Volumen 69 *Noviembre-Diciembre 2013*

Revista Española de
PEDIATRÍA
Clínica e Investigación

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

SEINAP

NÚMERO MONOGRÁFICO

"Centros de referencia: Hospital Universitario Vall d'Hebron"

Sumario

ORIGINALES

275 Centros de referencia: Hospital Universitario Vall d'Hebron
A. Carrascosa

277 Avances en Cirugía pediátrica
J. Bueno, J.L. Peiró, G Guillén, J.A. Molino, A. Laín, G. Royo, J. Broto, R. Gadner, C. Giné, J.A. Martín, M. Asensio, M. Ezzedine, J. Lloret

286 Deficiencia de hormona de crecimiento (GH) en la edad pediátrica
A. Carrascosa, L. Audí, D. Yeste, M. Fernández-Cáncio, M. Gussinyé, M. Clemente, M.A. Albisu, A. Campos, E. Vicens-Calvet

293 Optimización del diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia hepática aguda en Pediatría
J. Quintero, M. Miserachs, M. Álvarez, S. Redecillas, J. Ortega, O. Segarra, A. Carrascosa

300 La infección en el paciente pediátrico inmunodeprimido
P. Soler-Palacín, A. Martín-Nalda, C. Figueras

306 Desarrollo de la Nefrología Pediátrica en el Hospital Universitario Vall d'Hebron
G. Ariceta, E. Lara, A. Madrid, M. Muñoz, R. Vilalta, S. Chocron, M. Fernández-Obispo, J.L. Nieto

312 Eficacia clínica del fósforo orgánico en recién nacidos que precisan nutrición parenteral
F. Castillo Salinas

319 Trasplante pulmonar pediátrico
A. Moreno Galdó, A. Torrent Vernetta, I. de Mir Messa, S. Rovira Amigo, Y.P. Delgado Peña, S. Gartner

324 El reto de mejorar el pronóstico de los niños y adolescentes con cáncer: modelo de investigación traslacional del cáncer pediátrico del Hospital Universitario Vall d'Hebron
S. Gallego Melcón, C. Díaz de Heredia Rubio, J. Sánchez de Toledo Codina

330 Enfermedad de Kawasaki. Actualización y revisión de la casuística en nuestro centro en los últimos 10 años
M. Tobeña, M. Boronat, A. Fábregas, A. Campos, P. Dolader, B. Bistuer, A. Carrascosa

336 Servicio de Cuidados Intensivos Pediátricos del Hospital Vall d'Hebron: Diez años de soporte vital extracorpóreo
J. Balcells, M. Pujol Jover, J. Sánchez de Toledo, L. Gil Juanmiquel, J. Fernández Doblas, R. Abella

341 Cardiopatías congénitas. Un problema pediátrico que no acaba en la edad pediátrica
J. Casaldàliga

345 La Neurología Pediátrica y las enfermedades minoritarias
A. Macaya Ruiz, M. del Toro Riera, M. Raspall Chaure, S. Boronat Guerrero, F. Munell Casadesús, M. Roig Quilis

353 NOTICIAS

354 AGRADECIMIENTO A JUECES

355 ÍNDICE DE AUTORES

357 ÍNDICE DE MATERIAS

ergon

Revista Española de
PEDIATRÍA
Clínica e Investigación

Noviembre-Diciembre 2013

Volumen 69 - Número 6

DIRECTOR
Manuel Hernández Rodríguez

SECRETARIO DE REDACCIÓN
Arturo Muñoz Villa

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

CONSEJO EDITORIAL
Presidente
José Peña Guitián

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

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

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

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

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

Periodicidad
6 números al año

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

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

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

Revista Española de
PEDIATRÍA
Clínica e Investigación

Noviembre-Diciembre 2013

Volumen 69 - Número 6

Sumario

ORIGINALES

275 Centros de referencia: Hospital Universitario Vall d'Hebron
A. Carrascosa

277 Avances en Cirugía pediátrica
J. Bueno, J.L. Peiró, G Guillén, J.A. Molino, A. Laín, G. Royo, J. Broto, R. Gadner, C. Giné, J.A. Martín, M. Asensio, M. Ezzedine, J. Lloret

286 Deficiencia de hormona de crecimiento (GH) en la edad pediátrica
A. Carrascosa, L. Audí, D. Yeste, M. Fernández-Cáncio, M. Gussinyé, M. Clemente, M.A. Albisu, A. Campos, E. Vicens-Calvet

293 Optimización del diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia hepática aguda en Pediatría
J. Quintero, M. Miserachs, M. Álvarez, S. Redecillas, J. Ortega, O. Segarra, A. Carrascosa

300 La infección en el paciente pediátrico inmunodeprimido
P. Soler-Palacín, A. Martín-Nalda, C. Figueras

306 Desarrollo de la Nefrología Pediátrica en el Hospital Universitario Vall d'Hebron
G. Ariceta, E. Lara, A. Madrid, M. Muñoz, R. Vilalta, S. Chocron, M. Fernández-Obispo, J.L. Nieto

312 Eficacia clínica del fósforo orgánico en recién nacidos que precisan nutrición parenteral
F. Castillo Salinas

319 Trasplante pulmonar pediátrico
A. Moreno Galdó, A. Torrent Vernetta, I. de Mir Messa, S. Rovira Amigo, Y.P. Delgado Peña, S. Gartner

324 El reto de mejorar el pronóstico de los niños y adolescentes con cáncer: modelo de investigación traslacional del cáncer pediátrico del Hospital Universitario Vall d'Hebron
S. Gallego Melcón, C. Díaz de Heredia Rubio, J. Sánchez de Toledo Codina

330 Enfermedad de Kawasaki. Actualización y revisión de la casuística en nuestro centro en los últimos 10 años
M. Tobeña, M. Boronat, A. Fábregas, A. Campos, P. Dolader, B. Bistuer, A. Carrascosa

336 Servicio de Cuidados Intensivos Pediátricos del Hospital Vall d'Hebron: Diez años de soporte vital extracorpóreo
J. Balcells, M. Pujol Jover, J. Sánchez de Toledo, L. Gil Juanmiquel, J. Fernández Doblas, R. Abella

341 Cardiopatías congénitas. Un problema pediátrico que no acaba en la edad pediátrica
J. Casaldàliga

345 La Neurología Pediátrica y las enfermedades minoritarias
A. Macaya Ruiz, M. del Toro Riera, M. Raspall Chaure, S. Boronat Guerrero, F. Munell Casadesús, M. Roig Quilis

353 NOTICIAS

354 AGRADECIMIENTO A JUECES

355 ÍNDICE DE AUTORES

357 ÍNDICE DE MATERIAS

Revista Española de
PEDIATRÍA
Clínica e Investigación

November-December 2013

Volume 69 - Number 6

Contents

ORIGINAL ARTICLES

275 Reference centers: University Hospital Vall d'Hebron
A. Carrascosa

277 Advances in Pediatric Surgery
J. Bueno, J.L. Peiró, G Guillén, J.A. Molino, A. Laín, G. Royo, J. Broto, R. Gadner, C. Giné, J.A. Martín, M. Asensio, M. Ezzedine, J. Lloret

286 Growth hormone (GH) deficiency in the pediatric age
A. Carrascosa, L. Audí, D. Yeste, M. Fernández-Cáncio, M. Gussinyé, M. Clemente, M.A. Albisu, A. Campos, E. Vicens-Calvet

293 Optimizing the diagnosis and treatment of acute liver failure in pediatrics
J. Quintero, M. Miserachs, M. Álvarez, S. Redecillas, J. Ortega, O. Segarra, A. Carrascosa

300 Infection in the immunodepressed pediatric patient
P. Soler-Palacín, A. Martín-Nalda, C. Figueras

306 Development of pediatric nephrology in the University Hospital Vall d'Hebron
G. Ariceta, E. Lara, A. Madrid, M. Muñoz, R. Vilalta, S. Chocron, M. Fernández-Obispo, J.L. Nieto

312 Clinical efficacy of organic phosphorus in newborns who require parenteral nutrition
F. Castillo Salinas

319 Pediatric lung transplantation
A. Moreno Galdó, A. Torrent Vernetta, I. de Mir Messa, S. Rovira Amigo, Y. Paola Delgado Peña, S. Gartner

324 The challenge of improving the prognosis of children and adolescents with cancer: translational pediatric cancer research model of the University Hospital Vall d'Hebron
S. Gallego Melcón, C. Díaz de Heredia Rubio, J. Sánchez de Toledo Codina

330 Kawasaki disease. Update and review of the casuistics in our center in the last 10 years
M. Tobeña, M. Boronat, A. Fábregas, A. Campos, P. Dolader, B. Bistuer, A. Carrascosa

336 Pediatric Intensive Care Service of the Hospital Vall d'Hebron: Ten years of extracorporeal life support
J. Balcells, M. Pujol Jover, J. Sánchez de Toledo, L. Gil Juanmiquel, J. Fernández Doblas, R. Abella

341 Congenital heart diseases. An unfinished pediatric problem in the pediatric age
J. Casaldàliga

345 Pediatric Neurology and rare diseases
A. Macaya Ruiz, M. del Toro Riera, M. Raspall Chaure, S. Boronat Guerrero, F. Munell Casadesús, M. Roig Quilis

353 NEWS

354 ACKNOWLEDGEMENT TO THE JUDGES

355 AUTHORS' INDEX

357 SUBJECTS' INDEX

Centros de referencia: Hospital Universitario Vall d'Hebron

A. Carrascosa

Jefe de Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Vall d'Hebron. Catedrático de Pediatría, Universidad Autónoma de Barcelona.

Nuestro hospital infantil se puso en marcha a mediados de los años sesenta del siglo pasado y ha continuado hasta hoy con una clara vocación de contribuir al desarrollo de la Pediatría española en la asistencia, en la docencia y en la investigación clínica traslacional, haciendo del paciente y de sus familiares el primer y principal objetivo de su atención. Pronto se cumplirán los 50 años de su fundación.

Su fundador y director durante muchos años, el profesor Ángel Ballabriga, supo rodearse desde el primer momento de un grupo de profesionales entusiastas que pusieron en marcha equipos humanos que contribuyeron a impulsar la Pediatría General y las Especialidades Pediátricas creando las bases para su desarrollo ulterior. Si bien la asistencia era y fue el motor principal, la docencia y la investigación clínica traslacional se desarrollaron paralelamente. Entre estos profesionales, y aun a riesgo de olvidarme de alguno, he de mencionar a A. Gallart, J. Prats, J. Boix-Ochoa, Ll. Callís, F. Castelló, J.J. Ortega, G. Peguero, J. Carol, J. Bosch-Castañé, X. Ballabriga, J. Bosch-Banyeras, J. Botey, N. Cobos, X. Lucaya, J. Sauleda, J. Iglesias, A. Fitó, C. Conde, R. Tormo, J. Tomás, J. Roca, J.Mª Bertran, J. Padullés, J. Rodríguez-Soriano y E. Vicens-Calvet.

Con la creación de la Universidad Autónoma de Barcelona se convirtió en hospital universitario. Su labor docente no solo ha abarcado la docencia pregrado de Medicina, sino también la docencia postgrado. Numerosos son los residentes formados (quince por año y varios más en estancias cortas procedentes de otros hospitales), numerosos son los profesionales venidos de otras partes de España y de más allá de nuestras fronteras, numerosos son los cursos de postgrado organizados en todas las áreas de conocimiento, y numerosos son los Masters organizados (Cardiología, Endocrinología y Nutrición, Gastroenterología, Infectología, Neonatología, Neumología, Neurología), alguno de ellos con más de veinte ediciones. En resumen, un gran número de profesionales de la Pediatría se han formado en nuestro hospital y muchos de ellos desempeñan actualmente altas responsabilidades organizativas, asistenciales docentes e investigadoras en otros hospitales del estado y del extranjero.

El profesor Ángel Ballabriga impulsó también el desarrollo de la investigación clínica traslacional, creando y estimulando la formación de equipos multidisciplinares integrados por clínicos, bioquímicos, biólogos, radiólogos, obstetras, ginecólogos y patólogos, que se implicarán en dar respuesta a los interrogantes de la fisiopatología de las enfermedades pediátricas, a imagen y semejanza de lo que estaba ocurriendo en los hospitales más avanzados y que él y otros colaboradores suyos habían vivido de primera mano durante sus estancias formativas en Francia, Alemania, Suiza, Suecia y Estados Unidos. La financiación pública y la colaboración con fundaciones privadas han sostenido desde su inicio los programas de investigación. Desde las primeras convocatorias del FIS, sus profesionales disfrutaron de financiación pública, estando posteriormente presentes en todas las redes de centros, redes de grupos y cibers creados en el seno del Instituto de Salud Carlos III.

Hoy, próximos a cumplirse los 50 años desde su fundación, tenemos un hospital moderno con áreas asistenciales, docentes e investigadoras bien establecidas, en el que junto a la Pediatría General se han desarrollado las especialidades pediátricas de Alergia, Cardiología, Cirugía, Cuidados Intensivos, Endocrinología, Gastroenterología, Hemato-Oncología, Hepatología, Infectología, Inmunología, Nefrología, Neonatología, Neumología, Neurología, Radiología, Reumatología, Psiquiatría y Soporte Nutricional. Especialidades que, junto con las de otros hospitales, son líderes de opinión en la Pediatría nacional e internacional. La colaboración

Correspondencia: Dr. A. Carrascosa. Servicio de Pediatría. Passeig Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona
E-mail: ancarrascosa@vhebron.net
Recibido: Septiembre 2013

Rev Esp Pediatr 2013; 69(6): 275-276

con otros profesionales de la Medicina no solo de nuestro hospital sino de otros muchos ha contribuido a la creación de redes asistenciales e investigadoras para dar respuesta a los retos asistenciales de nuestro tiempo.

Podemos decir que la historia de nuestro hospital se agrupa en torno a tres generaciones de profesionales y afirmar que las ideas que tenía aquella primera generación que lo fundó se han visto realizadas en mayor o menor grado en la segunda generación, a la que yo pertenezco, generación que ha pasado de ser receptora y aplicadora de conocimientos a generar conocimientos, o como a mí me gusta decir "de leer el *Pediatrics* a escribir en el *Pediatrics*". La tercera generación es la que en este momento está tomando el relevo y está integrada por un grupo sólido de profesionales bien formados, de mentalidad abierta, con capacidad de liderazgo y con capacidad de generar conocimientos desde la atención al niño enfermo. Esta generación es posiblemente la mejor formada de las tres y es la mejor garantía que tenemos de proyección hacia el futuro de nuestro hospital infantil.

Pero no solo los profesionales médicos han desempeñado y desempeñan un papel motor, sino que también otros profesionales sanitarios como enfermería, personal auxiliar y administrativo merecen una mención especial en razón de su estar próximo y amable junto al niño enfermo y a su familia, contribuyendo de manera muy importante a la resolución favorable del proceso de la enfermedad.

Una mención especial de agradecimiento merecen los equipos directivos que, tras el equipo fundacional liderado por el profesor Ángel Ballabriga, han contribuido al desarrollo de nuestro hospital sabiendo estar próximos a las inquietudes y demandas que les trasmitíamos los profesionales sanitarios.

En esta monografía se exponen algunos trabajos que son reflejo de la evolución del hospital y que manifiestan también sus líneas de trabajo actuales. Por limitaciones de la extensión, solo algunos profesionales hemos participado en su redacción, pero todos nosotros los exponemos como reflejo de nuestras inquietudes y como agradecimiento a todos los profesionales sanitarios que desde su fundación han contribuido a que nuestro hospital sea acogedor para los niños y sus familias y a que siendo líder en asistencia, docencia e investigación, pueda seguir generando conocimiento que contribuya a la resolución favorable de las enfermedades del niño y del adolescente.

Agradecemos a la *Revista Española de Pediatría* y de forma especial a su director, Profesor Manuel Hernández, y a su secretario de redacción, Profesor Arturo Muñoz, la invitación que nos hicieron para poder realizar este número monográfico.

Avances en Cirugía pediátrica

J. Bueno, J.L. Peiró, G Guillén, J.A. Molino, A. Laín, G. Royo, J. Broto, R. Gadner, C. Giné, J.A. Martín, M. Asensio, M. Ezzedine, J. Lloret

Servicio de Cirugía Pediátrica. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona. Universidad Autónoma de Barcelona.

RESUMEN

Los avances de la cirugía pediátrica han sido paralelos a los de la pediatría. El perfeccionamiento de los medios diagnósticos, los avances en las unidades de cuidados intensivos neonatales y pediátricas y anestesiología, así como en el campo de las infecciones, entre otros, han permitido operaciones quirúrgicas más agresivas y complejas por parte del cirujano pediátrico, haciendo posibles intervenciones antes impensables. El conocimiento cada vez más preciso del comportamiento biológico y las bases genéticas de los distintos tumores pediátricos y la aparición de nuevos tratamientos multimodales también han mejorado espectacularmente el pronóstico de los niños oncológicos. Desde el punto de vista tecnológico, el desarrollo de la cirugía mínimamente invasiva, en particular con la fabricación del instrumental adaptado a los niños, ha ido ampliando el espectro de las indicaciones a nivel pediátrico, incluidos los neonatos, realizándose en la actualidad un gran número de procedimientos. De igual forma, la cirugía robótica es un nuevo instrumento que aumenta las capacidades y destreza del cirujano, y disminuye las dificultades y complicaciones de la laparoscopia. Su utilización está suponiendo otra revolución, tal como ha ocurrido con la laparoscopia. La cirugía fetal ya no es una ficción, sino una realidad. En este campo ha sido crucial la investigación translacional, llegando a la clínica humana desde el campo experimental.

Palabras clave: Cirugía Pediátrica; Cirugía mínimamente invasiva; Cirugía robótica; Cirugía fetal; Cirugía neonatal; Trasplantes de órganos sólidos; Cirugía digestiva; Cirugía oncológica; Anomalías vasculares pediátricas; Urología pediátrica; Cirugía de la vía aérea; Traumatismos.

ABSTRACT

The evolution of Pediatric Surgery has run in parallel with Pediatrics. The advancements in radiological diagnosis, intensive care, anesthesia, and in the field of infections among others has allow to pediatric surgeons the performance of more aggressive and complex surgical interventions. The knowledge about the biological behavior and genetics of the pediatric tumors as well as the introduction of new multimodal treatments has improved enormously the prognosis of oncologist children. The development of minimally invasive surgery by manufacturing surgical instruments adapted to children size has expanded its indications including neonates. Currently, these techniques (thoracoscopy, laparoscopy and endoscopy) are regular tools used in a daily base and have taken over to conventional surgery in a high number of the cases. Advantages are a more comfortable postoperative course, esthetical advantages and its cost-effectiveness. In the same way, robotic surgery is a new instrument that can increase the skill of surgeons, decreasing the difficulties and complications of laparoscopy. Its application in children is a new field in development that will mark the future of pediatric surgery as has occurred with laparoscopy. Finally, fetal surgery is not anymore a fiction, it is a reality. The translational medicine from the lab to the clinical application is crucial in its development.

Key words: Pediatric Surgery; Minimally invasive surgery; Robotic surgery; Fetal surgery; neonatal Surgery; Solid organ transplantations; Gastrointestinal surgery; Oncological Surgery; Pediatric vascular anomalies; Pediatric urology; Airway surgery; Traumatisms.

Correspondencia: Dr. Javier Bueno. Servicio de Cirugía Pediátrica. Hospital Vall d'Hebron. Passeig Vall d'Hebron 119-129. 08035 Barcelona.
E-mail: jbueno@vhebron.net
Recibido: Septiembre 2013

Rev Esp Pediatr 2013; 69(6): 277-285

INTRODUCCIÓN

Los avances de la cirugía pediátrica han sido paralelos a los de la pediatría. El perfeccionamiento de los medios radiológicos diagnósticos, los avances en las unidades de cuidados intensivos neonatales y pediátricas y anestesiología, así como en el campo de las infecciones, entre otros, han permitido operaciones quirúrgicas más agresivas y complejas por parte del cirujano pediatra, haciendo posibles intervenciones antes impensables. El conocimiento cada vez más preciso del comportamiento biológico y las bases genéticas de los distintos tumores pediátricos y la aparición de nuevos tratamientos multimodales también han mejorado espectacularmente el pronóstico de los niños oncológicos.

Desde el punto de vista tecnológico, el desarrollo de la cirugía mínimamente invasiva, en particular con la fabricación del instrumental adaptado a los niños, ha ido ampliando el espectro de las indicaciones a nivel pediátrico, incluidos los neonatos, realizándose en la actualidad un gran número de procedimientos. En adultos cada vez se utiliza más la cirugía mínimamente invasiva a través de un orificio único en abdomen, tórax o retroperitoneo, y esta técnica también se va extendiendo progresivamente al niño[1]. La cirugía fetal de ficción ha pasado a ser una realidad, en la cual nuestro servicio ha sido pionero en el territorio nacional y un referente internacional[1-3]. La medicina translacional del campo experimental al humano está siendo fundamental para su desarrollo[4]. De igual forma, la reciente introducción de la cirugía robótica está suponiendo otra revolución que estamos seguro será una práctica habitual en el futuro, tal como ha ocurrido con la laparoscopia[5,6].

En este artículo describimos los avances más destacados que se han producido en los últimos años en el campo de la Cirugía Pediátrica y sus diferentes subespecialidades en nuestro servicio.

CIRUGÍA MÍNIMAMENTE INVASIVA

Las técnicas de cirugía mínimamente invasiva (toracoscópicas, laparoscópicas y endoscópicas) se han convertido en una herramienta habitual en cirugía pediátrica. Además de una recuperación precoz del paciente, disminuyen la estancia hospitalaria, con un postoperatorio menos doloroso y más confortable y beneficios estéticos. La variedad de estas técnicas hoy aplicadas en niños es enorme.

Endoscopia

El abordaje rígido o fibroscópico del tubo digestivo, la broncoscopia y la cistoscopia han seguido progresando hasta hacer posible una amplia gama de intervenciones. A las ya habituales por hemorragia digestiva, cuerpos extraños y gastrostomías percutáneas, se han añadido las gastro-yeyunostomías fundamentalmente indicadas en reflujo gastroesofágico, así como el tratamiento agudo de la coledocolitiasis y algunas anomalías pancreáticas entre otras. La aparición de nuevos materiales y su aplicación en dispositivos autoexpandibles (*stents*) han permitido solucionar estenosis graves esofágicas y traqueales antes intratables. También la fulguración con Láser-YAG mediante broncoscopia permite tratar con éxito la fístula traqueoesofágica recidivada de las atresias esofágicas y granulomas traqueales. De igual forma es de elección el tratamiento endoscópico del reflujo vesicoureteral de cualquier grado con la inyección submucosa submeatal de copolímero de dextrómero y ácido hialurónico (Deflux®) ha sustituido a la cirugía convencional reservada para el reflujo sintomático[7].

TABLA 1. Procedimientos en los que se realiza habitualmente técnicas de cirugía robótica, laparoscopia o toracoscopia en nuestro centro.

- Acalasia
- Anti-reflujo
- Duplicaciones intestinales
- Colecistectomía
- Malrotación
- Prolapso rectal
- Divertículo de Meckel
- Apendicectomía.
- Hernia de Morgagni
- Testes no palpables
- Enfermedad de Hirschsprung
- Colitis ulcerosa
- Esplenectomía
- Adrenalectomías
- Nefrectomías
- Pieloplastias
- Simpaticolísis
- Obesidad mórbida
- Lobectomías pulmonares

Laparoscopia

En cirugía abdominal, la laparoscopia es la técnica de elección en multitud de indicaciones, de las que algunas se exponen en la tabla 1. Por ejemplo, en contadas excepciones hoy en día se realiza cirugía abierta del reflujo gastroesofágico. También se utiliza en áreas seleccionadas de la cirugía oncológica, como por ejemplo, la toma de biopsias, la exéresis de determinados tipos de tumores (teratomas ováricos, linfomas, neuroblastomas bien localizados, feocromocitomas, etc.). De igual forma, las indicaciones se amplían al campo de la urología para las nefrectomías por retroperitoneosocopia, el diagnóstico de intersexo, tratamiento de la criptorquidia, etc.

Toracoscopia

La cirugía por toracoscopia evita la morbilidad asociada a la toracotomía posterolateral y mantiene la integridad de la caja torácica y de su musculatura, evitando secuelas a largo

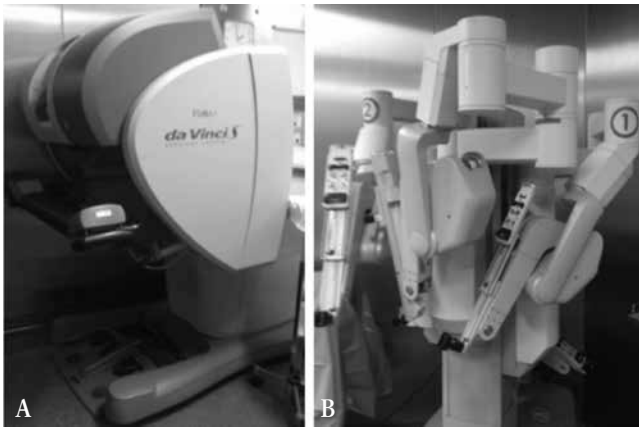

FIGURA 1. Consola del cirujano (A) y brazos robóticos del Robot Da Vinci (B) para realizar cirugía robótica.

plazo (escoliosis, deformidades torácicas, escápula alada, etc.). En la actualidad, hemos pasado de realizar intervenciones sencillas como son las biopsias pulmonares, la resección de bullas subpleurales, la pleurodesis abrasiva y las simpaticolisis torácica para el tratamiento de la hiperhidrosis, a procedimientos de mayor complejidad como las plicaturas diafragmáticas y la lobectomía pulmonar toracoscópica. En el *pectus excavatum*, la colocación de la barra de Nuss bajo control toracoscópico ha sustituido a la intervención de Ravitch[8]. Sin embargo, no utilizamos de forma rutinaria la toracoscopia en el derrame paraneumónico tabicado, pues en el año 2009, y desde nuestro servicio, se realizó un estudio prospectivo multicéntrico en el que se comparaba su eficacia con el drenaje endotorácico asociado a fibrinolíticos sin encontrar diferencias[9].

CIRUGÍA ROBÓTICA

La cirugía robótica es un instrumento nuevo que puede aumentar la capacidad técnica de los cirujanos, disminuyendo las dificultades y complicaciones que se asocian con la laparoscopia[6,10]. El sistema está compuesto por tres elementos: la consola del cirujano, los brazos robóticos y el sistema óptico (Fig. 1). Desde la consola, el cirujano controla los cuatro brazos del robot. Los movimientos de las muñecas y los dedos del cirujano son transmitidos directamente a los instrumentos quirúrgicos. La cirugía robótica ofrece numerosas ventajas sobre la cirugía laparoscópica convencional; ausencia de temblor, la visión tridimensional, ergonomía, articulación, una mayor variedad de movimientos y más intuitivos, disección y exploración más precisa, mayor facilidad para la realización de suturas intracorpóreas y principalmente un aprendizaje mucho más rápido que el laparoscópico. No obstante, no todo son ventajas, requiere un mayor tiempo de preparación para colocar el robot, no existe espacio para la colocación de los brazos en los niños pequeños (el peso del paciente más pequeño de nuestra serie fue de 12 kg) y el coste económico de momento es mayor.

Nuestro servicio tiene la suerte de disponer de un robot Da Vinci desde el año 2010. En la tabla 1 se exponen las técnicas que hemos realizado hasta el día de hoy con cirugía robótica. En el tratamiento de la obesidad en el adolescente, enfermedad cada vez más frecuente, el balón intragástrico vía endoscópica es una alternativa que está siendo sustituida por la cirugía laparoscópica y robótica[10]. Asimismo, una de las principales limitaciones de la laparoscopia en urología es la dificultad de realización de cirugías reconstructivas en espacios muy pequeños, como es el espacio retroperitoneal. La cirugía robótica nos ha permitido realizar pieloplastias con resultados excelentes[11]. La técnica quirúrgica no difiere de la utilizada en la vía abierta, excepto que se deja un catéter doble J interno durante tres semanas, que se retira posteriormente mediante cistoscopia.

CIRUGÍA FETAL

Las técnicas prenatales de diagnóstico por la imagen ofrecen actualmente diagnósticos muy precisos de la mayoría de malformaciones congénitas fetales y de este modo surge la posibilidad de pensar y llevar a cabo un tratamiento intrauterino para reparar o para interferir en la evolución natural de la malformación durante el período fetal. En la actualidad contamos con la cirugía fetal abierta y las técnicas menos invasivas como fetoscopia y la colocación de drenajes derivativos ecoguiados para el tratamiento de diferentes malformaciones fetales.

La experiencia de nuestro centro en la cirugía fetal se inicia en 2002, y hemos utilizado todas las técnicas y posibilidades terapéuticas de tratamiento intrauterino para las diferentes malformaciones quirúrgicas diagnosticadas prenatalmente[3]. Hemos colocado 62 *shunts* o drenajes toraco-amnióticos para tratar hidrotórax fetal o malformaciones adenomatoideas pulmonares quísticas, 3 *shunts* para el drenaje de la vejiga fetal en obstrucciones bajas del tracto urinario y 3 valvuloplastias percutáneas para tratar la estenosis aórtica o pulmonar del corazón fetal. Hasta la fecha, se han realizado 516 fetoscopias. Esta técnica se utilizó en 324 casos para el tratamiento síndrome de transfusión feto-fetal en gestaciones gemelares monocoriales biamnioticas con la coagulación de los vasos comunicantes placentarios mediante láser, en 129 casos para la obliteración del cordón umbilical en los casos de gemelos monocoriales discordantes con anomalía grave o letal en uno de los fetos y para el tratamiento de la secuencia de perfusión arterial reversa[12]. Se utilizó fetoscopia en 26 casos para el tratamiento prenatal de la hernia diafragmática congénita grave mediante la oclusión traqueal fetal con un balón endotraqueal para estimular el crecimiento pulmonar y revertir la hipoplasia. Finalmente, la liberación fetoscópica con láser de bandas o bridas amnióticas con potencial amputación a nivel umbilical y de extremidades se realizó en 3 casos[13].

La cirugía fetal abierta está reservada, hasta ahora, para tratar el teratoma sacro-coccígeo gigante, las malformaciones

FIGURA 2. Procedimiento EXIT en feto con epignatus en el que se realizó traqueostomía para asegurar vía aérea y en un segundo tiempo se realizó la exéresis del tumor. La RMN muestra otro feto con un linfangioma quístico al que se le realizó la misma técnica.

adenomatoideas pulmonares quísticas sólidas de crecimiento intratorácico rápido y el mielomeningocele o espina bífida. Las dos primeras patologías pueden causar sobrecarga o compresión cardíaca fetal, generando un desequilibrio hemodinámico, hidrops fetal y subsecuente muerte fetal intrauterina. Para evitar este final, se interviene al feto para resecar la masa y frenar este proceso. Hemos operado 10 casos de espina bífida por cirugía fetal abierta con una técnica innovadora más simple, utilizando parches y sellantes, que en un futuro cercano permitirá el abordaje fetoscópico para esta reparación fetal[14,15].

El EXIT *(Ex Utero Intrapartum Treatment)* es una técnica diseñada para permitir un parto fetal parcial a través de una cesárea y establecer una vía aérea segura, mientras se mantiene la oxigenación fetal a través del cordón umbilical y el soporte placentario[16-18]. Por tanto, este abordaje terapéutico permite realizar distintos procedimientos para procesos que comprometen la permeabilidad de la vía aérea de diagnóstico prenatal, como las obstrucciones congénitas, denominadas CHAOS *(Congenital High Airway Obstruction Syndrome)*. Su aplicación inicial fue la extracción del balón traqueal tras la cirugía fetal de la HDC, pero sus indicaciones se han extendido a otro tipo de anomalías fetales como intubación guiada, laringo-traqueoscopia, resección de masas cervicales o intratorácicas fetales gigantes y traqueostomía[3,17]. Desde el 2003 hemos realizado 16 EXIT; en 9 pacientes la patología de base fue hernia diafragmática congénita y en 7 pacientes masas cervicales con compromiso de la vía aérea (2 teratomas cervicales y 5 linfangiomas). En todos se estableció una vía aérea segura, en un paciente se realizó una traqueostomía y en otro una resección parcial de la masa; no se describió ninguna complicación mayor derivada de la técnica (Fig. 2).

En el campo experimental, estamos trabajando para desarrollar nuevas tecnologías y estrategias para tratar las malformaciones como hernia diafragmática congénita, fisuras labio-palatinas, espina bífida y bandas amnióticas constrictivas, así como desarrollando la medicina regenerativa mediante células progenitoras que pueden mejorar las lesiones a través de la terapia celular y la bio-ingeniería.

La cirugía fetal es, por tanto, una realidad que permite mejorar el pronóstico de muchas malformaciones congénitas detectadas prenatalmente. Para su realización, es indispensable contar con un equipo médico multidisciplinario bien formado y entrenado, además de muy bien coordinado, para lograr resultados aceptables. El diagnóstico prenatal preciso es fundamental para la selección de los pacientes. Las técnicas quirúrgicas fetales menos invasivas como la fetoscopia pueden reducir la incidencia de rotura de membranas y de parto prematuro. El perfeccionamiento de esta técnica permitirá su utilización para otras patologías fetales en el futuro.

CIRUGÍA NEONATAL

En nuestra experiencia, la supervivencia global en la atresia de esófago es superior al 95% en pacientes que no presentan malformaciones complejas asociadas. Un reto para el cirujano continúa siendo el tratamiento de las complicaciones y los casos de atresia de esófago long-gap en los que no es posible la anastomosis primaria. En estos últimos realizamos la técnica de Foker, que consiste en la tracción mantenida de los cabos con lo que se consigue el crecimiento precoz de los mismos hasta conseguir la anastomosis esofágica diferida en menor tiempo y con buenos resultados[19]. Solo en los niños en los que finalmente no se consigue preservar el esófago nativo realizamos la sustitución mediante ascenso gástrico por vía retroesternal o por mediastino posterior[20].

La gastrosquisis presenta diferentes problemas médico-quirúrgicos debido a la inflamación y engrosamiento de las asas intestinales expuestas a la irritación producida por el líquido amniótico al final de la gestación. Para evitarlo y desde el año 2002 seguimos una estrategia que consiste en realizar

una cesárea programada a las 34-35 semanas de gestación previa administración materna de esteroides para facilitar la maduración pulmonar y posteriormente, en la propia incubadora y bajo anestesia general, se reintroduce el intestino con el cierre directo del defecto abdominal respetando el cordón umbilical[21]. Con más de 35 pacientes tratados, no hemos observado complicaciones respiratorias ni derivadas de la prematuridad; en cambio se han observado mejoras estéticas, nula o mínima inflamación química del intestino, que se traduce en una mejora de su motilidad, permite el inicio precoz de nutrición enteral y una menor dependencia de NP y disminución de la estancia hospitalaria.

Para el cierre del onfalocele gigante, además de las múltiples técnicas usadas en la actualidad, entre las que se incluyen colgajos vascularizados, mallas y matrices de materiales sintéticas o biológicos o incluso el propio cordón umbilical como cobertura, hemos incorporado el uso de la terapia de cierre asistido por vacío, V.A.C.® Therapy.

Para la reparación de hernias diafragmáticas congénitas con grandes defectos o agenesias diafragmáticas, en las que no existe suficiente tejido para realizar un cierre primario, utilizamos flaps musculares, generalmente de la pared abdominal (oblicuo menor y transverso), que nos permiten la corrección de grandes defectos con tejido autólogo, van creciendo a medida que el paciente crece y se asocian con menor número de recidivas que las reparadas con parches protésicos[22].

TRASPLANTES DE ÓRGANOS SÓLIDOS

En nuestro centro se realizan todos los tipos de trasplantes de órganos sólidos pediátricos, que incluyen el trasplante cardiaco, de pulmón, hígado y riñón. A pesar de tener la acreditación, ninguno de los pacientes con fallo intestinal que hemos tratado en la actualidad lo ha necesitado. Sus principales indicaciones son el fallo hepático derivado de la nutrición parenteral y la escasez de vías centrales para su administración. El primer trasplante renal se realizó en 1981 y desde entonces se han realizado más de 330 trasplantes. La supervivencia del injerto a 5 años es del 83,3%. A pesar de tener más riesgo de pérdida de injerto renal precoz y mortalidad asociada en pacientes de bajo peso (< 10 kg), en nuestro centro se ha realizado con buenos resultados. El Hospital Infantil Vall d'Hebron realizó el primer trasplante hepático pediátrico en España (1985), y también fue pionero en las técnicas de partición que han permitido disminuir la mortalidad en lista de espera con donantes cadavéricos (reducido y splits). El programa de donación de vivo se inició en el año 2003. Hasta la fecha se han realizado más de 250 trasplantes con todas las técnicas. La supervivencia actual roza el 90% a 5 años. La incidencia de enfermedad linfoproliferativa ha sido del 8%, con una supervivencia superior al 80%[23]. Más de 70 de nuestros pacientes tienen un seguimiento de más de 20 años postrasplante y a pesar de la necesidad de mantener la inmunosupresión de por vida, ha permitido alcanzar unos niveles de bienestar y calidad de vida inimaginables, con plena incorporación a la sociedad[24]. Recientemente hemos descrito un tratamiento nuevo para la trombosis portal aguda, la complicación vascular más frecuente que existe y que puede producir la pérdida del injerto[25]. Esta novedosa técnica se realiza con una combinación de cirugía poco invasiva para canalizar vena ileocólica o vena tributaria del sistema porto-mesentérico y de radiología intervencionista a través de ella con angioplastia y lisis mecánica del trombo sin necesidad de manipular el hilio hepático. También la hemos aplicado en población sin trasplantar.

El trasplante de pulmón se inició en el año 1997 y se han trasplantado 55 niños con una supervivencia a 5 años del 65%. El programa de trasplante cardiaco ha sido el de creación más reciente (2008), habiéndose realizado 21 trasplantes, de los cuales 18 viven.

CIRUGÍA DIGESTIVA

La creación de las unidades multidisciplinares de rehabilitación intestinal ha mejorado el pronóstico de los niños con fallo intestinal, evitando la necesidad de indicar el trasplante intestinal, pues este lleva asociada una morbilidad y mortalidad elevada con una supervivencia del 50% a 5 años, sin haber mejorado en la última década[26]. En los últimos 7 años hemos tratado 22 pacientes con síndrome de intestino corto (SIC) grave, de los cuales 16 son neonatos (longitud intestinal media 28,9 ± 13,5 cm). De ellos, el 93% sobrevive y el 57% ha conseguido autonomía digestiva con un seguimiento medio de 4,4 ± 2,3 años, supervivencia superior a si se hubiese indicado el trasplante. La probabilidad de independizarse de la NP a 1 y 2 años fue del 38% y 65%, respectivamente, a pesar de tener factores de mal pronóstico, ya que solo el 28% preservaban la válvula ileocecal y la mitad < 50% del colon. Este éxito ha sido, en parte, debido a la realización de uno de los avances quirúrgicos más recientes en el tratamiento del SIC: el alargamiento intestinal con la técnica de STEP *(Serial Transverse Entero-Plasty)*[27,28]. Fuimos pioneros en su realización y somos de los centros europeos con mayor experiencia. Desde 2005, hemos realizado STEPS en 9 niños (el de menor peso tenía 4 kilogramos) (Fig. 3). Conseguimos que la mediana de longitud intestinal pre-STEP pasase de 42,5 cm (rango: 8-120 cm) a 122 cm (rango: 40-230 cm). No solo se disminuyeron las necesidades calóricas parenterales (un 42% a los 6 meses post-STEP), sino también resolvió los trastornos metabólicos. También estamos aplicando la técnica sobre el duodeno, incrementando aún más la longitud en los casos en que estén muy dilatados y requieran de remodelaje o *tapering*.

Otros avances han sido el descenso transanal en un tiempo sin necesidad de estoma y en periodo neonatal en el tratamiento del Hirschsprung's recto-sigmoideo o com-

FIGURA 3. Procedimiento EXIT en feto con epignatus en el que se realizó traqueostomía para asegurar vía aérea y en un segundo tiempo se realizó la exéresis del tumor. La RMN muestra otro feto con un linfangioma quístico al que se le realizó la misma técnica.

binado con laparoscopia para segmentos más amplios y el tratamiento de los niños con encopresis, estreñimiento grave o malformaciones ano-rectales o del polo caudal que han mejorado notablemente su calidad de vida a través de un programa de "*bowel management*"[29-31]. También el uso de la laparoscopia en el tratamiento de las malformaciones ano-rectales con fístulas altas a la vía urinaria, y haciendo el descenso del colon a través de una incisión perineal mínima a nivel del esfínter externo[32].

Actualmente, se desaconseja el uso de la laparoscopia en el tratamiento de la atresia de vías biliar, ya que acelera el fallo hepático si no se restablece flujo biliar[33]. Entre 1985-2010 hemos tratado 136 niños con AVB (todos con cirugía abierta) con una supervivencia a 10 años (incluyendo hígado nativo y trasplantado) superior al 80%. La supervivencia con hígado nativo tras el Kasai ha sido del 50% a 10 años, supervivencia similar a la de los grandes centros europeos. Desde el año 1997, para los niños que requieren trasplante la supervivencia es superior al 95%.

Otra innovación relativamente reciente ha sido la introducción del *shunt* de Rex en el tratamiento quirúrgico de la hipertensión portal secundaria a cavernomatosis[34]. Solo debe de realizarse si se demuestra que la vena porta izquierda intrahepática es permeable y no existe hepatopatía de base. Su principal ventaja es el beneficio fisiológico al restablecer el flujo portal intrahepático. Se interpone un injerto venoso autólogo (vena yugular) entre la vena mesentérica superior y el receso de Rex, aunque también hemos utilizado la vena mesentérica inferior e incluso la vena gástrica izquierda (Fig. 4). Si no fuese posible el *shunt* de Rex, entonces realizamos el *shunt* espleno-renal de Warren o según circunstancias el *shunt* mesentérico-cavo[35].

CIRUGÍA ONCOLÓGICA

Un elemento fundamental en los avances oncológicos ha sido la creación de los grandes grupos colaborativos como la *International Society of Pediatric Oncology* (SIOP) en Europa o el *Children's Oncology Group* (COG) en EE.UU., que han permitido estudiar grandes volúmenes de casos en una patología tan poco frecuente como es el cáncer pediátrico. Una decisión quirúrgica errónea puede condicionar la resecabilidad del tumor, ocasionar secuelas innecesarias y ensombrecer el pronóstico del paciente.

Nuestro hospital es el que mayor número de pacientes oncológicos pediátricos ha tratado hasta la actualidad en España, el 12,2% de los 2.662 casos registrados en el Registro Nacional de Tumores Infantiles en el periodo 1980-2009[36]. Pertenece a la Red Internacional de Excelencia en el Tratamiento del Cáncer en la Infancia y Adolescencia y se han realizado más de 1.000 trasplantes de progenitores hematopoyéticos. Algunas de las novedades más recientes en el campo de la cirugía oncológica pediátrica instauradas en nuestra unidad son:

- La aplicación, desde su aparición en 2009, del estadiaje del *International Neuroblastoma Risk Group* para los neuroblastomas locoregionales[37]. Este sistema permite una estimación pretratamiento del riesgo quirúrgico mediante la detección en las pruebas de imagen de la invasión o afectación de determinadas estructuras anatómicas vitales recogidas en un listado de 20 items. De la valoración de la resecabilidad de la lesión por el cirujano dependerá la clasificación del paciente como L1 (resecable) o L2 (no resecable), lo que determina que reciba o no tratamiento quimioterápico neodayuvante inicial. El objetivo es reducir el riesgo operatorio y facilitar la comparación de los resultados en distintos centros.
- A raíz de los excelentes resultados oncológicos obtenidos con la cirugía conservadora de parénquima en los casos de nefroblastoma bilateral y debido a la preocupación de los niños que han sobrevivido a un tumor de Wilms, en términos de función renal a largo plazo, varios autores han propuesto extender su aplicación a casos selecciona-

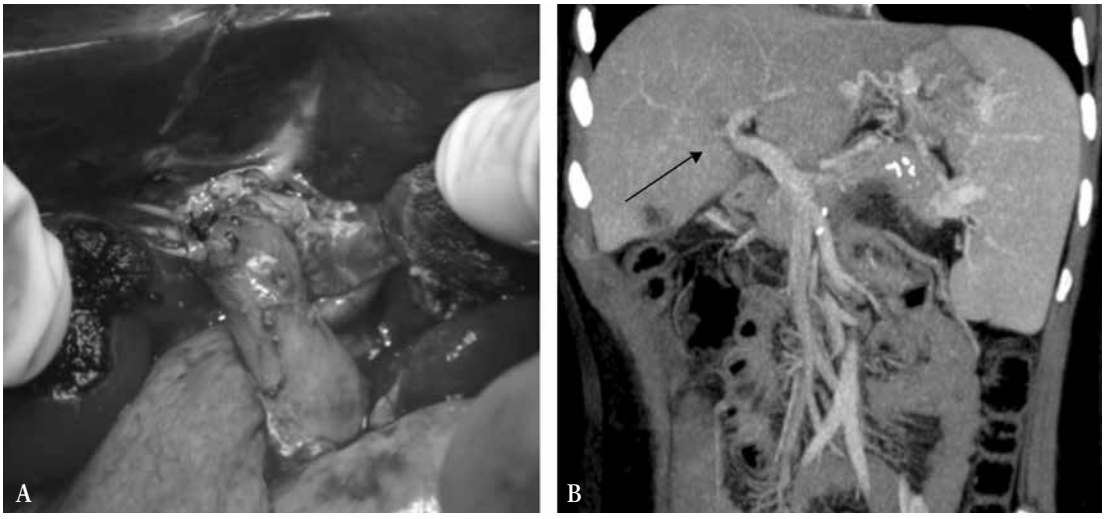

FIGURA 4. *Shunt* de Rex en paciente de 10 años con cavernomatosis portal. Se utilizó la vena gástrica izquierda (A). La imagen de la derecha es el angio-TAC realizado al año en el que se observa la permeabilidad del *shunt* (B).

dos de tumores unilaterales. Esta opción queda recogida dentro del protocolo SIOP-01, circunscrito a pacientes sindrómicos, pero en la práctica se está extendiendo a casos muy seleccionados de pacientes no sindrómicos. Nuestra experiencia ha sido positiva hasta el momento, y coincide con la evidencia publicada en la literatura [38,39].

- El descubrimiento de la relación existente entre las distintas mutaciones del proto-oncogen RET, el genotipo y el fenotipo en los pacientes afectos del síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (MEN2) ha permitido establecer guías en las que se determina el momento ideal para la tiroidectomía según cuatro niveles de riesgo[40]. En general, la cirugía se aconseja antes de los 5 años de vida, pero cada vez hay más evidencia de la agresividad de determinadas mutaciones en las que la tiroidectomía *"as soon as possible"* es de elección. La aplicación de estas guías en nuestra práctica nos ha permitido obtener unos excelentes resultados de supervivencia y curación con una mínima morbilidad.
- Tumores hepáticos: la amplia experiencia de nuestro centro en cirugía hepática y trasplante ha permitido alcanzar unas tasas actuales de curación del hepatoblastoma y otros tumores malignos hepáticos del 94,1% en el periodo 2001-2012, comparables con las de los centros de referencia mundiales. No son contraindicación para el trasplante ni la trombosis de los grandes vasos ni las metástasis pulmonares en el caso de los hepatoblastomas. Cada vez se van expandiendo más las indicaciones de los hepatocarcinomas primarios, en los que se pone en duda los criterios de Milán que se aplican para los adultos.
- El tratamiento de las micosis pulmonares invasivas en el paciente inmunodeprimido es complejo y asocia una elevada mortalidad (cercana al 100% en algunas series). Desde el año 2000, iniciamos el tratamiento combinado médico-quirúrgico mediante resecciones atípicas preferentemente, reservando las lobectomías para casos seleccionados. Este cambio en el manejo, asociado al uso de los nuevos antifúngicos, nos ha conducido a unos datos de curación y supervivencia actuales superiores al 90%.

ANOMALÍAS VASCULARES PEDIÁTRICAS

Las anomalías vasculares pediátricas constituyen un grupo de lesiones muy variadas y del que hasta hace escasamente una década existía un gran desconocimiento. En la actualidad, su estudio es cada vez más exhaustivo, mediante la determinación de ciertos marcadores biológicos (GLUT-1, m-TOR, D2-40, etc.) y el perfeccionamiento de las técnicas de imagen. Desde el año 2008, el tratamiento de esta patología en nuestro centro se consensúa en un comité multidisciplinar. Nuevos tratamientos farmacológicos, como el propranolol en los hemangiomas infantiles o el sirolimus en determinadas malformaciones vasculares de flujo lento, han evitado cirugías innecesarias, morbilidad y secuelas a largo plazo a este grupo de pacientes[41,42].

- El gran volumen de pacientes oncológicos tratados en nuestra unidad nos ha permitido adquirir experiencia en tumores considerados "raros", obteniendo excelentes tasas de supervivencia y curación. Entre otros, destacan el sarcoma de Ewing costal, los tumores ováricos y testiculares malignos, los tumores adrenales (carcinoma, feocromocitoma, etc.) o los tumores tiroideos.
- También destaca el uso de técnicas quirúrgicas invasivas en coordinación con otras especialidades quirúrgicas, como por ejemplo la circulación extracorpórea, para permitir la resección de tumores con trombosis intravasculares extensas o elevado riesgo de sangrado.

UROLOGÍA PEDIÁTRICA

El manejo de los desórdenes de la diferenciación sexual ha tomado un rumbo diferente en los últimos años, haciendo

FIGURA 5. Paciente con traumatismo renal y trombosis de arteria renal por disección de la íntima arterial que se repermeabilizó con éxito mediante radiología intervencionista y se colocó *stent* arterial.

especial hincapié en el abordaje multidisciplinar y realizando la cirugía feminizante o masculinizante lo antes posible hacia el sexo asignado. Así, en las cirugías feminizantes se toma especial atención en realizar una cirugía reconstructiva lo más semejante a la femenina, tanto funcional como sensitiva, en una edad temprana[43]. En el caso de los hipospadias proximales o cirugías masculinizantes, siguen existiendo numerosas técnicas, quizá abogando por cirugías en dos tiempos y manejado por un equipo experto.

CIRUGÍA DE LA VÍA AÉREA

Las lesiones/patologías de la vía aérea pediátrica son una entidad de difícil manejo y tratamiento, que asocian una alta morbilidad y mortalidad. Estas requieren la valoración y tratamiento de una unidad multidisciplinaria que incluye, además de a cirujanos pediátricos, a otros especialistas como ORL, Cirugía cardíaca, Neumología, Anestesiología, etc.

TRAUMATISMOS

En los últimos años se han producido grandes e importantes avances en este apartado. Las mejoras en el transporte medicalizado con estabilización del paciente en el lugar del traumatismo, la excelente formación de los profesionales que atienden a través de cursos de asistencia avanzada al trauma pediátrico, así como la comunicación con el centro para acoger al paciente y el progreso en los cuidados intensivos han impactado en una mejora de las supervivencias del politraumatismo grave. Si con la reposición sanguínea adecuada no se logra la estabilización de las constantes vitales, entonces puede jugar un papel fundamental la radiología intervencionista, que permite tratar la mayor parte de los traumatismos del hígado, bazo y riñones sin necesidad de realizar cirugías heroicas, permitiendo la conservación de dichos órganos. Incluso lesiones muy graves son tratadas con éxito mediante esta política conservadora (Fig. 5). Solo cuando las lesiones y la hemorragia no cesan con esta estrategia, la cirugía sigue siendo necesaria, aunque se limita a una proporción muy pequeña de casos).

BIBLIOGRAFÍA

1. Adzick NS, Harrison MR. Fetal surgery therapy. Lancet. 1994; 343: 897-902.
2. Deprest JA, Devlieger R, Srisupundit K, et al. L. Fetal surgery is a clinical reality. Semin Fetal Neonatal Med. 2010; 15: 58-67.
3. Peiró JL, Carreras E, Guillén G, et al. Therapeutic indications of fetoscopy: a 5-year institutional experience. J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2009; 19: 229-36.
4. Peiró JL, Encinas JL. Fetal surgery of myelomeningocele: from experimental results to clinical evidence. Cir Pediatr. 2012; 25: 1-3.
5. Saldaña LJ, Targarona EM. Single-incision pediatric endosurgery: a systematic review. J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2013; 23: 467-80.
6. Marhuenda C, Giné C, Asensio M, et al. Cirugía robótica: primera serie pediátrica en España. Cir Pediatr. 2011; 24: 90-2.
7. Brandström P, Jodal U, Sillén U, et al. The Swedish reflux trial: review of a randomized, controlled trial in children with dilatingvesicoureteral reflux. J Pediatr Urol. 2011; 7: 594-600.
8. Nuss D, Kelly RE, Croitoro DP, et al. A 10-year review of a minimally invasive technique for the correction of pectus excavatum. J Pediatr Surg. 1998; 33: 548-55.
9. Marhuenda C, Barceló C, Molino JA,et al. Treatment of loculated parapneumonic empyema. Video assisted thoracoscopy or fibrinolytics? An Pediatr. 2011; 75: 307-13.
10. Cundy TP, Shetty K, Clark J et al. The first decade of robotic surgery in children. J Pediatr Surg. 2013; 48: 858-65.
11. Uberoi J, Disick GI, Munver R. Minimally invasive surgical management of pelvic-ureteric junction obstruction: update on the current status of robotic-assisted pyeloplasty. BJU Int. 2009; 104: 1722-9.

12. Tchirikov M. Monochorionic twin pregnancy: screening, pathogenesis of complications and management in the era of microinvasive fetal surgery. J Perinat Med. 2010; 38: 451-9.
13. Soldado F, Aguirre M, Peiró JL, et al. Fetoscopic release of extremity amniotic bands with risk of amputation. J Pediatr Orthop. 2009; 29: 290-3.
14. Fontecha CG, Peiro JL, Sevilla JJ, et al. Fetoscopic coverage of experimental myelomeningocele in sheep using a patch with surgical sealant. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2011; 156: 171-6.
15. Peiro JL, Fontecha CG, Ruano R, et al. Single-Access Fetal Endoscopy (SAFE) for myelomeningocele in sheep model I: amniotic carbon dioxide gas approach. Surg Endosc. 2013; 27: 3835-40.
16. Bouchard S, Johnson MP, Flake AW, et al. The EXIT procedure: experience and outcome in 31 cases. J Pediatr Surg. 2002; 37: 418-26.
17. Laje P, Johnson MP, Howell LJ, et al. Ex utero intrapartum treatment in the management of giant cervical teratomas. J Pediatr Surg. 2012; 47: 1208-16.
18. Ruano R, Peiro JL, da Silva MM, et al. Early fetoscopic tracheal occlusion for extremely severe pulmonary hypoplasia in isolated congenital diaphragmatic hernia: preliminary results. Ultrasound Obstet Gynecol. 2013; 42: 70-6.
19. Foker JE, Linden BC, et al. Development of a true primary repair for the full spectrum of esophageal atresia. Ann Surg. 1997; 226: 533-41.
20. Spitz L, Kiely E, Pierro A. Gastric transposition in children- a 21-year experience. J Pediatr Surg. 2004; 39: 276-81.
21. Peiró JL, Guindos S, Lloret J, et al. New surgical strategy in gastroschisis: treatment simplification according to its physiopathology. Cir Pediatr. 2005;18: 182-7
22. Sydorak RM, Hoffman W, Lee H, et al. Reversed latissimus dorsi muscle flap for repair of recurrent congenital diaphragmatic hernia. J Pediatr Surg. 2003; 38: 296-300.
23. Gallego S, Llort A, Gros L, et al. Post-transplant lymphoproliferative disorders in children: the role of chemotherapy in the era of rituximab. Pediatr Transplant. 2010;14: 61-6.
24. Bueno J, Medina A, Ortega J, et al. Patients with liver transplantation in childhood with more than 10 years of follow-up. Analisis of a single center experience. Transplant Proc. 2007; 39: 2288-9.
25. Bueno J, Perez M, Venturi C, et al. No-touch Hepatic Hilum Technique to Treat Early Portal Vein Thrombosis Alter Pediatric Liver Transplantation. Am J Transplant. 2010; 10: 2148-53.
26. Intestinal Transplant Registry (ITR). http://www.intestinaltransplant.org/itr/
27. Kim HB, Lee PW, Garza J, et al. Serial transverse enteroplasty for short bowel syndrome: a case report. J Pediatr Surg. 2003; 38: 881-5.
28. Bueno J. Estrategias quirúrgicas en el intestino corto. Nutr Hosp. 2007; (Suppl 2): 103-12.
29. De la Torre-Mondragón L, Ortega-Salgado JA. Transanal endorectal pull-through for Hirschsprung's disease. J Pediatr Surg. 1998; 33: 1283-6.
30. Georgeson KE, Robertson DJ. Laparoscopic-assisted approaches for the definitive surgery for Hirschsprung's disease. Semin Pediatr Surg. 2004;13:256-62.
31. Bischoff A, Levitt MA, Bauer C, et al. Treatment of fecal incontinence with a comprehensive bowel management program.J Pediatr Surg. 2009; 44: 1278-83.
32. Bischoff A, Peña A, Levitt MA. Laparoscopic-assisted PSARP - the advantages of combining both techniques for the treatment of anorectal malformations with recto-bladder neck or high prostatic fistulas. J Pediatr Surg. 2013; 48: 367-71.
33. Chan KW, Lee KH, Tsui SY, et al. Laparoscopic versus open Kasai portoenterostomy in infants with biliary atresia: a retrospective review on the 5-year native liver survival. Pediatr Surg Int. 2012; 28: 1109-13.
34. de Ville de Goyet J, Alberti D, Clapuyt P, et al. Direct bypassing of extrahepatic portal venous obstruction in children: a new technique for combined hepatic portal revascularization and treatment of extrahepatic portal hypertension. J Pediatr Surg. 1998; 33: 597-601.
35. Bueno J, Venturi C, Infante D. Hipertensión portal. En: Argüelles F, García MD, Pavón P, et al (eds). Tratado de Gastroenterología, Hepatología y Nutricion Pediátrica aplicada de la SEGHNP. Madrid: Ergon; 2011. p. 570-7.
36. Peris Bonet R. Cáncer infantil en España. Estadísticas 1980-2009. Registro Nacional de Tumores Infantiles (RNTI-SEHOP). Valencia: Universitat de València; 2010.
37. Monclair T, Brodeur GM, Ambros PF, et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Staging System: An INRG Task Force Report. J Clin Oncol. 2009; 27: 298-303.
38. Acosta D, Martinez-Ibanez V, Lloret J, et al. Partial nephrectomy in unilateral Wilms tumor. New draft for a protocol of the SIOP. Cir Pediatr. 2001; 14: 139-40.
39. Cost N, Lubhan J, Granberg C, et al. Oncologic Outcomes of Partial Versus Radical Nephrectomy for Unilateral Wilms Tumor. Pediatr Blood Cancer. 2012; 58: 898-904.
40. Kloos RT, Eng C, Evans DB, et al. Medullary Thyroid Cancer: Management Guidelines of the American Thyroid Association. The American Thyroid Association Guidelines Task Force. Thyroid. 2009; 19: 565-612.
41. Léauté-Labrèze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, et al. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. N Engl J Med. 2008; 358: 2649-51.
42. Hammill AM, Wentzel M, Gupta A, et al. Sirolimus for the treatment of complicated vascular anomalies in children. Pediatr Blood Cancer. 2011; 57: 1018-24.
43. Braga LH, Pippi Salle JL.Congenital adrenal hyperplasia: a critical appraisal of the evolution of feminizing genitoplasty and the controversies surrounding gender reassignment. Eur J Pediatr Surg. 2009; 19: 203-10.

Deficiencia de hormona de crecimiento (GH) en la edad pediátrica

A. Carrascosa, L. Audí, D. Yeste, M. Fernández-Cancio, M. Gussinyé, M. Clemente, M.A. Albisu, A. Campos, E. Vicens-Calvet

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

RESUMEN

La deficiencia de hormona de crecimiento (DGH) provoca manifestaciones clínicas distintas, según su etiología y la etapa del desarrollo, pero siempre existe un denominador común: retraso crónico de crecimiento asociado a baja talla armónica. Las otras manifestaciones clínicas dependerán de la etiología (genética, adquirida o idiopática), de la intensidad de la deficiencia y de si es la única hormona hipofisaria afectada o existe afectación de otras hormonas hipofisarias. Los avances de los últimos años han ampliado el conocimiento de sus bases moleculares y han caracterizado mejor las formas adquiridas. Sin embargo, la mayor parte de DGH no tienen una causa conocida y son catalogadas como idiopáticas. Mientras que los criterios clínicos y moleculares del diagnóstico de DGH están bien establecidos, los criterios hormonales continúan siendo un rompecabezas a pesar de los esfuerzos realizados para armonizar las técnicas bioquímicas de análisis de GH y de IGF-1. Los diagnósticos basados en los estímulos secretores de GH han demostrado ser de escasa utilidad clínica para predecir la respuesta terapéutica a la GH.

Palabras clave: Retraso crónico de crecimiento; Talla baja armónica; Deficiencia de GH; Estímulos secretores de GH.

ABSTRACT

Growth hormone (GH) deficiency manifests differently according to the individual's developmental stage. During the paediatric period, one of the most prominent clinical features is chronic skeletal growth retardation. Clinical signs also depend on the cause (genetic, acquired or idiopathic), deficiency intensity and whether GH is the only pituitary-affected hormone or is combined with that of other pituitary hormones. Growing knowledge of the genetic basis of GH deficiency continues to provide us with useful information to further characterise mutation types and mechanisms for previously-described and new candidate genes. Despite these advances, a high proportion of GH deficiencies with no recognisable acquired basis continue to be labelled as idiopathic. The hormonal diagnoses continue to be a conundrum despite efforts to harmonise biochemical assays for GH and IGF-1 analysis, and the diagnosis based on the so-called GH secretion stimulation tests will prove to be of limited usefulness for predicting response to GH therapy.

Key words: Chronic growth retardation; Harmonic short stature; GH Deficiency; GH secretory stimuli.

INTRODUCCIÓN

La Unidad de Endocrinología Pediátrica se desarrolló desde el comienzo del Hospital Infantil en los años sesenta del siglo pasado, bajo la dirección del Dr. E. Vicens-Calvet. Posteriormente, otros profesionales, algunos ya jubilados (Dra. N. Potau, Dra. L. Audí, Dr. M. Gussinyé) y otros fallecidos (Dr. C. Martí), se incorporaron y aportaron savia nueva a este proyecto. Desde su comienzo estuvo volcada no solo a la asistencia y docencia, sino también a la investigación clínica traslacional. Ha contribuido a la formación de numerosos profesionales a través de los cursos de formación continuada de periodicidad anual, a través de un Máster con veinte ediciones ya realizadas y a través de las numerosas estancias de profesionales en sus instalaciones. Ha formado parte de todas las redes de investigación promovidas por el Instituto de Salud Carlos III (redes de centros, redes de grupos y Ciber). Ha contribuido a generar conocimientos con amplias repercusiones en la práctica clínica sobre diversos temas: crecimiento (aspectos clínicos y moleculares), anomalías de la diferenciación sexual, diabetes, hipotiroidismo

Correspondencia: Dr. Antonio Carrascosa. Servicio de Pediatría. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Passeig de la Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona
E-mail: ancarrascosa@vhebron.net
Recibido: Septiembre 2013

Rev Esp Pediatr 2013; 69(6): 286-292

y obesidad. Sus numerosos trabajos han sido publicados en revistas con alto factor de impacto y han sido ampliamente citados en la literatura médica.

En este trabajo hacemos una revisión de la deficiencia de hormona de crecimiento (DGH), haciendo énfasis en los aspectos cambiantes de la práctica clínica cuando se aborda la problemática de los retrasos crónicos e idiopáticos del crecimiento asociados a baja talla armónica.

La definición de un estado de DGH corresponde a la situación de un paciente cuya GH circulante en sangre periférica es insuficiente para lograr los efectos biológicos esperables según su desarrollo prepuberal o puberal. Incluye déficits cuantitativos de GH y déficits funcionales de GH (moléculas de GH con actividad biológica disminuida). Se observa como una deficiencia aislada o asociada a la de otras hormonas hipofisarias en el contexto de diversos cuadros clínicos: malnutrición crónica, enfermedades sistémicas, síndromes malformativos, mutaciones génicas, o de forma idiopática, siendo esta la causa más frecuente. A lo largo de las últimas décadas se han ido definiendo las bases moleculares de la DGH y caracterizando las formas adquiridas. La mayor parte de DGH diagnosticadas son aisladas y no tienen una base etiológica conocida. Su diagnóstico incluye criterios clínicos, bioquímicos y moleculares.

Aunque las manifestaciones clínicas pueden diferir según el período del desarrollo en el que se manifiestan (lactante, infancia, pubertad o adulto), según su etiología (genética, adquirida o idiopática), según su intensidad y si es la única hormona hipofisaria afectada o se acompaña de otros déficits hormonales, siempre existe un denominador común: retraso crónico de crecimiento asociado a baja talla armónica. El diagnóstico bioquímico está mal definido en función de la variabilidad de respuesta de GH a sus estímulos secretores y la falta de armonización de los ensayos bioquímicos que analizan las concentraciones de GH y de IGF-1. El diagnóstico molecular está bien definido para las mutaciones conocidas.

DEFICIENCIA DE GH. FORMA AISLADA

Diagnóstico

En la DGH aislada la presencia de un retraso crónico de crecimiento y talla baja armónica en relación a patrones actualizados de crecimiento normal en sujetos de la misma edad, sexo y estadio de desarrollo puberal[1] es el signo primordial, e incluye la valoración de la talla, de la velocidad de crecimiento y del índice de masa corporal. El cuadro clínico puede iniciarse tempranamente durante el primer año de vida en la DGH de origen genético, durante el desarrollo prepuberal y pubertad (en la DGH aislada e idiopática) o en el curso de la malnutrición o enfermedad sistémica en las formas adquiridas[2].

El diagnóstico bioquímico incluye la valoración del estado secretor de GH y marcadores plasmáticos de la acción de la GH. La secreción hipofisaria de GH es estimulada por el factor hipotalámico GHRH a través de su receptor (GHRHR) e inhibida por el sistema somatostatinérgico. La grelina, un péptido estimulador de la secreción de GH, secretado por las células del fundus gástrico y epsilon pancreáticas, actúa a través del receptor secretagogo de la GH (GHSR). Estos sistemas están interrelacionados e interaccionan con múltiples estímulos (Fig. 1)[3].

La GH es secretada en forma de picos con un ritmo circadiano, apareciendo los más intensos durante las primeras horas del sueño profundo. La vida media de la GH en plasma es de unos 30 minutos, por lo que se han de realizar múltiples extracciones de sangre, una cada 20-30 minutos para valorar el estado secretor de GH, lo que hace que esta prueba no pueda generalizarse en la práctica clínica.

Por estas razones se ha recurrido a valorar la secreción de GH en respuesta a estímulos fisiológicos y farmacológicos. Sin embargo, los resultados obtenidos muestran una gran variabilidad, habiéndose observado respuestas insuficientes en niños con crecimiento normal y respuestas suficientes en niños con crecimiento patológico[4]. Además, cuando se realizan dos estímulos diferentes en un 30% de los casos se observan respuestas disociadas (una en los límites normales y otra en los patológicos)[5]. Asimismo, los límites de corte de los picos secretores de GH que indican normalidad o patología han ido variando[6,7] y la falta de armonización de los ensayos que analizan las concentraciones de GH en plasma (en la misma muestra pueden cuantificarse valores de GH en los límites de la normalidad o de la deficiencia dependiendo del ensayo utilizado) es un factor más de confusión en el diagnóstico de la DGH aislada[8,9]. Finalmente, cuando se analiza la ganancia de talla durante el tratamiento con GH se ha observado que esta, tanto a corto término (dos años de tratamiento) como a largo término (al alcanzar la talla adulta tras siete o más años de tratamiento), no está relacionada con los picos secretores de GH[5,10]. Todos estos datos llevan a que las recomendaciones de los consensos internacionales solo alcancen un nivel bajo de evidencia[6].

De los marcadores plasmáticos de la acción de la GH: factor de crecimiento insulinoide de tipo 1 (IGF-1), proteína de transporte de tipo 3 de los factores de crecimiento insulinoides (IGFBP-3), subunidad ácido-lábil (ALS) y proteína de transporte de la GH (GHBP), el IGF-1 es el más utilizado en clínica. Su concentración está disminuida en grados variables en la DGH aislada (tanto en los déficits cuantitativos como en moléculas de GH con actividad biológica disminuida) y en la resistencia a la GH, aumenta bajo terapia sustitutiva con GH y está aumentada en el exceso de GH.

La síntesis de IGF-1 regulada por la GH y por el estado nutricional (valores muy disminuidos en la malnutrición a pesar de asociarse valores elevados de GH, y valores aumentados en la obesidad) se realiza en el hígado y en los

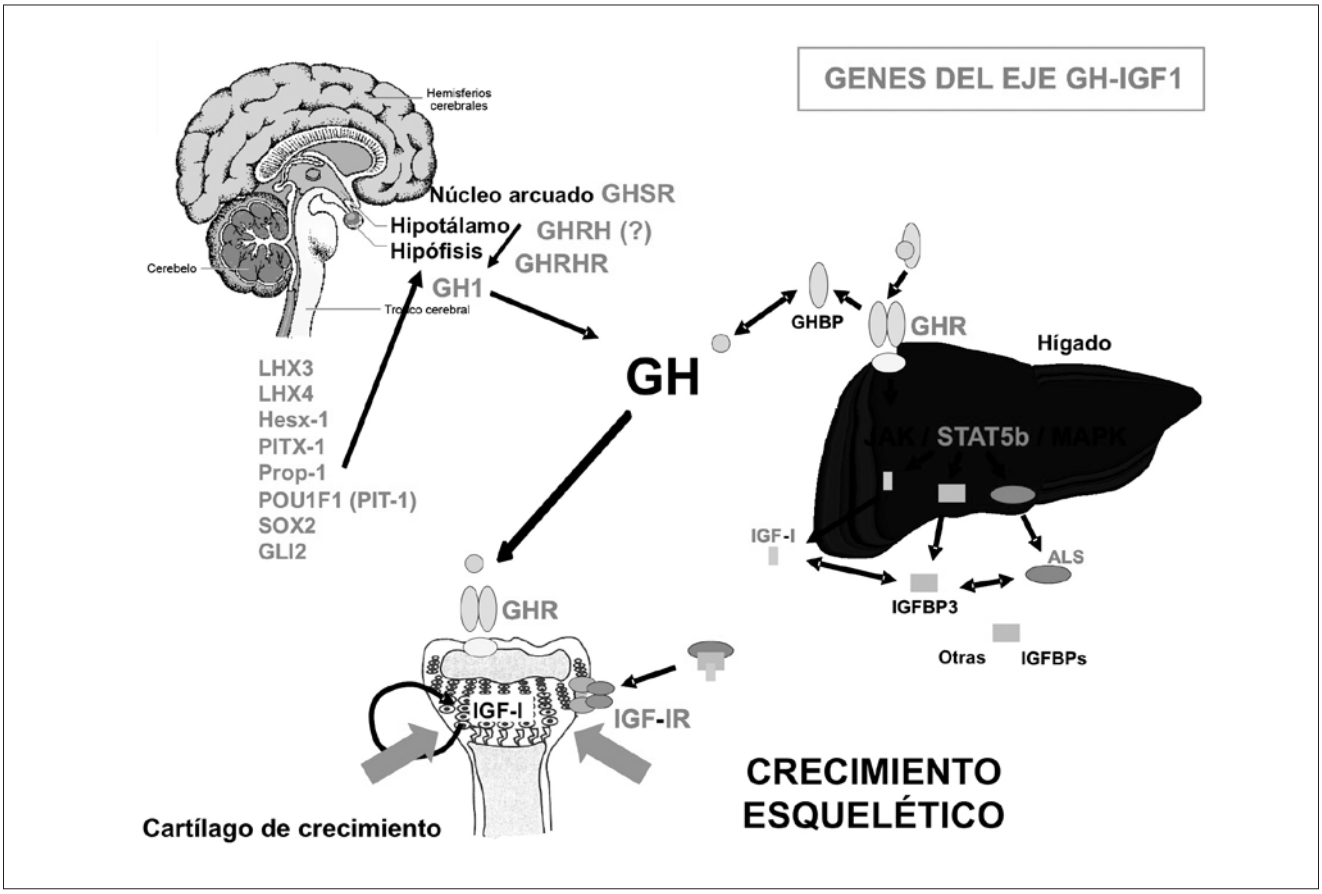

FIGURA 1. Genes implicados en el funcionamiento del eje de la hormona de crecimiento (GH) y el factor insulinoide de tipo 1 (IGF-1). Las abreviaturas están explicadas en el texto.

tejidos periféricos donde ejerce sus efectos biológicos por un mecanismo de acción paracrino-autocrino. Las concentraciones sanguíneas de IGF-1 presentan una clara ontogenia: muy bajas al nacer, aumentan lenta y progresivamente a lo largo de la infancia, aumentan bruscamente en cada sexo durante el desarrollo puberal alcanzando un nivel máximo al final de la pubertad y se mantienen en el adulto, pero disminuyendo progresivamente con la edad. Es un parámetro que no se relaciona con la velocidad de crecimiento de la talla sino con la masa corporal. Sus concentraciones deben ser expresadas no en valores absolutos, sino en forma de desviaciones estándar (SDS) con respecto a los valores de normalidad del ensayo para la edad, sexo y desarrollo prepuberal o puberal de cada sujeto[8].

De forma similar a como ocurre con la cuantificación plasmática de GH, la del IGF-1 está también sujeta a la variabilidad debida al método de inmunoensayo, lo que es un factor de confusión y hace que en la práctica clínica no pueda ser utilizado como un marcador específico y sensible de la DGH aislada, excepto en las deficiencias muy graves en las que sus niveles son muy bajos o están en los límites de detección del ensayo[8,11]. Sin embargo, sus concentraciones plasmáticas, junto con la de IGFBP-3 sirven para monitorizar el tratamiento con GH.

La IGFBP-3 es la proteína de transporte de los IGFs más abundante en sangre. La ALS presenta una elevada afinidad para los IGFs y circula en sangre formando con los IGFs y la IGFBP-3 el complejo ternario de 150-kDa. Ambas son sintetizadas por el hepatocito y, a pesar de su dependencia de la GH, su cuantificación no es mejor que la de IGF-1 para el diagnóstico de la DGH[8].

El diagnóstico molecular está bien definido para las mutaciones conocidas (ver más adelante). La cuantificación de las hormonas hipofisarias es necesaria para confirmar que la DGH es aislada. La resonancia de la región hipotálamo hipofisaria contribuye a discernir si existen o no bases anatómicas de la DGH.

Etiología

La DGH puede ser secundaria a enfermedades sistémicas asociadas o no a un mayor o menor grado de malnutrición y a mutaciones génicas. Sin embargo, la inmensa mayoría de formas diagnosticadas no tienen una base etiológica conocida y son clasificadas como idiopáticas[2].

Enfermedades sistémicas

La secreción normal de GH implica la integridad funcional de los sistemas renal, gastrointestinal, hepático, pulmonar y metabólico, así como un estado nutricional adecuado. La deficiencia de GH se interpreta como un mecanismo adaptativo a la enfermedad al disminuir las necesidades energéticas necesarias para el crecimiento.

Clínicamente, la enfermedad sistémica y la malnutrición son el motivo principal de diagnóstico y la DGH es un parámetro acompañante. Sin embargo, esto no ocurre en ciertas formas de celiaquía con poca expresividad clínica detectadas únicamente por la presencia de anticuerpos. La malnutrición condiciona primero una DGH y más adelante si progresa y en situaciones extremas, una resistencia periférica a la GH. DGH y resistencia a la GH son reversibles cuando desaparece la malnutrición y no precisan ser tratadas con GH.

Mutaciones génicas

Los genes implicados son *GH1,* que codifica la GH, *GHRHR,* que codifica el receptor de GHRH (GHRHR) y *SOX3* en la deficiencia ligada al cromosoma X (Fig. 1). Variaciones en las secuencia del gen del receptor de grelina (*GSHR*) y del gen del receptor muscarínico de la acetilcolina (*mAchR*) también han sido implicadas[2].

Las manifestaciones clínicas comienzan de forma temprana durante el primer año de vida, aunque puede variar dependiendo del gen y del tipo de mutación. El principal signo clínico es el retraso de crecimiento y la baja talla progresiva junto a un aumento de la adiposidad truncal, facies redonda y abombamiento frontal. La talla adulta alcanzada sin tratamiento suele variar entre entre 1,20 m y 1,30 m (Fig. 2). Durante los primeros meses de vida pueden observarse hipoglucemias persistentes.

Las concentraciones plasmáticas de GH son bajas o indetectables ya sea en hipoglucemia espontánea y/o en respuesta a estímulos secretores, excepto en las formas que comportan secreción de GH bioinactiva en las que la GH sí se detecta inmunológicamente en los ensayos pero su actividad biológica está disminuida. Las concentraciones séricas de IGF-1 y de IGFBP-3 son bajas.

Gen GH1. Este gen localizado en el cromosoma 17q22-24 forma parte del conjunto de genes somatotropos (*GH1, CSHP, CSH-1, GH2, CSH2*) que comparten un alto porcentaje de homología estructural. *GH1* se expresa en las células hipofisarias somatotropas y codifica la GH que circula en sangre periférica: inicialmente se sintetiza una preproteína de 217 aminoácidos (aa) que se escinde en la forma madura más abundante de 191 aa y 22 kDa.

Las mutaciones inactivadoras de *GH1* corresponden a grandes y pequeñas deleciones del gen y a mutaciones en las secuencias codificante (exones) y no codificante (intrones). De acuerdo con el patrón de herencia se clasifican como tipo I (autosómico recesiva) y tipo II (autosómico dominante).

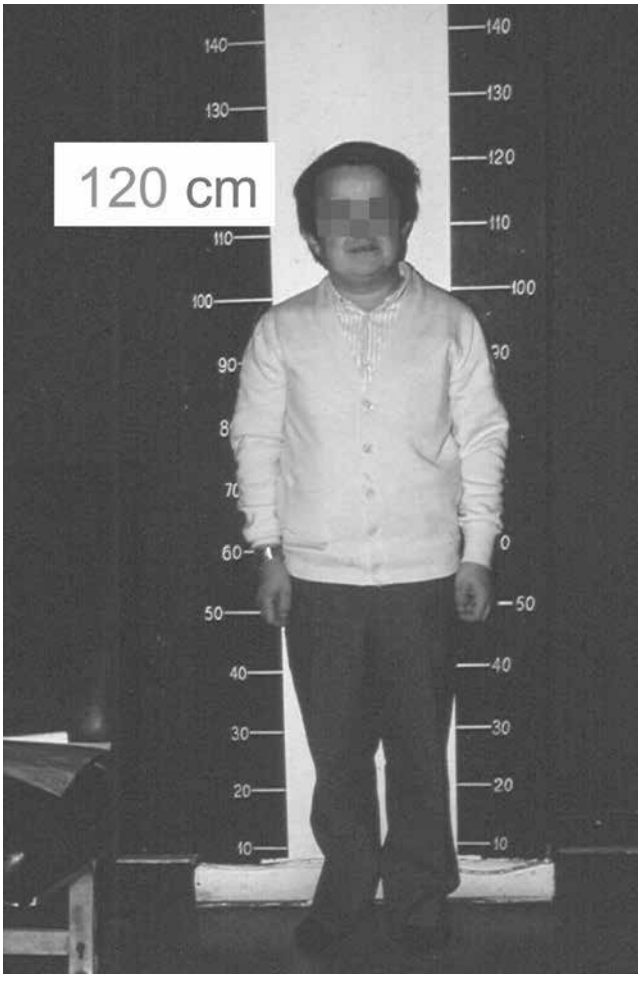

FIGURA 2. Fenotipo y talla adulta alcanzada en la DGH secundaria a deleción del gen GH1, tipo IA *(Cortesía del Dr. A. Ferrández)*.

En el tipo I se consideran dos grupos IA y IB. En el tipo IA la síntesis de GH es nula y el sistema inmune del paciente no reconoce esta proteína, por lo que cuando estos pacientes son tratados con GH rápidamente desarrollan anticuerpos bloqueantes de la GH. En el tipo IB la deficiencia de GH no es tan grave y el sistema inmune reconoce a la proteína GH, por lo que el tratamiento con GH es efectivo. En el tipo II las mutaciones descritas pueden afectar las secuencias reguladoras del corte y empalme del RNA mensajero o comportar cambios en la secuencia de aminoácidos que originan moléculas de GH bioinactiva.

En el curso de los últimos años, se ha establecido el mapa completo de polimorfismos del gen *GH1* en la población adulta con talla normal y se han caracterizado cambios en la secuencia de la región promotora que disminuyen la transcripción del gen y que pueden provocar grados variables de DGH. Haplotipos combinados en varios polimorfismos de las regiones promotora, exónicas e intrónicas se han asociado a la DGH.

Gen GHRH. No se han detectado mutaciones patogénicas hasta la fecha.

Gen GHRHR. Este gen codifica un receptor transmembrana expresado en las células somatotropas hipofisarias que es activado por el péptido GHRH provocando una cascada de transmisión de señales que estimulan la síntesis y la secreción de GH. Las mutaciones tienen un efecto recesivo, por lo que suelen quedar limitadas a casos familiares, homocigotos o heterocigotos compuestos, habiéndose descrito más de 20 diferentes que afectan secuencias en las regiones exónicas y de corte y empalme del RNA mensajero.

Gen *SOX3*. Localizado en el cromosoma X. Se han descrito varias familias que presentan, con una transmisión ligada al X, una deficiencia de GH combinada con la de inmunoglobulinas y se han catalogado como deficiencia de tipo III. Existen deleciones en dos localizaciones diferentes, una necesaria para la producción de inmunoglobulinas y otra necesaria para la expresión de GH. El desarrollo anatómico y funcional del eje hipotálamo-hipofisario requiere una dosis adecuada de *SOX3*, de modo que tanto el aumento de dosis por duplicación como la disminución de función por expansión o deleción se asocian a grados variables de hipopituitarismo que comportan una DGH aislada o múltiple con o sin retardo mental.

Gen GHSR. Se han descrito varios pacientes en los que, presentando una deficiencia de GH con herencia de tipo recesivo y secuencias normales de los genes *GH1* y *GHRHR*, se detectaron variaciones en su secuencia.

Gen del receptor muscarínico de la acetilcolina (mAchR). La estimulación del receptor colinérgico muscarínico provoca un aumento de secreción de GH mientras que su bloqueo tiene un efecto opuesto. El análisis de los cinco genes que codifican los cinco tipos de mAchR en familias con DGH aislada tipo IB en las que los genes *GH1* y *GHRHR* eran normales detectó una familia homocigota para un cambio de aminoácido (V65I) en el receptor de tipo 3, aunque el estudio funcional no logró demostrar una disminución en la transmisión de señal.

Gen HMGA2. Un estudio reciente en 105 pacientes con DGH aislada, en los que no se había detectado ninguna mutación en los genes candidatos, ha detectado una deleción en heterocigosis en el gen *HMGA2*.

Deficiencia aislada idiopática

La DGH aislada e idiopática se define a través de parámetros clínicos y de parámetros bioquímico-hormonales, siendo también necesario excluir las mutaciones conocidas responsables de la DGH aislada de origen genético. Mientras que los parámetros clínicos están claramente definidos, los parámetros bioquímico hormonales plantean problemas en su interpretación.

Clínicamente se manifiesta como un retraso progresivo del crecimiento asociado a talla baja armónica con estado nutricional normal en un niño en el que se han descartado todas las causas conocidas de retraso de crecimiento y talla baja armónica. Estos hechos implican normalidad de las funciones renal, hepática, gastrointestinal, pulmonar, metabólica, tiroidea y adrenocortical, descartar los síndromes de Turner y Noonan y las anomalías moleculares en los genes reguladores de la síntesis y secreción de GH.

Puede iniciarse durante el desarrollo prepuberal o puberal. Durante el desarrollo puberal el retraso de crecimiento ha de objetivarse con la pubertad instaurada y valorarse con los patrones de crecimiento correspondientes al grupo madurador del sujeto[1]. Una situación particular la merecen los maduradores muy tardíos y los retrasos constitucionales de crecimiento y desarrollo; en estos casos la DGH aislada es funcional, se manifiesta antes de iniciar el desarrollo puberal y revierte espontáneamente con el inicio de la pubertad, por lo que nunca debe ser tratada con GH.

El diagnóstico hormonal clásico incluye la demostración de la DGH mediante dos estímulos secretores diferentes junto a concentraciones séricas disminuidas de IGF-1[6]. Sin embargo, tal como comentamos anteriormente, la problemática inherente a la interpretación de los estímulos secretores de GH y la de las concentraciones plasmáticas de GH e IGF-1 condicionan que los resultados obtenidos no permitan claramente definir los estados de suficiencia e insuficiencia de GH. Niños con el mismo cuadro clínico presentan gran variabilidad en los picos secretores de GH y en las concentraciones plasmáticas de GH e IGF-1[2,4-11].

En efecto, cuando nosotros evaluamos la secreción de GH en respuesta a dos estímulos en niños prepuberales con el mismo cuadro clínico (el correspondiente a la DGH aislada idiopática comentado previamente), observamos una gran heterogeneidad en la respuesta de los picos de GH a estímulos secretores: respuestas muy deficitarias (picos de GH inferiores a 5 ng/ml en ambos estímulos), respuestas deficitarias intermedias (pico de GH inferior a 5 ng/ml en un estímulo y entre 5-10 ng/ml en el otro, o entre 5-10 ng/ml en ambos estímulos), respuestas disociadas (pico de GH inferior a 10 ng/ml en un estímulo y superior a 10 ng/ml en el otro) y respuestas entre 10-30 ng/ml en ambos estímulos[5,10]. El punto de corte para definir normalidad o patología ha sido arbitrariamente establecido en 10 ng/ml[6]. En los ensayos actuales, 10 ng/ml equivalen a 7,4 ng/ml[8].

Esta situación podría llevarnos a considerar únicamente como auténticas DGH aisladas e idiopáticas a las que tienen los valores de GH y de IGF-1 muy disminuidos. Cuando el grado de deficiencia es menos intenso y, en función de las mencionadas dificultades para obtener un diagnóstico hormonal seguro (variabilidad interindividual e intraindividual en la respuesta de GH a las pruebas de estimulación no fisiológicas de la secreción de GH y en la secreción espontánea, variabilidad en los resultados de análisis de las concentraciones de GH debido a la variabilidad de las formas

moleculares de GH circulantes en sangre y de la especificidad de los anticuerpos), distinguir entre una secreción de GH normal o disminuida en la práctica clínica se transforma en algo muy difícil. Además, la ganancia de talla inducida por el tratamiento con GH tanto a corto término (dos años) como a largo término (siete o más años, hasta alcanzar la talla adulta) no es homogénea y esta heterogeneidad se observa de forma independiente a cómo clasifiquemos los pacientes: muy deficitarios, deficitarios intermedios, respuestas de GH disociadas o respuestas de GH suficientes pero no elevadas y siempre inferiores a las observadas en la resistencia periférica a la acción de la GH[5,10].

Todos los problemas anteriormente mencionados llevan a cuestionar los protocolos clásicos de diagnóstico de la DGH aislada e idiopática durante la infancia. Distinguir las formas menos intensas de DGH aislada e idiopática de las catalogadas como respuestas disociadas o incluso consideradas normales actualmente no es ya difícil, sino imposible porque, aparte de las pruebas de estimulación de la secreción de GH, no existe ninguna otra diferencia objetiva. El cuadro clínico al diagnóstico y la ganancia de talla durante el tratamiento con GH al alcanzar la talla adulta son similares en todas estas clasificaciones. Además, para aumentar la incertidumbre, prácticamente todos los niños diagnosticados de DGH aislada e idiopática dejan de manifestar la DGH en la edad adulta. Las bases fisiopatológicas de esta entidad son desconocidas.

DEFICIENCIA DE GH ASOCIADA A OTROS DÉFICITS HORMONALES

La clínica aparece durante los primeros meses de vida en forma de hipoglucemias y colostasis hepática. Sin embargo, si las deficiencias no afectan funciones metabólicas vitales, el diagnóstico puede no ser establecido hasta más adelante al detectarse claramente un retraso de crecimiento asociado a talla baja armónica. Otros síntomas se asociarán específicamente en función de su etiología. La secreción de GH es la más frecuentemente afectada, seguida de la TSH, de las gonadotropinas (LH y FSH), de la prolactina (PRL) y del ACTH[2].

La DGH puede ser secundaria a una lesión que afecte al área hipotálamo-hipofisaria (tumores, traumatismos craneoencefálicos, lesiones infiltrativas), a una intervención terapéutica (radiación de la región hipotálamo-hipofisaria en el curso de la radioterapia por tratamientos tumorales: leucemia, meduloblastoma, retinoblastoma y sarcomas de la región anterior de la cara), tener su origen en malformaciones secundarias a mutaciones génicas conocidas o por identificar, o presentarse en el curso de enfermedades sistémicas asociadas a mayor o menor grado de malnutrición.

En los tumores y lesiones infiltrativas se observan ya desde el diagnóstico deficiencias múltiples (particularmente la combinación de GH y ADH). En la radioterapia, la DGH suele ser la primera manifestación y a ella se van añadiendo la de TSH, gonadotrofinas y menos frecuentemente la de ACTH; la prolactina pueden presentar una disminución o un aumento de su secreción. Dependiendo de la dosis, la radioterapia induce grados variables de DGH que en ocasiones únicamente pueden manifestarse durante el desarrollo puberal. La asociación de DGH y pubertad de aparición temprana o incluso precoz puede observarse en la radioterapia y en ciertas lesiones infiltrativas que conllevan una hipersecreción de gonadotrofinas.

En la tabla 1 se recogen los genes implicados en la deficiencia hipofisaria múltiple[2]. Siendo la interrupción del tallo hipofisario una de las causas más frecuentes de deficiencia hipofisaria múltiple, sus bases moleculares son aún desconocidas.

Las enfermedades sistémicas con un grado importante de desnutrición condicionan mecanismos adapatitvos que conllevan deficiencias de GH, TSH y gonadotrofinas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Carrascosa A, Fernández JM, Ferrández A, et al; Grupo Colaborador. 2010 Estudios españoles de crecimiento 2010. http://www.estudiosdecrecimiento.es
2. Audi L, Fernandez-Cancio M, Camats N, et al. Growth hormone deficiency: an update. Minerva Endocrinol. 2013; 38: 1-16
3. Goldenberg N, Barkan A. Factors regulating growth hormone secretion in humans. Endocrinol Metab Clin North Am. 2007; 36: 37-55.
4. van Vught AJ, Nieuwenhuizen AG, Gerver WJ, et al. Pharmacological and physiological growth hormone stimulation tests to predict successful GH therapy in children. J Pediatr Endocrinol Metab. 2009; 22: 679-94.
5. Carrascosa A, Audi L, Fernandez-Cancio M, et al. Growth hormone secretory status evaluated by growth hormone peak after two pharmacological growth hormone release stimuli did not significantly influence the two-year catch-up growth induced by growth hormone therapy in 318 prepubertal short children with idiopathic growth retardation. Horm Res Paediatr. 2011; 75: 106-14.
6. Growth Hormone Research Society. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. GH Research Society. J Clin Endocrinol Metab. 2000; 85: 3990-3.
7. Binder G, Huller E, Blumenstock G, et al. Auxology-based cut-off values for biochemical testing of GH secretion in childhood. Growth Horm IGF Res. 2011; 21: 212-8.
8. Granada ML, Moreno F, Audí L. Problemática de las determinaciones hormonales del eje GH-IGF (hormona de crecimiento-Factor de crecimiento insulinoide tipo I). Rev Esp Endocr Pediatr. 2013; 4: 15-27.
9. Meazza C, Albertini R, Pagani S, et al. Diagnosis of growth hormone deficiency is affected by calibrators used in GH immunoassays. Horm Metab Res. 2012 ; 44: 900-3.
10. Carrascosa A, Audi L, Fernandez-Cancio M, et al. Height gain at adult-height age in 184 short patients treated with growth

TABLA 1. Genes y síndromes genéticos implicados en la deficiencia hipofisaria múltiple[2].

Gen	Cromosoma	OMIM	Frecuencia	Tipo de herencia	Hormonas hipofisarias deficitarias	Anomalías adicionales
LHX3	9q34.3	600577 221750		Recesiva	GH, LH, FSH, PRL y TSH ACTH más tardío	Hipoplasia hipófisis anterior Distrés respiratorio; Sordera Columna cervical corta y rígida (limitación rotación del cuello)
LHX4	1q25	602146		Dominante Penetrancia variable	GH, TSH, LH, FSH y ACTH	Anomalías craneales y cerebelares
HESX1	3p14.3	601802 182230		Recesiva Dominante	GH, PRL, TSH, LH, FSH y ACTH	Displasia septo-óptica (asociada o no)
PITX2	4q25	601542 180500		Dominante	GH, PRL, TSH,LH, FSH	Hipoplasia hipófisis anterior Síndrome de Axenfeld-Rieger tipo 1: - malformación segmento anterior ocular - hipoplasia dental - anomalías cerebrales
PROP1	5q35.3	601538 262600	El más frecuente	Recesiva	GH, TSH, LH, FSH, PRL ACTH normal aunque algún paciente con cortisol bajo	
POU1F1 (PIT1)	3p11	613138 173110		Recesiva Alguna dominante	GH, TSH y PRL	
Microdeleción incluye: *POU1F1* *CHMP2B* *VGLL3*	3p11.2-p.12.1				GH, TSH y PRL	Fenotipo similar a síndrome de Laron (frente abombada, raíz nariz plana, barbilla disminuída, esclerótica azul, acromicria) Discreto retraso mental
SOX2	3q26.3-q27	184429 164177		Dominante	GH, LH y FSH	Anoftalmia/microftalmia Retraso del desarrollo Atresia esofágica Sordera nerviosa
OTX2	14q21	613982		Dominante negativa	GH, TSH, LH, FSH y ACTH GH aislada Secreción hipofisaria normal	Malformaciones oculares graves
GLI2	2q14.2	165230 610829		Dominante	Déficit múltiple GH aislada en algunos	Neurohipófisis ectópica (frecuente) Holoprosencefalia (no siempre)
TBCE	1q42.3	604934 241410		Recesiva	GH, ACTH	Hipoparatiroidismo-Retraso-Dismorfia
Desconocido					Déficit múltiple	Agenesia arteria carótida interna Hipoplasia hipófisis anterior Silla turca plana, ausencia tallo hipofisario Neurohipófisis ectópica
Desconocido					GH, TSH, LH y FSH	Fenotipo de síndrome de Silver-Russell

hormone from prepubertal age to near adult-height age is not related to GH secretory status at GH therapy onset. Horm Res Paediatr. 2013; 79: 145-56.

11. Clemmons DR. Consensus statement on the standardization and evaluation of growth hormone and insulin-like growth factor assays. Clin Chem. 2011; 57: 555-9.

Optimización del diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia hepática aguda en Pediatría

J. Quintero[1], M. Miserachs[1], M. Álvarez[1], S. Redecillas[1], J. Ortega[2], O. Segarra[1], A. Carrascosa[1]

[1]Unidad de Gastroenterología Hepatología, Soporte Nutricional y Trasplante Hepático Pediátrico. Servicio de Pediatría.
[2]Unidad de Cuidados Intensivos. Hospital Vall d'Hebron. Universitat Autònoma de Barcelona.

RESUMEN

La insuficiencia hepática aguda en pediatría (IHAP) es una entidad poco frecuente, pero muy grave, que puede causar la muerte del paciente o requerir trasplante hepático en un 25-40% de los casos. Distinguir aquellos pacientes con IHAP que van a requerir un trasplante de aquellos que regenerarán con tratamiento médico sigue siendo un reto para el hepatólogo e intensivista. Desafortunadamente, los sistemas de categorización utilizados en pacientes adultos no predicen correctamente la supervivencia libre de trasplante en pediatría. En nuestro centro, utilizamos el aclaramiento de verde de indocianina como herramienta para catalogar los pacientes afectos de una IHAP que requerirán un trasplante hepático. Según nuestra experiencia, el valor que marcaría la necesidad de trasplantar un paciente sería menor de 5,9%/min con una sensibilidad de 91,6% y una especificidad de 96,8%.

Asimismo, en el contexto de una IHAP, los sistemas de asistencia hepática extracorpórea como el MARS *(Molecular Adsorbent Recirculating System)* pueden servir para comprar tiempo para la regeneración del hígado nativo a como puente al trasplante disminuyendo el riesgo de complicaciones cerebrales hasta en pacientes con hígados completamente necróticos.

Palabras clave: Insuficiencia hepática aguda en Pediatría; Niños; Test de aclaramiento de verde de indocianina; Trasplante de hígado.

Correspondencia: Dr. Jesús Quintero Bernabeu. Unidad de Gastroenterología Hepatología, Soporte Nutricional y Trasplante Hepático Pediátrico. Servicio de Pediatría. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Passeig de la Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona
E-mail: 38633jqb@gmail.com
Recibido: Septiembre 2013

Rev Esp Pediatr 2013; 69(6): 293-299

ABSTRACT

Pediatric acute liver failure (p-ALF) is a rare disorder wich results in death or the need for liver transplantation (LT) in 25-40% of cases. Distinghishing the children with p-ALF who require LT from those patients who will likely survive with intensive medical care alone remains a unclear making a challenge the decision of when to transplant a patient . The scoring systems availables for prognosis evaluation in adults are unable to predict survival without LT of pediatric patients. In our hospital we use the indocyanine green plasma disappearance rate as a tool to predict the evolution of pediatric patients with acute liver failure. Following our experience, a cutoff value of ICG-PDR of 5.9%/min has 91.6% sensitivity and 96.8% specificity for assessing the need for liver transplantation, improving the categorization of patients with pediatric acute liver failure

In the setting of actue liver failure, extracorporeal liver assist devices like MARS (Molecular Adsorbent Recirculating System) may buy time for native liver recovery or serve as bridging therapy to liver transplantation, with reduced risk of cerebral complications. MARS treatment may alleviate hepatic encephalopathy even in patients with a completely necrotic liver.

Key words: Pediatric acute liver failure; Children; Indocyanine green clearance plasma disappearance rate; Liver transplantation.

INTRODUCCIÓN

Se define como insuficiencia hepática (IH) la incapacidad del hígado para realizar sus funciones de síntesis y metabólicas[(1)]. Es una entidad con una gran heterogeneidad en cuanto a su presentación clínica, etiología, gravedad y pronóstico. Clásicamente se divide en dos grandes grupos:

– Insuficiencia hepática aguda.
– Reagudización de hepatopatía crónica.

TABLA 1. Causas de insuficiencia hepática aguda en Pediatría.

Neonatos		
Infecciosas	Herpes virus, echovirus, adenovirus, VHB	Frecuente
Metabólicas	Fructosemia, galactosemia, tirosinemia,	Frecuencia moderada
Isquémicas	Cardiopatías congénitas, cirugía cardiaca, asfixia severa y miocarditis	Raro
Otras	Enfermedad hepática neonatal aloinmune	Raro
Niños < 2 años		
Infecciosas	VHA, VHB, herpes virus, sepsis	Frecuente
Tóxicos	Valproato, isoniazida, paracetamol, ibuprofeno	Frecuencia moderada
Metabólicas	Fructosemia	Raro
Isquémicas	Cardiopatías congénitas, cirugía cardiaca, asfixia grave y miocarditis	Raro
Otras	Onco-hematológicas	Raro
Niños > 2 años		
Infecciosas	VHA, VHB, herpes virus, sepsis	Frecuente
Tóxicos	Valproato, isoniazida, paracetamol, ibuprofeno	Frecuencia moderada
Metabólicas	Enfermedad de Wilson, hígado graso (adolescentes)	Frecuencia moderada
Isquémicas	Budd-Chiari, cardiopatías congénitas, cirugía cardiaca, asfixia severa y miocarditis	Raro
Otras	Onco-hematológicas, hipertermia	Raro

INSUFICIENCIA HEPÁTICA AGUDA EN PEDIATRÍA (IHAP)

La IHAP es una enfermedad relativamente rara, pero de una gran gravedad, que conlleva la muerte de los pacientes o requiere trasplante hepático (TH) en más del 20-40% de los casos[2]. Siguiendo la definición del *Pediatric Acute Liver Failure Group*, la IHAP se presenta en pacientes menores de 18 años no afectos de una hepatopatía previa conocida en los que se evidencia:

- Lesión hepática aguda (GPT > 250 UI/L).
- Coagulopatía debida a la lesión hepática que no responde a la administración de vitamina K. Esta coagulopatía vendrá definida por:
  - Tiempo de protrombina > 15 segundos o un INR > 1,5 en presencia de encefalopatía hepática (EH)
    o
  - Tiempo de protrombina > 20 o un INR > 2 independientemente de la presencia o no de EH[3].

A pesar de que la hepatitis autoinmune y la enfermedad de Wilson podrían considerarse como exacerbaciones de hepatopatías previas, clásicamente se incluyen dentro de la IHAP[4].

En el manejo del paciente con IHAP es fundamental establecer cinco prioridades básicas:

1. Establecer el diagnóstico etiológico de la IHAP.
2. Iniciar la terapia específica si se consigue catalogar la etiología.
3. Prevenir y tratar las posibles complicaciones.
4. Evaluar la gravedad de la lesión hepática y pronosticar qué paciente va a requerir un TH.
5. Instaurar racionalmente terapias de detoxificación como puente al trasplante o a la regeneración espontánea.

Etiología

La etiología de la IHA es multifactorial, presentando diferente prevalencia según las distintas áreas geográficas y la edad del paciente (Tabla 1). En nuestro centro, entre enero de 2005 y enero de 2011, se diagnosticaron 48 casos de IHAP, siendo la etiología más frecuente la hepatitis viral seguida de las intoxicaciones (22,9% y 18,7% respectivamente; Fig. 1).

Hepatitis virales

Es la etiología más frecuente para todos los grupos de edad, siendo causa de entre un 20-40% de las IHA según las series. En pediatría representan el 23% de los casos en lactantes y el 28% en mayores de 2 años[5]. Excepto en neonatos y en pacientes inmunocomprometidos, la gran mayoría de IHAP secundarias a infecciones virales son causadas por virus hepatitis A y B.

Intoxicaciones

La hepatitis farmacológica no es infrecuente, con una incidencia estimada de 14 por cada 100.000 habitantes y año. En pediatría representan un 5% de los casos de IHAP en lactantes y el 15% en pacientes mayores de 2 años[6]. Más de 2.000 drogas han sido descritas como posiblemente hepatotóxicas, estando esta lista en constante aumento debido al incremento de fármacos que se introducen en el mercado. Además, las drogas pueden producir daño hepático por diferentes mecanismos, mimetizando cualquier enfermedad hepática. Sistemáticamente, la debemos tener en cuenta dentro de nuestro algoritmo diagnóstico, realizando una exhaustiva revisión de los posibles productos que se le han administrado al paciente[7]. Los fármacos que más frecuentemente se han relacionado con IHAP son el para-

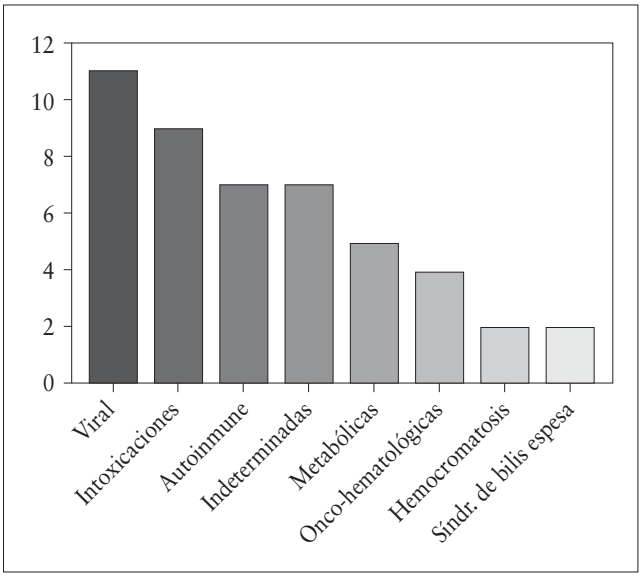

FIGURA 1. Etiología de la insuficiencia hepática aguda pediátrica en el Hospital Vall d'Hebron.

cetamol, las sulfamidas, el valproato sódico, el alothano, la amoxicilina-ácido clavulánico, el ibuprofeno y la isoniazida. Aparte de las intoxicaciones farmacológicas, debemos tener en cuenta los productos naturales tales como el té y otras infusiones o las setas (especialmente, *Amanita phalloides*).

Hepatitis autoinmune

Representa aproximadamente un 5% de las IHA en lactantes y un 10% en los mayores de 2 años. El diagnóstico de hepatitis autoinmune está basado en una serie de criterios positivos y negativos[8]:

- Elevación de transaminasas.
- Elevación de inmunoglobulinas de tipo IgG.
- Presencia de autoanticuerpos (anticuerpos antinucleares o anti-músculo liso propios de la hepatitis autoinmune de tipo 1, anti-LKM propio de la hepatitis autoinmune tipo 2).
- En la biopsia hepática típicamente se encontrará una infiltración densa de células mononucleares y plasmáticas en el espacio porta con erosión de la lámina limitante y lesión de los hepatocitos de la periferia (hepatitis de interfase).
- Exclusión de hepatitis viral, enfermedad de Wilson y colangio-RMN normal.

En pacientes pediátricos es frecuente encontrar colangitis esclerosante autoinmune, que se diferenciará de la hepatitis autoinmune por la afectación de la vía biliar en la colangio-RMN.

Enfermedades metabólicas

Representan el 43% de las causas de IHAP en lactantes y un 18% en pacientes mayores de 2 años. Dentro de las enfermedades metabólicas, destacaremos cuatro: la enfermedad hepática neonatal aloinmune, la galactosemia, la tirosinemia y la enfermedad de Wilson. Aparte de estas, deberemos tener en cuenta también la fructosemia, citopatías mitocondriales, desórdenes de la oxidación de los ácidos grasos y el síndrome de Reye, entre otros.

Pronóstico de la IHAP

El TH es el único tratamiento que ha demostrado a día de hoy tener un impacto importante en la supervivencia de los pacientes afectos de insuficiencia hepática aguda. La supervivencia a corto término de los pacientes sometidos a TH se encuentra alrededor del 85%, mientras que los pacientes no trasplantados tienen una supervivencia global del 35%[9].

A pesar de ello, en el momento de incluir un paciente en lista de TH como "urgencia 0" debemos tener en cuenta no solo la escasez de injertos disponibles, sino también que el TH, a pesar de ser un tratamiento que puede salvar la vida a nuestro paciente, le someterá a una morbimortalidad a largo plazo nada desdeñable. Distinguir qué pacientes con IHAP van a requerir un TH de aquellos que recuperarán la función hepática con tratamiento médico intensivo sigue representando uno de los mayores retos para el hepatólogo e intensivista. No solamente es importante diferenciar los pacientes que tendrán una regeneración espontánea de aquellos que presentan un fallo hepático irreversible, sino que además el pronóstico debería determinarse en las fases iniciales de la IHA, cuando el TH tiene mayor beneficio.

Disponemos de dos *scores* pronósticos de amplia difusión (*score* de *King's College*[10] y el de *Clichy*[11]). Desafortunadamente, estos scores han demostrado tener una baja especificidad (E) y valor predictivo positivo (VPP) en pediatría (E 85% y VPP 60% *King's College*; E 78% y VPP <60 para el *score* de *Clichy*)[12]. La mejora de las técnicas en los servicios de cuidados intensivos, y las diferencias en cuanto a etiologías y el requerimiento de la encefalopatía hepática para el diagnóstico de la IHA en adultos podrían ser algunos factores que podrían explicar la baja precisión de los *scores* clásicos en pediatría.

Aclaramiento de verde de indocianina

El verde de indocianina es un colorante tricarboxílico usado para la valoración funcional del hígado desde 1961[13,14]. Para cada medición, se inyectan 0,25 mg del colorante (ICG-Pulsion Medical Systems, AG, München, Germany) por un catéter venoso, ya sea central o periférico seguido de 5 ml de suero salino[15]. Este colorante es captado por las células parenquimatosas del hígado excretándose pasivamente a la bilis sin metabolizarse y sin sufrir recirculación enterohepática[16]. Mediante un sensor de densitometría transcutánea (LiMON Monitor, Pulsion Medical System AG, München, Germany)[17] podemos detectar por

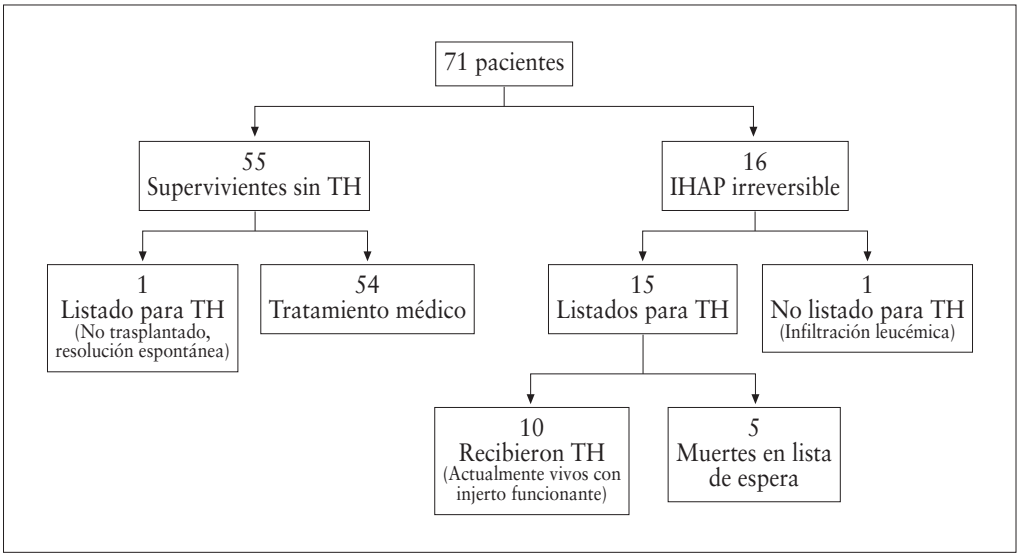

FIGURA 2. Evolución de los pacientes con insuficiencia hepática aguda pediátrica.

espectrofotometría la disminución de la concentración de verde de indocianina por unidad de tiempo (ICG-PDR; *Indocyanine Green Plasma Disappearance Rate*). Al no ser captado por ningún otro órgano de la economía, podríamos extrapolar la masa hepática funcionante, dependiendo del valor de ICG-PDR en condiciones de estabilidad hemodinámica. Los valores normales del ICG-PDR se sitúan entre 18-20%/min[18].

En nuestro centro, entre enero de 2000 y noviembre de 2011 se realizó un estudio con 62 paciente consecutivos afectos de IHA a los que se le realizaron mediciones seriadas de ICG-PDR (al ingreso o diagnóstico de la IHAP y posteriormente cada 24 horas). Con los valores obtenidos se realizó una curva ROC para determinar el valor de mayor sensibilidad y especificidad que pudiera predecir la necesidad de TH. Este punto de corte se estableció en < 5,9%/min presentando una sensibilidad 91,6%, especificidad 96,8% un VPP 91,6% y un VPN 96,8% (mucho mayores que las observadas en el mismo grupo de pacientes para los scores clásicos de King's y de Clichy)[19].

En nuestra unidad, a cualquier paciente con IHAP le aplicamos los criterios de *King's College* y monitorizamos el factor V y el ICG-PDR cada 24 horas. Se considera el factor V indicativo de necesidad de TH cuando presenta valores plasmáticos inferiores al 20%. A su vez, como ya ha sido reseñado, el ICG-PDR se considera positivo cuando presenta valores < 5,9%/min. Si el paciente cumple 2 o 3 de estos criterios, aconsejamos que entre en lista para TH como "urgencia 0" antes de que aparezcan las complicaciones que podrían ensombrecer el pronóstico vital del paciente.

A día de hoy, el "arte de pronosticar" la IHAP es todavía un proceso difícil, apasionante y de una tremenda responsabilidad.

Evolución de los pacientes afectos de IHAP en el Hospital Vall d'Hebron

Desde enero de 1999 hasta marzo de 2013 se han diagnosticado 71 casos de IHAP en nuestro centro. Cincuenta y cinco de ellos sobrevivieron sin requerir TH, de los que únicamente uno fue incluido en lista para recibir un TH. Se trataba de una adolescente de 15 años afecta de una intoxicación por *Amanita phalloides* que recuperó espontáneamente la función hepática y fue retirada de lista dos días después de su inclusión. De los 16 pacientes restantes, 10 recibieron un TH y están actualmente vivos y con injerto normofuncionante y 5 murieron en lista de espera. Un paciente no fue listado a pesar de cumplir criterios de IHAP irreversible por estar afecto de una leucemia con infiltración hepática que contraindicaba el TH (Fig. 2).

REAGUDIZACIÓN DE HEPATOPATÍAS CRÓNICAS (*ACUTE ON CHRONIC LIVER DISEASE*, AoCLD)

Se define como AoCLD aquellas situaciones en las que el curso natural de las enfermedades crónicas del hígado se ve complicado por descompensaciones potencialmente reversibles precipitadas por un evento agudo como una infección o un sangrado digestivo[20]. Estas reagudizaciones habitualmente van acompañadas de un aumento de la hipertensión portal, ascitis, empeoramiento de la función sintética del hígado y un estado hiperdinámico. Este estado hiperdinámico viene caracterizado por una disminución de las resistencias vasculares periféricas y de la presión arterial media, así como un aumento del índice cardíaco relacionado con una sobrecarga de sustancias vasodilatadoras (especialmente oxido nítrico). A su vez, las alteraciones hemodinámicas se asocian con una distribución anormal del volumen plasmático con hipervolemia en la región esplácnica, así como una hipovolemia central relativa. Los mecanismos

reguladores interpretan esta hipovolemia central como una reducción efectiva del volumen circulante activando sistemas de contra-regulación como el sistema renina-angiotensina-aldosterona o el sistema nervioso simpático. La activación persistente de dichos sistemas de contra-regulación produce un aumento de la resistencia intrahepática, empeorando la hipertensión portal y produciendo una isquemia relativa de órganos esenciales, siendo la base fisiopatológica para explicar el síndrome hepato-pulmonar y hepato-renal asociados a AoCLD, entre otros[21].

La AoCLD se trata resolviendo el evento precipitante, pero a pesar de ello, entre un 30-50% de los pacientes fallece en menos de 30 días desde el inicio de los síntomas[22].

En los últimos 20 años se han desarrollado una serie de sistemas de soporte hepático extracorpóreo que, tanto en la IHA como en la AoCLD, intentan aportar tiempo adicional para permitir la recuperación del órgano en los pacientes con capacidad de regeneración, o ser utilizados como puente al TH en aquellos con una disfunción irreversible.

A grandes rasgos existen dos sistemas de soporte hepático extracorpóreo (*Extracorporeal Liver support Devices,* ELSD):

- Sistemas bioartificiales: tienen como objetivo aportar todas las funciones normales del hígado mediante la incorporación en el sistema de células hepáticas ya sean humanas (ELAD; Vitgen Inc, La Jolla, CA) o porcinas (the HepatAssist device, Circe Biomedical, Lexington, MA).
- Sistemas artificiales: sistemas acelulares que aportan las funciones detoxificantes del hígado mediante membranas semipermeables y elementos adsorbentes (Prometheus®; Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Germany. Molecular Adsorbent Recirculating System MARS®; Teraklin, AG, Rostock, Germany).

Actualmente, en la Unidad de Intensivos Pediátricos de nuestro centro se dispone del sistema MARS®.

Molecular adsorbent recirculating system (MARS®)

El sistema MARS® es un sistema de soporte hepático extracorpóreo acelular que permite la eliminación de toxinas no hidrosolubles mediante un sistema de diálisis con albúmina a través de una membrana semipermeable específica (Fig. 3).

El sistema MARS® dispone de dos circuitos en paralelo con un único punto de contacto con la sangre:

- Circuito 1: extrae la sangre del paciente mediante la acción de la bomba del sistema PRISMA-FLEX® trasportando la sangre al filtro MARS FLUX®. Este filtro dispone de una membrana semipermeable con un poro de gran tamaño (50 KD) por el que circulará a contracorriente una solución de albúmina al 20%. En este filtro se realizará el intercambio tanto las sustancias hidrosolubles como las liposolubles que viajan unidas a proteínas. Posteriormente, esta seroalbúmina cargada de toxinas recirculará mediante la bomba del sistema MARS® por el circuito 2.
- Circuito 2: es un circuito cerrado que se encarga de la depuración de la albúmina para que pueda volver a utilizarse como líquido de diálisis en el filtro MARS®. Prácticamente al igual que en las terapias hemodiafiltración veno-venosa continua convencionales, las toxinas hidrosolubles se eliminan del dializante de albúmina mediante el proceso de convección o difusión. Una vez abandona el filtro PRISMA-FLEX®, el dializante de albúmina solo contiene toxinas unidas a proteínas. Posteriormente es conducido hacia los dos cartuchos de depuración (adsorbente AC250 y IE250). El adsorbente AC250 se rellena con carbón activado sin revestimiento especialmente diseñado para la eliminación de compuestos no polares de peso molecular bajo, como hidrocarburos policíclicos o ácidos grasos. El adsorbente IE250 se rellena con una resina de intercambio iónico especialmente diseñada para la eliminación de moléculas aniónicas, como la bilirrubina. Una vez que el dializante de albúmina ha atravesado ambos cartuchos de adsorbente, la albúmina regenerada vuelve al filtro MARS-FLUX® con el fin de continuar eliminando toxinas de la sangre.

FIGURA 3. Sistema MARS® adaptado a PRISMA-FLEX®.

Indicaciones del sistema MARS®

En nuestro centro se considera el uso del sistema de soporte hepático extracorpóreo en las siguientes situaciones:

1. Pacientes con **insuficiencia hepática aguda** que:
   - Están listados para TH en "urgencia 0".
   - Presentan insuficiencia renal aguda (IRA) que precisa técnicas de depuración renal y/o encefalopatía hepática (EH) grado III-IV.
   - El tratamiento médico intensivo para la IRA y/o la EH ha resultado ineficaz.

2. Pacientes trasplantados de hígado con **fallo primario del injerto** que:
   – Están listados para TH en "urgencia 0".
   – Presentan IRA que precisa técnicas de depuración renal y/o EH grado III-IV.
   – El tratamiento médico intensivo para la IRA y/o la EH ha resultado ineficaz.
3. Pacientes con **hepatopatía crónica reagudizada** que:
   – Están listados para TH en prioridad autonómica (Urgencia 1) (puente al trasplante) o presentan una causa presumiblemente reversible de la descompensación (puente a la recuperación).
   – Presentan síndrome hepato-renal (SHR) y/o EH grado III-IV.
   – El tratamiento médico intensivo para el SHR y/o la EH ha resultado ineficaz.
4. Pacientes afectos de una **Insuficiencia Hepática posthepatectomía** que presentan:
   – IRA que precisa técnicas de depuración renal y/o EH grado III-IV.
   – El tratamiento médico intensivo para la IRA y/o la EH ha resultado ineficaz.
5. **Intoxicación** con clínica de riesgo vital inminente por alguna de las siguientes sustancias:
   – Anticomiciales: fenitoína, carbamacepina, valproato
   – Antiarrímicos: diltiazem
   – Broncodilatadores: teofilina
6. Paciente con una hepatopatía colestásica y **prurito de causa hepática** que no responda a tratamiento médico intensivo y que tenga mala tolerancia clínica (independientemente de la función hepática del paciente o el requerimiento de TH).

Experiencia en la Vall d'Hebron

Muy pocas son las experiencias reportadas acerca del uso de los sistemas de diálisis con albúmina en pediatría. Desde enero de 2001 a junio de 2013, en nuestro centro se han realizado sesiones de soporte hepático extracorpórea con el sistema MARS® a 13 pacientes. Las indicaciones de uso del sistema de soporte hepático extracorpóreo fueron las siguientes:

1. Siete pacientes presentaban una IHAP con EH grado III o superior y/o disfunción renal asociada. En estos casos, el MARS® se utilizó como puente al trasplante o a la regeneración. Entre ellos, tres pacientes fueron trasplantados con éxito presentando hasta la actualidad una correcta evolución clínica con normofunción del injerto (mediana de tiempo en lista de espera 4 días). Dos pacientes afectos de una IHAP por virus hepatitis A presentaron resolución con tratamiento médico intensivo y no fueron trasplantados. Un paciente presentó criterios de IHAP irreversible, pero no fue listado por presentar en el estudio etiológico contraindicaciones al TH (infiltración leucémica del hígado), falleciendo a los cuatro días del inicio del cuadro. Finalmente, otro paciente con IHAP irreversible falleció al tercer día de su inclusión en lista debido a una sepsis bacteriana.
2. Cuatro pacientes presentaron un AoCLD con SHR y EH grado III o superior. En todos los casos los pacientes presentaban poca capacidad de regeneración y fueron listados para TH. Tres pacientes recibieron un TH (dos injertos completos y un "split") con una mediana de tiempo en lista de espera de 13 días. Actualmente, los pacientes presentan una correcta evolución clínica con normofunción del injerto hepático y recuperación completa de la función renal. Un paciente falleció durante el TH por complicaciones quirúrgicas.
3. Un paciente recibió técnicas de soporte hepático extracorpóreo debido a una disfunción primaria del injerto, falleciendo a los tres días de la inclusión en lista de espera por una infección por adenovirus.

En todos los 12 casos con disfunción hepática, los pacientes presentaron una mejoría tanto clínica como electroencefalográfica en el grado de encefalopatía hepática durante el tratamiento. En cuanto a la disfunción renal asociada, todos los casos presentaron una correcta depuración renal durante las sesiones de MARS®, recuperando la función renal normal los 8 pacientes que sobrevivieron (ya sea después de recibir un TH o preservando el hígado nativo). En cuanto la depuración del amonio plasmático, el sistema MARS® parece no ser tan efectivo como los sistemas de hemodiafiltración veno-venosa continua (PRISMA-FLEX®) a pesar que los datos no alcanzan la significación estadística.

4. Un paciente afecto de un Síndrome de Alagille con función hepática conservada y prurito intratable fue sometido a tratamiento con MARS®, presentando una mejora sintomática después de la primera sesión. En la actualidad y después de tres semanas de la última sesión, la paciente presenta una correcta evolución con disminución significativa del prurito.

CONCLUSIÓN

Tanto los nuevos sistemas para evaluar la necesidad de TH (ICG-PDR) como las técnicas de soporte hepático extracorpóreo (MARS®), instauradas de manera racional, podrían optimizar el manejo de los pacientes pediátricos afectos de una IHAP disminuyendo así la morbimortalidad asociada.

BIBLIOGRAFÍA

1. O'Grady JG, Schalm SW, Williams R. Acute liver failure: redefining the syndromes. Lancet. 1993; 342: 273-5.
2. Lu BR, Gralla J, Liu E, et al. Evaluation of a scoring system for assessing prognosis in pediatric acute liver failure. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2008; 6: 1140-5.
3. Squires RH, Shneider BL, Bucuvalas J, et al. Acute liver failure in children: the first 348 patients in the pediatric acute liver failure study group. J. Pediatr. 2006; 148: 652-8.

4. Baker A, Alonso ME, Aw MM, et al. Hepatic failure and liver transplant: Working Group report of the second World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2004;39(Suppl 2): S632-9.
5. Whitington PF, Squires P. Fulminant hepatic failure in children. En: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF, eds. Liver disease in children. Cambridge: Cambrige University Press; 2007. p. 167-95.
6. Pessayre D, Larrey D. Drug-induced liver injury. En: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF, eds. Liver disease in children. Cambridge: Cambrige University Press; 2007. p. 1211-35.
7. Escudié L, Francoz C, Vinel JP, et al. Amanita phalloides poisoning: Reassessment of prognostic factors and indications for emergency liver transplantation. J Hepatol. 2007; 46: 466-73.
8. Mieli-Vergani G, Heller S, Jara P, et al. Criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis in childhood. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2009; 49: 158-64.
9. Tissieres P, Devicxtor DJ. Fulminant hepatic failure and transplantation. En: Nichols DG, ed. Rogers' textbook of intensive care. Lippincott: Williams & Wilkins; 2008. p. 1535-49.
10. O'Grady JG, Alexander GJ, Hayllar KM, et al. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. Gastroenterology. 1989; 97: 439-45.
11. Bernuau J, Goudeau A, Poynard T, et al. Multivariate analysis of prognostic factors in fulminant hepatitis B. Hepatology. 1986; 6: 648-51.
12. Renner EL. How to decide when to list a patient with acute liver failure for liver transplantation? Clichy or King's College criteria, or something else? J Hepatol. 2007; 46: 553-82.
13. Sakka SG. Assessing liver function. Curr Opin Crit Care. 2007; 13: 207-14.
14. Faybik P, Hetz H. Plasma disappearance rate of indocyanine green in liver dysfunction. Transplant Proc. 2006; 38: 801-2.
15. Sakka SG, Koeck H, Meier-Hellmann A. Measurement of indocyanine green plasma disappearance rate by two different dosages. Intensive Care Med. 2004; 30: 506-9.
16. Wheeler HO, Cranston WI, Meltzer JI. Hepatic uptake and biliary excretion of indocyanine green in the dog. Proc Soc Exp Biol Med. 1958; 99: 11-4.
17. Sakka SG, Reinhart K, Meier-Hellmann A. Comparison of invasive and noninvasive measurements of indocyanine green plasma disappearance rate in critically ill patients with mechanical ventilation and stable hemodynamics. Intensive Care Med. 2000; 26: 1553-6.
18. Faybik P, Krenn C, Baker A, et al. Comparison of invasive and noninvasive measurement of plasma disappearance rate of indocyanine green in patients undergoing liver transplantation: a prospective investigatorblinded study. Liver Transpl. 2004; 10: 1060-4.
19. Quintero J, Ortega J, Bueno J, et al. Predictive value of Indocyanine Green clearance in acute liver failure in children: comparison with King's College and Clichy scores. Critical Care. 2007; 11(Supl 2): 398-9.
20. Sen S, Davies NA, Mookerjee RP, et al. Pathophysiological effects of albumin dialysis in acute-on-chronic liver failure: a randomized controlled study. Liver Transpl. 2004; 10: 1109-19.
21. Arroyo V, Jiménez W. Complications of cirrosis. Renal and circulatory dysfunction. Lights and shadows in a important clinical problem. J Hepatol. 2000; 32(Suppl 1): 157-70.
22. Cooper GS, Bellamy P, Dawson NV, et al. A prognostic model for patients with end-stage liver disease. Gastroenterology. 1997; 113: 1278-88.

La infección en el paciente pediátrico inmunodeprimido

P. Soler-Palacín, A. Martín-Nalda, C. Figueras

Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatría. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

RESUMEN

Desde 1996 la Unidad de Patología Infecciosa e Inmunodeficiencias de Pediatría se ha adaptado a los cambios en las nuevas características de las infecciones en el paciente pediátrico, especialmente en el inmunodeprimido, compaginando la tarea asistencial, docente e investigadora principalmente en 3 áreas: 1) inmunodeficiencias primarias (IDP), 2) infección por el VIH y 3) infecciones oportunistas, con especial dedicación a la infección fúngica invasiva. Actualmente se siguen más de 400 pacientes afectos de una IDP, se ha introducido el uso de gammaglobulina subcutánea en nuestro país y se colabora tanto con instituciones nacionales como internacionales para promover el conocimiento de las IDP. La investigación en VIH se ha centrado en las complicaciones asociadas al tratamiento, al proceso inflamatorio crónico asociado a la infección y a la evaluación de la calidad asistencial ofrecida a estos pacientes y sus familias. Finalmente, debido a las características intrínsecas del paciente pediátrico, los esfuerzos en el campo de la infección fúngica se han dedicado al conocimiento de las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de los diferentes antifúngicos. Consideramos que en todo hospital pediátrico de tercer nivel se hace indispensable la presencia de un Servicio de Infectología Pediátrica para avanzar en el campo de la racionalización del complejo y costoso tratamiento antiinfeccioso.

Palabras clave: Patología infecciosa; Inmunodeficiencias primarias; Infección por VIH.

ABSTRACT

Since 1996, the Pediatric Infectious Diseases Immunodeficiencies Unit has adapted itself to the changing features of infections in the pediatric patient, especially in the immunocompromised, combining health care, teaching and research mainly in 3 areas: 1) primary immunodeficiencies (PID), 2) HIV infection and 3) opportunistic infections, with special emphasis on invasive fungal infection. More than 400 patients with a PID are currently followed-up in our Unit, we have introduced the use of subcutaneous immunoglobulin in Spain and collaborate with both national and international institutions to promote awareness on PID. HIV research has focused on the complications associated with treatment, the chronic inflammatory process associated with infection and evaluation of the quality of care provided to these patients and their families. Finally, due to the intrinsic characteristics of pediatric patients, efforts in the field of fungal infection have been devoted to the understanding of the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of different antifungal drugs. We believe that in the any tertiary care pediatric hospital the presence of a Pediatric Infectious Diseases Department is mandatory in order to optimize the rationalization of the complex and expensive anti-infective treatment.

Key words: Infectious conditions; Primary immunodeficiencies; HIV infection.

INTRODUCCIÓN

La infectología pediátrica ha adquirido una destacada importancia en los últimos años. La emergencia de patógenos casi olvidados, la importación de enfermedades de otras áreas geográficas, el aumento de infecciones oportunistas como consecuencia de terapias más agresivas y técnicas diagnósticas más invasoras y la presencia de nuevos patrones de resistencia microbiana, junto con las importantes

Correspondencia: Dra. C. Figueras Nadal. Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Passeig Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona.
E-mail: cfiguera@vhebron.net
Recibido: Septiembre 2013

Rev Esp Pediatr 2013; 69(6): 300-305

diferencias de actuación en el niño respecto al adulto, han determinado que esta disciplina esté en constante revisión y actualización, constituyendo una especialidad clave en todo centro hospitalario.

La Unidad de Patología Infecciosa e Inmunodeficiencias de Pediatría del HUVH se creó en enero de 1996, configurándose como una unidad de hospitalización dedicada exclusivamente al estudio y tratamiento de las enfermedades pediátricas de origen infeccioso. En junio de 2004 la unidad incorporó también una consulta dedicada a la infección por el VIH y a las inmunodeficiencias primarias (IDP) y en Junio de 2005, por iniciativa de la dirección del centro, la unidad se consolida como una unidad de infectología moderna, asumiendo funciones de consultoría en el diagnóstico y control de la infección compleja del paciente crítico e inmunodeprimido y en las diferentes especialidades pediátricas. En el año 2012 la unidad constituye el grupo de investigación "Infección en el paciente pediátrico inmunodeprimido" en el seno del Institut de Recerca Vall d'Hebron.

Hoy en día, nuestra unidad compagina la tarea asistencial, docente e investigadora en los campos de la infectología y de las inmunodeficiencias primarias y secundarias.

La docencia constituye una de las líneas básicas de nuestro hospital y de nuestra unidad. La formación pre y postgrado impartida en nuestro centro proporciona más de la mitad de los graduados en medicina y de los especialistas formados en Cataluña. Esta línea contribuye a formar los profesionales que la sociedad necesita y, por lo tanto, es una actividad que representa una apuesta por el futuro del sistema. Los programas de formación continuada contribuyen a mantener y aumentar el nivel de conocimientos de los profesionales. Nuestra unidad imparte desde 2009, con la Universidad Autónoma de Barcelona, el primer Máster Europeo en Infectología Pediátrica y también realiza seminarios de telemedicina en contacto con 11 hospitales del Estado Español a través de la plataforma Univadis. Nuestra página web (www.upiip.com) constituye otro importante instrumento de difusión y docencia y a través de ella pueden consultarse más de 100 protocolos y sesiones de infectología pediátrica.

En cuanto a nuestra dedicación a la investigación con la constitución del grupo de investigación "Infección en el paciente pediátrico inmunodeprimido" del Institut de Recerca Vall d'Hebron, se centra principalmente en 3 áreas: 1) inmunodeficiencias primarias, 2) VIH, transmisión vertical de VIH y otras infecciones y 3) patología infecciosa oportunista, con especial dedicación a la infección fúngica invasiva.

INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS

Si un campo científico se encuentra en fase de eclosión, tanto en su vertiente diagnóstica (nuevos estudios funcionales, genéticos, proyecto exoma...) como terapéutica (trasplante de precursores hematopoyéticos, terapia génica...)

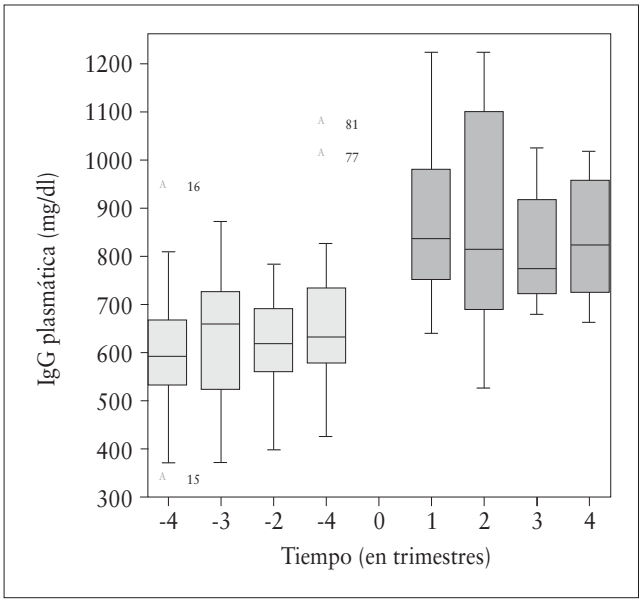

FIGURA 1. Evolución de la concentración plasmática valle de IgG antes y después del inicio del tratamiento con GGSC (t= 0). El diagrama de caja de cada trimestre queda representado por la mediana (línea horizontal) y el percentil 25 y 75 (márgenes de la caja)[2].

es el de las IDP. Se trata de entidades consideradas como enfermedades minoritarias y afectan principalmente, pero no de manera exclusiva, al paciente pediátrico. En nuestra unidad se atienden en la actualidad cerca de 400 pacientes con un diagnóstico establecido de IDP. Estos datos se recogieron parcialmente en el trabajo publicado en Anales de Pediatría en el año 2010[1], cuyos datos epidemiológicos principales se recogen en la tabla 1.

En el año 2006 nuestra unidad fue pionera en el país en el uso de gammaglobulina subcutánea polivalente (GGSC) como tratamiento sustitutivo de las IDP en modo de autoadministración domiciliaria. Los resultados iniciales de esta experiencia se publicaron el año 2009 también en *Anales de Pediatría* junto con el Servicio de Farmacia de nuestro centro[2]. El objetivo del estudio fue comparar y evaluar la eficacia, la seguridad, la calidad de vida y el coste anual de GGSC y gammaglobulina intravenosa (GGIV) en nuestro medio. Se trataba de un estudio observacional y descriptivo de los pacientes pediátricos con inmunodeficiencia común variable (IDCV) que recibían GGSC en nuestro centro entre los meses de noviembre de 2006 y abril de 2008, en comparación con el último año de GGIV. Se incluyeron 11 pacientes con una edad mediana de 15 años y con unas concentraciones plasmáticas de IgG valle de 622 mg/dl cuando estaban en tratamiento con GGIV. En los pacientes en que se mantuvo o se disminuyó la dosis de GGSC respecto a la de GGIV previa (7/8), aumentaron de manera significativa las concentraciones plasmáticas valle de IgG (p:0,0005). No se encontraron diferencias entre ambas vías de administración en cuanto a las tasas de infección por

TABLA 1. Clasificación de los pacientes incluidos en el estudio según la clasificación internacional de IDPS (IUIS) de 2009[1].

Grupos de IDP (IUIS)	Subgrupos de IDP	Número de pacientes y %
Déficit predominante de anticuerpos 87 (46%)	Déficit de Ig A	53 (28%)
	Inmunodeficiencia común variable	17 (9%)
	Hipogammaglobulinemia transitoria del lactante	7 (3,7%)
	Agammaglobulinemia ligada a X	5 (2,6%)
	Déficit de subclases de Ig G	3 (1,5%)
	Síndrome de hiper Ig M	2 (1%)
Otros síndromes de inmunodeficiencias bien definidas 40 (21,1%)	Microdeleción 22q11	23 (12,1%)
	Síndrome Wiskott-Aldrich y TLX	12 (6,3%)
	Ataxia telangiectasia	3 (1,5%)
	Sídrome de hiper IgE	2 (1%)
Defectos del número y/o función fagocítica 28 (14,8%)	Enfermedad granulomatosa crónica	12 (6,3%)
	Neutropenia congénita grave	11 (5,8%)
	Déficit receptor beta-1 de IL 12 (IL-12Rbeta1)	3 (1,5%)
	Síndrome de Shwachman-Diamond	1 (0,5%)
	Neutropenia cíclica	1 (0,5%)
Inmunodeficiencias combinadas de células T y B 18 (9,5%)	Inmunodeficiencia combinada grave	18 (9,5%)
Desórdenes autoinflamatorios 9 (4,7%)	Fiebre mediterránea familiar	4 (2,1%)
	Síndrome de hiper Ig D	3 (1,5%)
	Fiebre periódica familiar (TRAPS)	2 (1%)
Enfermedades de disregulación inmune 4 (2,1%)	Síndrome linfoproliferativo autoinmune	3 (1,5%)
	Síndrome de inmunodisregulación, poliendocrinopatía y enteropatía ligado al cromosoma X	1 (0,5%)
Deficiencias del complemento 3 (1,5%)	Déficit de C2	1 (0,5%)
	Déficit Factor I	2 (1%)
TOTAL		189 (100%)

paciente y año (p: 0,212). Se produjeron 58 reacciones adversas (45 locales, 13 sistémicas) en 41/506 infusiones (Fig. 2). Las reacciones adversas locales más frecuentes fueron dolor y picor y como sistémicas, la cefalea. Todos los pacientes refirieron una mejora en su calidad de vida. Además, el tratamiento con GGSC supuso un importante ahorro económico para el sistema sanitario.

Desde entonces, un mayor número de pacientes ha escogido la vía subcutánea para la administración del tratamiento sustitutivo de su IDP de manera que actualmente 25 pacientes reciben este tipo de tratamiento en nuestro centro.

En la misma línea, y en colaboración con el Servicio de Neumología y Alergología Pediátricas de nuestro centro, se evaluaron los factores pronóstico de afectación pulmonar en estos pacientes, su principal causa de morbilidad y mortalidad, publicándose los resultados obtenidos en Medicina Clínica en el año 2010[3]. Se pretendía describir la afectación pulmonar en pacientes pediátricos con IDCV y correlacionarla con: la existencia de un retraso diagnóstico y las cifras de linfocitos B de memoria (MB) y de IgG sérica al diagnóstico. Para ello se realizó un estudio transversal de 17 pacientes durante el año 2007. Se constató que presentaban bronquiectasias 5 de los 17 pacientes. Un retraso diagnóstico superior a 5 años se asoció a un mayor riesgo de daño pulmonar mientras que el fenotipo MB0 y una IgG < 400 mg/dl al diagnóstico presentaron tendencia a la asociación sin

FIGURA 2. Efecto adverso local en paciente con IDCV tras la administración de gammaglobulina subcutánea[2].

significación estadística. Todo ello refuerza la necesidad de establecer un diagnóstico precoz en estos pacientes tanto de su enfermedad de base como de la afectación pulmonar, así como el interés de incluir el estudio del fenotipo de linfocitos B de memoria en todo paciente con IDCV.

Con el objetivo de optimizar el diagnóstico precoz de las IDP a nivel de atención primaria, la unidad ha colaborado en la actualización de los algoritmos diagnósticos de la *European Society for Immunodeficiencies* (ESID) publicados en el año 2011 en *Clinical and Experimental Immunology*[4]. En ellas se pretende orientar de manera práctica al médico responsable del paciente en el camino que va del signo guía hasta el diagnóstico etiológico de la enfermedad.

Finalmente, nuestra unidad, en colaboración con el Servicio de Inmunología del centro, ha puesto en marcha un proyecto para la mejor caracterización de los defectos del receptor del linfocito T en las inmunodeficiencias combinadas (IDC) financiado por el Fondo de Investigación Sanitaria (FIS) y con el apoyo de la Associació Catalana de Dèficits Immunitaris Primaris (ACADIP)[5]. En este proyecto se pretende investigar la inmunidad mediada por células como parámetro de evaluación en la protección frente a infecciones virales en pacientes pediátricos con IDC no clasificada. Para ello se pretende desarrollar ensayos funcionales que detecten el compromiso inmunológico en el grupo de pacientes con IDC no clasificada mediante el estudio de la expresión basal y tras activación de TLR y moléculas coestimuladoras y estudios funcionales a través del estudio de la capacidad proliferativa y la cuantificación in vitro de la producción de citocinas proinflamatorias. Si el estudio funcional demuestra de una manera clara una alteración compatible con una IDC, los pacientes se podrían beneficiar del tratamiento curativo con un TPH.

INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

En el campo de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en el paciente pediátrico, una vez la transmisión vertical del virus y las infecciones oportunistas en el paciente infectado han dejado de ser problemas habituales en nuestro medio, la investigación se ha centrado en las complicaciones asociadas al tratamiento antirretroviral y al proceso inflamatorio crónico asociado a la infección[6,7], a peculiaridades de las coinfecciones más frecuentes[8] y a la adherencia al tratamiento antirretroviral como parte de una evaluación de la calidad asistencial ofrecida a estos pacientes y sus familias[9,10]. En este sentido, nuestro trabajo de reciente publicación en Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica[10] elabora unos indicadores de calidad aplicables a la edad pediátrica a partir del documento del Grupo Español de SIDA (GESIDA) para el paciente adulto y de las Guías Españolas para el seguimiento del paciente pediátrico infectado por el VIH. En él se analizaron cada uno de los indicadores respecto a los estándares requeridos en todos los pacientes menores de 18 años controlados en nuestra unidad con el fin de evaluar la asistencia ofrecida. Se obtuvieron un total de 61 indicadores, 51 adaptados del documento GESIDA para la población adulta y 10 adecuados según las guías pediátricas, de los cuales 30 se consideraron relevantes. El cumplimiento global en nuestra unidad fue del 81%, y del 83% en los indicadores relevantes. Consideramos que la creación y el cumplimiento de unos estándares de calidad asistencial son imprescindibles en la atención del paciente pediátrico infectado por el VIH y que esta premisa es aplicable a cualquier paciente pediátrico inmunodeprimido.

Del mismo modo, el estudio de la toxicidad de los antirretrovirales también es un tema de preocupación en los hijos de madre con infección por el VIH que reciben este tratamiento como parte de la prevención de la transmisión vertical del virus. En este sentido, llevamos a cabo un estudio para determinar la incidencia de acidosis láctica e hiperlactatemia durante el primer año de vida en recién nacidos no infectados nacidos de madres con el VIH y comparar los datos con los hijos de madres con infección por el virus de la hepatitis C que se publicó en el año 2012 en *AIDS Research and Human Retroviruses*[11]. Se investigó la relación entre la presencia de hiperlactatemia y los trastornos del neurodesarrollo mediante la realización de un estudio de cohortes prospectivo y comparativo (octubre de 2004 a octubre de 2007). Se evaluaron las transaminasas, el pH, el ácido láctico y los aminoácidos plasmáticos a los 1,5, 3, 6 y 12 meses de vida, definiéndose como hiperlactacidemia patológica un lactato superior a 2,1 mmol/L junto con unos valores de alanina plasmática superiores a 475 mmol/L. Se incluyeron un total de 79 pacientes (39 casos y 40 controles). Las características basales de las madres de ambos grupos fueron comparables. Doce pacientes (5 expuestos y

TABLA 2. Efectos secundarios en función de las concentraciones plasmáticas de voriconazol[12].

Efectos adversos	Total	< 1 mg/L	1-5,5 mg/L	> 5,5mg/L	Gravedad
Neurológicos					1 grave;
– Alucinaciones visuales	2	-	-	2	1 moderada;
– Irritabilidad	1	-	-	1	1 leve
Gastrointestinales y hepáticos					6 graves;
– Incremento de γ-glutamiltransferasa > 10-veces	6	2	2	2	1 leves
– Intolerancia gastrointestinal	1	-	-	1	
Fotoxicidad y reacciones cutáneas	2	-	-	2	2 moderadas
TOTAL	12	2	2	8	7 graves; 3 moderadas; 2 leves

7 no expuestos) tenían algún trastorno neurológico y otros cuatro pacientes (1 y 3 respectivamente) mostraron signos de retraso psicomotor, sin diferencias significativas entre los grupos (p: 0,34). Se detectó la presencia de hiperlactacidemia patológica en el 56,4% (IC del 95% 39,6 a 72,2) y 57,5% (IC del 95% 40,9-73,0) de los pacientes, respectivamente sin diferencias entre ambos grupos (p: 0,92), y esta condición fue más frecuente en niños prematuros (p <0,05). El uso de antirretrovirales durante el embarazo y el periodo neonatal no se asoció con la presencia de hiperlactacidemia patológica ni esta con la existencia de trastornos neurológicos o del neurodesarrollo.

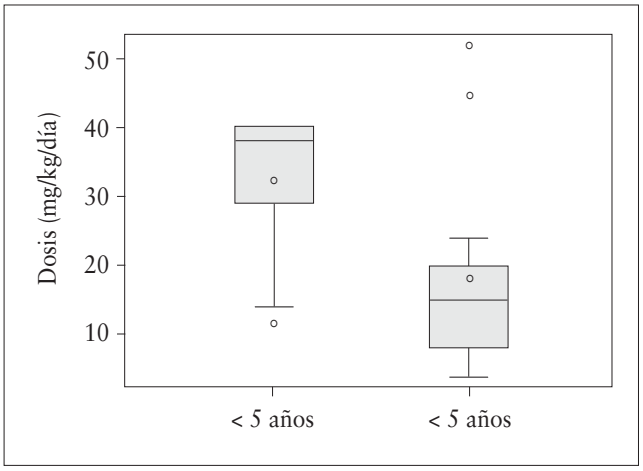

FIGURA 3. Distribución de la dosis de voriconazol para obtener unas concentraciones plasmáticas terapéuticas según la edad del paciente[12].

INFECCIONES OPORTUNISTAS: INFECCIÓN FÚNGICA INVASIVA

La infección fúngica invasiva (IFI) es una infección de tipo oportunista que acontece casi exclusivamente en el paciente inmunodeprimido y en el paciente crítico, comportando una elevada morbimortalidad. Su incidencia, evolución y pronóstico se han modificado notablemente en los últimos años y actualmente podemos decir que nos encontramos ante una nueva etapa caracterizada por: a) incremento en su incidencia y extensión a nuevos grupos de riesgo, ligado al avance en el tratamiento de determinadas patologías; b) diagnóstico más precoz, gracias a nuevos procedimientos y pruebas de diagnóstico micológico; y c) desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas basadas sobre todo en los nuevos fármacos antifúngicos. Muchos de estos fármacos presentan una significativa variabilidad en sus concentraciones plasmáticas con dosis idénticas, debido a múltiples factores: variabilidad en su absorción y metabolización, interacciones con otros fármacos, etc. El conocimiento de sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas es muy importante a la hora de la elección de un determinado fármaco y la monitorización de sus concentraciones plasmáticas nos va a permitir optimizar su dosificación.

Nuestro grupo se ha dedicado al estudio de las concentraciones plasmáticas de voriconazol[12,13] y posaconazol[14] y su significación clínica en el tratamiento y profilaxis secundaria de la infección fúngica invasiva en el paciente pediátrico inmunodeprimido. En el estudio prospectivo sobre monitorización terapéutica de voriconazol (VCZ), publicado el año pasado en *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*[12], a partir de 196 determinaciones de concentraciones plasmáticas realizadas en 30 pacientes a lo largo de 2.135 días de tratamiento con VCZ, se confirmó la gran variabilidad de sus concentraciones plasmáticas en la población pediátrica (el 73% de los pacientes requirió ajuste de la dosis), la relación entre las concentraciones supraterapéuticas y toxicidad (Tabla 2) y una tendencia a una cinética no linear a partir de los 5 años, de tal manera que para conseguir concentraciones plasmáticas en el rango terapéutico, los niños menores de 5 años requerían el doble de dosis que los que superan dicha edad (Fig. 3).

En cuanto al estudio de la farmacocinética de posaconazol[14], nuestro objetivo fue describir la eficacia, la tolerabilidad y el cumplimiento de PSZ como terapia de supresión en

nuestra cohorte pediátrica con enfermedad granulomatosa crónica (EGC) en los últimos 20 años. Las concentraciones plasmáticas mínimas de PSZ se cuantificaron utilizando HPLC y se consideraron eficaces cuando eran superiores a 0,5 g/ml. La dosis inicial se ajustó proporcionalmente para alcanzar este objetivo en función de la tolerabilidad. Ocho de los 20 niños con EGC presentaron al menos un episodio de infección fúngica invasora (IFI), dos de ellosmientras recibían profilaxis primaria con itraconazol. Se requirió un ajuste de dosis al menos una vez en cinco de los pacientes. Durante el período de estudio, solo un paciente presentó un nuevo episodio de IFI coincidiendo con concentraciones valle de 0,57 mg/ml (se recomiendan concentraciones superiores a 0,5-0,7 mg/ml). No se registraron efectos adversos significativos y la adherencia fue del 100%. Por ello, consideramos que posaconazol es una terapia de supresión efectiva en estos pacientes y que la utilización rutinaria de la monitorización de sus concentraciones plasmáticas parece recomendable cuando se usa como tratamiento supresivo. Posiblemente sean necesarias concentraciones valle superiores para un mejor control de la IFI.

Creemos que estas aportaciones, fruto de la investigación clínica de nuestro grupo, en colaboración con los diferentes servicios del hospital, aportan sin duda una mejor comprensión en la utilización de estos nuevos fármacos en la edad pediátrica.

Así pues y ante el complejo escenario epidemiológico actual, caracterizado por el incremento de las infecciones oportunistas, por la presencia de infecciones nosocomiales más graves y más resistentes a los fármacos antiinfecciosos disponibles y también por la presencia de una patología infecciosa comunitaria más compleja y con patrones microbiológicos de mayor virulencia, en todo hospital pediátrico de tercer nivel se hace indispensable la presencia de un Servicio de Infectología Pediátrica con la misión de avanzar en el campo de la racionalización del complejo y costoso tratamiento antiinfeccioso.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martín-Nalda A, Soler-Palacín P, Español T, et al. Spectrum of primary immunodeficiencies in a tertiary hospital over a period of 10 years. An Pediatr (Barc). 2011; 74: 74-83.
2. Maroto Hernando M, Soler Palacín P, Martin Nalda A, et al. Gammaglobulina subcutánea en inmunodeficiencia común variable. Primera experiencia en España. An Pediatr (Barc). 2009; 70: 111-9.
3. Sala Cunill A, Soler-Palacín P, Martín de Vicente C, et al. Inmunodeficiencia común variable: factores pronósticos de lesión pulmonar. Med Clin(Barc). 2010; 134: 64-7.
4. de Vries E; European Society for Immunodeficiencies (ESID) members. Patient-centred screening for primary immunodeficiency, a multi-stage diagnostic protocol designed for non-immunologists: 2011 update.Clin Exp Immunol. 2012; 167: 108-19.
5. Estudio de la inmunidad mediada por células en el proceso diagnóstico de los pacientes pediátricos con sospecha de inmunodeficiencia combinada. Investigador principal: M. Martínez Gallo. Investigadores colaboradores: A. Martín-Nalda, C. Figueras, C. Díaz de Heredia, M.J. Herrero, F. Caracseghi. Entidad financiadora: Fondo de Investigación Sanitaria.
6. Dapena M, Jiménez B, Noguera-Julian A, et al. Metabolic disorders in vertically HIV-infected children: future adults at risk for cardiovascular disease. J Pediatr Endocrinol Metab. 2012; 25: 529-35.
7. Soler-Palacín P, Martín-Nalda A, Martínez-Gómez X, et al. Hyperlactatemia and in utero exposure to antiretrovirals: is the control group the clue? AIDS Res Hum Retroviruses. 2012; 28: 752-8.
8. Dapena M, Figueras C, Noguera-Julian A, et al. Implementation of occult hepatitis screening in the spanish cohort of HIV-infected pediatric patients. Pediatr Infect Dis J. 2013; 32: e377-9.
9. Valdivia Vadell C, Soler-Palacín P, Martín-Nalda A, et al. Evaluation of a program for assessing adherence to antiretroviral treatment. An Pediatr (Barc). 2011; 75: 380-95.
10. Soler-Palacín P, Provens AC, Martín-Nalda A, et al. Quality of care indicators for the care of human immunodeficiency virus-infected individuals, adapted to the pediatric age. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2013 Apr 11. [En prensa]
11. Soler-Palacín P, Martín-Nalda A, Martínez-Gómez X, et al. Hyperlactatemia and in utero exposure to antiretrovirals: is the control group the clue? AIDS Res Hum Retroviruses. 2012; 28: 752-8.
12. Soler-Palacin P, Frick MA, Martin-Nalda A, et al. Voriconazole drug monitoring in the management of invasive fungal infection in immunocompromised children: a prospective study. J Antimicrob Chemother. 2012; 67: 700-6.
13. Figueras C, Lanaspa M, Soler-Palacín P. Monitorización terapéutica de voriconazol. An Pediatr Contin. 2010; 8: 88-91.
14. Soler-Palacín P, Papaleo A, Caracseghi F, et al. Posaconazole as suppressive antifungal therapy in children with chronic granulomatous disease and invasive fungal disease. Pediatr Allergy Immunol. 2013 [En prensa].

Desarrollo de la Nefrología Pediátrica en el Hospital Universitario Vall d'Hebron

G. Ariceta[1,2], E. Lara[1], A. Madrid[1,2], M. Muñoz[1], R. Vilalta[1], S. Chocron[1], M. Fernández-Obispo[1], J.L. Nieto[1]

[1]*Servicio de Nefrología Pediátrica. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona.*
[2]*Departamento de Pediatría. Universitat Autònoma de Barcelona.*

RESUMEN

El desarrollo de la nefrología pediátrica ha sido paralelo al significativo aumento de la supervivencia de niños y adolescentes con enfermedad renal en las últimas décadas. El Servicio de Nefrología Pediátrica del Hospital Universitario Vall d'Hebron (HUVH) es el servicio terciario de referencia de la subespecialidad en la red sanitaria pública de Catalunya e Islas Baleares. Los hitos más representativos en su historia han sido los siguientes: 1970 primera hemodiálisis (HD) pediátrica del Estado, 1981 primer trasplante de riñón (TxR) pediátrico, 1994 primer trasplante hepato-renal del Estado y 2008 acreditación como unidad de referencia CSUR para TxR pediátrico. En la actualidad, la actividad clínica del servicio se focaliza en los programas de TxR, diálisis, enfermedad renal crónica (ERC) y enfermedades renales minoritarias del niño y adolescente. Asimismo, el servicio realiza una intensa actividad docente e investigadora en el campo de la subespecialidad. Los principales retos actuales son los programas de cronicidad específicos, y la transferencia protocolizada de los adolescentes a los servicios de Nefrología de adultos.

Palabras clave: Nefrología Pediátrica; Hospital Universitario Vall d'Hebron.

ABSTRACT

Pediatric Nephrology discipline has been developed simultaneously with the remarkable improvement of life expectancy occurred in children and adolescents with renal disease during the past decades. The Pediatric Nephrology Service of the Universitary Hospital Vall d'Hebron (HUVH) is the major service of the public health system for Catalunya and Balear Islands in the subspeciality. The most representative milestones of the Service were: first pediatric hemodialisis (HD) in Spain in 1970; first pediatric kidney transplant (KTx) in 1981; first combined liver and kidney transplant in the country in 1994, and acreditation as reference center CSUR for pediatric KTx in 2008. Currently, clinical activity is mostly focused on KTx, dialysis, chronic kidney disease, and rare renal diseases in children and adolescents. Further, the service is active in teaching and research in the field. Major current challenges are the development of chronicity programmes and protocolized transfer of care of adolescents from pediatric to adult Nephrology Services.

Key words: Pediatric Nephrology; University Hospital Vall d'Hebron.

Correspondencia: Dra. G. Ariceta. Servicio de Nefrología Pediátrica y Hemodialisis. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Passeig de la Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona
E-mail: gariceta@vhebron.net
Recibido: Septiembre 2013

Rev Esp Pediatr 2013; 69(6): 306-311

INTRODUCCIÓN

El desarrollo de la nefrología pediátrica ha transcurrido paralelamente al desarrollo médico y tecnológico, lo cual ha permitido mejorar la supervivencia de niños y adolescentes con enfermedad renal. El servicio de nefrología pediátrica del Hospital Universitario Vall d'Hebron (HUVH) está integrado en el mayor complejo hospitalario de Catalunya, y constituye el Servicio de referencia público en Nefrología Pediátrica para Catalunya y Baleares, acreditado como CSUR extracomunitario para TxR pediátrico.

Los objetivos del Servicio de Nefrología Pediátrica del HUVH son: 1) el diagnóstico, tratamiento y prevención de la enfermedad renal en el niño y adolescente, 2) promover el TxR como tratamiento sustitutivo de elección, 3) el soporte vital de los pacientes mediante la diálisis, 4) el tratamiento integral de la cronicidad, y 5) el fomento de la docencia e investigación en los contenidos propios de la subespecialidad.

La población pediátrica y adolescente en Catalunya asciende a 1.522.482 habitantes < 20 años y 1.183.724 <15 años, lo que corresponde al 20,1% y 15,6%, respectivamente de la población total. La planificación de los recursos sanitarios, especialmente referidos a diálisis y TxR, deberá considerar la incidencia (8,1 por millón de población de la

misma edad) y la prevalencia de enfermedad renal terminal (ERT) en pediatría (14,7 por millón de población de la misma edad). Además, en la última década se ha producido un aumento significativo de los lactantes (≤ 2 años de edad) con ERT, que representan el 19% del total de los pacientes pediátricos en tratamiento renal sustitutivo. Este incremento se explica por el mejor pronóstico vital y de calidad de vida de los pacientes, lo que conlleva mayores requerimientos tecnológicos y de recursos humanos.

HISTORIA

El Servicio de Nefrología del Hospital Infantil (HUVH) fue el primer Servicio de Nefrología Pediátrica implantado en España en el año 1966. Pronto se estableció como centro de referencia para enfermos nefrológicos en edad pediátrica. Sus impulsores fueron los Dres. Luis Callís, Juan Rodríguez Soriano y Francisco Castelló, siendo Director del hospital el Profesor Ángel Ballabriga. Desde su inicio, los jefes de servicio por orden cronológico fueron los Dres. Luis Callís, Ángel Vila, José Luciano Nieto, y en la actualidad la Dra. Gema Ariceta. El desarrollo del servicio se debe en gran parte al trabajo colaborativo multidisciplinar con los otros servicios del Hospital Infantil, entre los que destacan los de Urología Pediátrica, con el Dr. Gosálvez, y Anatomía Patológica.

Los hitos más representativos en la historia del servicio fueron los siguientes: 1970 primera HD pediátrica del Estado, 1981 primer TxR pediátrico, 1994 primer trasplante hepato-renal del Estado, y 2008 acreditación como unidad de referencia CSUR para TxR pediátrico. No menos importante fue el hecho de que el Servicio de Nefrología Infantil del HUVH fue pionero en el desarrollo de pruebas de funcionalismo renal específicas, con laboratorio propio para el estudio de enfermedades renales primarias o hereditarias poco prevalentes (tubulopatías complejas o enfermedades metabólicas), contribuyendo al conocimiento de la fisiopatología de dichas entidades tan genuinamente pediátricas.

Paralelamente se inició el programa de formación pregrado y postgrado (Universidad Autónoma de Barcelona), para médicos internos residentes (MIR), y se consolidó como centro de formación en la subespecialidad para pediatras españoles y de Iberoamérica. La actividad docente se completó con la organización de Cursos Internacionales de actualización en Nefrología Pediátrica bianuales desde 1968, y la participación en ponencias, cursos y congresos nacionales e internacionales. Los pioneros del servicio también fueron miembros fundadores de la Sociedad Europea de Nefrología Pediátrica (ESPN), y el Dr. Luis Callís fue presidente de la X Reunión anual de la ESPN celebrada en Barcelona. En la actualidad estos programas continúan activos, representando una atractiva oferta docente. Asimismo, el servicio desarrolla una actividad investigadora focalizada en el paciente y la investigación clínica, que ha generado múltiples publicaciones científicas como cabe esperar en un entorno hospitalario.

ORGANIGRAMA

El Servicio de Nefrología Pediátrica está integrado en el Área Materno-Infantil del HUVH junto con el resto de las subespecialidades pediátricas. Como centro de atención terciaria, focaliza su atención en pacientes de alta complejidad y enfermedades renales minoritarias. Todo ello gracias a un equipo multidisciplinar con personal altamente cualificado y de gran valor humano que abarca todas las especialidades con las que trabajamos de modo multidisciplinar y colaborativo. Existen sesiones periódicas con Radiología, Urología e Infectología Pediátricas, Anatomía Patológica, y del grupo de TxR pediátrico. Sin olvidar la estrecha colaboración con otros profesionales como nutricionistas, psicólogos, trabajadora social y farmacéuticos.

La estructura funcional y jerárquica del servicio se organiza en torno al jefe de servicio, los facultativos especialistas en Nefrología Pediátrica y el personal de enfermería. Como centro docente formamos a MIR, a enfermeras durante la especialidad (EIR), a MIR visitantes de otras instituciones, a rotantes externos, y a estudiantes pregrado de medicina y enfermería. En la actualidad, los facultativos además del jefe de servicio son los Dres. Enrique Lara, Álvaro Madrid, Ramón Vilalta y la Dra. Marina Muñoz, con los que colabora la Dra. Sara Chocrón en los proyectos de investigación no competitiva. El servicio ofrece atención continuada 24 horas durante todo el año a través de guardias médicas de la subespecialidad pediátrica.

En relación al organigrama de enfermería, la supervisora actual, Matilde Fernández-Obispo, continúa con la labor iniciada por otras supervisoras, verdaderas precursoras de la atención nefrológica pediátrica en Catalunya y España (Carme Isanta, Carme Sardà, M. Roser Tosquella…). El servicio ofrece atención continuada en técnicas de depuración extrarenal 24 horas al día todo el año a través de guardias de enfermería. Está estructurado en varias áreas de atención: Planta de hospitalización, Unidad de HD y Aféresis Terapéuticas, Unidad de diálisis peritoneal (DP), Consultas Externas y Hospital de Día. Todas ellas integradas por excelentes profesionales con amplia experiencia y vocación de cuidado al paciente nefrológico pediátrico. Algunas con muchos años de dedicación como M. Angels Coyo o la ya jubilada M. Begona Díez y más recientemente Carmen Martínez y Laura Nuñez, pilares fundamentales de la Unidad de HD, o Paloma Conde, alma mater del programa de DP ambulatoria. Finalmente, el servicio se apoya en María José Llovet, nuestra administrativa más fiel, una persona buena, alegre, cariñosa, simplemente insustituible.

En resumen, el servicio está basado en un equipo de gran valor humano y profesional. Es importante recordar también a todos aquellos que con anterioridad lo integraron, cuyos nombres no es posible detallar, y forman parte de nuestra historia y nuestra memoria, y a todos los profesionales que han colaborado y siguen haciéndolo, para que el servicio

TABLA 1. Cartera de servicios.

Patología asistida	Técnicas diagnósticas
– Alteraciones hidro-electrolíticas (sodio, potasio, calcio, fosfato y magnesio) de origen renal – Alteraciones ácido-base de origen renal: acidosis tubular – Alteraciones neonatales de la función renal – Estudio y tratamiento de las malformaciones renales (CAKUT) (agenesia, ectopia renal, displasia, hipoplasia y quistes renales, síndromes malformativos del tracto urinario) – Enfermedades nefro-urológicas hereditarias (nefronoptisis, enfermedad renal poliquística: recesiva y dominante, hiperoxaluria, glucogenosis, enfermedad glomerular hereditaria: síndrome de Alport y hematurias familiares, glomerulopatía de las membranas basales finas – Tubulopatías: aminoacidurias, glucosuria renal, alteraciones hidroelectrolíticas y del equilibrio ácido-base, diabetes insípida nefrogénica, síndrome de Fanconi, cistinosis – Glomerulopatías: glomerulonefritis aguda, nefropatía IgA, glomerulopatía de la púrpura de Schönlein-Henoch, glomerulonefritis membrano-proliferativa, glomerulonefritis membranosa, síndrome nefrótico córtico-sensible, síndrome nefrótico córtico-resistente, síndrome nefrótico congénito – Manifestaciones renales de otras enfermedades extra-renales: – Vasculitis: vasculitis, lupus eritemoso sistémico, síndrome hemolítico-urémico – Nefropatías túbulo-intersticiales – Infección del tracto urinario y procesos infecciosos – Uropatías: reflujo vésico-ureteral, uropatía obstructiva, urología perinatal, disfunción vesical, vejiga neurógena – Nefrocalcinosis y litiasis renal – Tumores nefrourológicos: tumor de Wilms y otros, masa renal reducida secundaria a tumor, nefrotoxicidad secundaria a quimioterapia y radioterapia – Hipertensión arterial – Insuficiencia renal aguda y enfermedad renal crónica – Enfermedad renal en receptores de trasplantes de órgano sólido, y de progenitores hematopoyéticos – Trasplante renal (acreditado como centro de referencia)	*Pruebas funcionales renales:* – Estimación del filtrado glomerular – Estimación de la función tubular – Pruebas de concentración urinaria – Test de la desmopresina – Sobrecarga hiposalina – Estudio de la acidosis renal – Otras pruebas de estudio funcional renal *Monitorización ambulatoria continua de presión arterial* *Biopsia renal percutánea* *Técnicas de imagen disponibles en el Hospital Vall d'Hebron:* – Radiología convencional – Ecografía y ecografía Doppler – Cisto-uretrografía – Urografía IV – Tomografía axial computerizada – AngioTAC – Resonancia magnética nuclear – Angio-resonancia – Arteriografía – Gammagrafía renal (DMSA) – Renograma isotópico – Determinación isotópica del filtrado glomerular – Cistografía isotópica – Densitometria ósea – PET *Diagnóstico genético molecular* *Otras técnicas disponibles:* – Uro-videodinamia – Radiología intervencionista
	Técnicas de depuración extrarrenal
	– Hemo(dia)filtración arterio-venosa y veno-venosa continua – Diálisis peritoneal aguda y crónica – Hemodiálisis aguda y crónica – Plasmaféresis – Inmunoabsorción – Lipidoaféresis. Granulocitoaféresis
	Trasplante renal de donante vivo y de donante cadáver. CSUR
	Trasplante hepato-renal

mejore, día a día, en la atención que integral al paciente nefrológico pediátrico y sin los cuales no sería posible desarrollar nuestros objetivos.

INSTALACIONES

El Servicio de Nefrología Pediátrica del HUVH se ubica en la segunda planta de hospitalización del Hospital Infantil. Dispone de 11 camas, una de ellas en habitación individual con presión positiva y toma de agua de diálisis, para pacientes post TxR inmediato. Anexa a la planta se encuentran las Unidades de HD y Aféresis terapéutica y la Sala de DP, donde se realiza el entrenamiento y las técnicas propias de la DP. La Sala de HD cuenta con 5 puntos de tratamiento para HD y otras técnicas extracorpóreas (plasmaféresis, lipidoaféresis, inmunoabsorción, granulocitoaféresis, etc.), uno de ellos de aislamiento. Dispone además de una sala de tratamiento de agua para la obtención de agua ultrapura. En el mismo edifico se encuentran el hospital de día y las consultas externas.

CARTERA DE SERVICIOS

La cartera de servicios que ofrece el servicio se resume en la Tabla 1.

ACTIVIDAD

La actividad asistencial del Servicio de Nefrología Pediátrica se distribuye en pacientes ingresados en planta o unidades de críticos, las interconsultas de otros servicios,

TABLA 2. Número de pacientes asistidos con enfermedad renal crónica (ERC) pre-diálisis.

Estadio ERC (filtrado glomerular ml/min/1,73 m²)	Definición	Año 2012
II (60-90)	ERC leve	15
III (30-60)	ERC moderada	32
IV (15-30)	ERC severa	14

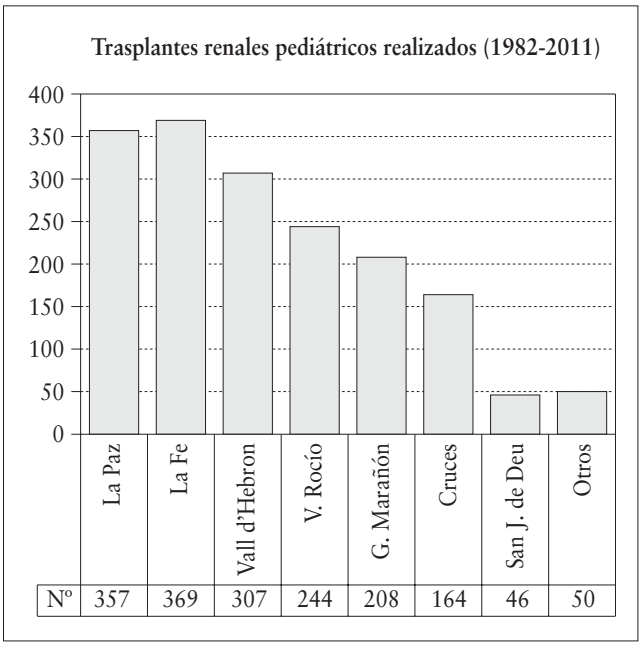

FIGURA 1. Actividad del trasplante renal pediátrico en España en 1982-2011.

los pacientes en programa de diálisis hospitalaria (HD), o domiciliaria (DP), pacientes tratados con otros procedimientos extracorpóreos, pacientes atendidos en el Hospital de Día de pediatría y finalmente los asistidos en Urgencias de Pediatría y en Consultas Externas de la especialidad. Destacamos las consultas monográficas de TxR, enfermedad renal crónica (ERC), hipertensión arterial y glomerulopatías. Los parámetros fundamentales de la actividad del servicio se describen en la Tabla 2. Es importante considerar que la ERC en pediatría es una patología poco prevalente, y que los pacientes atendidos proceden de un área geográfica dispersa.

TRATAMIENTOS (SESIONES) EN PACIENTES EN DIÁLISIS CRÓNICA AÑOS 2011-2012

Desde el inicio de HD pediátrica en la década de los 70 hasta el presente las técnicas de depuración han experimentado un desarrollo constante. En la actualidad, el servicio oferta todos los potenciales procedimientos que existen (Tabla 1), lo que nos sitúa en vanguardia en relación con otros centros de la subespecialidad. En Catalunya somos el único

TABLA 3. Actividad en diálisis y técnicas extracorpóreas en 2011-2012.

Técnica	2011	2012
Hemodiálisis	2.363	2.034
Hemodiálisis on line	0	50
Plasmaféresis	22	29
Inmunoabsorción	21	54
Lipidoaféresis	40	27
Diálisis peritoneal	0	781

servicio que oferta toda la gama de técnicas y procedimientos en pacientes pediátricos. En diciembre del 2012 el total de pacientes en programa de HD crónica era 7, y 1 en DP, si bien otros 7 pacientes abandonaron el programa de HD y otros 2 el de DP, al recibir un trasplante renal a lo largo del 2012. El número de tratamientos extracorpóreos realizados se describe en la Tabla 3.

TRASPLANTE RENAL

El programa de TxR pediátrico del Servicio de Nefrología Pediátrica del HUVH se inició en 1981. Desde entonces no ha dejado de crecer en número y complejidad, alcanzando hasta la fecha un total de 333 TxR realizados. Del total, 259 son primeros trasplantes, 60 segundos trasplantes, 11 terceros trasplantes, y 3 cuartos trasplantes. Desde el año 2008 somos CSUR para TxR pediátrico. Además, en 1994 se realizó el primer trasplante pediátrico multiorgánico hepato-renal del Estado, alcanzando un total de 11 trasplantes realizados, fundamentalmente en pacientes afectos de poliquistosis renal autosómico recesiva o hiperoxaluria primaria tipo I. La figura 1 resume la actividad del programa de TxR en la última década, donde se deduce que somos el tercer programa de TxR pediátrico del Estado.

En el quinquenio 2008-2012 se han realizado 54 TxR (8 en 2009, 17 en 2009, 10 en 2010, 10 en 2011 y 9 en 2012). La complejidad del programa queda reflejada en la realización de 2 TxR en pacientes trasplantados hepáticos, y varios receptores de peso < 10 kg e hiperinmunizados. Los resultados de la actividad del trasplante superan los estándares internacionales de calidad con las siguientes tasas de supervivencia: supervivencia del paciente al año: 100% (2012), supervivencia del paciente a los 5 años: 99,25% (2008-2012), supervivencia del injerto al año: 100% (2012), supervivencia del injerto a los 5 años: 83,3% (2008-2012).

En la actualidad ofertamos TxR de donante cadáver o vivo, con un tiempo de espera medio de 9 meses, excepto en circunstancias especiales del receptor, en los que se prolonga (bajo peso o hiperinmunización). Idealmente es deseable minimizar el tiempo en el que el paciente pediátrico permanece en diálisis, y en lo posible intentar realizar el TxR anticipado pre-diálisis.

TABLA 4. Actividad en hospitalización en 2010-2012.

	2012	2011	2010
Altas hospitalarias	353	426	500
Días de ingreso	6,38	6,29	6,36
% ingresos urgentes	9,35	4,46	4,46
% reingresos	9,86	8	9,5

TABLA 5. Actividad en consultas externas en 2010-2012.

				Diferencia (%)
	2012	2011	2010	2010-2012
Primeras visitas	405	324	592	25,00
Visitas sucesivas	1.653	1.447	1358	14,24
Visitas totales	2.058	1.771	1950	16,21
Índice primeras/sucesivas	4,08	2,34	4,47	
Visitas telefónicas	134	104	-	22,39
Gabinete específico	381	289	-	24,15

HOSPITALIZACIÓN

En los últimos 3 años la actividad del servicio se ha caracterizado por la ambulatorización y el uso de las unidades sin ingreso. Hemos reducido los ingresos hospitalarios, aumentando significativamente la complejidad de los pacientes hopitalizados, pero sin prolongar la estancia media que se sitúa en 6,38 días, lo que refleja una asistencia dirigida pacientes crónicos (Tabla 4).

HOSPITAL DE DÍA Y CONSULTAS EXTERNAS

En 2012 se atendieron 205 pacientes en régimen externo en el Hospital de Día polivalente de Pediatría, fundamentalmente para tratamientos IV. La atención del paciente externo se realizó mayoritariamente a través de la consulta externa. Durante el año 2012 se observó un incremento tanto de las primeras visitas (25%) como de las sucesivas, con un menor índice entre primeras visitas y sucesivas. Paralelamente también se observa un aumento de consultas no presenciales y actividad del Gabinete de Nefrología Pediátrica para realización de procedimientos y tests funcionales régimen ambulatorio, como se indica en la Tabla 5.

ENFERMEDADES RENALES MINORITARIAS

El Servicio de Nefrología Pediátrica controla a un número muy elevado de pacientes afectos de una enfermedad renal minoritaria (Tabla 6), por su condición de centro experto de referencia.

DOCENCIA

En el servicio existe una actividad docente considerable, con dos profesores asociados de Pediatría de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Barcelona, varias Tesis Doctorales y otras en curso y las siguientes acreditaciones docentes:

- Acreditación de la Comisión de Formación Continuada del Sistema Nacional de Salud.
- Acreditación del Consell Catalá de Formació Médica Continuada.
- Acreditación por el IES para la enseñanza pediátrica.
- Acreditación por la SEN (Sociedad Española de Nefrología) en 2 primeros cursos para la enseñanza de Nefrología en inglés.

La actividad docente se realiza mediante los siguientes cursos:

- Curso de formación continuada teórico/práctica en Nefrología Pediátrica.
- Curso Internacional de Nefrología pediátrica de carácter bianual.
- Sesiones clínicas generales de temas nefrológicos en las sesiones de pediatría.
- Sesiones clínicas semanales del servicio con invitación de especialistas externos.
- Sesiones mensuales con pediatras con interés en Nefrología Pediátrica formados en nuestro servicio, y que a su vez han desarrollado unidades satélites de la especialidad en los hospitales de Reus, Tarragona-Valls, Mataró, Tarrasa, Sabadell, Granollers, Palamós y Girona, con los que se trabaja de modo coordinado y en red.
- Sesiones anatomo-clínicas mensuales junto con Anatomía patológica.
- Sesiones mensuales multidisciplinarias de trasplante y revisión de lista de espera.
- Colaboración en la formación de MIR
- Formación de nefrólogos pediátricos procedentes de latinoamérica y de otros hospitales del Estado.

INVESTIGACIÓN

El grupo de Investigación de Nefrología Pediátrica del HUVH está integrado por todos los facultativos del servicio. Es un grupo relativamente novel de investigadores clínicos interesados en tres áreas principales: enfermedades renales raras de causa genética, TxR pediátrico, y progresión de la enfermedad renal crónica. En la actualidad disponemos de un proyecto de investigación financiado y 7 proyectos de financiación no competitiva.

Por otro lado, mantenemos una estrecha colaboración con distintos equipos de expertos investigadores básicos, y en genética molecular.

RETOS Y LÍNEAS DE DESARROLLO FUTURO

Las líneas estratégicas de actividad del servicio se resumen a continuación. Entre ellas destaca la creación prioritaria de un modelo de transferencia reglada a los servicios de adultos, y los aspectos relativos a los cambios sociales y familiares.

TABLA 6. Pacientes con enfermedades renales minoritarias atendidos en el servicio

	Prevalencia orphanet	Nº casos del servicio confirmados
Tubulopatías		
– Cistinosis	0,5/100.000	25
– Síndrome de Lowe	0,19/100.000	4
– Enfermedad de Dent	250 casos	2
– Aminoacidurias: Cistinuria	1-5/10.000	4
– Raquitismo hipofosfatémico	5/100.000	8
– Síndrome de Bartter	0,12/100.000	4
– Síndrome de Gitelman	1-9/100.000	3
– Hipomagnesemia (HHFNC)	Desconocida	5
– Pseudohipoaldosteronismos I y II (S. de Gordon)	Desconocida	1
– Diabetes insípida nefrogénica	Desconocida	12
– Acidosis tubular renal distal	Desconocida	4
Enfermedad glomerular hereditaria		
– Síndrome nefrótico hereditario:		
- Tipo Finlandés	Desconocida	8
- Por podocina	Desconocida	3
- Denys-Drash/Fraiser	150 casos	4
- Pierson	60 casos	1
- Síndrome de Alport	1-9/100.000	6
Enfermedades quísticas renales		
– Poliquistosis renal AR	5/100.000	15
– Poliquistosis renal AD con esclerosis tuberosa	< 1/1000000	2
– Complejo nefronoptisis	0,1-1/100.000	15
– Enfermedad quística medular AD	0,11/100.000	1
– Displasia renal quística por HNF1beta	Desconocida	6
Litiasis-nefrocalcinosis hereditaria		
– Hiperoxaluria primaria	0,2/100.000	6
– Cistinuria	1-5/10.000	4
– Anomalías del ácido úrico	Desconocida	1
Malformaciones nefrourológicas de causa hereditaria (CAKUT-*congenital abnormalities of kidney and urinary tract*)		
– Oligomeganefronia	Desconocida	7
– Coloboma-malformación renal	Desconocida	2
– *Cat-eye*	1,35/100.000	1
– Síndromes malformativos específicos:		
- S. de Williams	1-5/10.000	45
- S. de Alagille	1,4/100.000	3
Síndrome hemolítico-urémico atípico (SHUa)		
– SHUa por anomalías del complemento	1/100.000	1
– SHUa por anomalías de la cobalamina	300 casos	2

Los factores condicionantes de nuestra actividad futura son:

- Cambio en el modelo familiar y social (multiculturalidad)
- Actividad asistencial basada en la utilización adecuada de los recursos.
- Patologías emergentes (bajo peso natal, obesidad, aumento de supervivencia).
- Cronicidad.
- Terciarismo.
- Enfermedades minoritarias.
- Diagnóstico genético.
- Necesidad de ambulatorizar al paciente: coordinación con atención primaria, y potenciación de las unidades sin ingreso, y hospital a domicilio.
- Nuevas tecnologías, trabajo en red y no presencial con pacientes.
- Calidad y seguridad: procesos y evaluación.
- Responsabilidad y ética: compromiso económico.
- Investigación y docencia.
- Transferencia responsable y sistematizada a los servicios de adultos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Instituto catalán de estadística. www.idescat.cat.
2. ICS memoria 2011.
3. Actividad de Donació y transplantament a Catalunya. Informe 2010 y 2011. OCATT. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya.
4. Registro español pediátrico de insuficiencia renal (REPIR). Informe anual 2011.
5. ESPN/ERA-EDTA Annual Report.
6. Hospital Vall d Hebron memoria 2011.
7. Web corporativa del Departament de Salut.

Eficacia clínica del fósforo orgánico en recién nacidos que precisan nutrición parenteral

F. Castillo Salinas

Servicio de Neonatología. Hospital Universitario Vall d'Hebrón. Universidad Autónoma de Barcelona.

RESUMEN

La enfermedad metabólica ósea (EMO) es una complicación conocida en recién nacidos alimentados con nutrición parenteral total durante largos periodos de tiempo. La principal causa es un fracaso de suministrar suficiente cantidad de calcio y fósforo cuando se emplean sales inorgánicas por su escasa solubilidad en las soluciones acuosas. Los compuestos orgánicos de fósforo son más compatibles con el calcio en las soluciones de nutrición parenteral. El principal objetivo de este estudio es evaluar la eficacia y la tolerancia clínica del glicerolfosfato sódico en comparación con el fosfato potásico en recién nacidos que precisen nutrición parenteral. Para ello se planificó un estudio randomizado a doble ciego. Los pacientes eran divididos en dos grupos: uno fue tratado con glicerolfosfato y otro con fosfato inorgánico. Las concentraciones plasmáticas en el tiempo del calcio y el fósforo fueron escogidas como variables primarias de eficacia. El calcio y fosforo acumulado en orina fueron escogidas como variables secundarias de eficacia.

Para evaluar la seguridad se controlaron parámetros clínicos y de laboratorio y fueron protocolizados los posibles efectos adversos.

Cuarenta y tres recién nacidos fueron incluidos. Después de analizar los datos obtenidos durante el estudio no encontramos diferencias para las variables estudiadas en los dos productos. Concluimos que el glicerolfosfato es un productos de eficacia y seguridad similar al fósforo inorgánico para la suplementación de fósforo en las soluciones de nutrición parenteral del recién nacido.

Correspondencia: Dr. F. Castillo Salinas. Servicio de Neonatología. Hospital Universitario Vall d'Hebrón. Passeig de la Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona.
E-mail: fecastillo@vhebron.net
Recibido: Septiembre 2013

Rev Esp Pediatr 2013; 69(6): 312-318

Palabras clave: Calcio; Recién nacido; Fósforo; Nutrición Parenteral; Glicerolfosfato sódico.

ABSTRACT

The metabolic bone disease is a well-known complication in newborn children fed with long-term parenteral nutrition. The principal cause is a failure to supply a sufficient quantity of calcium and phosphorus when inorganic phosphorus salts are used. This failure is due to the solubility of these salts in aqueous solutions. It has been shown that organic phosphorus compounds are more compatible with calcium in parenteral nutrition solutions. The aim of this study is to evaluate the efficacy and tolerance of sodium glycerophosphate in comparison with potassium phosphate in newborns who require parenteral nutrition.

A randomized double-blind clinical study was planned. The patients were divided into two groups: one was treated with glycerophosphate, the other with potassium phosphate. Calcium and phosphorus plasma concentrations through time were taken as primary efficacy variable, while the accumulated urinary excretion of calcium and phosphorus constituted the secondary efficacy variable. For safety evaluation, the clinical and laboratory parameters specified in the protocol were controlled, and any adverse event was protocolled.

Forty three newborns were included. After analysing the data obtained during the study of the area under the curve, we obtained a $p > 0.05$ both for phosphorus and calcium in plasma. The same result was reached after analysing the secondary efficacy variable. The clinical characteristics and safety variables showed a similar pattern in both groups.

We may conclude that sodium glycerophosphate is a product of equal efficacy and safety as potassium phosphate for supplementation of phosphorus in parenteral nutrition solutions.

Key words: Calcium; Newborns; Phosphorus; Parenteral Nutrition; Sodium Glycerophosphate.

INTRODUCCIÓN

Durante el último trimestre del embarazo la acumulación fetal de calcio (Ca) y fósforo (P) se incrementa exponencialmente llegando a alcanzar hasta 150 mg/kg/día de Ca y 85 mg/kg/día de P según datos obtenidos en fetos. El recién nacido prematuro (RNPRM) pierde este periodo de máximo almacenamiento y, además, las necesidades de Ca y P son teóricamente similares a las adquiridas en la vida intrauterina. Este ritmo de almacenamiento intrauterino es más difícil de obtener en los RNPRM que precisan nutrición parenteral (NP). Además, en muchas ocasiones estos pacientes requieren ventilación asistida con sedación y curarización disminuyendo los movimientos espontáneos o reciben tratamiento diurético o corticoideo que incrementará aún más el riesgo de desarrollar una enfermedad metabólica ósea (EMO)[1].

La EMO es una complicación conocida con el uso de la NP en pacientes de todas las edades y frecuentemente observada en RN alimentados con NP prolongada. Esta enfermedad favorece el desarrollo de fracturas espontáneas, dificultad en el destete respiratorio o retraso en el crecimiento. El incremento de la supervivencia de los recién nacidos (RN) de muy bajo peso en los últimos años ha supuesto una mayor incidencia de esta complicación. El fracaso en el aporte adecuado de Ca y P por la escasa solubilidad de estas sales minerales en las soluciones de nutrición parenteral sumada a una mayor necesidad de Ca y P es la causa fundamental en el desarrollo de la EMO en este tipo de pacientes[2,3].

Las recomendaciones para la suplementación de Ca y P en RNPRM sometidos a NP están habitualmente basadas en las cantidades que este recibiría si hubiera permanecido en útero hasta la gestación a término. En este sentido, para conseguir el ritmo de almacenamiento intrauterino el RNPRM habría de recibir entre 110-130 mg/kg/día de Ca y entre 63-78 mg/kg/día de P. Estos aportes son imposibles de conseguir tanto en la alimentación parenteral como en la alimentación enteral dada la escasa solubilidad de estos minerales en soluciones acuosas. Muchos de estos RN van a necesitar NP durante un tiempo que va a depender de la tolerancia a la alimentación oral, de la presencia de otras complicaciones clínicas o el desarrollo de enterocolitis. Por lo tanto, la cantidad de Ca y P administrada a través de la alimentación parenteral va a tener un importante papel en la formación de la masa ósea de estos pacientes. Esto nos conduce a determinar cuál es la máxima cantidad de Ca y P que puede ser añadida en las soluciones de NP sin la precipitación de fosfato-cálcico que puede ocluir el catéter de perfusión o favorecer la formación de micro émbolos de cristales de fosfato-cálcico en la circulación pulmonar[4].

Según la encuesta publicada por Jiménez et al[5] efectuada a 28 expertos europeos las alternativas más utilizadas para resolver el problema de la precipitación de las sales fosfato-cálcicas son:

1. Administración alternante de Ca y P. Se ha asociado a una disminución de la tasa de retención de Ca y P en comparación con la administración simultánea.
2. Perfusión por vías diferentes. La administración de Ca no está exenta de efectos indeseables como arritmias cardíacas, hipotensión, vómitos y flebitis. Es preciso un acceso venoso exclusivo y a ser posible central, ya que existe el riesgo de precipitación si lo administramos por la misma vía que la NP. Ello nos obligaría a obtener más de una vía central hecho altamente dificultoso en el RN enfermo.
3. La alternativa más utilizada fue la preparación de mezclas de NP de bajo pH utilizando soluciones ácidas de aminoácidos o añadiendo clorhidrato de cisteína. Sin embargo, la tolerancia de la carga ácida es baja en el RN especialmente en el PRM que posee una limitada capacidad de compensación metabólica.

Otra posible solución es el empleo de sales orgánicas de fósforo. Bajo condiciones *in vitro* similares a las encontradas en las unidades de cuidados intensivos neonatales, los compuestos orgánicos de P son más solubles con el Ca que el fosfato potásico mono y dibásico incluso con concentraciones de aminoácidos en las soluciones de NP menores. Además, se pueden obtener mezclas de NP estables aportando una cantidad de Ca y P próxima a la tasa de almacenamiento[5-7]. El glicerofosfato sódico ha sido ampliamente utilizado en el paciente adulto desde 1989 con una correcta dosificación y utilización del P, así como un mantenimiento correcto de los niveles plasmáticos de este. Los estudios llevados a cabo en animales demuestran que este compuesto presenta escasa toxicidad en la administración parenteral incluso a dosis de hasta 2.000 mg/kg[7,8].

El glicerofosfato sódico se desdobla rápidamente en fósforo inorgánico y glicerol en una reacción en la que interviene la fosfatasa alcalina presente en el plasma. Este enzima ha de estar presente para la hidrólisis del P en el RNPRM.

El objetivo de este trabajo es evaluar la eficacia clínica y la tolerancia metabólica del glicerofosfato sódico (P orgánico) comparándolo con el fosfato monopotásico (P inorgánico) en RN en tratamiento con NP como soporte nutritivo principal.

PACIENTES Y MÉTODOS

Selección de pacientes y diseño del estudio

Los recién nacidos (RN) fueron reclutados en la unidad de cuidados intensivos neonatales del Hospital Materno-Infantil Valle Hebrón (Barcelona). Fueron considerados para el estudio aquellos RN hospitalizados con una expectativa de tratamiento de al menos 7 días de NP con un aporte oral de alimentación hasta un 10% de las calorías totales aportadas, una EG superior a 28 semanas o un peso al nacer de más de 800 g, una edad cronológica de menos de 1 mes y tener el consentimiento por escrito del padre, madre o tutor.

Los criterios de exclusión fueron la presencia de trastornos en la función hepática, en la coagulación, insuficiencia renal, sospecha de sepsis, hipocalcemia, hipofosfatemia, estar sometido a NP 3 días antes, tratamiento con corticoides o diuréticos y participación en otro ensaya clínico.

El protocolo fue aprobado por los Comités Éticos/Ensayos Clínicos del Hospital Materno-Infantil Valle Hebrón y por la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios.

Se planificó un ensayo clínico aleatorio, a doble ciego. Los pacientes se distribuyeron aleatoriamente en 2 grupos. Un grupo recibió fósforo inorgánico en forma de fosfato monopotásico (grupo PI). El otro grupo recibió fósforo orgánico en forma de glicerolfosfato-sódico (grupo GP). Para la distribución aleatoria se utilizó una tabla de números aleatorios y se realizó en el Servicio de Farmacia.

Protocolo del estudio

En ambos grupos la dosis aportada de P fue de 1 mmol/kg/día administrado por vía intravenosa durante 24 horas formando parte de la NP. En el grupo PI se administró en forma de fosfato monopotásico y en el grupo GP en forma de glicerofosfato sódico. La dosis diaria de P se compensó con el P aportado en las emulsiones lipídicas. Este aporte de P se combinó con glucobionato cálcico al 20% aportando una cantidad de Ca de 2,2 mEq/kg/día. La duración del tratamiento fue de 7 días.

En ambos grupos se aplicó el mismo protocolo de NP. Los aminoácidos (Aminopaed® 10%) y los lípidos (Intralipid® 20%) se incrementaron progresivamente hasta el sexto día en que se alcanzó la estabilización manteniéndose fija esta dosificación. Los hidratos de carbono se aportaron en forma de glucosa que se incrementaba en el tiempo variándose su concentración con el objetivo de ajustar el volumen de NP a las necesidades de aporte hídrico del paciente sin variar el aporte en g/kg/día. Las vitaminas y los oligoelementos eran incluidos de acuerdo con el protocolo. El aporte de electrolitos se efectuó dependiendo de los valores bioquímicos del paciente.

La mezcla de NP se elaboró en el Servicio de Farmacia bajo campana de flujo laminar horizontal y en rigurosas condiciones de asepsia. El estudio de compatibilidad del Ca y el P para determinar la cantidad máxima de estos minerales que pueden ser mezclados sin riesgo de precipitación se efectuó mediante fórmula matemática y un programa informático. Las soluciones de NP se administraron por una vía venosa exclusiva. El periodo de administración era de 24 horas.

El estudio se dividió en 9 días, siendo entre los días 1 al 7 donde se administraba el tratamiento en estudio.

Las muestras de sangre (1 ml) se recogieron en tubos que contenían heparina litio seca. La recogida de orina se efectuó mediante sondaje vesical (catéter pediátrico Foley de silicona, sonda Folysil® con mandril y balón) si las características clínicas del paciente (inestabilidad hemodinámica, control riguroso de la diuresis horaria) así lo aconsejaban o mediante colector adhesivo de orina neonatal estéril. La orina obtenida fue depositada de forma continua en un recipiente cerrado que contenía entre 0,5 y 1 ml de HCL de concentración 6N y se refrigeró en nevera durante las 24 horas de recogida.

En el día 0 (día basal) del estudio se obtuvo una muestra de sangre antes de la infusión de la NP para determinar: hematocrito, hemoglobina, leucocitos, plaquetas, bilirrubina, transaminasas, fosfatasa alcalina, albúmina, creatinina, sodio, potasio, calcio, fósforo, magnesio, glucosa, urea, triglicéridos, fibrinógeno y tiempo de protrombina. Este mismo estudio se efectuó los días 4 y 8. En el resto de los días de estudio se controlaron el sodio, potasio, fósforo, calcio y magnesio plasmático. La recogida de orina se iniciaba a las 16 horas y se continuaba durante 24 horas analizándose el volumen total en 24 horas, creatinina, urea, sodio, potasio, calcio, fósforo, magnesio y osmolaridad. Este control urinario se efectuó en los 9 días del estudio.

Se registraron los datos demográficos: fecha de nacimiento, peso y longitud al nacer, sexo, adecuación del peso a la edad gestacional, origen étnico, diagnóstico primario, secundario y quirúrgico si procedía. Las medidas antropométricas fueron obtenidas por el personal encargado en el estudio en el día basal (día 0) y en el día 7 del estudio. El peso fue medido con una báscula electrónica con precisión de hasta 0,1 g. La longitud fue medida mediante un tallímetro supino portátil. El perímetro cefálico (circunferencia máxima occipito-frontal) y la circunferencia del brazo (a nivel humeral medio) fueron medidos usando una cinta de plástico no elástica. La frecuencia cardíaca, respiratoria, temperatura corporal y estado clínico fueron registrados por la enfermera responsable del paciente cada 6 horas durante todos los días del estudio. También fueron evaluadas la posible aparición de síntomas clínicos de forma periódica (cada 6 horas).

Análisis estadístico

Como variable primaria de eficacia se utilizó la concentración plasmática de P y Ca en el tiempo estimada a partir del área bajo la curva (AUC) calculada por el método trapezoidal. La comparación entre las dos curvas se realizó mediante la prueba de la t de Student si la distribución era normal y mediante pruebas no paramétricas en caso contrario. Estas variables se analizaron una vez corregidos los valores basales.

Como variable secundaria de eficacia se utilizó la excreción urinaria acumulada de P y Ca durante los 7 días de tratamiento.

Para evaluar la seguridad del fármaco se controlaron los parámetros clínicos y bioquímicos comentados previamente. Se describieron mediante la media y la desviación estándar (DE) para las variables cuantitativas y en forma de porcentajes para las variables cualitativas. Se definió como aconte-

TABLA 1. Datos demográficos basales.

	IP group: 23	GP
Edad (días)	3,58 SD: 4,11	3,45 SD: 3,47
EG (semanas)	36,22 SD: 3,59	36,10 SD: 2,92
Sexo (M/F)	16/7	10/10
Peso (g)	2.339 SD: 690	2.389 SD: 799
Longitud (cm)	45,30 SD: 4,23	45,33 SD: 4,10
RNPRM/RNAT	11/12	11/9
Nutrición oral	5	5
Cirugía (Sí/No)	14/9	11/9

EG: edad gestacional; SD: desviación estándar; RNPRM: recién nacido prematuro; RNAT: recién nacido a término.

cimiento adverso cualquier suceso indeseable que ocurriera en un paciente que participase en el ensayo clínico estuviera o no relacionado con el fármaco en estudio.

RESULTADOS

La duración del estudio fue de un año. Cuarenta y tres pacientes fueron incluidos en el estudio de los cuales 20 fueron asignados para recibir GP y 23 PI. Las características de los 43 pacientes randomizados que se reclutaron en el estudio se describen en la tabla 1. No hay diferencias entre los dos grupos con respecto al diagnóstico quirúrgico y el diagnóstico principal. La NP fue indicada por enfermedad intestinal o mala tolerancia a la alimentación oral.

Todos los pacientes excepto en un caso en el grupo GP y otro en el grupo PI recibieron el tratamiento en estudio. Cinco pacientes de grupo PI y 3 pacientes del grupo GP no fueron evaluados para el análisis de eficacia. Las causas fueron: presencia de disfunción hepática o renal en 3 casos, incremento en el aporte oral de la alimentación por encima del 10% de las calorías totales en 4 casos y no consentimiento por escrito paterno en un caso. En tres pacientes del grupo PI se obtuvieron datos del día 0 al día 6 del estudio sin obtenerse datos de los días 7 y 8 del estudio.

La evaluación de la variable primaria de eficacia se estableció en 3 grupos de poblaciones. La población 1 (P1) incluía todos los casos con datos del día O al día 8 (grupo GP 17 casos y grupo PI 15 casos). La población 2 (P2) incluía todos los pacientes con datos del día 0 al día 6 excepto los pacientes excluidos (grupo GP 17 casos y grupo PI 18 casos) y la población 3 (P3) que incluía todos los pacientes con datos del día 0 al día 6 del estudio que recibieron algún tratamiento (grupo GP 19 casos y grupo PI 22 casos). El análisis de la variable primaria de eficacia basada en la población 1 fue considerado como el principal análisis. Los resultados se exponen en la Tabla 2. Según nuestros resultados no podemos considerar los tratamientos como diferentes. En cuanto a la variable secundaria de eficacia,

TABLA 2. Evaluación de la eficacia. Variable primaria de eficacia.

Tratamiento	n	AUC	SD	p
P en plasma				
GP grupo	17	0,72	0,9	0,55
IP grupo	18	0,53	1,6	
Ca en plasma				
GP grupo	17	1,07	0,9	0,30
IP grupo	18	1,00	0,9	

AUC: área bajo la curva; SD: desviación estándar.

TABLA 3. Evaluación de la eficacia. Variable secundaria de eficacia. Cantidad de P y Ca acumulado en orina (mmol).

Tratamiento	n	Promedio	SD	p
P en orina				
GP grupo	17	3,42	1,5	0,30
IP grupo	18	3,09	2,6	
Ca en orina				
GP grupo	17	1,53	0,9	0,90
IP grupo	18	2,50	1,2	

SD: desviación estándar.

los valores urinarios acumulados fueron calculados como la suma de los valores urinarios obtenidos desde el día 2 al día 8 del estudio. Los resultados de los test de equivalencia se representan en la tabla 3. Al igual que con los niveles plasmáticos, no podemos afirmar que el Ca y el P urinario sean diferentes según el tratamiento recibido.

Se incluyeron para el análisis de seguridad 22 pacientes en el grupo PI y 19 pacientes en el grupo GP. Dos pacientes (uno en cada grupo) fueron excluidos al no recibir ningún tipo de tratamiento. La dosis media de P en el grupo PI fue de 0,87 mmol/kg/día con una dosis media máxima de 1,06 mmol/kg/día y una dosis media mínima de 0,74 mmol/kg/día. En el grupo GP la dosis media de P fue de 1 mmol/kg/día con una dosis media máxima de 1,05 mmol/kg/día y una dosis media mínima de 0,96 mmol/kg/día. Un paciente del grupo PI recibió una inaceptable alta dosis de P el día 7 del estudio (1,32 mmol/kg/día).

Un total de 26 efectos adversos (EA) clínicos y 8 EA de laboratorio fueron registrados. 16 de los EA clínicos y 5 de los EA de laboratorio ocurrieron en 10 de los 22 pacientes que recibieron PI. Los 10 restantes EA clínicos así como los 3 EA de laboratorio ocurrieron en 8 de los 19 pacientes que fueron tratados con GP (Tablas 4 y 5). No observamos diferencias con respecto a la clasificación del órgano afectado entre los 2 grupos de tratamiento. Todos los EA que fueron registrados pueden observarse en el paciente neonatal

TABLA 4. Efectos adversos clínicos y bioquímicos después de la infusión de fósforo inorgánico.

Órgano	Efecto adverso	Paciente
Hígado. Tracto biliar	Ictericia	2
	Hepatitis colestásica	1
	Incremento transaminasas	2
Metabolismo	Hipoglucemia	2
Cardiaco	Bradicardia	3
Respiratorio	Apnea	3
Hematológico	Leucocitosis	2
	Flebitis	1
	Trombosis arterial	1
Fetal	PDA	1
Sistémico	Fallo multiórgano	1
	Sepsis	1
	Fiebre	1

PDA: persistencia del conducto arterioso.

TABLA 5. Efectos adversos clínicos y bioquímicos después de la infusión de glycerofosfato.

Órgano	Efecto adverso	Paciente
Hígado. Tracto biliar	Ictericia	4
Metabolismo	Hiper TG	1
Cardiaco	Bradicardia	1
	Taqucardia	1
Hematológico	Leucocitosis	1
	Leucopenia	1
Fetal	PDA	2
Sistémico	Hipotermia	1
	Fiebre	1

PDA: persistencia del conducto arterioso; TG: triglicéridos.

crítico que recibe NP. Ninguno de los EA fue juzgado como secundario al tratamiento recibido.

La evolución del peso, talla, perímetro cefálico, braquial así como las constantes vitales controladas durante el tiempo de estudio mostraron un patrón similar en los 2 grupos de tratamiento.

DISCUSIÓN

Aunque se han publicado múltiples trabajos *in vitro* y en animales de experimentación que confirman la mejoría de la solubilidad y disponibilidad del fósforo con el uso de formas orgánicas, existen escasos estudios en recién nacidos que valoren la eficacia y la seguridad de estas sales orgánicas[9,7,10].

Hanning et al[11] demostraron que ante el mismo aporte de Ca y P, el GPCa es tan efectivo como las sales minerales convencionales en el soporte de la retención mineral y el mantenimiento del estado bioquímico normal en el recién nacido prematuro que requiere nutrición parenteral.

Devlieger et al[12] administraron a un grupo de 15 recién nacidos prematuros una solución de nutrición parenteral estandarizada que contenía gluconato cálcico y glucosa-1-fosfato como fuentes de Ca y P aportando una cantidad diaria de 75 mg/kg/día de Ca y 45 mg/kg/día de P y compararon los resultados con un grupo control de 13 recién nacidos prematuros a los cuales se administró una solución de nutrición parenteral estandarizada cuya fuente de Ca y P consistía en gluconato cálcico y fosfato potásico mono y dibásico, aportando una cantidad diaria de 42 mg/kg/día de Ca y 36 mg/kg/día de P. Observaron que la glucosa-1-fosfato disódico como fuente de P en las soluciones de nutrición parenteral en los recién nacidos prematuros permite aumentar el aporte de Ca y P y a la vez incrementar la retención tanto absoluta como la proporcional al aporte de ambos minerales en comparación con las formulaciones convencionales.

El único estudio que hemos encontrado en el que se ha utilizado glicerofosfato sódico en recién nacidos es el publicado por Costello et al[13]. Estos autores utilizaron glicerofosfato sódico en 19 recién nacidos prematuros con hipofosfatemia. No se observaron efectos adversos durante su uso. Aunque no fue un estudio controlado, este trabajo demuestra que el glicerofosfato sódico permite aumentar las concentraciones de Ca y P que se van a administrar vía parenteral, permitiendo corregir la hipofosfatemia con aportes de 1,5 mmol/kg/día.

Con respecto a nuestro trabajo, la principal causa por la cual finalizamos el estudio antes de obtener los 50 pacientes evaluables fue la imprevista dificultad en el tiempo de reclutamiento de los pacientes. La prolongación del tiempo de estudio podría influenciar de forma negativa en la calidad del mismo (cambios en la rutina de trabajo, sobrecarga en los clínicos y otras). El periodo de tratamiento elegido para el estudio fue de 7 días. Este es un periodo de tratamiento habitual en recién nacidos que reciben nutrición parenteral y además es un periodo de tiempo lo suficientemente largo como para revelar igualdades estadísticamente significativas entre las variables primarias de eficacia y de comparar las variables clínicas y de laboratorio de seguridad entre los dos productos estudiados. Al analizar los resultados no se efectuaron ajustes por covariantes, ni análisis por subgrupos (pacientes que no recibieron alimentación enteral, pacientes intervenidos quirúrgicamente o prematuridad). Tampoco practicamos estudios de densimetría ósea en nuestros pacientes por la dificultad técnica que comprende y los escasos cambios en la mineralización ósea que podríamos encontrar tras utilizar 7 días la nutrición parenteral.

Tras analizar la variable primaria de eficacia en los tres tipos de poblaciones estudiadas no podemos considerar como diferentes los dos tratamientos comparados, sin embargo, tampoco podemos afirmar que ambos tratamientos sean

bioequivalentes debido a la falta de potencia de la prueba por el pequeño tamaño de la muestra. Nuestro objetivo no fue determinar cuál de los dos compuestos era el mejor sino que por lo menos fueran igualmente eficaces y seguros. De todas formas, los niveles medios plasmáticos de fósforo fueron más elevados en el grupo al que se administró glicerofosfato en comparación con el grupo de pacientes a los que se administró fósforo inorgánico. Nuestros resultados nos indican que la biodisponibilidad puede ser algo mayor con el uso de glicerofosfato.

De forma similar a lo que ocurre al analizar la variable primaria de eficacia, no podemos afirmar que el calcio y fósforo en orina sean diferentes según el tratamiento recibido aunque tampoco podemos afirmar que ambos tratamientos sean bioequivalentes.

Aunque el aporte de fósforo estaba establecido en 1 mmol/kg/día para ambos tratamientos, al analizar la exposición al tratamiento en las poblaciones estudiadas se observó que la dosis media diaria de P fue discretamente más elevada en el grupo que recibió glicerofosfato en comparación con el grupo que recibió fósforo inorgánico, especialmente entre los días del 4 al 7 del estudio. Posiblemente ello fue debido a la variación de peso durante el fin de semana en el grupo que recibió fósforo inorgánico.

En el grupo que recibió fósforo inorgánico la retención neta de calcio fue de 0,94 mmol/kg/día (37,89 mg/kg/día) con un porcentaje considerando el calcio aportado del 86,1%; así mismo la retención neta de fósforo fue de 0,81 mmol/kg/día (25,14 mg/kg/día) con un porcentaje considerando el fósforo aportado del 81,12%. Los datos registrados son similares a los obtenidos en el grupo al que se administró glicerofosfato sódico siendo la retención neta de calcio de 1 mmol/kg/día (40,30 mg/kg/día) con un 91,6% de retención y del fósforo de 0,79 mmol/kg/día (24,63 mg/kg/día) con un 79,49% de retención. Todos estos resultados son similares a los publicados por Devlieger et al[12] en su grupo al que administró una dosis convencional de calcio y fósforo y a los publicados por Hanning et al[11] que proporcionó una cantidad de calcio y fósforo superior . Devlieger en el grupo al que administró una mayor cantidad de calcio de fósforo evidentemente obtuvo una retención de calcio y fósforo superior. Chessex et al[14] proporcionando una cantidad de calcio y fósforo similar en forma de fósforo monopotásico también obtuvo unos resultados similares a los obtenidos por Devlieger en el grupo de alto aporte de calcio y fósforo; sin embargo, la sobrecarga ácida y la importante hipercalciuria registrada por Chessex no la observamos ni en nuestros casos ni en los publicados por Hanning y Devlieger. Ello refuerza la hipótesis de que, si queremos incrementar el aporte de calcio y fósforo en las soluciones de nutrición parenteral, el producto más idóneo, eficaz y seguro son los compuestos orgánico de fósforo (glicerofosfato cálcico, sódico etc.).

En nuestro estudio, el calcio y el fósforo fueron aportados con una relación molar de 1,1:1 obteniendo una relación molar en la retención de calcio y fósforo del 1,17:1-1,26:1 similar a las publicadas en otros estudios y similar a la relación molar retenida por el feto (1,3:1). Sin embargo, la relación molar de calcio y fósforo aportada en las soluciones de nutrición parenteral que permita tanto un óptimo crecimiento como una correcta mineralización ósea en recién nacidos prematuros y recién nacidos críticamente enfermos está sujeta a discusión.

Con el cumplimiento del protocolo de nutrición parenteral en nuestro estudio nos aseguramos, tras haberlo comprobado *in vitro*, la compatibilidad del calcio y el fósforo en las soluciones de nutrición parenteral administradas. De hecho, solo en dos casos esta compatibilidad no se cumplió y se tuvo que administrar parte del calcio total de forma separada. Ambos casos casualmente recibieron fósforo inorgánico. Este hecho nos hace reflexionar en que todos los estudios, incluido el nuestro, están basados en recién nacidos aparentemente en situación no crítica. Sin embargo, existe una población de altísimo riesgo, con graves alteraciones en la homeostasis del calcio y fósforo y que consiste en aquellos recién nacidos en estado crítico, sometidos a nutrición parenteral, que en múltiples ocasiones precisarán restricción hídrica o presentarán una alteración renal que limitará el aporte de proteínas o que estarán sometidos a tratamientos diuréticos o corticoideos. Es preciso investigar la homeostasis mineral y el papel que podría tener el glicerofosfato sódico en estos pacientes.

A diferencia de los otros trabajos publicados, la evaluación de la seguridad con el uso de glicerofosfato sódico ocupa una parte importantísima en nuestro estudio. Todos los efectos adversos, tanto clínicos como de laboratorio, no se relacionaron con el tratamiento en estudio. Las variables de laboratorio de seguridad fueron similares en ambos grupos de tratamiento. A diferencia del trabajo publicado por Costello et al[13], en nuestro estudio, con un aporte de 1 mmol/kg/día, los niveles plasmáticos de fósforo se mantuvieron normales no registrando ningún caso de hipofosfatémia tanto en el grupo al que se administró glicerofosfato como en el grupo al que se administró fósforo inorgánico.

En resumen, la mayor solubilidad de las sales orgánicas de fósforo pueden ofrecer ventajas clínicas en el crecimiento del recién nacido prematuro, ya que al permitir un mayor aporte de Ca y P en las soluciones de nutrición parenteral administradas aumentaría la retención mineral y el crecimiento óseo de estos pacientes. De todas formas, es preciso su demostración, investigar los potenciales beneficios y sopesarlos con los riesgos que supone este mayor incremento en el aporte de minerales. En conclusión:

1. La administración de glicerofosfato sódico es una fuente segura de fósforo en las soluciones de nutrición parenteral para el recién nacido, suplementándolo a una dosis de 1 mmol/kg/día.

2. Ante un mismo aporte de calcio y fósforo, el glicerofosfato sódico es igual de eficaz que el fósforo inorgánico a la hora de mantener unos niveles plasmáticos de calcio y fósforo normales y promueve una retención mineral ósea similar a la observada con el uso de fósforo inorgánico, sin alteraciones en la calciuria y fosfaturia.
3. Teniendo en cuenta la mayor solubilidad del glicerofosfato en las soluciones de nutrición parenteral, hemos de investigar la posibilidad de administrar una mayor cantidad de calcio y fósforo (similar a la retenida en la vida intrauterina), especialmente en el recién nacido prematuro, y evaluar las ventajas clínicas que este mayor aporte supondrían en el crecimiento y en la retención mineral ósea, así como los posibles efectos indeseables que derivarían de este mayor aporte.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. **Gregorio Peguero**, que fue nuestro maestro en la nutrición del recién nacido.

BIBLIOGRAFÍA

1. Koo W. Parenteral nutrition-related bone disease. JPEN. 1992; 16: 386-94.
2. Mcguire W, Henderson G, Fowlie PW. Feeeding the preterm infant. BMJ. 2004; 329: 1227-30.
3. Kolle A, Boon J, Monnens A. Rickets in a preterm infant during intravenous alimentation. Acta Paediatr Scand. 1983; 72: 769-71.
4. Flet L, Saubion J. Calcium-Phosphate incompatibility factors affecting precipitation and precautions. Bulletin of Drug Information and Pharmacovigilance 1996; 64: 1-3.
5. Jimenez Torres N, Ronchera C. Problemática del calcio y el fosfato en NPT. Nutrición Hospitalaria. 1998; 5: 379-86.
6. Hanning R, Mitchell M, Atkinson S. In vitro solubility of calcium glycerophosphate versus conventional mineral salts in pediatric parenteral nutrition solutions. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1989; 9: 67-72.
7. Raupp P, Kies R, Pfhal H, et al. Glycero-vs Glucose-phosphate in parenteral nutrition of premature infants: a comparative in vitro evaluation of calcium/phosphorus compatibility. JPEN 1991; 15 :469-473.
8. Raheja KG, Linscheer W, Cho C. Effects pf chronic betaglycerophosphate administration on growth rate and serum,liver and bile lipid composition in the squirrel monkey. Toxicology. 1978; 11: 1-4.
9. Draper H, Yuen D, Whyte R. Calcium glycerophosphate as a source of calcium and phosphorus in total parenteral nutrition solutions. JPEN. 1991; 15: 176-80.
10. Parikh MJ, Dumas G, Silvestri A, et al. Physical compatibility of neonatal total parenteral nutrient admixtures containing organic calcium and inorganic phosphate salts. Am J Healt Syst Pharm. 2005; 62: 1177-83.
11. Hanning R, Atkinson S, Whyte R. Efficacy of calcium glycerophosphate vs. conventional mineral salts for total parenteral nutrition in low-birth-weight infants: a randomized clinical trial. Am J Clin Nutr. 1991; 54: 903-8.
12. Devlieger H, Meyers L, Zegher F, et al. Calcium and phosphorus retention in the preterm infant during total parenteral nutrition. A comparative randomised study between organic and inorganic phosphate as a source of phosphorus. Clin Nutr. 1993; 12: 277-81.
13. Costello I, Powell C, Williams AF. Sodium glycerophosphate in the treatment of neonatal hypophosphatemia. Arch Dis Child 1995; 73: f44-5.
14. Chessex P, Pineault M, Brisson G, et al. Role of the source of phosphate salt in improving the mineral balance of parenterally fed low birth weight infants. J Pediatr. 1990; 116: 765-72.

Trasplante pulmonar pediátrico

A. Moreno Galdó, A. Torrent Vernetta, I. de Mir Messa, S. Rovira Amigo, Y.P. Delgado Peña, S. Gartner

Unidad de Neumología Pediátrica y Fibrosis quística. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Universidad Autónoma de Barcelona.

RESUMEN

El trasplante pulmonar constituye la última alternativa para los niños con una enfermedad pulmonar terminal cuando se han agotado todos los recursos terapéuticos.

En las dos últimas décadas se ha experimentado un avance considerable en la supervivencia de los niños trasplantados de pulmón, por las mejoras en la técnica del trasplante, la preservación de los órganos, el manejo perioperatorio y la inmunosupresión.

El programa de trasplante pulmonar pediátrico en el Hospital Universitari Vall d'Hebron se inició en el año 1996. En nuestro hospital se han realizado 672 trasplantes entre los años 1990 y 2012, de los que 51 (7,6%) corresponden a trasplantes pediátricos (menores de 18 años).

La indicación más frecuente para el trasplante en los niños es la fibrosis quística. En nuestro centro, la fibrosis quística ha representado solo el 8,7% de los trasplantes realizados en menores de 11 años y el 86% de los realizados entre 12 y 17 años. Los otros grupos importantes de indicaciones los constituyen las enfermedades vasculares pulmonares (hipertensión pulmonar) y las neumopatías intersticiales crónicas.

La supervivencia de los niños trasplantados en nuestro centro es similar a la reflejada en el registro internacional: 55% a los 5 años y 47% a los 7 años.

Palabras clave: Trasplante pulmonar; Fibrosis quística; Hipertensión pulmonar; Neumopatías intersticiales.

Correspondencia: Dr. Antonio Moreno Galdó. Unidad de Neumología Pediátrica y Fibrosis quística. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Pg. Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona
E-mail: amoreno@vhebron.net
Recibido: Septiembre 2013

Rev Esp Pediatr 2013; 69(6): 319-323

ABSTRACT

Lung transplantation has become an accepted therapeutic option for children with end-stage lung disease.

Advances have been made over the last 2 decades in lung transplantation concerning the procurement and preservation of donor lung, surgical techniques, early post-operative care and immunosuppression.

The pediatric lung transplant program at Hospital Universitari Vall d'Hebron was started in 1996. A total of 672 lung transplants have been performed in our hospital since 1990, with 51 (7.6%) corresponding to children (younger than 18 years).

Cystic fibrosis is the leading cause for pediatric patients to require lung transplantation. In our hospital cystic fibrosis represent only 8.7% of lung transplants in children less than 11 years-old, but 86% in children 12-17 years old. Other important indications for lung transplantation in children are pediatric forms of interstitial lung diseases and pulmonary vascular disorders (mainly pulmonary hypertension).

Actuarial survival is our center (55% at 5 years and 47% at 7 years) is similar to survival published in the International Registry.

Key words: Lung transplant; Children; Cystic fibrosis; Pulmonary hypertension; Interstitial lung disease.

INTRODUCCIÓN

El trasplante pulmonar constituye la última alternativa para los pacientes con una enfermedad pulmonar terminal cuando se han agotado todos los recursos terapéuticos.

En las dos últimas décadas se ha experimentado un avance considerable en la supervivencia de los niños trasplantados de pulmón, por las mejoras en la técnica del trasplante, la preservación de los órganos, el manejo perioperatorio y la inmunosupresión[1]. El reto actual es la mejora de la supervivencia a largo plazo y la disminución de la incidencia del fallo crónico del injerto.

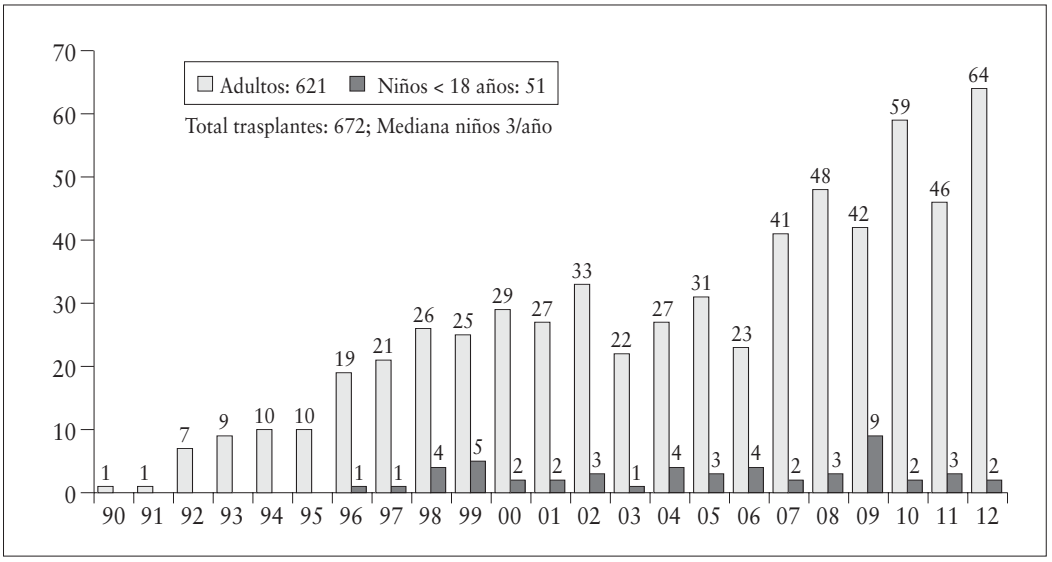

FIGURA 1. Evolución del número de trasplantes pulmonares realizados en el Hospital Universitari Vall d'Hebron durante los años 1990-2012.

SITUACIÓN ACTUAL DEL TRASPLANTE PULMONAR

Según los datos del registro de la *International Society for Heart & Lung transplantation* (ISHLT)[2], en el mundo se han realizado más de 40.000 trasplantes, con un crecimiento progresivo anual hasta los 3.519 trasplantes realizados en el último año registrado. En España, la situación es similar: el primer trasplante pulmonar en pacientes adultos se realizó en 1990. El número total de trasplantes anuales ha aumentado progresivamente desde los 6 practicados en 1990 hasta los 238 del año 2012, con un total de 2.940 [datos de la Organización Nacional de Trasplantes (ONT)][3].

En contraste, el trasplante pulmonar pediátrico es un procedimiento poco frecuente, debido a la baja prevalencia en los niños de las enfermedades pulmonares graves, aunque está condicionado también por la escasa disponibilidad de donantes en edad pediátrica.

En España, el primer trasplante pulmonar pediátrico se realizó en 1996[3]. La ONT considera trasplantes pediátricos los realizados en menores de 16 años. De acuerdo con ello, el volumen de trasplantes pediátricos realizados en niños desde 1996 (114) corresponde a un 3,9% del total de trasplantes realizados[4]. A diferencia de lo que ocurre con los trasplantes de pacientes adultos, la mediana anual de trasplantes (6 al año), se mantiene relativamente constante. Estos datos son comparables a los que se recogen en el registro de la *International Society for Heart & Lung Transplantation* (ISHLT)[5], en la que se considera trasplante pediátrico el realizado en menores de 18 años. Según los datos del registro entre 1987 y 2011 se realizaron en el mundo 41.587 trasplantes pulmonares, de los que fueron pediátricos (menores de 18 años) 1.769 (4,25%). De estos 564 (1,36%) se realizaron en niños entre 0 y 11 años de edad y 1205 (2,89%) en adolescentes de 12 a 17 años[2]. En los datos del registro se observa un muy discreto aumento del número de trasplantes anuales desde los 97 del año 2005 a los 126 del año 2010[5].

El número de centros que realizan trasplante pulmonar pediátrico en el mundo es reducido (alrededor de 40) y la mayoría de centros (86%) realizan únicamente entre 1 y 4 trasplantes al año, con solo 4 centros realizando entre 5 y 9 trasplantes y 2 centros entre 10 y 19 trasplantes[5].

PROGRAMA DE TRASPLANTE PULMONAR PEDIÁTRICO DEL HOSPITAL UNIVERSITARI VALL D'HEBRON

Dado el escaso número de trasplantes pulmonares pediátricos que se realizan, la organización de un programa de trasplante pediátrico se enfrenta al reto de conseguir un alto grado de experiencia y especialización para hacer frente a la complejidad del trasplante pulmonar, evitar la curva de aprendizaje y mantener la capacitación adecuada, y a la necesidad de atender las peculiaridades de los niños de todas las edades desde lactantes a adolescentes. Por ello, nuestro programa se basa en la atención específica de los niños en el Hospital Infantil por especialistas pediátricos (anestesia pediátrica, Cuidados intensivos pediátricos, Neumología pediátrica, cirugía pediátrica, etc.) y el aprovechamiento de los recursos y experiencia del programa de trasplante pulmonar de adultos, realizando el trasplante el equipo de Cirugía torácica común al programa de adultos y pediátricos, y contando con el asesoramiento del equipo de Neumología de trasplante de adultos.

El programa de trasplante pulmonar pediátrico se inició en el año 1996. En el Hospital Universitari Vall d'Hebron se han realizado 672 trasplantes pulmonares entre los años 1990 y 2012, de los que 51 (7,6%) corresponden a trasplantes pediátricos (menores de 18 años), siendo la mediana de trasplantes pediátricos de 3 al año (Fig. 1). Nuestro programa es el único del Estado español en que se realizan hasta la

TABLA 1. Edad de los niños trasplantados de pulmón en el Hospital Universitari Vall d'Hebron (1996-2012; n = 51)

Edad	N (%)
4 meses-2 años	7 (13,7%)
3-5 años	5 (9,8%)
6-11 años	9 (17,7%)
12-17 años	30 (58,8%)

N: número de casos

fecha trasplantes en niños de todas las edades, incluyendo lactantes. La edad de los niños trasplantados ha oscilado entre los 4 meses y los 17 años (Tabla 1).

INDICACIONES

La indicación general para el trasplante pulmonar es la insuficiencia respiratoria progresiva con una expectativa de supervivencia corta, en general menor de 1-2 años, y una muy mala calidad de vida[6,7]. Es necesario que se hayan agotado todas las medidas terapéuticas, la ausencia de otra enfermedad grave, la capacidad para cumplir un régimen terapéutico complejo, un ambiente social adecuado y deseos por parte de la familia o el niño de aceptar el riesgo del trasplante.

La fibrosis quística constituye la indicación más frecuente (53,8% de los trasplantes en niños entre 6 y 11 años y el 71,5% entre 12 y 17 años, según los datos del registro de la ISHLT[5]). Hay que tener en cuenta, no obstante, que estas estadísticas incluyen datos desde el año 1990 y que en este tiempo se han producido numerosos avances en el manejo de los niños afectos de fibrosis quística, incluyendo el cribado neonatal[8], lo que hace que cada vez sea menos frecuente el trasplante de niños menores de 11 años y adolescentes con fibrosis quística. En nuestro centro, la fibrosis quística ha representado solo el 8,7% de los trasplantes realizados en menores de 11 años y el 86% de los realizados entre 12 y 17 años.

Los otros grupos importantes de indicaciones los constituyen las enfermedades vasculares pulmonares (hipertensión pulmonar) y las neumopatías intersticiales crónicas (fundamentalmente en lactantes) (Tabla 2).

TABLA 2. Indicaciones de trasplante pulmonar en niños en el Hospital Universitari Vall d'Hebron (1996-2012; n = 51).

	N (%)
Fibrosis quística	28 (54,9%)
Enfermedades vasculares pulmonares	8 (15,7%)
Hipertensión pulmonar idiopática	3
Otra patología vascular pulmonar	5
Patología intersticial	9 (17,7%)
Neumonitis interstial lactante	4
Fibrosis pulmonar idiopática	2
Fibrosis pulmonar pos TPH	2
Fibrosis pulmonar pos linfoma	1
Bronquiolitis obliterante postinfecciosa	4 (7,8%)
Retrasplante (bronquiolitis obliterante)	2 (3,9%)

N: número de casos. TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos.

¿CUÁNDO REMITIR A UN NIÑO PARA TRASPLANTE PULMONAR?

La decisión de incluir a un niño en lista de espera para recibir un trasplante pulmonar no es fácil, ya que es muy complicada la predicción de la supervivencia[7,9,10]:

Fibrosis quística

Expectativas de supervivencia inferiores a 2 años y/o muy mala calidad de vida. FEV_1 (volumen espiratorio forzado en el primer segundo) < 30% del valor teórico, deterioro rápido de la función pulmonar, malnutrición refractaria a una intervención nutricional agresiva, cor pulmonale, hospitalizaciones frecuentes a pesar de tratamiento antibiótico agresivo, intolerancia documentada al ejercicio, hipoxemia (PaO_2 < 55 mmHg) y/o hipercapnia ($PaCO_2$ > 50 mmHg) e incremento progresivo de la resistencia antimicrobiana de los patógenos pulmonares.

Neumonías intersticiales y fibrosis pulmonar

Lo más importante es valorar la presencia de una alteración funcional moderada o grave, necesidad de ventilación mecánica o de aportes muy elevados de oxígeno, falta de respuesta a los tratamientos y tener en cuenta la historia natural de la enfermedad (buen pronóstico en glucogenosis intersticial pulmonar e hiperplasia de células neuroendocrinas y peor evolución en déficits de proteínas de surfactante o trastornos del desarrollo alveolar). Con algunas enfermedades, el niño no podrá sobrevivir sin el trasplante como el déficit de proteína B de surfactante, mientras que en otras puede haber una respuesta variable al tratamiento como en el déficit de proteína C del surfactante[10,11].

Hipertensión pulmonar y enfermedades vasculares pulmonares

El pronóstico de la hipertensión pulmonar ha mejorado mucho con los nuevos tratamientos disponibles. Actualmente, se recomiendan los siguientes criterios: niños en clase funcional IV, incluirlos en lista de trasplante e iniciar tratamiento médico; si mejoran, retirarlos de la lista de espera. Niños en clase funcional III: realizar tratamiento médico. Si no mejoran o empeoran, incluirlos en lista de espera. Los niños con estenosis bilateral de venas pulmonares o displasia alveolo-capilar se tendrían que incluir de forma precoz en lista de trasplante, ya que no responden a otros tratamientos[10].

CONTRAINDICACIONES

Existen diferentes situaciones que pueden hacer desestimar la realización de un trasplante pulmonar, algunas de ellas de modo absoluto y otras de modo relativo[12] (Tabla 3).

En los pacientes con fibrosis quística, la infección por *Bulkholderia cepacia* genomovar-3, *Mycobacterium abscessus* u hongos multiresistentes (Schedosporium prolificans) constituyen una contraindicación en algunos centros.

Muchos de los criterios estándar de exclusión en los programas de trasplante pulmonar de adultos, tales como la ventilación mecánica, toracotomía previa, tratamiento con corticoides, no representan una contraindicación absoluta para el trasplante. Los lactantes con ventilación mecánica o niños en ventilación mecánica crónica se pueden considerar candidatos a trasplante pulmonar. Se ha comprobado que los lactantes trasplantados en ventilación mecánica tienen la misma supervivencia tras el trasplante que los niños mayores no ventilados en el momento del trasplante, y mejor que los niños mayores ventilados[13].

TABLA 3. Contraindicaciones para la realización de un trasplante pulmonar.

Contraindicaciones absolutas
– Disfunción orgánica grave hepática o renal
– Infección activa extrapulmonar (sepsis, tuberculosis)
– Enfermedad neuromuscular progresiva
– Neoplasia activa en los últimos 2-5 años (según el tipo de tumor)
– Disfunción neurológica o anomalías cromosómicas graves que impidan la calidad de vida
– Colaterales arteriales sistémicas transpleurales a las arterias bronquiales
– Infección por *Burkholderia cepacia* genomovar-3
Contraindicaciones relativas
– Escoliosis grave
– Pleurectomía quirúrgica o pleurodesis química
– Infección pulmonar por patógenos multirresistentes
– Dificultad para cumplir los tratamientos
– Enfermedad activa colágeno-vascular
– Ventilación mecánica
– Insuficiencia renal

EL ÓRGANO DONANTE

Para realizar un trasplante de pulmón es necesaria únicamente la compatibilidad ABO. En receptores presensibilizados (por transfusiones o trasplantes previos) puede ser necesario el estudio de la compatibilidad HLA.

Uno de los problemas críticos actuales del trasplante pulmonar pediátrico, y del trasplante pediátrico en general, es la disminución del número de donantes disponibles con el consiguiente aumento de los tiempos en lista de espera.

En nuestro centro, la mediana del tiempo de espera para los niños menores de 2 años entre los periodos 1996-2005 y 2006-2011 se ha incrementado moderadamente de 84 a 135 días, mientras que para los grupos de edad de 3 a 11 años y de 12 a 17 años ha aumentado de forma muy importante, de 107 a 538 días y de 106,5 a 404,5 días, respectivamente.

Para mejorar estas cifras es necesario tener una máxima concienciación en las Unidades de Cuidados Intensivos Pediátricos de la necesidad de aprovechar al máximo los donantes potenciales y optimizar sus cuidados, y se están utilizando estrategias incluyendo la utilización de pulmones procedentes de donantes adultos en niños; sería aconsejable también explorar la extensión de los programas a corazón parado a la edad pediátrica[14,15].

TIPOS DE TRASPLANTE PULMONAR

Habitualmente, en niños se realiza un trasplante bipulmonar secuencial, que es obligado en la enfermedad pulmonar séptica (fibrosis quísitca) y de elección en la hipertensión pulmonar. El trasplante unipulmonar está menos indicado en niños que en adultos. Se podría realizar en casos de patología parenquimatosa pulmonar no séptica (fibrosis pulmonar, bronquiolitis obliterante) si el crecimiento somático está casi completado y el órgano ofrecido es de tamaño y calidad perfectas.

En algunos casos se puede realizar un trasplante lobar para favorecer la utilización de donantes de mayor tamaño que el receptor. El trasplante cardiopulmonar se reserva para la enfermedad vascular pulmonar asociada a cardiopatía congénita no corregible y para los casos en que existe fallo ventricular izquierdo.

INMUNOSUPRESIÓN

La mayoría de los centros pediátricos utilizan un tratamiento inmunosupresor triple con tacrolimus, micofenolato y corticoides[7]. El tratamiento de inducción con antagonistas de la interleucina 2 (basiliximab) puede disminuir el número de episodios de rechazo agudo.

COMPLICACIONES

Las complicaciones respiratorias más importantes tras el trasplante son[7,10]:

- Fallo primario del injerto: es una forma grave de lesión pulmonar debida a la isquemia y reperfusión. En general suele ser transitoria.
- Rechazo agudo: el tipo de rechazo agudo más frecuente es el rechazo celular, que puede ocurrir hasta en el 55% de los casos en el primer año postrasplante y suele responder bien al tratamiento con bolus de corticoides. El rechazo humoral agudo es menos frecuente.
- Disfunción crónica del injerto: Actualmente es la amenaza más importante para la supervivencia a largo plazo, pudiendo alcanzar su incidencia el 60-80% a los 5-10

años del trasplante. Los lactantes parecen tener menor riesgo. Puede ser de origen aloimnune (celular o humoral), de origen no inmune relacionado con infecciones o reflujo gastroesofágico, o autoinmune. Se han descrito varios fenotipos: disfunción del injerto reversible neutrofílica, bronquiolitis obliterante fibroproliferativa y disfunción restrictiva del injerto.

– Existe un riesgo aumentado de infección pulmonar favorecido por la inmunosupresión, tanto de infecciones bacterianas y fúngicas como víricas.
– Otras complicaciones: el riesgo de desarrollar una enfermedad linfoproliferativa relacionada con el virus de Epstein-Barr es importante en los niños trasplantados de pulmón (10-15%)[16].

PRONÓSTICO Y SUPERVIVENCIA

Tras el trasplante pulmonar se produce una mejoría muy importante en la calidad de vida de los niños trasplantados. El 88% de los niños no tiene ninguna limitación en su actividad a los 3 años del trasplante[5].

Según los datos del registro de la ISHLT, la supervivencia a los 5 años del trasplante es del 54% y a los 10 años del 30-38%, siendo la supervivencia de los grupos de edad de 0 a 1 años y de 1 a 11 años mejor que la del grupo de edad de 12 a 17 años (vida media de 6,4 años para los lactantes, 6,2 años para los niños pequeños y 4,3 años para los adolescentes)[5]. Probablemente, una de las causas de la peor supervivencia de los adolescentes sea el peor cumplimiento del tratamiento en este grupo de edad[17].

Los datos de supervivencia de nuestro centro son similares a los del registro internacional con una supervivencia del 55% a los 5 años y del 47% a los 7 años.

En los casos en que fracasa el trasplante, la única alternativa es el retrasplante, lo que puede estar limitado por la disponibilidad de donantes. En un estudio reciente en Estados Unidos se ha visto que la supervivencia tras el retrasplante es similar a la del trasplante original si se realiza después del primer año del trasplante en pacientes no ventilados, pero que es peor si se realiza antes del primer año del trasplante o en pacientes ventilados[18].

Los avances alcanzados en los últimos años en las técnicas quirúrgicas y en la inmunosupresión hacen que el trasplante pulmonar en los niños sea una realidad. Se necesitan esfuerzos para aumentar el número de donantes disponibles y avanzar en la mejora de los resultados a largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Zafar F, Heinle JS, Schecter MG, et al. Two decades of pediatric lung transplant in the United States: have we improved? J Thorac Cardiovasc Surg. 2011; 14: 828-32.
2. Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al; International Society of Heart and Lung Transplantation. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th adult lung and heart-lung transplant report-2012. J Heart Lung Transplant. 2012; 31: 1073-86.
3. Frías PM, Montero SC, Ibarra de la Rosa I, et al. Primer programa nacional de trasplante pulmonar infantil: Experiencia en Cuidados Intensivos Pediátricos. An Esp Pediatr. 1999; 50: 581-6.
4. Datos de Donación y Trasplante. ONT. Disponible en: http://www.ont.es. [Consultado 20/07/2013]
5. Benden C, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al; International Society of Heart and Lung Transplantation. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: fifteenth pediatric lung and heart-lung transplantation report--2012. J Heart Lung Transplant. 2012; 31: 1087-95.
6. Aurora P, Spencer H, Moreno-Galdó, A. Lung transplantation in children with cystic fibrosis: a view from Europe. Am J Respir Crit Care Med. 2008; 177: 935-6.
7. Benden C. Specific aspects of children and adolescents undergoing lung transplantation. Curr Opin Organ Transplant. 2012; 17: 509-14.
8. Gartner S, Cobos N. Cribado neonatal para la fibrosis quística. An Pediatr (Barc). 2009; 71: 481-2.
9. Moreno Galdó A, Balcells Ramírez J, Torrent Vernetta A, et al. Trasplante pulmonar. En: López-Herce Cid, J, Calvo Rey C, Rey Galán C, et al, eds. Manual de cuidados intensivos pediátricos. 4ª ed. Madrid: Publimed; 2013. p. 668-76.
10. Sweet S. Pediatric lung transplantation. Proc Am Thorac Soc. 2009; 6: 122–7.
11. Moreno A, Maestre J, Balcells J, et al. Lung transplantation in young infants with interstitial pneumonia. Transplant Proc. 2003; 35: 1951-3.
12. Mallory G, Schecter M. General referral and listing criteria. En: Goldfarb S, Benden C, Sweet S, et al, eds. Pediatric lung transplantation. ISHLT Monograph Series 2013; 7: 1-9.
13. Khan MS, Heinle JS, Samayoa AX, et al. Is lung transplantation survival better in infants? Analysis of over 80 infants. J Heart Lung Transplant. 2013; 32: 44-9.
14. de Antonio DG, Marcos R, Laporta R, et al. Results of clinical lung transplant from uncontrolled non-heart-beating donors. J Heart Lung Transplant. 2007; 26: 529-34.
15. Moreno Galdó A, Torrent Vernetta A. Trasplante pulmonar en niños: retos y realidades. An Pediatr (Barc). 2011; 74: 353-5.
16. Rottier BL, Moreno-Galdó A, Gallego S. PTLD and cancer. En: Goldfarb S, Benden C, Sweet S, et al, eds. Pediatric lung transplantation. ISHLT Monograph Series 2013; 7: 199-209.
17. Oshrine K, McGrath D, Goldfarb S. Transplanting the adolescent cystic fibrosis patient: can we do it? Ther Adv Respir Dis. 2013; 7: 101-9.
18. Scully BB, Zafar F, Schecter MG, et al. Lung retransplantation in children: appropriate when selectively applied. Ann Thorac Surg. 2011; 91: 574-9.

El reto de mejorar el pronóstico de los niños y adolescentes con cáncer: modelo de investigación traslacional del cáncer pediátrico del Hospital Universitario Vall d'Hebron

S. Gallego Melcón, C. Díaz de Heredia Rubio, J. Sánchez de Toledo Codina

Servicio de Oncología y Hematología Pediátrica. Unidad de Investigación Traslacional del Cáncer Pediátrico. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Vall d'Hebron Institut de Recerca. Universidad Autónoma de Barcelona.

RESUMEN

Las neoplasias malignas en niños y adolescentes son enfermedades raras que muestran un pronóstico y comportamiento biológico muy diverso. Aunque el pronóstico del cáncer en la edad pediátrica ha mejorado considerablemente en las últimas décadas, incluso con los tratamientos actuales, un número considerable de estos pacientes sigue padeciendo recaídas y el cáncer es una de las causas más frecuentes de muerte en este grupo de edad. En consecuencia, los pediatras oncólogos necesitamos nuevos enfoques para mejorar la eficacia de las terapias contra el cáncer. En este artículo describimos las estrategias seguidas en nuestro programa de investigación.

Palabras clave: Tumores embrionarios; Cáncer en el niño; Vías de señalización; Enfermedad mínima residual.

ABSTRACT

Malignancies in children and adolescents are rare diseases with diverse prognosis and biological behavior. The prognosis of childhood cancer has improved considerably in recent decades and survival is approximately 70% in developed countries. However, even with current treatments, a significant number of these patients still suffer relapse and cancer is the second most common cause of death among children and adolescents.

In our research program, molecular diagnostics, detection of minimal disseminated disease and identification of new therapeutic strategies are the pillars that can improve the results of current treatments for childhood cancer. In this report we describe the research strategies of our program.

Key words: Embryonal tumors; Cancer in the child; Signaling pathways; Minimal residual disease.

Correspondencia: Dra. Soledad Gallego. Servicio de Oncología y Hematología Pediátrica. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Pº Vall d'Hebron 119-129. 08035 Barcelona
E-mail: sgallego@vhebron.net
Recibido: Septiembre 2013

Rev Esp Pediatr 2013; 69(6): 324-329

INTRODUCCIÓN

Las neoplasias malignas en niños y adolescentes son enfermedades raras que muestran un pronóstico y comportamiento biológico muy diverso. El pronóstico del cáncer infantil ha mejorado considerablemente en las últimas décadas y la supervivencia es de aproximadamente el 70% en los países occidentales[1]. Sin embargo, incluso con los tratamientos actuales, un número considerable de estos pacientes sigue padeciendo recaídas y aún la causa más frecuente de muerte entre los niños y adolescentes, después de los accidentes, es el cáncer. En consecuencia, los pediatras oncólogos necesitamos nuevos enfoques para mejorar la eficacia de las terapias contra el cáncer.

En nuestro programa de investigación de estas patologías, el diagnóstico molecular, la detección de la enfermedad mínima diseminada y la búsqueda de nuevas estrategias terapéuticas forman los pilares que creemos nos pueden ayudar a mejorar los resultados de los tratamientos actuales del cáncer infantil.

El grupo de investigación en cáncer del niño y del adolescente del Hospital Universitario Vall d'Hebron (HUVH) fue constituido en 1994 y ha focalizado su trabajo en el estudio de las neoplasias más frecuentes de este grupo de edad.

LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN EN TUMORES DEL SISTEMA NERVIOSO SIMPÁTICO

El neuroblastoma (NBL), el tumor sólido extracraneal más común durante la infancia, tiene su origen en el sistema nervioso simpático, representa el 8-10% de todos los

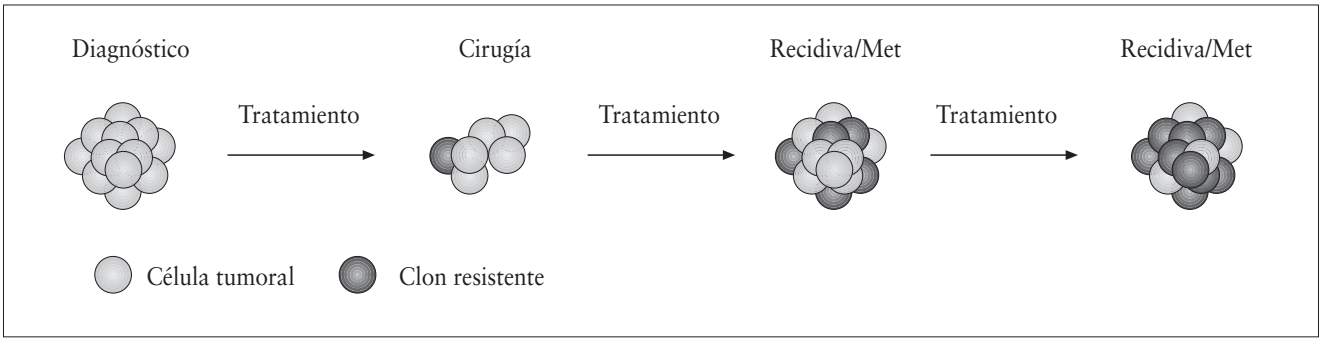

FIGURA 1. Evolución teórica de la adquisición de la resistencia a la quimioterapia en cáncer.

tumores infantiles, y el 15% de muertes en niños debidas al cáncer. El comportamiento de los NBL es muy heterogéneo y su pronóstico varía entre la regresión espontánea y un curso clínico muy agresivo volviéndose resistente a todas las formas de tratamiento actuales. Tras el diagnóstico se asigna a los pacientes a tres grupos de riesgo basándose en criterios como edad del paciente, amplificación del oncogen MYCN o histología del tumor. En principio, los pacientes de bajo riesgo tienen un pronóstico muy favorable y solo en determinados casos se requiere cirugía. Los pacientes del grupo intermedio suelen tener un pronóstico favorable y se les trata con cirugía y quimioterapia convencional. Por el contrario, los pacientes clasificados de alto riesgo tienen una supervivencia menor al 40% y necesitan regímenes terapéuticos intensos. En nuestro hospital, y siguiendo las directrices de la comunidad europea, la secuencia del tratamiento para los NBL de alto riesgo consiste en al menos 4 fases: inducción, cirugía, consolidación y tratamiento de la enfermedad residual con agentes biológicos. Esta secuencia está enfocada a reducir el tamaño del tumor primario y facilitar su resección quirúrgica. Tras la cirugía, los pacientes reciben quimioterapia a altas dosis con soporte de progenitores hematopoyéticos para eliminar la enfermedad residual. Una vez que el paciente se ha recuperado de los efectos agudos de la terapia, se administra radioterapia en el tumor primario seguido de inmunoterapia con el fin de erradicar la enfermedad residual.

Nuestro grupo de investigación focalizó su trabajo inicialmente en la caracterización molecular de esta neoplasia[2,3]. La caracterización molecular del neuroblastoma ha permitido la mejor estratificación del riesgo y la individualización del tratamiento de los niños afectos de este tumor. En 1998 iniciamos el estudio de la enfermedad mínima residual usando RT-PCR en tiempo real, mediante el análisis de la expresión del gen Tirosina Hidroxilasa en sangre periférica y médula ósea de niños afectos de neuroblastoma de alto riesgo[4]. El estudio de la expresión del gen tirosina hidroxilasa nos ha permitido, además, identificar dos nuevas isoformas de esta enzima[5,6].

Recientemente hemos iniciado una nueva línea de investigación focalizada en el estudio del papel oncogénico de los microRNAs en el neuroblastoma. La resistencia adquirida a quimioterapia se suele caracterizar por el desarrollo de resistencia a múltiples drogas debido a un gran número de factores, entre los que destacan la sobreexpresión del oncogen MYCN o alteraciones en la función del gen supresor tumoral p53, entre otros (Fig. 1). Debido a los mecanismos múltiples que pueden desencadenar la resistencia a quimioterapia en NBL, es probable que enfocar las terapias a un único mecanismo no sea suficiente para restaurar la sensibilidad a las drogas quimioterapéuticas. En este sentido, sería deseable encontrar moléculas que fueran capaces de afectar a múltiples procesos celulares y mejorar la respuesta terapéutica. Los microRNAs (miRNAs) son ácidos ribonucleicos (RNA) de pequeño tamaño que interfieren en la traducción y estabilidad de los RNA mensajeros codificantes (RNAm) de una forma específica de secuencia, controlando la expresión de los genes codificantes. En los últimos años se ha hecho evidente que micro RNAs (miRNAs) están desregulados en diferentes cánceres humanos, incluyendo neuroblastoma, y que la sobre- o sub-expresión de miRNAs específicos correlaciona con el estadio, la progresión del tumor y la evolución del paciente[7]. En los últimos años se ha puesto de manifiesto que la expresión de los miRNAs está alterada en multitud de tumores humanos, incluyendo NBL, y que la sobreexpresión o pérdida de miRNA específicos puede jugar un papel funcional en la progresión de la enfermedad. Tratamos de identificar qué miRNAs específicos son capaces de restaurar la resistencia a los agentes quimioterapéuticos comúnmente utilizados en el tratamiento de NBL y poder así mejorar el pronóstico de los pacientes con NBL de alto riesgo.

LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN EN TUMORES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Los tumores cerebrales representan una de las formas más devastadoras del cáncer. Existen casi 100 tipos diferentes de tumores del sistema nervioso central (SNC). El éxito terapéutico varía en función del tipo de tumor, pero

en la población adulta, la supervivencia a 5 años para un tumor cerebral maligno no supera el 30%. En el caso de los tumores cerebrales pediátricos, los más frecuentes son los tumores gliales de bajo grado (astrocitomas), el meduloblastoma y el ependimoma. El meduloblastoma es el tumor cerebral pediátrico maligno más común y su probabilidad de curación ha mejorado mucho en los últimos años gracias al refinamiento en los procedimientos terapéuticos que incluyen la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia. En cuanto a esta última modalidad terapéutica, en general es un tumor muy quimiosensible y, además, en los últimos años se han conseguido grandes avances en la caracterización molecular de los diferentes subtipos que ha permitido estratificar la intensidad del tratamiento según el riesgo. Sin embargo, aunque el ependimoma es menos frecuente, su problemática es mucho mayor. La cirugía combinada con radioterapia es el tratamiento de elección en la mayoría de los pacientes. El papel de la quimioterapia es incierto, aunque se está evaluando en los protocolos terapéuticos de los grupos cooperativos como SIOP (Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica) o COG (*Children's Oncology Group*).

En tumores del SNC hemos iniciado, asimismo, una línea de investigación centrada en la aplicación de terapia epigenética para algunos de los tumores de SNC más frecuentes y de tratamiento menos exitoso como son los ependimomas. El conocimiento de las bases genéticas de esta enfermedad ha sido difícil debido al número pequeño de muestras disponibles, y se ve agravado por la inexistencia de líneas celulares comerciales y modelos animales. Por tanto, el diseño de nuevas estrategias terapéuticas debe ir ligado a un mejor conocimiento de la enfermedad y a la biología de estos tumores.

LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN EN ENFERMEDADES HEMATOLÓGICAS

1. Estudio de enfermedad mínima residual en leucemias agudas

La leucemia es el cáncer más frecuente del niño, representa un 20% de todos los cánceres en la edad pediátrica. La leucemia aguda linfoblástica (LAL) es el subtipo más frecuente (80%). La supervivencia de los niños afectos de LAL ha ido aumentando a lo largo de las últimas décadas y actualmente es superior al 80% en la mayoría de las series. La estratificación de los pacientes en grupos de riesgo y la administración de tratamientos adaptados a estos ha permitido avanzar en los resultados. En los últimos años el factor que adquirido mayor relevancia e impacto en la supervivencia ha sido la respuesta al tratamiento medida en términos de enfermedad mínima residual (EMR). El estudio de la EMR puede hacerse por métodos moleculares o de citometría de flujo. Se han establecido diversos puntos de estudio a lo largo del tratamiento que son críticos. Nuestro grupo estudia en los pacientes de alto riesgo el impacto que la EMR medida por citometría de flujo antes del trasplante tiene en las recaídas post-trasplante. Los resultados del trasplante en pacientes con EMR positiva antes de este son significativamente inferiores respecto a los pacientes que reciben el trasplante en situación de EMR negativa[8,9]. El diseño de estrategias pre, durante o post-transplante permitirá avanzar en mejorar los resultados en este grupo de pacientes.

2. Línea de investigación en anemia de Fanconi

La anemia de Fanconi es un síndrome de inestabilidad cromosómica caracterizado por insuficiencia medular progresiva, malformaciones constitucionales y riesgo de malignización (SMD, LAM y carcinoma escamoso). Los pacientes requieren un abordaje multidisciplinar. El único tratamiento curativo hasta la actualidad de la insuficiencia medular progresiva es el trasplante de médula ósea. Los resultados del trasplante con donante hermano HLA idéntico han sido satisfactorios, siendo inferiores en el caso del trasplante de donante no emparentado. La enfermedad injerto contra huésped crónica post-trasplante ha demostrado ser el factor de mayor riesgo de desarrollo de carcinomas escamosos post-trasplante, en detrimento de los buenos resultados durante los primeros años post-trasplante conseguidos con este procedimiento. La terapia génica podría curar la insuficiencia medular sin riesgo de enfermedad injerto contra huésped[10]. La caracterización genética y molecular de los pacientes es fundamental para poder aplicar la terapia génica[11,12]. El conseguir un número suficiente de progenitores hematopoyéticos en pacientes con fallo de médula ósea es un reto, debido a su escasa reserva. La combinación de un nuevo agente movilizador de los progenitores hematopoyéticos desde la médula ósea a la sangre periférica, plerixafor, con filgrastim, podría ser efectiva. Nuestro grupo tiene un ensayo clínico abierto para conseguir recolectar un número suficiente de progenitores hematopoyéticos en estos pacientes que permitirá ensayar posteriormente la corrección genética.

3. Línea de investigación en pacientes con neutropenia crónica grave

Los pacientes con neutropenia crónica grave tienen riesgo de sufrir infecciones graves y recurrentes que pueden comprometer su vida. Las infecciones son debidas al déficit de fagocitos pero también a una disregulación del sistema inmune como consecuencia de este[13]. Algunos de estos trastornos son adquiridos y otros congénitos. Los pacientes con neutropenias congénitas pueden presentar otras alteraciones extrahematológicas asociadas[14]. Actualmente, el tratamiento de la neutropenia crónica grave va encaminado a prevenir las infecciones graves y recurrentes. El G-CSF permite que la mayoría de pacientes alcanzen cifras suficientes de neutrófilos en sangre periférica que les permite el control de las infecciones. Los pacientes que no responden a este tratamiento son candidatos a recibir un trasplante

alogénico de progenitores hematopoyéticos. La caracterización molecular de las neutropenias congénitas permitirá establecer una asociación entre el fenotipo y el genotipo y conocer mejor la evolución de esos síndromes[14], algunos de los cuales tienen riesgo de transformación maligna hacia síndromes mielodisplásicos o leucemia aguda mieloblástica. Además, la adquisición de algunas alteraciones moleculares puede estar asociada con la transformación leucémica. Los pacientes con alto riesgo de transformación también podrían ser candidatos a trasplante alogénico.

LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN EN SARCOMAS

Entre los sarcomas de partes blandas, el rabdomiosarcoma (RMS) es el tumor más frecuente de la edad pediátrica. Representa el 4-5% de todos los cánceres en este grupo de edad. Es un tumor embrionario derivado de las células del mesénquima primitivo que van a diferenciarse a músculo estriado y por este motivo puede localizarse en prácticamente cualquier órgano o sistema, incluso en localizaciones en que no existe músculo esquelético. Existen dos variantes principales: la embrionaria (eRMS) y la alveolar (aRMS). Ambos subtipos tienen alteraciones citogenéticas completamente diferentes. En el eRMS no se encuentran traslocaciones específicas, pero es muy frecuente la pérdida de heterocigosisdad (LOH) del cromosoma 11 (11p15.5), sugiriendo la pérdida o inactivación de un gen supresor de tumor. Sin embargo, en la mayoría de los aRMS se identifican traslocaciones recíprocas específicas que son, asimismo, muy frecuentes en otros sarcomas (Tabla 1).

Como consecuencia de estas traslocaciones se generan proteínas de fusión que tienen efecto oncogénico y que inhiben la diferenciación miogénica y la apoptosis.

Este tumor se caracteriza por una gran variabilidad en el pronóstico de los diferentes subtipos. En los casos más favorables, como tumores localizados totalmente resecados inicialmente y de histología embrionaria, puede tener una tasa de curación de hasta el 80%. Por el contrario, en el subtipo alveolar y en estadios avanzados o con enfermedad diseminada el pronóstico es muy desfavorable. En este grupo de pacientes de alto riesgo se requiere el desarrollo de nuevas modalidades terapéuticas que permitan mejorar su pronóstico. Nuestro grupo de investigación ha estado involucrado desde el inicio en los protocolos europeos de estudio y tratamiento de los sarcomas de partes blandas (MMT-89, MMT-95) auspiciados por la SIOP[15,16] y actualmente dentro del grupo EpSSG (***European pediatric Soft tissue Sarcoma Group***). Desde los inicios de nuestro grupo hemos incorporado el diagnóstico molecular y el estudio de la enfermedad residual de los pacientes con rabdomiosarcoma, tumores de la familia Ewing, sarcoma sinovial, fibrosarcoma, sarcoma alveolar y tumor desmoplásico de células redondas. Nuestro laboratorio es centro de referencia nacional para los estudios biológicos de los protocolos EpSSG.

TABLA 1. Traslocaciones recíprocas características de los sarcomas.

Tumor	Anomalía cromosómica
Rabdomiosarcoma alveolar	t (2;13) t (1;13
Sarcoma de Ewing/PNET	t (11;22)
Fibrosarcoma – Congénito o infantil – Tipo adulto	 t (12;15;) t (2,5) y t (7,22)
Sarcoma sinovial	t (X;18)
Schwanoma maligno	LOH 10p, 11q, 17q y 22q
Sarcoma alveolar de partes blandas	t (X;17)
Sarcoma de células claras	t (12;22) t (9;22)
Condrosarcoma mixoide extraesquelético	t (9;17)
Tumor desmoplásico de célula pequeña	t (11;22)
Liposarcoma mixoide	t (12;16), t (12;22) t (12;22;20)
Dermatofibrosarcoma protuberans	t (17;22;)

Durante los últimos años una de las líneas de investigación en estos tumores ha sido la identificación de nuevas dianas terapéuticas mediante el estudio *in vitro* e *in vivo* de vías de señalización. Hemos caracterizado la vía de Notch y Hedgehog en el rabdomiosarcoma y los resultados obtenidos hasta el momento sugieren un papel relevante para estas vías en esta neoplasia convirtiéndolas en dianas terapéuticas a priori muy atractivas[17-19]. Nuestros datos demuestran que estas vías están fuertemente activadas en todos los Rabdomiosarcomas. Además, el bloqueo farmacológico de las mismas reduce significativamente el potencial oncogénico de las líneas celulares de RMS. Teniendo en cuenta estos resultados *in vitro*, hemos creído de interés aplicar estos conocimientos a un modelo animal de RMS para estudiar los efectos de la inhibición de ambas vías y valorar efectos sobre el tumor primario y capacidad metastática de dicho tumor cuando se utilizan inhibidores específicos. Actualmente estamos desarrollando los modelos preclínicos con inhibidores de la vía de Notch y Hedgehog en ratones inmunodeprimidos, y realizando la caracterización molecular de la adhesión celular y la invasividad de las células tumorales mediada por los efectores de estas vías.

Otra de nuestras líneas de investigación se basa en el estudio de las células iniciadoras de tumor en RMS. Al igual que las células progenitoras normales, las células cancerosas son capaces de proliferar indefinidamente, pero presentan en el segundo caso una desregulación de la capacidad de renovación. Esto apunta a la posibilidad de que algunas

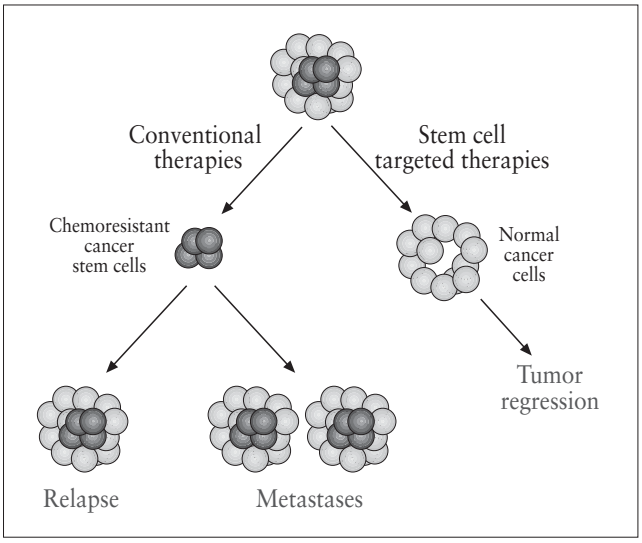

FIGURA 2. El tratamiento dirigido a erradicar las células iniciadoras del tumor (*cancer stem cells*) podría ser más efectivo en la erradicación del cáncer que los tratamientos convencionales.

de las propiedades de las células tumorales se deban a la existencia de células progenitoras transformadas, lo que ha conducido a la hipótesis de un nuevo modelo de cáncer: el "modelo *stem cell*", y como consecuencia se ha introducido el concepto de "*cancer stem cell*" o células iniciadoras de tumor (CITs)(Fig. 2). La célula de origen de las CITs es desconocida, pudiendo derivar o no de su célula progenitora normal. Nuestros trabajos preliminares en este campo apuntan a que la subpoblación de CITs puede ser especialmente importante en el RMS. Diferentes estudios han demostrado que una gran variedad de genes y vías de señal están involucradas en los procesos de regulación y mantenimiento de las células progenitoras en otros tumores.

Una de las principales barreras para el éxito del tratamiento del cáncer es la aparición de metástasis. La diseminación metastásica a médula ósea es una de las más frecuentes y de mayor importancia pronóstica en neoplasias humanas. Se ha podido demostrar, asimismo, que en sangre periférica son detectables células tumorales circulantes como lugar de paso antes de la diseminación a distancia. Este fenómeno de enfermedad oculta circulante está siendo explorado en numerosos tumores del adulto y en algunas neoplasias pediátricas. En nuestro grupo hemos demostrado el valor pronóstico de la presencia de expresión de marcadores miogénicos y genes específicos de fusión en sangre periférica y médula ósea mediante RT-PCR en tiempo real midiendo la expresión de los factores de transcripción MyoD1, Miogenina y del receptor fetal de acetil-colina (marcadores específicos de células de RMS)[20]. En el momento actual tratamos de desarrollar un nuevo método diagnóstico más específico basado en la detección de dichos marcadores mediante citometría de flujo, que permita a la vez estudiar la presencia de células iniciadoras de tumor en esta subpoblación. En el sarcoma de Ewing, nos hemos centrado en la caracterización de nuevas dianas de la proteína de fusión EWS-Fli1 y sus posibles aplicaciones terapéuticas[21].

En conclusión, en el grupo de investigación traslacional en cancer del niño y adolescente del HUVH tratamos de identificar aquellas características moleculares de las neoplasias más frecuentes en estos grupos de edad para realizar una estratificación e individualización del tratamiento en cada paciente. Esto nos permitirá minimizar el riesgo de efectos adversos en los pacientes de mejor pronóstico e identificar nuevas estrategias terapéuticas para los pacientes con pronóstico más desfavorable.

BIBLIOGRAFÍA

1. Steliarova-Foucher E, Stiller C, Kaatsch P, et al. Geographical patterns and time trends of cancer incidente and survival among children and adolescents in Europe since the 1970s (the ACCIS project): an epidemiological study. Lancet. 2004; 364: 2097-105
2. Gallego S, Reventós J , Sanchez de Toledo J, et al. Differential PCR assay with serial dilutions for quantification of MYCN amplification in neuroblastoma. Anticancer Res. 1998; 18: 1211-6.
3. Gallego S, Munell F, Sanchez de Toledo J, et al. Clinical relevance of molecular markers in neuroblastoma: results from a single institution. Oncol Rep. 1999; 6: 891-6.
4. Parareda A, Gallego S, Roma J, et al.Prognostic impact of the detection of microcirculating tumor cells by a real time RT-PCR assay of Tyrosine Hydroxylase in patients with advanced neuroblastoma. Oncol Reports. 2005; 14: 1021-7.
5. Parareda A, Villaescusa JC, Sánchez de Toledo J, et al. New splicing variants for human Tyrosine Hydroxylase gene with possible implications for the detection of minimal residual disease in patients with neuroblastoma. Neurosci Lett. 2003; 336: 29-32.
6. Roma J, Saus E, Cuadros M, et al. Characterization of new splicing variants occurring in the Tyrosine Hidroxylase c-terminal domain in neuroblastic tumors. Biol Chem. 2007; 388: 419-26.
7. Gaziel-Sovran A, Segura MF, Di Micco R, et al. miR-30b/30d regulation of GalNAc transferases enhances invasion and immunosuppression during metastasis. Cancer Cell. 2011; 20: 104-18.
8. Elorza I, Palacio C, Dapena JL, et al. Relationship between minimal residual disease measured by multiparametric flow cytometry prior to allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and outcome in children with acute lymphoblastic leukemia. Haematologica. 2010; 95: 936-41.
9. Ruggeri A, Michel G, Dalle JH, et al. Impact of pre-transplant minimal residual disease after cord blood transplantation for childhood acute lymphoblastic leukemia in remission. An Eurocord, PDWP-EBMT analysis. Leukemia. 2012; 26: 2455-61.
10. Tolar J, Becker PS, Bueren J, et al. Gene therapy for Fanconi anemia: one step closer to the clinic. Hum Gene Ther. 2012; 23: 141-4.

11. Castella M, Pujol R, Callén E, et al. Origin, functional role and clinical impact of Fanconi anemia FANCA mutations. Blood. 2011; 117: 3759-69.
12. Castella M, Pujol R, Callén E, et al. Chromosome fragility in patients with Fanconi anaemia: diagnostic implications and clinical impact. J Med Genet. 2011; 48: 242-50.
13. Arostegui JL, Sanchez de Toledo J, Pascal M, et al. A novel G6PC3 homozygous 1-bp deletion as a cause of severe congenital neutropenia. Blood. 2009; 114: 1718-9.
14. Puga I, Cols M, Barra CM, et al. B cell-helper neutrophils stimulate the diversification and production of immunoglobulin in the marginal zone of the spleen. Nat Immunol. 2011; 13: 170-80.
15. Chisholm JC, Marandet J, Rey A, et al. Prognostic factors after relapse in nonmetastatic rhabdomyosarcoma: a nomogram to better define patients who can be salvaged with further therapy. J Clin Oncol. 2011; 29: 1319-25.
16. Oberlin O, Rey A, Sanchez de Toledo J, et al. Randomized comparison of intensified six-drug versus standard three-drug chemotherapy for high-risk nonmetastatic rhabdomyosarcoma and other chemotherapy-sensitive childhood soft tissue sarcomas: long-term results from the International Society of Pediatric Oncology MMT95 study. J Clin Oncol. 2012; 30:2457-65.
17. Roma J, Masià A, Reventos J, et al. Notch pathway inhibition significantly reduces rhabdomyosarcoma invasiveness and mobility in vitro. Clin Cancer Res. 2011; 17:505-513.
18. Masià A, Almazán-Moga A, Velasco P, et al. Notch-mediated induction of N-cadherin and α9-integrin confers higher invasive phenotype on rhabdomyosarcoma cells. Br J Cancer. 2012; 107: 1374-83.
19. Roma J, Almazán-Moga A, Sánchez de Toledo J, et al. Notch, Wnt and Hedgehog pathways in rhabdomyosarcoma: from single pathways to an integrated network. Sarcoma. 2012; 2012: 695603.
20. Gallego S, Llort A, Roma J, et al. Detection of bone marrow micrometastasis and microcirculating disease in rhabdomyosarcoma by a real- time RT-PCR assay. J Cancer Res Clin Oncol. 2006; 132: 356-62
21. Tirado OM, Mateo-Lozano S, Villar J, et al. Caveolin-1 (CAV1) is a target of EWS/FLI-1 and a key determinant of the oncogenic phenotype and tumorigenicity of Ewing's sarcoma cells. Cancer Res. 2006; 13: 2429-40.

Enfermedad de Kawasaki. Actualización y revisión de la casuística en nuestro centro en los últimos 10 años

M. Tobeña, M. Boronat, A. Fábregas, A. Campos, P. Dolader, B. Bistuer, A. Carrascosa

Unidad de Pediatría General. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Universidad Autónoma de Barcelona.

RESUMEN

La enfermedad de Kawasaki (EK) es una vasculitis sistémica, aguda y autolimitada, con complicaciones potencialmente peligrosas, que afecta principalmente a lactantes y niños pequeños (edad < 5 años), aunque también se observa en adolescentes y adultos. Es la principal causa de cardiopatía adquirida en niños de los países desarrollados; su incidencia es de 15,1/100.000 niños de edad < 5 años/año, siendo similar en EE.UU. y Europa. Sin tratamiento, hasta un 25% de los casos desarrolla ectasias o aneurismas coronarios, con riesgo de infarto agudo de miocardio y muerte súbita. Revisamos las manifestaciones clínicas, los criterios diagnósticos, el diagnóstico diferencial, el tratamiento y los marcadores predictivos de no respuesta al tratamiento con inmunoglobulinas. Finalmente, comentaremos los datos de un estudio descriptivo retrospectivo de los casos de EK diagnosticados en nuestro centro desde enero de 2002 hasta diciembre de 2012.

Palabras clave: Enfermedad de Kawasaki; Vasculitis sistémica; Tratamiento con inmunoglobulinas.

ABSTRACT

Kawasaki disease (KD) is a systemic vasculitis, acute, self-limited, with potentially dangerous complications, which mainly affects infants and young children (age<5 years), but also seen in adolescents and adults. The EK is the leading cause of acquired heart disease in children in developed countries and their impact on our environment is 15.1/100,000 children < 5 years/year, similar to the U.S. and European countries. Without treatment, up to 25% of cases of KD develop coronary ectasia or aneurysms with risk of acute myocardial infarction and sudden death. In this work we will review clinical manifestations, diagnostic criteria, differential diagnosis, therapy and predictive markers of non response immunoglobulins. We also present data of a retrospective study of children diagnosed in our center from January 2002 to December 2012.

Key words: Kawasaki disease; Systemic vasculitis; Treatment with immunoglobulins.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Kawasaki (EK), descrita por primera vez en Japón en 1967 por Tomisaku Kawasaki, es una vasculitis sistémica, aguda y autolimitada, con complicaciones potencialmente peligrosas y que representa la principal causa de cardiopatía adquirida en niños de los países desarrollados[1-4,8]. Su diagnóstico es clínico y resulta complicado debido a la inespecificidad de los síntomas y signos, y al hecho de que no exista ninguna prueba de laboratorio que la confirme. Se caracteriza por la presencia de fiebre, conjuntivitis bilateral no purulenta, eritema labial y oral, cambios en las extremidades, exantema y adenopatía laterocervical. Se asocia con infecciones recientes (víricas) y con enfermedades mediadas por toxinas que actúan como superantígenos.

ENFERMEDAD DE KAWASAKI. PRESENTACIÓN TÍPICA

Clínica

Se han definido tres fases o periodos clínicos[7,8]: (Fig. 1)

1. Período febril agudo: durante los primeros 10 días.
2. Período subagudo: entre la 2ª y 4ª semana.
3. Período de convalescencia: fase de resolución de la sintomatología.

Correspondencia: Dr. Marc Tobeña Rué. Unidad de Pediatría General. Hospital Universitario Vall d´Hebron. Passeig de la Vall d'Hebron 119-129. 08335 Barcelona.
E-mail: 36863mtr@comb.cat
Recibido: Septiembre 2013

Rev Esp Pediatr 2013; 69(6): 330-335

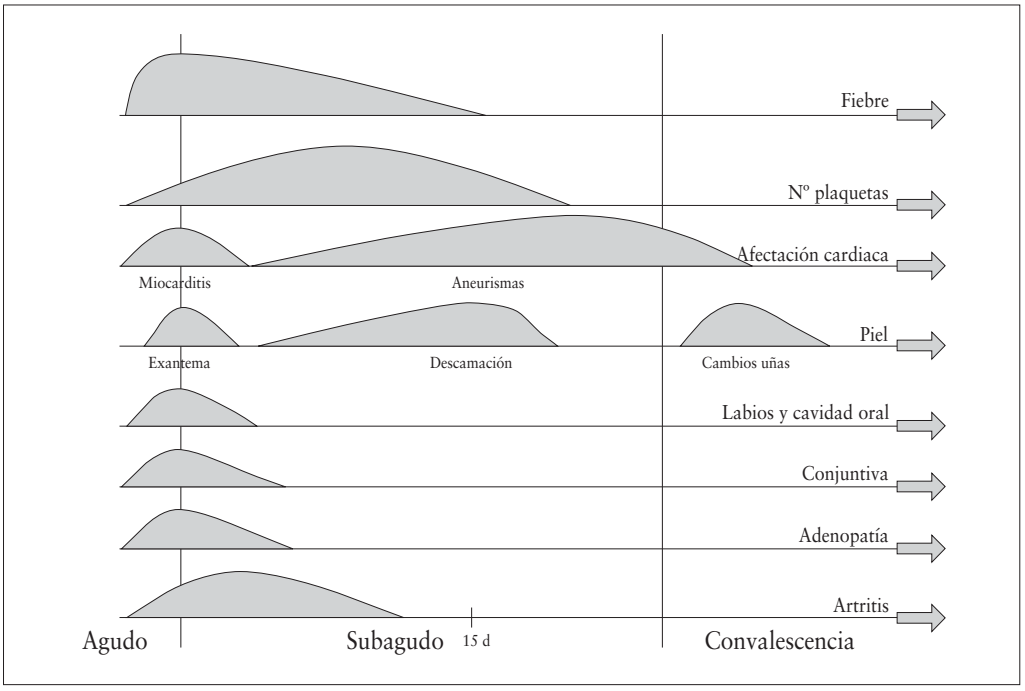

FIGURA 1. Periodos clínicos de la enfermedad de Kawasaki.

Las manifestaciones clínicas por orden de frecuencia[5,7,8,12] son:

- *Fiebre.* Aparece en el período agudo en el 100% de los casos, suele ser elevada, a veces de 40ºC, no responde a los antibióticos y sí de forma parcial a los antitérmicos; es secundaria al incremento de citoquinas proinflamatorias (FNT o IL-6), responsables de la inflamación vascular. Puede durar de 5 a 25 días con un tiempo medio de 10 días.
- *Conjuntivitis.* Se observa en el 85%-90% de los casos, generalmente al inicio de la enfermedad, es intensa, bilateral, no supurativa y afecta principalmente la conjuntiva bulbar, produce fotofobia y puede asociarse a uveítis anterior transitoria.
- *Alteraciones bucales.* Aparecen en el 90% de los casos; se inician en la fase aguda y duran aproximadamente lo mismo que las lesiones oculares. Los labios pueden estar secos, agrietados o engrosados, la lengua tener un aspecto aframbuesado y puede observarse un enantema generalizado. Aftas, vesículas o úlceras no se observan y su presencia debe hacernos pensar en otras enfermedades diferentes de la EK.
- *Exantema*. Es polimorfo y puede ser maculopapuloso, escarlatiniforme o multiforme. Se inicia en las superficies extensoras de los miembros y se extiende después por el tronco. Es característica la descamación perineal al inicio de la enfermedad. Desaparece en una o dos semanas de forma paralela a la fiebre.
- *Alteraciones en las extremidades*. En la fase inicial aparece eritema en las palmas de las manos y en las plantas de los pies, asociado a un edema indurado sin fóvea. En la fase de convalescencia es típica la descamación periungueal y pueden presentarse las líneas de Beau (líneas profundas transversas que atraviesan las uñas).
- *Adenopatía*. Aparece en un 12-15% de los casos. Es unilateral, con afectación de un único ganglio linfático, doloroso, duro y de más de 1,5 cm de diámetro, que remite a medida que cede la fiebre.
- *Afectación cardíaca*. Puede observarse entre 15-30% de los casos**.** Es la afectación que otorga gravedad a la EK. Las manifestaciones cardíacas son muy variables: desde alteraciones inespecíficas del ECG sin repercusión clínica, hasta soplos cardíacos, ritmo de galope, pericarditis, endocarditis, miocarditis y aneurismas coronarios. En los primeros días del proceso, puede detectarse arteritis de la coronaria y pasado el primer mes aneurismas y las trombosis. La mayoría de los aneurismas regresan espontáneamente en un año, aunque pueden persistir hasta la edad adulta; la tasa de mortalidad varía entre 1%-2‰. La ecocardiografía es un método rápido y no invasivo de evaluación de la eventual afectación cardíaca, ya que con ella también pueden observarse alteraciones de todos los elementos de la anatomía cardíaca[5,11].
- *Otras manifestaciones clínicas*. En la fase febril aguda puede observarse irritabilidad (50% de los casos); tos, afonía, mucosidad y síntomas sugestivos de infección vírica del tracto respiratorio (35% de los casos); dolores abdominales con o sin diarrea (60% de los casos), y vómitos (44% de los casos). Menos frecuentes son: alteración transaminasas, ictericia, hídrops de vesícula biliar, y artralgias o artritis.

Datos bioquímicos

En los criterios diagnósticos de EK (ver más adelante) no se incluyen datos bioquímicos ya que no existe ninguno específico. Sin embargo, algunos de ellos ayudan al diagnóstico de la enfermedad, especialmente en las formas incompletas[3-5].

Aumento de reactantes de fase aguda (PCR > 40 mg/dL, VSG > 40 mm/h), leucocitosis (> 15,0xE^9/L) con desviación izquierda e incremento de la cifra de plaquetas (> 500.000/mm^3, a partir de la segunda semana) se observan en casi todos los casos.

- Anemia normocítica normocrómica durante las primeras 2 semanas (50% de los casos).
- Sedimento urinario con piuria esteril y con predominio de mononucleares (35% de los casos).
- Elevación de enzimas hepáticos (AST,ALT, GGT) y de ferritina (45% de los casos).
- Ictericia con elevación de bilirrubina por hídrops vesicular (ocasional).
- Alteración del LCR con pleocitosis mononuclear sin hipoglucorraquia o proteinorraquia (40% de los casos). Puede observarse también elevación de citoquinas (IL-6, TNFR1).
- Hiponatremia (Na <135 mEq/L) poco frecuente, pero se asocia a un mayor riesgo de aneurismas coronarios.

Criterios diagnósticos

Fueron establecidos por Kawasaki en 1967. El diagnóstico de EK requiere la presencia fiebre durante más de 5 días junto con 4 criterios o bien la presencia de fiebre junto con 3 criterios si existe afectación cardíaca compatible.

1. Inyección conjuntival bilateral.
2. Alteraciones de las mucosas labiales y/o faríngeas. Enantema, lengua aframbuesada.
3. Cambios periféricos de las extremidades, que incluyen, edema, eritema descamación (puede ocurrir más tarde).
4. Rash o exantema polimorfo.
5. Adenopatía cervical de más de 1-1,5 cm.

ENFERMEDAD DE KAWASAKI. FORMA INCOMPLETA

Se considera EK incompleta (EKI) cuando se cumple el criterio principal de fiebre persistente, junto con otros criterios clínicos que apoyan el diagnóstico, habiendo excluido otras enfermedades que pueden simular dicho proceso, pero sin cumplir los criterios necesarios para la EK completa. Si se cumplen los criterios de EK salvo la duración de la fiebre, también se considera EKI[10].

Las formas incompletas son más frecuentes en pacientes más jóvenes, siendo vital una precoz identificación y tratamiento del proceso, al presentar estos pacientes un mayor riesgo de desarrollo de anomalías coronarias.

ENFERMEDAD DE KAWASAKI. FORMA ATÍPICA

Incluye pacientes que presentando la forma típica asocian manifestaciones que son poco frecuentes en la forma típica, como fallo renal e hiperpermeabilidad vascular[7,8,10].

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial de la EK debe de hacerse con:

- **Viriasis** (adenovirus, sarampión, echovirus, mononucleosis infecciosa): típicamente no existe tanta respuesta inflamatoria sistémica ni cambios en extremidades.
- **Enfermedades mediadas por toxinas:**
  - *a) Escarlatina por Streptococcus pyogenes*. No hay conjuntivitis, el exantema es micropapuloso palpable. La fiebre suele durar únicamente 5-7 días. La descamación se inicia en la cara, en finas escamas, hacia el final de la 1º semana, y continúa por el tronco y termina en manos y pies. El faringotest resulta positivo.
  - *b) Síndrome de shock tóxico*. Eritrodermia, conjuntiva bulbar hiperémica, hiperemia de mucosas. La fiebre tampoco responde a los antibióticos. Suele existir un antecedente de infección (streptocócica o estafilocócica).
  - *c) Toxicodermias, necrosis epidérmica tóxica, síndrome Stevens-Johnson*. Eritema polimorfo, bulloso, afectación ocular (conjuntivitis, uveítis), úlceras pseudomembranosas, extremidades normales, antecedente de contacto o ingesta medicamentosa. No suele haber fiebre tan alta ni tan persistente.

TRATAMIENTO

Las complicaciones más temidas de la EK resultan de la aparición de trombosis de arterias coronarias en vasos aneurismáticos y el tratamiento va dirigido a controlar la inflamación vascular mediante inmunoglobulinas endovenosas (IGev) y aspirina, así como a prevenir y tratar la trombosis arterial con agentes antiagregantes plaquetarios, antiacoagulantes y/o trombolíticos (urokimasa, estreptoquinasa)[3,6].

Inmunoglobulina endovenosa (IGev)

Produce disminución de los días de fiebre y una mejoría del estado general del paciente, además de una reducción en la gravedad y frecuencia de los aneurismas coronarios. La dosis utilizada es de 2 g/kg a pasar en 8-12 horas, iniciándose la infusión de forma lenta y controlada para evitar reacciones adversas. Debe administrarse entre el día 5º y el 10º del proceso o bien si a pesar de llevar más de 10 días desde el inicio del cuadro, el paciente muestra una importante elevación en los parámetros inflamatorios o una alteración ecocardiográfica sugestiva de EK[5,6]. En un 10-20% de los pacientes se consideran no respondedores al persistir la fiebre y los síntomas pasadas 36 horas del final de la administración de la IGev. En estos casos se administra una segunda dosis de

IGev. Si tras esta segunda dosis no remite la sintomatología y persiste la fiebre se ha de reconsiderar el diagnóstico. Sin embargo, en algunos pacientes sin otro diagnóstico, se debe valorar la administración de una tercera dosis de IGev junto con corticoterapia (metilprednisolona 30 mg/kg/día/3 días). Los pacientes con EK que hayan recibido tratamiento con IGev deben retrasar la administración de vacunas de virus vivos hasta 11 meses después de haber recibido la última dosis. En caso de necesitar tratamiento prolongado con aspirina, se recomienda también la vacunación antigripal para evitar el síndrome de Reye.

Se consideran factores de mala respuesta al tratamiento con IGev: edad < 12 meses, PCR > 70 mg/L, bilirrubina total > 0,9 mg/dL, AST > 200U/L, Na^+ < 133 mmol/L y plaquetas < 300.000/mm^3.

Antiinflamtorios no esteroideos (AINES)

En la fase aguda se administra Ibuprofeno a 30-40 mg/kg/día cada 8 horas, mientras dure la fiebre[5,6]. Otra opción terapéutica es iniciar con dosis altas de ácido acetilsalicílico (AAS) 30-100 mg/kg/día en 4 dosis. Tras el cese de la fiebre se disminuye la dosis a 3-5 mg/kg/día en una sola dosis, por su efecto antiagregante plaquetario, debiendo continuar con esta misma dosis hasta que los reactantes de fase aguda y el número de plaquetas se normalicen (hacia las 6-8 semanas). En caso de haberse presentado aneurismas, el tratamiento se debe prolongar de forma indefinida.

Corticoides

Están indicados cuando existe afectación miocárdica grave o si persiste la fiebre a partir de la segunda dosis de IGev tal como comentamos anteriormente[5,6]. En algunos estudios se ha postulado la posibilidad de administrar corticoterapia ya con la segunda dosis de IGev si existen como mínimo dos factores de riesgo de mala respuesta a IGev.

Anti TNF-alfa

Agentes como el etanercept o el infliximab se postulan como adyuvantes a las IGev, aunque en la actualidad su uso estaría limitado a los casos no respondedores a IGev y corticoides.

Ulinastatina

Inhibidor de la tripsina con efectos antiinflamatorios en fase de evaluación.

EVOLUCIÓN

Las recurrencias se observan en un 2% de los casos, especialmente en niños menores de 3 años con secuelas cardíacas, y se presentan durante el primer año trás el diagnóstico. La mortalidad es baja (0,1-0,3%) y ocurre durante los dos primeros meses de la enfermedad[5,6]. La morbilidad a largo plazo depende de la gravedad de las lesiones de las arterias coronarias. Los pacientes con aneurismas gigantes (> 8 mm) presentan mayor riesgo de infarto agudo de miocardio secundario a oclusión coronaria. Todos los pacientes deben seguirse clínicamente durante los dos primeros meses de la EK para detectar arritmias, signos de fallo cardíaco, insuficiencias valvulares o miocarditis y posteriormente cada dos años, incluso en aquellos que no han presentado afectación coronaria[5,12].

ENFERMEDAD DE KAWASAKI. DATOS DE LA CASUÍSTICA DE NUESTRO SERVICIO EN LOS ÚLTIMOS DIEZ AÑOS

En nuestro hospital, el Servicio de Pediatría General es responsable de la atención a estos pacientes, en estrecha colaboración con el Servicio de Cardiología Pediátrica. Expondremos datos del estudio descriptivo retrospectivo de los 58 pacientes ingresados con EK en nuestro centro desde enero de 2002 hasta mayo de 2012. Para la elaboración de la base de datos y el análisis de los resultados se ha utilizado el programa estadístico SPSS versión 15.0 para Windows, considerando resultados estadísticamente significativos aquellos con una $p < 0,05$.

De los 58 pacientes, 41 eran niños (71%) y 17 niñas (29%), siendo la edad media al diagnóstico 3 años y 3 meses (intervalo 2 meses - 14 años) y el 75% menores de 4,5 años. Durante las estaciones de primavera y otoño se diagnosticaron el 62% de los casos. El diagnóstico inicial previo fue diferente a EK en un 70% de los casos: siete habían sido diagnosticados de amigdalitis aguda, siete de escarlatina, nueve de infección de vías respiratorias altas, tres de gastroenteritis aguda, tres de otitis media aguda y tres de mononucleosis infecciosa. Veinticuatro casos (41%) habían recibido tratamiento antibiótico previo al diagnóstico de EK, siendo el más utilizado la amoxicilina-ácido clavulánico (15 casos).

La forma típica de EK fue observada en 37 casos y 21 fueron formas incompletas; no se observó ninguna forma atípica. Las manifestaciones clínicas están recogidas en la Tabla 1. Catorce pacientes tuvieron asociados síntomas gastrointestinales y siete sintomatología catarral previa. Los datos bioquímicos más significativos se muestran en la Tabla 2; un 25% de los casos presentaron piuria esteril.

Todos los pacientes recibieron tratamiento con ácido acetilsalicílico y IGev. El ácido acetilsalicílico se administró a dosis antiinflamatorias (80-100 mg/kg/día) desde el diagnóstico hasta 48-72 horas tras la desaparición de la fiebre y posteriormente a dosis antiagregantes (3-5 mg/kg/día) hasta la evaluación cardiológica de las 4-6 semanas de evolución. Si esta fue normal, se suspendió y si no, se continuó hasta su normalización. En siete casos (12%) fue necesario administrar una segunda dosis de IVev por persistencia de la fiebre y en un solo caso se administró una tercera dosis de IGIV junto a tres bolus de metilprednisolona endovenosa (30 mg/kg/dosis) y una dosis de infliximab (5 mg/kg/dosis).

TABLA 1. Manifestaciones clínicas de los pacientes con Enfermedad de Kawasaki en nuestro centro. N=58

	Número	Porcentaje
Fiebre	58/58	100%
Conjuntivitis	47/58	81%
Alteraciones bucales	54/58	93%
Exantema	50/58	86%
- Maculopapular	44/50	
- Urticariforme	2/50	
- Multiforme	4/50	
Afectación extremidades	41/58	71%
- Descamación	34/41	
- Edema	15/41	
Adenopatía > 1,5 cm	28/58	48%

TABLA 2. Parámetros bioquímicos de los pacientes con enfermedad de Kawasaki en nuestro centro.

	Media	Intervalo
Hemoglobina (g/dl)	11	7,8-14
VCM (fl)	78,9	64-89,6
Leucocitos (µg/L)	14.600	3.300-36.500
Neutrófilos (%)	64,67	3,3 -90,2
Plaquetas (µg/l)	388.100	51.100-645.600
PCR (mg/dl)	9,99	0,11-33,65
Na (mmol/L)	134,85	123,7-149,2
AST/ALT (UI/L)	51 / 61	10-415 / 6-372
VSG (44/58) (mm/h)	72,45	12-128
Albúmina (53/58) (g/dl)	3,4	2-4,9

VCM: volumen corpuscular medio. AST: aspartato aminotransferasa; ALT: alanina aminotransferasa; PCR: proteína C reactiva; VSG: velocidad de sedimentación globular.

Quince pacientes (25,8%) presentaron alteraciones cardiológicas consistentes en afectación coronaria, valvular y/o miocárdica. De ellos, diez cumplían los criterios EK típica y los cinco restantes fueron EK incompleta. Diez casos presentaron ectasia coronaria; en seis (40%) se localizó en la izquierda, y en cuatro (26,6%) en ambas coronarias; no se observó ningún aneurisma coronario > 4 mm ni de trombosis coronaria. En tres casos se observó insuficiencia mitral y en uno insuficiencia tricuspídea. En un único paciente se observó miocarditis y dos casos presentaron alteraciones de la relajación ventricular. La evolución de estas lesiones ha sido satisfactoria en la gran mayoría de los pacientes. En doce de los quince la recuperación ha sido completa; un único caso no ha resuelto la afectación coronaria tras 4 años de seguimiento y los dos restantes están pendientes del control ecocardiográfico a los 12 y 24 meses de evolución, respectivamente.

Como complicaciones asociadas al tratamiento con ácido acetilsalicílico se observaron dos episodios de gastritis, uno de melenas, epistaxis de repetición en un paciente y plaquetopenia en otro.

La edad, el sexo, los días de fiebre previos al diagnóstico de EK ni el número de dosis de IGev recibidas fueron estadísticamente diferentes entre los pacientes que presentaron enfermedad coronaria y los que no la presentaron. Tampoco lo fueron los valores al ingreso de neutrófilos, albúmina, sodio, transaminasas ni VSG. Sin embargo, sí lo fueron los valores al ingreso de hemoglobina (p= 0,007) y los de PCR (p= 0,046). Una cifra de hemoglobina baja (10,3 ± 1,3 g/dl *vs* 11,3 ± 1,1 g/dl) y un valor de PCR elevada (13,56 ± 8 mg/dl *vs* 8,75 ±7,8 mg/dl) son factores de riesgo para la aparición de patología coronaria.

En la actualidad, nuestro centro está colaborando en el "Estudio de incidencia, prevalencia y características clínicas de la Enfermedad de Kawasaki en Cataluña". Se trata de un estudio epidemiológico poblacional en colaboración con todos los centros de Cataluña que disponen de servicio de hospitalización pediátrica. El objetivo de este estudio es conocer mejor la incidencia y la prevalencia de la enfermedad en Cataluña, así como las características clínicas de la enfermedad y sus consecuencias a corto y largo plazo. Como objetivo secundario se intentará identificar marcadores clínicos y biológicos que puedan facilitar el diagnóstico e identificar variables temporales y de estacionalidad en la presentación de la EK en Cataluña. A partir de marzo 2014 se realizará el estudio estadístico y la redacción de los resultados del estudio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rowley AH, Shulman ST. Kawasaki Syndrome. Pediatr Cardiol. 1999; 46: 313-29.
2. Burns JC, Glode MP. Kawasaki syndrome. Lancet. 2004; 364: 533-44.
3. Prieto Tato LM, Cuesta Rubio MT, et al. Enfermedad de Kawasaki: diagnóstico y tratamiento. An Pediatr (Barc). 2010; 73: 25-30.
4. Caballero-Mora FJ, Alonso Martin B, et al. Enfermedad de Kawasaki en 76 pacientes. Factores de riesgo de aparición de aneurismas coronarios. An Pediatr (Barc). 2011; 74: 232-8.
5. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease. Circulation. 2004; 110: 2747-71.
6. Son MB, Gauvreau K, Ma L, et al. Treatment of Kawasaki disease: analysis of 27 US Pediatric hospitals from 2001 to 2006. Pediatrics. 2009; 129: 1-8.
7. Pinnaa G, Kafetzisb DA, Tselkasc O, et al. Kawasaki disease: an overview. Curr Opin Infect Dis. 2008; 21: 263-70.

8. Son MB, Newburger JW. Kawasaki disease. Pediatr Rev. 2013; 34; 151.
9. Rowley AH, González-Crussi F, Gidding SS, et al. Incomplete Kawasaki disease with coronary artery involvement. J Pediatr. 1987; 110: 409-13.
10. Rowley AH. Incomplete (atypical) Kawasaki disease. Pediatr Infect Dis J. 2002; 21: 563-5.
11. Belay ED, Maddox RA, Holman RC, et al. Kawasaki syndrome and risk factors for coronary artery abnormalities: United States, 1994-2003. Pediatr Infect Dis J. 2006; 25: 245-9.
12. American Academy of Pediatrics. Kawasaki disease. En: Pickering LK, ed. Red Book: 2012. Report of the Committee on Infectious Diseases. 29th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2012. p. 454-60.

Servicio de Cuidados Intensivos Pediátricos del Hospital Vall d'Hebron: Diez años de soporte vital extracorpóreo

J. Balcells[1], M. Pujol Jover[1], J. Sánchez de Toledo[1,2], L. Gil Juanmiquel[1], J. Fernández Doblas[3], R. Abella[3]

[1]Servicio de Cuidados Intensivos Pediátricos, [2]Sección de Cuidados Intensivos Cardíacos Pediátricos, [3]Unidad de Cirugía Cardiaca Pediátrica. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Universitat Autònoma de Barcelona.

RESUMEN

La medicina intensiva se ha caracterizado desde sus inicios por dar soporte no tanto a una patología específica sino al paciente que presenta fallo de la función de uno o varios órganos. Tradicionalmente, dicho enfoque ha consistido en optimizar la función de los órganos mediante el empleo de fármacos específicos (diuréticos, inotropos…) y de dispositivos mecánicos (ventilación mecánica). El cambio de paradigma de la última década consiste en pasar de apoyar al órgano enfermo a sustituir completamente su función, a la espera de la recuperación de la misma o bien de realización de un trasplante de órgano. Dicha sustitución de la función de órgano se inició en las Unidades de Hemodiálisis, trasladándose después a las unidades de cuidados intensivos en forma de técnicas de depuración renal continua. Los desarrollos tecnológicos más recientes han permitido aplicar el mismo enfoque al fallo respiratorio y/o cardiaco refractarios mediante el empleo de la oxigenación con membrana extracorpórea y/o de los dispositivos de asistencia ventricular. La Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos del Hospital Vall d'Hebron inició su programa de Soporte Vital Extracorpóreo en el año 2002, habiendo superado en la actualidad el centenar de tratamientos con estas técnicas. La experiencia acumulada y los resultados actuales nos permiten afirmar que nos encontramos en una nueva etapa en la que estas técnicas se han convertido en un cuidado estándar que ha transformado nuestra manera de afrontar la atención al niño críticamente enfermo.

Palabras clave: Pediatría; Medicina intensiva; ECMO; Asistencia ventricular; Trasplante cardiaco; Trasplante pulmonar; Cirugía cardiaca.

Correspondencia: Dr. Joan Balcells. Servicio de Cuidados Intensivos Pediátricos. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Passeig Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona
E-mail: jbalcells@vhebron.net
Recibido: Septiembre 2013

Rev Esp Pediatr 2013; 69(6): 336-340

ABSTRACT

Intensive care medicine is characterized not by the care of a specific set of diseases but by treating those patients who present single or multiple organ failure. The traditional approach has been to optimize organ function by using specific drugs (diuretics, inotropes…) or mechanical devices (mechanical ventilation). During the last decade there has been a paradigmatic change consisting in substituting the function of the failing organ instead of trying to ameliorate it, until recovery ensues or an organ transplantation can be carried out. The concept of organ function substitution was introduced through haemodialysis in renal wards and then brought to intensive care units in the form of continuous renal replacement therapy. The most recent technological improvements allow us to apply the same strategy to refractory cardiac and/or respiratory failure by means of extracorporeal membrane oxygenation and/or ventricular assist devices. The Extracorporeal Life Support Program at the Pediatric Intensive Care Unit of Vall d'Hebron Hospital started in 2002, more than a hundred patients have been treated so far. The experience acquired and the most recent outcomes attained allow us to state that these techniques have become a standard of care and that they have transformed the way we approach the care of the critically ill child.

Key words: Pediatrics; Intensive Medicine; ECMO; Ventricular assistance; Heart transplantation; Lung transplantation; Heart surgery.

INTRODUCCIÓN

El término soporte vital extracorpóreo hace referencia de forma genérica a cualquier dispositivo mecánico que permite sustituir de forma total o parcial la función de un órgano vital[(1)]. En su más amplia acepción incluye técnicas de depuración del medio interno como pueden ser las técnicas de depuración renal (hemodiálisis, hemodiafiltración) o de depuración hepática (adsorción de moléculas mediante

sistemas de recirculación), pero generalmente el término se circunscribe a técnicas capaces de sustituir la función pulmonar y/o cardiaca (oxigenación con membrana extracorpórea y/o dispositivos de asistencia ventricular).

La oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO) es un sistema cuyos componentes básicos son un circuito biocompatible, una bomba de sangre y un oxigenador. Mediante la canulación de grandes vasos, dicho sistema permite extraer sangre venosa del organismo, oxigenarla, depurar el CO_2 y devolverla a la circulación. En función del punto del sistema circulatorio en que se devuelva la sangre oxigenada es posible proporcionar soporte respiratorio, soporte circulatorio o ambos. La técnica de ECMO veno-venoso (ECMO-VV) consiste en extraer la sangre del territorio venoso, oxigenarla, depurarla de CO_2 y devolverla al territorio venoso. Esta técnica proporciona únicamente soporte respiratorio, siendo capaz de sustituir totalmente la función pulmonar. Es posible realizar la técnica mediante la canulación de un solo vaso mediante una cánula de doble luz (ECMO-VVDL). La técnica de ECMO veno-arterial (ECMO-VA) consiste en extraer la sangre del territorio venoso, oxigenarla, depurarla de CO_2 y devolverla al territorio arterial. Esta técnica proporciona soporte circulatorio y soporte respiratorio, por lo que puede emplearse en caso de fracaso cardiocirculatorio, fracaso respiratorio o fracaso mixto (cardiorrespiratorio). Siempre hay un componente de soporte respiratorio, dado que la técnica incluye por definición un oxigenador, no es posible proporcionar soporte circulatorio aislado. De forma general se considera que el soporte con ECMO es un soporte de corta duración (habitualmente inferior a 30 días)[2].

Un dispositivo de asistencia ventricular (DAV) es en realidad una bomba de sangre diseñada para suplir totalmente la función ventricular. Proporciona únicamente soporte cardiocirculatorio. En función del número de bombas empleadas (1 o 2) es posible dar soporte univentricular o biventricular, pudiendo suplir totalmente la función de bombeo de sangre del corazón. En función de la colocación del dispositivo se puede suplir la función del ventrículo derecho o del ventrículo izquierdo. Existen multitud de modelos en función de si se trata de bombas neumáticas, bombas axiales o bombas centrífugas levitadas magnéticamente. En general, los DAV están diseñados para proporcionar soporte circulatorio a largo plazo (habitualmente más de 30 días)[3].

PROGRAMA DE ECMO PEDIÁTRICO Y NEONATAL DEL HOSPITAL VALL D'HEBRON

Evolución histórica

El impulso inicial a la creación del programa de ECMO de nuestro centro fue la percepción de la existencia de la necesidad de ser capaces de proporcionar soporte circulatorio mecánico a los pacientes sometidos a cirugía cardiaca que presentaban shock cardiogénico postoperatorio. Tras una fase preparatoria inicial, en marzo de 2002 se proporcionó por primera vez soporte con ECMO a un paciente ingresado en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) (Fig. 1). El periodo inicial del programa se caracterizó por un enorme voluntarismo y tesón que compensaron una organización subóptima (equipo humano heterogéneo y bajo volumen de pacientes repartidos entre la unidad de cuidados intensivos pediátricos y la neonatal) y una dota-

FIGURA 1. Pacientes recibiendo soporte con ECMO en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos del Hospital Vall d'Hebron. Instalaciones inauguradas en julio de 2011.

TABLA 1. Soporte con oxigenación con membrana extracorpórea.

2002 - 2013	Total	ECMO cardiaco	ECMO respiratorio	ERCP
Nº pacientes	91	51	36	4
Edad*	63 d (1 d-16,6 a)	92 d (1 d-12,9 a)	19 d (1 d-15,7 a)	10,5 a (7 m-16,6 a)
Peso**	4 kg (2-60)	4 kg (2-48)	4 kg (3 -37)	41 kg (7-60)
Duración soporte†	165 h (0-884)	136 h (18-641)	357 h (0-884)	167 h (17-189)
Superv. ECMO‡	62 (68,1)	38 (74,5)	23 (63,8)	1 (25)
Superv. hospitalaria‡	34 (37,3)	20 (39,2)	14 (38,8)	1 (25)

*ECMO: oxigenación con membrana extracorpórea; ERCP: resucitación cardiopulmonar extracorpórea. Superv: supervivencia. *Edad: mediana (rango), d: días; m: meses; a: años. **Peso: mediana (rango). †Duración soporte: mediana (rango). ‡Supervivencia absoluta (porcentaje).*

ción de material precaria, tanto en términos de cantidad (1 solo equipo) como de calidad (bomba de rodillo servocontralada con sistema de control volumétrico, oxigenador de membrana de silicona, monitorización no integrada). A pesar de las dificultades iniciales, el enorme empuje del equipo humano consiguió dar vida al programa y se trataron 19 pacientes durante los primeros 5 años (2002-2006). El año 2007 marcó un punto de inflexión en la evolución del programa gracias a la confluencia de dos factores: a) la adquisición de dos bombas nuevas (1 bomba de rodillo y 1 bomba centrífuga) con monitorización integrada y sistemas de servocontrol controlados por presión; b) la decisión de concentrar el soporte con ECMO en una sola unidad (UCIP) con la finalidad de concentrar un número crítico de casos que permitiera no solo superar la curva de aprendizaje, sino que facilitara el mantenimiento del entrenamiento del personal (médico y de enfermería) y el perfeccionamiento de la técnica. A partir de ese momento podemos decir que el programa despega definitivamente, pasando de un volumen de 2-6 pacientes/año (2002-2006) a un volumen de 9-16 pacientes/año (2007-2012). Durante este periodo de 6 años el programa no ha dejado de avanzar mediante la incorporación de nuevo material (actualmente 2 bombas de rodillo y 2 bombas centrífugas), la sistematización de la formación del personal mediante cursos de formación para médicos y enfermeras y la especialización del equipo asistencial (limitado al personal médico y de enfermería de UCIP). La culminación de este periodo inicial y el alcance de la madurez del programa viene marcado por la incorporación del programa como miembro activo de la Extracorporeal Life Suppport Organisation (ELSO) en el año 2012. Evidentemente, el programa requiere de la participación activa de múltiples especialistas, entre los que cabe destacar: equipo de cirugía cardiaca pediátrica, equipo de anestesiología pediátrica, unidad de cardiología pediátrica, unidad de neumología pediátrica, el equipo de neonatología y el equipo de radiología pediátrica, entre otros.

Casuística y resultados

Desde el inicio del programa de ECMO hemos proporcionado soporte a 91 pacientes en 93 ocasiones. Las características basales de los pacientes, la duración del soporte con ECMO y la supervivencia están resumidas en la Tabla 1. Nuestro programa abarca todo el abanico de edades y pesos pediátricos, desde la neonatología hasta el adolescente. La experiencia acumulada nos ha permitido proporcionar soporte con ECMO durante periodos prolongados (superiores a 30 días). La supervivencia a la técnica, es decir, la supervivencia hasta la decanulación como indicador de las complicaciones de la técnica e indicador de la capacidad de resolver el proceso que motivó la indicación de ECMO es excelente (supervivencia > 60% en pacientes con una mortalidad esperada > 80% en el momento de indicar el soporte vital extracorpóreo). La supervivencia al alta hospitalaria es significativamente menor y está condicionada no solo por la patología inicial y las posibles complicaciones de la ECMO, sino también por la comorbilidad asociada, o en el caso de la cirugía cardiaca por la posibilidad de lesiones residuales irresolubles. Así, la supervivencia debe ser analizada por subgrupos de patologías y teniendo en cuenta las particularidades de cada una de ellas. En el caso del ECMO como soporte respiratorio nuestra supervivencia oscila entre el 100% en el caso del síndrome de aspiración meconial y el 30% en el caso de tosferina maligna. En el caso del ECMO cardiaco podemos encontrar supervivencias del 100% en caso de la indicación de ECMO como puente a la asistencia ventricular (ver más adelante) o bien supervivencias inferiores al 30% en el caso de postoperatorio de cardiopatías con obstrucción al tracto de salida del ventrículo derecho. Cabe comentar también el modo en que la disponibilidad de la técnica modifica nuestra forma de trabajar; así, por ejemplo, en el caso de la cirugía cardiaca pediátrica el concepto de fallecimiento en quirófano por fallo de la retirada de la circulación extracorpórea (CEC) prácticamente ha desaparecido. En nuestra práctica actual, salvo que el cirujano opine que el paciente es absolutamente inviable, todos los pacientes

TABLA 2. Soporte con dispositivos de asistencia ventricular.

2006 - 2013	Total	Excor-BH*	Centrimag - Levitronix
Nº pacientes	14	10	5
Edad**	4,1 a (7 m-15 a)	13,5 m (7 m-15a)	12,8 a (11 m-15a)
Peso**	15 kg (6,5-60)	8,5 kg (6,5-60)	48 kg (8-58)
Uni/Bivent (% Uni)†	9/6 (60%)	6/4 (60%)	3/2 (60%)
Duración soporte‡	24 d (2-336)	26 d (2-336)	24 d (7-31)
Nº recambios dispositivo	2	1	1

**Excor-BH: Excor-BerlinHeart; **Mediana (rango); †Uni: univentricular; Bivent: biventricular; % Uni: porcentaje de univentriculares; ‡En días, mediana (rango).*

que no pueden ser separados de la circulación extracorpórea pasan a recibir soporte con ECMO hasta ser estabilizados y poder ser reevaluados tanto en términos de posibilidad de recuperación de la función miocárdica como en términos de corrección de defectos residuales no detectados inicialmente. Esta práctica, que pretende dar el máximo de posibilidades de supervivencia a los niños sometidos a cirugía cardiaca, obviamente tiene un impacto en los resultados "crudos" que es asumido en aras de rescatar al máximo número de pacientes de una situación que, como el fallo de salida de CEC, que tiene una mortalidad del 100%.

Retos y perspectivas de futuro

La madurez alcanzada por el programa de ECMO pediátrico y neonatal no es en absoluto un punto de llegada, sino de tránsito. La incorporación de los avances tecnológicos que se vayan produciendo en el terreno del soporte vital extracorpóreo es el menor de los retos a afrontar. Alcanzar unos elevadísimos niveles de entrenamiento de todo el personal mediante, no solo la realización de cursos teórico-prácticos introductorios, sino también mediante la realización periódica de talleres, simulacros y la revisión de casos, así como el fomento de una cultura de seguridad casi obsesiva son nuestro principal reto a corto plazo. Conseguir periodos de soporte con ECMO más prolongados que permitan alcanzar la recuperación de la función del órgano o bien el trasplante (4) (5) a un mayor número de pacientes, así como la expansión del programa al paciente adulto son los siguientes pasos a dar. Por último, queda explorar la posibilidad de iniciar líneas de investigación que nos permitan hacer nuestra contribución a esta área de conocimiento.

PROGRAMA DE ASISTENCIA VENTRICULAR PEDIÁTRICA DEL HOSPITAL VALL D'HEBRON

Evolución histórica

La introducción de la técnica de asistencia ventricular en la UCIP llegó de la mano del programa de trasplante cardiaco pediátrico. Desde el primer momento en que se planteó el inicio del programa de trasplante se consideró imprescindible disponer de los medios técnicos necesarios para proporcionar soporte circulatorio prolongado a los pacientes con insuficiencia cardiaca terminal. La técnica debe permitir no solo que los pacientes vivan hasta el trasplante, sino que lleguen al mismo en mejores condiciones. El primer dispositivo se implantó en el año 2006, pero es en el año 2008 cuando se consigue por primera vez, en nuestro centro, llevar hasta el trasplante a un paciente que recibe soporte con un dispositivo de asistencia ventricular. A partir de ese momento y coincidiendo con el arranque definitivo del programa de trasplante cardiaco, la actividad del programa de asistencia ventricular y de trasplante cardiaco pediátricos han ido paralelas. La madurez del programa de asistencia ventricular se alcanza en el año 2011, año durante el cual recibieron este tipo de soporte 7 pacientes. El dispositivo empleado desde el inicio y con más frecuencia es una bomba neumática paracorpórea de tipo pulsátil (Excor-BerlinHeart®). En el año 2010 se incorpora al arsenal terapéutico el empleo de bombas centrífugas levitadas magnéticamente (Centrimag-Levitronix®), lo cual ha permitido ajustar mejor el tipo de dispositivo empleado a las particularidades de cada paciente[6]. Los pacientes que reciben este tipo de soporte son atendidos durante todo el tratamiento en la UCIP, pero los excelentes resultados obtenidos son fruto del trabajo multidisciplinar que incluye como actores imprescindibles al equipo de cirugía cardiaca, el equipo de cardiología pediátrica, el personal de anestesia pediátrica y el equipo de perfusionistas.

Casuística y resultados

En nuestro centro, hasta el momento actual, han recibido soporte con dispositivos de asistencia ventricular 14 pacientes. Las características básicas de los pacientes así como el tipo y duración del soporte están recogidos en la Tabla 2. Los diagnósticos cardiológicos que motivaron el fracaso cardiaco así como el tipo de fisiología (uni o biventricular) durante el soporte con DAV quedan reflejados en la Tabla 3. La supervivencia global es excelente (Fig. 2). El 43% de los pacientes que recibieron soporte con DAV precisaron

TABLA 3. Soporte con dispositivos de asistencia ventricular: diagnósticos y tipo de fisiología.

Diagnósticos/Fisiología	Total (%)
Miocardiopatía dilatada	7 (50)
Cardiopatía congénita	3 (21,4)
Miocardiopatía restrictiva	2 (14,2)
Arritmia refractaria	1 (7,1)
Cardiopatía isquémica idiopática	1 (7,1)
Fisiología univentricular durante DAV*	2 (14,2)

** DAV: dispositivo de asistencia ventricular*

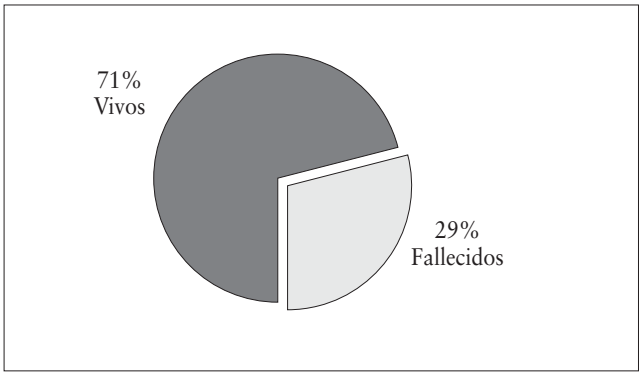

FIGURA 2. Programa de asistencia ventricular pediátrica. Supervivencia hasta el trasplante en nuestro hospital.

previamente soporte con ECMO. El 100% de los pacientes que recibieron soporte con ECMO como estabilización previa a la asistencia ventricular llegaron vivos al implante del dispositivo. El 71,4% de los pacientes que recibieron soporte con DAV llegaron al trasplante cardiaco. El 100% de los pacientes que llegaron al trasplante cardiaco sobrevivieron hasta el alta hospitalaria y el 100% de los pacientes que llegaron al alta hospitalaria estaban libres de secuelas neurológicas.

Retos y perspectivas de futuro

Los resultados obtenidos por el programa de asistencia ventricular son excelentes y competitivos tanto en el ámbito nacional como en el internacional. El reto más inmediato radica en ser capaces de optimizar el tratamiento rehabilitador y el soporte psicológico-emocional durante los prolongados tiempos de espera en lista con la finalidad de que los pacientes lleguen al trasplante no solo sin disfunción orgánica, sino en las mejores condiciones de salud psíquica y física posibles. Los resultados obtenidos hasta el momento son difícilmente mejorables a través de cambios en el manejo del paciente; en nuestra opinión, los próximos cambios cualitativos en los resultados de morbi-mortalidad de la técnica vendrán determinados por los avances en el diseño de los dispositivos, siendo cruciales aquellas mejoras que permitan reducir las complicaciones tanto trombóticas como hemorrágicas[7].

BIBLIOGRAFÍA

1. Balcells Ramírez J, Santiago Lozano MJ, Pujol Jover M, et al. Soporte vital extracorpóreo: ECMO y técnicas de asistencia ventricular. En: López-Herce Cid J, Calvo Rey C, Rey Galán C, et al (eds). Manual de Cuidados Intensivos Pediátricos. Madrid: Publimed; 2013. p. 886-900.
2. Rajagopal SK, Almond CS, Laussen PC, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for the support of infants, children, and young adults with acute myocarditis: a review of the Extracorporeal Life Support Organization registry. Crit Care Med 2010; 38: 382-7.
3. Frazier OH, Gregoric ID, Messner GN. Total circulatory support with an LVAD in an adolescent. Tex Heart Inst J. 2005; 32: 402-4.
4. Jeewa A, Manlhiot C, McCrindle BW, et al. Outcomes with ventricular assist device versus extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to pediatric heart transplantation. Artif Organs. 2010; 34: 1087-91.
5. Olsson KM, Simon A, Strueber M, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in nonintubated patients as bridge to lung transplantation. Am J Transplant. 2010; 10: 2173-8.
6. Cassidy J, Haynes S, Kirk R, et al. Changing patterns of bridging to heart transplantation in children. J Heart Lung Transplant. 2009; 28: 249-54.
7. Asistencia ventricular pediátrica: una realidad asistencial con un futuro alentador. An Pediatr (Barc). 2012; 76: 117.

Cardiopatías congénitas. Un problema pediátrico que no acaba en la edad pediátrica

J. Casaldàliga

Unidad de Cardiología Pediátrica y Cardiopatías Congénitas. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Universidad Autónoma de Barcelona.

RESUMEN

Las cardiopatías congénitas constituyen la malformación congénita más frecuente. Los avances médicos y quirúrgicos realizados en la edad pediátrica han hecho posible una considerable disminución en la mortalidad, por lo que el 85% de estos pacientes llegan a la edad adulta, pero lo hacen con un corazón reparado y en ocasiones con un patrón circulatorio diferente al normal, constituyendo una nueva y compleja patología hasta hace poco inexistente. Para la atención de estos pacientes es preciso configurar unos modelos de atención y una red asistencial todavía en gestación. En el artículo se explica cómo uno de los hospitales reconocidos por su consolidada trayectoria en la atención de esta patología durante la edad pediátrica ha resuelto este problema, creando un programa transversal de Cardiología de las Cardiopatías Congénitas que se ocupa de esta patología a lo largo de todo el *continuum* vital del paciente

Palabras clave: Cardiopatías congénitas; Cardiopatías congénitas del adulto.

ABSTRACT

Congenital heart defects are the most common congenital malformation. The medical and surgical advances made in pediatric patients have made possible a considerable reduction in mortality, so that 85% of patients reach adulthood, but do so with a heart repaired and sometimes with a different circulation pattern than normal, forming a new and complex pathology until recently nonexistent. For the management of these patients must be configured models of care and assistance network. The article explains how one of the hospitals recognized by its established track record in dealing with this disease in childhood has solved this problem by creating a transversal program of Congenital Cardiology for dealing with this disease along entire continuum of patient life

Key words: Congenital heart diseases; Adult congenital heart disease; Grown-up congenital heart (GUCH) disease.

Las cardiopatías congénitas (CC) son defectos estructurales del corazón, producidos por errores en la embriogénesis cardíaca, que en sus formas graves pueden manifestarse en el feto, en el periodo neonatal, o durante la edad pediátrica. Se consideran la malformación congénita más frecuente, siendo la incidencia reportada muy variable, dependiendo de la inclusión o no de defectos triviales, aunque se estima que aproximadamente 6 de cada 1.000 nacidos nacen con una malformación cardiaca moderada o grave[1]. Ello significa que en España nacen anualmente alrededor de 3.000 niños afectos de una cardiopatía congénita moderada o grave[2]. Los progresos experimentados en las últimas décadas en el diagnostico y tratamiento de las cardiopatías congénitas constituyen un paradigma de lo que se puede alcanzar mediante un trabajo multidisciplinar colaborativo, generoso y coordinado. Así, gracias a la labor conjunta de la Pediatría, la Cardiología y la Cirugía ha sido posible disminuir la mortalidad desde un 20% en la década de los 70 del siglo pasado, a menos de un 5% en la época actual, con lo que en España ya se cifran en más de 50.000 los pacientes en edad pediátrica con una cardiopatía congénita[2].

La mayoría de los pacientes con CC son intervenidos durante la edad pediátrica. Ello ha permitido disminuir la mortalidad ligada a la historia natural de la enfermedad y proporcionar a estos pacientes una buena calidad de vida desde su inicio, si bien en muchos casos la intervención

Correspondencia: Dr. Dr. J. Casaldàliga. Unidad de Cardiología Pediátrica. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Pg. Vall d'Hebron, 119-129. 080035 Barcelona
E-mail: jcasalda@vhebron.net
Recibido: Septiembre 2013

Rev Esp Pediatr 2013; 69(6): 341-344

terapéutica no puede considerarse definitiva, siendo más idóneo hablar de reparación quirúrgica que de corrección quirúrgica, por lo que parece razonable afirmar que la mayoría de los enfermos con CC reparada necesitarán atención médica y/o quirúrgica durante toda su vida. Actualmente, ya es un hecho constatado que un 85% de los nacidos con una cardiopatía congénita llega a la edad adulta[3]. Por razón de este hecho, también por la traslación a nuestra población de los estudios estadísticos realizados en otros países y por el estudio realizado por la Sociedad Europea de Cardiología, podemos estimar para España la existencia de aproximadamente 100.000 adultos con una CC. Dichas cifras se incrementarán anualmente en un número de pacientes equivalente al 85% de los nacidos cada año con una CC, lo que significa un incremento de más de 2.500 pacientes/año y, en la mayoría de series estudiadas, ya se estima un cambio de la prevalencia de la enfermedad a favor de la edad adulta[4,5]. Probablemente hemos y estamos creando una nueva patología, resultante del éxito en la atención integral de las CC durante la edad pediátrica: la patología del adulto con CC, de la que se considera que entre un 40-55% de estos pacientes necesitarán especial seguimiento de por vida y un 25% especial atención en Unidades de referencia, altamente especializadas en el seguimiento médico y quirúrgico de las CC en la edad adulta[6-8].

Las técnicas quirúrgicas empleadas para la reparación de las CC durante la edad pediátrica son de una imaginación extraordinaria, convirtiendo a estos corazones reparados en órganos con una estructura bastante distinta a la de un corazón "normal", pero que hace posible para estos pacientes la supervivencia con buena calidad de vida a expensas de mantener un patrón circulatorio, a veces también muy distante de la normalidad. Es por ello que los profesionales que no han vivido de cerca este proceso y no están habituados a esta materia y tipo de pacientes se sienten incómodos con esta nueva patología. Por otro lado, vivir con una CC implica la existencia de una patología crónica que se manifestó ya en edad pediátrica y que de alguna manera tiene una progresiva y continua implicación con el desarrollo y *continuum* vital del paciente, desde el nacimiento a la edad adulta, condicionando etapas tan importantes como la niñez, adolescencia, juventud e implicándose en aspectos tan importantes como el rol en la familia, el compañerismo, la amistad, el ocio, la vida laboral, social (seguros, créditos, etc.), sexual y la procreación[9,10].

Como es de esperar que ocurra con una nueva patología, todavía no está definido el perfil profesional que se requiere para la atención de esta patología. Evidentemente, se trata de una compleja y nueva patología cardiológica, que quizás conocen mejor los pediatras que los cardiólogos; patología, por otro lado, médico y quirúrgica, compuesta por pacientes, la mayoría jóvenes, implicados de lleno en todos los aspectos del *continuum* vital antes mencionado. Siendo así, parece evidente que la atención debe ser dispensada por quien mejor conozca esta patología, en un entorno cardiológico, médico y quirúrgico, y abarcando todos los aspectos vitales antes mencionados. Probablemente, la mejor atención será la dispensada por un equipo multidisciplinar, heterogéneo con respecto a la procedencia de su formación, pero comprometido en la atención integral de esta patología y estos pacientes, reunido en torno a un único grupo, resultante de la fusión con las Unidades de Cardiología Pediátrica (UCP), que se encargue de la atención a lo largo de toda la vida, de modo que facilite un proceso de influencia reciproca entre lo hecho y observado en cada una de las edades de este *continuum* vital repetidamente mencionado.

Asimismo, al tratarse de una patología nueva, relativamente poco prevalente, con entidades muy heterogéneas, constituidas por defectos estructurales ampliamente variados, con necesidades diagnósticas y terapéuticas complejas, multidisciplinares y de alta especialización, consideraremos importante agrupar los enfermos en centros de referencia a fin utilizar mejor los recursos disponibles, permitiendo incrementar conocimiento, unificar actitudes diagnósticas y terapéuticas basadas en el consenso entre expertos y en los escasos criterios de evidencia médica existentes, garantizando la evaluación de resultados con un número suficiente de casos y, mediante la concentración de conocimiento, dispensar la mejor asistencia posible en los casos sin evidencia médica sólida. Experiencias previas en otros países recomiendan la creación de una Unidad asistencial de nivel III por cada 6-8 millones de habitantes[7,8,11-14].

Históricamente, para atender de manera regular en la edad pediátrica esta patología se crearon en España dos unidades llamadas de «Cardiología Pediátrica», a cargo de profesionales pioneros y entusiastas del campo de la pediatría y de la cardiología, coincidiendo con la puesta en funcionamiento los hospitales infantiles de atención pública La Paz de Madrid (1965) y Vall d'Hebron de Barcelona (1967)[15]. Atendiendo a esta larga tradición histórica y por el acumulo de pacientes generados, fuera ya de la edad pediátrica, en enero de 2007, el Hospital Universitari Vall d'Hebron inauguró su "Unidad de Cardiopatías Congénitas del Adolescente y del Adulto "(UCCAA), con la idea de hacer una unidad donde, agrupando todos los recursos existentes en los Hospitales Vall d'Hebron, se pudieran dirigir todos los problemas derivados de la existencia de una cardiopatía congénita, canalizados en función de su edad y su problemática. Esta unidad resultó de la convergencia entre la existencia de una nueva necesidad asistencial, el sentido integrador del Hospital Vall d'Hebron y del buen entendimiento y consenso entre el Hospital General y el Hospital Materno-Infantil, concretamente entre el el Servicio de Cardiología y la Unidad de Cardiología Pediátrica. Aunque los pacientes que requieren ingreso lo hacen en el Hospital General, esta unidad se ubicó en el Hospital Materno-Infantil con la finalidad de favorecer la transición

entre Cardiología Pediátrica y la UCCAA, garantizando la continuidad terapéutica y asegurando el enriquecimiento que supone la reciprocidad y fusión de dos unidades (UCP y UCCAA) que atienden la misma patología en distintas edades de la vida, constituyendo el programa transversal de Cardiología de las Cardiopatías Congénitas del Hospital de la Vall d'Hebron (HVH). Su finalidad fue proporcionar, en un régimen multidisciplinar y utilizando todos los recursos al alcance del HVH, todas las atenciones médicas y quirúrgicas necesarias para garantizar la continuidad en el tratamiento de estos enfermos, en todas las vertientes que de alguna manera sean modificadas o condicionadas por su patología congénita. La unidad, en razón del concepto que la inspira, se apoya en un cuadro médico formado por cardiólogos y cirujanos cardiacos; se ha procurado que los cardiólogos provengan tanto del mundo de la Pediatría (son los que hasta ahora se han hecho cargo de las cardiopatías congénitas) como del mundo de la patología cardiaca del adulto. Colaboran con la unidad, en un régimen de consultores, diferentes profesionales especializados en la patología que se prevé que estos enfermos puedan sufrir.

En coherencia con lo expuesto con anterioridad y siguiendo las recomendaciones del Grupo de Trabajo en Cardiopatías Congenitas del Plan Director de Enfermedad Cardiovascular de Catalunya, en febrero de 2009 se firmó un pacto de colaboración con el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (HSCSP) de Barcelona, de manera que los dos hospitales con más tradición en esta patología unificaban esfuerzos, creando una unidad interhospitalaria para el tratamiento integral de las cardiopatías congénitas en la edad adulta, estableciendo líneas de investigación conjuntas y, para garantizar la formación especializada en cardiopatías congénitas, se creó un programa docente, abierto a cardiólogos, pediatras y cirujanos cardíacos, e impulsó una red organizada para la atención de esta patología. La unidad se ubicó físicamente al HVH y se firmaron una distribución y ubicación de funciones de acuerdo con las características y disposición previa de cada hospital en el abordaje de esta patología. Esto fue posible por el empuje de los profesionales que creían en el proyecto, por la generosidad de los Servicios de Cardiología de ambos hospitales y por la agilidad y buena negociación de los que entonces eran los directores médicos de los dos hospitales.

En la actualidad trabajan en la UCCAA con dedicación completa: 4 cardiólogos clínicos, una enfermera que a la vez hace funciones de gestora de casos y una auxiliar clínica; con dedicación parcial: 3 cirujanos cardiacos expertos en CC, 2 cardiólogos hemodinamistas expertos en el intervencionismo en las CC, 3 cardiólogos de la Unidad de Arritmias expertos en la electrofisiología de las CC, 2 cardiólogos expertos en ergometría y evaluación funcional, 2 médicos de la Unidad de Postoperados cardíacos, con experiencia en el postoperatorio de esta patología, 2 anestesiólogos, 3 radiólogos expertos en MRI y TAC en las CC, 1 neumólogo, 1 obstetra, 1 ginecólogo y 1 genetista.

Con la colaboración de todos estos profesionales interesados en el tema además ha sido posible crear una consulta de asesoramiento reproductivo y una Unidad de Embarazo de Alto Riesgo para mujeres con CC.

La Consulta de Asesoramiento Reproductivo para mujeres con Cardiopatía Congénita es realizada en conjunción con ginecología en el área maternal. Es una consulta atendida simultánea y conjuntamente por dos profesionales médicos: un cardiólogo clínico de la UCCA y un ginecólogo especialmente entrenado en pacientes con cardiopatía congénita. Tiene la finalidad de educar, evaluar y planificar la vida sexual y posibilidad reproductiva de las pacientes afectas de cardiopatía congénita. Es una consulta que invitamos realizar a todas las adolescentes con cardiopatía congénita y todas las mujeres con esta patología que deseen o se planteen la posibilidad de embarazo. En esta consulta un cardiólogo y un ginecólogo, expertos en cardiopatías congénitas, analizan conjuntamente lo que puede significar, en función de la situación clínica y la cardiopatía de cada paciente, la posibilidad de embarazo. Con conocimiento de la situación educa a las adolescentes para evitar embarazos no deseados y a las mujeres en edad reproductiva sobre las consecuencias de un posible embarazo para la salud de la madre y el feto. De esta manera, cada mujer toma su decisión consciente y con conocimiento de causa, pudiendo realizar una planificación del embarazo, parto y puerperio adecuada a su cardiopatía y situación clínica en nuestra Unidad Obstétrica de Alto Riesgo especializada en mujeres con Cardiopatía Congénita. Si la mujer es sexualmente activa y decide evitar el embarazo se aconseja un tratamiento anticonceptivo diseñado a medida de su cardiopatía y situación clínica[16]. En la Unidad Obstétrica de alto riesgo para mujeres con CC, además de diagnosticar o descartar la posible presencia de cardiopatía en el feto, controla, durante el curso de todo el embarazo, el bienestar materno y fetal, y atiende el parto y el puerperio según un protocolo asistencial diseñado en función de su cardiopatía y situación clínica.

A fecha de hoy, en la base de datos de la UCCAA hay 3.575 pacientes en activo y cada año se realizan aproximadamente unas 2200-2300 visitas, 2.000-2.200 ecocardiografías, 250-270 estudios MRI, 80-90 cateterismos cardíacos (más de la mitad intervencionistas), 37-50 estudios de electrofisiología con 72% de intervencionismo (ablaciones), 40-50 cirugías cardíacas, que incluye: primeras cirugías, trasplante y redo-cirugías o intervenciones de alta complejidad (80% de los casos). También, en la Unidad de Alto Riesgo Obstétrico para mujeres con Cardiopatía Congénita, se están haciendo unas 150-160 visitas anuales para el control de unos 30-40 embarazos y partos cada año y en la Consulta de asesoramiento reproductivo para mujeres con Cardiopatía Congénita se hacen una media de 370 visitas anuales

La UCCAA organiza un Curso anual sobre Cardiología de las Cardiopatías Congénitas en la edad adulta, que es correlativo en el tiempo con el Curso de Cardiología Pediátrica organizado por la UCP, participa en la docencia MIR en Cardiología del HVH, HSCSP y de cinco hospitales más de Cataluña y acoge la estancia en rotación voluntaria de muchos MIR de Cardiología de diferentes hospitales de España. Junto con la Universidad Autónoma de Barcelona, la UCP y UCCAA imparten el Máster "Cardiología de las Cardiopatías Congénitas: del feto al adulto" de 120 créditos ECTS y dos años de duración. Actualmente, tiene en marcha 3 proyectos de investigación con financiación pública y cada año suele publicar unos 4-5 trabajos en revistas médicas indexadas en el *Science Citation Index* (SCI).

Tanto la UCCAA como la UCP son CSUR por el Ministerio de de Sanidad y entre ambas ofrecen un tratamiento integral de las CC a lo largo de todo el *continuum* vital

Como director de ambas unidades, agradezco el prestigioso foro que la *Revista Española de Pediatría* representa para ponerlas a disposición de quien las pueda necesitar, ofreciendo un enfoque diagnóstico y terapéutico integral de las CC a cualquier edad de la vida, a la vez que solicito el apoyo de todos, tanto de los profesionales como de los que, también por vocación, tienen la responsabilidad de administrar y dirigir el destino de los hospitales y la sanidad en nuestro país. Entre todos, y sin perder el sentido de la realidad del día a día, debemos intentar ilusionarnos en la consecución de una atención continuada de las CC a lo largo de toda la vida, en coherencia con un modelo social que garantice una correcta asistencia sanitaria, eficiente, sostenible y al alcance de todos. Estoy seguro que el esfuerzo necesario para la consecución de este nuevo reto va a ser, como mínimo, tan enriquecedor como el empleado hasta ahora para el tratamiento de las CC en la edad pediátrica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hoffman JL, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. J Am Coll Cardiol. 2002; 39: 1890-900.
2. Casaldàliga J, Oliver JM, Subirana MT. Cardiopatías congénitas en la edad adulta. ¿Ficción o realidad?. Rev Esp Cardiol. 2009; 09(Supl.E): 1-2.
3. Warnes CA. The adult with congenital heart disease: born to be bad? J Am Coll Cardiol. 2005; 46: 1-8.
4. Engelfriet P, Boersma E, Oechslin E, et al. The spectrum of adult congenital heart disease in Europe: morbidity and mortality in a 5 year follow-up period. The Euro Heart Survey on adult congenital heart disease. Eur Heart J. 2005; 26: 2325-33.
5. Marelli AJ, Mackie AS, Ionescu-Ittu R, et al . Congenital Heart Disease in the General Population. Changing Prevalence and Age Distribution. Circulation. 2007; 115: 163-72.
6. Wren C, O'Sullivan JJ. Survival with congenital heart disease and need for follow up in adult life. Future demand for follow-up of adults survivors of CHD. Heart. 2001; 85: 438-43.
7. Warnes CA, Liberthson R, Danielson GK, et al. Task force 1: the changing profile of congenital heart disease in adult life. J Am Coll Cardiol. 2001; 37: 1170-5.
8. Report of the British Cardiac Society Working Party. Grown-up congenital heart (GUCH) disease: current needs and provision of service for adolescents and adults with congenital heart disease in the UK. Heart. 2002; 88(supl.I): 1-14.
9. Casaldàliga J. Cardiopaties Congènites: Un futur previsible. Pediatria Catalana. 2003; 63: 53-5.
10. Subirana MT. Cardiopatías congénitas: presente y futuro. Rev Esp Cardiol. 2005; 58: 1381-4.
11. The Task Force on the Management of Grown Up Congenital Heart Disease of the European Society of Cardiology. Management of Grown Up Congenital Heart Disease. Eur Heart J. 2003; 24: 1035-84.
12. Gatzoulis MA. Adult congenital heart disease: a cardiovascular area of growth in urgent need of additional resource allocation. Int J Cardiol. 2004; 97: 1-2.
13. Gatzoulis MA, Hechter S, Siu SC, et al. Outpatient clinics for adults with congenital heart disease: increasing workload and evolving patterns of referral. Heart. 1999; 81: 57-61.
14. Webb GD, Williams RD. 32nd Bethesda Conference: "Care of the adult with congenital heart disease". J Am Coll Cardiol. 2001; 37: 1162-98.
15. Santos de Soto J. Registro Español sobre organización, recursos y actividades en Cardiología Pediátrica. An Pediatr. 2004; 61: 51-61.
16. Pijuan-Domènech A, Baró-Mariné F, Rojas-Torrijos M, et al. Usefulness of progesterone-only components for contraception in patients with congenital heart disease. Am J Cardiol. 2013; 112: 590-3.

La Neurología Pediátrica y las enfermedades minoritarias

A. Macaya Ruiz, M. del Toro Riera, M. Raspall Chaure, S. Boronat Guerrero, F. Munell Casadesús, M. Roig Quilis

Sección de Neurología Pediátrica. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Universitat Autònoma de Barcelona.

RESUMEN

El Servicio de Neurología Pediátrica del Hospital Universitario Vall d'Hebron de Barcelona, en sus 30 años de historia, ha sido pionero en el desarrollo de asistencia e investigación en enfermedades neurológicas graves que afectan al sistema nervioso en desarrollo. Sobre la base de un enfoque propio de hospital terciario, ha dado prioridad a la interdisciplinariedad en la asistencia y a la potenciación de investigación y docencia a través de la creación de un grupo propio de investigación y un programa de máster en Neurología Pediátrica. La presente revisión ilustra la trayectoria del servicio a través de sus contribuciones en el campo de las enfermedades minoritarias. Entre la extensa bibliografía del grupo, destaca la descripción o caracterización de al menos tres nuevos síndromes neurológicos pediátricos, la leuconcefalopatía maligna con hiperglicinemia e hipertensión pulmonar, el síndrome de disgenesia congénita troncoencefálica y una nueva variante de encefalopatía epiléptica, así como la productiva investigación en neurogenética de la migraña y otros trastornos paroxísticos y en la fisiopatología de la necrosis-regeneración muscular asociada al déficit de distrofina.

Palabras clave: Neurología pediátrica; Síndromes neurológicos; Enfermedades minoritarias.

ABSTRACT

Over the last three decades, the Pediatric Neurology Service at Vall d'Hebron University Hospital in Barcelona has been a pioneer in the country in developing a modern approach to the care of the severe neurological disorders of the developing nervous system. In the setting of a tertiary care center, a multidisciplinar attention to the patient, the fostering of clinical and applied research and the excellence in postgraduate training have been prioritized. This is reflected in the foundation of a laboratory research group and a Master programme in Pediatric Neurology. In the present review the Service achievements are illustrated through a brief account of the contributions made in the field of rare disorders. Among a large number of publications, we emphasize the description and characterization of at least three novel syndromes, a progressive vacuolating glycine leukoencephalopathy with pulmonary hypertension, congenital brainstem dysgenesis and a distinct epileptic encephalopathy phenotype, as well as a rather productive research in genetics of migraine and other paroxysmal disorders and in the pathophysiology of muscle necrosis and regeneration associated to dystrophin deficiency.

Key words: Pediatric Neurology; Neurological syndromes; Rare diseases.

INTRODUCCIÓN

El Servicio de Neurología Pediátrica del Hospital Universitario Vall d'Hebron tuvo su origen en 1983 cuando el profesor Ángel Ballabriga, a la sazón director del entonces Hospital Infantil, promovió la creación de la Unidad de Neurología Pediátrica y la incorporación del Dr. Manuel Roig Quilis, especialista en pediatría y neurología y responsable del servicio hasta 2012. A lo largo de estas tres décadas el servicio ha sido uno de los pioneros del país en la transición desde la pediatría clásica a una especialidad moderna, en la que asistencia, docencia e investigación han tenido un peso equivalente.

Prueba de ello ha sido la creación del laboratorio de Neurología Pediátrica en 1993 y su posterior desarrollo, que le han llevado a constituirse en grupo consolidado de

Correspondencia: Dr. Alfons Macaya Ruiz. Sección de Neurología Pediátrica. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Passeig Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona
E-mail: amacaya@vhebron.net
Recibido: Septiembre 2013

Rev Esp Pediatr 2013; 69(6): 345-352

investigación (SGR) de Cataluña y a integrarse en diversas redes nacionales e internacionales de investigación. Asimismo, la actividad formativa de postgrado se ha concretado en la creación del Máster en Neurología Pediátrica por la Universidad Autónoma de Barcelona en 2009.

La excelencia en la práctica clínica ha sido por supuesto una prioridad a lo largo de este proceso. Los que hemos tenido el privilegio de formar parte de este grupo humano reconocemos como propias una serie de claves que han caracterizado el sello formativo de nuestro servicio: 1) conocimiento profundo de la fisiopatología de la enfermedad, combinado con la inquietud intelectual y desafío de las "verdades" establecidas; 2) desarrollo del juicio clínico y la capacidad diagnóstica en detrimento del uso indiscriminado y "defensivo" de las pruebas complementarias, aunque sin olvidar su preeminente papel en la medicina moderna; 3) actitud favorecedora de la investigación clínica y aplicada; y 4) cuidado exquisito de la comunicación con el paciente, una de las artes que mejor debe conocer el neuropediatra. En consecuencia, para los neuropediatras integrados en nuestro grupo ha sido imprescindible aprender a "pensar por sí mismos", complementar su formación en centros de excelencia internacionales y desarrollar una línea propia de investigación.

Como servicio de Neurología Pediátrica perteneciente a un hospital terciario, nuestra actividad se desarrolla en torno a nueve áreas principales: trastornos del desarrollo neurológico y malformaciones del sistema nervioso, epilepsia, trastornos del movimiento, cefaleas, seguimiento neonatal y encefalopatías estáticas, enfermedades neuromusculares, enfermedades neurometabólicas, enfermedades cerebrovasculares y complicaciones neurológicas de enfermedades sistémicas.

En el presente trabajo revisamos la aportación científica del grupo en relación con cuatro de estas áreas, las más directamente relacionadas con las enfermedades minoritarias (EM), por ser en las EM donde confluyen los intereses de investigación clínica y básica de los miembros del servicio.

ENFERMEDADES MINORITARIAS

Se estima que las EM, definidas como las de prevalencia inferior a 5/10.000, afectan a casi el 5% de la población. Diversos agentes sociales, entre los que destacan las asociaciones de enfermos han conseguido trasladar la necesidad de una mejora en la atención a las EM a la agenda política de las principales instituciones europeas. En consecuencia, las EM en su conjunto han pasado a ser foco de atención de las autoridades sanitarias y de las agencias de investigación nacionales e internacionales.

Si existe una especialidad donde las EM, un 80% de las cuales son de base genética, ocupan una parte muy importante de la dedicación de los profesionales sanitarios, esta es sin duda la Neurología Pediátrica. Además, de entre las muchas EM que debutan durante la infancia, las que afectan al sistema nervioso central y periférico se encuentran entre las más devastadoras. Sin embargo, no solo el tratamiento de estas enfermedades constituye un reto para el futuro inmediato, sino que para diversos fenotipos neurológicos graves incluso el diagnóstico etiológico es a menudo incierto.

Afortunadamente, y después de la secuenciación del genoma humano, la última década ha sido testigo de avances tecnológicos sin precedentes que están ayudando a resolver dicho desafío. Entre ellos destacan las nuevas técnicas de secuenciación masiva en paralelo (NGS), que permiten la captura y secuenciación del exoma o el genoma completos, los *arrays* de hibridación genómica comparativa (aCGH) y las plataformas de genotipación a gran escala que permiten estudios de asociación a escala genómica (*genomewide association studies*, GWAS). No obstante, la aplicación de dichos avances a la práctica clínica no es una cuestión trivial y en nuestra opinión, la correcta interpretación de la ingente cantidad de datos que se generan con las NGS solo se consigue con una estrecha colaboración entre investigadores básicos y clinicos.

La captura y secuenciación del exoma, la técnica que junto con el aCGH está rindiendo mayores beneficios en el diagnóstico molecular de las EM, constituye una herramienta dual, a la vez diagnóstica y de investigación, al permitir el examen de múltiples genes candidatos en una sola reacción, cuando existe conocimiento de los posibles genes responsables, pero también el descubrimiento de nuevos genes asociados a EM.

Por último, cabe destacar que la genética de las EM se adapta habitualmente al paradigma ER-VR (enfermedad rara-variante rara) y usualmente sigue patrones de herencia estrictamente mendelianos, pero la contribución de mecanismos como la variación en el número de copias, epistasis (o interacción entre diferentes genes, como en el caso de enfermedades oligogénicas) y la interacción con el ambiente por vía de mecanismos epigenéticos son objeto de intensa investigación en la actualidad.

Por lo que refiere al manejo de las EM, más que en ningún otro tipo de trastornos se requiere un abordaje interdisciplinar y un seguimiento longitudinal a lo largo de la vida del paciente. Por ello, la definición de unidades de expertos, la figura del gestor de casos, la comunicación constante con los especialistas de adultos y el establecimiento de guías diagnósticas y terapéuticas en EM han sido una prioridad para nuestro servicio.

TRASTORNOS NEUROLÓGICOS PAROXÍSTICOS

A partir del año 1999 AM ha centrado su interés en la neurogenética y en particular en el conocimiento de la base genética de los trastornos episódicos, fundamentalmente las canalopatías y sinaptopatías neuronales. Como hemos comentado, este período ha sido testigo de cambios verti-

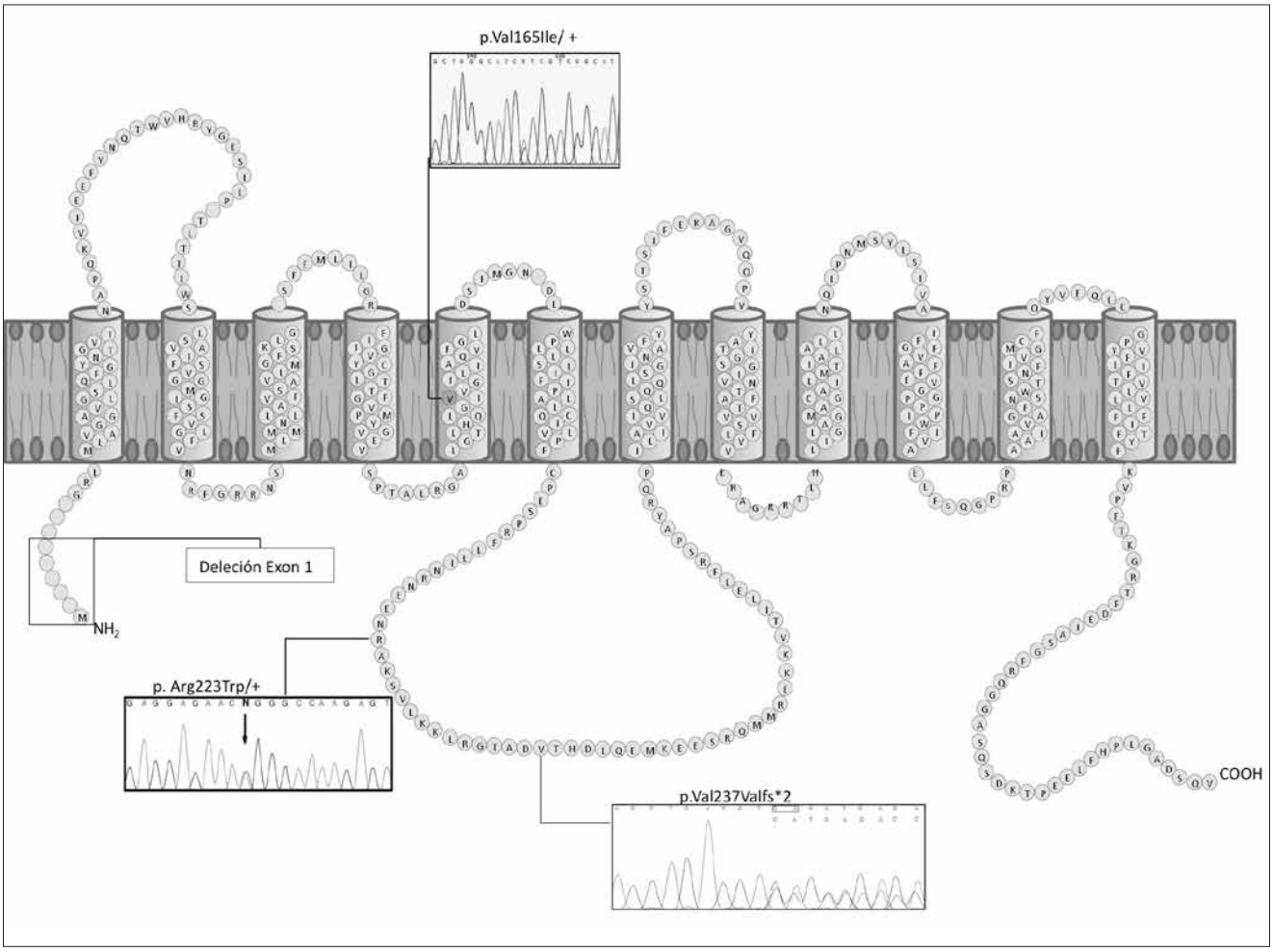

FIGURA 1. Esquema del gen *SLC2A1*, que codifica el transportador de glucosa cerebral. Representación de las mutaciones detectadas en cuatro pacientes con déficit de GLUT1.

ginosos en la investigación y diagnóstico moleculares. Así, en los primeros años, la investigación de casos familiares se utilizaron técnicas de análisis de ligamiento, bien con marcadores microsatélites, como en la delimitación del *locus* asociado a discinesia paroxística cinesigénica[1], o con marcadores tipo SNP (polimorfismos de nucleótido único), como en el caso de la descripción de un nuevo *locus* en el cromosoma 14 asociado a migraña hemipléjica familiar (MHF)[2]. En los proyectos actuales, la búsqueda de nuevos genes se basa en el análisis de los datos proporcionados por las NGS. Del mismo modo, los métodos de genotipación manual dieron paso a la genotipación a media/gran escala que permitían analizar múltiples variantes en múltiples genes candidatos y, finalmente, a los estudios tipo GWAS. En este último diseño, llamado "libre de hipótesis", es posible estudiar series de cientos o miles de pacientes para marcadores distribuidos por todo el genoma. En el campo de la migraña común, abriendo un pequeño paréntesis respecto de las enfermedades minoritarias, nuestro grupo ha visto reflejada esta evolución: del estudio de polimorfismos en un gen, como la sintaxina1A[3] o los receptores hormonales[4], se pasó al análisis de vías completas como las proteínas TRP[5], vías dopaminérgicas[6] o serotoninérgicas[7], a finalmente estudios GWAS tras la incorporación en 2010 al consorcio internacional para el estudio de la genética de la migraña[8].

Los genes responsables de la MHF presentan heterogeneidad fenotípica bien conocida, dando lugar a cuadros donde se solapan diferentes síntomas paroxísticos, incluidos migraña, ataxia, epilepsia o incluso coma. En nuestro grupo se han descrito nuevos fenotipos genuinamente pediátricos asociados a mutaciones en el gen *CACNA1A* que codifica para la subunidad alfa del canal de calcio voltaje-dependiente en la membrana presináptica (Fig. 1): tortícolis paroxístico benigno del lactante asociado a mutaciones de ganancia[9] o pérdida de función[10] o necrosis unilateral del estriado[11]. Estos resultados abonan la hipótesis que enlaza los síndromes periódicos infantiles con la migraña. En total se han analizado más de 50 pacientes con MH familiar o esporá-

dica, habiendo detectado mutaciones en *CACNA1A* o en *ATP1A2*, genes que regulan la homeostasis del glutamato en las sinapsis excitadoras[9,12]. Cuando las mutaciones en estos genes fueron nuevas y de cambio de sentido ha sido necesario proceder a estudios funcionales in vitro para confirmar su patogenicidad[10,12-14], que en algún caso han llevado a identificar variantes presumiblemente protectoras[15].

En epilepsia, con la contribución primordial de MRC y MRQ, cabe destacar la monografía dedicada al estudio de las convulsiones febriles, un tema del máximo interés para todos los pediatras[16], así como la contribución en aspectos fundamentales del manejo de las crisis epilépticas[17-19]. Por lo que respecta a la genética de la epilepsia, su conocimiento se halla en plena expansión en el momento actual, especialmente gracias a la aplicación de técnicas de secuenciación masiva en paralelo a nivel de exoma o de genoma completo. Ciertos cuadros clínicos de muy baja frecuencia pero extrema gravedad, ejemplificados por las encefalopatías epilépticas del lactante, son ahora susceptibles de estudio genético molecular aún en ausencia de biomarcadores que puedan dirigir el análisis mutacional hacia un determinado gen o grupo de genes candidatos. Una nueva forma de encefalopatía epiléptica, asociada a hallazgos neuroradiológicos típicos y mutaciones en *SZT2*, un gen previamente no relacionado con patología humana, ha sido descrita recientemente con la colaboración de nuestro grupo[20]. En cuanto a encefalopatías epilépticas no genéticas destaca la descripción de un paciente con una forma adquirida post-trasplante tras encefalitis límbica por HHV6[21].

El trabajo en el laboratorio de nuestro grupo ha permitido, asimismo, identificar mutaciones en pacientes con discinesias paroxísticas, cuadros episódicos que a menudo se asocian a epilepsia. Se han estudiado casos familiares y esporádicos de discinesia paroxística cinesigénica, tanto mediante análisis de ligamiento[1] como cribado de mutaciones del gen *PRRT2* (Vila-Pueyo et al en preparación). En la variante no cinesigénica se describieron familias con mutaciones en *PNKD* y respuesta al levetiracetam[22]. Asimismo, se encontraron mutaciones en *SLC2A1*, el gen que codifica el trasportador de glucosa cerebral en pacientes con fenotipo mixto paroxístico que incluye crisis de ausencia, discinesia precipitada por el ejercicio, migraña y calambre del escribiente[23]. Se han detectado mutaciones en *ATP1A3*, en la hemiplejia alternante de la infancia, habiendo señalado la preponderancia de la mutación recurrente p.Gly947Arg en población española (Vila-Pueyo et al, en preparación). El interés por los movimientos involuntarios ya se reflejaba en la constatación de la eficacia de la carbamazepina en el tratamiento de la corea postinfecciosa, posiblemente la primera publicación de relieve internacional del grupo[24].

En la hiperekplexia, un trastorno resultante de la disfunción en la sinapsis glicinérgica, en general del receptor post-sináptico (subunidad codificada por *GLR1A*), nuestro grupo ha colaborado en la descripción de mutaciones en *SLC6A5*, lo cual muestra la participación de los transportadores presinápticos en la patogenia de la enfermedad[25]. Dicho fenotipo puede, además, ser la forma de presentación del déficit de cofactor molibdeno neonatal[26].

ENFERMEDADES NEUROMUSCULARES PEDIÁTRICAS

Las enfermedades neuromusculares (ENM) comprenden todas aquellas patologías que afectan a la unidad motora. La mayoría de las ENM que se inician en la edad pediátrica son de origen hereditario, de difícil diagnóstico por su gran heterogeneidad fenotípica y genotípica, de complejo manejo y, en general, de mal pronóstico, debido a la ausencia de tratamiento curativo para la mayoría de ellas. Por todo ello, su abordaje únicamente se puede llevar a cabo desde un centro terciario como el nuestro que permite un manejo multidisciplinar de las diversas manifestaciones clínicas, que a menudo son específicas de los diferentes grupos etarios. Idóneamente, y es esta la dirección en la que trabaja el servicio, debe tratarse de centros con experiencia en ensayos clínicos y con actividad en investigación traslacional, capaces de aplicar nuevas terapias y colaborar en su diseño. Una contribución del grupo, efectuada a partir del conocimiento clínico de las ENM, fue la concepción de que los trastornos oromotores son signo clínico primordial de un espectro de enfermedades que agrupa desde malformaciones corticales o troncoencefálicas a trastornos madurativos o las propias ENM[27]. Así se refleja en la segunda edición del principal libro de texto americano sobre ENM pediátricas, donde MRQ es autor de un capítulo de nuevo cuño sobre trastornos oromotores[28].

En relación con la investigación en el campo de las ENM, MRQ centró su actividad en el estudio de los fenómenos de necrosis y regeneración muscular que acontecen en las distrofias musculares, tomando como modelo básico la enfermedad de Duchenne. Los resultados obtenidos han permitido establecer los estadios críticos de la enfermedad en el ratón *mdx*, que es el modelo más usado para estudiar esta enfermedad[29,30] y han contribuido a la identificación del papel del activador del plasminógeno uroquinasa (UPA) en la regeneración muscular y en la severidad del fenotipo distrófico del modelo murino[31,32]. El análisis de la expresión secuencial de genes relevantes en el proceso de necrosis-regeneración mediante captura y microdisección por láser ha permitido el establecimiento de la correlación histológico-molecular de cada una de las fases que acontecen en este proceso[33], y el estudio de la expresión génica diferencial en los puntos críticos de la enfermedad en el modelo murino de distrofinopatia y en el músculo de pacientes con distrofia muscular de Duchenne mediante análisis por *microarrays* ha permitido poner en evidencia que la mayoria de genes sobre-expresados en el músculo distrófico están relaciona-

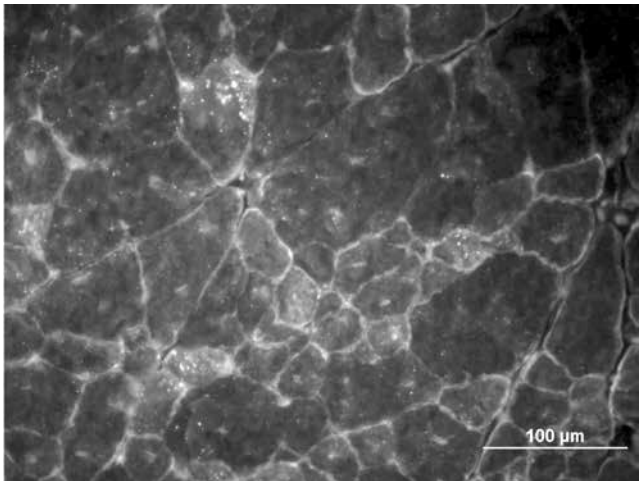

FIGURA 2. Inmunofluorescencia que muestra la expresión de desmina (rojo) y P450 aromatasa (verde), la enzima responsable de la biosíntesis de estrógenos, en el músculo gastrocnemio del ratón mdx, deficiente en distrofina. Azul: tinción nuclear (DAPI).

dos con los fenómenos de adhesión y mantenimiento de la integridad de la fibra muscular[34].

En los últimos años, FMC ha iniciado un proyecto dirigido a identificar la contribución y los mecanismos de acción de los estrógenos en la diferenciación miogénica y el uso de moduladores selectivos de sus receptores como estrategia terapéutica en las distrofias musculares (Fig. 2). Desde el año 2007, el grupo colabora en un proyecto multicéntrico cuyo objetivo es la identificación de nuevas dianas terapéuticas para la atrofia muscular espinal. Finalmente, en los últimos dos años se ha iniciado un proyecto destinado a descubrir las causas genéticas de las miopatías hereditarias de difícil diagnóstico por el elevado número de genes candidatos, utilizando la nueva tecnología de captura de exoma y secuenciación de nueva generación. Este proyecto ha permitido hasta el momento el correcto diagnóstico de varios casos con fenotipos complejos (Munell et al, en preparación). La colaboración con la unidad de neuroradiología para profundizar en la utilidad resonancia magnética en la caracterización de los patrones de ENM de base genética es otra de las prioridades dentro de esta línea.

ENFERMEDADES NEUROMETABÓLICAS

La sección de Errores Congénitos del Metabolismo (ECM), dirigida por MdT, se encuentra integrada dentro del Servicio de Neurología y atiende a pacientes afectos de diferentes patologías tanto del metabolismo intermediario como de las organelas. Nuestro centro ofrece una cartera de servicios capaz de establecer el diagnóstico y tratamiento de la mayoría de ECM, con laboratorios especializados en las distintas pruebas bioquímicas, enzimáticas (enzimas lisosomales y complejos cadena respiratoria mitocondrial) y genéticas, experiencia en tratamientos de alta complejidad,

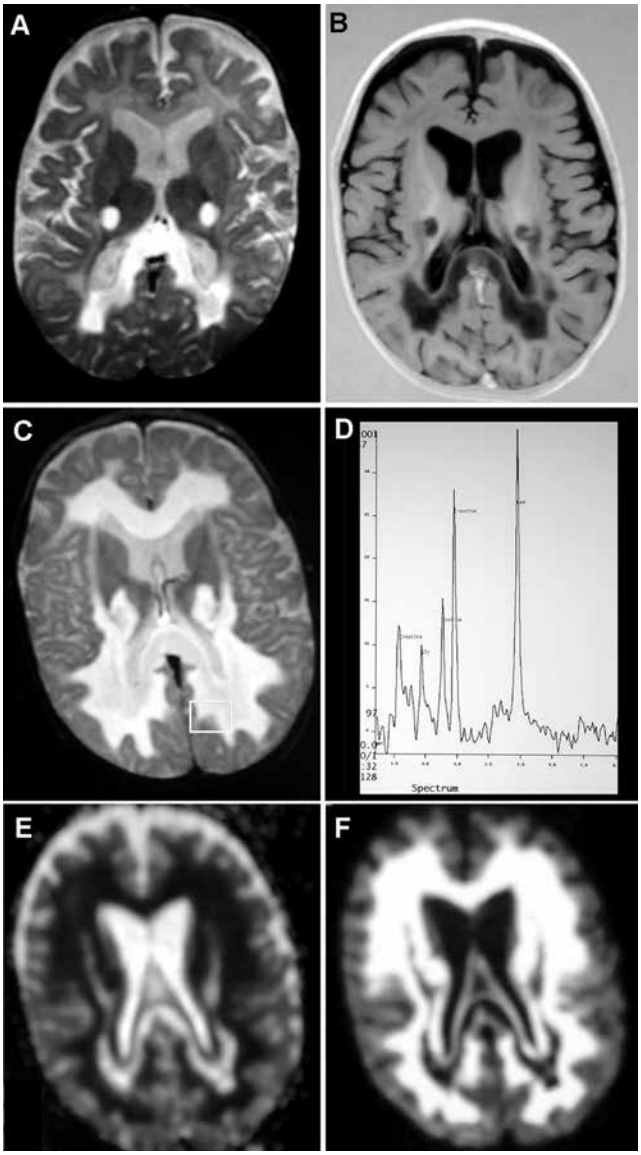

FIGURA 3. Leucoencefalopatía vacuolizante con hiperglicinemia. RM craneal potenciada en T2 de un paciente fallecido a los 14 meses con encefalopatía progresiva e hipertensión pulmonar. Las imágenes A) y B) muestran alteración de señal bilateral, simétrica, confluente y con preservación de fibras U en sustancia blanca de regiones temporales, occipitales, cuerpo calloso y cápsulas internas en T1 y T2. Una segunda RM objetiva la progresión de las lesiones a la cápsula externa y lóbulos frontales (C). La espectrospopia muestra el pico de glicina (D) y las secuencias en DI (E) y ADC (F) surgieren desmielinización con áreas necróticas.

transplante de órganos y una atención multidisciplinar coordinada de todos los diferentes especialistas involucrados.

En 2006 la descripción inicial de unos pacientes afectos de leucodistrofia con hiperglicinemia e hipertensión pulmonar[35] permitió años más tarde y tras el estudio y seguimiento de nuevos pacientes el descubrimiento de una nueva enfermedad metabólica mitocondrial relacionada con la incorporación defectuosa de grupos Fe-Su a las proteínas

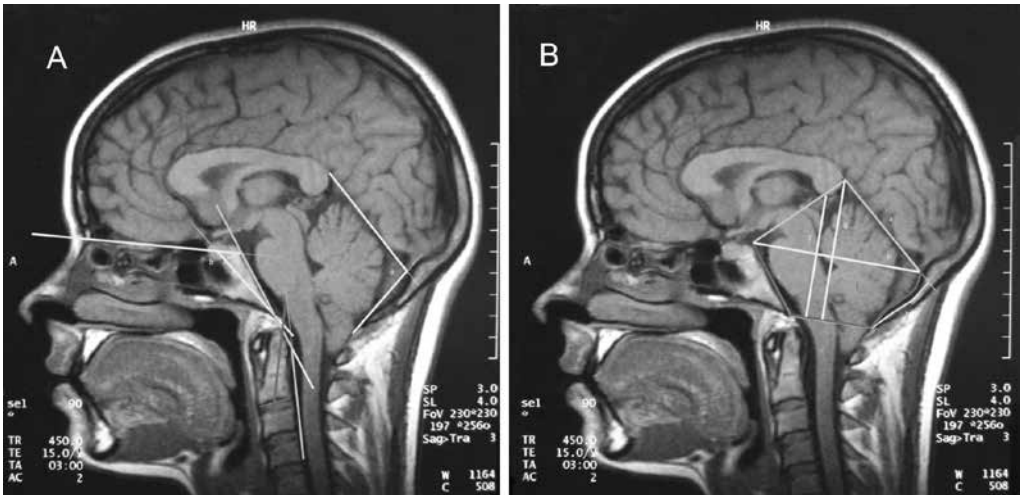

FIGURA 4. Optimización del diagnóstico neuroradiológico de la malformación de Chiari tipo I. Esquema de las medidas angulares (A) y de dimensiones de la fosa posterior (B) utilizadas en el análisis morfométrico de la fosa posterior craneal.

por mutaciones en NFU1[36]. El grupo ha participado, asimismo, en la definición de las características clínicas asociadas a mutaciones en TMEM 70 en pacientes con aciduria metilglutacónica[37] o en la ampliación del fenotipo clínico del síndrome de Leigh[38].

Las enfermedades lisosomales son una de las áreas de mayor desarrollo en la unidad con la posibilidad de establecer diagnóstico enzimático en el propio centro, así como administrar tratamientos enzimáticos sustitutivos o transplante de médula ósea cuando está indicado. Asimismo, existe una amplia participación en diferentes registros, grupos de expertos y líneas de investigación en este campo[39].

Desde febrero de 2013, el servicio es uno de los dos centros de referencia para la ampliación del programa de cribado neonatal a 20 ECM en Cataluña.

TRASTORNOS DEL DESARROLLO

Otro de los fenotipos clínicos que puede considerarse descrito, o al menos sistematizado, inicialmente por el grupo es el de la disgenesia troncoencefálica, tal como describieron Roig y colaboradores en 2003[40] en relación con la presentación clínica neonatal de afectación de diversos pares craneales e hipotonía congénita. Pese a tratarse de un síndrome con múltiples causas, su reconocimiento en el período neonatal[41] permite un pronóstico más preciso y el necesario abordaje multidisciplinario de estos pacientes.

La malformación de Chiari tipo I es una anomalía del mesodermo paraxial que ocasiona no pocos síntomas neurológicos como resultado de la dismorfia e hipoplasia de la fosa posterior craneal y la unión cráneocervical. Su etiopatogenia es en gran parte desconocida. Nuestro grupo ha realizado el primer estudio de asociación en esta patología habiendo identificado diversos genes de susceptibilidad[42]; asimismo, ha propuesto un modelo de análisis morfométrico de neuroimagen (Fig. 4) que puede mejorar notablemente la sensibilidad y especificidad de los criterios diagnósticos actuales[43].

Otra patología del desarrollo que ha centrado el interés clínico y de la cual se efectúa el diagnóstico molecular en nuestro laboratorio es la esclerosis tuberosa. La enorme variabilidad en su expresión clínica ha sido objeto de diversos trabajos liderados por SBG[44-47]. El servicio participa activamente en un registro internacional encaminado al mejor conocimiento de la historia natural, manifestaciones clínicas y tratamientos de la enfermedad. Un área de interés específico dentro de dicha línea es el estudio de pacientes sin mutaciones identificadas con los métodos actuales, así como las formas de expresión restringida a uno o pocos tejidos.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen la inestimable aportación de todos los investigadores clínicos y básicos del grupo, especialmente de Thaís Armangué, Marina Flotats, Laura Monlleó, Ester Cuenca, Roser Corominas, Mario Marotta, Aintzane Urbizu, Marta Vila y Silvia Ferrer, así como el soporte recibido de la Agència de Gestío d'Ajuts Universitaris i de Recerca (AGAUR), SGR2009/0078.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cuenca-Leon E, Cormand B, Thomson T, et al. Paroxysmal kinesigenic dyskinesia and generalized seizures: clinical and genetic analysis in a Spanish pedigree. Neuropediatrics. 2002; 33: 288-93.
2. Cuenca-León E, Corominas R, Montfort M, et al. Familial hemiplegic migraine: linkage to chromosome 14q32 in a Spanish kindred. Neurogenetics. 2009; 10: 191-8.
3. Corominas R, Ribasés M, Cuenca-León E, et al. Lack of association of hormone receptor polymorphisms with migraine. Eur J Neurol. 2009; 16: 413-5.
4. Corominas R, Ribasés M, Cuenca-León E, et al. Contribution of syntaxin 1A to the genetic susceptibility to migraine: a case-control association study in the Spanish population. Neurosci Lett. 2009; 455: 105-9.

5. Carreño O, Corominas R, Fernández-Morales J, et al. SNP variants within the vanilloid TRPV1 and TRPV3 receptor genes are associated with migraine in the Spanish population. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2012; 159B: 94-103.
6. Corominas R, Ribases M, Camiña M, et al. Two-stage case-control association study of dopamine-related genes and migraine. BMC Med Genet. 2009; 10: 95.
7. Corominas R, Sobrido MJ, Ribasés M, et al. Association study of the serotoninergic system in migraine in the Spanish population. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2010; 153B: 177-84.
8. Freilinger T, Anttila V, de Vries B, et al. Genome-wide association analysis identifies susceptibility loci for migraine without aura. Nat Genet. 2012; 44: 777-82.
9. Cuenca-León E, Corominas R, Fernàndez-Castillo N, et al. Genetic analysis of 27 Spanish patients with hemiplegic migraine, basilar-type migraine and childhood periodic syndromes. Cephalalgia 2008; 28: 1039-47.
10. Vila-Pueyo M, Gené GG, Flotats-Bastardes M, et al. A loss-of-function CACNA1A mutation causing benign paroxysmal torticollis of infancy. Eur J Pediatr Neurol. 2013 [En prensa].
11. Carreño O, García-Silva MT, García-Campos O, et al. Acute striatal necrosis in hemiplegic migraine with de novo CACNA1A mutation. Headache. 2011; 51: 1542-6.
12. Carreño O, Corominas R, Serra SA, et al. Screening of CACNA1A and ATP1A2 genes in hemiplegic migraine: Clinical, genetic and functional studies. Molecular Genetics & Genomic Medicine 2013 [En prensa].
13. Serra SA, Fernàndez-Castillo N, Macaya A, et al. The hemiplegic migraine-associated Y1245C mutation in CACNA1A results in a gain of channel function due to its effect on the voltage sensor and G-protein-mediated inhibition. Pflugers Arch. 2009; 458: 489-502.
14. Cuenca-León E, Banchs I, Serra SA, et al. Late-onset episodic ataxia type 2 associated with a novel loss-of-function mutation in the CACNA1A gene. J Neurol Sci. 2009; 280: 10-4.
15. Serra SA, Cuenca-León E, Llobet A, et al. A mutation in the first intracellular loop of CACNA1A prevents P/Q channel modulation by SNARE proteins and lowers exocytosis. Proc Natl Acad Sci U S A. 2010; 107: 1672-7.
16. Roig-Quilis M. Origen y consecuencias de las convulsiones febriles. Barcelona; Viguera; 2010.
17. Raspall-Chaure M, Neville BG, Scott RC. The medical management of the epilepsies in children: conceptual and practical considerations. Lancet Neurol. 2008; 7: 57-69.
18. Raspall-Chaure M, Chin RF, Neville BG, et al. The epidemiology of convulsive status epilepticus in children: a critical review. Epilepsia. 2007; 48: 1652-63.
19. Raspall-Chaure M, Chin RF, Neville BG, et al. Outcome of paediatric convulsive status epilepticus: a systematic review. Lancet Neurol. 2006; 5: 769-79.
20. Basel-Vnagaite L, Hershkovitz T, Heyman E, et al. Biallelic SZT2 Mutations Cause Infantile Encephalopathy with Epilepsy and Dysmorphic Corpus Callosum. Am J Hum Genet. 2013, en prensa.
21. Raspall-Chaure M, Armangué T, Elorza I, et al. Epileptic encephalopathy after HHV6 post-transplant acute limbic encephalitis in children: Confirmation of a new epilepsy syndrome. Epilepsy Res. 2013; 105: 419-22.
22. Pons R, Cuenca-León E, Miravet E, et al. Paroxysmal non-kinesigenic dyskinesia due to a PNKD recurrent mutation: report of two Southern European families. Eur J Paediatr Neurol. 2012; 16: 86-9.
23. Urbizu A, Cuenca-León E, Raspall-Chaure M, et al. Paroxysmal exercise-induced dyskinesia, writer's cramp, migraine with aura and absence epilepsy in twin brothers with a novel SLC2A1 missense mutation. J Neurol Sci. 2010; 295: 110-3.
24. Roig M, Montserrat L, Gallart A. Carbamazepine: an alternative drug for the treatment of nonhereditary chorea. Pediatrics. 1988; 82: 492-5.
25. Carta E, Chung SK, James VM, et al. Mutations in the GlyT2 gene (SLC6A5) are a second major cause of startle disease. J Biol Chem. 2012; 287: 28975-85.
26. Macaya A, Brunso L, Fernández-Castillo N, et al. Molybdenum cofactor deficiency presenting as neonatal hyperekplexia: a clinical, biochemical and genetic study. Neuropediatrics. 2005; 36: 389-94.
27. Roig-Quilis M, Pennington L. Oromotor disorders in childhood. Barcelona: Viguera; 2011.
28. Roig M. Oromotor dysfunction in neuromuscular disorders. En: Jones HR, De Vivo DC, Darras BT, eds. Neuromuscular disorders of infancy, childhood and adolescence, 2nd Ed. Oxford: Butterworth-Heinemann; 2014 [En prensa].
29. Roig-Quilis M, Roma J, Marotta M, et al. La regeneración tras una inyección intramuscular de glicerol remeda la de los grupos degenerativos-regenerativos del ratón mdx. Rev Neurol. 2004; 38: 1101-8.
30. Roig M, Roma J, Fargas A, et al. Longitudinal pathologic study of the gastrocnemius muscle group in mdx mice. Acta Neuropathol. 2004; 107: 27-34.
31. Lluís F, Roma J, Suelves M, et al. Urokinase-dependent plasminogen activation is required for efficient skeletal muscle regeneration in vivo. Blood. 2001; 97: 1703-11.
32. Suelves M, Vidal B, Serrano AL, et al. uPA deficiency exacerbates muscular dystrophy in MDX mice. J Cell Biol. 2007; 178: 1039-51.
33. Marotta M, Sarria Y, Ruiz-Roig C, et al. Laser microdissection-based expression analysis of key genes involved in muscle regeneration in mdx mice. Neuromuscul Disord. 2007; 17: 707-18.
34. Marotta M, Ruiz-Roig C, Sarria Y, et al. Muscle genome-wide expression profiling during disease evolution in mdx mice. Physiol Genomics. 2009; 37: 119-32.
35. del Toro M, Arranz JA, Macaya A, et al. Progressive vacuolating glycine leukoencephalopathy with pulmonary hypertension. Ann Neurol. 2006; 60: 148-52.
36. Navarro-Sastre A, Tort F, Stehling O, et al. A fatal mitochondrial disease is associated with defective NFU1 function in the maturation of a subset of mitochondrial Fe-S proteins. Am J Hum Genet. 2011; 89: 656-67.
37. Tort F, Del Toro M, Lissens W, et al. Screening for nuclear genetic defects in the ATP synthase-associated genes TMEM70, ATP12 and ATP5E in patients with 3-methylglutaconic aciduria. Clin Genet. 2011; 80: 297-30038.
38. Monlleo-Neila L, Del Toro M, Bornstein B, et al. Leigh syndrome and the mitochondrial m.13513G>A mutation: expanding the clinical spectrum. J Child Neurol. 2013; 28: 1531-1534.

39. Pajares S, Alcalde C, Couce ML, et al. Molecular analysis of mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A) in Spain. Mol Genet Metab. 2012; 106: 196-201.
40. Roig M, Gratacòs M, Vazquez E, et al. Brainstem dysgenesis: report of five patients with congenital hypotonia, multiple cranial nerve involvement, and ocular motor apraxia. Dev Med Child Neurol. 2003; 45: 489-93.
41. Castilla-Fernández Y, Boix H, Macaya A, et al. Brainstem dysgenesis during the neonatal period: diagnosis and management. J Perinat Med. 2013; 41: 445-53.
42. Urbizu A, Toma C, Poca MA, et al. Chiari malformation type I: a case-control association study of 58 developmental genes. PLoS One. 2013; 8: e57241.
43. Urbizu A, Poca MA, Vidal X, et al. MRI-based morphometric analysis of posterior cranial fossa in the diagnosis of Chiari malformation type I. J Neuroimaging. 2013; Jan 16. doi: 10.1111/jon.12007 [En prensa].
44. Boronat S, Newberry P, Mehan W, et al. Klüver-Bucy syndrome after unilateral frontotemporal resection in a child with tuberous sclerosis. Childs Nerv Syst. 2013; 29: 1391-4.
45. Boronat S, Van Eeghen AM, Shinnick J, et al. Stressor-related disorders in tuberous sclerosis. Ann Clin Psychiatry 2013 Aug 1; 25: E1-E7 [En prensa].
46. Boronat S, Shaaya EA, Auladell M, et al. Intracranial arteriopathy in tuberous sclerosis complex. J Child Neurol 2013 [En prensa].
47. Boronat S, Shaaya EA, Doherty C, et al. Tuberous sclerosis complex without tubers and subependymal nodules: a phenotype-genotype study. ClinGenet, 2013 Jul 31. doi: 10.1111/cge.12245 [En prensa].

NOVIEMBRE/DICIEMBRE 2013

Del 6 al 9 de noviembre de 2013
The Fetus & Newborn
Washington, DC, Estados Unidos

Del 7 al 8 de noviembre de 2013
22nd Annual Amazing Newborns Conference, Little Bugs, Big Hearts: Infectious Diseases of the Newborn and Congenital Heart Disease
Albuquerque, Estados Unidos

Del 7 al 8 de noviembre de 2013
V Congreso Internacional de la Fundación Síndrome de West
Madrid

Del 7 al 9 de noviembre de 2013
The 4th Emirates Cardiac Society Congress and
The 1st Pediatric Cardiology Meeting
Dubai, Emiratos Arabes Unidos

Del 14 al 16 de noviembre de 2013
10º Congreso de la Sociedad Española de Reumatología Pediátrica
Granada

Del 14 al 16 de noviembre de 2013
IX Curso Internacional de Dermatología Pediátrica
Córdoba

15 de noviembre de 2013
3º Encuentro Nacional de Epidemiología Pediátrica
Buenos Aires, Argentina

Del 21 al 22 de noviembre de 2013
13th National Conference: Autism Today: Winter Meeting
Manchester, Reino Unido

Del 21 al 23 de noviembre de 2013
2nd Dubai Pediatric Dermatology Conference
Dubai, Emiratos Arabes Unidos

Del 21 al 22 de noviembre de 2013
13th National conference: Autism Today: Winter Meeting
Manchester, Reino Unido

Del 21 al 23 de noviembre de 2013
2nd Dubai Pediatric Dermatology Conference
Dubai, Emiratos Arabes Unidos

30 de noviembre de 2013
Symposium Nacional de Alergología Infantil
Cádiz

Del 5 al 6 de diciembre de 2013
IX Curso Internacional Urología Pediátrica
Santiago de Chile, Chile

Del 9 al 15 de diciembre de 2013
Congreso Nacional: Materno-Infantil/Médico-Quirúrgico y 1er Taller de Ofimática y Computación en Salud
Quito, Ecuador

10 de diciembre de 2013
IV Curso de Ginecología Infanto juvenil: Salud vulvo vaginal en la infancia y adolescencia
Bilbao

Del 14 al 17 de enero de 2014
Primer Congreso Latinoamericano sobre niñez y Políticas públicas
Santiago de Chile, Chile

Del 23 al 24 de enero de 2014
V Workshop Probióticos, Prebióticos y Salud: Evidencia Científica
Valencia

Del 12 al 13 de febrero de 2014
3rd Pediatric Infectous Disease Update
Jeddah, Arabia Saudí

Agradecimiento a jueces

Durante el año 2013, además de los miembros de los Consejos Editorial y de Redacción, han colaborado en la revisión de los trabajos enviados a la Revista los siguientes doctores:

J.L. Castañer
P. García-Miguel
R. Guerrero
J.M. Indiano
M.S. Maldonado
A. Martínez Rubio
E. Otheo
P. Ros
L. Sierrasesúmaga

Índice de autores

Volumen 69/2013

A
Abadal Villayandre J.M., 114
Abella R., 336
Albisu M.A., 286
Aldana Tabuenca A., 85
Alonso Melgar A., 27
Alonso Sanz M., 100, 125
Alvarado Ortega F., 13
Álvarez E., 108
Álvarez M., 293
Álvarez-Coca J., 216
Álvarez Rojas E., 132
Aparicio Abiol P., 27, 57
Apodaca Saracho A., 227
Arcas J., 47
Argente Oliver J., 175, 177
Ariceta G., 306
Asensio M., 277
Audí L., 286
Ayerza Casas A., 94

B
Balcells J., 336
Baño Rodrigo A., 212
Bernal N., 135
Bistuer B., 330
Boronat Guerrero S., 345
Boronat M., 330
Bouthelier Moreno M., 85
Broto J., 277
Bueno J., 277

C
Calderón Llopis B., 13
Campos A., 286, 330
Carrascosa Lezcano A., 264, 275, 286, 293, 330
Casado Flores J., 189
Casaldàliga J., 341
Castillo Salinas F., 312
Chocron S 306
Clemente M., 286
Cobas Gamallo J., 5
Coca Pérez A., 132
Coca A., 108
Crespo Hervás D., 248, 253
Curcoy Barcenilla A.I., 227

D
De Blas Zapata A., 132
De Carlos J.C., 111
De Juan Martín F., 85
De Mir Messa I., 319
Del Caño Castillo M.C., 69, 89
Del Toro Riera M., 345
Delgado Domínguez M.A., 13
Delgado Peña Y.P., 319
Díaz de Heredia Rubio C., 324
Dolader P., 330
Dorao Martínez-Romillo P., 13

E
Enes P., 108
Espinosa Román L., 27
Ezzedine M., 277
Fábregas A., 330
Fernández Camblor C., 27
Fernández-Cáncio M., 286
Fernández Doblas J., 336
Fernández-Obispo M., 306
Figueras C., 300

G
Gadner R., 277
Galé Ansó I., 85
Gallego Melcón S., 324
Galparsoro Arrate J.M., 106
García Alba J., 79
García-Guereta L., 51
García Lasheras C., 94
García Matas G., 231
García Meseguer M.C., 27
García-Miguel García-Rosado P., 37
García Pérez J., 79, 114
García Salido A., 189
García Teresa M.A., 189
Garraus M., 238
Gartner S., 319
Gil Juanmiquel L., 336
Giné C., 277
Goded Rambaud F., 13
Gómez Cámara O., 85
Gómez Zamora A., 13
González Abad M.J., 100, 125, 138
González Álvarez M.I., 216
González Carretero A., 235
González Casado I., 42
González Hachero J., 231
González Trujillos B., 138
Graell Berna M., 195
Guillén G 277
Gussinyé M., 286
Gutiérrez-Larraya F., 51

H
Hervás J., 111
Huesca Melón J.M., 114

I
Iglesias Bouzas M.I., 189

J
Jara Vega P., 20

L
Laín A., 277
Lara E., 306

Leis Trabazo R., 261
Llorens Salvador R., 135, 163
Lloret J., 277
López Neyra A., 216
López Santamaría M., 20
Luaces Cubells C., 227

M
Macaya Ruiz A., 345
Madero López L., 187
Madrid A., 306
Maldonado Regalado M.S., 140, 155
Martín I., 238
Martín J.A., 277
Martín-Nalda A., 300
Martínez-Bermejo A., 47
Martínez de Azagra A., 189
Martínez Gómez M.J., 205
Melgosa Hijosa M., 27
Menéndez Suso J.J., 13
Miserachs M., 293
Molino J.A., 277
Morandé Lavin G., 195
Moreno Flores A., 163
Moreno Galdó A., 319
Moreno A., 135
Moro Serrano M., 62
Moya Benavent M., 259
Munell Casadesús F., 345
Muñoz López F., 74
Muñoz Villa A., 248, 253
Muñoz M., 306

N
Navarro Torres M., 5, 27
Nieto Moro M., 189
Nieto J.L., 306

O
Odriozola Grijalba M., 85
Oliva Senovilla P., 13
Olivares López J.L., 94
Omeñaca Terés F., 8
Ortega J., 293
Ortells Abuye N., 69, 89
Ortiz Madinaveitia S., 106

P
Pascual-Pascual S.I., 47
Pedrón Giner C., 209
Peiró J.L., 277
Peña Busto A., 106
Pérez-Caballero Macarrón C., 108, 132
Peña Carrión A., 27
Pérez Rodríguez J., 8
Pérez Rodríguez M.J., 235
Plaza López de Sabando D., 37
Portellano Pérez J.A., 79
Prada Belver F.A., 114
Prieto Bozano G., 33
Pujol Jover M., 336

Q
Quero Jiménez J., 8
Quintero J., 293

R
Raspall Chaure M., 345
Recio Pascual V., 106
Redecillas S., 293
Reina J., 111
Ribes González M., 94
Riera E., 111
Risquete García R., 231
Rodríguez Guerineau L., 227
Roig Quilis M., 345
Romero Andújar F., 216
Romero Cachaza J., 231
Romero Gil R., 106
Romero Nieto I., 231
Rovira Amigo S., 319
Royo G., 277
Rubio Aparicio P.M., 37

S
Samper Villagrasa P., 94
Sánchez Calderón A., 235
Sánchez Muro J.M., 264
Sánchez Rodríguez S., 163
Sánchez de Toledo Codina J., 324, 336
Sanz Santiago V., 216
Schuffelman Gutiérrez C., 13
Segarra O., 293
Sequeiros González A., 216
Serrano A., 189
Serrano Madrid M.L., 106
Sierrasesúmaga L., 238
Soler-Palacín P., 300

T
Tamariz-Martel Moreno A., 212
Tendero Gormaz A., 47
Terol Barrero P., 231
Tirado Requero P., 47
Tobeña M., 330
Tojo Sierra R., 261
Torrent Vernetta A., 319
Trenchs Sainz de la Maza V., 227

V
Valdivielso Serna A., 189
Vázquez Martínez J.L., 108, 132
Velázquez Fragua R., 47
Verdú Sánchez C., 13
Vicens-Calvet E., 286
Vilalta R., 306
Villa Asensi J.R., 216
Villagrá F., 51
Villarejo Ortega F., 198

Y
Yeste Fernández D., 264, 286

Índice de materias

Volumen 69/2013

A
Acreditación, 42
Activación hemisférica, 79
Alteración del nivel de conciencia, 108
Alteraciones de la conducta alimentaria, 209
Anomalías vasculares pediátricas, 277
Antibioterapia, 140
Apendicitis aguda, 100
Arritmia, 94
Arteria cerebral media, 79
Artritis séptica, 138
Asistencia ventricular, 51, 336
Asma, 74, 216
Atención centrada en la familia, 8
Atención enfermo neurológico, 47
Atresia pilórica, 135

B
Bradicardia, 94
Bronquitis, 74

C
Calcio, 312
Cáncer infantil, 37, 140, 324
Cardiología fetal, 51
Cardiología pediátrica, 51, 212
Cardiopatías congénitas, 51, 341
Cardiopatías congénitas del adulto, 51, 341
Cateterismo cardíaco, 51
Centro de referencia, 20, 27, 42
Cirugía cardiaca, 336
Cirugía cardíaca infantil, 51
Cirugía de la vía aérea, 277
Cirugía digestiva, 277
Cirugía fetal, 277
Cirugía mínimamente invasiva, 277
Cirugía neonatal, 277
Cirugía oncológica, 277
Cirugía Pediátrica, 277
Cirugía robótica, 277
Craneosinóstosis, 198
Crecimiento normal y patológico, 177
CSUR, 47
Cuidados Intensivos Pediátricos, 13, 189

D
Deficiencia de GH, 286
Deporte, 212
Diabetes, 177
Diálisis, 27
Doppler transcraneal, 79

E
ECMO, 336
Edad ósea, 114
Edema cerebral vasogénico, 108
Endocrinología pediátrica, 42, 177
Enfermedad celíaca, 205
Enfermedad de Kawasaki, 330
Enfermedad hepática crónica, 20
Enfermedad inflamatoria intestinal, 205
Enfermedad mínima residual, 324
Enfermedad por reflujo gastroesofágico, 163
Enfermedad renal crónica, 27
Enfermedades metabólicas, 209
Enfermedades minoritarias, 345
Enfermedades neuropediátricas graves, 47
Enfermedades raras, 47
Enterocolitis necrotizante, 106
Epidemiología, 125
Epilepsia, 198
Equipos multidisciplinarios, 47
Estímulos secretores de GH, 286
Extrasístoles, 94

F
Fármacos, 69
Fibrosis quística, 212, 216, 319
Fósforo, 312
Fracaso intestinal, 33

G
Gases tóxicos, 89
Gastroenteritis aguda, 125
Gastroenterología, 205
Glicerolfosfato sódico, 312
Granulopoyesis, 155
Grupo *Bacteroides fragilis*, 100

H
Helicobacter pylori, 205
Hemangiomas, 212
Hematología, 187
Hematología pediátrica, 37

Hemocultivos, 138
Hepatología, 20
Hidrocefalia, 198
Hipertensión pulmonar, 319
Hipoplasia vena cava, 132
Hormonas, 177
Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, 175-220
Hospital Universitario La Paz, 5-60
Hospital Universitario Vall d'Hebron, 275-352
Humanización, 57

I
Infección, 140
Infección por VIH, 300
Inmunodeficiencias primarias, 300
Insuficiencia hepática aguda en Pediatría, 293
Intoxicación por monóxido de carbono, 89
Intoxicaciones, 69

K
Kala azar, 85

L
Lateralización hemisférica, 79
Leishmaniasis, 85
Lenguaje, 79
Leucoencefalopatía, 108

M
Medicina intensiva, 336
Memoria, 20
Menores de edad, 114
Métodos de imagen, 114

N
Nefrología Pediátrica, 306
Neumatosis intestinal, 106
Neumología pediátrica, 216
Neumonía, 111
Neumopatías intersticiales, 319
Neurocirugía, 198
Neurología pediátrica, 345
Neuropediatría, 47
Neutrófilos, 155
Neutropenia, 140
Neutropenias adquiridas, 155
Neutropenias congénitas, 155
Niños críticos, 189
Nutricion infantil, 209
Nutrición parenteral, 312
Nutrición parenteral domiciliaria, 33

O
Objetivos asistenciales y de investigación, 8
Obstrucción gástrica, 135
Oncología pediátrica, 37
Oncología, 187
Oxigenación hiperbárica, 89

P
Patología infecciosa, 300
Psicología, 195
Psiquiatría, 195

R
Recién nacido, 312
Reflujo gastroesofágico, 163
Rehabilitación intestinal, 33
Retraso crónico de crecimiento, 286
Rinitis, 74
Rotavirus, 125

S
SAHS, 216
Sensibilidad antibiótica, 100
Síndrome de distrés respiratorio agudo, 111
Síndrome de Down, 79
Síndrome nefrótico córtico-resistente, 27
Síndromes neurológicos, 345
Sinusitis alérgica, 74
Sinusitis infecciosa, 74
Soporte artificial domiciliario, 209
Subespecialidades pediátricas, 42

T
Talla baja armónica, 286
Taquicardia paroxística, 94
Taquicardia, 94
Técnicas especiales, 13
Test de aclaramiento de verde de indocianina, 293
Test de sifonaje, 163
Trasplante cardiaco, 51, 336
Trasplante de hígado, 20, 293
Trasplante de progenitores hematopoyéticos, 37
Trasplante hematopoyético, 187
Trasplante intestinal, 33
Trasplante pulmonar, 319, 336
Trasplante renal, 27
Trasplantes de órganos sólidos, 277
Trastornos de la alimentación, 195
Trastornos del comportamiento alimentario, 212
Trastornos psicosomáticos, 195
Tratamiento con inmunoglobulinas, 330
Traumatismos, 277
Trombosis venosa profunda, 132
Tumores del sistema nervioso central, 198
Tumores embrionarios, 324

U
UCIP, 189
Unidades neonatales, 8
Urología pediátrica, 277

V
Varicela, 111
Vasculitis sistémica, 330
Vías de señalización, 324

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

NORMAS DE PUBLICACIÓN

La Revista constará de las siguientes Secciones:

PUESTA AL DÍA

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

REVISIÓN

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

CARTAS AL DIRECTOR

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

ORIGINALES

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

Los originales constarán de los siguientes apartados:

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

Se aportará un resumen, en español y en inglés, suficientemente informativo, de una extensión no superior a 200 palabras. Asimismo, se incluirán al final las palabras clave, también en español e inglés.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Los autores recibirán 25 separatas gratuitas de sus artículos.

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

NOVEDADES DIAGNÓSTICAS/TERAPÉUTICAS

Breve descripción de nuevos procedimientos diagnósticos o terapéuticos.

COMUNICACIONES BREVES

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

CRÍTICA DE LIBROS

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

OTRAS SECCIONES

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

RESPONSABILIDADES ÉTICAS Y AUTORÍA

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

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

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

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

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

Dr. Arturo Muñoz
Revista Española de Pediatría
Ergon, S.A. Plaça Josep Pallach, 12
08035 Barcelona
e-mail: amvillatv@yahoo.es

Es difícil diagnosticar una mucopolisacaridosis

Mucopolisacaridosis tipo I. Enfermedad de Hurler

F.J. Aguirre Rodríguez
Servicio de Pediatría. Hospital Torrecárdenas. Almería

Antecedentes familiares

Padres consanguíneos 4º grado. G-A-V: 1-0-1. Resto sin interés.

Antecedentes personales

Embarazo: curso normal. Serología TORCH, rubéola negativa. SGB materno negativo, parto: a término 39 semanas de gestación, cesárea por presentación nalgas. Periodo neonatal: peso al nacimiento: 3.600 g, ingresado tras parto por sospecha de displasia de cadera. Inmunizaciones: según calendario. Enfermedades previas: ductus arterioso persistente sin repercusión hemodinámica. Alergias: ninguna conocida. Desarrollo psicomotor: considerado normal.

Motivo de consulta

Lactante de 8 meses con marcada escoliosis dorsal y fenotipo peculiar, en seguimiento por servicio de Traumatología por la existencia de una displasia de cadera que ha precisado tratamiento ortopédico.

Exploración

BEG. Cráneo plagiocefalia. Dismórfias: narinas antevertidas, base nasal ancha, leve hirsutismo. Discromías: manchas mongólicas a nivel lumbar y glúteo. Auscultación: soplo sistólico II/IV cardiopulmonar normal. Abdomen: hepatomegalia de 3 cm. A nivel de tórax se aprecia asimetría, con hemitórax izquierdo a menor altura que derecho, relacionado con importante escoliosis. ORL normal. Pupilas isocóricas y normorreactivas. Pares craneales normales. Leve retracción a nivel de pronosupinación de ambas extremidades superiores (EESS). Tono de extremidades inferiores (EEII) algo aumentado. Reflejos miotáticos normales. Tendencia equina en bipedestación. El examen de la columna vertebral, mostró asimetría a nivel de los hombros, en la línea de la cintura y en la distancia entre flancos y codos. Se encuentra escoliosis dorsal hacia la derecha y lumbar hacia izqda. (Figs. 1 y 2).

Figura 1.

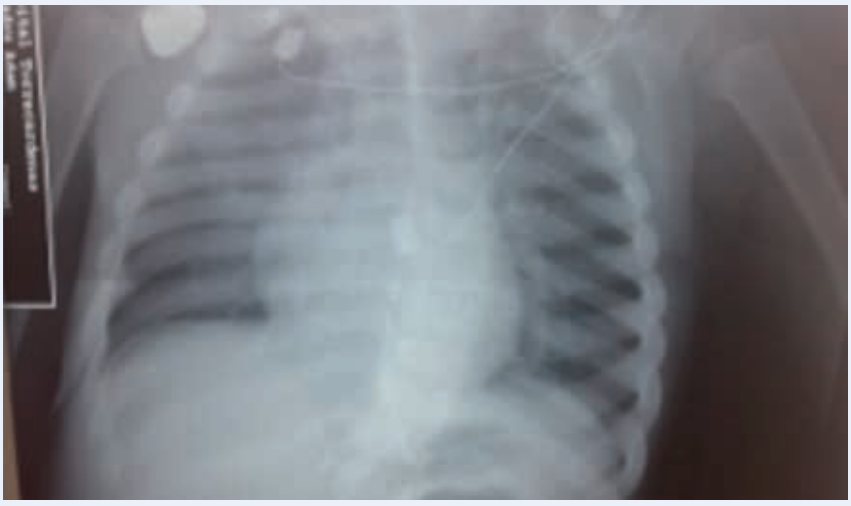

Figura 2.

Figura 3.

Figura 4.

Discusión

En la exploración se aprecian rasgos faciales peculiares, junto con hepatomegalia de 3 cm que, con el trascurso de los meses, se van acentuando, las manos son gruesas, dedos cortos y aumentados de grosor (Figs. 3 y 4). Aparece respiración ruidosa prácticamente desde el nacimiento por lo que, ante el cuadro clínico de dismorfias faciales, retracciones articulares, megalias abdominales y el curso progresivo de la misma, se sospechó una enfermedad por depósito. Previamente se realiza estudio protocolizado para diagnóstico de polimalformaciones, como es el cariotipo alta resolución 46 XY (estudio de los cromosomas con una resolución más alta que la del análisis cromosómico estándar. Los cromosomas están dispuestos de manera tal, que se alargan un poco, por lo que se pueden ver más bandas. Esto permite observar partes más reducidas del cromosoma e identificar, de este modo, anomalías cromosómicas estructurales más pequeñas que no pueden ser vistas en un análisis de rutina) sin alteraciones.

Ante la sospecha de una enfermedad de depósito, se procede a la recogida de orina de 24 horas para estudio de oligosacáridos (OGS) y glucosaminoglicanos (GAG), aparece test de Berry positivo, test de azul de dimetiletil 67,08 (control 2 a 16,50) (ambos son test cuantitativos de glucosaminoglicanos), cromatografía capa fina de GAG (test cualitativo de glucoaminoglicanos) alterado, mostrando unos niveles patológicos de dermatán y heparán sulfato.

Diagnóstico definitivo

Se realiza biopsia de piel para realizar cultivo de fibroblasto, en los cuales se mide la actividad de las diferentes enzimas lisosomales, apareciendo una deficiencia de α-L-iduronidasa.

Se establece el diagnóstico definitivo de mucopolisacaridosis I o enfermedad de Hurler.

Tratamiento

Inicia tratamiento enzimático sustitutivo con Laronidasa (Aldurazyme). La administración intravenosa de la enzima deficiente se realiza una vez en semana, a través de "port a cath" a dosis de 100 UI/kg/semana.

Bibliografía

1. Aicardi J, Hanefel F. Metabolic diseases. En: Aicardi J, ed. Disease of the nervous system in childhood. Londres; 2009. p. 253-55.
2. Barkovich A. Trastornos tóxicos y metabólicos del cerebro. En: Neuroimagenología Pediátrica. Buenos Aires; 2001. p. 124-29.
3. Fenichel GM. Retraso psicomotor y regresión. En: Fenichel GM, ed. Neurología pediátrica clínica. Un enfoque por signos y síntomas; 2010. p. 293-312.
4. Mabe P, Leistner S, Schwartz I. Las mucopolisacaridosis. En: Errores innatos en el metabolismo del niño. Santiago de Chile: Universitaria; 2003. p. 225-56.
5. Mabe P. Las mucopolisacaridosis. Rev Chil Nutr. 2003; 31(1): 8-16.
6. Sanjurjo P, Baldellou A. Mucopolisacaridosis. En Enfermedades metabólicas hereditarias. Madrid; 2006. p. 621-9.

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

Comisión de Formación Continuada del Sistema Nacional de Salud
Comisión de Formación Continuada de las Profesiones Sanitarias de la Comunidad de Madrid
5 CRÉDITOS

Shire
genzyme A SANOFI COMPANY
BIOMARIN BioMarin Europe Ltd.

Es difícil diagnosticar una mucopolisacaridosis

Caso clínico de mucopolisacaridosis

A. González-Meneses López

Unidad de Dismofología. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

Presentación

Niña de 2 y medio años que es enviada a la consulta de Dismorfología de nuestro centro por presentar cifosis dorsal intensa, ante la sospecha de que pudiera tratarse de algún tipo de displasia ósea.

Antecedentes familiares

Segunda hija de padres sanos no consanguíneos. Tiene una hermana mayor sana. Destaca una prima hermana de la madre que fue diagnosticada de mucopolisacaridosis tipo I y trasplantada en otra comunidad de médula ósea en la primera infancia hace más de 10 años, y un hermano de la madre falleció de mucopolisacaridosis tipo I.

Antecedentes personales

Nacida tras parto vaginal a las 40 semanas sin alteraciones en el mismo. Ha seguido las indicaciones de vacunas recomendadas por el calendario vacunal vigente en Andalucía.

Desde el primer año de vida presentó infecciones recurrentes nasales, especialmente en invierno.

Desde los 18 meses su madre detectó una curvadura progresiva de la columna lumbar lo que hizo que su pediatra la derivara al traumatólogo que, al detectar una hipoplasia en el cuerpo vertebral de la L3, la derivó a la consulta de dismorfología para descartar una displasia ósea.

Exploración

A la exploración vemos a una niña de dos años y medio, con desarrollo psicomotor normal. Destaca una cifosis lumbar más evidente cuando se encuentra sentada. Sin embargo, a la exploración sistemática destaca a su vez:

- Manos con limitación a la extensión de las articulaciones distales de los dedos, que se encuentran levemente flexionados, especialmente en estas articulaciones distales.
- Limitación a la extensión total de los codos y rodillas. Esto hace que la postura en bipedestación de la niña sea con las rodillas ligeramente flexionadas.
- Lengua algo grande que protruye levemente de la boca. Hepatomegalia de 2 cm y esplenomegalia de 1 cm. Leve opacidad corneal.

Se envió a oftalmología para valorar la opacidad corneal detectada, indicando que se trataba de opacidad corneal difusa sin edema ni aumento de la presión intraocular.

Ante la sospecha de una enfermedad de depósito lisosomal, se procedió a solicitar la cuantificación de glucosaminoglicanos y oligosacáridos en orina.

Pruebas de laboratorio

Los oligosacáridos en orina fueron normales, pero se detectó un aumento de mucopolisacáridos a expensas de heparán y dermatán sulfatos, compatible con mucopolisacaridosis tipos I o II.

Ante la sospecha de una mucopolisacaridosis tipo I forma Hurler (por la edad de los síntomas en la niña), se procedió a la determinación de la actividad enzimática de la alfa-1-iduronidasa, con resultados de actividad enzimática no detectable. Esta determinación se realizó primero en sangre seca sobre papel, confirmándola posteriormente en leucocitos.

Ante la confirmación diagnóstica enzimática de mucopolisacaridosis tipo I forma Hurler, se procedió al estudio mutacional, detectándose una heterocigosis compuesta con las mutaciones de

Figura 1. Cifosis típica en paciente con mucopolisacaridosis.

Figura 2. Niña afecta de mucopolisacaridosis tipo I en el momento de su diagóstico. Nótese la postura de ambas manos, y la imposibilidad de la extensión completa de la rodilla. La lengua, que es grande, protruye fuera de la boca.

la enzima alfa-I-iduronidasa de W402X y L396P.

Tratamiento

Tratamiento enzimático sustitutivo y trasplante de médula ósea

Ante el diagnóstico inequívoco de mucopolisacaridosis tipo I tanto por estudio enzimático como por estudio mutacional, se procedió a iniciar infusiones semanales de alfa-iduronidasa recombinante tras la colocación de un reservorio subcutáneo que facilitase su administración.

Paralelamente, se envió a la unidad de Hematología para valorar su idoneidad para un trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Las infusiones de enzima recombinante se llevaron a cabo en el hospital de día, utilizando premedicación y siguiendo las instrucciones del prospecto, siendo muy bien toleradas.

Se determinaron niveles de anticuerpos anti aldurazyme, tanto antes de la primera infusión como posteriormente, siendo negativos en todo momento (anticuerpos tipo IgE e IgG).

Se determinó por el servicio de hematología que era adecuada para trasplante hematopoyético y que una de sus hermanas era una donante adecuada, siendo compatible su médula ósea y no siendo portadora de la enfermedad (factor éste último que puede considerarse limitante al tenerse una menor actividad enzimática si uno de los alelos está mutado).

El trasplante de médula ósea se llevó a cabo a la edad de 3 años y 3 meses, con muy buena tolerancia y escasas complicaciones. El tratamiento enzimático sustitutivo se mantuvo en esta paciente durante todo el tiempo de acondicionamiento para el trasplante, durante el tiempo de la infusión y asentamiento de la nueva médula y posteriormente hasta que se demostró una adecuada actividad enzimática natural en sangre periférica. Para ello, y cuando los hematólogos nos indicaron que había un número adecuado de linfocitos y el injerto había prendido, suspendimos durante una semana la infusión de la enzima recombinante (su vida media es de unos 5-7 días), por lo que estábamos seguros de la actividad enzimática detectada correspondía exclusivamente a la actividad del injerto.

Una vez demostrada una actividad enzimática adecuada, procedimos a la suspensión del fármaco.

Evolución post-trasplante

La evolución post-trasplante ha sido buena, con un adecuado mantenimiento de niveles enzimáticos en sangre periférica y sin afectación neurológica.

La niña se encuentra escolarizada sin necesidad de apoyo especial y su CI es normal.

Sí presenta algunas limitaciones físicas derivadas de su enfermedad y que están siendo abordadas actualmente:

- Persiste con una importante opacidad corneal que no ha mejorado tras el trasplante y que le produce una cierta limitación visual.
- El trasplante de médula ósea tampoco ha mejorado la progresión de la mano en garra, detectándose una afectación bilateral de ambos nervios medianos, que han debido ser liberados quirúrgicamente con una adecuada conducción nerviosa posterior.
- Se ha producido un estancamiento en la afectación articular, pero ésta no ha mejorado. Las limitaciones en la extensión de codos, rodillas y muñecas se han mantenido y no han emperorado.

Por otra parte, desde el punto de vista cardiorespiratorio, la niña se encuentra bien y con una capacidad respiratoria normal.

No ha presentado afectación cardiaca en ningún momento.

Discusión y reflexiones sobre el caso clínico

En este caso se dan unas características que en nuestra experiencia es común a muchos casos de pacientes afectos de mucopolisacaridosis.

En primer lugar, la afectación ósea progresiva tanto en las manos, con la limitación a la extensión de los dedos, como la cifosis dorsal, también típica de las enfermedades de depósito lisosomal tipo mucopolisacaridosis. La detección en un paciente de estas alteraciones, independientemente de que presente además otras como hepato-esplenomegalia, hernias o afectación respiratoria crónica de las vías aéreas superiores, deben ponernos en la sospecha de una mucopolisacaridosis.

La importancia de un diagnóstico precoz permite, en los casos indicados, un trasplante de progenitores hematopoyéticos. El trasplante no está indicado en todos los tipos de mucopolisacaridosis, pero sí en la tipo I, forma Hurler. Sin embargo, tiene limitaciones en cuanto a la edad en que se debe realizar, ya que no permite disminuir la afectación neurológica cuando está presente, pero sí evitar su progresión.

En nuestro caso, mantuvimos el tratamiento enzimático sustitutivo hasta asegurar una adecuada producción endógena de enzima, siendo muy bien tolerada la enzima exógena durante el

trasplante y en las semanas posteriores al mismo.

Sin embargo, aunque el trasplante de médula ósea permite variar la evolución natural de la enfermedad, existen problemas que no son totalmente resueltos por éste, debiendo continuarse con un seguimiento y vigilancia periódicos, destacando:

- Evaluación periódica de los niveles plasmáticos de actividad enzimática.
- Valoración de la afectación de los nervios medianos.
- Actuación sobre las alteraciones esqueléticas, especialmente la columna vertebral, prestando especial atención a la columna lumbar y cervical.
- Control de la agudeza visual a expensas de la opacidad corneal, trasplantando la córnea si fuera preciso.

Bibliografía

1. Gerit Kircher et al. Mucopolysaccharidosis-A guide for Physicians and parents. Aufrage-Bremen. Unimed; 2007.
2. D'Aco K, Underhill L, Rangachari L, Arn P, Cox GF, Giugliani R, et al. Diagnosis and treatment trends in mucopolysaccharidosis I: findings from the MPS I Registry. Eur J Pediatr. 2012; 171(6): 911-9. doi: 10.1007/s00431-011-1644-x.
3. De Ru MH, Boelens JJ, Das AM, Jones SA, van der Lee JH, Mahlaoui N, et al. Enzyme replacement therapy and/or hematopoietic stem cell transplantation at diagnosis in patients with mucopolysaccharidosis type I: results of a European consensus procedure. Orphanet J Rare Dis. 2011; 6: 55.

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

Comisión de Formación Continuada
SISTEMA NACIONAL DE SALUD
Comisión de Formación Continuada de las Profesiones Sanitarias de la Comunidad de Madrid
5 CRÉDITOS

Shire
genzyme A SANOFI COMPANY
BIOMARIN
BioMarin Europe Ltd.

XXI CONGRESO

PAMPLONA

Del 22 al 24 de mayo de 2014

Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica

SECRETARÍA TÉCNICA

ERGON TIME
C/ Arboleda, 1
28221 Majadahonda (Madrid)
Tel. 91 636 29 30 - Fax 91 636 29 31
ergontime@ergon.es