITORIAL**

**Presidente**

José Peña Guitián

**Vocales**

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

© 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](mailto:suscripciones@ergon.es)

**Correspondencia Científica**

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



## Sumario

### ORIGINALES

- 69 Intoxicaciones pediátricas atendidas en el Servicio de Urgencias de un hospital comarcal  
*N. Ortells Abuye, M.C. del Caño Castillo*
- 74 Sinusitis asociada a patología respiratoria alérgica  
*F. Muñoz López*
- 79 Doppler transcraneal en síndrome de Down: activación cortical mediante tareas de activación lingüística  
*J. García Alba, J.A. Portellano Pérez, J. García Pérez*
- 85 Leishmaniasis visceral, nuestra experiencia en 30 años  
*I. Galé Ansó, O. Gómez Cámara, A. Aldana Tabuenca, M. Odriozola Grijalba, M. Bouthelier Moreno, F. De Juan Martín*
- 89 El asesino silencioso: intoxicaciones por monóxido de carbono  
*M.C. del Caño Castillo, N. Ortells Abuyé*
- 94 Epidemiología de los trastornos del ritmo cardíaco en una población infantil  
*M. Ribes González, A. Ayerza Casas, P. Samper Villagrasa, C. García Lasheras, J.L. Olivares López*
- 100 Implicación del grupo *Bacteroides fragilis* y otros anaerobios de importancia clínica en apendicitis aguda: ¿Es adecuado nuestro protocolo de terapia empírica?  
*M.J. González-Abad, M. Alonso Sanz*

### COMUNICACIONES BREVES

- 106 Neumatosis intestinal y aerobilia en recién nacida con sangre en heces  
*R. Romero Gil, M.L. Serrano Madrid, S. Ortiz Madinaveitia, A. Peña Busto, V. Recio Pascual, J.M. Galparsoro Arrate*
- 108 Leucoencefalopatía posterior reversible en niño con cardiopatía congénita y estenosis traqueal  
*P. Enes, C. Pérez-Caballero, A. Coca, E. Álvarez, J.L. Vázquez*
- 111 Varicela hemorrágica asociada a síndrome de distrés respiratorio agudo  
*J. Reina, J.C. de Carlos, E. Riera, J. Hervás*

### NOVEDADES DIAGNÓSTICO-TERAPÉUTICAS

- 114 Determinación de la edad ósea en menores extranjeros no acompañados, mediante métodos de imagen  
*E.A. Prada Belver, J.M. Abadal Villayandre, J.M. Huesca Melón, J. García Pérez*

- 120 NOTICIAS

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

March-April 2013

Volume 69 - Number 2

*Contents*

ORIGINALS

- 69 Pediatric intoxications attended in the Emergency Department of a regional hospital  
*N. Ortells Abuye, M.C. del Caño Castillo*
- 74 Sinusitis associated to allergic respiratory condition  
*F. Muñoz López*
- 79 Transcranial Doppler in Down's syndrome: cortical activation by linguistic activation tasks  
*J. García Alba, J.A. Portellano Pérez, J. García Pérez*
- 85 Visceral leishmaniasis, our experience in 30 years  
*I. Galé Ansó, O. Gómez Cámara, A. Aldana Tabuenca, M. Odriozola Grijalba, M. Bouthelier Moreno, F. De Juan Martín*
- 89 The silent killer: carbon monoxide poisoning  
*M.C. del Caño Castillo, N. Ortells Abuyé*
- 94 Epidemiology of cardiac rhythm disorders in a child population  
*M. Ribes González, A. Ayerza Casas, P. Samper Villagrasa, C. García Lasheras, J.L. Olivares López*
- 100 Implication of the *Bacteroides fragilis* group and other anaerobes of clinical importance in acute appendicitis: Our empirical therapy scheme is right?  
*M.J. González-Abad, M. Alonso Sanz*

SHORT COMMUNICATIONS

- 106 Pneumatosis intestinalis and aerobilia in newborn with blood in stools  
*R. Romero Gil, M.L. Serrano Madrid, S. Ortiz Madinaveitia, A. Peña Busto, V. Recio Pascual, J.A. García Fernández, J.M. Galparsoro Arrate*
- 108 Posterior reversible leukoencephalopathy in child with congenital heart disease and tracheal stenosis  
*P. Enes, C. Pérez-Caballero, A. Coca, E. Álvarez, J.L. Vázquez*
- 111 Hemorrhagic chickenpox associated to acute respiratory stress syndrome  
*J. Reina, J.C. de Carlos, E. Riera, J. Hervás*

DIAGNOSTIC-THERAPEUTIC NOVELTIES

- 114 Determination of bone age in foreign unaccompanied minors using imaging methods  
*F.A. Prada Belver, J.M. Abadal Villayandre, J.M. Huesca Melón, J. García Pérez*

- 120 NEWS

# Intoxicaciones pediátricas atendidas en el Servicio de Urgencias de un hospital comarcal

N. Ortells Abuye, M.C. del Caño Castillo

*Servicio de Urgencias. Hospital de Palamós. Palamós, Gerona.*

## RESUMEN

**Introducción.** Las intoxicaciones son la 5ª causa de muerte por lesiones accidentales en la infancia, representando el 0,3-0,4% de los motivos de consulta en los servicios de urgencias.

**Objetivo.** Describir las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes atendidos por intoxicaciones en el servicio de urgencias hospitalario.

**Métodos.** Estudio transversal entre 2006 y 2010, de niños menores de 15 años atendidos por intoxicación por fármacos, productos del hogar, drogas, monóxido de carbono o animales. Se incluyeron variables sociodemográficas y clínicas. Se ha realizado una estadística descriptiva mediante frecuencias y estadístico exacto de Fisher con el paquete estadístico SPSS 16.

**Resultados.** Se incluyeron 281 intoxicaciones. La prevalencia oscila entre el 0,4 y 0,6% de urgencias pediátricas. El 64,1% de las intoxicaciones se produjeron entre 0 y 4 años, con una distribución homogénea por sexo y una asociación significativa entre edad y tipo de tóxico ( $p < 0,001$ ). El 29,2% fueron intoxicaciones farmacológicas, el 22,4% por monóxido de carbono y 17,1% por productos del hogar. El fármaco más frecuente fue el paracetamol (24,4%) seguido de benzodiacepinas (18,3%) y antitusígenos (8,5%). El 60,1% fueron asintomáticos. El 40,9% precisó vía periférica, al 22,4% se administró oxígeno y carbón activado al 14,2%. El 58% fueron dados de alta en menos de 4 horas.

**Conclusiones.** La edad de 0 a 4 años es el período donde se produjeron el mayor número de intoxicaciones tanto por fármacos como por productos del hogar. El fármaco

implicado más frecuente fue el paracetamol seguido de benzodiacepinas.

**Palabras clave:** Intoxicaciones; Pediatría; Fármacos.

## ABSTRACT

**Introduction.** Poisoning is the 5<sup>th</sup> cause of death from unintentional injury in children, accounting for 0.3 to 0.4% of complaints in the emergency department.

**Objective.** To describe the sociodemographic and clinical characteristics of pediatric patients treated for poisoning in the emergency department of a hospital.

**Methodology.** Cross-sectional study between 2006 and 2010, children under 15 years old treated for poisoning by drugs, household products, drugs, carbon monoxide or animals. We included sociodemographic and clinical variables. Was performed using descriptive statistics and frequencies with Fisher exact statistical confidence level of 95% with SPSS 16.

**Results.** We included 281 poisoning. The prevalence ranges from 0.4 to 0.6% of pediatric emergencies. 64.1% of poisonings occurred between 0 and 4 years, equally distributed by sex and a significant association between age and type of toxic ( $p < 0.001$ ). 29.2% were drug poisonings, 22.4% carbon monoxide and 17.1% for household products. In pharmacological drug intoxication was the most frequent paracetamol (24.4%) followed by benzodiazepines (18.3%) and cough medicines (8.5%). The 60.1% were asymptomatic. El 40.9% said peripherally, to 22.4% oxygen was administered to 14.2% activated carbon. 58% of the intoxicated patients were discharged within 4 hours.

**Conclusions.** The age of 0 to 4 years is the period which produced the highest number of poisoning by drugs both as household products. The most common drug involved was paracetamol followed by benzodiazepines.

**Key words:** Poisoning; Pediatric; Drugs.

*Correspondencia:* Nativitat Ortells Abuye. Hospital de Palamós. Servicio de Urgencias. C/ Hospital nº36. 17230 Palamós (Gerona).  
E-mail: nortells@ssibe.cat  
Recibido: Julio 2012

REV ESP PEDIATR 2013; 69(2): 69-73

## INTRODUCCIÓN

Los accidentes constituyen la primera causa de muerte en la infancia, siendo en la mayoría de casos potencialmente evitables. Las intoxicaciones son la 5ª causa de muerte por lesiones accidentales en la edad pediátrica<sup>(1,2)</sup>.

A nivel mundial, el estatus socio-económico, la actividad industrial y agrícola son determinantes en los tipos de intoxicaciones y su prevalencia, variando según estas características en los diferentes países<sup>(3)</sup>.

En España, las intoxicaciones en edad pediátrica representan el 0,3- 0,4% de los motivos de consulta en los servicios de urgencias<sup>(4-6)</sup>.

A pesar de su baja mortalidad y escasa gravedad<sup>(5-7)</sup>, en la mayoría de los casos las intoxicaciones pediátricas generan gran estrés en padres y entorno, hecho que provoca una asistencia rápida<sup>(8,9)</sup> a los servicios de urgencias para su consulta y/o tratamiento. Esta rápida y adecuada asistencia de los profesionales sanitarios se asocia a un mejor pronóstico del niño.

En las últimas décadas las intoxicaciones medicamentosas más habituales eran las producidas por antitérmicos, siendo el paracetamol el fármaco más frecuente<sup>(1,4,8-11)</sup>.

En la actualidad<sup>(12)</sup>, los agentes implicados en las intoxicaciones han variado. El etanol ha desbancado al paracetamol como tóxico más frecuente. Una posible causa de este cambio se debe a las medidas adoptadas por la industria farmacéutica introduciendo el tapón de seguridad en la mayoría de presentaciones del paracetamol.

El objetivo de nuestro estudio es la descripción epidemiológica y clínica de los niños atendidos por intoxicación en el servicio de urgencias del hospital de Palamós durante 5 años, del 2006 al 2010, ambos incluidos.

## MÉTODOS

Estudio trasversal de los pacientes en edad pediátrica atendidos por intoxicación aguda en el servicio de urgencias del hospital de Palamós durante 5 años, del 2006 al 2010. Se recogen informáticamente todos los niños menores de 15 años dados de alta en ese período con diagnóstico de salida de intoxicación. Se excluyen las intoxicaciones alimentarias. Se revisan las historias clínicas para el estudio de las diferentes variables. La realización de esta revisión fue aprobada tanto como por el jefe de servicio como por el Comité de Ética e Investigación del centro.

Las variables estudiadas son: edad, sexo, tipos de intoxicación, fuente contaminante, sintomatología, tratamiento, oxígeno, vía periférica, sueroterapia, cámara hiperbárica, estancia, medio de transporte de llegada, medio de transporte al alta, procedencia, inducción a la intoxicación.

Los datos fueron introducidos en una base de datos y se realizó una estadística descriptiva mediante frecuencias y estadístico exacto de Fisher con un nivel de confianza del 95% con el programa SPSS 16.

TABLA 1. Distribución de las intoxicaciones por edad y sexo.

Sexo	0-4 años	5-9 años	10-14 años
Mujer	85	17	30
Hombre	95	22	32

## RESULTADOS

Se registraron un total de 281 intoxicaciones. La prevalencia oscila entre 0,4% y 0,6% de las urgencias pediátricas.

Un 64,1% (180 casos) de las intoxicaciones se produjeron entre 0 y 4 años, un 13,9% (39 casos) entre 5 y 9 años y un 22,1% (62 casos) entre 10 y 14 años (Tabla 1). La distribución por sexos es similar, un 53% de hombres y un 47% de mujeres.

La distribución del tipo de intoxicaciones queda reflejada en la Tabla 2, donde destacan un 29,2% de intoxicaciones farmacológicas, un 22,4% por monóxido de carbono y un 17,1% por productos del hogar, encontrando una asociación significativa con una  $p < 0,001$ .

El fármaco más frecuente en las intoxicaciones farmacológicas es el paracetamol (24,4%) seguido por las benzodiazepinas (18,3%) y fármacos antitusígenos (8,5%) (Fig. 1). Las intoxicaciones farmacológicas se observan en un 71,7% en la franja de edad de 0-4 años con una  $p = 0,002$ . En un 92,2% (71 casos) fue el propio niño quien tomó el fármaco y en el 7,8% (6 casos) la intoxicación se produjo por error terapéutico de los familiares del menor.

En las intoxicaciones por productos del hogar destacan los detergentes con un 43,8% (21 casos) y la lejía con un 33,3%.

De las intoxicaciones producidas por productos tóxicos varios, un 18,1% fueron por hidrocarburos, otro 18,1% por organofosforados y un 12,1% por warfarínicos.

Las intoxicaciones por alcohol y drogas son en un 92% (23 casos) producidas por alcohol, un caso por *cannabis* y otro por cocaína. Todas las intoxicaciones producidas por esta causa están comprendidas en la franja de edad de 10-14 años, siendo estadísticamente significativo ( $p < 0,001$ ).

La sintomatología es variada, destacando un 60,1% de asintomáticos y un 24,2% de sintomatología neurológica.

Un 50,9% de los casos no requiere tratamiento, en un 40,9% se coloca vía periférica, en un 22,4% se administra oxígeno, un 14,2% carbón activado y solo un 3,2% requiere antídoto que en el 66,6% es la acetilcisteína.

En las intoxicaciones por fármacos se procedió a un vaciado gástrico mediante sondaje nasogástrico a un 20,7% de los casos, se administró carbón activado a un 60% de los casos y se les colocó vía venosa periférica a un 35% de los casos. Al 30% de las intoxicaciones por paracetamol se administró acetilcisteína.

En las intoxicaciones por monóxido de carbono el tratamiento recibido fue en un 95,2% oxígeno con mascarilla de



TABLA 2. Distribución según etiología y edad.

	0-4 años	5-9 años	10-14 años
Alcohol y/o drogas	1 (0,6%)	0	24 (38,7%)
Animales	7 (3,9%)	7 (17,9%)	16 (25,8%)
Monóxido de carbono	37 (20,6%)	16 (41%)	10 (16,1%)
Fármacos	64 (35,6%)	7 (17,9%)	11 (17,7%)
Productos hogar	44 (24,4%)	3 (7,7%)	1 (1,6%)
Tóxicos varios	27 (15%)	6 (18,2%)	0

reservorio, en un 93,7% se realizó una extracción de sangre para valorar la carboxihemoglobina, en un 92,1% se puso vía endovenosa periférica y un 57,1% (36 casos) entraron a cámara hiperbárica.

A un 44% de las intoxicaciones por alcohol o drogas, a un 30% de las intoxicaciones por productos tóxicos varios y a un 12,5% de las intoxicaciones por productos del hogar, se les colocó una vía venosa periférica.

La llegada al hospital se realizó con ambulancia en un 32,4% (91 casos), mientras que el 66,9% (188) utilizó sus propios medios. Un 76,2% (214 casos) fue al hospital por iniciativa propia o de familiares, un 19,9% (56 casos) fue derivado de un centro de atención primaria y un 3,9 (11 casos) fue derivado de otro centro hospitalario.

Un 58% (163 casos) de intoxicados son dados de alta en menos de 4 horas, un 34,5% (97 casos) entre 4-12 horas y 7,5% (21 casos) permanecen una estancia superior a 12 horas. Estas cifras son estadísticamente significativas ( $p < 0,001$ ).

En 48 casos, que representa un 17,1%, se consultó al Centro Nacional de Toxicología en Madrid vía telefónica, encontrando una asociación significativa entre consulta a toxicología y etiología de la intoxicación ( $p < 0,001$ ).

Solo 6 casos (2,1%) requirieron ingreso hospitalario y 10 casos (3,6%) se trasladaron a otro hospital. No se registró ningún *exitus*.

Las intoxicaciones fueron con intención autolítica en 10 casos que representan un 3,6% del total de intoxicaciones, 9 de estos casos en la franja de edad de 10 a 14 años, existiendo diferencias significativas con el resto ( $p < 0,001$ ). De estos 10 casos, 5 de ellos estaban en tratamiento psicológico, 2 de estos por *bullying* (acoso escolar). En dos de los casos no era el primer intento autolítico. El 80% de las tentativas de suicidio fueron producidas por niñas y el 20% por niños.

## DISCUSIÓN

La prevalencia de las intoxicaciones en pediatría en los últimos años se ha mantenido estable, tal y como comentaba ya Mintegi en el 2001<sup>(6)</sup> y 2002<sup>(13)</sup> y posteriormente en el 2008<sup>(14)</sup>, alrededor de un 0,4%, al igual que nuestro estudio. En el 2010 observamos un incremento de la prevalencia hasta un 0,6% al aumentar las intoxicaciones por monóxido

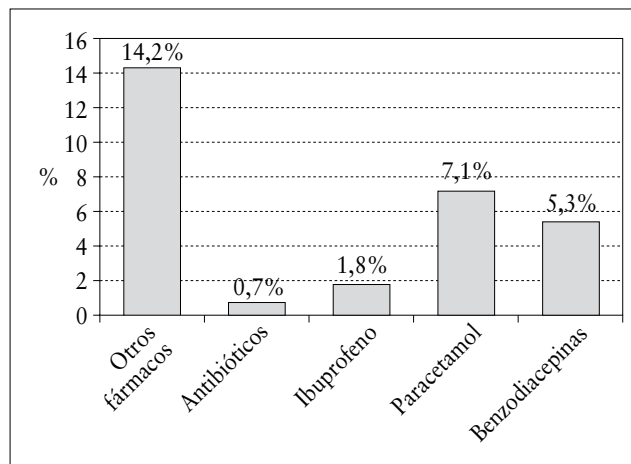


FIGURA 1. Intoxicaciones farmacológicas.

de carbono por la utilización de métodos inusuales para proporcionar calor o alimento, como barbacoas o generadores en el interior de los domicilios debido a un fenómeno meteorológico totalmente inusual para nuestra zona costera, como fue la nevada que produjo en marzo del 2010 un corte eléctrico de entre 3 y 5 días en diferentes poblaciones de nuestro entorno. Nuestro hospital es centro de referencia en Medicina Hiperbárica de la provincia de Gerona.

En referencia a la edad coincidimos con otros estudios<sup>(3,15)</sup> en que el grupo de edad de 0 a 4 años es donde se registran el mayor número de casos, alrededor del 70%. Otros estudios<sup>(11,13)</sup> utilizan unos grupos etáreos diferentes, acortando de 1 a 3 años el período de máxima cantidad de intoxicados.

Las intoxicaciones por fármacos son la primera causa de intoxicación en pediatría<sup>(1,5,7,9)</sup> y dentro de éstos el paracetamol es el fármaco más frecuente<sup>(5,8,9,11)</sup> coincidiendo con nuestro estudio. El cambio de legislación del 1998 referente a la disminución del tamaño de los envases y la utilización de los tapones de seguridad por parte de la mayoría de farmacéuticas ha hecho disminuir el porcentaje de las intoxicaciones debidas a este fármaco. Todas estas medidas no han hecho desaparecer las intoxicaciones por paracetamol, por lo que se requerirá una mayor implicación de todos los estamentos de la sociedad. Por una parte los padres, evitando retirar los sistemas de seguridad para su propia comodidad, así como manteniendo los medicamentos alejados de los niños. Y por otra las farmacéuticas, generalizando los sistemas de seguridad a todos los frascos, no solo a los de paracetamol, ya que la mayoría de jarabes no llevan tapón de seguridad.

Las benzodiacepinas son después del paracetamol las que provocan mayor número de intoxicaciones farmacológicas, con una diferencia del 6%. El consumo elevado de benzodiacepinas<sup>(16,17)</sup> en los hogares españoles aumenta la accesibilidad de este fármaco a los menores, tanto en el caso

de intoxicaciones accidentales como en las voluntarias. Las intoxicaciones por este fármaco han aumentado, tal y como se refleja en el Boletín del Grupo de Trabajo de Intoxicaciones de la Sociedad Española de Urgencias de Pediatría<sup>(12)</sup>.

En las intoxicaciones medicamentosas el tratamiento de elección ha sido la decontaminación gastrointestinal mediante carbón activado, siguiendo los consejos de los Protocolos Diagnósticos Terapéuticos de la AEP (Asociación Española de Pediatría)<sup>(5)</sup> y como se observan en otros estudios<sup>(6,18)</sup>.

En el Boletín 2010<sup>(12)</sup> el etanol desplaza al paracetamol como agente más frecuente implicado en las intoxicaciones pediátricas donde 1 de cada 2.200 urgencias pediátricas es por intoxicación etílica. En nuestro estudio el alcohol también desbancó al paracetamol, siendo la edad de 10 a 14 años donde se producen prácticamente todas las intoxicaciones etílicas. Un problema relevante entre nuestros adolescentes<sup>(21)</sup> es el consumo abusivo de alcohol, concentrándose mayoritariamente en los fines de semana y festivos en horario nocturno. La accesibilidad de los jóvenes al alcohol a pesar de la legislación vigente<sup>(22)</sup>, es preocupante ya que su consumo se asocia a conductas de riesgo, a comportamientos antisociales e incluso a trastornos psiquiátricos.

La prevalencia más alta del cannabis se da entre los jóvenes<sup>(23)</sup>. Aún así, en nuestro estudio solo registramos un caso de intoxicación por dicha sustancia.

En cuanto a la intencionalidad el grupo mayoritario es el grupo comprendido entre los 10 y 14 años, tanto con finalidad autolítico, como la ingesta de alcohol y drogas con fines recreativos.

La segunda causa de muerte en los jóvenes en Europa es el suicidio<sup>(24)</sup>. Debido a la ausencia en nuestro Hospital de atención psiquiátrica, todos los intentos de suicidio, una vez estabilizado el paciente y descartada la patología orgánica, son derivados al Hospital Psiquiátrico de referencia para valoración urgente. Es importante también la información al pediatra del Centro de Atención Primaria (CAP) para un estrecho seguimiento de estos casos ya que la tasa de reincidencia es de alrededor de un 30%<sup>(24)</sup>. En la prevención de tentativas de suicidio es importante un riguroso control de la población de riesgo, es decir, mayoritariamente mujeres, con depresión, con trastornos de conducta alimentaria o tentativas de suicidio anteriores.

Los tipos de intoxicación así como su prevalencia tienen una alta variabilidad dependiendo de las zonas geográficas mundiales, del estatus socioeconómico así como el desarrollo cultural, agrícola e industrial. Así, en estudios realizados en diversos países latinoamericanos<sup>(3,19,20)</sup> los hidrocarburos son uno de los tóxicos más implicados en las intoxicaciones pediátricas, mientras que en nuestro estudio solo representan un 2,8% del total de intoxicaciones.

Concluyendo, teniendo en cuenta que la mayoría de accidentes infantiles son evitables, un pilar básico es la prevención primaria para minimizar los accidentes en la infancia.

Estas medidas deben incluir estrategias multidisciplinarias que abarcan a padres, atención primaria, educación escolar, empresas farmacéuticas y legislación específica por parte del Gobierno:

- Restringir el acceso del niño a los productos tóxicos.
- Retirar del alcance del niño medicación habitual de padres o familiares adultos con patologías crónicas.
- Una vez finalizado un tratamiento, sería conveniente deshacerse de la medicación sobrante para evitar acumulación de fármacos en domicilio y evitar posibles autolisis medicamentosas.
- Evitar el trasvase de productos tóxicos a envases atractivos para el niño, manteniendo los envases originales (p.ej: lejía en botellines de agua).
- Extender los tapones de seguridad a todo tipo de medicamentos y a productos del hogar (potencialmente tóxicos como lejía, amoníaco...) a través de cambios legislativos.
- Información escolar específica acorde a la edad sobre hábitos tóxicos (alcohol y drogas) y conductas de riesgo.
- Enfatizar las medidas preventivas a los padres según edad en los controles anuales del niño por el equipo de CAP.
- Conocer el teléfono del Centro Nacional de Toxicología.
- Campañas de información a la población general.

## AGRADECIMIENTOS

Queremos expresar nuestro agradecimiento a Inma Sánchez, epidemióloga del Departament de Investigació i Recerca del Hospital de Palamós, por su inestimable ayuda.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Herrera C. Intoxicaciones por productos del hogar. *Pediatr Integral*. 2010; XIV: 385-95.
2. Informe Mundial sobre Prevención de las lesiones en niños, OMS UNICEF 2008. [Citado 25 octubre 2011] Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2008/pr46/es/index.html>
3. Vega R, Barcaga E, Segura O, et al. Intoxicaciones agudas en la edad pediátrica 2005 [Citado 25 octubre 2011] Disponible en: [http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/urgencia/103\\_-\\_intoxicaciones\\_agudas\\_en\\_la\\_edad\\_pediatica.\\_hospital\\_pedro\\_soto\\_alba.\\_moa.\\_2004-2005.pdf](http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/urgencia/103_-_intoxicaciones_agudas_en_la_edad_pediatica._hospital_pedro_soto_alba._moa._2004-2005.pdf).
4. Fernández A, Mintegi S. Epidemiología de las intoxicaciones en pediatría. En: Mintegi S. Manual de intoxicaciones en Pediatría. Madrid: Ergon; 2003 p. 3-8.
5. Mintegi S. Intoxicaciones medicamentosas. Protocolos diagnóstico-terapéuticos de la AEP: urgencias pediátricas 2009. [Citado 25 octubre 2011] Disponible en [http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/intoxicaciones\\_medicamentosas](http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/intoxicaciones_medicamentosas).
6. Mintegi S, Benito J, Fernández A. Uso del carbón activado en las sospechas de intoxicaciones en urgencias pediátricas. *Arch Pediatr Urug*. 2003; 74. [Citado 25 octubre 2011] Disponible en: [www.sup.org.uy/Archivos/adp74-3/pdf/adp74-3\\_6.pdf](http://www.sup.org.uy/Archivos/adp74-3/pdf/adp74-3_6.pdf)
7. Barcelo B, Pérez S, Coll I, et al. Intoxicaciones agudas registradas en pacientes en edad pediátrica ingresados en el Hospital Universitario Son Dureta durante el año 2003. [Citado 25 oc-

- tubre 2011] Disponible en: <http://redalyc.uaemex.mx/redalyc/pdf/919/91920203.pdf>
8. Fernández A. Ingesta accidental de paracetamol: primera causa de intoxicaciones en urgencias hospitalarias. *An Esp Pediatr.* 2002; 56: 93.
  9. Fernández A. Epidemiología de las intoxicaciones atendidas en los servicios de urgencias de pediatría. Estudio multicéntrico. *An Esp Pediatr.* 2002; 56: 94.
  10. Conejo JL, Lallana MT. Intoxicaciones por antitérmicos. *An Esp Pediatr.* 2002; 56: 318-23.
  11. Bosca B, Marco JL, Real M, et al. Ingresos hospitalarios por ingesta accidental de medicamentos y productos tóxicos en pediatría. Hospital General de Requena (1997-2004). *Pharm Car Esp.* 2006; 8: 199-252.
  12. Grupo de trabajo de intoxicaciones de la Sociedad Española de Urgencias de Pediatría. Boletín 2010 Vol 2 Núm 3. [Citado 25 octubre 2011] Disponible en: [http://www.seup.org/seup/pdf/publicaciones/boletin\\_intox\\_2-3.pdf](http://www.seup.org/seup/pdf/publicaciones/boletin_intox_2-3.pdf)
  13. Mintegi S, Benito J, Vázquez MA, et al. Intoxicaciones en urgencias: cambios epidemiológicos en los últimos 10 años. *An Esp Pediatr.* 2002; 56: 23-9.
  14. Mintegi S, Azkunaga B. Epidemiología de las intoxicaciones en pediatría. En: Mintegi S. Manual de intoxicaciones en Pediatría. 2ª edición. Madrid: Ergon; 2008. p. 3-8.
  15. Fernández P, Ortega M, Bermejo AM, et al. Intoxicaciones pediátricas atendidas en el Hospital Clínico de Santiago de Compostela (1993-1996). *Rev Toxicol.* 2002; 19: 85-8.
  16. Vedia C, Bonet S, Forcada C, et al. Estudio de utilización de psicofármacos en atención primaria. *Aten Primaria.* 2005; 36: 239-47.
  17. Fernández T, Gómez MJ, Baidés C, et al. Factores que influyen en la prescripción de benzodiazepinas y acciones para mejorar su uso: un estudio Delphi en médicos de atención primaria. *Aten Primaria.* 2002; 30: 297-303.
  18. Aguirrezabalaga B. Intoxicación aguda en pediatría. *Bol Pediatr.* 2006; 46: 345-50.
  19. Hilar M, Blanco J, Carrillo C, et al. Mortalidad por envenenamiento en niños. *Salud Pública Mex.* 1998; 40: 347-53.
  20. Sánchez I, Ofarril M, López I, et al. Intoxicaciones en Pediatría. Acercamiento de nuestro medio. *Rev Cub Med Int Emerg.* 2008; 7: 1002-8.
  21. Sanz N, Arias V, Trenchs V, et al. Consulta por intoxicación etílica aguda en un servicio de urgencias pediátricas. *An Pediatr.* 2009; 70: 132-6.
  22. Ley 11/2010, de 17 de diciembre, de prevención del consumo de bebidas alcohólicas en menores de edad. [Citado 25 Octubre 2011]. Disponible en: <http://legislacion.derecho.com/ley-11-2010-de-prevencion-del-consumo-de-bebidas-alcoholicas-en-menores-de-edad-3223066>
  23. García-Algar O, Gómez A. Cannabis en urgencias de pediatría. *An Pediatr.* 2010; 72: 375-6.
  24. Garrido R, García JJ, Carballo E, et al. Intoxicaciones voluntarias como intento de suicidio. *An Esp Pediatr.* 2000; 53: 213-6.

# Sinusitis asociada a patología respiratoria alérgica

F. Muñoz López

*Gabinete de Inmunología y Alergia Pediátrica. Ex-Jefe del Servicio de Inmunología y Alergia Pediátrica. Unidad Integrada Hospital Clínic-Sant Joan de Déu. Facultad de Medicina. Barcelona.*

## RESUMEN

**Objetivo.** Llamar la atención sobre la elevada incidencia de sinusitis, cuyo síntoma más destacado suele ser la tos, que puede predominar en posición de decúbito, en niños con asma y patología similar.

**Material y métodos.** Revisión de 100 historias clínicas de niños hasta 18 años de edad, visitados consecutivamente, con sintomatología sugestiva de asma, bronquitis o rinitis alérgicas. Además de la historia y examen clínicos, se hicieron pruebas alérgicas (*prick-test*), valoración de IgE sérica total y específica para los alérgenos sospechosos, otras Igs (G, M, A), hemograma, función pulmonar y test de metacolina, en niños colaboradores y de edad adecuada. Radiografía de senos paranasales y valoración de eosinófilos en moco, cuando la tos y sobre todo nocturna, dominaban el cuadro clínico.

**Resultados.** En 53 niños se confirmó el diagnóstico de asma, de los cuales 10 padecían también sinusitis alérgica y 8 infecciosa. En otros 26 no se confirmó la existencia de asma, sino de broncopatía, acompañada de sinusitis alérgica en 2 de ellos y sinusitis infecciosa en otros 7. Solo rinitis se diagnosticó en 10 niños y acompañada de sinusitis alérgica en otros 2 e infecciosa en otros 9.

**Conclusiones.** Sinusitis alérgica la padecían 14 niños, que no necesitaron tratamiento específico para la misma, mientras que sí lo precisaron los 24 en los que se diagnosticó sinusitis infecciosa, especialmente con antibióticos y descongestivos nasales y en algunos casos corticoides tópicos y/o antihistamínicos.

**Palabras clave:** Asma; Bronquitis; Rinitis; Sinusitis alérgica; Sinusitis infecciosa.

## ABSTRACT

**Background.** To draw attention to the high incidence of sinusitis, whose most prominent symptom usually is cough, which may predominate in prone position, in children with asthma and similar pathology.

**Materials and methods.** Review of 100 medical history of children under 18 years old, visited consecutively, with symptoms suggestive of asthma, bronchitis or allergic rhinitis. Furthermore history and physical examination, prick tests, assessment of total and specific IgE to suspected allergens, other Igs (G, M, A), blood count, lung function and methacholine challenge test in children of the right age and collaborators, were realized. Sinus radiography and measurement of eosinophils in mucus, when cough was present, particularly at night, was a significant symptom.

**Results.** In 53 children the diagnosis of asthma was confirmed, 10 of with also suffered from allergic sinusitis, whereas infectious sinusitis was present in 8. In other 26 the existence of asthma was not confirmed, but another bronchial disease was present; allergic sinusitis accompanied in 2 cases, and infectious sinusitis in another 7. Rhinitis only, was diagnosed in 10 children, and accompanied by allergic sinusitis in other 2 and infectious sinusitis in 9.

**Conclusion:** Allergic sinusitis was suffered by 14 children who did not require specific treatment for it; while the 24 in which infectious sinusitis diagnosis required specific treatment, specially with antibiotics and nasal decongestants and in some cases topical corticosteroids and/or antihistaminics.

**Key words:** Asthma; Bronchitis; Rhinitis; Allergic sinusitis; Infectious sinusitis.

*Correspondencia:* Dr. Francisco Muñoz López. Gabinete de Inmunología y Alergia Pediátrica. Hospital Clínic-Sant Joan de Déu. Passeig Sant Joan de Déu, 2. 08950 Esplugues de Llobregat, Barcelona  
E-mail: 5314fml@comb.cat  
Recibido: Septiembre 2012

REV ESP PEDIATR 2013; 69(2): 74-78

## INTRODUCCIÓN

La patología respiratoria es, sin duda, la más prevalente en la edad pediátrica, destacando el asma y otros procesos traqueobronquiales que se manifiestan por síntomas muy similares, con predominio de la tos, respiración silbante y

TABLA 1. Asma y patología asociada.

Edad	Solo asma	+ rinitis		+ rinitis		
		+ rinitis	+ sinusitis alérgica	+ sinusitis alérgica	+ sinusitis infecciosa	
Preescolar	9	0	2	1	0	
Escolar	8	15	1	0	2	
Adolescente	1	2	5	1	1	
<b>Total</b>	<b>18</b>	<b>17</b>	<b>8</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	
			Total sinusitis alérgica: 10		Total sinusitis infecciosa: 8	

dificultosa y/o crisis de disnea que a veces tienen lugar por el ejercicio físico. Las características de estos síntomas deben valorarse con cautela y precisión antes de iniciar un tratamiento inadecuado, como pueden ser los corticoides inhalados o los broncodilatadores antes de tener certeza diagnóstica, como certeramente destacan algunas publicaciones<sup>(1-3)</sup>, en lo que influye la elevada y progresiva prevalencia del asma en la población infantil que incita a un tratamiento precoz ante la mayor posibilidad diagnóstica<sup>(4,5)</sup>.

El propósito de esta revisión es llamar la atención sobre la alta incidencia de sinusitis en niños con asma y patología similar, en los que la tos nocturna sea un síntoma destacado, que puede conducir a ese diagnóstico, en cuyo caso es preciso establecer un tratamiento adecuado para esa patología, aparte del preciso para el proceso basal.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Revisión de 100 historias clínicas obtenidas en fechas consecutivas, de pacientes visitados por primera vez, aquejados de la sintomatología respiratoria antes citada, en varios de los cuales la tos era el síntoma dominante y de predominio nocturno, en la mayoría acompañada de otros síntomas que hacían sospechar la afectación de los senos paranasales, como son rinorrea, goteo post-nasal, obstrucción nasal, halitosis y, raras veces, apnea del sueño. Hay que destacar que en algunos casos, la tos nocturna era lo que más preocupaba a los padres y a los mismos niños, por lo que fue el principal motivo de consulta<sup>(6)</sup>.

La edad de los pacientes oscila entre menores de un año hasta la estimada como final de la adolescencia, los 18 años, de los que 71 eran varones y 29 hembras. Distribuidos por edades, preescolares (hasta los 5 años) 24 eran varones y 12 niñas; escolares (6-13 años), 31 varones y 14 niñas y adolescentes (14-18 años), 16 varones y 3 niñas. Antecedentes familiares de patología alérgica (respiratoria o no) se constataron en 75 de los pacientes.

En todos los casos se efectuó el estudio inmunoalergológico y de la función respiratoria, incluida la prueba de metacolina, en los niños de edad apropiada y colaboradores. Las pruebas diagnósticas básicas consistieron en pruebas cutáneas (*prick test*) con los alérgenos habituales (ácara, pólenes diversos, hongos diversos y epitelios animales en

caso de convivencia), confirmación de la positividad de las mismas por determinación de IgE específica en suero. Valoración de IgE sérica total, al mismo tiempo que las otras inmunoglobulinas (G, M y A) por si existía un déficit inmunitario que pudiera relacionarse con la enfermedad. Valoración de la eosinofilia sanguínea.

La prueba de metacolina, para demostrar la hiperreactividad bronquial, se efectuó mediante la técnica de dosis única repetida, en los mayores de 8 años que mostraran buena colaboración<sup>(7)</sup>.

En los casos en que la tos era síntoma destacado o predominante, sobre todo si se exacerbaba por la noche, se efectuó radiografía de senos paranasales (proyección occipito-mentoniana de Waters), para conocer si se debía simplemente a la rinitis alérgica o si existía sinusitis maxilar, la más frecuente en estas edades, que igualmente podría ser de causa alérgica o bien infecciosa. También se valoró la eosinofilia en secreción nasal, mediante frotis y tinción de May-Grünwald Giemsa, dándose como significativa la cifra superior al 10% de la celularidad<sup>(8)</sup>.

## RESULTADOS

En las Tablas 1 y 2 se exponen el número de pacientes diagnosticados de solo asma, solo de broncopatía y los casos en que al mismo tiempo existía rinitis alérgica y/o sinusitis alérgica o infecciosa y en la Tabla 3 el número de niños con rinitis y sinusitis alérgica o infecciosa, en las distintas edades pediátricas, que no padecían procesos de vías bajas. Como se aprecia, la sinusitis infecciosa predominó en los preescolares (15 de los 36: 41,6%), seguidos de los escolares (7 de 45: 15,5%) y menor en los adolescentes (2 de 19: 10,5%), en total 24 del centenar de niños del estudio. Este predominio en los menores de 13 años coincide con otros estudios<sup>(9)</sup>. Contrariamente, la sinusitis alérgica predominó en los mayores (6 de 19: 31,5%) sobre los escolares (4 de 45: 8,8%) y los preescolares (4 de 36: 11,1%), con total de 14 niños afectados. Como se aprecia (Tabla 3), la afectación exclusiva de vías superiores (rinitis o rinosinusitis), se encontró en 21 pacientes, 10 de ellos exclusivamente con rinitis alérgica, en 2 se demostró rinosinusitis de igual causa y en los 9 restantes, solo sinusitis infecciosa. La eosinofilia en moco fue significativa en los 14 niños con sinusitis alérgica, asociada o no con rinitis.

TABLA 2. Broncopatías y patología asociada.

Edad	Solo		+ rinitis		+ rinitis	
	broncopatía	+ rinitis	+ sinusitis alérgica	+ sinusitis alérgica	+ sinusitis infecciosa	+ sinusitis infecciosa
Preescolar	11	0	0	0	0	4
Escolar	3	3	2	0	1	2
Adolescente	0	0	0	0	0	0
<b>Total</b>	<b>14</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>6</b>
			Total sinusitis alérgica: 2		Total sinusitis infecciosa: 7	

TABLA 3. Solo rinitis y/o sinusitis.

Edad	Rinitis	+ sinusitis alérgica	+ sinusitis infecciosa
Preescolar	0	1	7
Escolar	2	1	1
Adolescente	8	0	1
Total: 10		Total: 2	Total: 9

En ninguno de los niños se sospechó la existencia de otros procesos en los que también puede haber sinusitis (fibrosis quística, sensibilidad a la aspirina, síndrome de Down o de cilios inmóviles).

## DISCUSIÓN

El diagnóstico de asma se basó fundamentalmente en la sintomatología, sin que faltaran los episodios agudos de disnea, como consecuencia de la hiperreactividad bronquial, elemento básico en la patogenia de la enfermedad (GINA 2009-2010)<sup>(10,11)</sup>. En 34 de los pacientes se pudo llevar a cabo la prueba de metacolina, siendo positiva (obtención del PD20 con menos de 2.000 µg) en 24 de ellos. Los restantes diagnósticos de asma se basaron en la sintomatología, sobre todo en los citados episodios de disnea, dada la menor de edad de los niños o la falta de colaboración para efectuar la prueba, además los antecedentes familiares de asma permitieron afirmar el diagnóstico. Los niños en los que no se referían esos episodios agudos pero sí los síntomas indicativos de obstrucción bronquial (posible inflamación), la mayoría con IgE sérica total elevada y sensibilización a neuroalérgenos demostrada por pruebas cutáneas e IgE específica, se diagnosticaron de bronquitis crónica, traqueo-bronquitis, bronquitis disneizante o bronquitis eosinofílica, términos que son motivo de discordancia y discusión<sup>(2,12-14)</sup> y que aquí, para distinguirlos del asma, se agrupan bajo el término común de broncopatía. En los niños en que la primera visita tuvo lugar en edad preescolar, el diagnóstico cierto se estableció tras el seguimiento posterior.

En los casos en que la tos nocturna era el síntoma predominante, por la sospecha de rinosinusitis se efectuó estudio

radiológico que podría demostrar bien el engrosamiento (inflamación) de la mucosa o el velamiento de todo el seno maxilar, el más frecuentemente afectado en estos casos, que denota la existencia de sinusitis infecciosa, que siempre hay que diferenciar del pólipo, poco frecuente en edad pediátrica<sup>(15)</sup>. Aunque la tomografía computarizada (TC) se estima como más útil, sobre todo en los pacientes de mayor edad<sup>(16)</sup>, la radiografía simple es suficiente para visualizar los senos maxilares los más frecuentemente afectados en los más pequeños, dado el desarrollo más tardío de los demás senos. La utilidad de la radiografía sigue vigente ya que estudios recientes en población infantil muestran una sensibilidad del 84,2% y una especificidad del 76,6% en relación a la endoscopia<sup>(17)</sup> y, como apuntan Claros y cols., se considera necesaria para “seguir la evolución del proceso y la eficacia del tratamiento”<sup>(18)</sup>. No obstante, cuando la imagen radiológica no sea demostrativa, ante una evidente sospecha clínica, podrá recurrirse a la TC, por otra parte más costosa<sup>(19)</sup>. Los senos maxilares ya son visibles en el segundo año de vida, por lo que la sinusitis ya puede detectarse desde esa edad, como se demostró en el más pequeño de los pacientes del estudio.

Es muy común la coincidencia de rinitis y sinusitis alérgica dado que el epitelio del aparato respiratorio es similar en todo el trayecto con algunas diferencias entre las vías superiores y las inferiores e, incluso, la mucosa del aparato digestivo tiene cierta similitud, por lo que se pueden asociar procesos en ambos sistemas orgánicos<sup>(20-22)</sup>.

Por la anamnesis no siempre es fácil establecer el inicio de los síntomas sospechosos, todavía más cuando en la mayoría de los casos los niños padecen procesos de vías bajas en los que no suele faltar la tos, por esto es difícil calificar la sinusitis de aguda o crónica. Además, el concepto de cronicidad ha variado a lo largo del tiempo, habiéndose considerado entre tres o doce semanas<sup>(23,24)</sup>. Por lo general, la forma aguda se relaciona más con infecciones víricas, más frecuentes en los más pequeños.

La distinción entre sinusitis alérgica o infecciosa es imprescindible dado que esta última, si no se sospecha de causa vírica, requiere un tratamiento específico con antibióticos que en algunos casos es preciso complementar con descongestivos y/o corticoides tópicos<sup>(25-27)</sup>. En el primer caso, la imagen radiológica mostrará un engrosamiento de la mu-



FIGURA 1. Sinusitis alérgica, ambos senos maxilares.

cosa, de espesor variable, sin que ocupe totalmente el seno, normalmente afectando a ambos senos maxilares (Fig. 1) y, con toda seguridad, concomitante con el engrosamiento de la mucosa nasal (rinosinusitis alérgica). La sinusitis infecciosa, sin embargo, muestra una imagen densa que ocupa todo el seno, pudiendo estar afectados uno o ambos (Fig. 2). Con una sintomatología que puede tener cierta similitud en ambos diagnósticos, no está indicado efectuar un tratamiento antibiótico, sin confirmar el diagnóstico por imagen.<sup>27</sup> En todos los niños de esta revisión, en los que se confirmó el diagnóstico de sinusitis, alérgica o infecciosa, se siguieron las normas de tratamiento recomendadas, confirmándose la buena evolución en todos ellos.

Como muestra esta revisión, el porcentaje de sinusitis infecciosa es elevado, 24%, igual al encontrado por De Groot (citado por Van Cauwenberge)<sup>(28)</sup>. Sin embargo, los estudios de prevalencia son muy variables, incluso en distintas zonas de un mismo país<sup>(29)</sup>. En edad pediátrica las cifras de diversos estudios oscilan entre 8,3%, 44% y 70%<sup>(30)</sup>, incluso en un estudio el 84% de pacientes adultos con asma grave, mostraron imagen TC compatible con el diagnóstico<sup>(31,32)</sup>. Estas grandes diferencias pueden deberse a diversos criterios, como el diagnóstico basado solo en la clínica, como señala Cauwenberge<sup>(28)</sup>.

La incidencia de sinusitis alérgica fue inferior, en 14 casos, de los que 4 eran preescolares, 4 escolares y 6 adolescentes, siempre asociada a rinitis por lo que el tratamiento es común para esta rinosinusitis alérgica.

## CONCLUSIÓN

Esta alta incidencia debe inducir al pediatra a confirmar el diagnóstico mediante el obligado estudio por imagen, para asegurar el diagnóstico y establecer un tratamiento correcto, no solo centrar su atención en el proceso bronquial (asma o broncopatía)<sup>(1-3)</sup> o en la simple sospecha de sinusitis<sup>(33,34)</sup>.



FIGURA 2. Sinusitis infecciosa, seno maxilar derecho.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Barbi E, Longo G. Chronic and recurrent cough, sinusitis and asthma. Much ado about nothing. *Pediatr Allergy Immunol*. 2007; 18(suppl. 18): 22-4.
2. Pavord ID, Wardlaw AJ. The A to E of airway disease. *Clin Exp Allergy*. 2009; 40: 62-7.
3. Alvin CG, Nunes S, Fernandes S, et al. Oral and inhaled corticoid treatment for wheezing in the first year of life. *J Pediatr (Rio J)*. 2011; 87: 314-8.
4. García-Marcos L, Blanco A, García G, et al. Stabilization of asthma prevalence among adolescents and increase among schoolchildren (ISAAC phase I and III) in Spain. *Allergy*. 2004; 59: 1301-7.
5. Asher MI, Monteford S, Björkstén B, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet*. 2006; 368: 733-43.
6. Passalacqua G, Canonica GW, Baiardini I. Rhinitis, rinosinusitis and quality of life in children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2007; 18(suppl. 18): 40-5.
7. Muñoz-López F, Rios-Alcolea M. The interest of FEF25-75 in evaluating bronchial hyperresponsiveness with the methacholine test. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2012; 40: 352-6.
8. Mygind N. *Alergia nasal*. Barcelona: Salvat; 1982.
9. Marseglia GL, Castellazzi AM, Licari A, et al. Inflammation of paranasal sinuses: the clinical pattern is age-dependent. *Pediatr Allergy Immunol*. 2007; 18(suppl. 18): 10-2.
10. National Institutes of Health. *Global Strategy for Asthma management and prevention*. Revised 2010.
11. Soto-Martínez ME, Ávila L, Soto-Quirós ME. Nuevas pautas para el diagnóstico y manejo del asma en niños menores de 5 años: Guías GINA 2009. *An Pediatr (Barc)*. 2009; 71: 91-4.
12. Crespo M, Tardío-Torío E. Bronquitis. En: Cruz M. *Tratado de Pediatría*. Madrid: Ergon; 2011.
13. Martínez FD, Godfrey S. Wheezing disorders in the preschool child. USA and Canada: Martin Dunitz, Taylor & Francis Group; 2003.

14. Muñoz-López F. Eosinophilic bronchitis in a 9-year-old child. *Rev Port Imunoalergologia*. 2010; 18: 175-82.
15. Muñoz-López F. Poliposis alérgicas. *Pediatr Integral*. 2009; 13: 737-44.
16. Triulzi F, Zirpoli S. Imaging techniques in the diagnosis and management of rhinosinusitis in children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2007; 18(suppl. 18): 46-9.
17. Leo G, Triulzi F, Consonni D, Cazzavillan A, Incorvaia C. Reappraising the role of radiography in the diagnosis of chronic rhinosinusitis. *Rhinology*. 2009; 47: 271-4.
18. Clarós P, Clarós A, Caritg J. Patología de los senos paranasales. Sinusitis. En: Cruz M. *Tratado de Pediatría*. Madrid: Ergon; 2011.
19. Leo G, Triulzi F, Incorvaia C. Sinus imaging for diagnosis of chronic rhinosinusitis in children. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2012 (En prensa).
20. Furucawa CT. The role of allergy in sinusitis in children. *J Allergy Clin Immunol*. 1992; 90: 515-7.
21. Knutson TW, Bengtsson U, Dannaeus A, et al. Intestinal reactivity in allergic and nonallergic patients: an approach to determine the complexity of mucosal reaction. *J Allergy Clin Immunol*. 1993; 91: 553-9.
22. Braustahl GJ. The unified immune system: respiratory tract-nasobronchial interaction mechanisms in allergic airway disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2005; 115: 142-8.
23. Fireman Ph. Diagnosis of sinusitis in children: emphasis on the history and physical examination. *J Allergy Clin Immunol*. 1992; 90: 433-6.
24. Leo G, Triulzi F, Incorvaia C. Diagnosis of chronic rhinosinusitis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2012; 23(suppl. 22): 20-6.
25. Wald ER. Antimicrobial therapy of pediatric patients with sinusitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1992; 90: 469-73.
26. Fiocchi A, Sarratud T, Bouygue GR, et al. Topical treatment of rhinosinusitis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2007; 18(suppl.): 62-7.
27. Chow AW, Benniger MS, Brook I, et al. IDSA Clinical Practice Guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults. *Clin Infect Dis*. 2012; 54: e72-112.
28. Van Cauwenberge P, Watelet JB. Epidemiology of chronic rhinosinusitis. *Thorax*. 2000; 55(suppl. 2): S20-21.
29. Smith WM, Davidson TM, Murphy C. Regional variations in chronic rhinosinusitis, 2003-2006. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009; 141: 347-52.
30. Kakish KS, Mahafza T, Batiha A, et al. Clinical sinusitis attending primary care centers. *Pediatric Infect Dis J*. 2000; 19: 1071-4.
31. Bachert C, Patou J, Van Cauwenberge P. The role of sinus disease in asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2006; 6: 29-36.
32. Brinke A, Grootendorst DC. Chronic sinusitis in severe asthma is related to spuntum eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol*. 2002; 109: 621-6.
33. Pratter MR. Chronic upper airway cough syndrome secondary to rhinosinus diseases (previously referred to as Postnasal Drip Syndrome). *Chest*. 2006; 129: 63S-73S.
34. Adeli M, Bender MJ, Sheridan MJ, et al. Antibiotics for simple upper respiratory tract infections: a survey of academic, pediatric and adult clinical allergists. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008; 100: 377-83.



# Doppler transcraneal en síndrome de Down: activación cortical mediante tareas de activación lingüística

J. García Alba<sup>1</sup>, J.A. Portellano Pérez<sup>2</sup>, J. García Pérez<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Dpto. de Psicología Evolutiva y de la Educación. Facultad de Educación. Universidad Complutense de Madrid.  
<sup>2</sup>Dpto. de Psicobiología. Facultad de Psicología. Universidad Complutense de Madrid. <sup>3</sup>Unidad de Pediatría Social.  
 Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid.

## RESUMEN

En síndrome de Down (SD) existen muy pocos estudios que valoren los cambios hemodinámicos interhemisféricos por activación cognitiva evaluados mediante Doppler transcraneal (DTC). Se valoraron cambios en las velocidades medias (VM) de las arterias cerebrales medias (ACM) durante tareas de activación lingüística. Se estudiaron 10 sujetos con SD y 10 sujetos control. Fueron valorados mediante DTC en situación basal y de activación cognitiva lingüística. No existieron diferencias significativas (DS) en los valores de las VM basales para la ACM derecha entre el grupo SD infantil y grupo infantil sin SD ( $p = 0,229$ ), ni en la ACM izquierda ( $p = 0,470$ ). Los valores basales para la ACM derecha entre los grupos SD adulto y del grupo adulto sin SD ( $p = 0,135$ ), y de la ACM izquierda entre ambos grupos ( $p = 0,213$ ) tampoco presentaron DS. Los porcentajes de cambio de las VM entre las ACM derecha e izquierda durante las tareas de activación lingüística en los cuatro grupos de estudio no presentaron DS. Las personas con SD presentan valores basales similares respecto a las VM de las ACM y similar grado de activación bihemisférica, al menos para las ACM, con tareas de activación lingüística que personas sin SD.

**Palabras clave:** Activación hemisférica; Arteria cerebral media; Doppler transcraneal; Lateralización hemisférica. Lenguaje; Síndrome de Down.

## ABSTRACT

Down syndrome (DS) they are practically non-existent studies that have valued the changes hemodynacs inter-

hemispherical with Transcranial Doppler (TCD). To study changes mean velocity (MV) of the middle cerebral arteries (MCA) of both hemispheres during tasks of linguistic activation in people with DS. 10 subjects with DS and 10 subjects control. They were valued by means of TCD for basal situation and cognitive linguistic activation. We do not find significant differences (SD) in the values of the basal MV for the right MCA between the infantile group DS and infantile group without DS ( $p = 0,229$ ), not in the left MCA ( $p = 0,470$ ). Basal values for the right MCA between the groups adult DS and of the adult group without DS ( $p = 0,135$ ), and of the left MCA between both groups ( $p = 0,213$ ) did not present SD either. Percentages change of the VM between MCA right and left during tasks of linguistic activation in four groups of study did not present SD. People with DS present basal similar values regard to the VM of the MCA and similar degree of activation bihemispherical, at least for the MCA, with tasks of linguistic activation that people without DS.

**Key words:** Down syndrome; Hemispheric lateralization; Hemispherical activation; Language; Middle cerebral artery; Transcranial Doppler.

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de Down (SD) afecta aproximadamente a 1 de cada 700-800 nacidos vivos<sup>(1-3)</sup> y está asociado a una serie de condiciones neuropatológicas: discapacidad intelectual, hipotonía muscular, riesgo aumentado de presentar enfermedad de Alzheimer, patología cerebrovascular y otros<sup>(4,5)</sup>. También denominado *trisomía 21*, siendo la más frecuente<sup>(6)</sup>.

En relación a la patología cerebrovascular, merece especial atención el síndrome de Moyamoya, las trombosis de senos venosos y la displasia arterial<sup>(7)</sup>. Dichos procesos vasculares se han descrito asociados de forma separada al SD<sup>(4,7)</sup>. Por otro lado, no se tienen evidencias de que una

*Correspondencia:* Dr. Jesús García Pérez. Unidad de Pediatría Social. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Avda. Menéndez Pelayo, 65. 28009 Madrid.  
*E-mail:* jgarcia.p.hnjs@salud.madrid.org  
*Recibido:* Noviembre 2012

característica del SD sea la presencia de anatomopatología cerebrovascular. Sin embargo, no se tiene conocimiento de que la patología propia del SD repercute en la hemodinámica cerebral, es decir, en las velocidades de flujo sanguíneo (VFS) en estado basal. Y, actualmente, se desconocen los valores basales de las velocidades medias (VM) de las arterias cerebrales en personas con SD. Tales valores serían de utilidad tanto a nivel clínico como a nivel experimental.

En relación a la perfusión cerebral asociada a la actividad cognitiva no existen datos concluyentes que postulen una deficiencia a tal efecto. Estudios recientes en población con SD proponen una cierta correlación entre aspectos neuropsicológicos, estructurales y funcionales en diferentes regiones cerebrales<sup>(8)</sup>. Sin embargo, estudios que han correlacionado imagen estructural (RMI) y funcional (SPECT) han observado que las anomalías encontradas en la estructura no siempre correlacionan con las alteraciones en los niveles de perfusión cerebral<sup>(9)</sup>.

Estudios sobre lateralización hemisférica del lenguaje en SD han hallado ciertas evidencias que hacen sospechar una posible lateralización hemisférica derecha para el lenguaje, asumiendo que las personas con SD podrían tener, si no un lenguaje de hemisferio derecho (HD), sí un patrón específico de organización cerebral<sup>(10,11)</sup>. Estos estudios concluyen que parece haber un patrón específico de especialización cerebral, un modelo que parece entender una cierta ausencia de lateralización hemisférica izquierda para la producción del habla y el control motor<sup>(12,13)</sup>. Las evidencias para tales afirmaciones provenían de tres puntos: menor grado de interferencia motora en su mano derecha al realizar tareas verbales<sup>(12)</sup>; incremento del número de zurdos y de sujetos con una lateralidad anómala; presencia de atípica ventaja del oído izquierdo/hemisferio derecho para la percepción de sonidos del habla<sup>(14)</sup>.

El Doppler transcraneal (DTC) es una técnica adecuada para el estudio de cambios hemodinámicos de las arterias intracraneales durante la realización de diferentes tipos de tareas. Existen múltiples estudios en los que se describe la utilización del DTC para la valoración de activación motora, lingüística y otras tareas cognitivas. En dichos estudios se pone de manifiesto la capacidad de dicha técnica para la evaluación de las características funcionales de la lateralización hemisférica de determinadas funciones cognitivas superiores<sup>(15,16)</sup>. Esta técnica podría ser útil para el estudio de la lateralización hemisférica del lenguaje en personas con SD, a través de las variaciones de VFS de las arterias cerebrales medias (ACM).

Las tres tareas elegidas para valorar los posibles cambios de la VM de las arterias cerebrales medias en nuestro estudio pertenecen al espectro de funciones dominantes para el hemisferio izquierdo (HI) (nominación-lenguaje expresivo, lectura-lectura y repetición-lenguaje comprensivo y lenguaje expresivo). La tarea de nominación implica la participación de varios procesos cognitivos. Así, al menos, requiere de

mecanismos visuales que permitan el reconocimiento del objeto, procesos semánticos, procesos fonológicos y procesos motores<sup>(17)</sup>. Las áreas corticales responsables de dicha ejecución están situadas en el polo anterior del HI, pero quizás la más determinante para la tarea sea el área de Broca (Áreas 44 y 45 del mapa de Brodman). La siguiente tarea, lectura de letras, implica reconocimiento visual y la posterior lectura de las mismas. La tercera tarea, repetición de palabras, implica la participación de una correcta recepción, comprensión y la posterior evocación de la misma. Así, para la ejecución de los procesos anteriormente citados entraría en juego la circunvolución de Heschl, situada en el tercio posterior exterior del lóbulo temporal, y parte del área de Wernicke, localizada en la zona posterior del área de 22 en la circunvolución temporal superior del HI<sup>(18,19)</sup>. Esta zona dota de significado al lenguaje oral y escrito<sup>(20)</sup>.

Dada la falta de evidencia de lateralización del lenguaje en personas afectas de SD, nos propusimos estudiar la misma y, al mismo tiempo, estimar la hemodinámica hemisférica de la ACM en situación basal y en situación de activación cognitiva, calculando los promedios de cambio al realizar determinadas actividades lingüísticas mediante DTC.

## MÉTODOS

El estudio se llevó a cabo en el Laboratorio de Neurosonología de la Unidad de Ictus del Servicio de Neurología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid, y en las facultades de Psicología y Educación de la Universidad Complutense de Madrid. Se incluyeron 20 sujetos, 5 niños con SD y 5 niños sin SD (8-12 años), y 5 sujetos adultos con SD y 5 sujetos adultos sin SD (17-21 años). Ninguno de los sujetos del estudio presentaba trastornos neurológicos o psiquiátricos, ni cerebrovasculares, y con una adecuada ventana ósea transtemporal que permitiera obtener velocidades de ambas ACM y una correcta monitorización continua de las mismas. El reclutamiento de los participantes con SD se llevó a cabo a través de la Fundación Síndrome de Down de Madrid. Los sujetos controles se obtuvieron de familiares de los mismos. El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Área 1.

Para llevar a cabo el estudio se utilizó un equipo DWL, modelo Multi-Dop X4, de la marca Oxford. En todos los sujetos se realizó un primer estudio con sonda de 4 MHz en modo continuo, evaluando de forma bilateral ambas arterias carótidas comunes, internas y externas. Posteriormente y con sonda de 2 MHz, se estudiaron las ACM. Una vez realizado dicho estudio y al no haber encontrado ningún caso de estenosis extracraneales ni intracraneales que pudieran alterar el estudio de reactividad en relación a las tareas lingüísticas, se llevó a cabo monitorización continua de ambas ACM mediante casco homologado para este equipo.

Todos los participantes fueron valorados con el fin de conocer los valores de VM de las ACM en situación de reposo

**TABLA 1.** Velocidad media basal de las arterias cerebrales medias en los cuatro grupos de estudio.

	ACM derecha (media ± DT)	<i>p</i> <sup>a</sup>	ACM izquierda (media ± DT)	<i>p</i> <sup>a</sup>
Síndrome de Down infantil	55,7 ± 15,87	0,314	66,7 ± 5,75	< 0,05
Síndrome de Down adulto	47,2 ± 11,19		51,2 ± 9,12	
Control infantil	71,7 ± 15,67	0,108	71,7 ± 2,99	0,240
Control adulto	59,0 ± 7,57		61,5 ± 13,10	
Síndrome de Down infantil	55,7 ± 15,87	0,229	66,7 ± 5,75	0,470
Control infantil	71,7 ± 15,67		71,7 ± 12,99	
Síndrome de Down adulto	47,2 ± 11,19	0,135	51,2 ± 9,12	0,213
Control adulto	59,0 ± 7,57		61,5 ± 3,10	

ACM: arteria cerebral media. DT: desviación típica. <sup>a</sup>Prueba de U de Mann-Whitney.

psicofísico en posición de decúbito supino (basal) y en situación de monitorización continua de ambas ACM, sometidos los sujetos a actividades de tipo lingüístico, registrando las variaciones de velocidad como medida de activación cerebral. Una vez obtenido el registro basal, el sujeto se sentaba en una silla para ser monitorizado con casco específico homologado para este tipo de estudios. De esta forma se podían situar las sondas de forma fija a ambos lados del cráneo, registrando de forma bilateral la VM de ambas ACM. En primer lugar, se hacía un registro en reposo (2 minutos), pasado este tiempo se aplicaban las tareas lingüísticas, aplicando de nuevo un descanso de 2 minutos y procediendo posteriormente a la nueva tarea lingüística. De tal forma que se intercalaba reposo/estimulo cognitivo/reposo.

Las tres tareas cognitivas exploradas fueron: 1) Reconocimiento y denominación de imágenes. Se presentaba una a una en la pantalla de un ordenador 22 imágenes, con aparición automática y tiempo de separación de 3 segundos entre ellas. El sujeto debía nominarla en el momento que la reconociera. 2) Lectura de sílabas. Se presentaban al sujeto en la pantalla del ordenador una serie de 12 letras sencillas, presentadas de manera consecutiva. 3) Repetición de palabras. Se administraba de forma oral una lista de 19 palabras que debían repetir una a una según se iban administrando. Se eligieron palabras de diferente longitud silábica que incluso los sujetos SD de menor edad pudieran repetir y, al mismo tiempo, provocasen el mínimo de activación requerida para la tarea.

Las variables de estudio en el estudio basal fueron la VM de ambas ACM, y en situación de activación cognitiva fueron los promedios de porcentaje de variación de las VM de las ACM en las tres tareas de activación cognitiva. Para el estudio del cambio de porcentaje se aplicó la fórmula Velocidad media inicial – Velocidad media final / Velocidad

media inicial x 100. De esta forma se obtenía el tanto por ciento de variación de velocidad para cada arteria y en cada tarea de lenguaje. La VM final se consideró la mayor velocidad alcanzada durante la tarea lingüística y la VM inicial se obtuvo del promedio de cuatro velocidades durante la fase de reposo que se iniciaba antes de cada tarea, espaciadas 30 segundos entre ellas.

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS. Se empleó U de Mann-Whitney para poblaciones independientes como alternativa a la “t” para las diferencias de grupos<sup>(21)</sup>. Para el estudio de los promedios encontrados se realizó un estudio comparativo entre ambas arterias a través de la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon. Se consideró diferencia estadísticamente significativa valores de *p* < 0,05.

## RESULTADOS

La edad media para el grupo SD infantil fue de 10,4 años (rango: 8-12); en el grupo SD adulto la media de edad 19,8 años (rango: 17-21); en el grupo infantil sin SD fue de 11 años (rango: 8-12) y en el grupo adulto sin SD la media fue de 20,4 años (rango: 17-21).

### Velocidades basales de las arterias cerebrales medias entre los grupos SD y sin SD

En estado de reposo se encontró que la VM de la ACM derecha del grupo SD infantil fue inferior a la del grupo control infantil, pero la diferencia no fue significativa (*p* = 0,229). La VM de la ACM izquierda, en SD infantil, fue inferior a la del grupo control infantil, aunque sin significación estadística (SE) (*p* = 0,470) (Tabla 1). La VM basal de la ACM derecha del grupo SD adulto fue menor que la del grupo control adulto, sin diferencias estadísticamente significativas (*p* = 0,135). De forma similar, los valores medios

**TABLA 2.** Estudio comparativo de las variaciones de la velocidad media entre las dos arterias cerebrales medias en las tres tareas de activación lingüística.

	Tareas de activación	ACM izquierda (media ± DT)	ACM derecha (media ± DT)	<i>p</i> <sup>b</sup>
Control infantil	Nominación	12,86 ± 12,18	13,78 ± 10,88	0,498
	Lectura	4,06 ± 10,66	10,78 ± 12,45	0,225
	Repetición	8,30 ± 5,94	14,98 ± 13,31	0,225
Control adulto	Nominación	16,58 ± 11,69	24,12 ± 14,31	0,500
	Lectura	9,33 ± 7,03	10,05 ± 3,92	0,893
	Repetición	14,68 ± 4,55	11,88 ± 6,30	0,225
Síndrome de Down infantil	Nominación	21,32 ± 9,94	25,40 ± 6,41	0,416
	Lectura	15,62 ± 10,15	14,10 ± 8,92	0,500
	Repetición	11,46 ± 10,28	11,25 ± 4,16	0,893
Síndrome de Down adulto	Nominación	27,63 ± 1,02	25,43 ± 9,77	0,715
	Lectura	22,15 ± 4,50	16,95 ± 2,16	0,068
	Repetición	24,98 ± 8,93	25,33 ± 4,41	0,715

ACM: arteria cerebral media. DT: desviación típica de los porcentajes de cambio. <sup>b</sup>Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon.

basales de la ACM izquierda del grupo SD adulto fueron menores que los del grupo control adulto, esta diferencia no apareció significativa ( $p = 0,213$ ) (Tabla 1).

#### Velocidades basales de las arterias cerebrales medias entre los grupos infantiles y adultos

No se observaron diferencias significativas ( $p = 0,108$ ) entre los valores medios de la ACM derecha de los grupos control infantil y adulto (Tabla 1). Sí debemos comentar que el grupo infantil presentó una VM más alta que la del grupo adulto. Los resultados encontrados para la ACM izquierda fueron similares. Así, los valores de la VM basal de la ACM-I del grupo control infantil fue, de forma similar a la ACM derecha, mayor que la del grupo adulto, sin SE ( $p = 0,240$ ). En ambas arterias, los valores medios encontrados fueron superiores en el grupo infantil, aunque SE. Los resultados para la ACM derecha entre los grupos SD reveló una falta de SE entre los grupos infantil y adulto (Tabla 1). La VM de dicha arteria en estado de reposo era mayor para el grupo infantil que para el grupo adulto. Dicho comportamiento no fue similar para la ACM izquierda. Los valores encontrados para la ACM izquierda entre los dos grupos SD fueron significativamente diferentes ( $p < 0,05$ ), presentando el grupo infantil los valores más altos. Así, en los dos grupos SD los valores de la VM encontrados para la ACM derecha no difieren. Por el contrario, en la ACM izquierda las VM sí difieren significativamente.

#### Variaciones de velocidad de las arterias cerebrales medias en situación de activación cognitiva en los grupos control

Se compararon los porcentajes de cambio entre ambas arterias insonadas en las tres tareas aplicadas (Tabla 2). En el grupo control infantil (nominación) se halló una clara

activación bilateral aunque no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambas arterias (Wilcoxon,  $p = 0,498$ ). Para la tarea de lectura los resultados fueron similares. Se halló activación bilateral, sin SE ( $p = 0,225$ ). Para la tarea de repetición, también se halló activación bilateral, no SE ( $p = 0,225$ ). En el grupo control adulto, los resultados encontrados fueron similares a los observados en el grupo control infantil (Tabla 2). En las tres tareas aplicadas se halló activación bilateral y no hubo diferencias significativas entre ambas ACM. En nominación, los porcentajes de cambio de las VM encontrados en ambas ACM no presentaron SE ( $p = 0,500$ ). En lectura se halló una activación bilateral similar entre ambas arterias, no hubo SE entre ambas arterias ( $p = 0,893$ ). Los parámetros encontrados para la tarea de repetición no presentaron diferencias con respecto a las otras dos tareas. Así, durante la activación con la tarea de repetición los valores de cambio para ambas ACM fueron similares ( $p = 0,225$ ).

#### Variaciones de velocidad de las arterias cerebrales medias en situación de activación cognitiva en el grupo de pacientes con síndrome de Down

En el grupo SD infantil se encontró una activación bihemisférica para las tres tareas y la activación durante dichas tareas fue similar en las dos arterias insonadas (Tabla 2). Así, en nominación el porcentaje de cambio fue algo superior para la ACM-D, dichos valores no presentaron SE ( $p = 0,416$ ). En lectura, los cambios fueron muy similares entre ambas arterias ( $p = 0,50$ ). En repetición, los porcentajes de cambio entre ambas arterias fueron similares ( $p = 0,893$ ). El último grupo analizado fue el grupo SD adulto (Tabla 2). Se halló, igual que en los grupos anteriormente valorados, activación bilateral en las tres tareas de activación. En nomi-

nación, similares porcentajes de cambio para ambas arterias, sin SE ( $p = 0,715$ ). En lectura, diferencias significativas ( $p = 0,068$ ). Sí debemos comentar que la diferencia entre los porcentajes de cambio fue más marcada que la observada para la tarea de nominación, aunque no hubo SE. En repetición, se halló una activación bilateral muy similar entre ambas arterias ( $p = 0,715$ ).

## DISCUSIÓN

Los resultados del estudio basal reflejaron que las VM basales de las ACM de los sujetos con SD en edad infantil y en edad adulta fueron similares a las de los sujetos sin SD y que los sujetos en edad infantil con SD y sin SD presentaron VM de FSC similares en ambas arterias a las de los adultos, a excepción de los valores encontrados en la ACM-I entre el grupo SD infantil y adulto, cuyos valores fueron significativamente mayores en el grupo SD infantil. Los resultados encontrados en nuestro estudio con respecto a los valores de normalidad están en concordancia con los publicados en la literatura.

Por otro lado, los valores hallados para los grupos sin SD corresponden con los valores de normalidad de VM basales propios del rango de edad analizado en nuestro estudio (8-21 años), dichos valores de referencia para el rango (10-29 años) están situados para la ACM en  $70 \pm 16,4$  cm/seg<sup>(22)</sup>.

Con respecto a los valores de VM de las ACM de personas con SD se desconocen cuáles son. En la revisión bibliográfica realizada acerca de las publicaciones sobre estudios con DTC no se han hallado estudios que puedan informar sobre tales valores. Por tanto, asumiendo que los valores encontrados en nuestros grupos sin SD son similares a los que se consideran normales, podríamos afirmar con respecto a los sujetos con SD que presentan valores similares a los normales en las VM de las ACM medidas con DTC. De tal forma, no parece, en función de nuestros resultados, que al menos las personas incluidas en nuestro estudio con SD presenten alteraciones en las velocidades basales de las ACM.

La mayoría de las áreas corticales relacionadas funcionalmente con las tareas elegidas en nuestro estudio se sitúan de forma anatómica en el territorio vascular irrigado por la ACM izquierda. Así, al menos teóricamente, dichas zonas deberían activarse de forma unilateral en el HI al realizar las tareas diseñadas y producir un aumento de las velocidades de la ACM izquierda. Así, estudios de flujo sanguíneo cerebral con RMI muestran cómo el área temporal media posterior del HI, el área de Broca y el área de Wernicke parecen ser esenciales para tareas como la nominación<sup>(23)</sup>.

De forma generalizada, en los estudios con DTC en los que se han aplicado tareas de activación cognitiva valorando la lateralización de dichas funciones, se han utilizado principalmente tareas lingüísticas y visuoespaciales. Es decir, tareas que pertenecen a funciones corticales claramente lateralizadas. Dentro de las tareas cognitivas más frecuen-

temente utilizadas para los estudios de lenguaje se incluyen: generación de palabras<sup>(15)</sup>, lectura de palabras en voz alta<sup>(15)</sup>, fluidez verbal<sup>(15)</sup>, tareas que generalmente se asocian con procesamiento del HI<sup>(24)</sup>. La conclusión general de la mayor parte de los estudios con DTC y activación cognitiva es la clara evidencia de la lateralización del lenguaje en el HI y la confirmación de que dicha técnica parece servir para determinar la activación cortical, en términos de cambio en la VFS cerebral de la ACM, de las funciones superiores.

Los resultados encontrados en nuestro trabajo referente al estudio de la activación hemisférica y, en concreto, de los cambios de velocidad que acontecen en las ACM como reacción a la estimulación cognitiva provocada por tareas lingüísticas, no presentaron claras diferencias entre ambas arterias. Se halló una clara activación hemisférica bilateral; dicha activación se reflejó en el hecho de que se hallaron porcentajes de variación similares de las VM en ambas arterias. Al respecto, la activación encontrada fue similar en ambas arterias en los cuatro grupos valorados y en ninguna de las tareas se halló una activación superior en la ACM izquierda, contrariamente a lo reflejado en la mayoría de los estudios que han utilizado el DTC en especialización hemisférica aplicando tareas de estimulación lingüística, en los cuales se ha observado de forma clara cómo se produce una activación lateralizada en el HI durante tareas propias de este hemisferio, las lingüísticas<sup>(16,25-27)</sup>. Dicha activación lateralizada es traducida por el incremento de la VM en la ACM izquierda durante la ejecución de dichas tareas<sup>(25)</sup>.

En nuestro estudio no se ha encontrado, al menos para las tareas lingüísticas elegidas, una diferenciación interhemisférica que reflejara una mayor activación del HI durante la estimulación cognitiva con tareas de lenguaje. Es posible que la falta de acuerdo de nuestros resultados con respecto a lo que se asume como una constante en la literatura, en relación a la asimetría funcional hemisférica para el lenguaje, dependa de: 1) bajo tamaño muestral de los grupos y 2) las tareas aplicadas para provocar las variaciones de velocidad. En relación a las tareas lingüísticas elegidas, tuvieron que ser tareas muy sencillas para que, especialmente los sujetos infantiles con SD, pudieran ejecutarlas sin problemas, dado que la adquisición de las distintas competencias lingüísticas en SD sufre un claro retraso deficitario.

En resumen, dadas las condiciones metodológicas anteriormente reseñadas, solo podemos afirmar y de forma extremadamente cauta que en los dos grupos con SD, como en los dos grupos control, se encuentra un comportamiento similar en relación a la activación bilateral hemisférica. Así, al menos para las tareas cognitivas diseñadas en nuestro estudio, la activación encontrada en el HI a través de las variaciones de las VM de las ACM en los grupos SD fue similar a la activación encontrada en el HD. Dicho patrón se halló de forma análoga en los grupos sin SD. Así, es posible que las tareas que se han utilizado en nuestro estudio, dada

su sencillez, no requieran del HI una demanda de recursos metabólicos mayor que la del HD. Esto explicaría la ausencia de una superior activación del HI en los cuatro grupos analizados. De cualquier forma, es interesante remarcar que la homogénea activación bihemisférica encontrada en los grupos con SD también se halló en los grupos sin SD.

Nuestros resultados, a pesar de las limitaciones (número de pacientes y tareas lingüísticas elegidas) ponen de manifiesto una activación bihemisférica, al menos para la ACM, similar en personas con SD y sin SD. Por otro lado, aporta de forma novedosa valores basales de VM para las ACM en SD. Es necesario realizar más estudios con un mayor número de pacientes para confirmar nuestros resultados.

### AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Fernando Díaz Otero, por la aplicación de las valoraciones con Doppler transcraneal en el Servicio de Neurología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, de Madrid, y la participación en la realización de este artículo.

### FINANCIACIÓN

Estudio apoyado parcialmente por una beca concedida en convocatoria competitiva por la Fundación Jesús de Gongoiti.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Capone GT. Down syndrome: advances in molecular biology and the neurosciences. *J Dev Beh Pediatr*. 2001; 22: 40-59.
2. Nadal M, Estivill X. Correlaciones genotipo-fenotipo en casos de síndrome de Down con trisomía parcial del cromosoma 21. *Rev Med Int Sínd Down*. 2001; 5: 19-24.
3. Sinet PM. Hacia la identificación de los genes que intervienen en la patogenia del síndrome de Down. En: Rondal J, Perera J, Nadel L, eds. *Síndrome de Down. Revisión de los últimos conocimientos*. Madrid: Espasa Calpe; 2000. p. 281-98.
4. Boada N, Alegret M, Buendía M, et al. Utilidad de las baterías neuropsicológicas estandarizadas en sujetos adultos con síndrome de Down y demencia. *Rev Med Int Sínd Down*. 2008; 12: 2-7.
5. García J, Portellano JA, García J. Estudio comparativo neuropsicológico en edad infantil y adulta y diferencias de género en síndrome de Down. *Rev Esp Pediatr*. 2010; 66: 91-5.
6. Ortigado A, García A, Pangua M, et al. Correlación entre la exploración física y la ecocardiografía neonatal precoz en el síndrome de Down: estudio de diez años. *Rev Esp Pediatr*. 2011; 67: 22-7.
7. Vila E, Padilla E, Vega J, et al. Síndrome de Moyamoya y displasia arterial asociados a síndrome de Down. *Rev Neurol*. 2004; 39: 943-5.
8. Pinter J, Stephan E, Eric-Schmitt J, et al. Neuroanatomy of Down's syndrome: A high-resolution MRI study. *Am J Psychiatry*. 2001; 158: 1659-65.
9. Aydin M, Kabakus N, Balci TA, et al. Correlative study of the cognitive impairment, regional cerebral blood flow, and electroencephalogram abnormalities in children with down's syndrome. *Int J Neurosci*. 2007; 117: 327-36.
10. Heath M, Elliott D. Cerebral specialization for speech production in persons with Down syndrome. *Brain Lang*. 1999; 69: 193-211.
11. Elliott D, Weeks DJ, Elliot CL. Cerebral specialization in individuals with Down syndrome. *Am J Ment Retard*. 1987; 92: 263-71.
12. Elliott D, Weeks DJ. Cerebral specialization for speech perception and movement organization in adults with Down's syndrome. *Cortex*. 1993; 29: 103-13.
13. Elliott D, Weeks D, Chua R. Cerebral Specialization and Motor Control in Adults with Down Syndrome. *Braz Int J Adap Phys Educ Research*. 1994; 1: 167-8.
14. Welsh TN, Elliott D, Simon DA. Cerebral specialization and verbal-motor integration in adults with and without Down syndrome. *Brain Lang*. 2003; 84: 152-69.
15. Knecht S, Deppe M, Ebner A, et al. Noninvasive determination of language lateralization by functional transcranial Doppler sonography. *Stroke*. 1998; 29: 82-6.
16. Deppe M, Ringelstein EB, Knecht S. The investigation of functional brain lateralization by transcranial Doppler sonography. *Neuroimage*. 2004; 21: 1124-46.
17. Hillis AE, Kleinman JT, Newhart M, et al. Restoring Cerebral Blood Flow Reveals Neural Regions Critical for Naming. *J Neurosci*. 2006; 26: 8069-73.
18. Saur D, Lange R, Baumgaertner A, et al. Dynamics of language reorganization after stroke. *Brain*. 2006; 129: 1371-84.
19. Young PA, Young PH. *Neuroanatomía clínica funcional*. Barcelona: Masson; 2001.
20. Portellano JA. *Introducción a la neuropsicología*. Madrid: McGraw Hill; 2006.
21. Pardo A, Ruiz MA. *SPSS 11, Guía para el análisis de datos*. Madrid: McGraw Hill; 2002.
22. Molina C, Serena J, Álvarez SJ. *Manual de Doppler transcraneal*. Madrid: Ediciones Aula Médica; 2000.
23. Hillis AE, Kleinman JT, Newhart M, et al. Restoring cerebral blood flow reveals neural regions critical for naming. *J Neurosci*. 2006; 26: 8069-73.
24. Vingerhoets G, Stroobant N. Lateralization of cerebral blood flow velocity changes during cognitive tasks. A simultaneous bilateral transcranial Doppler study. *Stroke*. 1999; 30: 2152-8.
25. Cupini LM, Matteis M, Troisi E, et al. Bilateral simultaneous transcranial Doppler monitoring of flow velocity change during visuospatial and verbal working memory tasks. *Brain*. 1996; 119: 1249-53.
26. Hartje W, Ringelstein EB, Kisting B, et al. Transcranial Doppler ultrasonic assessment of middle cerebral artery blood flow velocity changes during verbal and visuospatial cognitive tasks. *Neuropsychologia*. 1994; 32: 1443-52.
27. Stroobant N, Vingerhoets G. Transcranial Doppler ultrasonography monitoring of cerebral hemodynamics during performance of cognitive tasks: a review. *Neuropsych Rev*. 2002; 10: 213-31.

## Leishmaniasis visceral, nuestra experiencia en 30 años

I. Galé Ansó, O. Gómez Cámara, A. Aldana Tabuena, M. Odriozola Grijalba, M. Bouthelier Moreno, F. De Juan Martín

*Unidad de Infectología Pediátrica. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza.*

### RESUMEN

**Objetivos.** El kala azar o leishmaniasis visceral (LV) es una de las enfermedades más olvidadas del mundo. En los países en desarrollo, 350 millones de personas están en riesgo de contraer LV, habiendo 2 millones de casos nuevos al año. En España, a partir de 1982, se hizo enfermedad de declaración obligatoria, notificándose unos 90 casos/año. A partir de 1995 pasó a ser enfermedad de declaración obligatoria en zonas endémicas, considerándose Aragón una de ellas.

**Pacientes y métodos.** Estudio descriptivo retrospectivo de 14 casos de LV confirmados en edad pediátrica (0 a 14 años) ingresados en la Unidad de Infecciosos del Hospital Infantil Miguel Servet, de Zaragoza, entre enero de 1980 a diciembre de 2010.

**Resultados.** Fueron ingresados 16 niños con el diagnóstico de LV. El estudio se lleva a cabo con datos de 14 pacientes. La edad media de presentación fue 3 años (rango 9 meses-12 años; mediana 19 meses). El 64% de los pacientes procedían del medio rural. Al ingreso presentaban una media de 3.700 leucocitos, con neutropenia en el 71% de los pacientes. Existía trombopenia ( $< 150.000$  plaquetas/ $\text{mm}^3$ ) en un 77% de los casos. Presentaban anemia el 100% de los pacientes con una media de hemoglobina de 7,7 mg/dl. Un 64% de los niños debutaron con pancitopenia. La VSG se elevó por encima de 20 mm/h en el 100% de los casos. En todos los pacientes se realizó aspirado de médula ósea, visualizándose el parásito en todas las muestras, confirmando el diagnóstico de LV. Todos los casos fueron tratados con meglumina antimonio, excepto el último registrado en el 2010 que recibió anfotericina B liposomal, todos con buena respuesta clínica.

**Conclusiones.** La leishmaniasis sigue siendo una enfermedad presente en nuestro medio, considerándose Aragón zona endémica. La clínica es característica, con fiebre y esplenomegalia y en la analítica existe pancitopenia en más del 60% de los casos. En nuestro hospital la visualización del parásito en el aspirado de médula ósea sigue siendo la técnica de elección para el diagnóstico aunque la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) haya mostrado mejores resultados en muchos estudios. El tratamiento con anfotericina B es el tratamiento de elección actualmente en el área mediterránea.

*Palabras clave:* Leishmaniasis; Kala azar; Infancia.

### ABSTRACT

**Objectives.** Kala azar or visceral leishmaniasis (LV) is one of the most neglected disease in the world. In developing countries, 350 million people are at risk of having LV and 2 million cases are reported every year. In Spain, since 1982 LV has become a compulsory notifiable disease with around 90 cases reported every year. In 1995, it was declared notifiable disease in endemic areas and one of them was Aragón.

**Patients and Methods.** Retrospective study of 14 VL cases. All of them in patients between 0-14 years old admitted into the Infectious Diseases Unit at Children's Hospital Miguel Servet in Zaragoza between January 1980 to December 2010.

**Results.** A total of 16 children were admitted with the diagnosis of LV. The study was carried out with data of 14 of these patients. The mean age at diagnosis was 3 years (range 9 months-12 years, median 19 months). The 64% of them came from rural areas. At admission, they had 3700 leukocyte average with neutropenia in 71% of those cases. All of them (100%) were anemic with a 7.7 mg/dl hemoglobin/dl range but only nearly 77% has thrombocytopenia ( $< 150,000$  platelets/ $\text{mm}^3$ ). The 64% of the children debuted with pancytopenia. ESR rose were more than 20 mm/h in all cases. Bone marrow aspiration was done in all patients,

*Correspondencia:* Dra. Inés Galé Ansó. Unidad de Infectología Pediátrica. Hospital Universitario Miguel Servet. Pº Isabel La Católica, 1-3. 50009 Zaragoza  
E-mail: i.gale@hotmail.com  
Recibido: Noviembre 2012

REV ESP PEDIATR 2013; 69(2): 85-88

showing parasite in every VL confirmed cases. Meglumine antimoniate was used as a treatment in all cases until 2010 when it was replaced with liposomal amphotericin B. Both treatments have had good clinical response.

**Conclusions.** Leishmaniasis is in our environment and Aragon is an endemic area. Clinical features are fever and splenomegaly, more than 60% of cases also showed pancytopenia. In our hospital parasite display remains the gold standard for the diagnosis even the PCR has shown better results in many studies. Treatment with amphotericin B is currently the treatment of choice in the Mediterranean area.

*Key words:* Leishmaniasis; Kala azar; Children.

## INTRODUCCIÓN

La leishmaniasis es una de las enfermedades más desatendidas del mundo, afectando a los más pobres. En los países en desarrollo. 350 millones de personas están en riesgo de contraer leishmaniasis, y hay 2 millones de casos nuevos al año a pesar de que en los últimos 10 años se han hecho avances en el tratamiento, diagnóstico y prevención de esta enfermedad y de que los precios de algunos medicamentos se han reducido. Además, los programas de control son todavía poco frecuentes, y su mortalidad y morbilidad muestran todavía una tendencia creciente<sup>(1)</sup>.

En España, a partir de 1982, se hizo enfermedad de declaración obligatoria, notificándose unos 90 casos/año. A partir de 1995 pasó a ser enfermedad de declaración obligatoria en zonas endémicas, considerándose Aragón una de ellas<sup>(2)</sup>.

En cuanto a su etiología, la LV está producida por diferentes especies del género *Leishmania* (siendo el agente implicado en el litoral mediterráneo el complejo *Leishmania donovani/infantum*)<sup>(2,3)</sup>.

La *Leishmania* es un protozoo flagelado transmitido por la picadura de la hembra de la *sandfly* (mosca de la arena). El área de distribución de la LV no está condicionada por presencia del vector, sino por su abundancia ya que, por debajo de ciertos límites de densidad del vector, éste no es lo suficientemente frecuente para mantener la estabilidad de la enfermedad. También se ha demostrado la transmisión persona a persona, por transfusiones sanguíneas, contacto sexual y uso de agujas contaminadas, pero son extremadamente raras. Los reservorios del parásito son los perros y otros animales y el hombre. El período de incubación es de 2 a 4 meses, aunque puede oscilar entre 10 días y 2 años<sup>(2,4)</sup>.

El cuadro clínico se caracteriza por comienzo insidioso con fiebre, malestar general, anorexia y pérdida de peso. Más tarde aparece una marcada esplenomegalia, blanda e indolora, hepatomegalia, adenopatías inguinales y cervicales, anemia y trombocitopenia. La hiperplasia reticuloendotelial afecta al bazo, hígado, mucosa del intestino delgado, médula

ósea, ganglios linfáticos y otros tejidos linfoides. La función del hígado puede estar normal o alterada, disminuyendo la producción de protrombina. Junto con trombocitopenia, el agotamiento de protrombina puede causar hemorragia mucosa. Además, puede aparecer diarrea por la parasitación intestinal y la ulceración o enteritis secundarias. En la enfermedad avanzada las infecciones intercurrentes son frecuentes, especialmente neumonía, diarrea y tuberculosis, siendo éstas las causas de muerte.

Los niños y adultos con inmunodeficiencias (tratamientos inmunosupresores, afecciones hematológicas cancerosas, enfermedades autoinmunes y seropositivos para el VIH) son los que con mayor frecuencia desarrollan la enfermedad con mortalidad sin tratamiento próxima al 100%<sup>(1-4)</sup>.

## PACIENTES Y MÉTODOS

Estudio descriptivo retrospectivo de 14 casos de LV confirmados en edad pediátrica (0 a 14 años) ingresados en la Unidad de Infecciosos del Hospital Infantil Miguel Servet, de Zaragoza, entre enero de 1980 a diciembre de 2010. Se revisaron las historias recogiendo datos epidemiológicos (edad, sexo, antecedentes familiares y personales), clínicos (sintomatología predominante, comorbilidad,...) y analíticos. Además, se recogen los métodos utilizados para hacer el diagnóstico, el tratamiento empleado y respuesta clínica obtenida en cada caso.

## RESULTADOS

Fueron ingresados 16 niños con el diagnóstico de LV. El estudio se lleva a cabo con datos de 14 pacientes por no haber podido recuperar 2 historias clínicas de los años 90. Se observa mayor incidencia en la década de los 80, debido probablemente al bajo control sanitario de los animales domésticos. Aún así, siguen existiendo casos en nuestra región cada año, habiendo ingresado en el año 2011 dos pacientes afectos que no han sido incluidos en este estudio.

La media de casos por año ingresados en nuestra unidad de infectología infantil fue de 0,55 casos/año. No existe claro predominio estacional, ingresando 7 casos en primavera-verano y 7 en otoño-invierno.

La edad media de presentación fue 3 años (rango 9 meses-12 años; mediana 19 meses). El 64% de los pacientes procedían del medio rural. Se pudo constatar la existencia o no de contacto con perros en el 57% de las historias, estando presente en 2 casos. El 42,9% de los casos venían derivados desde atención primaria por fiebre prolongada y el 28,6% eran derivados desde otro centro hospitalario para estudio.

En cuanto a la clínica al ingreso, encontramos fiebre y esplenomegalia en el 100% de los casos, hepatomegalia en el 71%, adenopatías en el 43% y en el 7% de los casos se constató pérdida de peso. La duración media de la fiebre previa al ingreso fue de 39 días (rango 3-150 días; mediana 21 días) (Tabla 1).



TABLA 1. Clínica al ingreso.

Síntomas y signos	% casos
Fiebre	100
Duración media fiebre 39 días	
Esplenomegalia	100
Hepatomegalia	71
Adenopatías	43
Pérdida de peso	7

Respecto a la analítica al ingreso presentaban una media de 3.700 leucocitos, con neutropenia en el 71%, siendo leve (1.500-1.000 neutrófilos) en el 21,4%, moderada (1.000-500 neutrófilos) en el 28,1% y grave (< 500 neutrófilos) en el 21,4% de los casos. Existía trombopenia (< 150.000 plaquetas/mm<sup>3</sup>) en un 77%, siendo la media de 115.730 plaquetas/mm<sup>3</sup>. Presentaban anemia el 100% de los pacientes con una media de hemoglobina de 7,7 mg/dl y de hematocrito del 25%. Un 64% de los casos debutaron con pancitopenia. La VSG se elevó por encima de 20 mm/h en el 100% de los casos, con valor máximo de 108 mm/h. Existía ligera elevación de transaminasas en todos los pacientes, excepto en una que presentaba cifras más altas y en el que se diagnosticó una hepatitis B concomitante. Presentaban hipoalbuminemia (< 3,5 mg/dl) el 83% de los casos (Tabla 2).

En todos los niños se realizó aspirado de médula ósea por cuadro de fiebre y citopenias y en todos ellos se visualizó el parásito, confirmando el diagnóstico de LV. La serología se realizó en el 78,6% de los casos, resultando positiva en todos los pacientes. En ningún caso se realizó PCR.

Todos los casos fueron tratados con meglumina antimoniató, excepto el último registrado en el 2010 que recibió anfotericina B liposomal, todos con buena respuesta, quedando afebriles en una media de 4 días tras inicio del tratamiento. Hubo un caso de *exitus* en una niña a la que se le diagnosticó una coinfección con VIH.

Tres pacientes precisaron transfusión de concentrado de hematíes y ningún caso precisó ingreso en UCI. Además de los dos pacientes anteriormente comentados con hepatitis B y VIH, hubo dos pacientes con salmonelosis asociada.

## DISCUSIÓN

La LV sigue siendo una enfermedad considerada endémica en nuestro medio, con una media en los últimos 30 años de más de un caso cada dos años, siendo esta incidencia mayor en nuestro hospital en los últimos 3 años. Nuestros resultados no difieren mucho de otras series <sup>(6)</sup>.

En nuestra muestra la clínica de presentación fue la más típica, con fiebre y esplenomegalia en el 100% de los casos. Destaca que más del 60% de los pacientes presentaba pancitopenia a su ingreso y más de la mitad de los niños

TABLA 2. Analítica al ingreso.

Parámetros	% casos
Neutropenia (según la edad)	71
Trombopenia (<150.000/mm <sup>3</sup> )	77
Anemia (según la edad)	100
Hemoglobina media: 7,7 mg/dl	
Pancitopenia	64
VSG >100 mm/h	100
Albúmina < 3,5 mg/dl	83

procedían de ambiente rural, constando en solo dos de ellos su contacto con perros.

El diagnóstico definitivo de LV requiere la demostración del parásito por histopatología o cultivo de material obtenido por aspiración con aguja o biopsia de médula ósea o bazo (sensibilidad 70% y 96%, respectivamente, en la visualización del parásito). En todos nuestros casos el diagnóstico se realizó por la visualización del parásito en médula ósea. Igualmente se realizó serología en casi el 80% de los pacientes, siendo positiva en todos ellos. Aunque una prueba serológica positiva no es una prueba definitiva de LV activa, estos resultados deben ser interpretados en el contexto de la clínica y epidemiología. Las técnicas moleculares se utilizan cada vez más para el diagnóstico de LV. La sensibilidad de la PCR es superior a la del frotis o cultivo, siendo mayor en bazo o médula ósea y más variable en sangre periférica <sup>(5-7)</sup>. En nuestro hospital esta técnica se realiza en sangre periférica desde hace 4 años cuando la sospecha diagnóstica es elevada y la serología resulta negativa.

Durante muchos años los antimoniales pentavalentes han sido el tratamiento de primera línea para la LV. Todos los casos de nuestro estudio fueron tratados con éstos, y únicamente el último caso registrado se trató con anfotericina B liposomal. En los últimos 10 años, las formulaciones lipídicas de anfotericina B, la miltefosina y paromomicina se han aprobado para el tratamiento de la LV. La anfotericina B liposomal, administrada en una dosis de 3-4 mg/kg/día para una dosis total de 15-24 mg/kg, tiene una eficacia del 90-98% en el sur de Europa (*L. infantum*) y es el tratamiento de referencia para la LV en la región mediterránea. Tratamientos más cortos también han sido efectivos <sup>(4,7,10)</sup>.

La principal limitación del trabajo ha sido que, al abarcar tantos años de estudio, no se han podido recopilar el 100% de las historias, pero son suficientes para observar que sigue siendo una enfermedad presente en nuestra zona en la que hay que pensar ante un niño con fiebre, esplenomegalia y citopenias. Actualmente las técnicas moleculares facilitan el diagnóstico y los nuevos tratamientos mejoran el pronóstico.

## BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. Control de la leishmaniasis. 60ª asamblea mundial de la salud. 2007. Disponible en: [http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/WHA60/A60\\_10-sp.pdf](http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA60/A60_10-sp.pdf)
2. Red de Vigilancia Epidemiológica de Aragón. Protocolo Leishmaniasis. Disponible en: [http://www.aragon.es/estaticos/ImportFiles/09/docs/Profesionales/Salud%20publica/Vigilancia%20epidemiológica/Enfermedades%20Declaración%20Obligatoria%20otros%20procesos/Protocolos/20\\_Leishmaniasis.pdf](http://www.aragon.es/estaticos/ImportFiles/09/docs/Profesionales/Salud%20publica/Vigilancia%20epidemiológica/Enfermedades%20Declaración%20Obligatoria%20otros%20procesos/Protocolos/20_Leishmaniasis.pdf).PDF
3. Instituto Salud Carlos III. Centro Nacional de Epidemiología. Disponible en: [http://www.isciii.es/htdocs/centros/epidemiologia/EDO\\_series\\_temporales/](http://www.isciii.es/htdocs/centros/epidemiologia/EDO_series_temporales/)
4. World Health Organization. Control of Leishmaniasis. Report of a meeting of the WHO Expert Committee on the control of Leishmaniasis. Geneva: WHO; 2010.
5. Bern C, Weller PF, Baron EL. Clinical manifestations and diagnosis of visceral leishmaniasis. [Monografía en Internet]. UpToDate; oct 1, 2012. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>
6. Reithinger R, Dujardin JC. Molecular diagnosis of leishmaniasis: Current status and future applications. *J Clin Microbiol.* 2007; 45: 21-5.
7. Cruz I, Chicharro C, Nieto J, et al. Comparison of new diagnostic tools for the management of pediatric mediterranean visceral leishmaniasis. *J Clin Microbiol.* 2006; 44: 2343-7.
8. Prieto LM, La Orden E, Guillén S, et al. Diagnóstico y tratamiento de la leishmaniasis visceral infantil. *An Pediatr (Barc).* 2010; 72: 347-51.
9. Figueras Nadal MC, García de Miguel MJ, Asensi Botet F, et al. Tratamiento de corta duración de la leishmaniasis visceral con anfotericina B liposómica en pacientes inmunocompetentes. *An Pediatr (Barc).* 2003; 59: 535-40.
10. Di Martino L, Davidson RN, Giachino R, et al. Treatment of visceral leishmaniasis in children with liposomal amphotericin B. *J Pediatr.* 1997; 131: 271-7.

# El asesino silencioso: intoxicaciones por monóxido de carbono

M.C. del Caño Castillo, N. Ortells Abuyé

*Servicio de Urgencias. Hospital de Palamós. Palamós, Gerona.*

## RESUMEN

**Introducción.** El monóxido de carbono (CO) es un contaminante de la atmósfera terrestre y tóxico para el ser humano. Las intoxicaciones por CO están infradiagnosticadas.

**Objetivo.** Describir las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes atendidos por intoxicación por CO (ICO).

**Metodología.** Estudio transversal entre 2006 y 2010 en el servicio de urgencias de un hospital, en menores de 15 años atendidos por ICO. Se incluyeron variables sociodemográficas y clínicas. Se realizó una estadística descriptiva mediante frecuencias y estadístico exacto de Fisher, mediante SPSS 18.

**Resultados.** Se registraron 63 urgencias por ICO. La prevalencia incrementó del 0,14/1.000 en 2006 al 3,07/1.000 en 2010. La mayoría se presentó en varones (34 niños, 53,9%), entre 0-4 años (37, 58,7%), españoles (28, 58,3%). La causa principal de las ICO fue la incorrecta combustión del carbón (14, 30,2%). La sintomatología que predomina es la neurológica, como cefalea (16, 25,4%), destacando los asintomáticos (23, 36,5%). La carboxihemoglobina fue superior al 10% en un 35,6% de las ICO. 36 niños (57,1%) precisaron tratamiento en cámara hiperbárica.

**Conclusiones.** La clínica de las ICO es muy inespecífica, similar a cuadros virales y síntomas neurológicos sin causa aparente y afecta a diversos miembros de una familia, sobre todo en invierno.

**Palabras clave:** Intoxicación por monóxido de carbono; Pediatría; Gases tóxicos; Oxigenación hiperbárica.

## ABSTRACT

**Introduction.** Carbon monoxide (CO) is a contaminant of the Earth's atmosphere and toxic to humans. The incidence of CO poisoning (COP) is underdiagnosed.

**Objectives.** To describe the sociodemographic and clinical characteristics of patients treated for CO poisoning (COP).

**Methodology.** Cross-sectional study between 2006 and 2010 in the emergency room of a local hospital in under 15 attended by COP. We included sociodemographic and clinical variables. Descriptive statistics were performed using frequencies and Fisher exact test, using SPSS 18.

**Results.** There were 63 emergency COP, each corresponding to a different child. The increased prevalence of 0.14/1,000 in 2006 to 3.07/1,000 in 2010. Most occurred in males (34, 53.9%), 0-4 years (37, 58.7%), Spanish (28, 58.3%). The main cause of COP was the incorrect burning coal (14, 30.2%). The predominant symptoms are neurological, such as headache (16, 25.4%), highlighting the asymptomatic (23, 36.5%). Carboxyhemoglobin was above 10% in 35.6% of the COP. 36 children (57.1%) required treatment in a hyperbaric chamber.

**Conclusions.** The clinic of the COP is very nonspecific, similar to viral conditions and unexplained neurological symptoms and affects several members of a family, especially in winter.

**Key words:** Carbon monoxide poisoning; Pediatrics; Toxic Gases; Hyperbaric oxygenation.

*Correspondencia:* M<sup>a</sup> del Carmen del Caño. Servicio de Urgencias. Hospital de Palamós. C/ Hospital n<sup>o</sup> 36. 17230 Palamós (Gerona).  
*E-mail:* mdlcano@ssibe.cat  
*Recibido:* Diciembre 2012

*Presentado en el XIX Congrés Nacional Català de Urgències i Emergències. Sant Cugat del Vallès. 27-30 Marzo 2012 y en el 61<sup>o</sup> Congreso de la Asociación Española de Pediatría. Granada 31 Mayo-2 Junio 2012.*

REV ESP PEDIATR 2013; 69(2): 89-93

## INTRODUCCIÓN

Las intoxicaciones agudas constituyen una causa importante de morbilidad y mortalidad en la infancia<sup>(1)</sup>. En niños pequeños (0-5 años)<sup>(2)</sup> las intoxicaciones más frecuentes son

las farmacológicas, seguidas por productos de limpieza, sobre todo lejía<sup>(3)</sup>. El fármaco por excelencia que causa más intoxicaciones a esta edad es el paracetamol seguido por las benzodiazepinas<sup>(4)</sup>.

En la adolescencia las intoxicaciones farmacológicas se han visto desbancadas por el etanol y las drogas ilegales como intoxicaciones voluntarias, y las intoxicaciones por monóxido de carbono (ICO) como intoxicaciones accidentales. En la actualidad<sup>(4)</sup>, el etanol ha desplazado al paracetamol como agente más frecuente implicado en las intoxicaciones pediátricas. Aún así, el paracetamol representa un 11,6% del total de las intoxicaciones atendidas en el 2010. Las ICO se mantienen estable alrededor de un 4,5%.

El monóxido de carbono (CO) es considerado como uno de los contaminantes de la atmósfera terrestre. Esta sustancia es conocida por su toxicidad para el ser humano<sup>5</sup>. El CO es un gas incoloro, inodoro y no irritante, producido por la combustión incompleta de material orgánico en presencia deficiente de oxígeno. Las causas más frecuentes de intoxicaciones por CO son la incorrecta combustión de calderas o estufas, tanto de gas como de butano, motores de gasolina y humos de chimeneas o incendios, sumado a una escasa ventilación.

La incidencia de las ICO es habitualmente subestimada; se considera que estas intoxicaciones están infradiagnosticadas<sup>(6)</sup>. Una razón de este hecho es seguramente la variedad de manifestaciones clínicas de este tipo de intoxicaciones. La presentación clínica simula en muchas ocasiones cuadros gastrointestinales o víricos. Los síntomas neurológicos más frecuentes son la cefalea, mareo, debilidad, ataxia, irritabilidad, somnolencia y, en casos graves, convulsiones y coma. Otra sintomatología que puede presentar es náuseas y vómitos, disnea, dolor torácico y taquicardia.

El CO tiene una afinidad aproximada 250 veces mayor que el oxígeno por la hemoglobina, formando carboxihemoglobina. Este desplazamiento a la izquierda de la curva de disociación del oxígeno con la hemoglobina causa hipoxemia. En el cerebro, la hipoxia genera aumento de los aminoácidos excitatorios con formación de nitritos, radicales libres, estrés oxidativo y necrosis neuronal<sup>(7)</sup>.

El objetivo del presente estudio fue caracterizar los pacientes pediátricos con atención urgente por ICO.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio transversal realizado entre 2006 y 2010 en el servicio de urgencias de un hospital comarcal, en menores de 15 años atendidos por ICO o efecto tóxico de gas.

Los criterios de ICO fueron la anamnesis familiar o del entorno del paciente, la sospecha clínica y los valores de COHb. Se consideró intoxicación grave<sup>(8)</sup> en el paciente pediátrico la presencia de una concentración de COHb superior al 10% o cualquier tipo de clínica neurológica.

Se incluyeron variables sociodemográficas (edad, sexo y nacionalidad) y clínicas (sintomatología, técnicas y tra-

**TABLA 1.** Características sociodemográficas y clínicas.

Variables	n	%
<b>Sexo</b>		
Niños	34	53,9
Niñas	29	46,1
<b>Edad</b>		
0-4 años	37	58,7
5-9 años	16	25,4
10-14 años	10	15,9
<b>Nacionalidad</b>		
Españoles	28	28,3
Magrebíes	14	29,2
Otros	21	12,5
<b>Sintomatología</b>		
Cefalea	16	25,4
Náuseas/vómitos	15	23,8
Mareo	12	19
Somnolencia	10	15,9
Pérdida de conciencia	6	9,5
Asintomáticos	23	36,5
<b>Tratamiento</b>		
Oxígeno con reservorio	60	95,2
Vía	58	92,1
Cámara hiperbárica	36	57,1
Electrocardiograma	7	11,1

tamientos utilizados). Se realizó una estadística descriptiva mediante frecuencias y estadístico exacto de Fisher con un nivel de confianza del 95%, mediante SPSS 18.

## RESULTADOS

Se registraron 281 intoxicaciones pediátricas, de las cuales 63 (22,4%) fueron por CO, cada una correspondiente a un niño diferente. La prevalencia en pediátricos incrementó del 0,14 ICO /1.000 urgencias en 2006 al 3,07 ICO /1.000 urgencias en 2010 (Tabla 1).

Del total de niños intoxicados 34 (53,9%) fueron varones, 37 (58,7%) estaban en el grupo de edad entre 0-4 años, 28 (58,3%) eran españoles y la cefalea fue la sintomatología más frecuente, presente en 16 niños (25,4%), aunque consideramos importante que 23 (36,5%) estaban completamente asintomáticos a su llegada a urgencias. A 60 niños (95,2%) se les administró oxígeno en mascarilla de reservorio, como tratamiento más utilizado y 36 niños (57,1%) entraron en cámara hiperbárica.

El medio utilizado para la llegada a Urgencias fue en 41 casos (65%) la ambulancia.

Entre las causas de intoxicación (Fig. 1), la más frecuente fue el carbón en 14 niños (30,2%).

La carboxihemoglobina fue superior a 10 (criterio de gravedad) en 21 casos (35,6%). Encontramos una asociación significativa entre sintomatología grave y nivel de

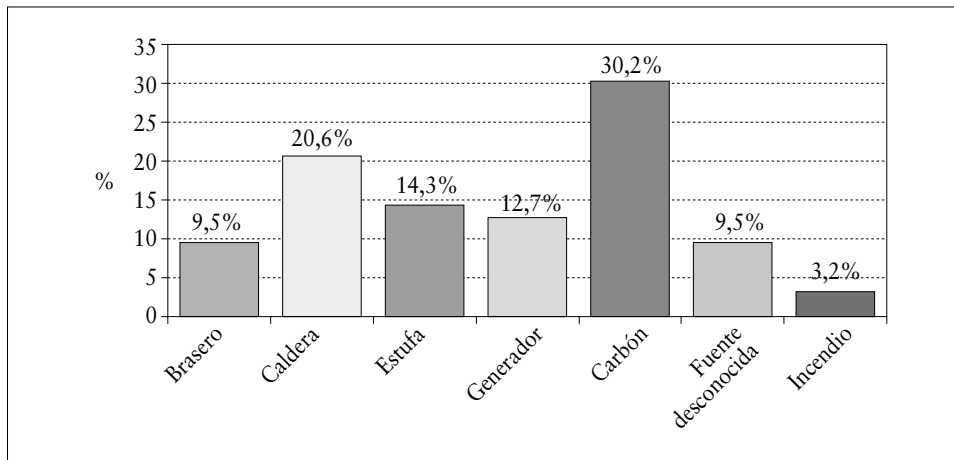


FIGURA 1. Fuentes de intoxicación.

carboxihemoglobina con una  $p=0,002$ . No hay asociación entre nivel de COHb y tratamiento en cámara hiperbárica ( $p=0,2$ ).

La estancia en urgencias fue en un 11,1% inferior a 4 horas, en un 68,3% de 4 a 12 horas y en un 20% superior a 12 horas. No encontramos asociación en el hecho de haber entrado en cámara hiperbárica y la estancia en urgencias. El tiempo de estancia en cámara hiperbárica está incluida en el tiempo total de estancia en urgencias ya que estos pacientes vuelven al servicio de urgencias para realizar el control posterior a cámara y ser dados de alta si procede. Solo 2 casos (3,2 %) requirieron ingreso hospitalario debido a la detección de acidosis en el análisis sanguíneo a su llegada a urgencias. Se citó para control en consultas externas de la unidad de medicina hiperbárica a 30 niños (47,6%) y a 11 (17,5%) se les citó en el centro de atención primaria (CAP) para una valoración de control.

De las 63 intoxicaciones todas fueron de carácter accidental, no se registraron intentos autolíticos. Ningún paciente controlado en las consultas externas de la unidad de medicina hiperbárica o en el CAP desarrolló el síndrome neurológico tardío. No se registraron fallecimientos en el estudio.

## DISCUSIÓN

La incidencia de las intoxicaciones por CO está subestimada<sup>(6)</sup>. El hospital de Palamós es el centro de referencia de Medicina Hiperbárica de toda la provincia de Girona, por lo que nuestra incidencia acumulada es de 0,09 ICO/1.000 urgencias pediátricas, similar al 0,1/1.000 urgencias pediátricas reflejada en el estudio de Sangorrín<sup>(8)</sup>, teniendo en cuenta que en nuestro hospital la edad pediátrica oscila entre 0 y 14 años, mientras que en Sangorrín y otros estudios la edad pediátrica abarca hasta los 18 años. Asimismo, en el Observatorio Toxicológico<sup>(4)</sup>, la prevalencia observada entre los años 2008 y 2010, del 4,3 ICO/100 intoxicaciones pediátricas, está muy por debajo de nuestros resultados. Nuestra

incidencia acumulada es de 22,4 ICO/100 intoxicaciones pediátricas, alcanzando en el 2010 una prevalencia del 54,8%. Esta alta prevalencia en el 2010 se explica por, entre otras cosas, un fenómeno meteorológico totalmente inusual para nuestra zona costera, como fue la nevada que se produjo en marzo del 2010. Se produjo un corte del suministro eléctrico de entre 3 y 5 días de duración en diferentes poblaciones de nuestro entorno, unido a temperaturas inferiores a 5 grados, lo que obligó a la utilización de métodos inusuales para proporcionar calor o alimento, como barbacoas, braseros o generadores de electricidad en el interior de los domicilios.

En relación con la edad y el sexo de los intoxicados apreciamos diferencias con respecto a otros estudios<sup>(9,10)</sup>, probablemente debido al carácter accidental de estas intoxicaciones y exógeno al niño.

Las fuentes causantes de las intoxicaciones varían dependiendo de si se trata de zonas urbanas o zonas rurales. En zonas rurales hay mayor utilización del fuego, en chimeneas o braseros, que ocasionan un porcentaje alrededor del 50%<sup>(11)</sup> de las ICO, duplicando nuestras cifras de intoxicados por carbón y braseros. Esto puede ser debido a que nuestra área de influencia abarca tanto núcleos urbanos, como áreas semirurales.

La sintomatología neurológica es la más frecuente, al igual que en otros estudios<sup>(8,10,12)</sup>. Sin embargo, nosotros registramos un porcentaje de asintomáticos de un 36,5%, más del doble que en otros estudios<sup>(9,10)</sup>.

La vida media de COHb de una persona que respira aire ambiente es de aproximadamente 320 minutos, se reduce a 80 minutos al respirar oxígeno al 100% normobárico y a 23 minutos con oxígeno hiperbárico. Por tanto, el tiempo transcurrido desde la exposición al CO hasta la llegada al servicio de urgencias, junto con la administración de oxígeno normobárico durante el traslado influirá en los valores de COHb, dando valores inferiores a los esperados. Una limitación de nuestro estudio es que el tiempo desde la exposición hasta la llegada a nuestro servicio no queda contemplado en

los informes médicos, dato que consideramos importante de recoger, ya que justificaría el valor de COHb encontrado.

Diversos estudios<sup>(1,3)</sup> citan que no hay asociación entre nivel de COHb y gravedad de la sintomatología, aunque en nuestro estudio encontramos asociación significativa entre gravedad y nivel de COHb (niveles menor o igual a 10, y mayor de 10), tanto si clasificamos gravedad en asintomáticos, leves, graves ( $p=0,001$ ) como si lo clasificamos en sintomáticos y asintomáticos ( $p=0,002$ ). Esto podría deberse a diferencias a la hora de clasificar la gravedad de la sintomatología así como de la clasificación de los grupos de niveles de COHb. Otro motivo podría ser debido a que prácticamente toda la bibliografía donde no se evidencia asociación son estudios realizados en adultos. Los estudios por intoxicación por CO exclusivos en pediatría son, todavía, escasos.

En adultos está claramente protocolizada la canalización de vía periférica, la analítica que incluye muestra de COHb, la administración de oxígeno con reservorio y la realización de un ECG. Sin embargo, en los pacientes pediátricos sorprende el escaso número de ECG realizados. Esto podría deberse a la escasa bibliografía que existe acerca de cambios electrocardiográficos en ICOs de edad pediátrica. Es por ello que la realización del ECG esté asociada a concentraciones altas de COHb y no de manera estandarizada, tal como lo está en caso de los adultos.

El tratamiento con oxígeno hiperbárico en la intoxicación por CO consiste en administrar  $O_2$  a presión superior a la atmósfera para lograr una  $FiO_2$  (presión inspirada) superior a 1. Las presiones alcanzadas en los tratamientos habituales son de 2,2 a 2,5 veces la presión atmosférica respirando oxígeno puro a intervalos de 30 min. Los protocolos de tratamiento utilizados son muy variados, pero en la UMH del Hospital de Palamós se utiliza la tabla 5 de tratamiento de la US Navy.

Los criterios de utilización de OHB (oxígeno hiperbárico) son muy dispares. Así, Crespo<sup>(10)</sup> y otros autores<sup>(13)</sup> indican el uso de OHB en valores de COHb superiores al 40%, pacientes comatosos, pacientes con focalidad neurológica o alteraciones cardíacas y mujeres embarazadas sea cual sea la clínica y los valores de COHb. De la Torre<sup>(6)</sup> recomienda el uso de OHB, además de los casos anteriores, en niños asintomáticos con niveles de COHb por encima del 25%. Oliu<sup>(8)</sup> especifica el tratamiento con OHB en caso de niños y embarazadas aunque no presenten criterios de gravedad clínica incluso con valores de COHb inferiores al 10% por la mayor susceptibilidad del sistema nervioso central inmaduro de los niños. Por esta razón no encontramos asociación entre nivel de COHb y tratamiento en cámara hiperbárica. En nuestra Unidad de Cámara Hiperbárica se utilizan los mismos criterios de OIH<sup>(8)</sup> señalados anteriormente y además cumplen criterio de OMH todos los niños menores de 14 años, incluso sin clínica y con valores de COHb indetecta-

bles, cuando se demuestra que ha habido una exposición a nivel familiar con valores de COHb a partir del 10%.

El estudio Chou<sup>(14)</sup> concluye que los niños intoxicados por CO y tratados con OHB tenían menor riesgo de muerte, independientemente de su nivel de COHb.

El tratamiento con oxígeno hiperbárico es controvertido aunque Garrabou<sup>(15,16)</sup> señala el oxígeno hiperbárico como mejor opción terapéutica con respecto al oxígeno normobárico para revertir las anomalías mitocondriales, independientemente de la gravedad de la intoxicación, y que una sola sesión de oxígeno hiperbárico es lo suficientemente eficaz para la eliminación del CO.

A la salida de CH está protocolizado en nuestro servicio la realización de un control de los niveles de COHb, que en el 100% de los casos son inferiores al 1%, considerándolo valor de eliminación del CO. Asimismo, todos los pacientes están asintomáticos a su salida.

En resumen, se debería intuir una ICO en niños con síntomas neurológicos sin fiebre ni causa aparente y sintomatología digestiva, que puede afectar a varios miembros de una familia. Una sospecha clínica junto con una meticulosa anamnesis nos puede orientar hacia una patología, en la actualidad, infradiagnosticada.

## AGRADECIMIENTOS

A Inma Sánchez y a J.M. Inoriza por sus comentarios a este manuscrito.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Mateu J. Accidentes e intoxicaciones infantiles. *Pediatr Integral*. 2001; 6: 55-72.
2. Conejo JL, Lallana MT. Intoxicaciones por antitérmicos. *An Esp Pediatr*. 2002; 56: 318-23.
3. Pou J, Arcas R. Accidentes infantiles. Intoxicaciones. En: Cruz M (ed). *Tratado de Pediatría*. Madrid: Ergon; 2001.
4. Grupo de trabajo de intoxicaciones de la Sociedad Española de Urgencias de Pediatría. *Boletín de Intoxicaciones* 2010; 2(3): 1-4 [Citado en noviembre 2011]. Disponible en: <http://seup.org/publicaciones/publicacionesgt/boletinintox.html>
5. Téllez J, Rodríguez A, Farjardo A. Contaminación por monóxido de carbono: un problema de salud ambiental. *Rev Salud Pública*. 2006; 8: 108-17.
6. De la Torre M, Molina JC. Intoxicaciones por monóxido de carbono. En: Mintegi S. *Manual de intoxicaciones en Pediatría*. 2ª edición. Madrid: Ergon; 2008. p. 259-68.
7. Thom SR, Bhopale VM, Han ST, et al. Intravascular neutrophil activation due to carbon monoxide poisoning. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 174: 1239-4.
8. Oliu G, Noguera S, Miró O. Intoxicación por monóxido de carbono: claves fisiopatológicas para un buen tratamiento. *Emergencias*. 2010; 22: 451-9.
9. Sangorrín A, Martínez L. Intoxicación por monóxido de carbono en pediatría. Revisión de la casuística. 2007. [Citado en noviembre 2011]. Disponible en: <http://www.formacionsanitaria.com/cursos/ToxicologiaIII/material/PONENCIA%208%20-%20INTOXICACIONESPORCOENNINOS.pdf>

10. Fleta J, Lucas E, Fons C, et al. Epidemiología y clínica de la intoxicación por monóxido de carbono en la infancia y adolescencia. *Bol Pediatr Arag Rioj Sor.* 2004; 34: 93-8.
11. Crespo A, Carrillo I, Arroyo O, et al. Oxigenoterapia hiperbárica en urgencias. Unidad de Terapia Hiperbárica. Clínica El Angel ASISA. Málaga. [Citado en noviembre 2011]. Disponible en: <http://www.medynet.com/usuarios/jraguilar/Manual%20de%20urgencias%20y%20Emergencias/oxígeno.pdf>
12. Fleta J, Fons C, Arnauda P, et al. Intoxicación por monóxido de carbono. *An Pediatr (Barc).* 2005; 62: 587-90.
13. Aceituno D, Urrutia D, Sujima E, et al. Manifestaciones neurológicas de las intoxicaciones agudas por monóxido de carbono: revisión de la literatura a propósito de un caso. *Revista Memoriza.com* 2009; 5: 8-17.
14. Chou KJ, Fisher JL, Silver EJ. Characteristics and outcome of children with carbon monoxide poisoning with and without smoke exposure referred for hyperbaric oxygen therapy. *Pediatric Emergency Care.* 2000; 16: 151-5.
15. Garrabou G, Inoriza JM, Morén C, et al. Mitochondrial injury in human acute carbon monoxide poisoning: The effect of oxygen treatment. *J Environ Health.* 2011; 29: 32-51.
16. Garrabou G, Inoriza JM, Morén C, et al. Hyperbaric oxygen therapy for carbon monoxide poisoning. *Intensive Care Med.* 2011; 37: 1711-2.

# Epidemiología de los trastornos del ritmo cardíaco en una población infantil

M. Ribes González, A. Ayerza Casas, P. Samper Villagrasa, C. García Lasheras, J.L. Olivares López

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

## RESUMEN

**Introducción y objetivos.** Los trastornos del ritmo cardíaco en la población pediátrica son poco frecuentes. El objetivo del estudio fue analizar la epidemiología de las arritmias cardíacas.

**Material y métodos.** Es un trabajo descriptivo, revisando las historias clínicas de pacientes atendidos por sospecha de alteración del ritmo cardíaco, en la consulta de Cardiología Infantil del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza entre los años 1981 y 2011.

**Resultados.** Consultaron 286 pacientes por posible arritmia; en 133 (46,5%) se detectaron alteraciones. La edad media fue de 8,3 años. El 75,2% fueron derivados del Centro de Salud, la mayoría por palpitaciones (68,2%). Únicamente 1% debutó con insuficiencia cardíaca. Se registraron extrasístoles en 57,8% y taquicardia paroxística supraventricular (TPSV) en 21,8%. En menores de un año (10,2%) se constató TPSV en el 50%. Del total, 22 pacientes precisaron tratamiento médico, y 13 requirieron intervención.

**Conclusiones.** La mayor parte de los pacientes derivados a la consulta de Cardiología por alteración del ritmo proceden de Centros de Salud. En la mayor parte de estos niños no se detectan alteraciones o éstas son leves y no precisan tratamiento. No obstante, hay arritmias cuyas consecuencias son graves por lo que es preciso el diagnóstico y tratamiento correcto.

**Palabras clave:** Arritmia; Bradicardia; Taquicardia; Extrasístoles; Taquicardia paroxística.

## ABSTRACT

**Introduction and objectives.** Heart rhythm disorders in pediatric population are not common. This study aims at investigating the epidemiology of the cardiac arrhythmias in a sample of children.

**Material and methods.** We looked into the medical history of patients with clinical suspicion of cardiac rhythm disturbances recorded by staff at Hospital Clinico Universitario Lozano Blesa in Zaragoza between 1981 and 2011.

**Results.** The medical history record listed 286 with possible arrhythmia. Cardiac abnormalities were detected in 133 (46.5%) patients. The mean age amounted to 8.3 years. 75.2% of the cases came from their Health Center. The majority of the patients (68.2%) showed heart palpitations. 1% of the cases were afflicted with heart failure. Extrasystoles were detected in 57.8% and supra-ventricular tachycardia in 21.8% of the patients. Among children under one year (10.2%) half of the cases showed supra-ventricular tachycardia. 22 patients required medication, and 13 of them needed interventionist treatment.

**Conclusions.** Most of the patients whose cardiac rhythm disturbance was diagnosed by the paediatric cardiologist came from the health centers. Almost all the cases show minor disturbances and do not require treatment. However some cases of cardiac arrhythmias may have serious consequences. Therefore, accurate diagnosis and proper treatment are necessary.

**Key words:** Arrhythmia; Bradycardia; Tachycardia; Extrasystoles; Paroxysmal tachycardia.

*Correspondencia:* Dra. María Ribes González. Avda. San Juan Bosco, 15. 50009 Zaragoza.  
*E-mail:* mribes@salud.aragon.es  
*Recibido:* Diciembre 2012

REV ESP PEDIATR 2013; 69(2): 94-99

## INTRODUCCIÓN

Las arritmias en el paciente pediátrico se consideran infrecuentes, sin embargo, cada vez es mayor el número de pacientes en edad pediátrica que padecen una arritmia. La mayor parte de estos trastornos son leves, no necesi-



tan tratamiento y tienen buen pronóstico (como son las extrasístoles en pacientes sin cardiopatía); pero existe una minoría que son graves, precisan tratamiento y deben ser diagnosticadas<sup>(1)</sup>.

Dichas alteraciones pueden ser transitorias o persistentes, congénitas (trastornos del metabolismo, procesos inflamatorios maternos que pueden afectar al feto, como el lupus eritematoso sistémico y la alteración del tejido de conducción) o adquiridas (como secuela de la corrección quirúrgica de las cardiopatías congénitas o por la toma de determinados fármacos, etc.).

Las manifestaciones clínicas de las arritmias van desde palpitaciones (que a menudo pueden pasar desapercibidas) hasta shock e incluso la muerte del paciente. La fisiopatología no es la misma y la mayor parte ocurren sobre corazones con cardiopatías congénitas. En niños mayores o adolescentes las palpitaciones son la sintomatología más frecuente; pero pueden aparecer otros síntomas inespecíficos como los mareos, el dolor torácico o la disnea; los síncope son raros como primer síntoma. Las palpitaciones asociadas a dolor torácico a menudo son de naturaleza benigna; sin embargo las palpitaciones asociadas con síncope requieren una evaluación cuidadosa, particularmente si están asociadas con ejercicio, estrés, o se trata de pacientes con cardiopatía<sup>(2)</sup>.

El diagnóstico no suele ser fácil, ya que el abanico de manifestaciones clínicas es muy amplio, además, el manejo en la edad pediátrica requiere un diagnóstico correcto y un tratamiento eficaz para lograr unos buenos resultados<sup>(3)</sup>.

El tratamiento de los trastornos del ritmo en los niños supone un reto, en cuanto que la mayor parte de fármacos antiarrítmicos conocidos no han sido suficientemente estudiados para su uso pediátrico, y la mayoría de ellos además no han sido aprobados por la FDA (*Food and Drug Administration*). Desde su introducción en el año 1989, la eficacia de la ablación con radiofrecuencia en el tratamiento de las taquicardias ha alcanzado el 95,2% a finales de la década<sup>(4)</sup>. Esta elevada tasa de éxitos y su continua mejoría se debe al conocimiento más preciso del mecanismo de las arritmias y de los constantes avances técnicos. La ablación con radiofrecuencia no solo se utiliza en los casos refractarios al tratamiento médico, sino también como tratamiento definitivo de algunas arritmias en los niños. Otras opciones terapéuticas en pacientes seleccionados son los marcapasos o los desfibriladores automáticos implantables<sup>(5)</sup>.

## MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo mediante revisión de historias clínicas, en el que se incluyeron aquellos pacientes que consultaron por arritmia (posible o confirmada) en la consulta de Cardiología Infantil del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, de Zaragoza, entre los años 1981 y 2011 (ambos incluidos).

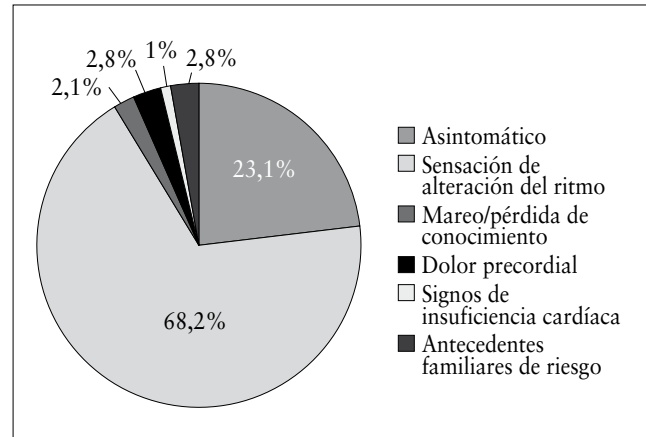


FIGURA 1. Motivo de consulta.

Las variables analizadas fueron edad, sexo, motivo de consulta, servicio de procedencia, fecha de visita, sintomatología asociada, factores maternos (diabetes gestacional, lupus eritematoso sistémico), enfermedades asociadas, síndromes polimalformativos, antecedentes familiares de trastorno del ritmo cardíaco, datos electrocardiográficos, del registro obtenido mediante el Holter, de la ergometría, de la ecocardiografía, diagnóstico final y necesidad y tipo de tratamiento y el tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta el inicio del mismo.

Al encontrar pacientes diagnosticados de más de un tipo de alteración del ritmo cardíaco, se decidió tener en cuenta aquel que pudiera tener mayor importancia y/o repercusión en el niño.

Los datos recogidos se analizaron con el programa SPSS 19.0. Se realizó estadística descriptiva de cada una de las variables cuantitativas, obteniendo su media y desviación estándar; y de las variables cualitativas, expresadas en frecuencias y tanto por ciento. Se subdividió la muestra en un grupo con los niños menores de 12 meses por las peculiaridades de las arritmias en este intervalo de edad.

## RESULTADOS

Del total de historias clínicas revisadas inicialmente (652), se seleccionaron para el estudio 286 pacientes. La muestra fue homogénea en cuanto a su distribución por sexos, con una edad media de edad 8,31 años y una desviación típica de 4,36 años, estando las edades comprendidas entre los 0 y los 18 años. Los motivos de consulta se muestran en la Figura 1.

En cuanto a la época del año, la distribución de la muestra fue homogénea, sin apreciar grandes diferencias entre los meses. Respecto al año en el que fueron visitados detectamos un notable aumento del número, sobre todo en los últimos 10 años, en los que se concentran más del 50% de las visitas. La procedencia de los pacientes se detalla en la Figura 2.

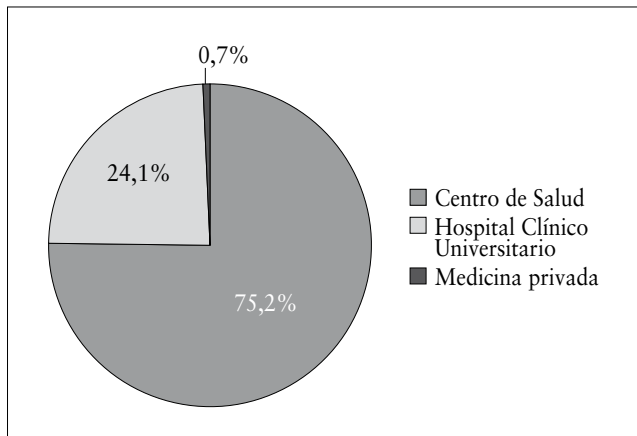


FIGURA 2. Procedencia de los pacientes.

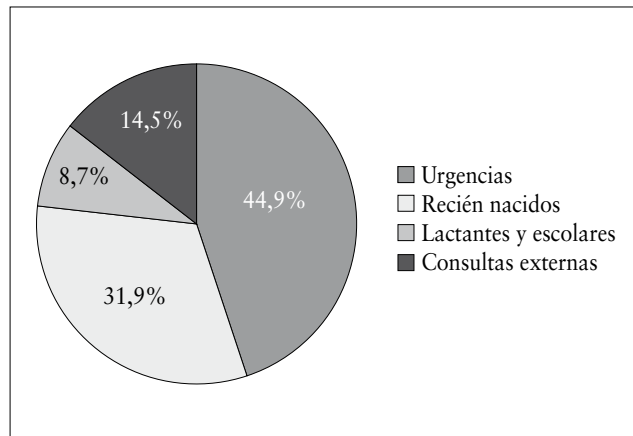


FIGURA 3. Servicio de procedencia de los pacientes derivados del mismo centro hospitalario.

Del total de pacientes que procedían del propio centro hospitalario, el 45% lo hizo desde el Servicio de Urgencias; un 31,9% desde el Servicio de Recién Nacidos, 14,5% desde las Consultas Externas del propio centro y el 8,7% restante desde la planta de Hospitalización de Lactantes y Escolares (Fig. 3).

El tipo de arritmia diagnosticada en cada paciente se muestra en la Figura 4.

Se detectaron pacientes que, a pesar de no registrar episodios de arritmia cardíaca en las pruebas complementarias realizadas, tenían anomalías que pueden predisponer a las mismas. En concreto, se encontraron 4 pacientes con síndrome de Wolff-Parkinson-White, 2 con síndrome de Long-Ganon-Levine y un paciente en el que se objetivó un intervalo QT largo.

La extrasistolia ha sido la alteración que se ha manifestado con mayor frecuencia, por lo que ha sido analizada por separado: detectamos un 23% de niños con extrasístoles auriculares y un 35% con extrasístoles ventriculares. De estas últimas, la mayoría se catalogaron como monomorfos. Además, del conjunto de las extrasístoles, el 18% fueron clasificadas como frecuentes.

En cuanto a la taquicardia paroxística supraventricular (TPSV), encontramos un mecanismo desencadenante en el 41,3%: En el 31% se detectó un síndrome de Wolff-Parkinson-White, en 2 niños (6,9%) una alteración catalogada como Long-Ganong-Levine y en 1 de los pacientes se asoció a una vía de conducción lenta retrógrada (taquicardia de Coumel). El 34,5% (10 pacientes) precisaron ablación por radiofrecuencia tras comprobarse el fracaso del tratamiento médico, por lo que fueron derivados a hospitales de referencia para tal fin. El resto de los afectados por este tipo de arritmia siguieron tratamiento médico con buenos resultados.

En cuanto a las pruebas realizadas, al 100% de los pacientes se les practicó un electrocardiograma (ECG), que fue diagnóstico en el 33,6% de los casos. El Holter se realizó en

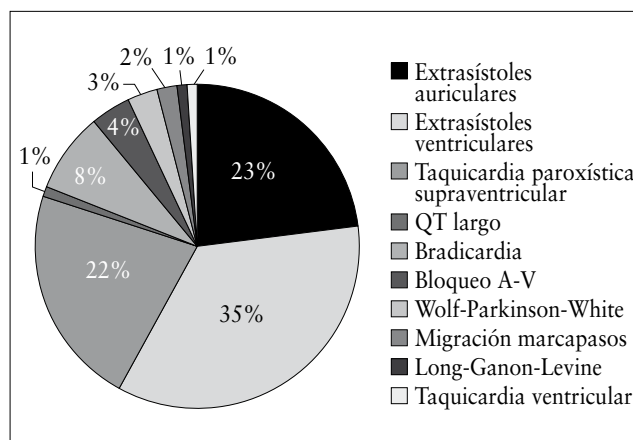


FIGURA 4. Tipo de arritmia diagnosticada en nuestra serie de casos.

el 85,7% de niños y fue diagnóstico en el 71,9% de ellos. La ergometría solo se realizó en el 12,6% de los pacientes. Se efectuó ecocardiograma a 93 de los niños, encontrando patología asociada en 9 de ellos: una transposición de grandes vasos, una anomalía de Ebstein, una paciente con rabdomiomas múltiples, una miocardiopatía hipertrófica, dos insuficiencias aórticas, una comunicación interventricular y dos comunicaciones interauriculares de tipo *ostium secundum*.

Por sus notables diferencias se agruparon todos aquellos pacientes menores de un año y se han estudiado por separado. En total se han incluido 31 pacientes (10,8% del total de la muestra) comprendidos entre los 0 y los 12 meses de vida.

Su distribución en cuanto al sexo fue homogénea y la edad media de 1,32 meses. El 61,3% fueron derivados a la consulta de Cardiología Infantil desde el mismo Hospital; y de estos el 94,7% (18 niños) desde la Unidad de Recién Nacidos. El 38,7% restante fueron enviados desde los Centros de Salud. En el 77,4% de los niños con edad inferior a un año se confirmó algún tipo de arritmia, y 7 contaban

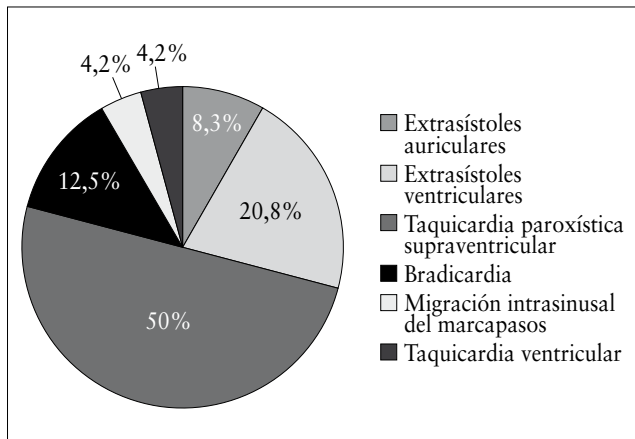


FIGURA 5. Tipo de arritmia diagnosticada en los pacientes de nuestra serie menores de 1 año de edad.

con un diagnóstico prenatal de la misma. El tipo de arritmia diagnosticada se detalla en la Figura 5.

Valorando el mecanismo causante de la TPSV, distinguimos: 4 síndromes de WPW, 1 taquicardia de Coumel y en el 58,4% restante no se pudo objetivar la causa.

El 62,5% de los niños (15) fueron diagnosticados con el ECG y no hizo falta la realización de más pruebas, 4 pacientes precisaron un estudio Holter que mostró la alteración, siendo el ECG inicial normal; y el 20,8% (5) mostraron la alteración en ambas pruebas complementarias. A 21 niños se les solicitó, además, un ecocardiograma, detectando 1 transposición de grandes vasos y un paciente con rabdomiomas múltiples intracardiacos.

Siete de los niños precisaron tratamiento, dentro de los cuales cabe destacar: 2 ablaciones de vía accesoria en periodo neonatal y el resto fueron controlados con tratamiento médico.

## DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La incidencia y la frecuencia real de los trastornos del ritmo cardíaco no es bien conocida en la población en general, y contamos con muy pocos estudios entre la población infantil. Si exceptuamos la fibrilación auricular, que ha sido objeto de diversos estudios poblacionales que nos permiten estimar la frecuencia real de esta arritmia, no se ha producido un desarrollo paralelo en el conocimiento de la prevalencia e incidencia del resto de estas alteraciones<sup>(6)</sup>.

En cuanto a los resultados obtenidos, la mayor parte de los niños derivados a la Consulta de Cardiología Infantil por sospecha de arritmia cardíaca proceden de los centros de Atención Primaria, probablemente, por un lado, por la falta de métodos diagnósticos con los que cuentan los pediatras de Atención Primaria; y, por otro, debido a la subespecialización necesaria que requiere el conocimiento profundo de la misma; además de los efectos de la presión asistencial a la que están sometidos estos profesionales y a la demanda

por parte de los pacientes de pruebas complementarias y estudios, que en muchas ocasiones son innecesarios<sup>(7)</sup>.

Hemos detectado un incremento notable en cuanto al número de consultas por arritmia cardíaca, alcanzando un total de 145 niños en los últimos 10 años. Creemos que la explicación radica en el aumento de la demanda por parte de pacientes y familiares; así como fluidez e interacción establecida entre los Centros de Salud del área y las consultas especializadas correspondientes.

Del total de la muestra, el 53% de los pacientes no padecen una verdadera arritmia, número que aumenta de manera significativa si además se consideran las extrasístoles como fisiológicas; ya que éstas representan casi el 60% del total de arritmias confirmadas. Cagdas y cols. corroboraron en 2008, mediante un estudio acerca de las extrasístoles ventriculares en niños con un corazón estructuralmente normal, que su pronóstico es benigno, y que en la mayor parte de casos, estas anomalías encontradas van cediendo e incluso desaparecen hasta en el 62% de los pacientes con el tiempo<sup>(8)</sup>.

Teniendo en cuenta únicamente los pacientes derivados desde el propio hospital, la mayor parte lo hacen desde el Servicio de Urgencias del mismo centro, siendo por tanto la sospecha diagnóstica una herramienta clave para la detección de una patología con una clínica muy diversa.

La alteración del ritmo más frecuente encontrada en nuestra serie ha sido la taquicardia paroxística supraventricular (sin tener en cuenta las extrasístoles) tal y como describen otros autores, como Michal y Sacchetti y cols., quienes en sus estudios describen una incidencia de arritmias de 55.1 por 100.000 pacientes menores de 18 años. Entre estos, el 13% (42 pacientes) padecen una TPSV, siendo el diagnóstico más frecuente entre las arritmias clínicamente significativas. En segundo lugar, encontramos las bradicardias, con un porcentaje menor<sup>(9,10)</sup>.

El electrocardiograma se ha realizado al 100% de los pacientes de la muestra, por ser, además de una prueba no invasiva, accesible y de fácil realización, muy rentable para el diagnóstico o la aproximación inicial de los trastornos del ritmo cardíaco, detectando la alteración en casi el 72% de los pacientes. Otra prueba diagnóstica muy usada y que ha mostrado un alto rendimiento es el Holter (registro electrocardiográfico continuo de 24 horas), con una tasa diagnóstica muy parecida al ECG. Destacar que en algunos pacientes solo se ha podido objetivar la alteración del ritmo cardíaco en la monitorización mediante Holter, siendo normal el electrocardiograma basal. La razón por la que el Holter no se ha realizado al 100% de los pacientes radica en un ECG basal diagnóstico, haciendo innecesarios otros estudios y pruebas complementarias, menos accesibles y más costosas. La ergometría se ha realizado en un 13% de los niños, pero hay que destacar que una de las limitaciones de esta prueba es la edad del paciente, ya que deben colaborar en la realización de la misma, y en muchos casos esto no es posible.

Por otra parte, se han analizado los resultados de los pacientes con taquicardia paroxística supraventricular (TPSV), por ser esta la arritmia más frecuente entre la población infantil (en nuestro estudio el 22% del total –29 pacientes–). Al desglosar según el mecanismo desencadenante de este tipo de taquicardia, observamos que en la mayor parte de casos dicho mecanismo es desconocido (59%), seguido de fenómenos de pre-excitación de tipo Wolf-Parkinson-White (31%), alteraciones del PR clasificados como síndrome de Long-Ganon-Levine (7%) y el 3% restante debida a una taquicardia de Coumel<sup>(11)</sup>.

En cuanto al tratamiento recibido, del total de niños con TPSV, el 65% precisó tratamiento, siendo el más frecuente la ablación de la vía accesoria mediante radiofrecuencia que, desde su introducción en el año 1989, ha alcanzado una eficacia en el tratamiento de las taquicardias del 95,2% debido al conocimiento más preciso del mecanismo de las arritmias y de los avances técnicos<sup>(4)</sup>. Esta técnica no solo se utiliza en los casos refractarios al tratamiento médico, sino también como tratamiento definitivo en casos seleccionados.

Tanto lo referido al mecanismo desencadenante de la TPSV como a su tratamiento, ha sido anteriormente descrito en recientes publicaciones como *Taquicardias paroxísticas supraventriculares y síndromes de preexcitación*<sup>(12)</sup>, que nos recuerdan que las taquicardias reentrantes nodales y las taquicardias mediadas por una vía accesoria son arritmias de pronóstico benigno, aunque es típico que sean sintomáticas y recidivantes, por lo que producen cierto grado de invalidez. Suelen aparecer en sujetos sin cardiopatía estructural. Su tratamiento puede ser farmacológico, pero dada la eficacia alcanzada por los procedimientos de ablación por catéter, con frecuencia se recurre a estos. La preexcitación ventricular se debe a la presencia de una vía accesoria, generalmente auriculoventricular. Puede no originar síntomas, produciendo un patrón electrocardiográfico característico o provocar taquicardias paroxísticas supraventriculares o propiciar otros tipos de arritmias. Muy rara vez pueden causar muerte súbita. El tratamiento de elección en los casos sintomáticos es la ablación por catéter de la vía accesoria. La actitud terapéutica en casos asintomáticos es motivo de controversia científica<sup>(13)</sup>.

El último grupo estudiado por separado ha sido el de recién nacidos y lactantes menores de 1 año, que han supuesto un volumen importante dentro del total de la muestra (11%). En cuanto a su procedencia, observamos que la mayor parte de los niños han sido derivados a la consulta de Cardiología desde el propio hospital; y dentro del mismo, la mayoría desde la Unidad de Recién Nacidos y un porcentaje pequeño desde el Servicio de Urgencias. Esta diferencia en cuanto a la procedencia se explicaría por el hecho de que muchos de los recién nacidos con sospecha de alteración del ritmo ingresan en la unidad por este motivo, y en un 30% de ellos hay un diagnóstico prenatal de arritmia cardíaca. Además,

por lo general los pacientes están monitorizados de forma continua, aumentando la probabilidad de detectar cualquier alteración, lo que comporta además que en la mayoría de los pacientes de corta edad derivados en los últimos años, se haya confirmado una alteración en el ritmo (77%).

Analizado todo el período de tiempo estudiado, se ha comprobado, al igual que en los niños de mayor edad, una tendencia creciente sobretodo en los últimos 10 años, lo que puede ser debido a los avances, por un lado, del diagnóstico prenatal de arritmias fetales y, por otro, a la monitorización estrecha de los pacientes ingresados en la UCI Neonatal. En este grupo de edad la arritmia más frecuentemente encontrada ha sido la TPSV, como muestra Ortiz y cols., el mecanismo desencadenante desconocido en la mayoría de ellos<sup>(14)</sup>. En cuanto a las pruebas diagnósticas utilizadas, el ECG (realizado en el 100% de pacientes) ha sido diagnóstico en el 62% de los casos, el Holter en el 17% y ambas pruebas en el 21%. Casi el 30% de los pacientes menores de 1 año con arritmia confirmada han precisado tratamiento para el control de la misma.

El tratamiento inicial está condicionado por la severidad de la arritmia y la tolerancia a la misma. Las maniobras vagales están indicadas en pacientes con TSV bien toleradas, y pueden ser útiles para terminar tanto las taquicardias reentrantes nodales como las mediadas por una vía accesoria; pero la estrategia terapéutica a largo plazo debe adaptarse a cada paciente, teniendo en cuenta la frecuencia y la repercusión clínica de las crisis, la tolerancia a los fármacos y la preferencia del paciente, además de la dificultad que entraña realizar ciertos procedimientos a los niños<sup>(9)</sup>.

Una de las limitaciones del estudio a tener en cuenta es que, desde el inicio de la recogida de datos, a cada paciente se le asignó un solo diagnóstico (en cuanto a la alteración del ritmo cardíaco). De esta manera, se ha podido perder información valiosa por no estar ésta correctamente recogida. El ejemplo más frecuente de ello es el hallazgo muchas veces casual de extrasístoles (tanto auriculares como ventriculares). Por ser un hallazgo frecuente entre la población infantil y dado que su repercusión es casi inexistente en un corazón sano, cuando encontramos pacientes que, teniendo una arritmia confirmada, padecían a su vez extrasístoles, estas últimas no quedaron registradas. De ahí que la incidencia de este trastorno sea menor que en otros estudios publicados. Solo se clasifican, por tanto, como pacientes con extrasístoles aquellos cuyo único diagnóstico fuera este. Aún así, la extrasistolía ha sido la alteración que se ha detectado con mayor frecuencia, aunque solo el 18% fueron clasificadas como frecuentes, datos que coincide con lo publicado anteriormente en otras series. Además, hay que destacar que los casos pertenecen a un hospital que no está dotado de UCI Pediátrica y que no cuenta por tanto con especialistas en Cirugía Cardíaca, lo cual puede limitar los hallazgos.

La alteración del ritmo cardíaco es un motivo de consulta cada vez más frecuente y estamos en un momento en el que la demanda asistencial nos obliga a retrasar en ocasiones un diagnóstico y un tratamiento que pueden condicionar la calidad de vida del paciente. Por todo ello, el trabajo realizado por los médicos de Atención Primaria es fundamental en este sentido, y el conocimiento de esta patología por parte de todos los especialistas en Pediatría es sumamente importante.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Blanca DE, Jerez A, Contreras F, et al. Principales arritmias en Pediatría. Bol SPAO. 2010; 2: 44-54.
2. Vogler J, Breithardt G, Eckardt L. Bradiarritmias y bloqueos de conducción. Rev Esp Cardiol. 2012; 65: 656-67.
3. Massin MM, Malekzadeh-Milani SG, Van Aerschot I, et al. Management of cardiac emergencies in children. Minerva Pediatr. 2009; 61: 163-73.
4. Kugler JD, Danford DA, Houston KA, et al. Pediatric radiofrequency catheter ablation registry success, fluoroscopy time and complications rate for supraventricular tachycardia: comparison of early and recent eras. J Cardiovasc Electrophysiol. 2002; 25: 336-41.
5. Benito F. Protocolos Diagnósticos y Terapéuticos en Cardiología Pediátrica. [monografía en Internet]. Asociación Española de Pediatría; 2005 [acceso 03 de abril de 2012]. Disponible en: <http://www.aeped.es/documentos/protocolos-cardiologia>
6. Vázquez E, Muñoz J, Lozano C, et al. Análisis de la frecuencia de las arritmias cardíacas y de los trastornos de conducción desde una perspectiva asistencial. Rev Esp Cardiol. 2005; 58: 657-65.
7. Pérez FJ, Echávarri F. El electrocardiograma en Pediatría de Atención Primaria. Cambios relacionados con la edad y arritmias básicas. Rev Pediatr Aten Primaria. 2005; 7: 463-80 .
8. Cagdas D, Celiker A, Ozer S. Premature ventricular contractions in normal children. Turk J Pediatr. 2008; 50: 260-4.
9. Michal K. Supraventricular tachycardia in children. Indian J. Pediatr. 2005; 72: 609-19.
10. Sacchetti A, Moyer V, Baricella R, et al. Primary cardiac arrhythmias in children. Pediatr Emerg Care. 1999; 15: 95-8.
11. Park MK. Cardiac arrhythmias. En: Park MK (ed). Pediatric cardiology for practitioners. 5<sup>th</sup> edition. Canada: Elsevier; 2008. p. 507-44.
12. Almendral J, Castellanos E, Ortiz M. Taquicardias paroxísticas supraventriculares y síndromes de preexcitación. Rev Esp Cardiol. 2012; 65: 456-69.
13. Guía J, Escudero F. Protocolos Diagnósticos y Terapéuticos en Cardiología Pediátrica. [monografía en Internet]. Asociación Española de Pediatría; 2005 [acceso 03 de abril de 2012]. Disponible en <http://www.aeped.es/documentos/protocolos-cardiologia>
14. Ortiz FM, Pastor S, Más C, et al. Taquicardia paroxística supraventricular en lactantes. A propósito de un caso. Rev Pediatr Aten Primaria. 2009; 11: 89-95.

# Implicación del grupo *Bacteroides fragilis* y otros anaerobios de importancia clínica en apendicitis aguda: ¿Es adecuado nuestro protocolo de terapia empírica?

M.J. González-Abad, M. Alonso Sanz

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

## RESUMEN

**Introducción.** Nuestro objetivo es estudiar la implicación de anaerobios, especialmente del grupo *Bacteroides fragilis* (*B. fragilis*), en los procesos de apendicitis aguda y determinar su patrón de resistencia antibiótica en vista a evaluar la adecuación de la terapia empírica empleada.

**Métodos.** La identificación de los microorganismos se realizó mediante pruebas bioquímicas habituales y el estudio de sensibilidad mediante microdilución en caldo.

**Resultados.** En el Hospital Infantil U. Niño Jesús de Madrid, 2007-2011, fueron procesados 596 exudados peritoneales de apendicitis aguda, 320 (54%) muestras fueron positivas, recuperándose 1.052 patógenos: 468 (45%) anaerobios. El grupo *B. fragilis* fue el más frecuentemente aislado (67%). Los agentes más activos frente a anaerobios son imipenem, metronidazol y la combinación agente  $\beta$ -lactámico/inhibidor de  $\beta$ -lactamasas. Sin embargo, metronidazol no muestra actividad frente a *Porphyromonas* spp. y *Peptococcus* spp./*Peptostreptococcus* spp. Las tasas de resistencia a cefoxitina y clindamicina del grupo *B. fragilis* fueron 19% y 48%, respectivamente, cuestionando la adecuación del uso empírico de cefoxitina. Mientras la resistencia del grupo *B. fragilis* a clindamicina no cambia apreciablemente durante el periodo 2007-2010, se observa un progresivo descenso en la resistencia a cefoxitina.

**Conclusiones.** Otros tratamientos empíricos (amoxicilina/ácido clavulánico o metronidazol) serían más apropiados en la infecciones intraabdominales.

**Palabras clave:** Apendicitis aguda; Grupo *Bacteroides fragilis*; Sensibilidad antibiótica.

**Correspondencia:** Dra. María José González Abad. Plaza Rendición de Breda, 7. 28025 Madrid.

**E-mail:** mjglezabad@yahoo.es

**Recibido:** Diciembre 2012

REV ESP PEDIATR 2013; 69(2): 100-105

## ABSTRACT

**Introduction.** Our objective is to analyze the involvement of anaerobes, with emphasis on the *Bacteroides fragilis* (*B. fragilis*) group, collected from appendicitis and to determine the antimicrobial resistance profile in order to evaluate the adequacy of our empirical therapy scheme.

**Methods.** Microorganisms were identified by standard biochemical methods. Antimicrobial susceptibility was performed using a broth microdilution method.

**Results.** During 2007-2011, 596 peritoneal exudates of acute appendicitis were received at Hospital U. Infantil Niño Jesús of Madrid, 320 (54%) specimens from 309 patients were positive and 1052 pathogens were recovered: 468 (45%) anaerobes. *B. fragilis* group was the most commonly isolated anaerobic organism (67%). The agents most active against anaerobic bacteria are imipenem, metronidazole and combination of  $\beta$ -lactam/ $\beta$ -lactamase inhibitor. However, metronidazole does not have activity against *Porphyromonas* spp. and *Peptococcus* spp./*Peptostreptococcus* spp. The rates of cefoxitin and clindamycin-resistant *B. fragilis* group were 19% and 48%, respectively, which may raise questions about the appropriateness of the empirical use of cefoxitine. While the *B. fragilis* group resistance to clindamycin does not change significantly during 2007-2010 period, a progressive decrease was found in the resistance rates to cefoxitin.

**Conclusions.** Other empirical treatments (amoxicillin/clavulanic acid or metronidazole) would be most appropriate in intra-abdominal infections.

**Key words:** Acute appendicitis; *Bacteroides fragilis* group; Antibiotic susceptibility.

## INTRODUCCIÓN

Los miembros del grupo *Bacteroides fragilis* son los principales constituyentes de la microbiota del colon y los

microorganismos anaerobios más frecuentemente recuperados de muestras clínicas, usualmente de infecciones intraabdominales. De ellos, *B. fragilis* y *B. thetaiotaomicron* son las especies con mayor representatividad y significación clínica. Frente a otros microorganismos anaerobios, el grupo *Bacteroides fragilis* muestra una mayor resistencia a la acción de los agentes antimicrobianos<sup>1</sup>, principalmente β-lactámicos. Esta resistencia antibiótica se ha incrementado en el tiempo mostrando diferentes patrones según regiones geográficas y regímenes de prescripción antibiótica<sup>(1-3)</sup>. El objetivo de este estudio es conocer la implicación de los aislados anaerobios, especialmente del grupo *Bacteroides fragilis*, en los procesos de apendicitis aguda, así como su resistencia antibiótica y la adecuación de la terapia empírica empleada en nuestra institución: cefoxitina y gentamicina.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se estudiaron todos los exudados peritoneales procesados para cultivo en el Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, de Madrid, procedentes de pacientes con apendicitis aguda durante el periodo comprendido entre 2007 y 2011. Para el cultivo e identificación de los microorganismos se emplearon medios y pruebas habituales. El estudio de sensibilidad para microorganismos anaerobios se realizó mediante microdilución en caldo: galerías ATB™ ANA y ATB™ ANA EU (08) (bioMeriëux, Marcy l'Etoile, France). Estas últimas reemplazaron a las primeras en el año 2011. Su diseño sigue las recomendaciones del comité EUCAST (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) 2008<sup>(4)</sup>, excepto para cefoxitina, moxifloxacino, vancomicina y rifampicina cuya referencia es el comité CA-SFM (*Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie*) 2008<sup>(5)</sup>, e incluyen los siguientes antimicrobianos: penicilina, amoxicilina/ácido clavulánico, piperacilina, piperacilina/tazobactam, imipenem, cefoxitina, clindamicina, cloranfenicol, metronidazol, amoxicilina, ticarcilina, ticarcilina/ácido clavulánico, moxifloxacino, vancomicina y rifampicina. Los 6 últimos antimicrobianos no estaban presentes en las galerías ATB™ ANA. En estas nuevas galerías las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) para considerar resistencia a cefoxitina y clindamicina por anaerobios estrictos son mayores, mientras que en el caso de penicilina, piperacilina, piperacilina/tazobactam, imipenem, metronidazol y cloranfenicol son menores, y no experimentan cambios para amoxicilina/ácido clavulánico. Esta modificación metodológica obliga a excluir el año 2011 del cálculo de la tasa global de resistencia.

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

## RESULTADOS

Entre 2007 y 2011, en el Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, de Madrid, se cultivaron 596 exudados peritoneales procedentes de pacientes con apendicitis aguda, de los

**TABLA 1.** Aislados anaerobios procedentes de exudados peritoneales (periodo 2007-2011).

Aislados	2007	2008	2009	2010	2011	Total
Grupo <i>B. fragilis</i>	37	68	66	77	65	313
<i>Bacteroides</i> spp.	1	4	6	11	4	26
<i>Porphyromonas</i> spp.	-	-	1	-	3	4
<i>Prevotella</i> spp.	-	6	8	11	3	28
<i>Fusobacterium</i> spp.	-	1	2	-	1	4
<i>Bilophila</i> spp.	-	1	-	2	-	3
<i>Peptococcus</i> spp./ <i>Peptostreptococcus</i> spp.	5	11	21	29	17	83
<i>Veillonella</i> spp.	-	-	-	-	1	1
<i>Propionibacterium</i> spp.	-	2	-	1	2	5
<i>Clostridium</i> spp.	-	-	1	-	-	1

cuales 320 (54%) fueron positivos. Estas 320 muestras positivas correspondieron a 309 episodios de apendicitis aguda. Se aislaron un total de 1.052 microorganismos, siendo 468 (45%) anaerobios estrictos representando el grupo *B. fragilis* el 67% de ellos. En orden decreciente le siguen *Peptococcus* spp./*Peptostreptococcus* spp. (18%), *Bacteroides* spp. (6%) y *Prevotella* spp (6%). Otros aislados: *Porphyromonas* spp., *Fusobacterium* spp., *Bilophila* spp., *Veillonella* spp., *Propionibacterium* spp. y *Clostridium* spp. constituyen el 4% (Tabla 1). Los cultivos mixtos con aislamiento de microorganismos aerobios y anaerobios constituyeron un 77% (245). Los aislados de enterobacterias, siendo *Escherichia coli* la más prevalente, constituyen los microorganismos aerobios predominantes. La tasa global de resistencia a gentamicina de *E. coli* es del 6% en el periodo 2007-2011.

De los 309 episodios de apendicitis aguda, 13 (4%) tuvieron aislamiento únicamente de microorganismos anaerobios, hallándose implicado en todos ellos el grupo *B. fragilis*. Cuatro episodios fueron calificados como apendicitis flemonosa y 1 episodio como apendicitis gangrenosa. En los restantes 8 casos se halló una perforación del apéndice con diagnóstico de peritonitis. Tres episodios de peritonitis requirieron ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. Dos pacientes tuvieron como complicación el desarrollo de abscesos. En 7 de los 13 episodios el grupo *B. fragilis* se aísla en forma monomicrobiana, 4 de estos casos fueron peritonitis agudas (Tabla 2).

La Tabla 3 muestra los porcentajes de resistencia de los aislados anaerobios procedentes de exudados peritoneales procesados en el periodo 2007-2010. La Tabla 4 presenta los porcentajes de resistencia de los aislados anaerobios procedentes de exudados peritoneales procesados en el año 2011. La Tabla 5 muestra los porcentajes de resistencia global (periodo 2007-2010) y de resistencia anual de los aislados del grupo *B. fragilis*.

**TABLA 2.** Pacientes con aislamiento exclusivamente de microorganismos anaerobios procedentes de exudados peritoneales (periodo 2007-2011).

Pacientes	Aislados	Tipo de apendicitis
1	<i>Bacteroides fragilis</i>	Perforación: peritonitis
2	<i>Bacteroides fragilis</i> <i>Bacteroides</i> spp. <i>Peptococcus</i> spp./ <i>Peptostreptococcus</i> spp.	Perforación: peritonitis
3	<i>Bacteroides fragilis</i>	Perforación: peritonitis
4	<i>Bacteroides fragilis</i>	Flemonosa
5	<i>Bacteroides fragilis</i> <i>Peptococcus</i> spp./ <i>Peptostreptococcus</i> spp.	Perforación
6	<i>Bacteroides fragilis</i> <i>Peptococcus</i> spp./ <i>Peptostreptococcus</i> spp.	Perforación: peritonitis
7	<i>Bacteroides fragilis</i> <i>Bacteroides</i> spp.	Flemonosa
8	<i>Bacteroides fragilis</i>	Gangrenosa
9	<i>Bacteroides fragilis</i>	Perforación: peritonitis
10	<i>Bacteroides fragilis</i>	Flemonosa
11	<i>Bacteroides fragilis</i> <i>Prevotella</i> spp. <i>Peptococcus</i> spp./ <i>Peptostreptococcus</i> spp.	Flemonosa
12	<i>Bacteroides fragilis</i>	Perforación: peritonitis
13	<i>Bacteroides fragilis</i> <i>Bacteroides</i> spp. <i>Peptococcus</i> spp./ <i>Peptostreptococcus</i> spp.	Perforación: peritonitis

## DISCUSIÓN

Los microorganismos anaerobios constituyen una causa frecuente de infecciones bacterianas de origen endógeno. Brook<sup>(6)</sup> presenta una serie exclusivamente pediátrica (274

pacientes), de carácter multicéntrico y durante un periodo de 16 años (1974-1990), en la que revisan la implicación de *Bacteroides* spp. en infecciones de diferente naturaleza. En dicho estudio el grupo *B. fragilis* se aísla en cultivo puro en 21 pacientes de los cuales 3 tenían un diagnóstico de apéndice perforada con bacteriemia secundaria. Este trabajo pone de manifiesto la trascendencia de *Bacteroides* spp. en varias infecciones pediátricas, especialmente prevalente en peritonitis, abscesos, neumonía por aspiración y bacteriemia. En nuestro estudio el grupo *B. fragilis* es el aislado anaerobio más frecuente implicado en apendicitis aguda con gran diferencia respecto a otros microorganismos anaerobios e incluso superior en magnitud a *Escherichia coli* que es el más prevalente (302 cepas) entre los aislados aerobios en este estudio (datos no publicados). Aunque las especies del género *Bacteroides* son habitualmente comensales del tracto gastrointestinal, pueden ser responsables de infecciones con una morbilidad y mortalidad significativa. En miembros del grupo *B. fragilis*, es conocida la patogenicidad asociada a potentes determinantes de virulencia tales como la presencia de una cápsula polisacárida asociada a la formación de abscesos que, de no ser tratados, pueden fistulizarse o romperse causando bacteriemia e infección diseminada<sup>(7)</sup>. En el presente estudio, 2 pacientes (caso 6 en el año 2008 y caso 7 en el año 2009, Tabla 2) con aislados del grupo *B. fragilis* implicados respectivamente en peritonitis y en apendicitis aguda flemonosa, desarrollaron abscesos si bien el cultivo en ambos casos resultó estéril. El perfil de sensibilidad antibiótica de los *B. fragilis* aislados de los exudados peritoneales fue resistencia a cefoxitina y clindamicina en un caso 6 y sensible a todos los antibióticos considerados en el caso 7. Uno de estos pacientes (caso 7) padecía como enfermedad de base un linfoma de Burkitt. En el trabajo de Brook<sup>(6)</sup>, el 53% de los pacientes tenían condiciones predisponentes o subyacentes: enfermedades oncológicas (21%) o inmunodeficiencias (18%), entre otras. En nuestro trabajo, 11 de los 13 casos con aislamiento solo de microorganismos anaerobios correspondieron a individuos con infección intraabdominal complicada de adquisición comunitaria de los cuales 7

**TABLA 3.** Porcentajes de resistencia de los aislados anaerobios procedentes de exudados peritoneales (periodo 2007-2010).

	N	PEN	AMC	FOX	IMI	CLI	C	MTZ
<i>Bacteroides fragilis</i>	248	248 (100%)	11 (4%)	48 (19%)	3 (0,4%)	118 (48%)	7 (3%)	2 (1%)
<i>Bacteroides</i> spp.	22	2 (9%)		1 (5%)		3 (14%)		
<i>Peptococcus</i> spp./ <i>Peptostreptococcus</i> spp.	66	6 (9%)				4 (6%)	2 (3%)	29 (44%)
<i>Prevotella</i> spp.	25	8 (32%)				3 (12%)		
<i>Porphyromonas</i> spp.	1	1 (100%)						1 (100%)
<i>Fusobacterium</i> spp.	4	2 (50%)						
<i>Clostridium</i> spp.	1	1 (100%)						

PEN: penicilina, AMC: amoxicilina/ácido clavulánico, FOX: cefoxitina, IMI: imipenem, CLI: clindamicina, C: cloranfenicol, MTZ: metronidazol



TABLA 4. Porcentajes de resistencia de los aislados anaerobios procedentes de exudados peritoneales (2011).

	N	PEN	AMC	FOX	IMI	CLI	C	MTZ
<i>Bacteroides fragilis</i>	65	65 (100%)	2 (3%)	4 (6%)	2 (3%)	21 (32%)	1 (2%)	5 (8%)
<i>Bacteroides</i> spp.	4		1 (25%)			1 (25%)	1 (25%)	
<i>Peptococcus</i> spp./ <i>Peptostreptococcus</i> spp.	17					2 (12%)	2 (12%)	6 (35%)
<i>Prevotella</i> spp.	3	2 (67%)			1 (33%)	1 (33%)		1 (33%)
<i>Porphyromonas</i> spp.	3	3 (100%)				2 (67%)		
<i>Fusobacterium</i> spp.	1							

PEN: penicilina, AMC: amoxicilinalácido clavulánico, FOX: cefoxitina, IMI: imipenem, CLI: clindamicina, C: cloranfenicol, MTZ: metronidazol.

TABLA 5. Porcentajes de resistencia global (periodo 2007-2010) y de resistencia anual de los aislados del grupo *B. fragilis* procedentes de exudados peritoneales.

	2007	2008	2009	2010	2007-2010	2011
N	37	68	66	77	248	65
Amoxicilina/Clavulánico	3 (8%)	-	4 (6%)	4 (5%)	11 (4%)	2 (3%)
Clindamicina	19 (51%)	35 (52%)	29 (44%)	35 (46%)	118 (48%)	21(32%)
Metronidazol	-	-	2 (3%)	-	2 (1%)	5 (8%)
Cloranfenicol	1 (3%)	-	6 (9%)	-	7 (3%)	1 (2%)
Imipenem	1 (3%)	-	-	-	1 (0,4%)	2 (3%)
Cefoxitina	10 (27%)	18 (27%)	9 (14%)	11 (14%)	84 (19%)	4 (6%)

presentaron apendicitis perforada. La literatura refiere una elevada incidencia de perforación entre niños pequeños con apendicitis<sup>(8)</sup>. Otros estudios<sup>(9)</sup> difieren, sin embargo, de lo comentado argumentando como causa un diagnóstico cada vez más precoz y un apropiado manejo inicial de la apendicitis aguda consistente en una corrección quirúrgica de la patología, drenaje del material purulento y administración de agentes antimicrobianos efectivos.

En este sentido, el tratamiento antibiótico de las infecciones bacterianas de origen endógeno es complicado por su naturaleza polimicrobiana y por la creciente resistencia a antimicrobianos. Este último hecho es particularmente cierto para los miembros del grupo *Bacteroides fragilis*<sup>(2)</sup>, especialmente a partir del reconocimiento de la transferencia *in vivo* e *in vitro* de resistencia antibiótica entre las especies del grupo<sup>(10,11)</sup>.

La administración de imipenem está recomendada en el tratamiento de las infecciones por anaerobios, particularmente en las infecciones intraabdominales, ya que los carbapenemes presentan elevada actividad frente a infecciones polimicrobianas incluyendo el grupo *B. fragilis*<sup>(12)</sup>. En nuestro estudio, la tasa de resistencia a imipenem de los aislados del grupo *B. fragilis* (0,4%) se halla en consonancia con la de otros trabajos<sup>(12,13)</sup>. Otros autores, como Fang y cols.<sup>(14)</sup>, comunican un porcentaje de resistencia a imipenem y metronidazol aún menor (0,27% y 0,14%, respectivamente). En dicho trabajo, uno de los aislados mostró además resistencia

simultánea a ambos antimicrobianos, un hallazgo que resulta inusual y que en el presente trabajo no encontramos. En nuestro estudio, también metronidazol se muestra como un agente eficaz con una tasa de resistencia del 1% (grupo *B. fragilis*). Todos los aislados de *Bacteroides* spp. y *Prevotella* spp. (2007-2010) fueron sensibles. Algunos autores<sup>(15,16)</sup> opinan, por el contrario, que la verdadera incidencia de la resistencia a metronidazol y carbapenemes está subestimada, identificándose hasta 5 genes *nim* en el grupo *B. fragilis* que confieren resistencia a metronidazol<sup>(1)</sup> o la presencia del gen *cfiA* que codifica una metalo β-lactamasa que hidroliza el imipenem<sup>(17)</sup>. En espera de estudios concluyentes, en términos generales los carbapenemes junto con metronidazol son los dos agentes antimicrobianos más activos frente al grupo *B. fragilis*<sup>(1,18,19)</sup>. Mención aparte requiere en nuestro estudio la falta de efectividad de metronidazol en el caso de los aislados de *Peptococcus* spp./*Peptostreptococcus* spp., y *Porphyromonas* spp., especialmente frente a estos últimos en los que el porcentaje de resistencia se eleva hasta el 100%.

Por otra parte, nuestro trabajo es un reflejo de la excelente actividad que muestra la combinación de un agente β-lactámico y un inhibidor de β-lactamasas frente a los aislados del grupo *B. fragilis*<sup>(18,20)</sup> de modo que solo 11 de las 248 cepas aisladas (2007-2010), todas ellas resistentes a penicilina, muestran también resistencia a esta asociación terapéutica. Respecto a los aislados de *Bacteroides* spp. y *Peptococcus* spp./*Peptostreptococcus* spp., los resultados

de nuestro estudio indican que la penicilina sigue siendo un tratamiento moderadamente eficaz pero no recomendable frente a *Prevotella* spp. e ineficaz para *Fusobacterium* spp. y *Porphyromonas* spp.

En un estudio prospectivo en el que se compara la sensibilidad antibiótica *in vitro* del grupo *B. fragilis* entre 1990 y 1996, Snyderman y cols.<sup>(18)</sup> alertan de un posible incremento en la tasa de resistencia a cefoxitina. En este sentido, Silva e Souza y cols.<sup>(21)</sup> en un trabajo sobre el perfil de la resistencia antibiótica de aislados de *B. fragilis* entre 1981-1988 y 1991-1998 también detectan un incremento de la CMI<sub>90</sub> para esta cefamicina de cuatro veces entre el primer y segundo periodo de estudio. En nuestra serie, el porcentaje global (2007-2010) de resistencia a cefoxitina de los aislados del grupo *B. fragilis* es del 19%. El régimen empírico frente a microorganismos anaerobios en apendicitis aguda utilizado en nuestro hospital consiste en la administración de cefoxitina. Este amplio uso de cefoxitina podría hacer pensar en un efecto de presión selectiva que cuestionaría su permanencia en nuestro protocolo de actuación terapéutica. Por otra parte, cuando se observa el porcentaje de aislados resistentes a cefoxitina por año el planteamiento anterior queda matizado, poniéndose de manifiesto una disminución del porcentaje de cepas resistentes, pasando de un 27% en 2007 a un 14% en 2010. La causa de este descenso es desconocida para nosotros. Independientemente de este hecho, una tasa global de resistencia del 19% en nuestra serie junto con la alerta comunicada por diversas publicaciones sobre un incremento generalizado de la resistencia a cefoxitina es motivo de reflexión acerca de la adecuación de su uso empírico en el tratamiento de las infecciones intraabdominales.

Por lo que respecta a la clindamicina, en el trabajo anteriormente mencionado, Snyderman y cols.<sup>(18)</sup> observaron un incremento significativo en el porcentaje de resistencia a este antibiótico. También Betriu y cols.<sup>(22)</sup>, en un estudio español entre 1997 y 2006, comunican cambios en el patrón de sensibilidad del grupo *B. fragilis* con especial mención a un incremento de la resistencia a clindamicina. En nuestro caso, la tasa global de resistencia a este antibiótico es elevada (48%) y, a diferencia de lo observado con la cefoxitina, la variación anual de su patrón de resistencia parece mantenerse estable en el periodo 2007-2010. En este caso, si bien la clindamicina no forma parte de la pauta empírica de la apendicitis aguda en nuestro centro, sería importante recomendar una limitación de su uso con la finalidad de conseguir una disminución de la presión selectiva sobre los aislados del grupo *B. fragilis*.

En conclusión y tomando como fundamento los perfiles de susceptibilidad antibiótica de nuestra serie, planteamos posibles alternativas al régimen empírico actual tales como el empleo de amoxicilina-ácido clavulánico o metronidazol.

La discusión de los resultados obtenidos en el año 2011 no puede hacerse conjuntamente con los procedentes del

resto de años considerados. Debe realizarse a la luz de la incorporación de nuevas galerías ATB ANA EU. En éstas las CMI establecidas para considerar resistencia por anaerobios estrictos a los diferentes antibióticos evaluados han variado. Esta modificación metodológica explica, al menos en parte, la reducción en el año 2011 de la tasa de resistencia de los aislados de *Bacteroides fragilis* frente a cefoxitina (6%) y clindamicina (32%) y la aparición de cepas resistentes frente metronidazol, cloranfenicol e imipenem que no se detectaban en 2010.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Rasmussen BA, Bush K, Tally FP. Antimicrobial resistance in anaerobes. Clin Infect Dis. 1997; 24(Suppl. 1): S110-20.
2. Hedberg M, Nord CE. ESCMID study group on antimicrobial resistance in anaerobic bacteria. Antimicrobial susceptibility of Bacteroides fragilis group isolates in Europe. Clin Microbiol Infect. 2003; 9: 475-88.
3. Wybo I, Piérard D, Verschraegen I, et al. Third belgian multi-centre survey of antibiotic susceptibility of anaerobic bacteria. J Antimicrob Chemother. 2007; 59: 132-9.
4. EUCAST breakpoints published on the EUCAST website on 2008 (www.eucast.org).
5. Cavallo JD, Chardon H, Chidiac C, et al. Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie. Recommandations 2008 (www.sfm.asso.fr).
6. Brook I. Bacteroides infections in children. J Med Microbiol. 1995; 43: 92-8.
7. Wesler HM. Bacteroides: the good, the bad, and the nitty-gritty. Clin Microbiol Rev. 2007; 20: 593-621.
8. Donnellan WL, Schafer JC. Acute and recurrent appendicitis. En: Donnellan WL, Burrington JD, Kimura K, Schaefer JC, White JJ, eds. Abdominal surgery of infancy and childhood. Vol. 2. Luxembourg: Harwood Academic Publishers; 1996. p. 45/1-5.
9. Newman N, Wattad E, Greenberg D, et al. Community-acquired complicated intra-abdominal infections in children hospitalized during 1995-2004 at a paediatric surgery department. Scand J Infect Dis. 2009; 41: 720-6.
10. Whittle G, Shoemaker NB, Salyers AA. The role of Bacteroides conjugative transposons in the dissemination of antibiotic resistance genes. Cell Mol Life Sci. 2002; 59: 2044-54.
11. Tally FP, Snyderman DR, Gorbach SL, et al. Plasmid-mediated, transferable resistance to clindamycin and erythromycin in Bacteroides fragilis. J Infect Dis. 1979; 139: 83-8.
12. Goldstein EJC, Snyderman DR. Intra-abdominal infections: review of the bacteriology, antimicrobial susceptibility and the role of ertapenem in their therapy. J Antimicrob Chemother. 2004; 53(S2): ii29-ii36.
13. Roh KH, Kim S, Kim Ch-K, et al. Resistance trends of Bacteroides fragilis group over an 8-year period, 1997-2004, in Korea. Korean J Lab Med. 2009; 29: 293-8.
14. Fang H, Edlund Ch, Zhang G, et al. Detection of imipenem-resistant and metronidazole-resistant Bacteroides fragilis group strains in fecal samples. Clin Microbiol Infect. 1999; 5: 753-8.
15. Brazier JS, Stubbs SLJ, Duerden BI. Metronidazole resistance among clinical isolates belonging to the Bacteroides fragilis

- group: time to be concerned? J Antimicrob Chemother. 1999; 44: 577-82.
16. Liu Ch-Y, Huang Y-T, Liao Ch-H, et al. Increasing trends in antimicrobial resistance among clinically important anaerobes and *Bacteroides fragilis* isolates causing nosocomial infections: emerging resistance to carbapenems. Antimicrob Agents Chemother. 2008; 52: 3161-8.
  17. SÓki J, Edwards R, Hedberg M, et al. Examination of *cfiA*-mediated carbapenem resistance in *Bacteroides fragilis* strains from a european antibiotic susceptibility survey. Int J Antimicrob Agents. 2006; 28: 497-502.
  18. Snyderman DR, Jacobus NV, McDermott LA, et al. Multicenter study of in vitro susceptibility of the *Bacteroides fragilis* group, 1995 to 1996, with comparison of resistance trends from 1990 to 1996. Antimicrob Agents Chemother. 1999; 43: 2417-22.
  19. Fang H, Edlund Ch, Hedberg M, et al. New findings in beta-lactam and metronidazole resistant *Bacteroides fragilis* group. Int J Antimicrob Agents. 2002; 19: 361-70.
  20. Appelbaum PC, Spangler SK, Jacobs MR. Susceptibilities of 394 *Bacteroides fragilis*, Non-*B. fragilis* group *Bacteroides* species, and *Fusobacterium* species to newer antimicrobial agents. Antimicrob Agents Chemother. 1991; 35: 1241-8.
  21. das Graças Silva e Souza W, Avelar KE, Antunes LC, et al. Resistance profile of *Bacteroides fragilis* isolated in Brazil. Do they shelter the *cfiA* gene? J Antimicrob Chemother. 2000; 45: 475-81.
  22. Betriu C, Culebras E, Gómez M, et al. Resistance trends of the *Bacteroides fragilis* group over a 10-year period, 1997 to 2006, in Madrid, Spain. Antimicrob Agents Chemother. 2008; 52: 2686-90.

# Neumatosis intestinal y aerobilia en recién nacida con sangre en heces

R. Romero Gil, M.L. Serrano Madrid, S. Ortiz Madinaveitia, A. Peña Busto, V. Recio Pascual, J.A. García Fernández, J.M. Galparsoro Arrate

*Servicio de Pediatría. Hospital Santa Bárbara. Soria.*

## RESUMEN

La neumatosis intestinal en el recién nacido es un signo que típicamente se asocia a la presencia de enterocolitis necrotizante. Presentamos el caso de una recién nacida que debutó con sangre en las deposiciones, aerobilia y neumatosis intestinal en colon izquierdo, sin distensión de asas, diagnosticándose de colitis alérgica en base a la clínica, laboratorio, imágenes y respuesta a tratamiento. La supresión de la proteína de la leche de vaca en la dieta de la madre y el complemento con un sustituto libre de esta proteína, llevó a la resolución del cuadro.

*Palabras clave:* Enterocolitis necrotizante; Neumatosis intestinal.

## ABSTRACT

Pneumatosis intestinalis in newly born infants constitutes a clinical manifestation greatly associated with the presence of necrotizing enterocolitis. We provide a newborn's case presenting with bloody stools, portal venous gas and left colon pneumatosis intestinalis, being diagnosed of allergic colitis based on clinical records, lab-tests, imaging and treatment responses. The suppression of cow's milk protein in the maternal diet and the replacement of milk by a substitute free from that protein led to the complete resolution.

*Key words:* Necrotizing enterocolitis; Pneumatosis intestinalis.

## CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de una recién nacida que inicia a los 10 días de vida emisión de sangre fresca mezclada con las deposiciones, sin vómitos, sin irritabilidad y con un estado general excelente, orexia conservada en todo momento. A la exploración física no muestra dolor abdominal aparente, no se aprecian signos de irritación peritoneal. Desde el nacimiento ha sido alimentada con leche materna, complementada en algunas tomas con leche de inicio. No ambiente epidémico familiar.

Parto a las 35<sup>5</sup> semanas. Peso recién nacida: 2.440 gramos. No precisó reanimación ni soporte respiratorio. Profilaxis antihemorrágica al nacimiento. No incompatibilidad de grupo ni Rh.

En el estudio realizado al ingreso: analítica con hemograma, hemostasia, bioquímica, reactantes de fase aguda: sin alteraciones. Coprocultivo negativo para virus, bacterias y parásitos. Sangre en heces positiva.

En un primer momento se realizó ecografía abdominal (con la intención de descartar patología quirúrgica urgente), apreciándose múltiples imágenes hiperecogénicas en hígado, sugestivas de aerobilia. No se apreciaron signos de patología obstructiva ni invaginación (Fig. 1).

En la radiografía abdominal realizada a continuación no se aprecian signos de obstrucción, pero sí llamativa neumatosis intestinal (Fig. 2) fundamentalmente en colon izquierdo, con escasa distensión abdominal.

Tras descartar cuadro quirúrgico y ante la sospecha de proctocolitis por proteínas de leche de vaca, se inicia alimentación con hidrolizado extenso de proteínas vacunas, con muy buena aceptación.

Las deposiciones sanguinolentas persistieron durante unos 4 días, permaneciendo la paciente con muy buen estado general, sin presentar vómitos y sin repercusión hematológica. El control radiológico objetivó la desaparición total de neumatosis intestinal.

El estudio complementario, con pruebas cutáneas y CAPs a proteínas de leche de vaca fue negativo, como era previ-

*Correspondencia:* Dra. Ruth Romero Gil. Servicio de Pediatría. Hospital Santa Bárbara. Paseo de Santa Bárbara, s/n. 42003 Soria.  
E-mail: rromerogil@hotmail.com  
Recibido: Septiembre 2012

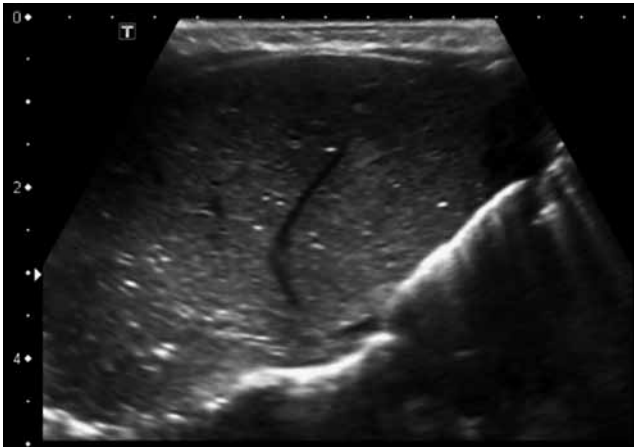


FIGURA 1. Ecografía: imágenes hiperecogénicas en zona hepática, sugestivas de aerobilia.

sible. En el tratamiento se mantuvo dieta sin proteínas de leche de vaca hasta el quinto mes de vida, reintroduciéndose posteriormente de forma paulatina, sin reaparición de la clínica. En la actualidad toma leche de continuación y se mantiene asintomática.

#### COMENTARIOS

Se define neumatosis intestinal como la presencia de gas intramural en cualquier localización del tracto gastrointestinal. Constituye un signo radiológico, no un diagnóstico<sup>(1,2)</sup>.

El gas en el sistema venoso portomesentérico es un hallazgo radiológico anormal, en el que se encuentra gas en las venas mesentéricas y/o en la vena porta. El hallazgo es debido al paso de aire desde el tracto digestivo al sistema venoso mesentérico

Ambos hallazgos radiológicos se encuentran en neonatos principalmente asociados a la enterocolitis necrotizante; sin embargo, la causa más frecuente de gas portomesentérico en este grupo de edad es la cateterización de la vena umbilical<sup>(3,4)</sup>.

La neumatosis en enterocolitis necrotizante afecta con mayor frecuencia el ciego (cuadrante inferior derecho abdominal) y habitualmente se asocia a distensión de asas, lo que contrasta con la afectación radiológica observada en nuestra paciente (al igual que en otras series publicadas<sup>5</sup>), que correspondió mayoritariamente a colon izquierdo y se presentó con signos de leve engrosamiento de paredes intestinales y escasa distensión intestinal.

La evaluación ecográfica permite detectar tempranamente este hallazgo, siendo al menos tan sensible como la radiografía para el despistaje de aire libre, habiéndose constituido como una excelente herramienta diagnóstica complementaria en la pesquisa de neumatosis, gas portal y estudio de las paredes intestinales<sup>(5,6)</sup>.



FIGURA 2. Extensa neumatosis en zona de colon izquierdo, sin distensión intestinal importante.

#### CONCLUSIONES

La neumatosis intestinal, fundamentalmente a nivel de colon izquierdo, se observa como signo radiológico en algunos pacientes con colitis alérgica, atribuible probablemente a un proceso inflamatorio no infeccioso que altere la permeabilidad de la pared y permita el escape de aire desde la mucosa<sup>(5)</sup>.

Así pues, debe considerarse la alergia a la proteína de la leche de vaca como posibilidad diagnóstica en todo recién nacido que presente rectorragia y neumatosis, en ausencia de abdomen agudo o infección.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Ho LM, Paulson EK, Thompson WM. Pneumatosis Intestinalis in the Adult: Benign to Life-Threatening causes. *AJR Am J Roentgenol.* 2007; 188: 1604-13.
2. Pear BL. Pneumatosis intestinalis: a review. *Radiology.* 1998; 207: 13-9.
3. Faberman RS, Mayo-Smith WW. Outcome of 17 patients with portal venous gas detected by CT. *AJR Am J Roentgenol.* 1997; 169: 1535-8.
4. Epelman M, Daneman A, Navarro O, et al. Necrotizing enterocolitis: review of state-of-the-art imaging findings with pathologic correlation. *Radiographics.* 2007; 27: 285-305.
5. Pose G, Arancibia ME, Soto G, et al. Neumatosis intestinal y alergia a las proteínas de leche de vaca. *Rev Chil Radiol.* 2008; 14: 68-72.
6. Merritt CR, Goldsmith JP, Sharp MJ. Sonographic detection of portalvenous gas in infants with necrotizing enterocolitis. *AJR Am J Roentgenol.* 1984; 143: 1059-62.

# Leucoencefalopatía posterior reversible en niño con cardiopatía congénita y estenosis traqueal

P. Enes, C. Pérez-Caballero, A. Coca, E. Álvarez, J.L. Vázquez

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

## RESUMEN

La leucoencefalopatía posterior reversible (LPR) es un síndrome clínico-radiológico, infrecuente en la edad pediátrica, que se caracteriza por una rápida instauración de cefalea, alteraciones visuales y del nivel de conciencia, hipertensión arterial y crisis convulsivas. Presentamos el caso de un paciente de 13 años con presentación atípica del cuadro y describimos la fisiopatología y las lesiones radiológicas, destacando el característico carácter reversible del cuadro y la importancia de la sospecha clínica y el diagnóstico precoz para el adecuado manejo de estos pacientes.

*Palabras clave:* Leucoencefalopatía; Alteración del nivel de conciencia; Edema cerebral vasogénico.

## ABSTRACT

Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS) is a clinical-radiological syndrome that is uncommon in the pediatric age. It is characterized by rapid onset of headache, visual and level of awareness alterations, high blood pressure and seizures. We present the case of a 13-year old male patient with atypical presentation of the picture. We describe the pathophysiology and radiological lesions, stressing the characteristic reversible character of the picture and the importance of the clinical suspicion and early diagnosis for the adequate management of these patients.

*Key words:* Leukoencephalopathy; Altered awareness level; Vasogenic cerebral edema.

*Correspondencia:* Dra. Patricia Enes Romero. Hospital Ramón y Cajal. Carretera de Colmenar km 9,100. 28034 Madrid.

*E-mail:* patrienes@msn.com

*Recibido:* Octubre 2012

REV ESP PEDIATR 2013; 69(2): 108-110

## INTRODUCCIÓN

La leucoencefalopatía posterior reversible (LPR) es un síndrome clínico-radiológico, infrecuente en la edad pediátrica, que agrupa entidades de distinta etiología. Se ha descrito en diferentes contextos clínicos, destacando la hipertensión intracraneal, el fallo renal y el uso de inmunosupresores<sup>(1)</sup>. Se caracteriza por una rápida instauración de cefalea, alteración del nivel de conciencia, problemas visuales y crisis convulsivas acompañándose, en el estudio de neuroimagen, de alteraciones de señal en sustancia blanca en las regiones parieto-occipitales<sup>(1)</sup>, pudiéndose afectar la sustancia gris y otras regiones cerebrales. Tanto los síntomas como las lesiones radiológicas suelen ser reversibles.

## CASO CLÍNICO

Varón de 11 años, natural de Kenia, diagnosticado de cardiopatía congénita: atresia tricúspide, estenosis pulmonar severa, CIA y TGA, al que se realizó un Glenn bidireccional dos meses antes. Al mes de la cirugía fue diagnosticado de dos estenosis traqueales, una cicatricial, de 5-6 mm, en 3º-4º anillo traqueal, y la otra, circunferencial, membranosa, de 4 mm, en 7º anillo traqueal; tratadas con electrocauterización, dilatación con bisel, aplicación de mitomicina C sobre la zona estenótica y corticoides sistémicos.

Ingresó, en esta ocasión, por dificultad respiratoria progresiva secundaria a reducción del calibre de la estenosis más alta, realizándose nueva dilatación traqueal e intensificándose el tratamiento con adrenalina y budesonida inhalada, heliox, corticoides sistémicos, precisando finalmente ventilación mecánica invasiva durante siete días.

A las veinticuatro horas tras extubación presentó episodio brusco de ceguera, disminución del nivel de conciencia, cefalea, bradicardia e hipotensión arterial. El paciente no presentó alteraciones iónicas, renales, hepáticas, ni procesos infecciosos<sup>(2)</sup> que justificasen dicha sintomatología.

Se realizó un electroencefalograma que mostró un intenso sufrimiento cortical, sin signos de actividad paroxística ni

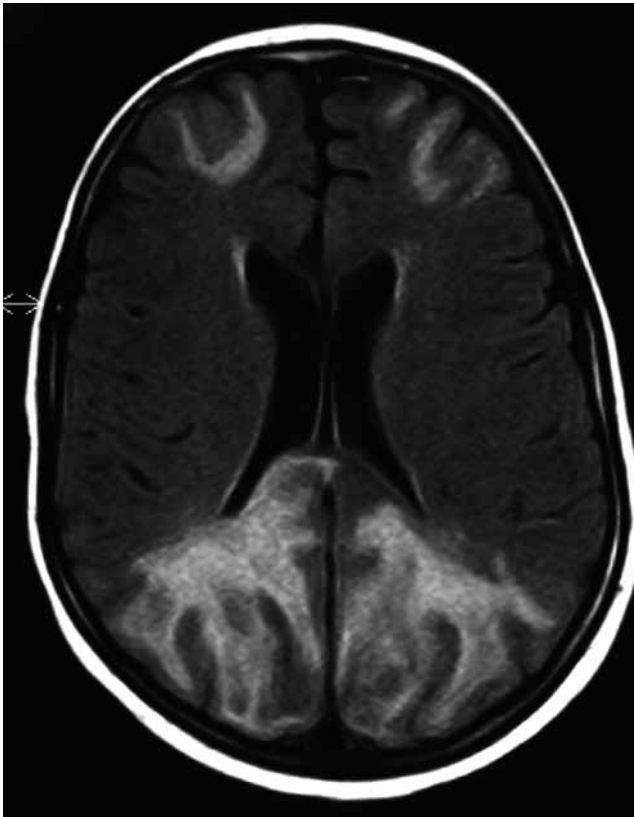


FIGURA 1. Secuencia FLAIR de RM craneal que muestra hiperintensidad subcortical en los mismos territorios, confirmando el diagnóstico de leucoencefalopatía posterior.



FIGURA 2. Secuencia FLAIR de RM craneal de control que muestra resolución de las lesiones de territorio anterior y remisión de las posteriores.

focal. La TC craneal evidenció varias lesiones hipodensas, bilaterales y simétricas, en sustancia blanca subcortical occipital y frontal, visualizándose en la convexidad frontal dos pequeñas imágenes hiperdensas en relación con sangrado agudo. Se realizó RM craneal confirmándose los hallazgos compatibles con leucoencefalopatía posterior reversible (Fig. 1).

A las 72 horas inicia una recuperación progresiva de la visión y del nivel de conciencia, persistiendo al alta una discromatopsia y una disimetría simétrica. Al mes, el paciente se encuentra asintomático, persistiendo en la RM de control áreas hipodensas, en menor extensión que las previas (Fig. 2).

## DISCUSIÓN

La LPR suele manifestarse como una encefalopatía de inicio agudo o subagudo, siendo las crisis convulsivas<sup>(3-6)</sup> y la hipertensión arterial<sup>(3,6)</sup> la clínica más frecuente al inicio del cuadro. En nuestro caso, puede considerarse una presentación atípica al no presentar dicha sintomatología.

La fisiopatología de la LPR no está completamente definida, aunque las lesiones podrían ser secundarias al desarrollo de edema cerebral<sup>(7)</sup>. Dos hipótesis explicarían el mecanismo del edema cerebral, en la primera el origen sería vasogénico, causado por extravasación de líquido al intersticio cerebral

debido a un fallo en los mecanismos de autorregulación del flujo sanguíneo cerebral, y en la segunda el origen sería citotóxico, causado por fármacos<sup>(4,7)</sup>. Los corticoides a dosis altas, el uso de anestésicos<sup>(7)</sup> y la hipoxia en el contexto de su cardiopatía compleja y de la estenosis traqueal pudieron ser factores claves en este paciente. El uso de corticoides ha sido considerado factor de riesgo en niños con patología renal<sup>(6-8)</sup> y en pacientes trasplantados que recibían tratamiento con fármacos causantes de LPR (tacrolimus o ciclosporina) pero no como factor aislado. Por otra parte, la cardiopatía congénita de nuestro paciente y su corrección quirúrgica condicionan una situación circulatoria peculiar, en la que la perfusión pulmonar depende del flujo a través de la derivación cavopulmonar, condicionada a su vez por las presiones vasculares en el territorio pulmonar. En el contexto de la estenosis traqueal y la consecuente alteración de la relación ventilación-perfusión pulmonar, la circulación a través de la derivación cavopulmonar pudo estar comprometida por aumento de las resistencias pulmonares y generar una alteración transitoria en el retorno venoso desde la cava superior, favoreciendo el edema vasogénico cerebral.

En nuestro caso, la afectación de regiones cerebrales anteriores puede considerarse un signo de gravedad, al postularse que dado que el sistema de la carótida interna posee mayor

inervación simpática que el vertebrobasilar, éste estaría más protegido por una mayor capacidad de autorregulación del flujo sanguíneo<sup>(1,5,7,9)</sup>. Otros datos de gravedad descritos previamente en la literatura serían la afectación de regiones corticosubcorticales<sup>(9)</sup>, la presencia de un foco hemorrágico en la TAC craneal y la posibilidad de citotoxicidad como mecanismo patogénico<sup>(10)</sup>.

Para concluir, destacar la posibilidad de presentación atípica en niños sin crisis convulsivas ni hipertensión arterial y, por tanto, la necesidad de considerar esta entidad con el fin de realizar un diagnóstico precoz que evite pruebas diagnósticas innecesarias, maniobras terapéuticas agresivas y tratamientos inadecuados.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Hinchey J, Chaves C, Appignani B, et al. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl Med.* 1996; 334: 494-500.
2. Bartynski WS, Boardman JF, Zeigler ZR, et al. Posterior reversible leukoencephalopathy syndrome in infection, sepsis and shock. *Am J Neuroradiol.* 2006; 27: 2179-90.
3. Gümüş H, Per H, Kumandas S, Yikilmaz A, et al. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome in childhood: report of nine cases and review of the literature. *Neurol Sci.* 2010; 31: 125-31.
4. Kwon S, Koo J, Lee S. Clinical spectrum of reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *Pediatr Neurol.* 2001; 24: 361-64.
5. Pavlakis SG, Frank Y, Chusid R. Hypertensive encephalopathy, reversible occipitoparietal encephalopathy, or reversible posterior leukoencephalopathy: Three names for an old syndrome. *J Child Neurol.* 1999; 14: 277-81.
6. Arroyo HA, Gañez LA, Fejerman N. Encefalopatía posterior reversible en la infancia. *Rev Neurol.* 2003; 37: 506-10.
7. López-García F, Amorós-Martínez F, Sempere AP. Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible. *Rev Neurol.* 2004; 38: 261-6.
8. Soylu A, Kavukcu S, Turkmen M, et al. Posterior leukoencephalopathy syndrome in poststreptococcal acute glomerulonephritis. *Pediatr Nephrol.* 2001; 16: 601-3.
9. Casey SO, Sampario RC, Michel E, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome: utility of fluid-attenuated inversion recovery MR imaging in the detection of cortical. *Am J Neuroradiol.* 2000; 21: 1199-206.
10. Covarrubias DJ, Luetmer PH, Campeur NG. Posterior reversible leukoencephalopathy syndrome: prognostic utility of quantitative diffusion-weight MR images. *Am J Neuroradiol.* 2002; 23: 1038-48.



# Varicela hemorrágica asociada a síndrome de distrés respiratorio agudo

J. Reina<sup>1</sup>, J.C. de Carlos<sup>2</sup>, E. Riera<sup>1</sup>, J. Hervás<sup>2</sup>

Unidad de Virología, <sup>1</sup>Servicio de Microbiología y <sup>2</sup>Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca.

## RESUMEN

Niño de 5 años de edad que ingresa en la UCI por insuficiencia respiratoria severa con el antecedente de una varicela clínica de 10 días de evolución. El paciente presentaba un mal estado general, palidez cutánea cérea generalizada, mala perfusión periférica y piel fría. Se observaron abundantes lesiones cutáneas vesiculosas hemorrágicas generalizadas. En la radiografía de tórax se observó condensación algodonosa del parénquima bilateral compatible con síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) y probable neumotorax derecho basal con derrame pleural. Los resultados microbiológicos fueron negativos salvo el aislamiento del virus varicela-zoster en el exudado de las lesiones cutáneas. Asimismo, la técnica de amplificación genómica (PCR) fue positiva para varicela-zoster en el aspirado traqueal y el derrame pleural. Al tercer día de su ingreso el paciente presentó un episodio brusco de hipotensión arterial, con sangrado activo por fosas nasales y boca y fallecimiento.

*Palabras clave:* Varicela; Neumonía; Síndrome de distrés respiratorio agudo.

## ABSTRACT

Children of 5 years old who is admitted to the ICU for severe respiratory failure with a history of clinical varicella with 10 days of evolution. The patient presented with malaise, generalized waxy pallor, poor peripheral perfusion and cold skin. There were plenty of vesicular skin lesions generalized bleeding. The chest radiograph showed bilateral condensation cottony parenchyma compatible with acute

respiratory distress syndrome (ARDS) and right pneumothorax with basal pleural effusion. The microbiological results were negative except the isolation of varicella-zoster virus in the exudate of the skin lesions. Likewise, the genomic amplification technique (PCR) was positive for varicella-zoster virus in tracheal aspirate and pleural effusion. On the third day of admission the patient presented a sudden episode of hypotension, with active bleeding from nose and mouth and died.

*Key words:* Varicella; Pneumonia; Acute respiratory distress syndrome.

## INTRODUCCIÓN

La varicela es una enfermedad exantemática generalizada causada por el virus varicela-zoster. Su alto índice de contagiosidad determina la aparición de brotes epidémicos comunitarios preferentemente en los meses de la primavera. En España, y de acuerdo con algún estudio epidemiológico realizado, el 90% de la población menor de 14 años presenta anticuerpos específicos frente a esta enfermedad<sup>(1)</sup>. En términos globales se calcula que en nuestro país se producen unos 300.000 casos anuales de varicela, de los cuales unos 3.000 requieren atención hospitalaria y entre 2-4 de los niños infectados fallecen por las complicaciones asociadas a la misma<sup>(2)</sup>.

En general la enfermedad se cura de forma espontánea sin presentar complicaciones. Sin embargo, aunque con baja frecuencia, algunos casos pueden complicarse y determinar una cierta morbilidad y mortalidad. Las principales complicaciones son las sobreinfecciones bacterianas de la piel (estafilococos y estreptococos), las neumonías, el síndrome de Reye, la encefalitis, la ataxia cerebelosa, la hepatitis y la artritis<sup>(3,4)</sup>.

La neumonía o neumonitis por varicela es la principal complicación en los pacientes adultos, sin embargo en la

*Correspondencia:* Dr. Jordi Reina. Unidad de Virología. Hospital Universitario Son Espases. Carretera de Valldemossa, 79. 07010 Palma de Mallorca.  
*E-mail:* jorge.reina@ssib.es  
*Recibido:* Noviembre 2012

población infantil su incidencia es mucho más baja. Por este motivo nos ha parecido interesante presentar un caso de varicela hemorrágica asociado a neumonía y distrés respiratorio.

## HISTORIA CLÍNICA

Niño de 5 años de edad que ingresa en la UCI procedente de otro hospital por insuficiencia respiratoria severa con el antecedente de una varicela clínica de 10 días de evolución.

El paciente era estudiado desde hace varios años por neuropediatría por cuadros de ataxia, microcefalia, astigmatismo y retraso en el desarrollo psicomotor, sin un diagnóstico etiológico definitivo. Presentaba antecedentes de asma y crisis de broncoespasmo en el último año, bronquiolitis de repetición y fue ingresado en 2010 por un cuadro de neumonía no filiado. No presentaba antecedentes familiares destacables y tenía el programa vacunal actualizado.

La enfermedad actual se inició hace 10 días con la aparición de lesiones de tipo vesiculares en el cuello. Las lesiones fueron extendiéndose progresivamente por todo el cuerpo sin que se asociara a un cuadro febril. El proceso se acompañaba de un cuadro catarral con dificultad respiratoria leve-moderada, en tratamiento con broncodilatadores y antibióticos de forma intermitente. Al quinto día de iniciado el proceso, se produjo un incremento súbito de las lesiones cutáneas junto con la aparición de fiebre e incremento de la dificultad respiratoria. En las 72 horas previas al ingreso en la UCI presenta decaimiento, con rechazo de la ingesta y fiebre persistente, por lo que acude a urgencias de otro hospital, en el que se le diagnostica una varicela complicada. Se inicia tratamiento con aciclovir, cefotaxima y broncodilatador. El empeoramiento respiratorio progresivo, con taquipnea (frecuencia respiratoria 60-70), distrés y aumento de las necesidades de oxígeno, determina su traslado a la UCI de nuestro hospital.

Durante el traslado presentó bradicardia severa hasta asistolia a pesar de la ventilación. En la radiografía de tórax se observó condensación algodonosa del parénquima bilateral compatible con síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) y probable neumotórax derecho basal con derrame pleural. Se realizaron maniobras de RCP avanzada durante 4 minutos, respondiendo tras 3 dosis de adrenalina, y recuperando el pulso.

Al ingreso en la UCI el paciente presentaba un mal estado general, palidez cutánea cérea generalizada, mala perfusión periférica y piel fría. Se observaron abundantes lesiones cutáneas vesiculosas hemorrágicas generalizadas por todo el cuerpo sin claro aspecto de sobreinfección bacteriana. Las exploraciones cardíaca, abdominal y neurológica eran normales.

En la analítica del ingreso destacaban 10.590 leucocitos/ $\mu$ l (4,7% neutrófilos y 52,1% linfocitos), hematocrito de 35,8% y 101.000 plaquetas/ $\mu$ l. El líquido pleural muestra-

ba una glucosa de 198 mg/dl, unas proteínas de 30,2 g/L y unos hematíes de 13.120/mcl. Se detectó coagulopatía (TP 43% y PTTA 48 segundos), pautándose vitamina K; posteriormente se complicó con trombopenia, por lo que se administraron transfusiones sanguíneas. Se tomaron hemocultivos, muestras del líquido pleural, aspirado traqueal y nasofaríngeo, frotis de las lesiones cutáneas y orina para antígeno de neumococo.

Al tercer día de su ingreso en la UCI presentó un episodio brusco de hipotensión arterial, con sangrado activo por fosas nasales y boca. El paciente no respondió a las maniobras ni a los tratamientos intensivos, desarrollando bradicardia progresiva y desaturación secundarias a hipotensión refractaria y parada cardiorespiratoria. Se inició RCP avanzada, a pesar de lo cual no se obtuvo respuesta clínica, persistiendo la bradicardia extrema sin pulso, hasta llegar a asistolia, siendo definitivamente *exitus*.

Los resultados microbiológicos fueron negativos salvo el aislamiento del virus varicela-zoster en el exudado de las lesiones cutáneas. Asimismo, la técnica de amplificación genómica (PCR) fue positiva para el virus varicela-zoster en el aspirado traqueal y el derrame pleural.

Con estos resultados se estableció el diagnóstico de varicela hemorrágica complicada con neumonía varicelosa y síndrome de distrés respiratorio agudo con resultado de fallecimiento del paciente.

## COMENTARIOS

Tal y como se ha mencionado, la neumonía causada por el virus de la varicela en la población infantil es una complicación poco frecuente, aunque se han comunicado porcentajes del 7-25% de los pacientes ingresados por esta enfermedad<sup>(5)</sup>. En un estudio reciente realizado en nuestro entorno geográfico, se observó que el 8% de los niños hospitalizados por varicela presentaban neumonía. Sin embargo, de todos ellos sólo un caso (5,8%) fue diagnosticado de neumonía por varicela; el resto fueron considerados como neumonías bacterianas<sup>(6)</sup>. Con ello se obtiene una tasa de 0,3 casos de neumonía varicelosa por cada 10.000 casos de varicela clínica. Este único caso fue diagnosticado por las imágenes radiológicas (infiltrados reticulares/nodulares) en un cuadro exantemático compatible con varicela.

En el caso actual, el diagnóstico etiológico se realizó mediante la amplificación genómica (PCR) en el aspirado traqueal y derrame pleural, confirmado de forma inequívoca la relación entre el exantema y la patología respiratoria. En la mayoría de estudios el diagnóstico de neumonía se realiza sólo por las imágenes radiológicas o por su asociación coincidente con el exantema variceloso. En el estudio de Cameron y cols. se utilizan técnicas serológicas y de biología molecular para confirmar las complicaciones asociadas a la varicela. De este modo establecen que la neumonía se presenta en el 15,9% de los pacientes ingresados y que el 2,6% fallecen

por las diferentes complicaciones de la varicela. Dada la gravedad del proceso neumónico debe iniciarse de forma inmediata tratamiento con aciclovir<sup>(7)</sup>.

En la mayoría de casos con complicaciones asociadas a la varicela no existen patologías de base previas que pudieran favorecer la aparición de las mismas. En nuestro caso los antecedentes de otras patologías respiratorias, especialmente asma, podrían haber favorecido la infección viral del tracto respiratorio. Se ha propuesto la posibilidad de que algunas cepas víricas presentaran una mayor virulencia, pero no se ha podido demostrar de una forma definitiva<sup>(7)</sup>. Por ello debería intentar aislarse la cepa o el amplificado del virus varicela para intentar realizarse estudios genéticos de las mismas.

Aunque las complicaciones asociadas a la varicela no son muy frecuentes, debería pensarse en ellas cuando el paciente no evoluciona adecuadamente o se agravan síntomas de afectación orgánica. La posible vacunación frente al virus de la varicela podría eliminar parte de las complicaciones y los fallecimientos asociados a esta enfermedad tan prevalente.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Amela Heras C, Pachon del Amo I. Estudio seroepidemiológico: situación de las enfermedades vacunables en España. Instituto de Salud Carlos III, Madrid. Disponible en: <http://www.isciii.es/hdocs/centros/epidemiologia/pdf>.
2. Salleras L, Pujals JM, Salleras M. Vacuna antivariela-zoster. En: Salleras L (ed). Vacunaciones preventivas (2ª ed). Barcelona: Masson; 2003. p. 311-30.
3. Wharton M. The epidemiology of varicella-zoster virus infection. *Infect Dis Clin North Am.* 1996; 10; 571-81.
4. La Russa P. Clinical manifestations of varicella. En: Arvin AM, Gershon AA (eds). *Varicella-zoster virus.* Cambridge: Cambridge University Press; 2000. p. 206-19.
5. Piqueras Arenas AI, Otero Reigada MC, Perez-Tamarit D, et al. Hospitalizations for varicella in the Hospital Infantil La Fe, Valencia, Spain, 2001-2004. *An Pediatr (Barc).* 2005; 63: 120-4.
6. Hervas D, Henales V, Yeste S, et al. How frequent is varicella-associated pneumonia in children?. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2011; 30: 435-7.
7. Cameron JC, Allan G, Johnston F, et al. Severe complications of chickenpox in hospitalised children in the UK and Ireland. *Arch Dis Child.* 2007; 92: 1051-2.

# Determinación de la edad ósea en menores extranjeros no acompañados, mediante métodos de imagen

F.A. Prada Belver<sup>1</sup>, J.M. Abadal Villayandre<sup>2</sup>, J.M. Huesca Melón<sup>3</sup>, J. García Pérez<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Médico Foniatra, <sup>3</sup>Técnico en Informática. Centro de 1ª Acogida de Protección Hortaleza. Madrid. <sup>2</sup>Doctor especialista en Radiología. Clínica de Radiodiagnóstico Abadal. Madrid. <sup>4</sup>Unidad de Pediatría Social. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid.

## RESUMEN

El estudio de la edad ósea ha sido siempre motivo de controversia. Desde el año 2000, en Europa se han sentado las bases para realizar estudios de la edad ósea gracias a las recomendaciones del AGFAD. En esta investigación se realiza una correlación clínico-radiológica en los menores extranjeros no-acompañados (MENA) para demostrar que son necesarios al menos tres estudios radiológicos para poder establecer en base al estudio radiológico la edad cronológica de los indocumentados y ofrecer la protección exclusivamente a los menores de edad.

*Palabras clave:* Edad ósea; Menores de edad; Métodos de imagen.

## ABSTRACT

The study of bone age has always been cause for controversy. Since the year 2000 in Europe, the bases have been established to study bone age thanks to the AGFAD recommendations. In this research, a clinical-radiological correlation has been made in unaccompanied foreign minors to demonstrate that at least three X-ray studies are needed to be able to establish the chronological age based on the radiological study of the undocumented subjects and to offer the protection exclusively to the underaged.

*Key words:* Bone age; Underaged; Imaging Methods.

---

*Correspondencia:* Dr. Jesús García Pérez. Unidad de Pediatría Social. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Av. Menéndez Pelayo, 65. 28009 Madrid  
*E-mail:* jgarciap.hnjs@salud.madrid.org  
*Recibido:* Noviembre 2012

REV ESP PEDIATR 2013; 69(2): 114-119

## INTRODUCCIÓN

La afluencia de menores extranjeros no acompañados (MENA) a España desde la década de los 90 ha hecho necesario que a todos los menores indocumentados ingresados en el Centro de 1ª Acogida de Protección Hortaleza a partir del año 2006, les realicemos un estudio de la edad ósea obtenida por métodos radiológicos para atribuirle una determinada edad cronológica, hecho este que nos permite ubicarlos por debajo o por encima de los 18 años. Los inmigrantes que están por debajo de la mayoría de edad, permanecerán en la red de protección y aquellos en los que su edad cronológica estén por encima de los 18 años, abandonarán la protección que por Ley el estado español ofrece a los menores de edad<sup>(1)</sup>.

En nuestra investigación hemos tenido en cuenta las recomendaciones del grupo multidisciplinario AGFAD, grupo de estudio sobre estimación forense de la edad de la Asociación Alemana de Medicina Forense<sup>(2-4)</sup>, así como también los trabajos de Garamendi y cols.<sup>(5,6)</sup>.

Desde un punto de vista ético, varios autores han planteado la disyuntiva sobre si los supuestos menores inmigrantes indocumentados pueden o no ser sometidos a pruebas radiológicas y, en caso afirmativo, cuáles de entre ellos deben ser sometidos a las mismas<sup>(7,8)</sup>. En nuestro centro, siempre le hemos dado la información previa (en su lengua materna a todos los menores a través de la mediadora intercultural) al estudio radiológico y ésta ha de ser consentida por ellos<sup>(9)</sup>.

En situaciones como ésta se hace necesaria la aplicación del método científico y los métodos de imagen para poder filiar con una edad cronológica a los menores. El Proceso de Maduración sólo se puede valorar sobre la base de la osificación. Los patrones de osificación de varios elementos esqueléticos son los que se usan para establecer la edad ósea<sup>(10)</sup>. Sólo la edad ósea es el único indicador del desarrollo válido desde el nacimiento hasta la madurez.

El presente estudio pretende presentar las conclusiones de una investigación realizada entre el Centro de 1ª Acogida de

Protección Hortaleza y la Clínica Abadal en la Comunidad de Madrid durante los años 2006-2009, en la que se ha hecho una correlación clínica y radiológica de los menores extranjeros no acompañados que por sus características antropométricas nos hicieron pensar que eran mayores de edad.

## MATERIAL Y MÉTODOS

En nuestra investigación se ha hecho una correlación clínico- radiológica a cada uno de los 168 menores seleccionados en el Centro de 1ª Acogida de Protección Hortaleza durante los años 2006-2009, el criterio de selección se ha llevado a cabo por la doctora del centro y ha sido: estudiar radiológicamente a todos los MENA que por sus características antropométricas nos hicieron pensar que fuesen mayores de dieciocho años y también a aquellos que, a pesar de tener un pasaporte con una minoría de edad, por sus características físicas, hemos pensado que son mayores.

A todos las/los seleccionados se les practicó un examen físico detallado que incluía: medidas antropométricas, descripción de los caracteres sexuales secundarios siguiendo los estadios de Tanner<sup>(11)</sup>, la tipología de Kretschmer<sup>(12)</sup> y descartando los factores socioeconómicos que influyen en la nutrición y las condiciones higiénico-sanitarias que influyen en la maduración ósea<sup>(13)</sup>, para posteriormente previo consentimiento informado realizado en su lengua materna, enviarlos a la Clínica Abadal.

El radiólogo puede ser requerido para la práctica de un estudio radiológico y emisión de un informe de determinación de la edad ósea a instancias del poder judicial, por motivos de que un sujeto esté inmerso en un proceso de enjuiciamiento penal o en el caso que nos ocupa solicitado por el Instituto Madrileño del Menor y la Familia para determinar la edad ósea de los menores inmigrantes.

El estudio radiológico debe cumplir unos criterios de calidad de imagen y debe ir acompañado de un informe, que tiene como objeto determinar de una manera aproximada la edad ósea del individuo. Posteriormente, un médico coordinador, habitualmente un médico forense, realizará un informe definitivo a partir de todos los estudios radiológicos, exploración física y factores étnicos, higiénicos y de salud del individuo, que pudieran crear variabilidad entre la edad cronológica y la edad ósea. No obstante, es importante recordar que el informe emitido por el radiólogo representa una prueba pericial y que puede requerir validación en un juzgado.

A continuación relacionamos los tres estudios radiológicos realizados en nuestro trabajo y enumeramos otros métodos de imagen que por su relevancia nos parece interesante detallar.

– *Radiografía de la mano izquierda*, se valoró mediante el método de Greulich-Pyle TW2-RUS. La radiografía de la muñeca como método para diagnóstico de la edad de un individuo se basa en el estudio del grado de maduración ósea de los huesos del carpo. Dependiendo de dicho

grado de maduración, podemos atribuir al individuo en estudio una u otra edad. Existen varios métodos para realizar estas determinaciones.

– *Método del atlas de Greulich y Pyle*. Es un método descriptivo en el que se compara la radiografía del indocumentado con una serie de radiografías estándares clasificadas por edad y sexo, incluidas en el atlas. La descripción de determinados hallazgos radiográficos en los distintos patrones modelo permite establecer una edad ósea que corresponda a un determinado estándar o una edad intermedia entre dos estándares sucesivos. El atlas está elaborado sobre una población de 1.000 norteamericanos, de raza blanca, de clase medio-alta entre los años 1931-1942. Existen otros atlas con semejante método más recientes, como el de Thieman Nitz, elaborado a partir de individuos caucásicos en los años 70. Ambos atlas presentan unas desviaciones estándar entre 0,2 y 1,2 años dependiendo del intervalo de edad estudiado<sup>(14,15)</sup>.

– *Método numérico de Tanner Whitehouse (TW2-RUS)*: es un método numérico de asignación de puntos en función del grado de maduración de cada núcleo de osificación (8 a 9 estadios). Sumando los puntos se obtiene la maduración esquelética con mayor fundamento matemático y con una precisión de mes a mes.

Tanner y cols. describieron tres métodos de maduración ósea, utilizando la mano y muñeca: carpo (emplea solamente los 7 núcleos del carpo); RUS (13 núcleos: radio, cúbito y los huesos cortos de la mano); y 20 huesos (los 7 del carpo más los 13 del RUS), siendo el RUS el más empleado. Este método fue estandarizado originalmente a través de una muestra de niños británicos, saludables, seleccionados durante la década de los años 50, y ha sido ampliamente utilizado a nivel mundial<sup>(16)</sup>.

En nuestras/os menores estudiados, en los que desconocemos su edad, estamos utilizando la edad ósea obtenida por el estudio radiológico para atribuirle una determinada edad cronológica, por lo que en nuestro estudio ambos términos se hacen sinónimos.

## Radiografía de cresta ilíaca

En cuanto a la radiografía de cresta ilíaca, test de Risser, es una técnica radiológica utilizada en clínica para medir el grado de fusión del núcleo apofisario del hueso ilíaco. La clasificación de Risser, se basa en dividir la cresta ilíaca en cuatro cuartos y es la siguiente:

- 1 + la apófisis del ilíaco se ha osificado en la cuarta parte, 25%.
- 2 + la apófisis se ha osificado en el 50 por ciento.
- 3 + la apófisis ha recorrido el 75 por ciento.
- 4 + la apófisis ha llegado a la espina ilíaca postero superior (100%).
- 5 + la apófisis se ha fusionado completamente con la cresta ilíaca.

Cuando se encuentra un signo de Risser 5 +, se entiende que ha terminado o se ha detenido el crecimiento del esqueleto. La terminación de la osificación ocurre aproximadamente entre los 16 y 17 años en los varones y los 14 y 15 años de edad en las mujeres<sup>(18)</sup>.

### Radiografía dental panorámica

La radiografía dental panorámica u ortopantomografía proporciona en una sola imagen una evaluación global del desarrollo y maduración de todas las piezas dentarias. Este método valora el grado de calcificación de los siete dientes de la hemiarcada mandibular izquierda, excluyendo el tercer molar, a partir de registros radiográficos.

Se establecen 8 estadios de maduración en cada diente (A a H), desde el inicio de la calcificación de la corona hasta el cierre apical de la raíz. Se atribuye a cada diente un estadio de formación, que se convierte en una puntuación, en función del sexo, siguiendo la misma técnica matemática utilizada para la valoración de la maduración esquelética por el método de Tanner-Whitehouse. Se suman las puntuaciones de los siete dientes, obteniendo la denominada puntuación de madurez dentaria en una escala de 0 a 100, que se transforma, en edad dentaria. El método tiene el inconveniente de que no incluye la valoración de los terceros molares, por lo que sólo puede ser utilizado para edades preadolescentes.

### Estimación de la edad a partir del tercer molar

A partir de la adolescencia, el tercer molar es el único marcador de desarrollo óseo. Este está sujeto a una gran variabilidad de procesos (agenesias, extracciones, enfermedades apicales) y presenta una secuencia más irregular en su maduración y, al contrario que en el resto de la dentición, su aparición es más precoz en el sexo masculino.

De los múltiples métodos de evaluación, es el de *los estadios de Demirjian* el que presenta mayor grado de aceptación. Distintos estudios concluyen que el estadio "H" de Demirjian indica, con una probabilidad superior al 90%, que el individuo ha alcanzado la mayoría de edad, independientemente del origen étnico, sexo o molar evaluado. Inversamente, si el estadio del tercer molar se encuentra comprendido entre el estadio A y D, la probabilidad de que el sujeto sea menor de edad es del 84-90%<sup>(19)</sup>.

### Radiografía/TAC de clavícula

En relación a este método, sólo lo hemos empleado de manera puntual en tres menores, solicitados por orden judicial, por tal motivo lo describiremos a continuación.

La clavícula tiene la particularidad de presentar un proceso de osificación mixto intramembranoso y endocranal en período adulto, constituyendo el hueso largo que más tardíamente finaliza su proceso de osificación. Por esta razón la AGFAD recomienda su uso como indicador de edad entre 18 y 21 años.

Se debe intentar realizar una radiografía localizada de los dos epífisis proximales de las clavículas con procesado óseo, en lugar de realizar una radiografía de tórax, con el fin de limitar la radiación y adquirir una imagen de mayor calidad. Algunos autores han empleado TAC, RM o ecografía, para aumentar la calidad de la imagen, evitando la superposición de contornos óseos o para reducir la exposición a radiación.

Para su clasificación se emplean los 5 estadios propuestos por Schmeling y se les asigna una edad ósea en función del estadio y del sexo<sup>(20)</sup>.

Distintas series han puesto de manifiesto que ningún individuo con grado 4 o 5 de Schmeling ha presentado una edad cronológica menor de 19 años, por lo que esta prueba es de utilidad y complementaria, cuando resulta dudosa la asignación de la mayoría de edad<sup>(21-23)</sup>.

### Otras pruebas radiológicas

Otros autores han empleado distintos métodos de valoración de la edad ósea en otras regiones anatómicas, como codo<sup>(24)</sup>, columna cervical<sup>(25,26)</sup>, pie<sup>(27)</sup>, rodilla<sup>(28)</sup>, pelvis<sup>(29)</sup>, hueso hioides<sup>(30)</sup> y costillas<sup>(31)</sup>.

### Radiación

La exposición a los rayos X en el marco de las exploraciones radiológicas necesarias para el cálculo forense de la edad.

De acuerdo con el 25 de la ordenanza sobre la radiología, por regla general sólo es posible utilizar las radiaciones de rayos X en relación con la ejecución de la medicina terapéutica o de la odontología. Excepción son los "casos admitidos o previstos por ley".

Los exámenes radiológicos para el diagnóstico forense de la edad no se realizan por indicación médica, a menos que exista un convenio entre el sistema de protección, fiscalía y el especialista en radiología, como en el caso que nos ocupa.

En el marco de un cálculo de edad por motivos de enjuiciamiento penal, el 81<sup>a</sup> del Código Penal puede utilizarse como base jurídica del poder promulgar los exámenes radiológicos. Condición indispensable para ello es que no exista perjuicio alguno para la salud del acusado. En base a ello se ha discutido la exposición a los rayos X a través de los exámenes radiológicos realizados en vista a un posible riesgo para la salud.

La dosis de radiación efectiva asciende, para el examen radiológico de la mano, a 0,1 microSievert ( $\mu\text{Sv}$ )<sup>(32)</sup>, para una ortopantomografía 26  $\mu\text{Sv}$ <sup>(33)</sup>, para un examen radiológico convencional de la clavícula a 220  $\mu\text{Sv}$  y para una TAC de la clavícula 600  $\mu\text{Sv}$ <sup>(34)</sup>.

Como comparativa de la dosis de radiación recibida por el sujeto, si se le practica una radiografía de la mano, la dosis de radiación recibida podría ser equivalente a la radiación natural recibida en una estancia de 15 días en la montaña a 2.000 metros de altura. En el caso de una ortopantomo-

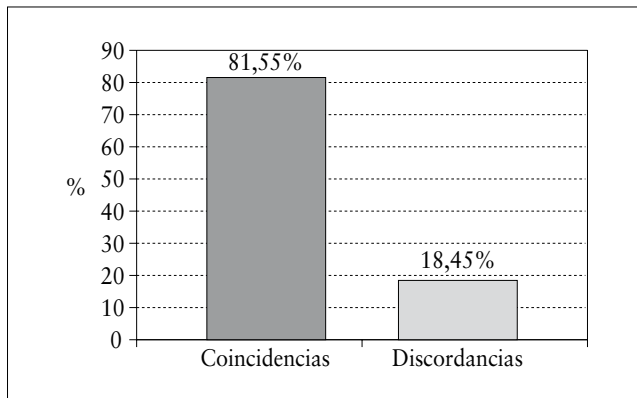


FIGURA 1. Coincidencias y discordancias.

grafía, equivaldría a una estancia de 1 mes en las mismas condiciones.

**Grado de error de los métodos de imagen e implicaciones legales. Error intra-interobservador. Variabilidad intraobservador**

Inherente a la lectura radiológica que puede suponer una diferencia de entre  $\pm 0,5$  a  $\pm 0,74$  años, con intervalos de confianza del 95%, según las distintas series<sup>(35,36)</sup>.

En cuanto a la variabilidad interobservador, puede lógicamente ser mayor y verse magnificada en función de la experiencia del lector. En distintos estudios se han comunicado diferencias que podrían alcanzar hasta  $\pm 1,2$  años<sup>(37,38)</sup>.

En relación a los distintos métodos, que analizan el desarrollo de la mano, no se han demostrado diferencias estadísticamente significativas en su variabilidad, siendo ambos (GP y TW2) igual de reproducibles en su aplicación.

La única diferencia entre ambos es una mayor tendencia lineal del método de TW2, a determinar mayor edad ósea. Diversos autores han podido cuantificar esta diferencia mediante la formula  $TW2 = 0,92 GP + 1,1$ <sup>(39,40)</sup>.

El registro y tratamiento de datos cualitativos, cuantitativos y de filiación ha sido realizado con la herramienta ofimática de base de datos Microsoft Office Access 2003 SP2 (Microsoft Corporation 1992-2003) facilitada por la Agencia de Informática y Comunicación de la Comunidad de Madrid (ICM) instaurada en el 2003, en el Centro de Primera Acogida de Protección Hortaleza.

Para la ejecución de los test estadísticos se utilizó el paquete estadístico SPSS (Statistical Package for Social Sciences) versión 15.0 (SPSS Inc. 1989-2006), facilitado por la Agencia de Informática y Comunicación de la Comunidad de Madrid (ICM).

El estudio de la edad ósea se realizó mediante el índice de Kappa ya que las técnicas empleadas por los observadores para llegar a un juicio de valor son distintas.

En los test estadísticos se adoptó nivel crítico en  $p < 0,005$ .

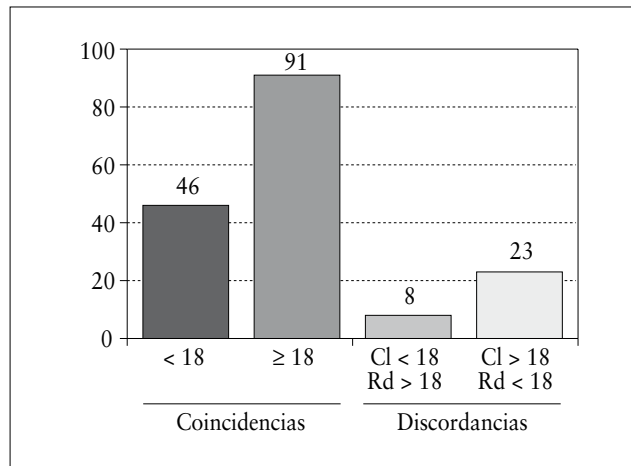


FIGURA 2. Correlación clínico-radiológica.

**RESULTADOS**

En la Figura 1, estudio de la edad ósea coincidencias y discordancias de los 168 menores extranjeros no acompañados (MENA) estudiados, encontramos 81,55% coincidencias entre el diagnóstico clínico y el hallazgo radiológico, y 18,45% discordancias.

En la Figura 2 se muestran los tipos de coincidencias y discordancias.

La correlación entre el Juicio Clínico y el Juicio Radiológico se muestra en la Tabla 1.

Según los valores estándar manejados en bioestadística, la valoración del índice Kappa para este estudio nos da una fuerza de concordancia que corresponde a un valor K de 0,606, dentro del intervalo 0,61-0,80, la cual es buena<sup>(41)</sup> (Tabla 2).

Numerosos estadistas afirman que cuando las técnicas empleadas por los observadores para llegar a un juicio de valor son distintas, se debe aumentar en 0,1 el índice resultante en k. En dicho caso este estudio pasaría a tener un índice de 0,706 y una fuerza de concordancia Buena, situada en la mitad de su intervalo de valoración. No obstante, para la mayor parte de las situaciones se dice que acuerdos que oscilen entre 0,4 y 0,75 son aceptables.

El nivel de significación aproximada, como se puede comprobar en la Tabla de contingencia, ha sido inferior a 0,05, lo cual hace rechazar la hipótesis que nos dice que las coincidencias mostradas por los resultados hayan sido debido al azar.

**DISCUSIÓN**

El estudio realizado a los 168 menores no acompañados sobre la edad ósea, de los cuales fueron 159 chicos y 9 chicas, se ha llevado a cabo en la Clínica Abadal con la intención de conocer con criterios objetivos la edad cronológica más probable.

En esta investigación hemos querido demostrar que, a pesar de la experiencia clínica por parte de la médica del centro, el diagnóstico clínico coincidió con el radiológico

TABLA 1.

A. Tabla de contingencia entre juicio clínico y juicio radiológico

		Radiológico		Total
		Menor	Mayor	
Clínico	Menor	46	8	54
	Mayor	23	91	114
Total		69	99	168

B. Medidas simétricas

		Valor	Error típ. asint. <sup>a</sup>	T aproximada <sup>b</sup>	Sig. aprox.
Medida de acuerdo	Kappa	0,606	0,062	7,999	0,000
Nº de casos válidos		168			

<sup>a</sup>Asumiendo la hipótesis alternativa. <sup>b</sup>Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

en un 81,55%, pero quedó un 18,45% de discordancias, es decir, se necesita verificar al menos con tres pruebas radiológicas el estado de maduración ósea del adolescente para ubicarlo en una edad cronológica.

Hemos encontrado que, comparando las coincidencias y discordancias entre la población marroquí y el resto de África, no existen prácticamente diferencias.

Conocemos que el número de menores inmigrantes indocumentados es muy notable y en ocasiones los servicios de protección en las Comunidades Autónomas españolas están desbordados. En el caso que nos atañe, en la Comunidad de Madrid se está llevando a cabo, desde el 16 de octubre del 2006, un análisis clínico radiológico que pretende, con la aplicación de tres métodos: el método de Greulich-Pyle/TW2-RUS, el Test de Risser y el Método de Demirjian, establecer o no la mayoría de edad de estos adolescentes.

La concordancia entre dos observadores o jueces es el grado de acuerdo que existe entre ellos respecto a una determinada cuestión.

En Ciencias de la Salud, el estadístico de concordancia más utilizado es el índice Kappa, éste mide la proporción de acuerdo, teniendo en cuenta las coincidencias debidas al azar.

Otros autores<sup>(42)</sup> han clasificado la bondad de la concordancia en función del valor del índice Kappa (Tabla 2).

Como en el estudio de significación de la gran mayoría de estadísticos, cuando se realiza el análisis con el estadístico Kappa, para que el nivel de coincidencia entre dos jueces observadores no sea debido al azar, dicho nivel de significación debe ser inferior al 0,05, lo cual hace rechazar la hipótesis que nos dice que las coincidencias han sido por dicho azar. El índice Kappa nos da un valor entre 0,606 y 0,706, por tanto una fuerza de concordancia Buena.

TABLA 2. Valoración del Índice Kappa

Valor de k	Fuerza de la concordancia
< 0,20	Pobre
0,21 – 0,40	Débil
0,41 – 0,60	Moderada
0,61 – 0,80	Buena
0,81 – 1	Muy buena

Altman DG. *Practical statistics for medical research*. New York: Chapman and Hall; 1991.

BIBLIOGRAFÍA

- Ley orgánica 5/2000, de 12 de enero. Ley que regula la Responsabilidad Penal de los menores. BOE (nº 11 de 13 de enero de 2000).
- Schmeling A, Olze A, Resinger W, et al. Age estimation of living people undergoing criminal proceedings. *Lancet*. 2001; 358: 89-90.
- Schmeling A, Geserick G, Kaatsch HJ et al. Recommendations for age determinations of living probands in criminal procedures. *Anthropol Anz*. 2001; 59: 87-91.
- Study Group of Forensic Age Estimation of the German Association of Forensic Medicine (2001). Guidelines for age estimation in living individuals in criminal proceedings. Disponible en: [http://www.charite.de/rechts-medizin/agfad/empfehlung\\_1.htm](http://www.charite.de/rechts-medizin/agfad/empfehlung_1.htm). Versión en español: <http://www.justizia.net/ivml>.
- Garamendi PM, Botella MC, Alemán I, et al. Fusión de la epífisis esternal de la clavícula en relación con la edad. Aplicaciones en la estimación forense de la edad. *Cuad Med Forense*. 2007; 13: 143-56.
- Garamendi PM, Landa MI. Estimación forense de la edad en torno a 18 años. Revisión bibliográfica. *Cuad Med Forense*. 2003; 31: 13-24.
- Ritz-Timme S, Cattaneo C, Collins MJ, et al. Age estimation: the state of the art in relation to the specific demands of forensic practise. *Int J Legal Med*. 2000; 113: 129-36.
- Van Ree CJ, Schulpen TW. Ethical shortcomings of skeletal age determination to establish minority for single young asylum seekers. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2001; 145: 229-33.
- Jung H. The radiation risks from x-ray studies for age assessment in criminal proceedings. *Rofu Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr*. 2000; 172: 553-6.
- Faini E. Indicadores de maduración esquelética. Edad ósea, dental y morfológica. *Rev Cuban Ortod*. 1988; 13: 121-5.
- Tanner JM. Evolución de la vida sexual en la mujer. Disponible en: <http://www.portalesmedicos.com/Evolución-de-la-vida-sexual-de-la-mujer>.
- Kretschmer E. Constitución y carácter. Citado por Clásicos de Psiquiatría. *Rev Psiquiatr Fac Med Bar*. 2002; 29: 39-42.
- Schmeling A, Resinger W, Loreck D, et al. Effects of ethnicity on skeletal maturation: consequences for forensic age estimation. *Int J Legal Med*. 2000; 113: 253-8.
- Greulich WW, Pyle SI. *Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist*. Stanford, CA: Stanford University Press; 1959.
- Schmeling A, Baumann U, Schmidt K, et al. Reference data for the Thiermann-Nitz method of assessing skeletal age for



- the purpose of forensic age estimation. *Int J Legal Med.* 2006; 120: 1-4.
16. Tanner J, Whitehouse R, Healy M. A new system for estimating skeletal maturity from the hand and wrist, with standards derives from a study of 2,600 healthy British children. Paris: Centre International de l'Enfance; 1962.
  17. Tanner J, Oshman D, Bahhage F, et al. Tanner-Whitehouse bone age references values for North American children. *J Pediatr.* 1997; 131: 34-40.
  18. Muñoz GJ. Atlas de mediciones radiográficas en ortopedia y traumatología. México D.F.: Interamericana; 2005.
  19. Mincer HH, Harris EF, Berryman HE. The ABFO study of third molar development and its use as and indicator of chronological age. *J Forensic Sci.* 1993; 38: 379-90.
  20. Schmeling A, Schultz R, Reisinger W, et al. Studies on the time frame for ossification of the medial clavicular epiphyseal cartilage in conventional radiography. *Int J Leg Med.* 2004; 118: 5-8.
  21. Schulze D, Rother U, Fuhrmann A, et al. Correlation of age and ossification of the medial clavicular epiphysis using computed tomography. *Forensic Sci Int.* 2006; 158: 184-9.
  22. Kreitner KF, Schweden FJ, Riepert T, et al. Bone age determination based on the study of the medial extremity of the clavicle. *Eur Radiol.* 1998; 8: 1116-22.
  23. Richel S. Der Stellenwert verschiedener röntgenologischer kriterien in der Panoramaschichtaufnahme sowie der medialen Claviculaepiphyse im Rahmen von Altersbestimmugen. Dissertation. Universität Hamburg; 2005.
  24. Schwedewie H, Braselman A, Willich E, et al. The determination of bone age in the elbow as compared to the hand. A study in 390 children. *Rev Interam Radiol.* 1979; 4: 11-7.
  25. Chang HP, Liao CH, Yang YH, et al. Correlation of cervical vertebrae maturation hand-wrist maturation in children. *Kaoshiung J Med Sci.* 2001; 17: 29-35.
  26. San Roman P, Palma JC, Oteo MD, et al. Skeletal maturation determined by cervical vertebrae development. *Eur J Orthod.* 2002; 24: 303-11.
  27. Whitaker JM, Rousseau L, Williams T, et al. Scoring system for estimating age in the foot skeleton. *Am J Phys Anthropol.* 2002; 118: 385-92.
  28. Jiménez Castellanos J, Catalina Herrera CJ, et al. Estudio intersexual y comparative de la maduración ósea del esqueleto de la rodilla en niños y niñas españolas. *Arch Esp Morf.* 1997; 1: 45-9.
  29. Risser JC. The iliac epiphysis: an invaluable sign in the management of scoliosis. *Clin Orthop.* 1958; 11: 111-8.
  30. O'Halloran RL, Lundt JK. Age and ossification of the hyoid bone: forensic implications. *J Forensic Sci.* 1987; 32: 1655-9.
  31. Barchilon V, Hershkovitz I, Rotschild BM, et al. Factors affecting the rate and pattern of the first costal cartilage. *Am J Forensic Med Pathol.* 1996; 17: 239-47.
  32. Okkalides D, Fotakis M. Patient effective dose resulting from radiographic examinations. *Br J Radiol.* 1994; 67: 564-72.
  33. Frederiksen NL, Benson BW, Sokolowski TW. Effective dose and risk assessment from film tomography used for dental implant diagnostics. *Dentomaxillofac Radiol.* 1994; 23: 123-7.
  34. Jurik AG, Jensen LC, Hansen J. Radiation dose by spiral CT and conventional tomography of the sternoclavicular joints and the manubrium sterni. *Skeletal Radiol.* 1996; 25: 467-70.
  35. Acheson RM, Vicencio JH, Fowler GB. Studies in the reliability of assessing skeletal maturity from X rays. *Greulich-Pyle atlas and Tanner-Whitehouse methods contrasted.* *Hum Biol.* 1966; 38: 204-18.
  36. Tanner JM, Whitehouse RH, Marshall WA, et al. Assessment of skeletal maturity and prediction of adult height (TW2 method). New York: Academic Press; 1975.
  37. Hansman CF, Maresh MM. A longitudinal study of skeletal maturation. *Arch Dis Child.* 1961; 101: 305-21.
  38. Johnson GF, Dorst JP, Kuhn JP, et al. Reliability of skeletal age assessment. *AJR Rad Ther Nucl Med.* 1973; 118: 320-7.
  39. Milner GR, Levick RK, Kay R. Assessment of bone age: a comparison of the Greulich and Pyle, and the Tanner and Whitehouse methods. *Clinical Radiology.* 1986; 37: 119-21.
  40. Bucker JMH. Comparing of system of estimating skeletal age. *Arch Dis Child.* 1977; 52: 667-8.
  41. Altman DG. Practical statistics for medical research. New York: Chapman and Hall; 1991.
  42. Landis JR, Koch GG. An application of hierarchical kappa-type statistics in the assessment of majority agreement among multiple observers. *Biometrics.* 1977; 33: 363-74.

## MARZO/ABRIL 2013

**Del 9 al 10 de marzo de 2013**

IV Congreso sobre el síndrome 5P- y enfermedades raras  
*Madrid*

**Del 16 al 17 de marzo de 2013**

Inaugural Asia Pacific Paediatric Sleep Conference  
*Bangkok, Tailandia*

**23 de marzo de 2013**

I Jornada de Actualización en Errores innatos del  
Metabolismo: Estado del Arte  
*Cali, Colombia*

**Del 12 al 14 de abril de 2013**

9<sup>th</sup> International Course on Pediatric Pulmonology -  
ICPP 9  
*Juan les Pins, Francia*

**Del 13 al 15 de abril de 2013**

7<sup>th</sup> Annual Update in Paediatric Emergencies  
*Noosa. Queensland, Australia*

**Del 19 al 20 de abril de 2013**

XIII Simposio Internacional de Alergia y Neumología  
Pediátrica  
*Cartagena, Colombia*

**Del 25 al 27 de abril de 2013**

18<sup>o</sup> Reunión de la Sociedad Española de Urgencias de  
Pediatria (SEUP)  
*Granada*

**Del 25 al 28 de abril de 2013**

XII Congreso Internacional de Pediatría del Colegio de  
Pediatría de N.L. A.C. y XIV Congreso Nacional de  
Pediatría CONAPEME 2013  
*Monterrey, Nuevo León, México*

**Del 7 al 8 de mayo de 2013**

Pediatric intensive care course  
*Jeddah, Arabia Saudí*

**Del 6 al 9 de junio de 2013**

4<sup>th</sup> World Congress on ADHD From Childhood to Adult  
Disease  
*Milan, Italia*

**Del 6 al 8 de junio de 2013**

Neonatal Pharmacology 2013  
*La Jolla, CA, Estados Unidos*

**Del 12 al 14 de junio de 2013**

13<sup>o</sup> Curso de Cardiología Pediátrica - 6<sup>o</sup> Curso de  
Cardiopatías Congénitas del Adulto  
*Barcelona, España*

**Del 22 al 26 de junio de 2013**

EAACI - WAO World Allergy & Asthma Congress 2013  
*Milan, Italia*

**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*



# PEDIATRÍA Y ENFERMEDADES RARAS

## Es difícil diagnosticar una mucopolisacaridosis



# Mucopolisacaridosis en Pediatría General

L. Aldámiz-Echevarría, F. Andrade

Unidad de Metabolismo. Hospital Universitario Cruces. Barakaldo. Bizkaia, España

### Presentación

Las enfermedades lisosomales son un grupo de trastornos metabólicos hereditarios caracterizados por el acúmulo de sustancias de depósito en los lisosomas debido a un trastorno en la actividad de una hidrolasa o proteína necesaria para el normal funcionamiento de los lisosomas. Muchas de ellas forman parte de las llamadas encefalopatías heredodegenerativas, ya que afectan predominantemente al sistema nervioso central, y su curso natural, una vez se inician, es progresivo y, eventualmente, incapacitante o letal. Aunque son congénitas, la sintomatología clínica puede aparecer a distintas edades, desde el periodo de lactante a la vida adulta, con un amplio espectro de síntomas. El diagnóstico de estas enfermedades es clave, ya que algunas son tratables y, en muchos casos, se puede ofrecer consejo genético a las familias.

Uno de los grupos más importantes de enfermedades lisosomales son las mucopolisacaridosis (MPS). A principios del siglo XX, se describieron los primeros casos con características clínicas de mucopolisacaridosis. En 1917, el Dr. Hunter, médico del ejército canadiense, publicó el caso de dos hermanos varones de 8 y 10 años de edad que resultaron padecer una MPS II. Dos años más tarde, la Dra. Hurler

Tabla I. Clasificación de las MPS en función del enzima deficitario y el GAG acumulado

Tipo	Nº OMIM	Región cromosómica	Gen	Proteína	GAG acumulado
MPS I H	607014	4p16.3	IDUA	$\alpha$ -1-iduronidasa	DS, HS
MPS I S	607016	4p16.3	IDUA	$\alpha$ -1-iduronidasa	DS, HS
MPS I HS	607015	4p16.3	IDUA	$\alpha$ -1-iduronidasa	DS, HS
MPS II	607016	Xq28	IDS	Iduronato-2-sulfatasa	DS, HS
MPS III-A	252900	17q25.3	SGSH	Heparán sulfato-sulfatasa	HS
MPS III-B	252920	17q21	NAGLU	N-acetil-glucosaminidasa	HS
MPS III-C	252930	8p11.1	HGSNAT	Ac-CoA: $\alpha$ -glucosaminidasa N-acetiltransferasa	HS
MPS III-D	252940	12q4	GNS	N-acetil-glucosamina 6-sulfatasa	HS
MPS IV-A	253000	16q24.3	GALNS	Galactosamina-6-sulfato-sulfatasa	KS, C6S
MPS IV-B	253010	3p21.33	GLBI	$\beta$ -galactosidasa	KS
MPS VI	253200	5q11-13	ARSB	Arilsulfatasa B	DS
MPS VII	253220	7q21.11	GUSB	$\beta$ -glucuronidasa	DS, HS, C46S
MPS IX	601492	3p21.3-p21.2	HYAL1	Hialuronidasa I	Hialuronano

DS: dermatán sulfato; HS: heparán sulfato; KS: keratán sulfato; C6S: condroitín 6-sulfato; C46S: condroitín 4,6-sulfato.

de Munich, pediatra, publicó varios casos de lactantes de ambos sexos que eran "jorobados, oligofrénicos y con opacidad corneal", siendo la primera descripción de MPS I.

Las MPS son trastornos de depósito lisosomal crónicos, multisistémicos y

progresivos, causados por deficiencia de los enzimas que degradan los mucopolisacáridos o glucosaminoglicanos (GAGs). Los GAGs son productos de la degradación celular de los proteoglicanos, que constituyen las formas macromoleculares de los

Tabla II. Manifestaciones clínicas generales en las diferentes MPS

	I	II	III	IV	VI	VII
Rasgos faciales	++	++	(+)		(+)	+
Disostosis	++	(+)	(+)	+	+	+
Organomelia	+	+	(+)	(+)	+	+
Retraso mental	++	++	++			+
Hidrops fetalis				+		+
Opacidad corneal	++			(+)	++	+
Afec. cardíaca	+	+		(+)	+	(+)

GAGs en la matriz extracelular. Los principales proteoglicanos degradados en los lisosomas celulares son el dermatán sulfato, heparán sulfato, keratán sulfato y condroitín sulfato en cuyas vías catabólicas participan los enzimas cuya deficiencia da lugar a las distintas MPS<sup>(1)</sup>.

La aproximación diagnóstica en las MPS se basa en la sospecha clínica, los exámenes radiológicos y la determinación de GAG en la orina (excepto en la MPS IX). Actualmente se acepta la existencia de siete tipos de MPS, de los cuales tres presentan varios subtipos clínicos y, en todos ellos, se conoce el enzima deficitario en cada enfermedad, y su genética (Tabla I). La prevalencia de las MPS en conjunto se estima en 1/22.500 individuos<sup>(2)</sup>.

### Clínica general

Una degeneración crónica y progresiva sin exacerbaciones ni remisiones es la característica principal de la clínica de las MPS, que son enfermedades difíciles de detectar en el recién nacido, salvo que existan antecedentes familiares.

Los niños afectados son generalmente normales al nacer y la enfermedad se diagnostica cuando el fenotipo progresa con el tiempo. Las manifestaciones clínicas suelen ser multisistémicas (Tabla II), con afectación del sistema nervioso central (deficiencia mental, síndrome del túnel carpiano, trastorno del aprendizaje), sistema esquelético (baja talla, disostosis múltiple), cardiovascular (miocardiopatía, hipertensión arterial), digestivo (hepatoesplenomegalia, hernias inguinales umbilical), ocular (opacidad corneal,

pérdida de visión) y piel (infiltración dérmica de los productos acumulados), que provoca la tosquedad de los rasgos faciales en los individuos afectados<sup>(3)</sup>.

La variabilidad en la presentación de las manifestaciones clínicas dificulta la sospecha clínica, sobre todo en las formas atenuadas, y retrasa su diagnóstico.

Entre las manifestaciones clínicas que son más características en las MPS son:

- Síndrome dismórfico en forma de un “fenotipo Hurler” (aspecto facial toscó, con prominencia frontal, cejas pobladas, nariz corta con raíz nasal hundida y narinas antevertidas, labios gruesos y lengua prominente) en MPS I, MPS II y MPS VI (Fig. 1).
- Dificultades de aprendizaje, trastornos de comportamiento y demencia (MPS III).
- Displasia ósea grave (MPS IV)<sup>(4)</sup>.

### Diagnóstico

El primer paso para confirmar el diagnóstico clínico de sospecha de una MPS es el análisis cuantitativo de GAGs en orina<sup>(5)</sup>, lo que no permite incluir a cada paciente en los distintos subgrupos de cada enfermedad. Los test rápidos con orina son baratos y muy útiles como análisis inicial, aunque finalmente son necesarios estudios moleculares y enzimáticos específicos de cada forma de MPS, utilizando tejidos como piel (fibroblastos), o sangre (plasma o suero y leucocitos).

Respecto a la herencia, todos los subtipos se transmiten de forma au-

tosómica recesiva con un riesgo de recurrencia del 25%, excepto la MPS II, que se transmite de forma recesiva ligada al cromosoma X, por lo que afecta generalmente a varones, siendo las mujeres portadoras sanas<sup>(6)</sup>. Todas las familias deberían referirse a una consulta de consejo genético, donde se valorarán los posibles portadores y se dará información sobre la posibilidad de diagnóstico prenatal.

El diagnóstico prenatal es posible en todas las formas de MPS. El método aplicado a las células del líquido amniótico es similar al utilizado con fibroblastos. El largo tiempo empleado para cultivar y analizar las células amnióticas ha movido a los investigadores a desarrollar técnicas diagnósticas más rápidas. Así, la cuantificación de la actividad del enzima iduronato-sulfatasa en líquido amniótico sin células se emplea en el diagnóstico prenatal del síndrome de Hunter. El estudio de las vellosidades coriales también permite el diagnóstico prenatal aunque éste es más complicado porque algunos enzimas tienen unos niveles normales muy bajos en el corion.

Actualmente, el análisis mutacional es fundamental para la detección de portadores, ya que la naturaleza y tipo de mutación puede a veces tener un valor predictivo sobre el grado de afectación del feto. A causa de la heterogeneidad de las mutaciones en cada MPS, es necesario identificar el alelo mutado en la familia antes de proceder a la identificación de portadores.

### Tratamiento

Se dice que la terapia óptima es la combinación de tratamiento específico de la enfermedad (instaurado lo más rápidamente posible) y el sintomático no específico.

#### Tratamiento específico

A principios de los años 70 se iniciaron intentos terapéuticos en pacientes con MPS I y MPS II, cuyos efectos no duraban mucho. En 1981 se demostró en un lactante de 1 año con MPS I que el trasplante de médula ósea era una solución para la mejora física y bioquímica<sup>(7)</sup>. Desde entonces, cerca de 200 pacientes con MPS (prin-

cialmente MPS I) se han beneficiado del trasplante alogénico de médula ósea o, más recientemente, de células pluripotenciales. Los pacientes tratados adquieren una apariencia menos tosca, las córneas se aclaran, mejora la audición, se incrementa la movilidad articular y las visceromegalias desaparecen. Pero las anomalías esqueléticas y oftalmológicas persisten a pesar del tratamiento y no hay datos concluyentes de que éste mejore la función intelectual<sup>(8)</sup>.

Cabe destacar, que la edad recomendada para la práctica del trasplante es antes de que exista afectación grave, tanto somática como intelectual<sup>(9)</sup>. Pero aunque el trasplante de médula ósea es el único tratamiento efectivo universalmente aceptado, en los últimos años se dispone de un tratamiento con enzimas sustitutorias que han mostrado resultados prometedores en la MPS I, II y VI<sup>(10)</sup>.

Además del trasplante, el tratamiento de reemplazamiento enzimático sustitutorio (TES) (Laronidasa<sup>®</sup>) puede ser beneficioso en todas las formas clínicas de MPS I, y se considera de elección en las formas atenuadas, que no conllevan neurodegeneración<sup>(11)</sup>. Sin embargo, en las formas graves (MPS I H) sólo el trasplante de progenitores hematopoyéticos (médula ósea o células de cordón umbilical) puede frenar el deterioro cognitivo. Actualmente, se estima que la indicación de trasplante en MPS I H debería limitarse a niños menores de 2 años con cociente intelectual superior a 75<sup>(12,13)</sup>.

La terapia enzimática sustitutoria (Idursulfasa<sup>®</sup>) ha mostrado ser eficaz en el síndrome de Hunter, sin embargo, no atraviesa la barrera hemoencefálica y por tanto no mejora el deterioro neurológico progresivo de las formas graves<sup>(14,15)</sup>. Las series publicadas de trasplante de médula ósea en el síndrome de Hunter grave han mostrado poca mejoría en el funcionamiento del sistema nervioso central, por lo que es una opinión muy extendida no realizar trasplante de progenitores hematopoyéticos en estos pacientes<sup>(16)</sup>.

El trasplante de médula ósea en pacientes con síndrome de Maroteaux-

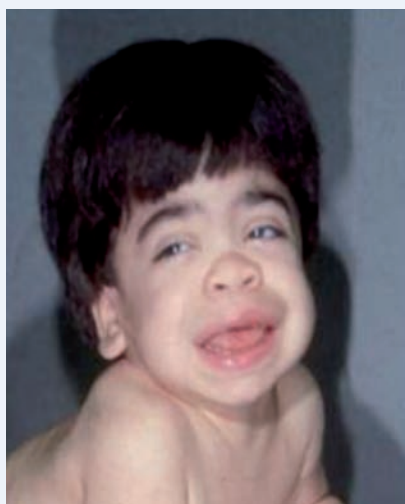


Figura 1. "Fenotipo Hurler" característico de las MPS I, II y VI (forma severa y atenuada, respectivamente).

Lamy resuelve las visceromegalias, estabiliza la función cardiopulmonar y mejora la agudeza visual y la movilidad articular<sup>(17)</sup> pero, en el momento actual, se prefiere la terapia enzimática sustitutoria (Galsulfase<sup>®</sup>), que parece segura y eficaz<sup>(18)</sup>.

Los resultados hasta el momento del trasplante de médula ósea en el síndrome de Sanfilippo (MPS III) muestran que no previene el deterioro neurológico<sup>(19)</sup>.

Actualmente está en fase de ensayo clínico en tratamiento específico mediante TES para la MPS IV. El trasplante de médula ósea no está indicado, dado el escaso impacto de este procedimiento sobre la enfermedad ósea.

#### Tratamiento sintomático

La opacidad corneal es muy frecuente y puede originar discapacidad visual, pero el trasplante de córnea no siempre ha sido curativo porque se asocian retinopatía, glaucoma o degeneración del nervio óptico.

La sordera suele ser mixta y puede atribuirse a la suma de otitis de repetición, deformidad de los osículos y anomalías en el oído interno. Los diábolos transtimpánicos son una forma de conseguir mejoría auditiva, aunque en muchos casos es precisa la implantación de prótesis auditivas.

En el síndrome de Morquio (MPS IV) existe una hiperlaxitud articular, y la cirugía para estabilizar la columna cervical es una medida preventiva mu-



Figura 2. Rigideces articulares características tanto en la forma grave como en la forma leve de la MPS II.

chas veces necesaria. En el resto de los pacientes con MPS la rigidez articular es uno de los principales problemas (Fig. 2). El comienzo de la rehabilitación debe ser precoz para evitar deformaciones permanentes.

Por otro lado, la obstrucción de la vía aérea es el resultado de la estrechez de la tráquea, el engrosamiento de las cuerdas vocales y de la lengua, que incluso pueden dar lugar a apneas del sueño. Algunos pacientes sufren adenoidectomía y tonsilectomía como medida paliativa, aunque no son siempre curativas.

Los problemas cardiovasculares se traducen en lesiones valvulares, miocardiopatía, hipertensión sistémica o

pulmonar, o enfermedad coronaria. Son importantes los controles periódicos de la función ventricular y ecocardiografía, y a veces han sido necesarias intervenciones quirúrgicas sustitutorias.

Respecto a la afectación del sistema nervioso central, la ventriculomegalia es muchas veces un hallazgo inesperado en pacientes con MPS. En general, estos pacientes presentan un retraso mental que se relaciona directamente con el grado de dilatación ventricular. Los pacientes que desarrollan una hidrocefalia sintomática precisan de una derivación ventrículo-peritoneal, que suele ser paliativa más que curativa. El tratamiento de la lesión del túnel carpiano es quirúrgica descompresiva.

Algunos pacientes con síndrome de Sanfilippo que padecen problemas de sueño, mejoran y con melatonina.

### Seguimiento

La determinación de los GAGs no sólo se emplea únicamente para la detección de una MPS, sino que se utilizan para evaluar la evolución de la enfermedad. Pero actualmente se emplean otros marcadores efectivos como el cofactor II de la heparina para inhibir la trombina (HCII-T), cuya elevación en sangre se debe al depósito de GAGs. Así, una vez que la protombina está activada, la formación de los complejos de HCII-T se incrementa en los diferentes tipos de MPS, dando idea del grado de acumulación que sufre cada paciente<sup>(20)</sup>.

El carácter progresivo de las MPS exige una evaluación continuada de su situación clínica, incluyendo principalmente visión, audición, movilidad articular, función cardiopulmonar, neurológica y nivel intelectual<sup>(6)</sup>.

## Fenotipos específicos

### Mucopolisacaridosis I

La MPS I es debida al déficit de  $\alpha$ -L-iduronidasa, que produce acúmulo de dermatán y heparán sulfato. El espectro fenotípico ha sido dividido en tres formas clínicas en base a la edad de presentación y la gravedad de la expresión clínica: el síndrome de Hurler, que es la forma más grave; el síndrome de Scheie, la forma más leve,

y una forma intermedia o síndrome de Hurler-Scheie. Otros autores prefieren diferenciar la MPS I en dos formas clínicas o subgrupos: síndrome de Hurler y la forma atenuada. Los estudios moleculares de pacientes y familias afectadas han permitido identificar más de 120 mutaciones en el gen de la  $\alpha$ -L-iduronidasa<sup>(21)</sup>.

En el síndrome de Hurler (MPS I H), que fue tomado durante mucho tiempo como prototipo de MPS, es una forma muy grave y de progresión rápida. Los recién nacidos presentan un fenotipo normal aunque, en ocasiones, pueden tener hernias umbilicales o inguinales. Los síntomas comienzan en el primer año de vida, con obstrucción respiratoria, secreción nasal persistente, infecciones recurrentes de vías respiratorias superiores y oídos, hernias abdominales y, a veces, cifosis o giba de la columna toracolumbar.

El diagnóstico suele realizarse entre los 6 meses y los 2 años de vida, cuando la evolución permite observar las primeras manifestaciones clínicas como la facies "hurleroide" característica con rasgos toscos, frente prominente y lengua grande. La hepatoesplenomegalia les produce un abdomen muy prominente, deformidades en extremidades con contracturas articulares.

Existe una limitación articular y retraso estatural ya que, a partir del primer año de vida, se enaltece el crecimiento superando raramente los 120 cm de talla final. El retraso psicomotor se hace patente en el segundo año de vida y es profundo unido a un deterioro progresivo en las funciones motoras adquiridas, con ausencia casi total del lenguaje, unida a un retraso mental progresivo. La hipoacusia y sordera mixta son frecuentes, así como los episodios de infecciones respiratorias con producción de abundantes secreciones que pueden dificultar la respiración. La opacidad corneal también suele iniciarse durante el primer año de vida.

Las alteraciones esqueléticas conocidas globalmente como disostosis múltiple se identifican en el estudio radiológico que incluye engrosamiento de huesos craneales, cierre prema-

turo de suturas, silla turca agrandada en forma de jota, clavículas cortas y engrosadas, deformidades en vértebras lumbares, cifoescoliosis, etc. En las manos y pies los huesos están acortados y ensanchados, dándoles un aspecto trapezoidal. La imagen cerebral puede evidenciar alteración de la sustancia blanca, atrofia cortical y dilatación ventricular.

La apnea obstructiva durante el sueño es otro hallazgo clínico relevante y suele requerir oxígeno domiciliario. Las anomalías cardíacas son frecuentes e incluyen disfunción valvular, engrosamiento miocárdico y estenosis coronaria. Con los años se puede producir insuficiencia coronaria y arritmias que, en ocasiones, han sido causa de muerte súbita en estos pacientes<sup>(6)</sup>.

En el síndrome de Scheie (MPS I S) los pacientes tienen una inteligencia y una estatura normales. Los síntomas no aparecen antes de los 5 años y consisten en: síndrome del túnel carpiano, anomalías oculares y, a veces, alteraciones de la válvula aórtica. El diagnóstico se realiza entre los 10 y 20 años de edad y la expectativa de vida en estos pacientes es casi normal.

Los pacientes con síndrome de Hurler-Scheie (MPS I H/S), la forma intermedia, no suelen tener síntomas hasta los 3-4 años. Presentan talla baja, contracturas articulares, sordera, opacidades corneales y enfermedad valvular cardíaca, con poco o ningún retraso intelectual. Desde el punto de vista fenotípico, es característica la presencia de micrognatia, que le da un aspecto peculiar a la cara del paciente. Pueden observarse algunas complicaciones evolutivas como hidrocefalia, síndrome del túnel carpiano o compresión medular cervical. La supervivencia suele ser prolongada, siendo la obstrucción de la vía aérea y la afectación cardíaca las causas principales de muerte<sup>(22)</sup>.

### Mucopolisacaridosis II o síndrome de Hunter

El síndrome de Hunter se produce por la deficiencia del enzima iduronato-2-sulfatasa que da lugar a un defecto de la degradación del dermatán y heparán sulfato<sup>(23)</sup>. En este tipo de MPS se presenta el problema de mo-

saicismo en mujeres heterocigotas, que tendrán células con el gen IDS normal o mutado. Como resultado del proceso de inactivación sesgada o selección, en fetos femeninos la actividad del enzima iduronato-sulfatasa puede ser, en algunos casos, tan baja como en fetos masculinos. Por lo tanto, para el diagnóstico prenatal de la enfermedad de Hunter es necesaria la determinación previa del sexo fetal.

Las manifestaciones clínicas en los varones son similares a las de la MPS I, salvo la ausencia de opacidad corneal. Algunos pacientes presentan lesiones papulares marfileñas características sobre la espalda, hombros y muslos. El síndrome de Hunter es un continuo fenotípico desde las formas más graves letales en la niñez, a las más leves con una supervivencia casi normal. Desde un punto de vista clínico se clasifican en una forma grave y una forma atenuada, que se diferencian principalmente por la presencia o no de neurodegeneración<sup>(24)</sup>.

En la forma grave los síntomas clínicos se manifiestan a partir de los 2-4 años de vida y son frecuentes la talla baja, rasgos faciales toscos, deformidades esqueléticas (en general menos importantes que en la MPS IH) con rigidez articular y deficiencia mental. Los afectados suelen fallecer a mediados de la segunda década de vida, generalmente debido a complicaciones cardiorrespiratorias.

En la MPS II leve no existe retraso mental y la supervivencia se prolonga hasta la edad adulta. La sintomatología aparece más tardíamente y de manera menos severa que en la forma grave. Es frecuente la aparición de sordera, síndrome del túnel carpiano y rigideces articulares. En los ojos puede observarse papiledema y disfunción de la retina. También aparecen síntomas derivados de la compresión medular en la región cervical.

### Mucopolisacaridosis III o síndrome de Sanfilippo

Este síndrome incluye un grupo de pacientes con un fenotipo similar resultante de un defecto de la degradación de heparán sulfato, debido a cuatro trastornos enzimáticos distintos: A (sulfamidasa o heparán-N-sulfatasa), B

( $\alpha$ -N-acetilglucosaminidasa), C (acetilCoA glucosamina N-acetiltransferasa) y D (N-acetilglucosamina-6-sulfatasa). Se caracteriza clínicamente por una degeneración grave del sistema nervioso central con sólo leve enfermedad somática. Los síntomas comienzan generalmente entre los 2 y 6 años de edad, con retraso del lenguaje, hiperactividad, conducta agresiva, retraso del desarrollo, hirsutismo y trastornos del sueño. Las crisis no son raras, sobre todo en niños mayores. No suele haber opacidad corneal, pero puede haber retinosis pigmentaria y atrofia óptica. Al final de la primera década de la vida se produce un deterioro lento con pérdida de las habilidades, alteraciones de la marcha y signos piramidales, que abocan a un estado vegetativo y muerte, en general, al principio de la tercera década<sup>(4,25)</sup>. Los pacientes suelen ser de talla normal y tienen anomalías esqueléticas leves. En la forma moderada-grave es frecuente la sordera. La MPS III debe incluirse en el diagnóstico diferencial de niños que se presentan con trastornos de conducta.

Aunque los cuatro subtipos de MPS III son difíciles de distinguir clínicamente, existen algunas diferencias que pueden servir para identificarlos. La más grave es la MPS III-A, cuyo inicio es el más precoz, siendo su progresión rápida y su supervivencia corta. La MPS III-B es heterogénea, con variabilidad en la gravedad dentro incluso de una misma familia. La MPS III-C es un subtipo intermedio entre la A y la B, y la MPS III-D es muy heterogénea pero a su vez muy rara.

### Mucopolisacaridosis IV o síndrome de Morquio

El síndrome de Morquio está causado por un defecto en la degradación de keratán sulfato. Incluye dos deficiencias enzimáticas genéticamente distintas: MPS IV-A, debido a deficiencia de galactosa-6-sulfatasa y MPS IV-B por deficiencia de  $\beta$ -galactosidasa. Los dos tipos se caracterizan por nanismo con tronco corto, fina opacidad corneal, displasia esquelética e inteligencia normal. Las anomalías esqueléticas consisten en: platiespondilia (que causa un nanismo con tronco corto),

cuello corto, genu valgo, pies planos, rodillas, codos y muñecas abultadas con desviación cubital e hipoplasia de odontoides<sup>(25)</sup>. Ésta, junto con la laxitud ligamentosa y el depósito extradural de GAG, puede dar lugar a subluxación atlantoaxoidea, con cuadriplejía subsecuente e incluso muerte. La postura y deambulación característica produce caídas frecuentes. La talla se ve cada vez más afectada y es raro que los pacientes sobrepasen los 100 cm de altura en la edad adulta. Puede observarse afectación pulmonar, enfermedad valvular y coronaria, hipoacusia, hepatomegalia, dismorfia facial y dientes separados con defectos del esmalte<sup>(26)</sup>.

La MPS IV-B fue inicialmente considerada una forma atenuada del síndrome de Morquio, ya que sus manifestaciones esqueléticas eran menos pronunciadas. Sin embargo, se ha visto una gran variabilidad fenotípica, con formas graves y otras ligeras. La deficiencia enzimática de la MPS IV-B es la misma que la de la gangliosidosis GM1; la variabilidad en la expresión clínica se atribuye a mutaciones alélicas distintas en el gen que codifica la  $\beta$ -galactosidasa<sup>(27)</sup>.

La MPS IV-B se inicia de forma más tardía clínicamente superponible a la MPS IV-A, con una afectación de gravedad variable.

### Mucopolisacaridosis VI o síndrome de Maroteaux-Lamy

La MPS VI resulta de la deficiencia de N-acetilgalactosamina-4-sulfato (arilsulfatasa B) y produce una excreción urinaria excesiva de dermatán sulfato. La forma clásica (MPS VI-A) es clínicamente similar a la enfermedad de Hurler pero con inteligencia normal, aunque también se ha descrito una forma leve (MPS VI-B). La clínica puede aparecer desde el nacimiento, con macrocefalia, deformidad torácica o hernias. El crecimiento es prácticamente normal hasta la edad de 6-8 años, posteriormente se establece una baja talla con tronco corto, no sobrepasando los 150 cm de talla final. Son especialmente importantes las alteraciones en la pelvis, seguidas del cráneo, columna vertebral, huesos largos, etc. Destacan la cara más

o menos tosca y la afectación visual por opacidad corneal<sup>(25)</sup>. Existe una gran variabilidad en la gravedad de la expresión clínica, desde pacientes con afectación marcada desde el primer año de vida, a otros con enfermedad lentamente progresiva durante décadas<sup>(28)</sup>. Puede haber compresión de la médula cervical, hidrocefalia, afectación pulmonar y síndrome del túnel carpiano. La afectación visceral incluye disfunción valvular cardíaca o miocardiopatía aguda, y la hepatomegalia, que es constante a partir de los 6 años de vida y en la mitad de los casos va acompañada por esplenomegalia. La piel es gruesa y hay hirsutismo.

#### Mucopolisacaridosis VII o síndrome de Sly

El síndrome de Sly es una enfermedad muy rara de la que hay alrededor de 30 pacientes descritos en el mundo, y que se debe a la deficiencia de  $\beta$ -glucuronidasa. Tiene un amplio espectro de manifestaciones clínicas, llegando incluso a un fenotipo similar a la enfermedad de Hurler en la edad adulta. Hay una forma neonatal grave que produce hidropesía fetal, disostosis múltiple y síntomas compatibles con una enfermedad lisosomal. El resto de los pacientes presentan un cuadro clínico similar a la MPS I, incluyendo el mismo grado de heterogeneidad clínica<sup>(4)</sup>, con baja talla, retraso psicomotor no progresivo, hepatoesplenomegalia, hernias inguinales o umbilicales y anomalías esqueléticas moderadas, la opacidad corneal es tardía y no suele ser evidente hasta el final de la primera década de vida. En la forma leve los síntomas aparecen pasados los 4 años de vida, tienen una inteligencia normal y no presentan opacidad corneal.

#### Mucopolisacaridosis IX o síndrome de Natowicz

La MPS IX está causada por la deficiencia de hialuronidasa I, uno de los dos enzimas que degradan el ácido hialurónico. Este defecto metabólico da lugar a una clínica caracterizada por múltiples acúmulos periarticulares que pueden ser ocasionalmente dolorosos durante el ejercicio o en

procesos febriles. El fenotipo es relativamente ligero, con masas en los tejidos blandos, estatura algo baja, raíz nasal aplanada, fisura palatina y erosiones acetabulares de las articulaciones<sup>(27)</sup>. Los estudios de laboratorio confirman un ácido hialurónico elevado en sangre.

#### Bibliografía

Los asteriscos reflejan el interés del artículo a juicio del autor.

a. Epidemiología

b. Metaanálisis

c. Ensayo clínico controlado

- Roden L. Structure and metabolism of connective tissue proteoglycans. En: Lennarz WJ (ed.). *The biochemistry of glycoproteins and proteoglycans*. New York: Plenum; 1980. p. 267-285.
- Muenzer J. The mucopolysaccharidoses: a heterogeneous group of disorders with variable pediatric presentations. *J Pediatr*. 2004; 144: S27-34.
- Sanjurjo P, Aldámiz-Echevarría L, Baldellou A. Síntomas guía de las enfermedades lisomales. Una orientación para el pediatra general. *Acta Pediatr Esp*. 2005; 63: 243-247.
- Wraith JE. Mucopolysaccharidoses and oligosaccharidoses. En: Fernandes J, Saudubray JM, van den Berghe G, Walter JH, eds. *Inborn metabolic diseases. Diagnosis and treatment*, 4th ed. Heidelberg: Springer-Verlag; 2006. p. 496-507.
- Andrade F, Prieto JA, Elorz J, Martín S, Sanjurjo P, Aldámiz-Echevarría L. Stability of urinary glycosaminoglycans in patients with mucopolysaccharidoses. *Clin Chim Acta*. 2008; 388(1-2): 73-77.
- Spranger J. Mucopolysaccharidoses. En: Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE, eds. *Emergy and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics*. Fourth Ed. Edinburgh: Churchill-Livingstone; 2002. p. 2666-2676.
- Hobbs JR, Hugh-Jones K, Barrett AJ, et al. Reversal of clinical features of Hurler's disease and biochemical improvement after treatment by bone-marrow transplantation. *Lancet*. 1981; 2(8249): 709-712.
- Neufeld EF; Muenzer J. The mucopolysaccharidoses. Scriver CR, Beauder AL, Sly WS, Valle D, eds. *The metabolic and molecular basis of inherited diseases*. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 3421-3452.
- Muenzer J, Wraith JE, Clarke LA and the International Consensus Panel on the Management and Treatment of Mucopolysaccharidosis I. Mucopolysaccharidosis I: management and treatment guidelines. *Pediatrics*. 2009; 123: 19-29.
- Wraith EJ, Hopwood JJ, Fuller M, Meikle PJ, Brooks DA. Laronidase treatment of mucopolysaccharidosis I. *BioDrugs*. 2005; 19(1): 1-7.
- Clake LA. Laronidase for the treatment of mucopolysaccharidosis type I. *Expert Rev. Endocrinol Metab*. 2011; 6(6): 755-768.
- González Gutiérrez-Solana L. Avances en el tratamiento de las enfermedades lisomales en la infancia. *Rev Neurol*. 2006; 43(Suppl 1): S37-44.
- Staba SL, Escolar ML, Poe M, et al. Cord-blood transplants from unrelated donors in patients with Hurler's syndrome. *N Engl J Med*. 2004; 350: 1960-1969.
- García MC, Lafuente M, Pérez R, López J, Peña JL, Baldellou A. Eficacia y objetivos terapéuticos del tratamiento enzimático sustitutivo en mucopolisacaridosis tipo II (síndrome de Hunter). *Rev Neurol*. 2008; 47(Suppl 2): S15-18.
- Muenzer J, Wraith JE, Beck M, et al. A phase II/III clinical study of enzyme replacement therapy with idursulfase in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Genet Med*. 2006; 8: 465-473.
- Peters C, Steward CG; National Marrow Donor Program; International Bone Marrow Transplant Registry; Working Party on Inborn Errors, European Bone Marrow Transplant Group. Hematopoietic cell transplantation for inherited metabolic diseases: an overview of outcomes and practice guidelines. *Bone Marrow Transplant*. 2003; 31: 229-239.
- Herskhovitz E, Young E, Rainer J, et al. Bone marrow transplantation for Maroteaux-Lamy syndrome (MPS VI): long-term follow-up. *J Inher Metab Dis*. 1999; 22: 50-62.
- Harmatz P, Giugliani R, Schwartz I, et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, multinational study of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase (recombinant human arylsulfatase B or rhASB) and follow-on, open label extension study. *J Pediatr*. 2006; 148: 533-539.
- Sivakumur P, Wraith JE. Bone marrow transplantation in mucopolysaccharidosis type IIIA: a comparison of an early treated patient with his untreated sibling. *J Inher Metab Dis*. 1999; 22: 849-850.



20. Randall DR, Colobong KE, Hemmelgarn H, et al. Heparin cofactor II-thrombin complex: a biomarker of MPS disease. *Mol Genet Metab.* 2008; 94(4): 456-461.
21. Sugawara K, Saito S, Ohno K, Okuyama T, Sakuraba H. Structural study on mutant alpha-L-iduronidases: insight into mucopolysaccharidosis type I. *J Hum Genet.* 2008; 53(5): 467-474.
22. Clarke LA. Mucopolysaccharidoses I. Barranger JA, Cabrera-Salazar MA, eds. *Lysosomal storage disorders.* New York: Springer; 2007. p. 389-405.
23. Froissart R, Blond JL, Maire I, et al. Hunter syndrome: gene deletions and rearrangements. *Hum Mutat.* 1993; 2(2): 138-140.
24. González Gutiérrez-Solana L. Manifestaciones neurológicas del síndrome de Hunter. *Rev Neurol.* 2008; 47(Suppl 2): S9-13.
25. Lyon G, Kolodny EH, Pastores GM, eds. *Neurology of hereditary metabolic diseases of children,* 3th ed. New York: Mc Graw Hill; 2006.
26. Tomatsu S, Montaña AM, Nishioka T, Orii T. Mucopolysaccharidosis IV (Morquio syndrome; MPS IV). En: Barranger JA, Cabrera-Salazar MA, eds. *Lysosomal storage disorders.* New York: Springer; 2007. p. 433-445.
- 27.\* Pastores GM, Kolodny EH. *Lysosomal storage diseases.* Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, eds. *Pediatric neurology. Principles and practice,* 4th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2006. p. 659-714.
- 28.b Giugliani R, Harnatz P, Wraith JE. Management guidelines for mucopolysaccharidosis VI. *Pediatrics.* 2007; 120: 405-418.

Participa en el curso online entrando en:  
[www.pediatriayenfermedadesraras.com](http://www.pediatriayenfermedadesraras.com)



**Shire**

**genzyme**  
A SANOFI COMPANY

**BIOMARIN**  
BioMarin Europe Ltd.



