



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

Septiembre-Octubre 2014

Volumen 70 - Número 5

**DIRECTOR**

Manuel Hernández Rodríguez

**SECRETARIO DE REDACCIÓN**

Arturo Muñoz Villa

**EDITORES PARA EL EXTRANJERO**

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

**CONSEJO DE REDACCIÓN**

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

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

**CONSEJO EDITORIAL**

**Presidente**

José Peña Guitián

**Vocales**

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

© 2014 ERGON  
Arboleda, 1. 28221 Majadahonda  
<http://www.ergon.es>

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

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

**Periodicidad**

6 números al año

**Suscripción anual**

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

**Suscripciones**

ERGON. Tel. 91 636 29 37. Fax 91 636 29 31. [suscripciones@ergon.es](mailto:suscripciones@ergon.es)

**Correspondencia Científica**

ERGON. Revista Española de Pediatría.  
Plaça Josep Pallach, 12. 08035 Barcelona  
[carmen.rodriguez@ergon.es](mailto:carmen.rodriguez@ergon.es)



**NÚMERO MONOGRÁFICO**

**“Centros de referencia: Hospital Universitario Virgen del Rocío”**

*Sumario*

- INTRODUCCIÓN
- 247 **Centros de referencia: Hospital Universitario Virgen del Rocío**  
*I. Obando*
- 249 **ORIGINALES**
- Endoscopia digestiva en una unidad de gastroenterología pediátrica. Evolución en los últimos 9 años**  
*M. Rubio-Murillo, A. Rodríguez-Martínez, J.C. Salazar-Quero, B. Espín-Jaime, A. Pizarro-Martín*
- 257 **Screening neonatal de fibrosis quística: ventajas e inconvenientes. Situación actual en Andalucía Occidental**  
*I. Delgado Pecellín, E. Quintana Gallego, C. Calero Acuña, J.P. González Valencia*
- 262 **La sustancia P, el receptor NK-1 en la progresión del cáncer infantil**  
*M. Muñoz*
- 267 **Estudio comparativo del trasplante renal de donante vivo vs. cadáver en nuestro medio**  
*A. Rodríguez Barba, F. de la Cerda Ojeda, A. Sánchez Moreno, J. Fijo López-Viota, R. Bedoya Pérez*
- 271 **Resonancia magnética en cardiopatías congénitas. Aplicaciones clínicas y nuevos avances**  
*I. Valverde*
- 277 **Infección neumocócica en pediatría. De la clínica al laboratorio**  
*I. Obando, M. Melón, M. Benavides*
- 283 **Manejo actual de la escoliosis de aparición precoz**  
*D.M. Farrington*
- 289 **NOTICIAS**

**MONOGRAPHIC ISSUE**

**“Reference centers: Hospital Universitario Virgen del Rocío”**

*Contents*

- INTRODUCTION
- 247 **Reference centers: Hospital Universitario Virgen del Rocío**  
*I. Obando*
- ORIGINALS
- 249 **Nine years experience of digestive endoscopy in a pediatric gastroenterology unit**  
*M. Rubio-Murillo, A. Rodríguez-Martínez, J.C. Salazar-Quero, B. Espín-Jaime, A. Pizarro-Martín*
- 257 **Current status of the cystic fibrosis newborn screening program in Western Andalusia (Spain)**  
*I. Delgado Pecellín, E. Quintana Gallego, C. Calero Acuña, J.P. González Valencia*
- 262 **Substance P, NK-1 receptor in the progression of pediatric cancer**  
*M. Muñoz*
- 267 **Comparative study of living and deceased donor kidney graft among children from Hospital Universitario Virgen del Rocío**  
*A. Rodríguez Barba, F. de la Cerda Ojeda, A. Sánchez Moreno, J. Fijo López-Viota, R. Bedoya Pérez*
- 271 **Magnetic resonance imaging in congenital heart diseases. Clinical utility and recent developments**  
*I. Valverde*
- 277 **Pediatric pneumococcal infection. From clinics to laboratory**  
*I. Obando, M. Melón, M. Benavides*
- 283 **Current management of the early onset scoliosis**  
*D.M. Farrington*
- 289 NEWS

## Centros de referencia: Hospital Universitario Virgen del Rocío

I. Obando<sup>1</sup>, L. Fernández Fernández<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Sección de Infectología Pediátrica e Inmunopatologías. UGC Pediatría. <sup>2</sup>Director UGC Pediatría. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

El Hospital Infantil (HI) forma parte del complejo de los Hospitales Universitarios Virgen del Rocío (HUVR) desde hace más de 40 años. Se terminó de construir en 1970, ingresando el 15 de Julio de 1971 su primera paciente, que fue una recién nacida llamada Alicia proveniente del Hospital Maternal. Se levantó con un concepto de Pediatría que llegaba a los siete años. Progresivamente fue aumentando sus prestaciones atendiendo al niño hasta que alcanza la pubertad. En su primera época fue el único hospital infantil monográfico de Andalucía (cuarto de los hospitales monográficos construidos en España junto al de La Paz de Madrid, Vall d'Hebron de Barcelona y La Fe de Valencia) y desde su inicio abordó la potenciación y el desarrollo de las subespecialidades pediátricas médicas y quirúrgicas, convirtiéndose en hospital de especialidades y centro de referencia.

Su impulsor y primer director fue el Prof. Dr. Andrés González Meneses, que actuó como tal durante el primer decenio de la existencia de la Institución en el periodo 1971-1982 y fue, además, Jefe de Departamento desde 1971 al 1986 en que falleció. El equipo rector lo completaba el Jefe de Departamento de Cirugía, el Prof. Adolfo Martínez Caro, y la Enfermera jefe María González. En este periodo fundacional el HI se gestó a partir del antiguo Servicio de Pediatría de la Cruz Roja cuya jefatura ostentaba el Dr. González Meneses y del que formaban parte los Dres. Juan Navarro González, José Fernández Recuero, Anibal Tovaruela Santos, Joaquín Núñez Fuster, Ignacio Gómez de Terreros y Jesús Gómez Junquera. Estos pediatras fueron el semillero que sentó las bases para el desarrollo de una importante labor asistencial, docente y de impulso de líneas de investigación que han perdurado y se han diversificado a lo largo del tiempo.

Desde su inicio se realizó en el HI formación MIR de especialista en Pediatría y Cirugía Pediátrica, complementada con la labor docente en enfermería, cooperando con la Escuela de Enfermería ya establecida en la Ciudad Sanitaria Virgen del Rocío. A lo largo de la dilatada historia del centro numerosos profesionales han completado en el HI su periodo de formación. El nivel de preparación adquirido durante su etapa formativa en el centro se ha trasladado a su actividad profesional posterior desde la que contribuyen en la actualidad de forma importante al desarrollo de las diferentes áreas de la Pediatría y Cirugía Pediátrica en ámbitos geográficos muy diversos. Como pequeño botón de muestra, cabe señalar que algunos de estos antiguos residentes son responsables de unidades asistenciales de referencia nacional en otros hospitales e incluso ejercen su liderazgo en los centros de investigación más reputados internacionalmente.

A lo largo de la trayectoria del HI se han producido importantes cambios estructurales y organizativos en respuesta a los cambios sociales y de modelos de gestión y, aunque este proceso no ha estado libre de tensiones, la implicación de sus profesionales ha permitido que el hospital siempre haya tratado de ofrecer los mayores niveles de excelencia en sus actividades asistenciales, docentes e investigadoras. Hemos pasado de un modelo donde el Departamento de Pediatría se articulaba en tres servicios funcionales dependiendo de la edad de los pacientes (Neonatología, lactantes y preescolares) al modelo actual basado en las Unidades de Gestión Clínica (Pediatría, Urgencias y Cuidados Críticos, Neonatología, Oncología pediátrica, esta última conjunta con el Hospital Universitario Virgen Macarena y Cirugía Pediátrica). Los Dres. Gómez Junquera, Gómez de Terreros y Navarro González fueron los primeros Jefes de Servicio en el Departamento de Pediatría y desarrollaron una inestimable labor que contribuyó al despegue y posterior consolidación de las subespecialidades pediátricas. Fueron profesionales con una gran dedicación respetados en todos los ámbitos por su capacidad científica, docente y humana y cuya huella

Correspondencia: Dr. Ignacio Obando. C/ Londres, 98. 41012 Sevilla.  
E-mail: iobando@us.es  
Recibido: Septiembre 2014

pervive, no solo en el centro, sino también en la Pediatría española. Desgraciadamente hace pocos meses falleció de forma inesperada el Dr. Juan Navarro González, al que desde estas líneas le rendimos un tributo como “maestro” de Pediatras. La labor de liderazgo e incentivación que estos primeros responsables desarrollaron ha contribuido al alto grado de capacidad de respuesta asistencial a las patologías pediátricas de elevada complejidad a las que con creciente frecuencia se atiende en el HI. En la actualidad es el centro de referencia regional para numerosas especialidades y tras la implantación en 2011 del programa ampliado de cribado neonatal, es el centro de referencia para Andalucía Occidental de metabolopatías y fibrosis quística, cuya experiencia se presenta en este número monográfico. El HI es, además, referencia nacional para determinadas patologías o procedimientos, como CSUR (Centros, Servicios y Unidades de Referencia del Sistema Nacional de Salud) para el trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico infantil, cirugía del plexo braquial, trasplante renal infantil y ortopedia infantil. En relación con estas dos últimas actividades se incluyen artículos que ilustran sobre la experiencia reciente con el trasplante renal y sobre el estado del arte del manejo de la escoliosis precoz, cuadro de pronóstico grave y manejo difícil y en el que recientemente se han introducido en el HUVR técnicas quirúrgicas novedosas que mejoran su pronóstico y la calidad de vida de los niños que la padecen.

El HI fue un hospital pionero en la actualmente denominada “atención integral a la infancia”, creándose a tal fin la Unidad de Pediatría Social en estrecha colaboración con los movimientos asociativos de autoayuda y voluntariado, rentabilizándose al máximo los recursos de la Comunidad. Fue igualmente uno de los centros pioneros en la puesta en marcha de las actuales “Aulas Hospitalarias”. En este marco de especial sensibilidad social, se profundiza en la toma de conciencia de gestores y de todos los estamentos del hospital sobre los aspectos relacionados en potenciar al máximo la humanización hospitalaria

El HI adquirió la categoría de hospital Universitario en el año 1986. Desde entonces y hasta su reciente jubilación en el año 2011, el profesor Gómez de Terreros fue el gran impulsor de la docencia pregrado en un entorno difícil hasta consolidarla en la realidad presente donde este año más de 180 alumnos cursan la asignatura de Pediatría en el Centro. Resulta gratificante que el periodo de enseñanza práctica de la asignatura es valorado muy positivamente por gran parte de los alumnos, a los que se les despierta el interés por la especialidad, y esto se debe a la elevada profesionalidad, capacidad docente y humana de los pediatras del hospital que, de forma desinteresada, colaboran como tutores clínicos en

la docencia pregrado. Esta se complementa con la docencia postgrado, tanto en su vertiente de formación de residentes previamente mencionada, como en el desarrollo de cursos de máster, especialización para profesionales y residentes y la elaboración de proyectos de tesis doctorales, todas actividades que de forma habitual, se realizan en el Centro.

Aunque el HI ha sido un hospital eminentemente asistencial, ya casi desde su fundación se iniciaron líneas de investigación en el campo de la Pediatría Social y de la motilidad intestinal, impulsada esta última por el cirujano pediátrico Dr. López Alonso quien, aunque se jubiló recientemente, continua liderando proyectos de investigación de alto nivel como investigador emérito en el IBIS. Este es un instituto de investigación biomédica dentro del complejo del HUVR que se creó en el año 2011 y ha supuesto una oportunidad para potenciar líneas de investigación traslacional en el campo de la Pediatría y de interacción entre profesionales de investigación básica, aplicada y clínica. Este modelo se refleja en alguno de los trabajos que se presentan en este número monográfico y que muestran algunas de las líneas de investigación actualmente en curso en el centro que, aunque son lideradas por pediatras clínicos, tienen una aproximación multidisciplinaria a la investigación de los problemas de salud de la infancia. Por limitaciones de espacio no hemos podido incluir más trabajos que muestren la versatilidad y amplitud de las actividades de investigación y desarrollo actualmente en curso en el Hospital Infantil y que se plasman en proyectos de investigación con financiación competitiva nacional o autonómica en distintas áreas de conocimiento de la Pediatría, como entre otras: Inmunología y Neonatología (beta defensinas y susceptibilidad a la infección en pretérminos, cribado de inmunodeficiencias por TRECS y KRECS), Oncología (células madre cancerosas en el neuroblastoma), Neumología (papel inmunomodulador de la azitromicina en neumopatías crónicas), cuidados críticos (trastornos hidroelectrolíticos en postoperatorio cardiovascular), etc.

Finalmente deseamos expresar nuestro reconocimiento a todos los componentes de la plantilla del HI en sus diversas funciones que, con su vocación, dedicación, profesionalidad y entrega, contribuyen a la realidad presente del Hospital. También nos gustaría felicitar a los editores de la *Revista Española de Pediatría* por la oportunidad que brinda para mostrar el trabajo desarrollado en los distintos centros pediátricos, que son un reflejo de la fortaleza y grado de desarrollo de la especialidad en nuestro medio.

**Agradecimientos.** Al Profesor Dr. Ignacio Gómez de Terreros por la información aportada sobre la historia del Hospital Infantil y la revisión crítica del texto.

# Endoscopia digestiva en una unidad de gastroenterología pediátrica. Evolución en los últimos 9 años

M. Rubio-Murillo, A. Rodríguez-Martínez, J.C. Salazar-Quero, B. Espín-Jaime, A. Pizarro-Martín

*Sección de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Unidad de Endoscopia Pediátrica. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.*

## RESUMEN

**Introducción.** El desarrollo de la endoscopia digestiva pediátrica ha permitido progresar notablemente en el campo de la gastroenterología pediátrica. Hoy en día no es solo una técnica puramente diagnóstica, sino también una técnica terapéutica de primer orden.

**Objetivos.** Describir los resultados en endoscopia digestiva pediátrica en una serie extensa en los últimos 9 años.

**Material y métodos.** Revisión retrospectiva de las endoscopias realizadas entre los años 2005 y 2013, ambos inclusive.

**Resultados.** La frecuencia media anual de endoscopias en los últimos 9 años ha aumentado en un 25%. La primera indicación es la sospecha de enfermedad celiaca seguida del dolor abdominal. La sospecha de trastorno eosinofílico ha aumentado significativamente en los últimos años como indicación y como hallazgo en las endoscopias digestivas altas. En cuanto a las endoscopias digestivas bajas destaca el alto índice de resultados de normalidad, que han disminuido a lo largo del tiempo.

**Conclusión.** La endoscopia digestiva infantil en manos de un endoscopista experto es una técnica segura. En los últimos años las variaciones en relación a número, indicaciones y resultados de dicha técnica está en consonancia con el mayor desarrollo de la subespecialidad y con el avance en el estudio de patologías emergentes.

**Palabras clave:** Endoscopia gastrointestinal; Infantil; Indicaciones; Seguridad.

*Correspondencia:* Dra. María Rubio Murillo. Sección de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Unidad de Endoscopia Pediátrica. Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. Avda. Manuel Siurot, s/n. 41013 Sevilla.

*E-mail:* mariarubiomurillo@gmail.com

*Recibido:* Septiembre 2014

REV ESP PEDIATR 2014; 70(5): 249-256

## ABSTRACT

**Introduction.** Pediatric gastrointestinal endoscopy development has allowed major progress in the field of pediatric gastroenterology. Currently, it is not just a purely diagnostic technique but also a prime therapeutic technique.

**Aims:** To describe an extensive serie on pediatric endoscopy in the last 9 years.

**Material and methods.** Retrospective review of the endoscopies performed from January 2005 through 2013.

**Results.** Mean annual frequency of endoscopies increased by 25%. Main indication was suspected celiac disease and was followed by abdominal pain. The suspicion of eosinophilic disorder has increased significantly in recent years as an indication and as a finding in upper endoscopies. Lower endoscopies were associated with a high rate of normal results although with a declining incidence over time.

**Conclusion.** Pediatric gastrointestinal endoscopy performed by experienced endoscopist a safe technique. Changes in frequency, indications and results were observed in digestive endoscopic procedures that are consistent with the further development of the subspecialty and with the progress in the study of emerging diseases.

**Key words:** Gastrointestinal endoscopy; Children; Indications; Safety.

## INTRODUCCIÓN

La endoscopia digestiva en manos de gastroenterólogos pediátricos aparece por primera vez hacia el año 1970. Desde entonces, la técnica ha pasado, lenta y progresivamente, de ser puramente diagnóstica, a ser también una técnica terapéutica de primer orden, gracias a las mejoras tecnológicas, la miniaturización, los progresos en el campo de la sedoanalgesia y la anestesia, los cuidados de enfermería



y una mayor experiencia de los endoscopistas pediátricos. El resultado es una técnica segura y eficiente con mínimas complicaciones, así como una útil herramienta diagnóstica, de seguimiento y terapéutica, permitiendo un adecuado manejo de las enfermedades gastrointestinales en la población infantil. En este sentido, la endoscopia pediátrica ha sido el motor propulsor de la clínica gastroenterológica pediátrica moderna. Hoy en día, esta técnica está incluida en todos los programas de formación especializada<sup>(1)</sup>. La unidad de endoscopia pediátrica del Hospital Infantil Universitario Virgen del Rocío (HIUVR) ha experimentado una evolución en el tiempo muy similar desde su creación en el año 2001. En la actualidad, y gracias al trabajo de grandes pediatras ya ausentes, alcanza un alto nivel de competencia, con un volumen de más de 400 endoscopias digestivas al año.

En condiciones ideales, las endoscopias pediátricas deben ser realizadas por un equipo de pediatras endoscopistas con experiencia. Sin embargo, debido al volumen que se maneja en pediatría y al incipiente desarrollo de las subespecialidades pediátricas entre otras causas, esto no es siempre posible, por lo que en ocasiones son los cirujanos pediátricos o los servicios de endoscopia de adultos los que llevan a cabo estos procedimientos según las características de cada centro<sup>(2)</sup>. En el HIUVR, el grueso de las exploraciones endoscópicas las realiza un equipo de endoscopistas pediátricos. Solo ciertas endoscopias con carácter de urgencia no demorable recaen en manos de cirujanos pediátricos o endoscopistas de adultos. En el momento actual, el HIUVR es referente para endoscopia pediátrica de otros cuatro hospitales. Esta circunstancia supone un elevado número de exploraciones anuales que permite mantener la curva de aprendizaje y formar a residentes con un alto nivel de capacitación.

Las indicaciones para las endoscopias digestivas altas (EDAs) y bajas (EDBs) en niños incluyen la presencia de síntomas indicativos de patología de base orgánica a nivel del tracto gastrointestinal. En pediatría, la realización de la endoscopia digestiva precisa de más tiempo, más paciencia y experiencia en el manejo de los factores emocionales del niño y la familia. Las endoscopias diagnósticas suelen ser seguras de forma general. Los riesgos de las endoscopias terapéuticas dependen, sobre todo, de la naturaleza de la intervención, si bien con un endoscopista experto, las complicaciones no alcanzan el 1%<sup>(3)</sup>. La mayoría de las complicaciones descritas, no graves, son secundarias a la necesidad de lograr un grado óptimo de sedación, la que permita, no solo efectuar el examen, sino manejar la ansiedad y las molestias derivadas de este<sup>(4)</sup>. En cualquier caso, ya que la técnica no deja de ser un procedimiento invasivo es obligado el uso del consentimiento informado oficial, sin minimizar ni exagerar los posibles riesgos.

## OBJETIVOS

Los objetivos que se han marcado con este estudio han sido compartir la experiencia de la unidad de endoscopia

pediátrica del Hospital Infantil Universitario Virgen del Rocío y revisar la evolución de las indicaciones, resultados y complicaciones relativas a la técnica en los últimos 9 años.

## MATERIAL Y MÉTODOS

A partir de una base de datos MS Excel (2010) de endoscopias pediátricas existente en la unidad, se revisaron las endoscopias realizadas entre enero de 2005 y diciembre de 2013. Se excluyeron aquellos pacientes cuyos datos, incompletos, no pudieron ser extraídos en la revisión de sus historias clínicas digitales. No se han incluido las exploraciones realizadas por los servicios de cirugía pediátrica ni por la unidad de endoscopia de adultos.

La preparación para la gastroscopia consistió, en todos los casos, en 8 horas de ayuno. La preparación para la colonoscopia se realizó con dieta líquida y sin residuos desde 24 horas antes de la exploración, 8 horas de ayuno y con la ayuda de un laxante osmótico, macrogol 4000 con electrolitos (Solución Evacuante Bohm, Laboratorios Bohm, España), desde 24 horas antes de la prueba, según el peso del paciente y consistencia de deposiciones. Por lo general, esta preparación para la colonoscopia fue llevada a cabo en el propio domicilio del paciente. Las EDAs se realizaron con un gastroscopio fino Olympus GIF-Q180 (Olympus, Hamburgo, Alemania) o Fujinon EG-250WR (Fujifilm Medical Systems, Stamford, EE.UU.) de 8,8 y 9,4 mm de diámetro externo, respectivamente, y canal de 2,8 mm. Para pacientes por debajo de 10 kg de peso se usó un gastroscopio neonatal Olympus GIF-N180 o Fujinon EG-270N, con un diámetro externo de 4,9 y 5,9 mm, respectivamente, y canal de trabajo de 2 mm. Las EDBs se realizaron con un colonoscopio fino Fuji EC-530LS (11,5 mm de diámetro exterior, 3,8 mm de canal de trabajo y longitud de 199 cm) u Olympus PCF-Q180AL (11,3 mm de diámetro exterior, 3,2 mm de canal de trabajo y longitud de 1.680 cm). En pacientes por debajo de 10 kg de peso se usaron los gastroscopios finos anteriormente mencionados como colonoscopios.

Los procedimientos se realizaron habitualmente en una sala de quirófano del Hospital Infantil, en presencia de un endoscopista experto, dos enfermeros, un auxiliar de enfermería y al menos un anestésista. Los pacientes, por regla general, fueron sometidos a sedación profunda, pero la decisión definitiva del tipo de sedación o anestesia fue responsabilidad de los anestésistas, presentes durante todo el procedimiento. Una vez concluida la prueba, el paciente pasaba a sala de despertar, donde se mantenía monitorizado y acompañado por un familiar. Posteriormente pasaba a planta de cirugía ambulatoria, y de ahí a su domicilio cuando se objetivaba buen estado general y adecuada tolerancia. En situaciones en las que los pacientes estaban ingresados en una unidad de cuidados críticos (pediátrica o neonatal), los endoscopistas se desplazaron a dichas unidades para la

realización del procedimiento y, en ese caso, la sedación fue responsabilidad del intensivista pediátrico o neonatal.

En este estudio se analizaron los siguientes parámetros: número de endoscopias realizadas, sexo y edad de los pacientes, procedencia de la petición, motivo de indicación, hallazgos endoscópicos, hallazgos histológicos y complicaciones no derivadas de la anestesia: hemorragias y perforación. Asimismo se han comparado los datos recogidos en el primer año del periodo, 2005, con el último año, 2013, con el fin de evaluar los cambios que han experimentado a través del tiempo dichos parámetros.

Se analizaron los datos recogidos a través del programa estadístico SPSS versión 18.0 (PASW Statistics for Windows, Chicago). Para el estudio de asociaciones estadísticas se ha utilizado el análisis simple o bivalente, empleando el test de la Chi-cuadrado de Pearson para el análisis de variables cualitativas y el test de la t de Student para la comparación de variables cuantitativas. Se ha considerado significativa un valor p menor de 0,05.

## RESULTADOS

Se analizaron un total de 3.638 exploraciones endoscópicas, 2.945 corresponden a EDAs y 693, a EDBs en el plazo de los 9 años revisados, con un media de 404,2 endoscopias por año, siendo el 2010 el año en el que más endoscopias se realizaron (470) y el 2005, el año en que menos (316). Por géneros no hubo diferencias significativas en cuanto a género siendo el 46,2% de las ED realizadas en mujeres y el 53,8%, en hombres.

### Endoscopias digestivas altas

Se realizaron un total de 2.945 EDAs, 49,44% en hombres y 51,66% en mujeres. La edad media fue de 7,46 ± 4,28 años, la edad mediana de 7,31 años, con un rango de 0,1 a 19,2 años.

### Indicaciones

La mayoría de las exploraciones se indicaron por sospecha de enfermedad celiaca (EC) (27,89%) y un 4,37% se realizaron como control de EC cuando así lo exigía el protocolo. Por tanto, la EC como motivo de indicación de una EDA ha supuesto prácticamente un tercio de todas las indicaciones de la serie. Otros procesos frecuentes que motivaron la indicación de la EDA fueron el dolor abdominal inespecífico (10,79%), la sospecha de enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) (9,70%), o la epigastralgia/dispepsia (8,27%). En la tabla 1 se describen también otros motivos de EDA menos frecuentes.

Por grupos de edad, la sospecha de EC fue, prácticamente, la mitad de los motivos de indicación de EDA en niños por debajo de los 3 años (46,90%). Esta proporción baja cuanto mayor es la edad del niño, correspondiendo solo a un 15,74% de las EDA realizadas en niños mayores

**TABLA 1.** Indicaciones de las endoscopias digestivas altas (EDAs) en toda la serie.

Indicación	Prevalencia
Sospecha EC	27,89%
Dolor abdominal	10,79%
ERGE/esofagitis	9,70%
Epigastralgia/dispepsia	8,27%
Sospecha gastropatía por <i>Helicobacter pylori</i>	5,98%
Sospecha enfermedad inflamatoria intestinal	4,85%
Diarrea/síndrome malabsortivo	4,76%
Sospecha hemorragia digestiva	4,63%
Control EC	4,37%
Trastorno eosinofílico primario	4,10%
Control proceso ya diagnosticado	3,08%
Vómitos	2,17%
Disfagia	2,10%
Hipertensión portal	1,45%
Técnicas	1,42%
Otros	4,44%

de 10 años. A la inversa ocurre con las indicadas por epigastralgia/dispepsia, que suele ser el motivo de realización más frecuente en el grupo por encima de los 10 años de edad (17,10%); 23% si sumamos la sospecha concreta de gastropatía por *Helicobacter pylori* (HP) y solo suponen el 2% de las realizadas en los menores de 3 años. La indicación por vómitos se mantiene constante en todos los grupos de edad, alrededor de un 2-3%. La indicación por sospecha de ERGE decrece con la edad a la mitad, y el dolor abdominal aumenta de forma llamativa conforme avanza la edad. Estos datos aparecen referidos con detalle en la tabla 2.

### Procedencia de peticiones

El 63,90% de las peticiones procedían de la propia consulta de gastroenterología pediátrica. El 10,30% procedían de la planta de hospitalización, otro 10% de hospitales de la provincia y el resto, de hospitales de otras provincias.

### Hallazgos

Un 32,54% de todas las EDAs realizadas fueron histológicamente normales. De ellas, un 2,5%, eran previsiblemente normales, ya que se solicitaron para comprobar normalización histológica en el control de una EC. La mayoría de las EDAs con resultado no-normal se obtuvieron en pacientes en los que se sospechaba directamente un trastorno digestivos orgánico [EC (22,34%), gastritis por HP (13,20%), o esofagitis péptica (7,33%)]. Por grupo de edades destaca en el grupo de menor edad el diagnóstico de EC (38,51%) y, en el de mayor edad, lo más frecuente es el hallazgo de normalidad (34,82%), seguido del de gastritis por HP (18,24%).

**TABLA 2.** Indicaciones más relevantes de las EDAs por grupos de edad.

	0-3 años	4-6 años	7-9 años	≥10 años
Sospecha EC	46,90%	29,29%	23,00%	15,74%
Dolor abdominal	2,37%	8,86%	16,15%	15,84%
ERGE/esofagitis	12,83%	12,29%	8,17%	6,36%
Epigastralgia/dispepsia	2,06%	4,33%	7,03%	17,10%
Gastropatía por <i>Helicobacter pylori</i>	0,00%	5,42%	8,17%	6,04%
Trastorno eosinofílico primario	3,48%	3,97%	6,27%	3,96%
Diarrea/síndrome malabsortivo	6,02%	3,61%	3,42%	2,39%
Vómitos	2,06%	2,35%	2,28%	2,08%

La esofagitis péptica se mantiene estable por grupos de edad en torno al 7% de los resultados encontrados (Tabla 3).

Del total de EDA que se realizaron por sospecha de EC se confirmaron un total del 80%, lo que supone un alto valor predictivo positivo. Igualmente, un 70,54% de las sospechas de gastritis por HP fueron confirmadas. Es destacable que prácticamente el 50% de las EDA solicitadas por dolor abdominal fueron histológicamente normales, el 28,70% correspondieron a gastritis por HP y el 6,90%, a gastritis inespecíficas no-HP.

Si comparamos el grupo de endoscopias realizadas en 2005 con las realizadas en el último año revisado, se aprecia que el número total aumentó en un 30%. Hubo un descenso significativo de las indicaciones por sospecha de EC (de 27,12% a 15,18%) y por dolor abdominal a favor de un aumento de las indicaciones por sospecha de TEGP (de 0,40% a 7,27%) y de sospecha de ERGE (2,88% a 16,45%). El número de EDA con finalidad técnica también aumentó. Los resultados hallados fueron concordantes con la tendencia de las indicaciones, con un menor porcentaje total de biopsias compatibles con EC y cinco veces más resultado de esofagitis péptica y trastornos eosinofílicos en el año 2013 respecto al 2005 (Tabla 4).

#### Endoscopia digestiva baja

Se realizaron un total de 693 EDB, 59,01% en hombres y 40,98% en mujeres. La edad media fue de 8,77 ± 4,09 años, la edad mediana 9,22 años, con un rango de 0,1 a 19,2 años.

#### Indicaciones

La mayoría de las exploraciones se indicaron por hemorragia digestiva baja (HDB) (33,91%), seguidas de sospecha de enfermedad inflamatoria intestinal (EII) (25,25%). Como control de EII se realizaron un 8,13% y como control de procesos previos ya diagnosticados no-EII, en su mayoría

**TABLA 3.** Diagnósticos histológicos más relevantes de las EDAs por grupos de edad.

	0-3 años	4-6 años	7-9 años	≥10 años
Enfermedad celiaca	38,51%	23,86%	17,79%	12,72%
Normal	25,67%	35,36%	31,00%	34,82%
Gastritis por <i>Helicobacter pylori</i>	4,75%	11,39%	18,54%	18,24%
Esofagitis péptica	8,39%	7,77%	6,42%	6,98%
Trastorno eosinofílico primario	2,53%	2,89%	4,95%	3,85%
Gastritis inespecífica no-HP	3,32%	2,53%	6,42%	7,09%
Duodenitis inespecífica	1,58%	3,07%	2,01%	2,50%

**TABLA 4.** Comparación EDAs. Datos 2005-2013.

	2005	2013
Número de EDAs	243	316
Edad media ± DS	7,45±4,24	8,5±4,07
<b>Indicaciones</b>		
• Sospecha EC*	27,57%	15,18%
• Dolor abdominal*	25,10%	9,81%
• ERGE/esofagitis*	2,88%	16,45%
• Epigastralgia/dispepsia	8,23%	13,60%
• Sospecha gastropatía por <i>Helicobacter pylori</i>	0,41%	4,11%
• Sospecha enfermedad inflamatoria intestinal*	0,82%	6,32%
• Control EC	4,52%	1,89%
• Diarrea/síndrome malabsortivo	5,34%	3,16%
• Sospecha hemorragia digestiva	3,70%	2,84%
• Trastorno eosinofílico primario*	0,00%	7,27%
• Realización de técnica endoscópica	0,00%	0,94%
<b>Diagnóstico histológico</b>		
• Normal	36,84%	37,97%
• Enfermedad celiaca*	24,29%	9,17%
• Gastritis HP	18,21%	15,18%
• Esofagitis péptica*	2,42%	10,44%
• Gastritis inespecífica	7,00%	6,96%
• Duodenitis inespecífica	2,02%	2,53%
• Enfermedad de Crohn	0,80%	0,63%
• Esofagitis eosinofílica*	0,00%	6,64%

\*Diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ).

pólipos, 1,58%. El resto de indicaciones están referidas en la tabla 5.

Hasta los 10 años la HDB fue la indicación principal de realización de EDBs, seguida en la mayoría de los grupos de edad de la sospecha de EII. A partir de los 10 años la primera indicación es la sospecha de EEII. La indicación por

**TABLA 5.** Indicaciones de las endoscopias digestivas bajas (EBD) en toda la serie.

Indicación	Prevalencia
Hemorragia digestiva baja	33,91%
Sospecha EII	25,25%
Dolor abdominal	10,53%
Control EII	8,13%
Diarrea prolongada	5,91%
Despistaje familiar	4,68%
Trastorno eosinofílico primario	1,93%
Control proceso previo (no EII)	1,58%
Trastornos motilidad	1,20%
Otros	6,88%

diarrea prolongada es llamativamente mayor (14,9%) en el grupo de menor edad respecto al de mayor edad (5,13%). Lo contrario ocurre con el dolor abdominal, que es una causa minoritaria de indicación en el grupo de menor edad y representa el 16,78% de las EDBs realizadas en el grupo de mayores de 10 años. La sospecha de TEGP representa un porcentaje similar en las indicaciones a cualquier edad. Se recogen las indicaciones en función del grupo de edad en la tabla 6.

#### *Procedencia de peticiones*

El 53,67% de las peticiones procedían de la propia consulta de gastroenterología pediátrica. El 16% procedían de la planta de hospitalización, otro 6,3% de hospitales de la provincia y el resto de hospitales de otras provincias.

#### *Hallazgos*

De todas las EDBs realizadas, un 35,09% fueron histológicamente normales. El resto de resultados se distribuyeron principalmente entre EII (26,25% en conjunto; enfermedad de Crohn (ECr), colitis ulcerosa (CU) y EII no clasificable (EIInc), 10,24%, 7,93% y 8,08%, respectivamente), hiperplasia folicular linfoide (HFL) (22,34%) y pólipos (8,51%).

Por grupo de edades en el grupo de menor edad el resultado más frecuente fue el de HFL sin otros hallazgos (20,89%) y, en el grupo de mayor edad, el hallazgo de normalidad histológica fue el más frecuente (33,64%) seguido por HFL (16,98%) y ECr (16,03%). Parece destacable que la existencia de pólipos (únicos o múltiples) fue más frecuente en el grupo de edad entre 4 y 6 años (Tabla 7).

Del total de EDBs que se realizaron con sospecha de EII se confirmaron un total de 40,46%, (ECr y CU), con el mayor valor predictivo positivo de todas las indicaciones. De las EDBs realizadas por sospecha de HDB, fueron normales el 39,91%, alcanzando el 64,91% si incluimos los resultados de HFL. En el 17,5% de ese grupo se halló algún pólipo, un 5,26% fueron diagnosticados de CU y un 3,50% de ECr. De

**TABLA 6.** Indicaciones más relevantes de las EDBs por grupos de edad.

	0-3 años	4-6 años	7-9 años	≥10 años
Hemorragia digestiva baja	28,35%	43,06%	41,57%	26,71%
Sospecha de EII	12,28%	15,32%	23,59%	31,84%
Control de EII	0,00%	2,18%	8,98%	14,28%
Diarrea	14,92%	5,83%	5,61%	5,13%
Dolor abdominal	1,49%	5,10%	11,23%	16,78%
Trastorno eosinofílico primario	2,98%	0,72%	2,24%	2,05%

**TABLA 7.** Diagnósticos histológicos más relevantes de las EDBs por grupos de edad.

	0-3 años	4-6 años	7-9 años	≥10 años
Colitis ulcerosa	2,98%	4,37%	10,11%	10,06%
Enfermedad de Crohn	0,00%	4,37%	10,11%	16,03%
EII no clasificable	1,49%	0,72%	1,12%	4,40%
Hiperplasia folicular linfoide	20,89%	28,46%	17,97%	16,98%
Normal	13,43%	29,92%	37,07%	33,64%
Pólipo(s)	0,00%	17,51%	7,86%	4,40%
Inflamación inespecífica	5,97%	5,83%	8,98%	8,17%

las EDBs solicitadas por dolor abdominal, más de la mitad (50,5%) resultaron normales, alcanzando un 84,82% si se incluye a los pacientes con HFL. Solo en un 8,21% de este subgrupo se encontró patología de tipo inflamatoria (ECr, CU o EIIInd).

Si comparamos las realizadas en 2005 en el grupo de EDB con las del último año analizado, apreciamos que el número ha aumentado en un 20%. Se han realizado tres veces más EDBs por sospecha de EII (8,69% a 28,28%) y prácticamente la mitad por HDB (56,52% a 28,8%). En cuanto a los resultados, las EDBs sin hallazgos han permanecido constantes en el tiempo (47-48%) (Tabla 8).

#### *Complicaciones*

Durante el periodo revisado se han recogido 4 casos de complicaciones derivadas del empleo de la técnica endoscópica. En relación a las EDAs, las complicaciones referidas fueron una perforación esofágica (en un paciente con una impactación alimentaria) y una hemorragia digestiva grave en un paciente hematológico con una sospecha de enfermedad injerto contra huésped. En el caso de las EDBs, las complicaciones notificadas fueron una perforación sig-

**TABLA 8.** Comparación EDBs. Datos 2005-2013.

	2005	2013
<b>Número de EDBs</b>	69	90
<b>Edad media ± DS</b>	8,74±4,21	8,91±4,21
<b>Indicaciones</b>		
• Hemorragia digestiva baja*	56,52%	28,80%
• Sospecha de EII*	8,69%	28,80%
• Control de EII	8,69%	7,70%
• Diarrea	8,69%	8,80%
• Dolor abdominal	7,24%	12,20%
• Trastorno eosinofílico primario	0,00%	3,30%
<b>Diagnóstico histológico</b>		
• Normal	47,82%	48,88%
• Colitis ulcerosa	8,69%	7,70%
• Enfermedad de Crohn	2,89%	8,80%
• EII no clasificable	8,69%	11,10%
• Hiperplasia folicular linfoide	4,34%	5,50%
• Pólipo(s)*	0,00%	7,70%

\*Diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ).

moidea en una sospecha de EII y una eventración de una herida quirúrgica abdominal en un paciente con una cirugía previa. Todas las complicaciones sucedidas se resolvieron completamente sin consecuencias.

## DISCUSIÓN

El presente estudio recoge la experiencia acumulada de 9 años en la realización de endoscopias digestivas pediátricas en la Sección de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica del HIUVR en el que, como ya se ha comentado, el grueso de las exploraciones recae sobre el equipo de gastroenterólogos pediátricos y solo un pequeño porcentaje de las realizadas con carácter de urgencia son llevadas a cabo por cirujanos pediátricos o por endoscopistas de adultos.

La indicación para la realización de los procedimientos endoscópicos fue considerada cuidadosamente en cada niño, siendo realizada, en la práctica totalidad de las peticiones, por pediatras gastroenterólogos, ya fueran del HIUVR o de otros hospitales de su área de referencia. De forma ocasional se recibieron peticiones de estudio endoscópico de otros especialistas pediátricos no gastroenterólogos (cirujanos, neumólogos, hematólogos, oncólogos...). En cualquier caso, todas las peticiones que se recibieron fueron evaluadas por miembros de la unidad de endoscopia pediátrica, conociendo a todos los pacientes antes de la exploración.

Las indicaciones para la solicitud de exploraciones endoscópicas en este trabajo son similares a las publicadas en otros estudios. La indicación más frecuente, en la mayoría de las series, suele ser el dolor abdominal<sup>(5,6)</sup> y no la sospecha de

EC, como sucede en el presente estudio. El cuidadoso modo de seleccionar las indicaciones para realizar las diferentes exploraciones endoscópicas puede explicar que los resultados histológicamente normales solo supongan un 9,6% de las EDA, un número mucho menor al de otras revisiones publicadas. En el PEDS-CORI<sup>(7)</sup> encuentran un total del 44% de resultados normales para EDAs y un total del 41% para las EDBs, aunque el número de exploraciones realizadas en esa serie es mucho mayor. En otra publicación australiana<sup>(8)</sup>, el resultado de normalidad alcanza el 48% con la mitad de las exploraciones de esta serie, y en el estudio realizado por Sheiko y cols.<sup>(5)</sup>, con un total de 1.000 EDAs realizadas, el porcentaje de normalidad en el estudio histológico es del 60%. Probablemente la conjunción de un proceso de selección minucioso, un equipo exclusivo de pediatras endoscopistas que supervisan todas las solicitudes, así como una relación estrecha de trabajo en común con los profesionales de los otros centros derivadores, ha podido ser la clave de la alta especificidad de las endoscopias de esta serie.

Las EDAs solicitadas por dolor abdominal y aquellas solicitadas por sospecha de EC merecen una atención especial: las primeras por el alto porcentaje de ausencia de hallazgos patológicos (49,21%) y las segundas por el alto porcentaje de hallazgos histológicos concordantes con el diagnóstico de sospecha (80,2%). En la mayoría de las series revisadas, el dolor abdominal es la primera indicación, y la mayoría de los niños tuvieron EDAs normales, con porcentajes superiores a los de esta serie<sup>(5,9)</sup>. Teniendo en cuenta que es frecuente que no existan datos de organicidad (ni clínicos ni en los resultados de otras pruebas complementarias) que expliquen la sintomatología, se debería intentar mejorar la selección de los pacientes a los que se les indica una técnica endoscópica, contemplando la probabilidad real de una base orgánica cuando no existen otros datos que la apoyen. En la EC ocurre lo contrario. Existen series donde el hallazgo patológico alcanza el 91,3% de las EDA solicitadas por sospecha de EC<sup>(5)</sup>. El alto valor predictivo positivo de esta indicación va paralelo al alto valor predictivo positivo de las modernas pruebas serológicas para el cribado de esta enfermedad. Por este motivo, los criterios diagnósticos de la EC fueron revisados por un panel de expertos gastroenterólogos pediatras de la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición (ESPGHAN) en el año 2012<sup>(10)</sup>. Este grupo propuso que los pacientes con síntomas propios de EC, con altos valores de anticuerpos antitransglutaminasa IgA (por encima de 10 veces el límite normal), podrían ser diagnosticados sin necesidad de biopsia, siempre y cuando tuvieran positivos igualmente los anticuerpos antiendomiso y existiera un haplotipo HLA de riesgo para desarrollar una EC. La biopsia diagnóstica quedaría relegada a los casos asintomáticos con serología positiva y a aquellos pacientes con títulos serológicos bajos. Desde el año 2012 se ha implantado este nuevo protocolo en la Sección de Gastroenterología, Hepatología

y Nutrición Pediátrica del HIUVR. Quizás por eso el valor predictivo de las EDAs para la indicación de EC se haya visto disminuido entre 2005 y 2013 de forma significativa. En el año 2005 se solicitaron un 27,57% de EDAs por sospecha de EC con un total de 24,29% de resultados concordantes, mientras que en el año 2013 se solicitaron 15,18% con 9,17% de resultados compatibles con EC.

En cuanto a las EDBs, la proporción de resultados normales que se presenta en esta serie (35,20%) se acerca más a las referencias publicadas<sup>(2,7)</sup>. Existe, asimismo, un alto porcentaje de biopsias normales en las EDBs solicitadas exclusivamente por dolor abdominal, que alcanza el 90%; se incluyen los casos en los que se demuestra la existencia de HFL. La reflexión que se desprende de este escenario es similar a la descrita en las EDAs solicitadas por dolor abdominal.

Atendiendo a los cambios en las indicaciones y en los resultados a lo largo del tiempo, se pone de manifiesto que la implantación del nuevo protocolo de la ESPGHAN respecto al diagnóstico de EC<sup>(10)</sup> ha supuesto un descenso significativo en las solicitudes de EDAs por dicho motivo. El mayor número de solicitudes en relación a la sospecha diagnóstica de trastorno eosinofílico gastrointestinal primario, probablemente guarde relación con una mayor sensibilización de los clínicos y de los patólogos a este diagnóstico, si bien es incuestionable que asistimos a un aumento notable en la prevalencia de dichas entidades<sup>(11)</sup>. Esto ha debido contribuir, con seguridad, al aumento de la incidencia de esta patología en esta serie durante los últimos años. En relación a las EDAs solicitadas por ERGE, en la serie presente atendemos con sorpresa a un aumento en el número de indicaciones. En otras series este número decrece de forma progresiva desde el año 2009, año en el que se publica el consenso de manejo del RGE de la ESPGHAN y la Sociedad Norteamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (NASPGHAN)<sup>(12)</sup>; en este estudio se pone en evidencia todo lo contrario. Esta singularidad probablemente pueda explicarse por varios motivos: una mayor sensibilización y una mayor precisión a la hora de la solicitud, ya que los resultados también reflejan un aumento significativo de esofagitis péptica 5 veces mayor en el año 2013, un mayor desarrollo de las técnicas que caracterizan con precisión el RGE en pediatría –pHmetría esofágica, impedanciometría esofágica y micromanometría de alta resolución– y, probablemente, también un mayor desarrollo de técnicas quirúrgicas que puedan representar una alternativa terapéutica curativa para la ERGE (funduplicatura laparoscópica), sin la necesidad de mantener de forma indefinida el tratamiento médico habitual con inhibidores de la bomba de protones. También se observa en esta serie un aumento significativo de las solicitudes de EDAs por sospecha de EII. La progresiva implantación de los criterios de Oporto en el proceso diagnóstico de la EII pediátrica justifica esta circunstancia. Los criterios de Oporto,

publicados en el año 2005 y recientemente revisados, incluyen las siguientes recomendaciones para el diagnóstico de la EII pediátrica: realización de colonoscopia completa con ileoscopia, endoscopia digestiva alta, biopsias múltiples de todos los segmentos explorados, e investigación del intestino delgado en todos los casos, excepto en aquellos compatibles con CU definitiva<sup>(13)</sup>. Antes de implantarse estos criterios diagnósticos, el diagnóstico de EII se basaba, en numerosas ocasiones, en la realización exclusivamente de un colonoscopia con ileoscopia, sin explorar el tracto digestivo superior.

Respecto a las EDBs, a lo largo de estos últimos 9 años las diferencias no son tan evidentes como en el caso de las EDAs. Llama la atención el aumento significativo del número de EDBs por sospecha de EII y el descenso, también significativo, por sospecha de HDB. Es probable que una mayor precisión en la sospecha diagnóstica a la hora de indicar la EDB sea la responsable de estas diferencias, al existir actualmente una mayor sensibilización en el diagnóstico de la EII pediátrica. Se observarían, por tanto, diferencias estadísticamente significativas basadas en la subjetividad diagnóstica del clínico a la hora de solicitar la exploración endoscópica. Podría resultar interesante revisar con profundidad las historias digitales de dichos pacientes para reevaluar con más precisión la sospecha en el diagnóstico en estos casos.

El incremento de los procedimientos endoscópicos, cada vez más complejos y con fines terapéuticos, facilita la aparición de complicaciones, desde incidencias leves hasta problemas que pueden poner en peligro la vida del paciente. En un estudio realizado por Iqbal y cols.<sup>(14)</sup> que incluía 3.269 colonoscopias en niños, se reportó una frecuencia de perforaciones del 0,09%. Existen, no obstante, estudios en los que se comunican complicaciones con una frecuencia llamativamente mayor, como en el estudio de Lee y cols.<sup>(3)</sup> en el que suponen un 2,9% del total de EDBs. En esta serie, la frecuencia de perforaciones es de 0,1% en las EDBs y de un 0,03% en las EDAs.

Existen limitaciones en el estudio presente. Estas limitaciones se basan, fundamentalmente, en la subjetividad del clínico a la hora de precisar el motivo de indicación de la exploración endoscópica. Al tratarse de un estudio retrospectivo, hay datos clínicos que han sido revisados para completar la historia inicial, pudiendo perder nuevamente objetividad en la interpretación de dichos datos. Por último, la heterogeneidad de los pacientes, con edades comprendidas entre meses y 19 años, dificulta extraer conclusiones generales.

## CONCLUSIÓN

En conclusión, la endoscopia digestiva infantil en manos de endoscopistas expertos es una técnica segura. En los últimos años las variaciones en relación al número, indicaciones y resultados de dicha técnica está en consonancia con el mayor desarrollo de la subespecialidad y con el avance en el estudio de patologías emergentes. Por otro lado, esta

serie retrospectiva demuestra el modesto rendimiento diagnóstico de las exploraciones endoscópicas en el estudio de niños con síntomas gastrointestinales en ausencia de signos orgánicos que expliquen dicha sintomatología. Este grupo, como el dolor abdominal, consumen a su vez, numerosos recursos. Todas estas circunstancias podrían ser analizadas con detenimiento en próximos estudios.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Bautista A, Villanueva A, Estévez E, et al. Endoscopia digestiva intervencionista en Pediatría. *Cir Pediatr*. 2006; 19: 191-200.
2. Julián-Gómez L, Barrio J, izquierdo R, et al. Estudio retrospectivo sobre la endoscopia digestiva pediátrica desarrollada en un servicio de endoscopia de adultos. *Rev Esp Enferm Dig*. 2010; 102: 100-7.
3. Lee WS, Zainuddin H, Boey CCM, et al. Appropriateness, endoscopic findings and contributive yield of pediatric gastrointestinal endoscopy. *World J Gastroenterol*. 2013; 19: 9077-83.
4. Riera F, González CG, Vaca C, et al. Sedación, seguridad y utilidad de la endoscopia digestiva alta en pediatría. *Rev Chil Pediatr*. 2010; 81: 37-45.
5. Sheiko MA, Feinstein JA, Capocelli KE, et al. Diagnostic yield of EGD in children: a retrospective single-center study of 1000 cases. *Gastrointest Endosc*. 2013; 78: 47-54.
6. Franciosi JP, Fiorino K, Ruchelli E, et al. Changing indications for upper endoscopy in children during a 20-year period. *Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010; 51: 443-7.
7. Gilger MA, Gold BD. Pediatric endoscopy: new information from the PEDS-CORI project. *Curr Gastroenterol Rep*. 2005; 7: 234-9.
8. O'Loughlin EV, Dutt S, Kamath R, et al. Prospective peer-review audit of paediatric upper gastrointestinal endoscopy. *J Paediatr Child Health*. 2007; 43: 551-4.
9. Daza W, Chávez E, Ceresa S, et al. Endoscopia digestiva alta en pacientes pediátricos. *Rev Chil Pediatr*. 1997; 68: 20-3.
10. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, et al. ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012; 54: 136-60.
11. Alfadda AA, Storr MA, Shaffer EA. Eosinophilic colitis: epidemiology, clinical features, and current management. *Therap Adv Gastroenterol*. 2011; 4: 301-9.
12. Vandenplas Y, Rudolph CD, Di Lorenzo C, et al. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009; 49: 498-547.
13. ESPGHAN IBD working group. Inflammatory bowel disease in children and adolescents: recommendations for diagnosis-The Porto criteria. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005; 41: 1-7.
14. Iqbal CW, Chun YS, Farley DR. Colonoscopic perforations: a retrospective review. *Gastrointest Surg*. 2005; 9: 1229-35.

# Screening neonatal de fibrosis quística: ventajas e inconvenientes. Situación actual en Andalucía Occidental

I. Delgado Pecellín<sup>1,2</sup>, E. Quintana Gallego<sup>1,3</sup>, C. Calero Acuña<sup>1,3</sup>, J.P. González Valencia<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Fibrosis Quística. <sup>2</sup>Sección de Neumología Pediátrica. UGC Pediatría. <sup>3</sup>Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

## RESUMEN

La fibrosis quística (FQ) es la enfermedad genética grave, con herencia autosómica recesiva, más frecuente en la población de origen caucásico, con una incidencia de 1 en 2.000-6.000 nacimientos. La esperanza de vida ha aumentado considerablemente, situándose actualmente cercana a los 40 años. Esto es debido a una serie de factores entre los que se encuentra la implantación del cribado neonatal (SNFQ). Actualmente el diagnóstico sintomático de los niños con FQ en nuestro país es raro, gracias al establecimiento de diferentes programas de screening neonatal, cuyas ventajas están claramente establecidas, destacando el mejor estado nutricional, mejor función pulmonar y, consecuentemente, mayor supervivencia de los pacientes diagnosticados presintomáticamente. Pese a que el SNFQ está ampliamente aceptado, no existe una única estrategia de screening universalmente aceptada, existiendo en la actualidad 26 programas de SNFQ diferentes. Todos se basan en dos o tres pasos, siendo el primer escalón en todos ellos la cuantificación de tripsinógeno inmunorreactivo (TIR) en muestras de sangre seca que se encuentra elevado como consecuencia de la obstrucción de los conductos pancreáticos. Presentamos los resultados del screening neonatal en Andalucía occidental tras tres años de implantación del mismo.

**Palabras clave:** Fibrosis quística; Tripsinógeno inmunorreactivo; Screening neonatal; Supervivencia.

*Correspondencia:* Dra. Isabel Delgado Pecellín. Unidad de Fibrosis Quística. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Avda. Manuel Siurot, s/n. 41013 Sevilla.  
E-mail: idelpe@gmail.com  
Recibido: Septiembre 2014

REV ESP PEDIATR 2014; 70(5): 257-261

## ABSTRACT

Cystic fibrosis (CF) is the most common severe genetic disease in the caucasian population, with a recessive autosomal inheritance and with an estimated incidence of 1 in 2,000-6,000 births. Life expectancy has greatly increased and now stands close to 40 years. This is because a number of factors including the implementation of newborn screening (NS) programs. Currently the diagnosis of symptomatic children with CF is rare in our country due to different existing CF NS programs whose benefits are clearly established: improved nutritional status, better lung function and consequently increased survival of patients who had a presymptomatic diagnosis. Although the NS is widely accepted, no single universally screening strategy has been fully accepted and as much as 26 different NS exist today. They are all based on two or three steps; the first step determines immunoreactive trypsinogen (IRT) levels in dried blood, results of the NS. We present the results of the CF NS program in western Andalusia that was implemented three years ago.

**Key words:** Cystic fibrosis; Immunoreactive trypsinogen; Newborn screening; Survival.

## INTRODUCCIÓN

La fibrosis quística (FQ) es la enfermedad genética grave, con patrón de herencia autosómica recesiva, más frecuente en la población de origen caucásica, con una incidencia de 1 en 2.000-6.000 nacimientos<sup>(1,2)</sup>, dependiendo de la región y de la etnia de origen y un porcentaje de portadores también variable entre 1:20-37<sup>(3)</sup>.

La enfermedad se produce por mutaciones en el gen regulador de la conductancia transmembrana, CFTR<sup>(3)</sup> (acrónimo en inglés de: *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*), situado en el brazo largo del cromosoma 7<sup>(4)</sup>.



**TABLA 1.** Criterios diagnósticos de la fibrosis quística.

1 o más síntomas clásicos de FQ
o
1 hermano o primo hermano con FQ
o
Screening neonatal de FQ positivo
2 test del sudor positivos
o
2 mutaciones del gen CFTR
o
Diferencia de potencial epitelial transnasal anormal (DPN)

Actualmente se conocen más de 1.900 mutaciones (<http://www.cftr2.org>), siendo la p.Phe508del (antiguamente denominada F508del) la más frecuente<sup>(4)</sup>. Dicho gen codifica una proteína que lleva el mismo nombre, que actúa como canal de cloro y participa en la liberación de adenosina trifosfato y en la regulación de otros canales de transporte de iones<sup>(3)</sup>. Esta proteína se expresa en las células epiteliales del aparato respiratorio, en el páncreas, en las vías biliares, en las glándulas sudoríparas y en el sistema genitourinario<sup>(3)</sup>. Su alteración conduce a una anomalía en el transporte de iones, de manera que los pacientes producen un moco espeso y viscoso, que obstruye los conductos del órgano donde se localiza, ocasionando repercusiones multisistémicas que condicionan la variedad de sus manifestaciones clínicas<sup>(3,5)</sup>. Los síntomas y signos de presentación habituales incluyen la infección pulmonar persistente, insuficiencia pancreática, malabsorción, postraciones por calor, etc. Sin embargo, muchos pacientes presentan síntomas leves o atípicos y los médicos debemos mantenernos alerta ante la posibilidad de la FQ atípica. El diagnóstico se establece según los criterios establecidos en la tabla 1. Actualmente el diagnóstico sintomático de los niños con FQ en nuestro país es raro, gracias al establecimiento de diferentes programas de screening neonatal, cuyas ventajas están claramente establecidas<sup>(4)</sup>.

La esperanza de vida en la fibrosis quística (FQ) ha aumentado tan rápidamente que la muerte en la infancia es ahora más inusual y la esperanza de vida media en la actualidad se encuentra cercana a los 40 años<sup>(5,6)</sup> (mediana estimada actual de 37,5 años)<sup>(3)</sup>. El aumento de la supervivencia de estos pacientes en los últimos años es debido a una serie de factores entre los que se encuentra la implementación del diagnóstico precoz a través del cribado neonatal<sup>(2)</sup>.

#### ASPECTOS GENERALES DEL CRIBADO NEONATAL DE LA FIBROSIS QUÍSTICA

Los criterios para que se indique el cribado de una enfermedad incluyen, fundamentalmente, cinco aspectos<sup>(2)</sup>.

1. Que la enfermedad tenga una incidencia importante.
2. Que el método de cribado sea simple y práctico.
3. Que tenga un alto grado de sensibilidad y especificidad.

4. Que exista una adecuada relación coste-beneficio.
5. Que el tratamiento precoz sea beneficioso en el curso de la enfermedad.

La FQ cumple estos requisitos y el cribado neonatal en esta enfermedad está justificado, fundamentalmente, para conocer la incidencia real de la enfermedad en las distintas poblaciones, para poder realizar un asesoramiento genético precoz con la posibilidad de realizar diagnóstico prenatal o preimplantacional en futuros embarazos y para iniciar un tratamiento inmediato destinado a prevenir o minimizar el daño pulmonar, con la perspectiva de realizar una intervención inmediata con terapias, algunas de ellas actualmente en fase de experimentación<sup>(2)</sup>.

Las primeras experiencias europeas en el screening neonatal de la fibrosis quística (SNFQ) se remontan a principios de los setenta, con programas pioneros que examinaban el contenido de albúmina en el meconio<sup>(2,7)</sup>. La elevación del tripsinógeno inmunorreactivo (TIR) en la sangre de los recién nacidos con FQ y su medición en muestras de sangre seca fue descrita por primera vez en 1979<sup>(1,2,7,8)</sup>. Durante la década siguiente, la determinación de los niveles en sangre del talón del TIR fue introducido en Australia y en varios países europeos<sup>(1,2,7)</sup>. Un paso importante en el conocimiento de la fisiopatología y los programas de SNFQ se produjo en 1989, cuando fue posible la secuenciación del gen CFTR<sup>(2,7)</sup> y la posterior identificación de mutaciones, permitiendo la inclusión de pruebas de ADN en protocolos de cribado<sup>(7)</sup>. Desde entonces el SNFQ se ha establecido gradualmente en toda Europa<sup>(7)</sup>.

#### BENEFICIOS E INCONVENIENTES DEL CRIBADO NEONATAL DE LA FIBROSIS QUÍSTICA

La evidencia disponible en la actualidad apoya los beneficios clínicos y económicos del SNFQ sobre los posibles daños derivados del mismo y claramente justifican la implementación de los programas de SNFQ<sup>(2,7,9)</sup>. Entre los beneficios se incluyen:

1. Los niños diagnosticados mediante SNFQ presentan una mejor nutrición y función pancreática y un mayor crecimiento, desarrollo neurológico y mayor supervivencia que los pacientes diagnosticados sintomáticamente<sup>(1,2,5,7,10-12)</sup>.
2. Los pacientes diagnosticados mediante SNFQ presentan mejor puntuación radiológica y mejor función pulmonar respecto a los FQ diagnosticados sintomáticamente<sup>(8,10,13)</sup>.
3. Los pacientes diagnosticados sintomáticamente precisan más ingresos hospitalarios, más ciclos de tratamientos intravenosos y nebulizados respecto a los pacientes diagnosticados mediante SNFQ<sup>(7,12)</sup>.
4. Los pacientes diagnosticados presintomáticamente tienen un menor riesgo de muerte<sup>(7,14)</sup>.
5. El diagnóstico de la FQ en el periodo neonatal permite la detección precoz de la primera colonización bronquial

por *Pseudomonas aeruginosa*, que es un punto clave en la progresión de la enfermedad pulmonar<sup>(2,11)</sup>. Eso permite instaurar un tratamiento agresivo y persistente ante el primer aislamiento de *P. aeruginosa* que, en la mayoría de los casos, logra su erradicación y, por consiguiente, se va retrasando la colonización crónica, lo que da lugar a una mejor evolución de la enfermedad, retrasando sus complicaciones y mejorando la supervivencia<sup>(2)</sup>.

6. El mejor estado nutricional y el mejor control de las infecciones respiratorias traen consigo una disminución del número de hospitalizaciones y, consecuentemente, permite un ahorro importante del gasto sanitario<sup>(2)</sup>.

Entre los inconvenientes del SNFQ se encuentran:

1. Ansiedad de los padres tras ser informados de que sus hijos tienen un SNFQ positivo, que suele ser transitoria y generalmente cede tras la realización del test del sudor. Por ello se aconseja, para evitar un acceso inadecuado de información sobre la enfermedad, que el tiempo que transcurre desde que se informa a los padres de un SNFQ positivo hasta realización de un test del sudor sea el más corto posible<sup>(2,5,7)</sup>.
2. Los programas de SFNQ que incluyen análisis del gen CFTR permite identificar portadores, ofreciendo la posibilidad de realizar un consejo genético a los padres en futuros embarazos. Sin embargo, algunos autores consideran que el conocimiento de ser portador no ofrece beneficios directos e inmediatos y que se viola el derecho del paciente a decidir sobre si desea o no conocer su estado de portador (violación del "derecho a no saber")<sup>(7,15)</sup>.
3. Diagnósticos imprecisos: En ocasiones, mediante el SNFQ se identifican niños con diagnóstico no concluyente, en los que la FQ no puede ser claramente confirmada ni descartada. Son, generalmente, niños con TIR elevados, concentraciones de cloro en el test del sudor normales o dudosas y portadores de una mutación causante de FQ, asociada a otra con potencial patogénico desconocido<sup>7,16</sup>. Aunque estos recién nacidos son, generalmente, sanos al momento del diagnóstico, pueden ser susceptibles a un trastorno relacionado con el gen CFTR. Esto dificulta la realización de un asesoramiento genético y obliga a someter al niño a pruebas complementarias y a un seguimiento estrecho sin poder establecer claramente un diagnóstico de certeza<sup>(7,16)</sup>.
4. Falsos negativos<sup>(10,17)</sup>: representan el 1-5% de los enfermos. Se trata de pacientes afectados de FQ que no se diagnosticarán hasta que debuten clínicamente. La existencia de un programa de SNFQ puede dar una falsa sensación de seguridad en el personal sanitario y la familia y retrasar la consulta o las pruebas diagnósticas en presencia de sintomatología. Es un problema común a todos los cribados, al que debe hacerse frente con la adecuada información del personal sanitario y de la población.

## ESTRATEGIAS DE CRIBADO NEONATAL DE LA FIBROSIS QUÍSTICA

Pese a que el SNFQ está ampliamente aceptado, no existe una única estrategia de screening universalmente aceptada<sup>(18)</sup>. Actualmente, en Europa se han descrito 26 programas de SNFQ diferentes<sup>(18)</sup>. Todos se basan en dos o tres pasos, siendo el primer escalón en todos ellos la cuantificación de TIR en muestras de sangre seca. El resto de los escalones varía de un programa a otro; unos cuantifican nuevamente los niveles de TIR a las 4-6 semanas, mientras que otros incluyen el análisis de un número limitado de mutaciones. La estrategia TIR/TIR tiene como principal inconveniente una tasa de falsos positivos muy elevada<sup>(18)</sup>. Por ello, en el 2005 se describió la cuantificación de proteína asociada a pancreatitis (PAP) como posible determinación en los programas de SNFQ, aumentando la sensibilidad y la especificidad del SNFQ<sup>(18)</sup>.

## EXPERIENCIA DEL CRIBADO NEONATAL DE LA FIBROSIS QUÍSTICA EN ANDALUCÍA OCCIDENTAL

En Andalucía se dispone de un programa de SNFQ desde mayo 2011. En la figura 1 se describe la estrategia que se sigue (TIR/TIR). Consiste en la cuantificación de TIR que se encuentra elevado en los recién nacidos con FQ<sup>(10)</sup>. Como consecuencia de la obstrucción de los conductos pancreáticos el TIR refluye a sangre y puede cuantificarse en una muestra de sangre en papel de filtro obtenida por punción del talón a las 48-72 h de vida. Su síntesis precisa una estimulación del páncreas durante los primeros días de vida por mecanismos neurales, endocrinos y paracrinos desencadenados por el cambio de alimentación placentaria a entera. La muestra ideal es la que se recoge entre las 24 h y el séptimo día de vida. Pasadas las primeras semanas de vida el TIR desciende, por lo que se debe tener muy en cuenta la edad del paciente, utilizándose valores de corte específicos para cada edad<sup>(10)</sup>. En Andalucía los niños con un SNFQ positivo son remitido a una de las dos unidades de referencia: una para Andalucía Occidental situada en el Hospital Virgen del Rocío de Sevilla, donde son derivados los niños con SNFQ positivo de las provincias de Huelva, Cádiz, Córdoba y Sevilla y otra para Andalucía Oriental situada en el Hospital Carlos Haya de Málaga, donde son valorados los pacientes con SNFQ positivos de Granada, Jaén, Almería y Málaga.

Desde que se implantó el programa de SNFQ, 159.046 niños de Andalucía occidental se han sometido a él. De ellos 349 niños han tenido el TIR 2 elevado (0,22%). De los 349 con SNFQ positivo, finalmente 21 fueron diagnosticados de FQ. Al analizar los antecedentes personales de los 21 pacientes con FQ diagnosticados presintomáticamente observamos que dos de ellos procedían de embarazos gemelares biamnióticos. Ante esto decidimos estudiar a los hermanos

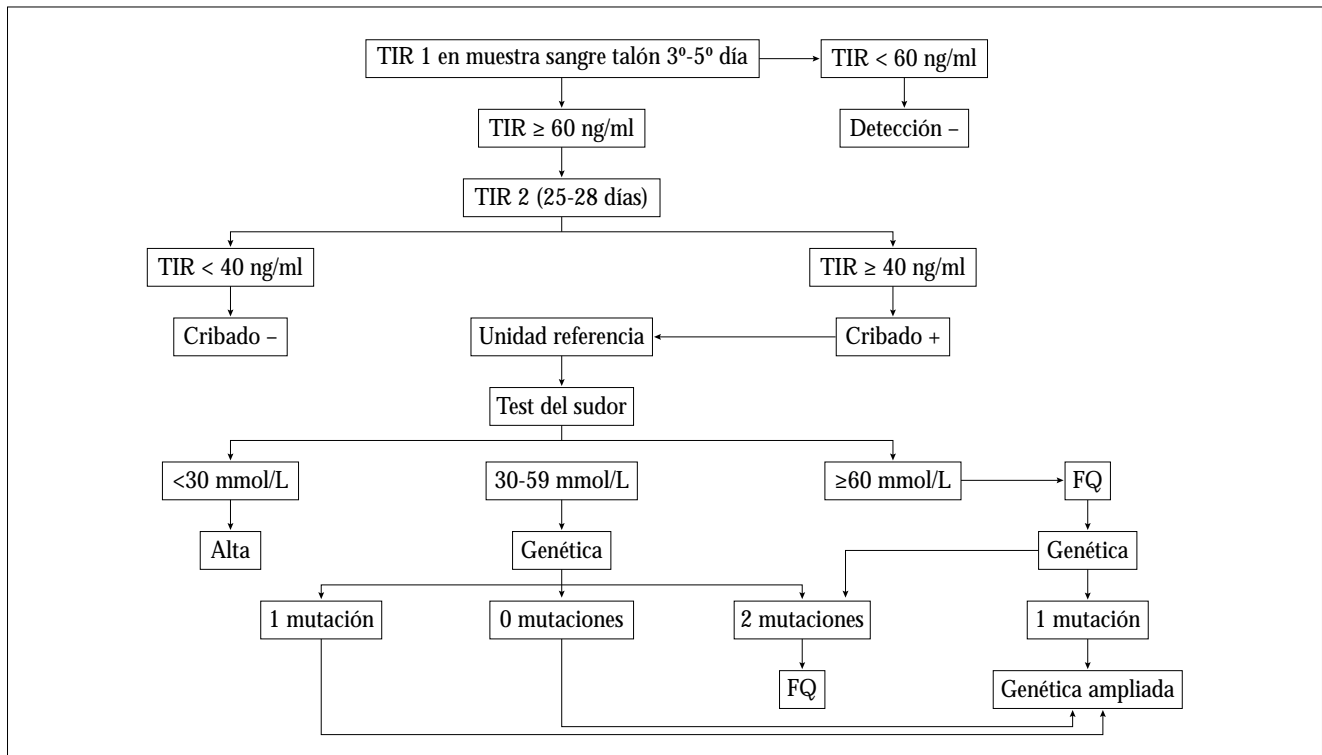


FIGURA 1. Protocolo de screening neonatal de fibrosis quística de Andalucía.

gemelos, obteniendo en ambos casos un test del sudor positivo, pese a tener un SNFQ negativo (falsos negativos). Esto nos ha permitido diagnosticar presintómicamente a 23 pacientes (21 verdaderos positivos y 2 falsos negativos). Hasta el momento, además de los 2 pacientes hermanos de gemelos con FQ, hemos tenido un tercer falso negativo, que debutó clínicamente con cuadros de postración por calor a los seis meses de edad. Analizando todos los datos podemos calcular una sensibilidad para el programa de SNFQ implantado en Andalucía (TIR/TIR) del 87,5%, una especificidad del 99,79%, un valor predictivo positivo (VPP) del 6,01% y un valor predictivo negativo (VPN) del 99,99%. Estos hallazgos son similares a los publicados por otros autores. Así Massles y colaboradores encontraron una sensibilidad del 86,6%, una especificidad del 99,4%, un VPP del 3,5% y un VPN del 99,9%<sup>(19)</sup>. Las causas de falsos positivos encontradas han sido muy variadas entre las que encontramos, la prematuridad, hipertripsinogenemia neonatal transitoria, asfisia perinatal o sufrimiento fetal, trisomías (especialmente 21), malformaciones, atresias intestinales, etc. Analizando las causas de falsos negativos, el único hallazgo que hemos encontrado común a todos ellos es que son pacientes suficientes pancreáticos por ser portadores de al menos una mutación leve, justificando así niveles de TIR dentro de la normalidad. Entre los pacientes con íleo meconial (IM), no hemos encontrado ningún falso negativo pese a que, según la bibliografía, el 30% de los pacientes con IM tienen un

SNFQ negativo. Excluyendo al paciente FN que debutó clínicamente con una postración por calor, la edad media de diagnóstico fue de 48 días (rango entre 28 y 59 días). Hasta la fecha, el 72% de los pacientes diagnosticados presintómicamente no han tenido ninguna colonización por *P. aeruginosa* gracias al cumplimiento estricto de las medidas para evitar la infección cruzada; el 18% de los pacientes han tenido una primera colonización por *P. aeruginosa*, un 10% cumplen criterios de colonización intermitente y ningún paciente cumple criterios de colonización crónica por dicho microorganismo. Analizando los valores de TIR2, los de cloro en el test del sudor, la elastasa fecal y las mutaciones del gen CFTR de nuestra población de FQ diagnosticada presintómicamente, no hemos encontrado relación entre la concentración de cloro en sudor con los niveles de TIR2, ni con la severidad de la mutación del gen CFTR. Sí hemos encontrado una relación estadísticamente significativa entre la severidad de las mutaciones con la elastasa fecal y con los niveles de TIR2 ( $p=0,003$  y  $0,031$ , respectivamente) y una correlación inversa estadísticamente significativa entre valores de TIR2 y de elastasa fecal (Rho de Spearman  $-0,750$ ;  $p=0,001$ ). Los neonatos con mutaciones leves han presentado niveles menos elevados de TIR2 que los neonatos con mutaciones responsables de fenotipos severos, por lo que podemos considerar que, en los pacientes con FQ, los niveles de TIR2 tienen alta precisión para discriminar FQ clásica de FQ atípica.

La implantación del programa de SNFQ en Andalucía ha constituido un importante avance en el abordaje de la FQ. Ha permitido conocer la, hasta hace pocos meses, desconocida incidencia de la enfermedad en Andalucía, que actualmente se calcula que es de 1 caso por cada 6.600 recién nacidos vivos. El futuro de los programas de SNFQ debe ir dirigido a disminuir la tasa de falsos positivos, aumentar el VPP y la sensibilidad que puede lograrse con la inclusión de estudio de un número determinado de mutaciones del gen CFTR, acordes con la población cribada.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Rueegg CS, Kuehni CE, Gallati S, et al. One-Year Evaluation of a Neonatal Screening Program for Cystic Fibrosis in Switzerland. *Dtsch Arztebl Int.* 2013; 110: 356-63.
2. Gartner S, Cobos N. Cribado neonatal para la fibrosis quística. *An Pediatr.* 2009; 71: 481-2.
3. Quintana Gallego E, Delgado-Pecellín I, Calero Acuña C. CFTR protein repair therapy in cystic fibrosis. *Arch Bronconeumol.* 2014; 50: 146-50.
4. Lim MTC, Wallis C, Price JF, et al. Diagnosis of cystic fibrosis in London and South East England before and after the introduction of newborn screening. *Arch Dis Child.* 2014; 99: 197-202.
5. Nährlich L, Zimmer KP. Neonatal Cystic Fibrosis Screening-Time to Begin! *Dtsch Arztebl Int.* 2013; 110: 354-5.
6. Rosenthal M. Prognostication in cystic fibrosis: another futile pastime? *Arch Dis Child.* 2014; 99: 2-3.
7. Castellani C, Southern KW, Brownlee K, et al. European best practice guidelines for cystic fibrosis neonatal screening. *J Cyst Fibrosis.* 2009; 8: 153-73.
8. Kloosterboer M, Hoffman G, Rock M, et al. Validation of laboratory and clinical variables that influence cystic fibrosis newborn screening with initial analysis of immunoreactive trypsinogen. *Pediatrics.* 2009; 123: 338-46.
9. Mastella G, Zanolli L, Castellani C, et al. Neonatal screening for cystic fibrosis: long-term clinical balance. *Pancreatol.* 2001; 1: 531-7.
10. Munck A, Dhondt JL, Sahler C, et al. Implementation of the French Nationwide Cystic Fibrosis Newborn Screening Program. *J Pediatr.* 2008; 153: 228-33.
11. Dijk FN, McKay K, Barzi F, et al. Improved survival in cystic fibrosis patients diagnosed by newborn screening compared to a historical cohort from the same centre. *Arch Dis Child.* 2011; 96: 1118-23.
12. Sims EJ, Clark A, McCormick J, et al. United Kingdom Cystic Fibrosis Database Steering Committee. Cystic fibrosis diagnosed after 2 months of age leads to worse outcomes and requires more therapy. *Pediatrics.* 2007; 119: 19-28.
13. McKay KO, Waters DL, Gaskin KJ. The influence of newborn screening for cystic fibrosis on pulmonary outcomes in New South Wales. *J Pediatr.* 2005; 147: 47-50.
14. Grosse SD, Rosenfeld M, Devine OJ, et al. Potential impact of newborn screening for cystic fibrosis on child survival: a systematic review and analysis. *J Pediatr.* 2006; 149: 362-6.
15. Castellani C. Evidence for newborn screening for cystic fibrosis. *Ped Respir Rev.* 2003; 4: 278-84.
16. Castellani C, Cuppens H, Macek Jr M, et al. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *J Cyst Fibrosis.* 2008; 7: 179-96.
17. Collaco JM, Panny SR, Hamosh A, et al. False Negative Cystic Fibrosis Newborn Screen. *Clin Pediatr.* 2010; 49: 214-6.
18. Vernooij-van Langen AMM, Loeber JG, Elvers B, et al. Novel strategies in newborn screening for cystic fibrosis: a prospective controlled study. *Thorax.* 2012; 67: 289-95.
19. Massle RS. Lessons learned from 20 years of newborn screening for cystic fibrosis. *Med J Aust.* 2012; 196: 67-71.

# La sustancia P, el receptor NK-1 en la progresión del cáncer infantil

M. Muñoz

*Hospital Universitario Virgen del Rocío (IBIS). Laboratorio de Investigación en Neuropeptidos. Sevilla.*

## RESUMEN

La primera causa de muerte en pediatría es el cáncer. A pesar de los grandes esfuerzos realizados en la investigación sobre el cáncer, en las últimas dos décadas el progreso terapéutico ha sido, lamentablemente, muy limitado. Por ello, es crucial buscar nuevas vías de investigación capaces de dar soluciones a este reto científico. Por este motivo, es necesario rescatar y ampliar el concepto de “bala mágica” de Paul Ehrlich para los nuevos tratamientos del cáncer. Es conocido que el péptido sustancia P (SP) desempeña un papel importante en la progresión del cáncer. La SP, al unirse al receptor neurokinina-1 (NK-1), induce proliferación de las células tumorales, angiogénesis y migración de las células tumorales para invadir y metastatizar. Al contrario, los antagonistas de los receptores NK-1 bloquean las funciones de la SP y por eso inhiben la proliferación de las células tumorales, producen muerte de las células tumorales por apoptosis, inhiben la angiogénesis e impiden la migración de las células tumorales. Estos antagonistas son antitumorales de amplio espectro. En conclusión, el receptor NK-1 y los antagonistas de los receptores NK-1 pueden ser considerados como una nueva diana terapéutica y como una nueva generación de fármacos respectivamente en el tratamiento del cáncer.

**Palabras clave:** Angiogénesis; Metástasis; Sustancia P; Receptor NK-1; Antagonista de los receptores NK-1; Cáncer.

*Correspondencia:* Dr. Miguel Muñoz. Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Avda. Manuel Siurot, s/n. 41013 Sevilla.  
*E-mail:* mmunoz@cica.es  
*Recibido:* Septiembre 2014

REV ESP PEDIATR 2014; 70(5): 262-266

## ABSTRACT

Cancer is the leading cause of death in pediatrics. Despite the great efforts made in cancer research in the past two decades the therapeutic progress has been unfortunately very limited. Thus, it is crucial to seek new avenues of scientific research to address this challenge. It is therefore necessary to rescue and expand the concept of “magic bullet” of Paul Ehrlich for new cancer treatments. It is known that the peptide substance P (SP) plays an important role in the progression of cancer. The SP after binding to the Neurokinin-1 (NK-1) receptor induces tumor cell proliferation, angiogenesis and migration of tumor cells for invasion and metastasis. In contrast, the NK-1 receptor antagonists after binding to NK-1 receptor blocks SP functions so inhibits tumor cell proliferations, induces tumor cell death apoptosis pathway, inhibits the angiogenesis and the migration of tumor cells. These antagonists are broad-spectrum antitumor drugs. In conclusion, the NK-1 receptor and the NK-1 receptor antagonists could be considered as a new therapeutic target and a new generation of anticancer drug, respectively in cancer treatment.

**Key words:** Angiogenesis; Metastasis; Substance P; NK-1 receptor; NK-1 receptor antagonists; Cancer.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer continúa siendo la primera causa de muerte por enfermedad en los niños y la segunda causa principal de muerte en niños (después de los accidentes). En la actualidad, aproximadamente el 80% de los niños con cáncer sobreviven 5 años o más<sup>(1)</sup>. En las últimas décadas el progreso terapéutico ha sido, lamentablemente, muy limitado a pesar del gran esfuerzo realizado. Además, los tratamientos con citostáticos producen efectos secundarios severos (fiebre neutropénica, mucositis...) y tienen un muy bajo perfil de

**TABLA 1.** Células tumorales, citotoxicidad, efecto mitogénico e isoformas de los RNK-1 en el cáncer infantil.

Tumor	Línea celular	L-732,138		L-733,060		Aprepitant		SP nM	Isoformas RNK-1 kDa
		IC <sub>50</sub>	IC <sub>100</sub>	IC <sub>50</sub>	IC <sub>100</sub>	IC <sub>50</sub>	IC <sub>100</sub>		
		μM	μM	μM	μM	μM	μM		
Glioma	GAMG	48,1	100,0	21,03	43	33,1	66,2	50	54, 38, 33
	SKN-BE(2)	41,0	80,5	1,6	21	24,6	48,8	100	54
Neuroblastoma	IMR-32	45,7	99,0			19,6	45,1	5	75, 54, 33
	KELLY	53,2	103,4			27,7	49,5	10	54, 33
Retinoblastoma	Y-79	56,8	132,0	12,2	25	30,4	59,0	100	75, 58, 33
	WERI-Rb-1	60,5	119,0	17,4	35	23,0	53,1	100	75, 58, 33
Leucemia linfoblástica aguda células T	BE-13	63,9	124,0	15,4	40	19,5	50,0	5-50	58, 33
Leucemia linfoblástica aguda células B	SD-1	49,7	103,5	18,4	50	29,4	59,2	5-50	75, 58, 33
Osteosarcoma	MG-63	58,6	100,0	14,5	30	28,6	80,0	5-500	46
Hepatoblastoma	HUH6, HepT1, HepG2	110,0		25,0		28,5, 31,1, 33,18		10-100	58, 50

seguridad debido a que no son selectivos contra las células cancerosas. Por lo tanto, la investigación debe centrarse en medicamentos que muestren una acción específica contra las células tumorales. En este sentido, los medicamentos contra el cáncer serán plenamente eficaces cuando estén dirigidos contra este objetivo específico, las células cancerosas, así se minimizarían los efectos secundarios. Por tanto, es crucial explorar estas nuevas vías de investigación para poder mejorar el problema del cáncer infantil.

En este sentido, la implicación de los péptidos en la progresión del cáncer ha tenido un interés creciente porque estas sustancias influyen en la proliferación del tumor<sup>(2)</sup>. En la investigación del cáncer, están surgiendo nuevas formas de investigación traslacional. Por ejemplo, hay muchos datos que indican que el sistema sustancia P (SP) y el receptor neurokinina-1 (RNK-1) están implicados en la progresión del cáncer. La SP es un mitógeno universal en las células tumorales (Tabla 1) e inhibe la apoptosis de estas células. Se conoce que la SP produce proliferación de las células endoteliales, promueve la angiogénesis y está implicada en la migración de células tumorales para invadir y metastatizar<sup>(3-13)</sup>. Así, en un futuro, una nueva estrategia en el tratamiento del cáncer debe ser explotada con el uso de los antagonistas de los RNK-1. Para una revisión más amplia del tema véase 2, 14, 15.

### LA SP Y EL RNK-1 EN LA PROGRESIÓN DEL CÁNCER

Muchos estudios han demostrado las implicaciones del sistema SP/RNK-1 en la progresión y la recurrencia del cáncer y actualmente también hay muchos datos que sugieren

un mecanismo común para la proliferación de las células tumorales que estaría mediado por la SP y el RNK-1<sup>(2)</sup> (Tablas 1 y 2). La SP y el RNK-1 están ampliamente distribuidos en todo el organismo. La SP es el ligando natural con elevada afinidad por el RNK-1. La SP es un undecapéptido que pertenece a la familia de péptidos denominados taquicininas que se derivan del gen de la preprotaquicinina A, y sus acciones fisiopatológicas son muy amplias (e.g., inflamación, estrés, angiogénesis, emesis, dolor, depresión, quimiotaxis de leucocitos...) están principalmente mediadas por el RNK-1.

Ha sido totalmente demostrado que las células cancerosas sobreexpresan el RNK-1 y que la SP, al unirse al mismo induce proliferación de estas células<sup>(2,4,7,10-12,14-19)</sup> (Tablas 1 y 2). Los RNK-1 están generalmente localizados en la membrana y en el citoplasma de las células cancerosas<sup>(14,15)</sup>. En humanos, es conocido que las células normales expresan un menor número de RNK-1; que los tumores de pacientes en estados avanzados de cáncer presentan unos niveles significativamente más elevados de los RNK-1 que en cultivo las líneas celulares de astrocitoma/glioma muestran un menor número de RNK-1 que los tumores astrocitoma/glioma; que la expresión del mRNA *TAC1R* esta presente en líneas celulares de leucemia linfoblástica aguda, con niveles más elevados que las células normales; que el aumento de la expresión del mRNA RNK-1 ocurre en los tejidos cancerosos, pero no en los normales; que el glioblastoma expresa más RNK-1 que los astrocitomas y que los fenotipos más malignos muestran mayores tasas de expresión del RNK-1 y se asociaron con tumores avanzados y peor pronóstico<sup>(4,10,14,15,21)</sup>. Estos datos sugieren que los RNK-1 pueden estar relacionados con el grado de malignidad. Además,

TABLA 2. Presencia de la SP y del receptor NK-1 en células y en tejidos de cáncer infantil.

Tumor/células	Sustancia P	Receptor NK-1
Glioma/astrocitoma	Palma et al. 2000	Hennig et al. 1995; Palma et al. 2000; Muñoz et al. 2005b
Retinoblastoma	Tarkkanen et al. 1983; Muñoz et al. 2005a	Muñoz et al. 2005a
Neuroblastoma	Nowicki et al. 2002	Muñoz et al. 2005b
Leucemia linfoblástica aguda células B y T	Nowicki et al. 2003	Muñoz et al. 2012a
Hepatoblastoma	Muñoz et al. 2014	Muñoz et al. 2014a
Osteosarcoma		Muñoz et al. 2014b

los RNK-1 desempeñan un importante papel en la viabilidad de las células tumorales<sup>(10,14,15)</sup>. Las células cancerosas necesitan estos receptores para su propia supervivencia, ya que parece que las células tumorales dependen fuertemente de la señal mitótica mediada por la SP y que, por medio de la sobreexpresión del receptor NK-1, las células tumorales neutralizan sus propias vías, que conducen a la muerte celular<sup>(13)</sup>. Además, la SP protege las células tumorales de la apoptosis<sup>(22)</sup>. La SP, tras unirse al RNK-1, ejerce una acción mitogénica en las células normales y tumorales<sup>(2)</sup> (Tabla 1). Tras la activación del RNK-1 por la SP, un aumento en la síntesis de DNA ocurre en las células tumorales, y parece que la SP activa a los mitógenos-activadores de proteína kinasa perteneciendo a la familia (MAPK), incluyendo la señal extracelular regulada por kinasas 1 y 2 (ERK1/2) y p38MAPK (4). Una vez activado, ERK1/2 es translocado en el núcleo, induce proliferación y protege la célula de la apoptosis<sup>(4,14,15,22)</sup>. En las células tumorales, la SP incrementa la fosforilación y la actividad de Akt o proteína kinasa B, una serina-treonina proteína kinasa que se activa vía fosfatidil-3-kinasa (PI3K); la estimulación de Akt suprime la apoptosis<sup>(14,15,22)</sup>. Estos hallazgos también implican que el péptido puede ser secretado por los tumores. Así, la SP puede inducir mitogénesis y progresión del tumor a través de los siguientes mecanismos: 1) autocrino (SP es secretada por el tumor). La SP también es secretada por las células no tumorales (células inflamatorias); 2) La SP es liberada desde las terminales nerviosas. Se produce una interacción directa entre el sistema nervioso y la células tumorales; 3) endocrino (SP es liberada por la masa tumoral); 4) paracrino, ya que la SP ejerce una acción mitogénica en las células endoteliales que favorecen la neoangiogénesis; y 5) SP llega a todo el cuerpo por el torrente sanguíneo.

La SP induce migración y diseminación de las células tumorales<sup>(25)</sup>. Además, la SP induce un cambio rápido en la forma celular (incluye la formación de vesículas). Las vesículas de la membrana son importantes para: el movimiento celular, la diseminación e infiltración de las células cancerosas<sup>(26,27)</sup>. De hecho, la prevención de las metástasis es el mayor objetivo del tratamiento del cáncer, ya que el 90%

de las muertes por cáncer son producidas por el desarrollo de metástasis y no por el tumor primario<sup>(28)</sup>.

La SP y el RNK-1 se localizan en los vasos sanguíneos intra y peritumorales y es conocido que durante la neoangiogénesis, una característica del desarrollo tumoral, están aumentados tanto la expresión de los RNK-1 como la innervación de los tejidos<sup>(15,21)</sup>. De este modo, la SP facilita la proliferación de células endoteliales, estimulando el crecimiento de vasos, y aumentando el flujo sanguíneo tumoral<sup>(3,21)</sup>.

#### ACCIÓN ANTITUMORAL DE LOS ANTAGONISTAS DE LOS RNK-1

Los antagonistas de los RNK-1 son compuestos que antagonizan selectivamente las funciones fisiopatológicas de la SP. Existen dos tipos de antagonistas de los RNK-1, los peptídicos y no peptídicos. De los peptídicos se ha abandonado su estudio porque eran rápidamente degradados por peptidasas, no difunden la barrera hematoencefálica y algunos eran tóxicos. Los antagonistas no peptídicos son compuestos químicos diferentes (morfilínicos, piperidínicos, derivados del triptófano...) que tiene en común su afinidad por el RNK-1, es decir, su estereoquímica o estructura tridimensional (Tabla 3). Los antagonistas del receptor NK-1 se unen al RNK-1 concentración dependiente y bloquean las funciones fisiopatológicas de la SP<sup>(2,14,15)</sup>. Por eso tienen un efecto antiproliferativo (Tabla 1) y las células tumorales mueren por apoptosis (Fig. 1). Existe un único fármaco, antagonista de los RNK-1, aprobado en 2003 por la FDA para uso en humanos y se denomina aprepitant y su uso es como antiemético. Este fármaco tiene actividad antitumoral de amplio espectro *in vitro*<sup>(10-12,14,15,20)</sup>. La IC50 del mismo es tres veces mayor para células no tumorales que para las células tumorales, lo que le otorga un elevado perfil de seguridad<sup>(20)</sup>. Además, en un ensayo clínico multicéntrico, aprepitant a 300 mg/día durante 5 semanas mostró actividad antidepresiva similar a la paroxetina y los efectos secundarios fueron similares a los del placebo<sup>(29)</sup>. Por otro lado, ha sido publicado que en ratones desnudos xenotrasplantados con células tumorales humanas de osteosarcoma y hepatoblastoma tratados con fosaprepitant y aprepitant, se obtuvo una reducción del 80

**TABLA 3.** Clasificación de los antagonistas de los RNK-1.

#### Antagonistas peptídicos del RNK-1

- [D-Arg<sup>1</sup>, D-Trp<sup>7,9</sup>, Leu<sup>11</sup>] SP (Spantide I). Presenta neurotoxicidad y libera histamina por los mastocitos
- H-D-Lys(Nicotinoyl)-Pro-[3-(3-pyridyl)-Ala]-pro-D-Phe<sup>83,4-Cl<sub>2</sub></sup>-Asn-D-Trp-Phe-D-Trp-Leu-Nle-NH<sub>2</sub> (Spantide II). No presenta neurotoxicidad
- [D-Arg<sup>1</sup>, D-Trp<sup>5,7,9</sup>, Leu<sup>11</sup>] SP
- [D-Arg<sup>1</sup>, D-Pro<sup>2</sup>, D-Trp<sup>7,9</sup>, Leu<sup>11</sup>] SP
- [D-Arg<sup>1</sup>, D-Phe<sup>5</sup>, D-Trp<sup>7,9</sup>, Leu<sup>11</sup>] SP
- [Arg<sup>6</sup>, D-Trp<sup>7,9</sup>, MePhe<sup>8</sup>] SP (6-11)
- [D-Pro<sup>2</sup>-Trp<sup>7,9</sup>] SP
- [D-Pro<sup>4</sup>, D-Trp<sup>7,9,10</sup>, Phe<sup>11</sup>] SP (4-11)
- p-HOPA-DTrp-Phe-DTrp-Leu-Leu-NH<sub>2</sub>: NY-3238
- DMePhe-DTrp-Phe-DTrp-Leu(CH<sub>2</sub>NH)Leu-NH<sub>2</sub>: NY-3460

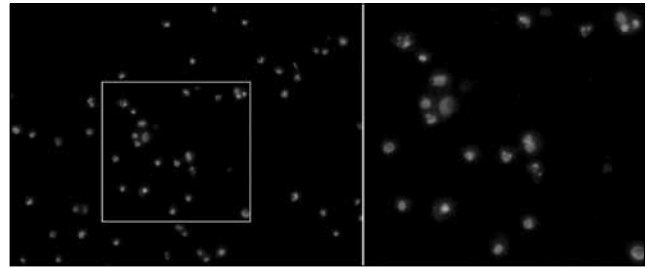
#### Antagonistas no peptídicos del RNK-1

- Esteroides (WIN-51,708...), perhidroisoindolonas (RP-67,580, RP-73,467, RPR-100,893...), bencilamino y bencilo quinclidina éter (CP-96,345, L-709,210...), bencilamino piperidinas (CP-99,994, GR-203,040, GR-205,171, CP-122,721...), piperidinas éter bencilico (L-733,060, L-741,671, L-742,694...), morfólinicos (L-754,030) aprepitant... y derivados del triptófano (L-732,138, L-737,488...).
- Con actividad antitumoral demostrada *in vitro*, *in vivo* o ambas:
    - MEN 11467
    - CP-96,345
    - L-733,060
    - L-732,138
    - MK-869 (L-754,030) aprepitant
    - SR140333

y 73% del volumen tumoral respectivamente<sup>(11,12)</sup>. En otro estudio se demuestra que los antagonistas de los RNK-1 en un modelo *in vivo* de células humanas de páncreas tuvieron un efecto dual antiproliferativo y antiangiogénico<sup>(30)</sup>. Por otro lado, ha sido demostrado *in vitro* que los antagonistas de los RNK-1 inhiben la migración celular tumoral de células de cáncer de mama<sup>(6)</sup>. Por último en tratamiento combinado con citostáticos tienen efecto sinérgico, minimizan los efectos secundarios de los mismos y también disminuyen la resistencia de algunos citostáticos<sup>(2,11,12,31)</sup>. Además, estos compuestos dependiendo de la concentración utilizada tienen otros efectos beneficiosos en el huésped: antidepressivo, ansiolítico, anticonvulsivante, neuroprotector, hepatoprotector, antiinflamatorio y analgésico: por esto se ha acuñado un nuevo concepto que va más allá de la “bala mágica” de Paul Erlich y es el de “bala inteligente” pues a parte de selectividad sobre las células tumorales, en el paciente produce efectos beneficiosos<sup>(14,15,20)</sup>.

#### CONCLUSIONES

Estos datos sugieren que el sistema SP/RNK-1 regula el crecimiento de las células cancerosas, la angiogénesis y las metástasis. Los datos expuestos muestran que los antagonistas de los RNK-1 actúan a través de tres mecanismos:



**FIGURA 1.** Células tumorales apoptóticas tras tratamiento con el fármaco antagonista de los receptores NK-1. Se observa condensación de la cromatina y fragmentación nuclear. Enmarcado a mayor aumento.

1) acción antiproliferativa: inhiben la proliferación celular tumoral e induce apoptosis en las células cancerosas. 2) acción antiangiogénica: inhiben la angiogénesis de la masa tumoral; y 3) acción antimetastásica: bloquea la migración de las células tumorales. En base a lo anteriormente expuesto, debería realizarse un ensayo clínico sobre el uso del fármaco antagonista de los RNK-1 aprepitant en enfermos con cáncer.

#### AGRADECIMIENTOS

El autor desea agradecer a Javier Muñoz López (Universidad de Sevilla) su asistencia técnica.

#### CONFLICTO DE INTERESES

USPTO Application no. 20090012086 “Use of non-peptidic NK-1 receptor antagonists for the production of apoptosis in tumor cells”.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Gemma Gatta, Laura Botta, Silvia Rossi, et al; the EURO-CARE Working Group Childhood cancer survival in Europe 1999-2007: results of EURO-CARE-5—a population-based study. *Lancet Oncol.* 2014; 15: 35-47.
2. Muñoz M, Coveñas R. Involvement of substance P and the NK-1 receptor in cancer progression. *Peptides.* 2013; 48: 1-9.
3. Ziche M, Morbidelli L, Pacini M, et al. Substance P stimulates neovascularization in vivo and proliferation of cultured endothelial cells. *Microvasc Res* 1990; 40: 264-78.
4. Luo W, Sharif TR, Sharif M. Substance P-induced mitogenesis in human astrocytoma cells correlates with activation of the mitogen-activated protein kinase signaling pathway. *Cancer Res.* 1996; 56: 4983-91.
5. Palma C, Bigioni M, Irrissuto C, et al. Anti-tumour activity of tachykinin NK1 receptor antagonists on human glioma U373 MG xenograft. *Br J Cancer.* 2000; 82: 480-7.
6. Lang K, Drell TL, Lindecke A, et al. Induction of a metastatic tumor cell type by neurotransmitters and its pharmacological inhibition by established drugs. *Int J Cancer.* 2004; 112: 231-8.
7. Muñoz M, Rosso M, Pérez A, et al. Antitumoural action of the neurokinin 1 receptor antagonist L-733,060 and mitogenic action of substance P on human retinoblastoma cell lines. *Invest. Ophthalmol Vis Sci.* 2005a; 46: 2567-70.



8. Muñoz M, Rosso M, Pérez A, et al. The NK1 receptor is involved in the antitumoural action of L-733,060 and in the mitogenic action of substance P on neuroblastoma and glioma cell lines. *Neuropeptides*. 2005b; 39: 427-32.
9. Muñoz M, Rosso M, Coveñas R, et al. Neurokinin-1 receptors located in human retinoblastoma cell lines: antitumor action of its antagonist L-732,138. *Invest. Ophthalmol Vis Sci*. 2007; 48: 2775-81.
10. Muñoz M, González-Ortega A, Coveñas R. The NK-1 receptor is expressed in human leukemia and is involved in the antitumor action of aprepitant and other NK-1 receptor antagonists on acute lymphoblastic leukemia cell lines. *Invest New Drugs*. 2012; 30: 529-40.
11. Muñoz M, Berger M, Rosso M, et al. Antitumor activity of neurokinin-1 receptor antagonists in MG-63 osteosarcoma xenografts. *Int J Oncol*. 2014; 44: 137-46.
12. Berger M, Neth O, Ilmer M, et al. Hepatoblastoma cells express truncated neurokinin-1 receptor and can be inhibited by aprepitant *in vitro* and *in vivo*. *J Hepatol*. 2014; 60: 985-94.
13. Esteban F, Muñoz M, González-Moles MA, et al. A role for substance P in cancer promotion and progression: a mechanism to counteract intracellular death signals following oncogene activation or DNA damage. *Cancer Metast Rev*. 2006; 25: 137-45.
14. Muñoz M, Rosso M, Coveñas R. A new frontier in the treatment of cancer: NK-1 receptor antagonists. *Curr Med Chem*. 2010a; 17: 504-16.
15. Muñoz M, Rosso M and Coveñas R. The NK-1 receptor: a new target in cancer therapy. *Curr Drug Targets*. 2011; 12: 909-21.
16. Khare VK, Albino AP, Reed JA. The neuropeptide/mast cell secretagogue substance P is expressed in cutaneous melanocytic lesions. *J Cutan Pathol*. 1998; 25: 2-10.
17. Nowicki M, Miskowiak B. Comparison of the cell immunophenotype of metastatic and primary foci in stage IV-S neuroblastoma. *Folia Histochem Cytobiol*. 2002; 40: 297-303.
18. Nowicki M, Miskowiak B, Ostalska-Nowicka D. Detection of substance P and its mRNA in human blast cells in childhood lymphoblastic leukaemia using immunocytochemistry and *in situ* hybridisation. *Folia Histochem Cytobiol*. 2003; 41: 33-6.
19. Tarkkanen A, Tervo T, Tervo K, et al. Substance P immunoreactivity in normal human retina and in retinoblastoma. *Ophthalmic Res*. 1983; 15: 300-6.
20. Muñoz M, Rosso M. The NK-1 receptor antagonist aprepitant as a broad-spectrum antitumor drug. *Invest. New Drugs*. 2010b; 28: 187-93.
21. Hennig IM, Laissue JA, Horisberger U, et al. Substance-P receptors in human primary neoplasms: tumoral and vascular localization. *Int J Cancer*. 1995; 61: 786-92.
22. DeFea KA, Vaughn ZD, O'Bryan EM, et al. The proliferative and antiapoptotic effects of substance P are facilitated by formation of a beta-arrestin-dependent scaffolding complex. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000; 97: 11086-91.
23. Nakajima Y, Tsuchida K, Negishi M, et al. Direct linkage of three tachykinin receptors to stimulation of both phosphatidylinositol hydrolysis and cAMP cascades in transfected Chinese hamster ovary cells. *J Biol Chem*. 1992; 267: 2437-42.
24. Takeda Y, Blount P, Sachais BS, et al. Ligand binding kinetics of substance P and neurokinin A receptors stably expressed in Chinese hamster ovary cells and evidence for differential stimulation of inositol 1, 4, 5-triphosphate and cyclic AMP second messenger responses. *J Neurochem*. 1992; 59: 740-5.
25. Feng F, Yang J, Tong L, et al. Substance P immunoreactive nerve fibres are related to gastric cancer differentiation status and could promote proliferation and migration of gastric cancer cells. *Cell Biol Int*. 2011; 35: 623-9.
26. Fackler OT and Grosse R. Cell motility through plasma membrane blebbing. *J Cell Biol*. 2008; 181: 879-84.
27. Meshki J, Douglas SD, Lai JP, et al. Neurokinin 1 receptor mediates membrane blebbing in HEK293 cells through a Rho/Rho-associated coiled-coil kinase-dependent mechanism. *J Biol Chem*. 2009; 284: 9280-9.
28. Sporn MB. The war on cancer. *Lancet*. 1996; 347: 1377-81.
29. Kramer MS, Cutler N, Feighner J, et al. Distinct mechanism for antidepressant activity by blockade of central substance P receptors. *Science*. 1998; 281: 1640-5.
30. Guha S, Eibl G, Kisfalvi K, et al. Broad-spectrum G protein-coupled receptor antagonist, [D-Arg1,DTrp5,7,9,Leu11] SP: a dual inhibitor of growth and angiogenesis in pancreatic cancer. *Cancer Res*. 2005; 65: 2738-45.
31. Kitchens CA, McDonald PR, Pollack IF, Wipf P, Lazo JS. Synergy between microtubule destabilizing agents and neurokinin 1 receptor antagonists identified by an siRNA synthetic lethal screen *FASEB J*. 2009; 23: 756-13.

# Estudio comparativo del trasplante renal de donante vivo vs. cadáver en nuestro medio

A. Rodríguez Barba, F. de la Cerda Ojeda, A. Sánchez Moreno, J. Fijo López-Viota, R. Bedoya Pérez

Sección de Nefrología Pediátrica. UGC Pediatría. Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla

## RESUMEN

**Introducción.** El trasplante renal es, actualmente, la mejor opción terapéutica para la enfermedad renal crónica en estadios avanzados. En los últimos años un incremento de la donación procedente de vivo, que puede ofrecer importantes ventajas.

**Pacientes y métodos.** Estudio analítico retrospectivo de pacientes sometidos a trasplante renal en un hospital de tercer nivel durante un periodo de 6 años, determinándose si hay o no diferencias en el grupo de pacientes con injertos de donante vivo frente a los de donante cadáver en relación a variables de resultado.

**Resultados.** De los 73 casos estudiados, 14 (19,2%) fueron de donante vivo. La supervivencia del injerto a lo largo de todo el seguimiento fue 2,76 veces mayor en los receptores de donante vivo. La desviación estándar de la talla fue menor en el grupo de donante vivo, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa. El filtrado glomerular medio estimado al final del seguimiento fue mayor en el grupo de los receptores de donante vivo ( $p=0,04$ ).

**Conclusiones.** La donación de vivo en el trasplante renal ofrece importantes ventajas frente a la donación de cadáver, siendo significativos los resultados en relación a la función renal.

**Palabras clave:** Trasplante renal pediátrico; Donante vivo; Supervivencia; Crecimiento; Función renal.

## ABSTRACT

**Background.** Kidney transplantation is currently the best treatment option for chronic kidney disease in advanced

stages. In recent years we have seen an increase in kidney donation living donors that may offer important benefits.

**Methods.** A retrospective analytical study of patients undergoing renal transplantation in a tertiary hospital in a period of 6 years, determining whether there are differences in the group of patients with grafts from living donors compared with cadaveric donor regarding outcome.

**Results.** Out of the 73 patients with kidney transplantation, 14 (19.2%) were from living donors. The graft survival throughout follow-up was 2.76 times higher in recipients of living donor. The standard deviation of the height was smaller in the living donor group, although this difference was not statistically significant. The mean estimated GFR at follow-up was higher in the group of living donor recipients ( $p = 0.04$ ).

**Conclusions.** Living donation in renal transplantation offers significant advantages over cadaveric donation, with significant results in relation to renal function.

**Key words:** Paediatric kidney transplantation; Living donor; Survival rate; Growth; Renal function.

## INTRODUCCIÓN

El trasplante renal pediátrico supone en nuestros días la mejor opción terapéutica para los niños con enfermedad renal crónica (ERC) terminal o estadio 5<sup>(1)</sup>. A pesar de ello, tanto la diálisis peritoneal como la hemodiálisis son alternativas de tratamiento renal sustitutivo que ofrecen cada vez más calidad a los menores y, en muchas ocasiones, son necesarias de forma temporal hasta que se realice el trasplante, como sucede en los casos sin donante vivo (DV) que están en lista de espera, los que están pendientes de completar estudios o intervenciones, o aquellos casos que tienen que alcanzar un peso mínimo que permita la realización del trasplante con las máximas garantías<sup>(2)</sup>.

Correspondencia: Dra. Adela Rodríguez Barba. C/ Asunción, 20 - 1º B. 41011 Sevilla.

E-mail: rodriguez.barba.adela@gmail.com

Recibido: Septiembre 2014

La población pediátrica posee peculiaridades que la diferencian de la adulta. Es en esta etapa de la vida cuando el ser humano debe realizar su crecimiento hasta alcanzar la talla adulta; la mayoría de las enfermedades crónicas y, especialmente, la ERC, ocasionarán en el niño un estancamiento de su curva ponderoestatural que no le permitirá alcanzar el pronóstico de talla o talla diana que hubiera tenido en ausencia de enfermedad. Se ha comunicado que, en niños con ERC, cada aumento en mg/dl de la creatinina plasmática se asocia con una pérdida de 0,17 desviaciones estándar (DE) de la talla<sup>(3)</sup>. La edad de comienzo de la enfermedad es determinante, teniendo un impacto esencial la pérdida relativa de altura durante el primer año de vida. Gruskin y Fine<sup>(4)</sup> fueron los primeros en informar en 1973 de que los niños con una edad ósea superior a 12 años en el momento de recibir el trasplante crecían muy poco, mientras que aquellos cuya edad ósea estaba por debajo de este límite proseguían con un crecimiento normal después del trasplante, concluyendo estos autores que no se debe demorar el momento del trasplante en niños con ERC terminal. Otro aspecto diferencial respecto a la población adulta es que los niños tienen una mayor expectativa de tiempo de vida, por lo que es muy importante realizar el trasplante en las mejores condiciones posibles para así obtener las mayores garantías que permitan obtener resultados más favorables a largo plazo. En este sentido, se ha publicado que la supervivencia del paciente y del injerto es mayor cuando el órgano procede de un donante vivo (DV) emparentado<sup>(5,6)</sup>. Según cifras del *North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies* (NAPRTCS), registro pediátrico norteamericano de pacientes trasplantados renales, entre 1996 y 2010 la supervivencia del injerto renal a los 7 años postrasplante alcanzó el 80,5% en los casos de DV frente al 67,9% en los de donante cadáver (DC)<sup>(7)</sup>. En nuestro medio, según el Registro Español Pediátrico de Insuficiencia Renal Crónica (REPIR), los pacientes pediátricos españoles trasplantados entre los años 1996-2013 presentaron una supervivencia similar, alcanzándose incluso mejores resultados: una supervivencia del injerto a los 7 años del 93,7% en los casos de DV frente al 81,7% de los procedentes de DC. Además, otras de las ventajas que ofrece la donación de vivo es que, tanto el crecimiento como el desarrollo del niño se optimizan, pudiendo alcanzar unos resultados a largo plazo excelentes<sup>(8)</sup>. Se ha descrito cómo el menor tiempo de diálisis (o incluso poder evitar este tratamiento), la mejor compatibilidad HLA (si el donante es emparentado) y el menor tiempo de isquemia fría que se consiguen con la donación de vivo son factores determinantes que hacen de esta modalidad de trasplante la más beneficiosa para los niños<sup>(9)</sup>.

## PACIENTES Y MÉTODOS

Realizamos un estudio analítico, longitudinal, retrospectivo y observacional de la población pediátrica (considerando

hasta la edad de 18 años) trasplantada renal en el Hospital Universitario Virgen del Rocío (HUVR) entre enero de 2005 y julio de 2011. Se ha comparado, mediante análisis estadístico, el grupo de pacientes con injerto de DV frente a los que recibieron uno de DC, analizando la supervivencia del injerto, el crecimiento alcanzado y la función renal conseguida. Analizamos el estado del paciente en el momento del trasplante, a los dos años del mismo y en la última fecha de seguimiento. La recogida de datos, epidemiológicos y clínicos, se ha realizado de forma retrospectiva utilizando el sistema informático del hospital ("Estación Clínica") y el archivo histórico de la unidad de Nefrología Pediátrica del HUVR.

Para estudiar las diferencias de talla de los pacientes, se ha calculado la DE para la edad, siguiendo tablas de crecimiento publicadas en 2010 por *Carrascosa y cols.* y a través del programa informático que ofrece la web del Servicio de Endocrinología Pediátrica del Hospital Infantil La Paz "EndocrinoPed". El filtrado glomerular (FG) se calculó mediante la fórmula de Schwartz:  $FG (ml/min/1,73 m^2) = K \times talla (cm) / creatinina \text{ en plasma (mg/dl)}$ . Se ha realizado un análisis retrospectivo descriptivo y analítico mediante una base de datos informatizada. En la comparación de las variables continuas se utilizó la prueba no paramétrica de Mann-Whitney, y para el análisis de la supervivencia del injerto se usó el método de Kaplan-Meier, empleando la prueba de logaritmo del rango ("logrank") para comparar las curvas de supervivencia. Se asumió la hipótesis bilateral y un error alfa de 0,05. Para el análisis estadístico se utilizó el programa estadístico SPSS versión 20.0.

## RESULTADOS

Se ha estudiado a una población de 73 pacientes con una edad media en el momento del trasplante de 11 años (con un mínimo de 3 años y un máximo de 16 años. En cuanto a la diferencia por sexos del receptor, un 51,8% fueron mujeres frente a un 48,6% de hombres.

Del total de casos, 59 (80,8%) fueron trasplantes de DC frente a 14 (19,2%) de DV. El número total de pérdidas de injertos durante el periodo de estudio fue de 12 (16,4%), todos ellos procedentes de DC. El tiempo medio de seguimiento de los receptores fue de 4,1 años (rango de 0-8,7 años). En los casos de fracaso del injerto, el tiempo medio de pérdida fue de 1,7 años, con un máximo de 4 años y un mínimo de 0 días.

En relación a la etiología de la ERC, la causa más frecuente fueron las anomalías estructurales del riñón y vía urinaria seguidas de las glomerulopatías.

La supervivencia global del receptor en ambos grupos fue del 98,6% a los dos años. Respecto a la supervivencia del injerto a los dos años del trasplante, en el grupo de DC fue del 85,71% frente al 100% en el grupo de DV. Obsérvese en la figura 1 cómo la curva de supervivencia del injerto en los trasplantes de DC cae respecto a la de DV. Aunque la

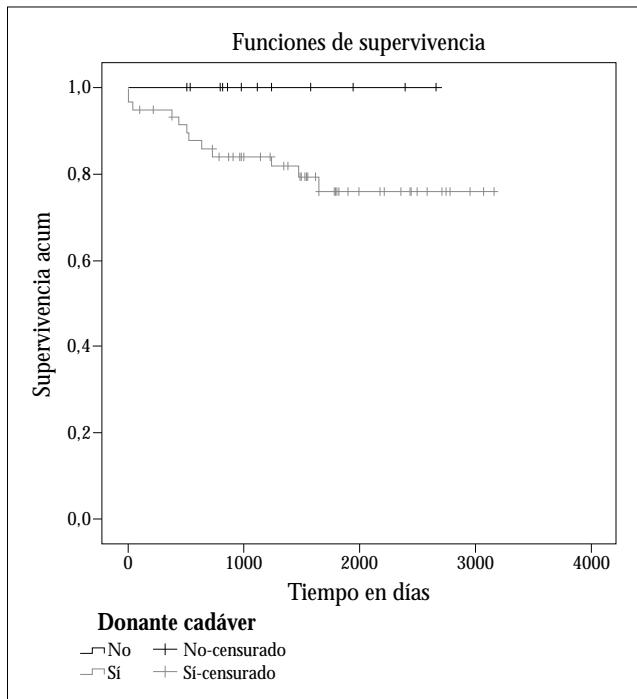


FIGURA 1. Kaplan-Meier. Análisis de la supervivencia del injerto en ambos grupos.

diferencia en la supervivencia del injerto a lo largo de todo el seguimiento fue 2,76 veces mayor en el grupo de los receptores de DV, esta diferencia no resultó estadísticamente significativa ( $p=0,096$ ).

La talla media de los receptores en el momento del trasplante fue de  $-1,77$  DE, ajustando por la edad y sexo, de manera global en ambos grupos. En la tabla 1 se puede observar como la pérdida de talla a los dos años del trasplante, expresada como media de la DE de la talla, fue menor en el grupo de receptores de DV frente a los de DC, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa. De la misma manera, tampoco lo fue al medir esta variable al final del seguimiento.

En la tabla 2 puede verse cómo el FG medio estimado a los dos años postrasplante y al final del seguimiento fue mayor en el grupo de los receptores de DV frente a los de DC. Estadísticamente se halló significación en la diferencia entre ambos grupos al final del seguimiento ( $p=0,04$ ) (Fig. 2).

## DISCUSIÓN

En las últimas décadas, las ventajas demostradas del trasplante de DV unidas a la progresiva escasez de donaciones de cadáver, ha marcado una tendencia en la mayoría de centros trasplantadores pediátricos del mundo a potenciar las donaciones de vivo, en su mayoría procedentes de donantes emparentados (generalmente la madre o el padre). En el HUVR, centro donde se ha realizado este estudio, el porcentaje de trasplantes de DV en el periodo de 2005

TABLA 1. Comparación de la media en la desviación estándar (DE) de crecimiento en los grupos de donante cadáver (DC) y donante vivo (DV).

Media de DE	Tiempo desde el trasplante		
	Fecha de trasplante	A los 2 años	Al final del seguimiento
DV	$-1,6 \pm 1,2$	$-1,33 \pm 0,8$	$-0,98 \pm 0,8$
DC	$-2,05 \pm 1,6$	$-1,53 \pm 1,2$	$-1,4 \pm 1,3$
p	0,36	0,77	0,27

TABLA 2. Comparación del filtrado glomerular estimado (expresado en  $\text{ml}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$ ) entre el grupo de DV y DC.

Donante	Media del FG a los 2 años del trasplante	Media del FG al final del seguimiento
Vivo ( $n=14$ )	114,52 (95,99-133,05)	109,55 (95,23-123,88)
Cadáver ( $n=59$ )	97,83 (84,65-111,01)	80,33 (66,60-94,06)
	$p > 0,05$	$p = 0,04$

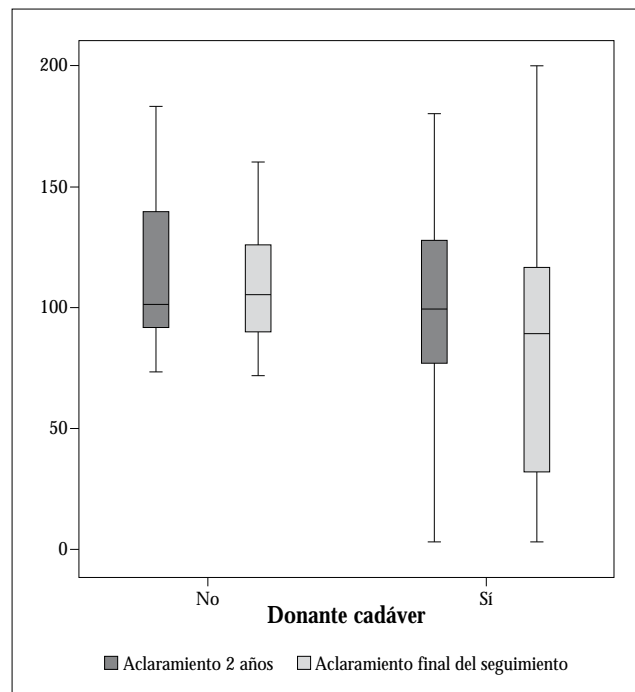


FIGURA 2. Distribución del filtrado glomerular a los dos años del trasplante (gris oscuro) y al final del seguimiento (gris verde). En el eje de ordenadas se expresan los valores de la mediana en  $\text{ml}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$ .

a 2013 ha sido del 19,2%. Nunca hasta este momento se habían estudiado las diferencias en cuanto a supervivencia del injerto, crecimiento y función renal en los grupos de donante vivo o cadáver en nuestro medio, al ser relativamente

reciente la incorporación de la modalidad de donación vivo en trasplante renal pediátrico (el primer caso en Andalucía fue en el año 2005). Son varios los estudios que demuestran ventajas del trasplante renal de DV; así, Hardy y cols.<sup>(9)</sup> describieron, en población pediátrica en el año 2009, una supervivencia del injerto a los 10 años del trasplante, un 10% mayor en el grupo de DV comparado con los de DC ( $p < 0,001$ ). Los resultados obtenidos en nuestro estudio son similares a los de la mayoría de estudios publicados<sup>(10,11)</sup>, observándose una diferencia de supervivencia del injerto a los dos años del trasplante del 14,29%, a favor del grupo de DV. En cuanto al crecimiento, Pape y cols.<sup>(10)</sup> demostraron una diferencia de talla significativa de 0,7 DE a favor de los pacientes con trasplante de DV en comparación con los de DC. Otros autores apoyan la teoría de que el hecho de recibir una donación de vivo es un factor independiente que influye positivamente en el crecimiento alcanzado por los pacientes<sup>(11)</sup>. En nuestro estudio observamos mejores resultados en cuanto al crecimiento en el grupo de DV respecto a los de DC tanto a los dos años como al final del seguimiento (Tabla I), aunque las diferencias no han resultado estadísticamente significativas. Una limitación del estudio en este aspecto es que no se ha contemplado la variable de tratamiento con hormona de crecimiento ya que este factor, por sí solo, influye en el crecimiento final alcanzado de estos pacientes<sup>(10)</sup>. Recientemente, Smith y cols.<sup>(11)</sup> realizaron un análisis de la base de datos NAPRTCS (registro que recoge información clínica sobre los niños sometidos a trasplante renal de más de 100 centros de Canadá, Estados Unidos, México y Costa Rica desde 1987 y que dispone de una cohorte de 11.603 trasplantes de riñón en 10.632 pacientes) y concluyeron que, en receptores de 0 a 1 años de edad, los riñones de DV continúan teniendo mejor función (medida como FG) a los siete años postrasplante que los de DC, con resultados estadísticamente significativos. En población adulta, se ha estudiado esta misma condición comparando grupos de DV y DC sin hallar diferencias entre ellos<sup>(12)</sup>. Nuestros resultados en cuanto a diferencia en función renal (también medida como FG estimado) según el origen del injerto muestran un claro beneficio a favor del grupo de DV, tanto a los dos años como al final del seguimiento, si bien esta diferencia solo resulta estadísticamente significativa con los datos al final del seguimiento ( $p = 0,04$ ; Tabla 2). Todos estos hallazgos suponen un argumento objetivo para recomendar, siempre que sea posible, el trasplante procedente de DV como primera opción frente al de DC.

En estudios futuros habría que analizar si la mayor supervivencia del injerto se mantiene en el tiempo, años después del trasplante, así como realizar análisis multivariantes para determinar qué otras variables (compatibilidad HLA, tiempo de isquemia fría, edad en el momento del trasplante, etc.) además de la condición vivo/cadáver del donante podría influir en las diferencias encontradas en el estudio.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Torkaman M, Khalili-Matin-Zadeh Z, Azizabadi-Farahani M, et al. Outcome of Living Kidney Transplant: Pediatric in Comparison to Adults. *Transplant Proc.* 2007; 39: 1088-90.
2. Luque Gálvez MP, Peri Cusi L, Corral Molina JM. Generalidades del Trasplante Renal Pediátrico. *Arch Esp Urol.* 2005; 58: 553-62.
3. Barrero Candau R, Morcillo Azcárate J, Fernández Hurtado M, et al. Results of living donor kidney transplant in pediatric recipients, with graft obtained by laparoscopy. *Cir Pediatr.* 2010; 23: 141-3.
4. Gruskin CM, Fine RN. Growth in childrens and adolescents after renal transplantation. *Pediatrics* 1973; 52: 235.
5. Sharma A, Ramanathan R, Posner M, et al. Pediatric Kidney transplantation: a Review. *Transplant Research and Risk Management.* 2013; 5: 21-31.
6. Andreoni KA, Forbes R, Andreoni RM, et al. Age-related kidney transplant outcomes health disparities amplified in adolescence. *JAMA Int Med.* 2013; 173: 1524-32.
7. Smith JM, Martz K, Blydt-Hansen TD. Pediatric kidney transplant practice patterns and outcome benchmarks, 1987-2010: A report of the North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies. *Pediatr Transplant.* 2013; 17: 149-57.
8. El-Husseini AA, Foda MA, Shokeir AA, et al. Determinants of graft survival in pediatric and adolescent live donor kidney transplant recipients: A single center experience. *Pediatr Transplant.* 2005; 9: 763-9.
9. Hardy BE, Shah T, Cicciarelli J, et al. Kidney Transplantation in Children and Adolescents: An Analysis of United Network for Organ Sharing Database. *Transplant Proc.* 2009; 41: 1533-5.
10. Pape L, Ehrich JHH, Zivicnjak M, et al. Living Related Kidney Donation as an Advantage for Growth of Children Independent of Glomerular Filtration Rate. *Transplant Proc.* 2006; 38: 685-7.
11. Dick AAS, Mercer LD, Smith JM, et al. Donor and recipient size mismatch in adolescents undergoing living-donor renal transplantation affect long-term graft survival. *Transplantation.* 2013; 96: 555-9.
12. Lee S, Kim J, Shin M, et al. Comparison of Outcomes of Living and Deceased Donor Kidney Grafts Surviving Longer Than 5 Years in Korea. *Transplant Proc.* 2010; 42: 775-7.

# Resonancia magnética en cardiopatías congénitas. Aplicaciones clínicas y nuevos avances

I. Valverde<sup>1,2</sup><sup>1</sup>Sección de Cardiología y Hemodinámica Pediátrica. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla.<sup>2</sup>Unidad de Fisiopatología Cardiovascular. Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS). Hospital Virgen del Rocío/CSIC/Universidad de Sevilla.

## RESUMEN

La resonancia magnética cardiaca es una técnica diagnóstica emergente que ha irrumpido en el campo de las cardiopatías congénitas, permitiendo un salto cualitativo en la evaluación de la anatomía y función cardiovascular. Es, además, una técnica dinámica en constante desarrollo. Cada vez son más las nuevas secuencias y parámetros hemodinámicos que puede evaluar y que abren nuevas puertas a la investigación y, por tanto, al conocimiento de la fisiopatología cardiovascular en el campo de las cardiopatías congénitas. En este artículo de revisión se evaluarán las aplicaciones clínicas más habituales y las nuevas líneas de investigación que se están desarrollando.

*Palabras clave:* Resonancia magnética cardiaca; Cardiopatías congénitas; Diagnóstico; Fisiopatología.

## ABSTRACT

Magnetic Resonance Imaging (MRI) is an emerging tool in the field of congenital heart diseases. It has allowed a qualitative step forward in the evaluation of cardiovascular anatomy and physiology. MRI is also a dynamic and growing field. The number of new MRI sequences and novel parameters to evaluate cardiovascular haemodynamics is increasing. It opens the door to new research and knowledge of the pathophysiological events in the field of congenital heart diseases. In this review, we summarize state-of-the-art in MRI and the most recent research areas.

*Key words:* Magnetic resonance imaging; Congenital heart diseases; Diagnosis; Pathophysiology.

*Correspondencia:* Dr. Israel Valverde. Sección de Cardiología y Hemodinámica Pediátrica. Hospital Infantil Virgen del Rocío. Avda. Manuel Siurot, s/n. 41013 Sevilla.  
*E-mail:* ivalverde-ibis@us.es  
*Recibido:* Septiembre 2014

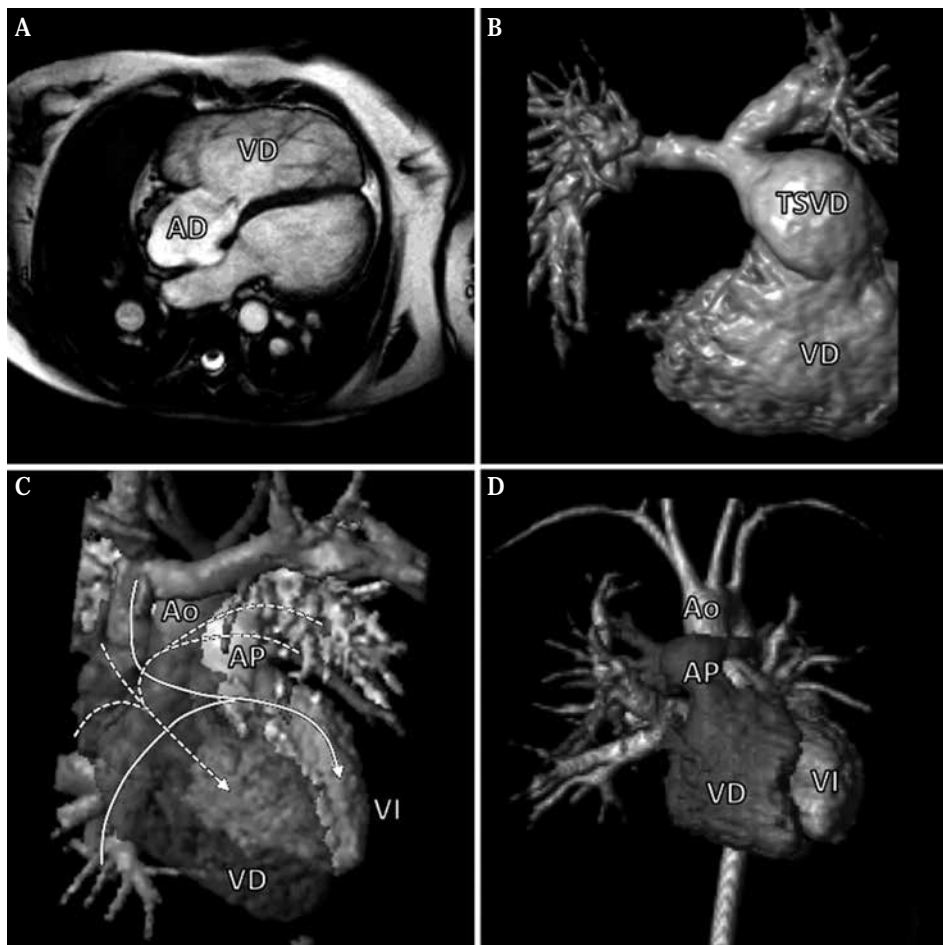
REV ESP PEDIATR 2014; 70(5): 271-276

## INTRODUCCIÓN

La resonancia magnética cardiaca (RMC) se ha establecido como una herramienta diagnóstica fundamental en la evaluación de pacientes pediátricos con cardiopatías congénitas. Ello ha sido posible gracias a su versatilidad para evaluar la anatomía, cuantificar la función cardiovascular, a las ventajas que aporta sobre otras técnicas diagnósticas y a los nuevos avances tecnológicos desarrollados en los últimos años. A diferencia de la ecocardiografía, la RMC no tiene limitación por las ventanas acústicas y puede evaluar la anatomía cardiovascular en aquellas regiones más alejadas de la pared torácica. Respecto a la tomografía axial computarizada y el cateterismo diagnóstico, no emite radiación ionizante y, además no es invasiva. En este artículo de revisión monográfico se evaluarán las aplicaciones clínicas actuales de la RMC en cardiopatías congénitas pediátricas y, finalmente, se discutirán los nuevos avances y áreas de investigación que se están desarrollando en el Hospital Virgen del Rocío de Sevilla (HUVR).

## APLICACIONES CLÍNICAS ACTUALES

Según diferentes guías de consenso clínico, la evaluación de pacientes con cardiopatías congénitas mediante RMC se considera una recomendación de clase I<sup>(1,2)</sup>. En el campo de las cardiopatías congénitas es fundamental la evaluación prequirúrgica detallada de la anatomía, las conexiones cardiacas y las relaciones espaciales con los grandes vasos<sup>(3)</sup>. Ello es posible gracias a la RMC, ya que permite evaluar la anatomía cardiovascular en 3D con alta resolución de imagen<sup>(3,4)</sup>. Respecto a la evaluación funcional, la RMC permite la cuantificación de flujo, volúmenes, masa y función ventricular de forma más precisa y reproducible que la ecocardiografía<sup>(2)</sup>. Esto es incluso más relevante para la evaluación del ventrículo derecho, debido a su geometría más compleja<sup>(5)</sup>. La no emisión de radiación ionizante es otra ventaja adicional a considerar, particularmente en población pediátrica debido a su mayor susceptibilidad a desarrollar tumores<sup>(6)</sup>. Lamentablemente, la RMC no está carente de limitaciones.



**FIGURA 1.** A) y B) Tetralogía de Fallot con dilatación del ventrículo derecho (VD) y tracto de salida del ventrículo derecho (TSVD). C) Transposición de grandes arterias corregida mediante técnica de corrección a nivel auricular (Senning), con redirección del flujo venoso sistémico (línea continua) hacia el ventrículo izquierdo y arteria pulmonar, y redirección del flujo venoso pulmonar (línea discontinua) hacia ventrículo derecho y aorta. D) Transposición de grandes arterias corregida mediante técnica de corrección a nivel de los grandes vasos arteriales (Jatene).

Por un lado, es una técnica que requiere profesionales con formación específica y solo está disponible en determinados centros hospitalarios de referencia. Además, es una exploración prolongada que requiere la cooperación del paciente para realizar apneas y disminuir los artefactos de movimiento por la respiración. Es por ello que en pacientes más pequeños es necesario realizarla bajo sedación o anestesia general.

A continuación se evaluará brevemente el papel de la RMC en las cardiopatías congénitas más frecuentes.

La **tetralogía de Fallot** es la cardiopatía congénita cianótica más frecuente, suponiendo casi un 10% de todas las cardiopatías congénitas. El papel principal de la RMC en la tetralogía de Fallot es la evaluación postquirúrgica para evaluar lesiones residuales, como la regurgitación valvular pulmonar residual, la dilatación progresiva del ventrículo derecho (Fig. 1A), el desarrollo de aneurismas en tracto de salida del ventrículo derecho (Fig. 1B) o la existencia de estenosis residuales en las ramas pulmonares<sup>(3)</sup>.

En la **transposición de grandes arterias**, la aorta se origina en posición anterior y a la derecha sobre el ventrículo derecho, y la arteria pulmonar se origina en el ventrículo izquierdo. La RMC es la técnica de elección para detectar complicaciones postquirúrgicas: fugas a nivel del parche

en el caso de cirugía de intercambio a nivel auricular (Fig. 1C)<sup>(3)</sup> o para evaluar estenosis de ramas pulmonares y dilatación de raíz aórtica en el caso de cirugía de intercambio a nivel de los grandes vasos mediante intervención de Jatene (Fig. 1D).

La RMC también es la técnica de referencia para evaluar las anomalías de la aorta torácica. En el caso de coartación de aorta (Fig. 2), donde existe una estenosis nativa a nivel del istmo aórtico o residual tras la cirugía, la RMC permite evaluar la severidad, morfología y determinar la existencia de circulación colateral (Fig. 2D)<sup>(3)</sup>.

También es especialmente útil para evaluar aneurismas y malformaciones en casos de trastornos del tejido conectivo como en los síndromes de Marfan, Ehlers-Danlos o Loays-Dietz (Fig. 3)<sup>(7)</sup>. Es más, también permite evaluar la anatomía coronaria pudiendo reemplazar la TAC o cateterismo cardíaco<sup>(8)</sup>.

#### NUEVOS AVANCES Y APLICACIONES FUTURAS

Independientemente de todas las ventajas descritas en la RMC, las nuevas líneas de investigación se centran, no en diagnosticar los problemas y complicaciones presentes, sino en anticiparse al desarrollo de los mismos y optimizar las intervenciones antes de realizarlas<sup>(9)</sup>.



FIGURA 2. Espectro de alteraciones geométricas en la coartación de aorta.

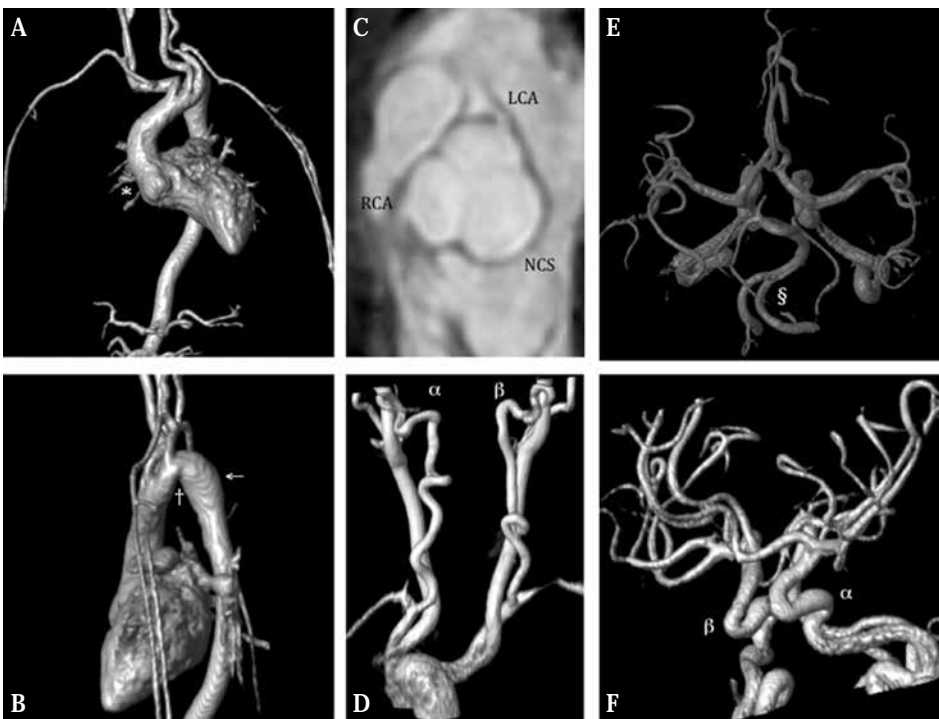


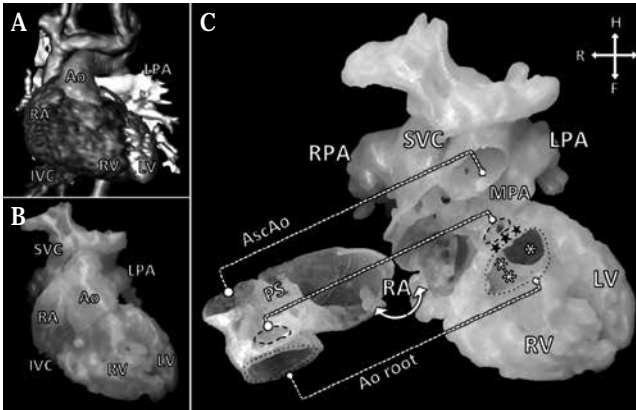
FIGURA 3. Malformaciones vasculares en el síndrome de Loeys-Dietz. A) y B) Tortuosidad y coartación a nivel de la aorta torácica. C) Dilatación de los senos de Valsalva. D) Troncos supra-aórticos. E) y F) Polígono de Willis. Reproducción de imágenes con permiso<sup>(7)</sup>.

### PLANIFICACIÓN QUIRÚRGICA MEDIANTE IMPRESIÓN DE MODELOS CARDIOVASCULARES 3D

La planificación quirúrgica en cardiopatías congénitas es especialmente compleja dada la variabilidad anatómica entre pacientes y el pequeño tamaño de las estructuras cardiovasculares en la población pediátrica. Comprender con detalle las relaciones espaciales anatómicas es fundamental para planificar la mejor estrategia quirúrgica, evitar hallazgos inesperados intraquirófono y, por tanto, reducir mortalidad y morbilidad. En este sentido, los modelos cardiovasculares 3D pueden ayudar de forma significativa. Los modelos cardiovasculares 3D son copias exactas de la anatomía cardiovascular de cada paciente, elaboradas a partir de las imágenes médicas, como la resonancia magnética cardíaca, utilizando tecnologías de diseño asistidos por

ordenador e impresión 3D. Recientemente nuestro grupo publicó un trabajo donde demostrábamos la aplicabilidad de esta tecnología en un paciente con D-transposición de grandes arterias y estenosis pulmonar en quien se quería planificar una cirugía compleja correctora mediante técnica de Nikaidoh (Fig. 4)<sup>(10)</sup>. El poder tener el modelo 3D directamente en las manos del cirujano evita el tener que reconstruir la anatomía cardíaca mentalmente a partir de imágenes médicas proyectadas en un ordenador. Ver y tocar directamente las estructuras anatómicas permite simular las maniobras quirúrgicas a realizar con gran precisión en el modelo antes de en el paciente y comprobar el resultado. El potencial de esta tecnología es enorme, particularmente en casos de cardiopatías congénitas complejas y cirugías altamente difíciles.





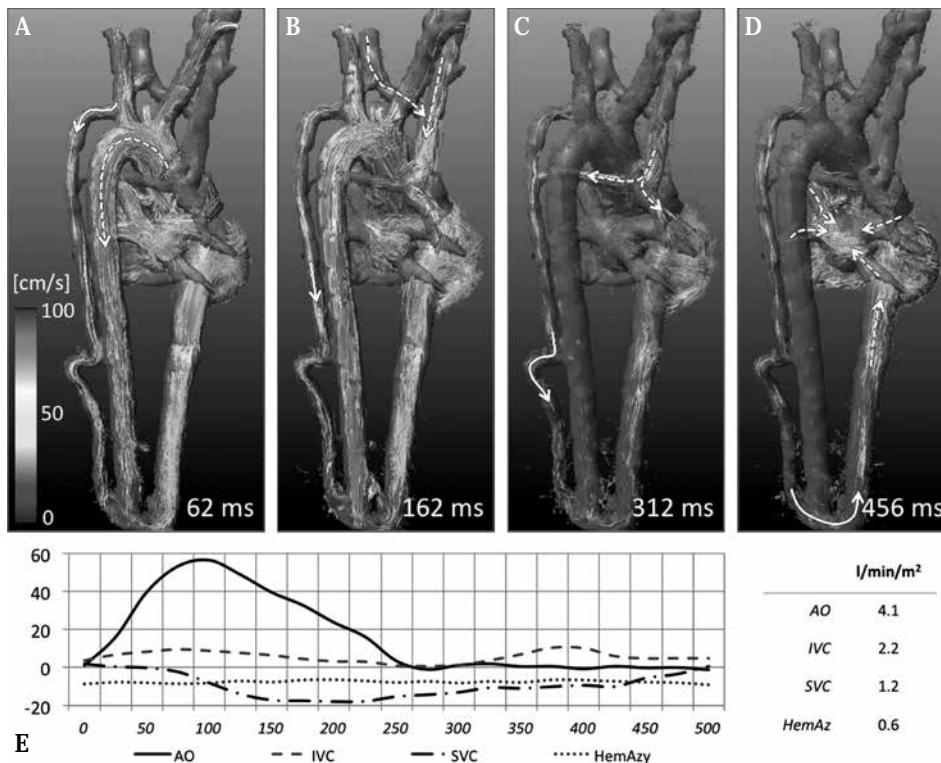
**FIGURA 4.** Comparación entre las imágenes de RMC (A) y el modelo 3D impreso a partir de ellas (B, C). El modelo 3D se puede separar en dos piezas (C) que permiten evaluar la anatomía intracardiaca. Imagen reproducida con permiso<sup>(10)</sup>. Ao: aorta; Ao root: raíz aórtica; AscAo: aorta ascendente; Inn: vena innominada; IVC: vena cava inferior; LPA: arteria pulmonar izquierda; LV: ventrículo izquierdo; PS: estenosis pulmonar; RA: aurícula derecha; RPA: arteria pulmonar izquierda; RV: ventrículo derecho; SVC: vena cava superior. \*Cara ventricular izquierda del septo interventricular. \*\*Cara ventricular derecha del septo interventricular. ★Septo infundibular. Figura reproducida con permiso<sup>(10)</sup>.

## EVALUACIÓN INTEGRAL DEL FLUJO SANGUÍNEO

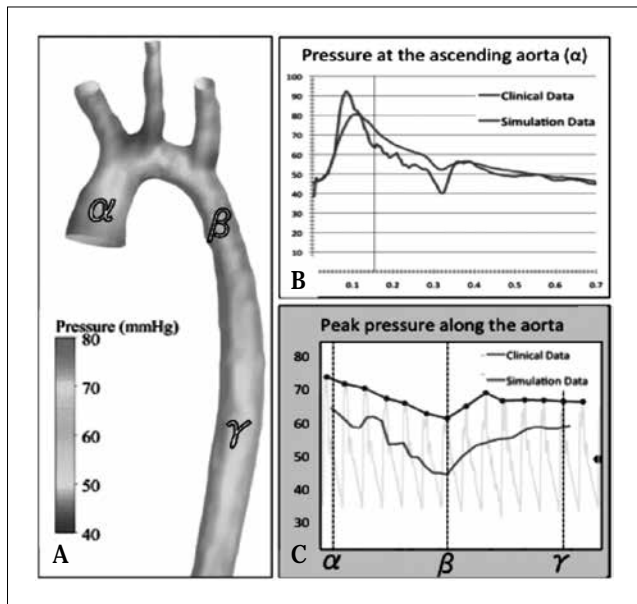
Nuestra comprensión del flujo en las cavidades cardiacas o grandes vasos se ha limitado tradicionalmente a la

evaluación de velocidades pico por ecocardiografía o a la cuantificación del flujo neto mediante RMC. Sin embargo, sabemos que el comportamiento del flujo sanguíneo es mucho más complejo, está formado por vórtices, patrones de helicidad alterada y áreas de turbulencia en zonas de estenosis. Nuestra experiencia nos decía que era en esas áreas de turbulencia donde se desarrollaban más frecuentemente aneurismas y disecciones. Hoy en día, gracias a los últimos avances en análisis de flujo, sabemos que dichas alteraciones se deben a las fuerzas de fricción contra la pared vascular que producen remodelado vascular. En parte esto ha sido posible gracias a que es factible analizar el comportamiento de la sangre en las tres dimensiones del espacio a lo largo del tiempo del ciclo cardiaco mediante la técnica de 4D-flow. El potencial que brinda el análisis de 4D-flow para detectar patrones de flujo alterados, así como para incorporar nuevas perspectivas y conocimiento que nos permitan comprender el rol de la dinámica de flujo en la iniciación y progresión de la patología, parece ilimitado<sup>(9)</sup>.

Esta técnica presenta múltiples ventajas: cuantificación directa de las fuentes de cortocircuito en casos de shunt a múltiples niveles como en la comunicación interauricular asociada a drenaje venoso pulmonar anómalo parcial<sup>(11)</sup>, cuantificación directa del flujo de colaterales en casos de cirugía paliativa de corazón univentricular (Fig. 5)<sup>(12,13)</sup>, o evaluación de la distribución del flujo pulmonar utilizando el seguimiento de las partículas de flujo<sup>(14)</sup>.



**FIGURA 5.** 4D-flow análisis en un paciente con hipoplasia de cavidades izquierdas, cirugía de hemi-Fontan y desaturación por flujo reverso a nivel de la vena hemiaórgos. A-D) Se muestra la representación del movimiento de las partículas de flujo a lo largo del ciclo cardiaco. E) Se muestra la cuantificación directa del flujo en las diferentes estructuras anatómicas. AO: aorta; IVC: vena cava inferior; SVC: vena cava superior; HemAz: vena hemiaórgos que representa el cortocircuito de desaturación de sangre. Figura reproducida con permiso<sup>(13)</sup>.



**FIGURA 6.** Resultados comparativos del gradiente de presión en la aorta torácica obtenidos clínicamente mediante cateterismo cardiaco invasivo y mediante simulación por dinámica de fluidos. A) Distribución de presión calculada por simulación durante la sístole a lo largo de la aorta: aorta ascendente ( $\alpha$ ), coartación ( $\beta$ ) y aorta descendente ( $\gamma$ ). B) Comparación de curvas de presión durante un ciclo cardiaco a nivel de la aorta ascendente. C) Gradiente de retirada a nivel de la aorta.

### SIMULACIONES POR ORDENADOR DE LA FISIOLÓGÍA CARDIOVASCULAR

La decisión de tratar a pacientes con cardiopatías congénitas, bien sea mediante cirugía o bien sea por cateterismo intervencionista, se basa en la probabilidad de éxito de la intervención. Esta probabilidad de éxito se fundamenta en nuestra propia experiencia, pero los resultados de la misma solo se desvelan una vez realizada la intervención. ¿No sería ideal poder predecir *a priori* los efectos de una intervención antes de realizarla? Ello nos permitiría jugar con diferentes escenarios y técnicas hasta encontrar la que tiene un mejor resultado hemodinámico. En este sentido, las simulaciones por ordenador de la fisiología cardiovascular conocida como mecánica de fluidos computacional tiene el potencial de jugar un papel fundamental en un futuro muy próximo<sup>(15)</sup>. Utilizando potentes ordenadores, se pueden resolver las complejas ecuaciones y algoritmos matemáticos que dictan el comportamiento de los fluidos. La integración de las técnicas de imagen médica, junto con las simulaciones por mecánica de fluidos, hacen esto posible. Por un lado la RMC puede definir la anatomía (geometría de los vasos sanguíneos) y fisiología cardiovascular (flujo en cada uno de los vasos o corazón) específica de un paciente determinado. Aplicando las leyes matemáticas a dicha anatomía podemos conocer el efecto que las intervenciones van a tener en un paciente determinado<sup>(16)</sup>. Nuestro grupo ya publicó cómo esta tec-

nología puede evitar pruebas invasivas como el cateterismo cardiaco diagnóstico, permitiendo estimar de forma precisa el gradiente de presión a través de la coartación de aorta a partir de imágenes de RMC<sup>(17)</sup> (Fig. 6).

### CONCLUSIÓN

La RMC es una técnica altamente versátil que no solo nos permite evaluar de forma no invasiva la anatomía y función cardiovascular, sino que nos brinda todo un abanico de recursos para la investigación. Ello nos permite seguir profundizando en el conocimiento de las cardiopatías congénitas para así poder mejorar el cuidado de nuestros pacientes.

### BIBLIOGRAFÍA

- Hendel RC, Patel MR, Kramer CM, et al. Appropriateness criteria for cardiac computed tomography and cardiac magnetic resonance imaging: A report of the american college of cardiology foundation quality strategic directions committee appropriateness criteria working group, american college of radiology, society of cardiovascular computed tomography, society for cardiovascular magnetic resonance, american society of nuclear cardiology, north american society for cardiac imaging, society for cardiovascular angiography and interventions, and society of interventional radiology. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 48: 1475-97.
- Pennell DJ, Sechtem UP, Higgins CB, et al. Clinical indications for cardiovascular magnetic resonance (cmr): Consensus panel report. *Eur Heart J.* 2004; 25: 1940-65.
- Attili AK, Parish V, Valverde I, et al. Cardiovascular mri in childhood. *Arch Dis Child.* 2011; 96: 1147-55.
- Uribe S, Hussain T, Valverde I, et al. Congenital heart disease in children: Coronary MR angiography during systole and diastole with dual cardiac phase whole-heart imaging. *Radiology.* 2011; 260: 232-40.
- Greil GF, Beerbaum P, Razavi R, et al. Imaging the right ventricle: Non-invasive imaging. *Heart.* 2008; 94: 803-8.
- Modan B, Keinan L, Blumstein T, et al. Cancer following cardiac catheterization in childhood. *Int J Epidemiol.* 2000; 29: 424-8.
- Valverde I, Simpson J, Beerbaum P. Magnetic resonance imaging findings in loeys-dietz syndrome. *Cardiol Young.* 2010; 20: 210-3.
- Uribe S, Hussain T, Valverde I, et al. Congenital heart disease in children: Coronary mr angiography during systole and diastole with dual cardiac phase whole-heart imaging. *Radiology.* 2011; 260: 232-40.
- Valverde I, Hussain T, Razavi R. Novel imaging techniques for the diagnosis and treatment of congenital heart defects: Mr-guided interventions and beyond. *Future Cardiol.* 2012; 8: 149-52.
- Valverde I, Gómez G, González A, et al. Three-dimensional patient-specific cardiac model for surgical planning in nikaidoh procedure. *Cardiol Young.* 2014; 9: 1-7.
- Valverde I, Simpson J, Schaeffter T, et al. 4d phase-contrast flow cardiovascular magnetic resonance: Comprehensive quantification and visualization of flow dynamics in atrial septal

- defect and partial anomalous pulmonary venous return. *Pediatric Cardiol.* 2010; 31: 1244-8.
12. Valverde I, Rachel C, Kuehne T, et al. Comprehensive four-dimensional phase-contrast flow assessment in hemi-fontan circulation: Systemic-to-pulmonary collateral flow quantification. *Cardiol Young.* 2011; 21: 116-9.
  13. Valverde I, Ravishankar A, Miller O et al. Hemiazygos vein "steal hypoxic-syndrome" after hemi-fontan operation: Comprehensive four-dimensional flow magnetic resonance visualisation. *Cardiol Young.* 2012; 22: 481-4.
  14. Bächler P, Valverde I, Pinochet N, et al. Caval blood flow distribution in patients with Fontan circulation: quantification by using particle traces from 4D flow MR imaging. *Radiology.* 2013; 267: 67-75.
  15. Smith N, de Vecchi A, McCormick M, et al. Euheart: Personalized and integrated cardiac care using patient-specific cardiovascular modelling. *Interface Focus.* 2011; 1: 349-64.
  16. Ladisa JF, Taylor CA, Feinstein JA. Aortic coarctation: Recent developments in experimental and computational methods to assess treatments for this simple condition. *Prog Pediat Cardiol.* 2010; 30: 45-9.
  17. Brown AG, Shi Y, Marzo A, et al. Accuracy vs. Computational time translating aortic simulations to the clinic. *J Biomech.* 2012; 45: 516-23.

# Infección neumocócica en Pediatría. De la clínica al laboratorio

I. Obando<sup>1,2</sup>, M. Melón<sup>2</sup>, M. Benavides<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Sección de Infectología Pediátrica e Inmunopatologías. <sup>2</sup>UGC Pediatría. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

## RESUMEN

*Streptococcus pneumoniae* es uno de los patógenos de mayor relevancia en las enfermedades infecciosas. En estos últimos años hemos desarrollado en el Hospital Universitario Virgen del Rocío una línea de investigación sobre la infección neumocócica en Pediatría con un abordaje integral y multidisciplinario. La introducción de técnicas de serotipación y genotipación molecular en muestras clínicas nos permitió analizar los factores asociados al incremento de la incidencia del empiema pleural pediátrico, que se relacionó con una onda epidémica por expansión de la clona ST306 del serotipo 1 neumocócico. En un estudio de portadores nasofaríngeos se observaron incrementos significativos a lo largo del tiempo de los serotipos 15 B/C y 19A, que se siguieron con el afloramiento de este último serotipo como causa importante de enfermedad invasora neumocócica en nuestro medio. Finalmente, hemos establecido una línea de colaboración con grupos de investigación básica para el desarrollo de una metodología experimental basada en una combinación de estrategias proteómicas con el objetivo de descubrir nuevos candidatos proteicos para el desarrollo de vacunas y plataformas diagnósticas frente a la infección por *S. pneumoniae*.

**Palabras clave:** *Streptococcus pneumoniae*; Epidemiología molecular; Empiema pleural; Colonización nasofaríngea; Proteómica.

## ABSTRACT

*Streptococcus pneumoniae* is one of the most important pathogens in infectious diseases. We have been conducting

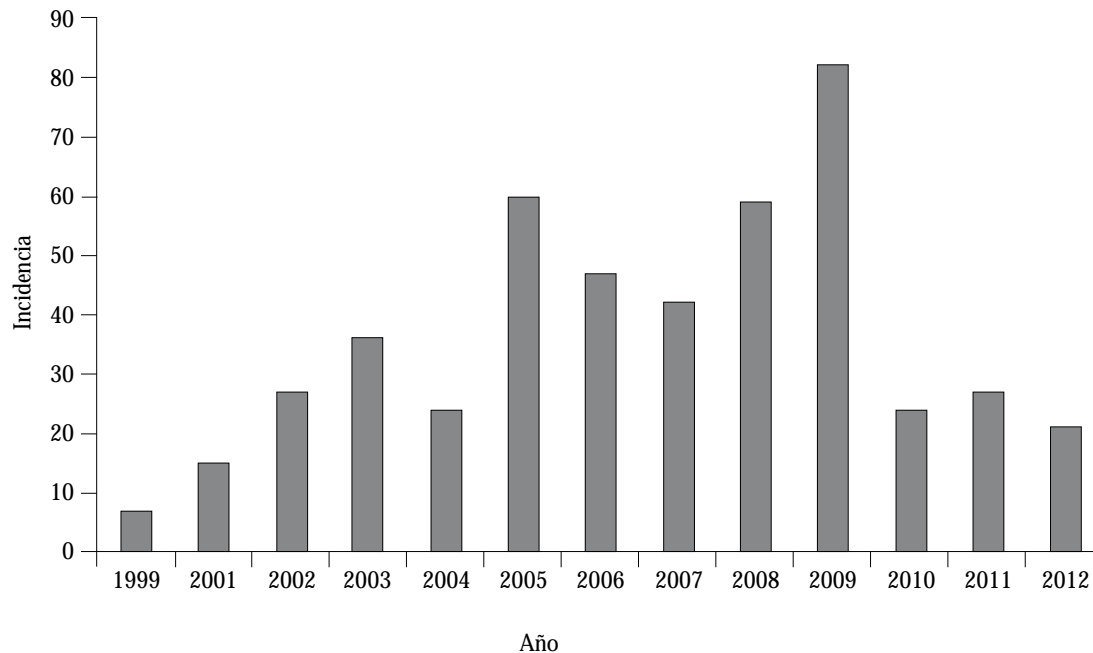
several research projects on pneumococcal infection in children at the University Hospital Virgen del Rocío during recent years and they were based on a multidisciplinary and comprehensive approach. The introduction of molecular techniques allowed to identify the serotypes and genotypes causing pediatric pleural empyema (PPE) and relate these data to disease increasing incidence. This was partly due to clonal expansion of the genotype ST306 associated to pneumococcal serotype 1. Significant increases of serotypes 15B/C and 19A were observed over time in nasopharyngeal carriage and they anticipated the emergence of the latter serotype in pneumococcal invasive disease. Finally, we have been collaborating with basic researchers on the development of a methodology based on a combination of proteomic strategies to identify new protein vaccine candidates and to validate diagnostic platforms for prevention and diagnosis of pneumococcal infections.

**Key words:** *Streptococcus pneumoniae*; Molecular epidemiology; Pleural empyema; Nasopharyngeal carriage; Proteomics.

## INTRODUCCIÓN

*Streptococcus pneumoniae* aunque es un comensal habitual que coloniza la nasofaringe (NF) humana tiene capacidad patogénica en circunstancias apropiadas y es uno de los gérmenes con mayor relevancia en la patología infecciosa<sup>(1)</sup>. En pediatría, el neumococo tiene una gran importancia por ser una causa muy frecuente de enfermedad mucosa e invasora y también porque coloniza de forma muy frecuente la NF de los niños pequeños, que constituye el reservorio ecológico principal a partir del que surgen y se diseminan las resistencias del microorganismo y refleja los aislados circulantes en la comunidad<sup>(2)</sup>. Por estos motivos, las intervenciones preventivas y de tratamiento de la infec-

Correspondencia: Dr. Ignacio Obando. C/ Londres, 98. 41012 Sevilla.  
E-mail: iobando@us.es  
Recibido: Septiembre 2014



**FIGURA 1.** Evolución temporal de las tasas anuales de incidencia de empiema pleural pediátrico por 100.000 urgencias atendidas en el Hospital Universitario Virgen del Rocío (Sevilla).

ción neumocócica en la edad pediátrica tendrán un mayor impacto poblacional.

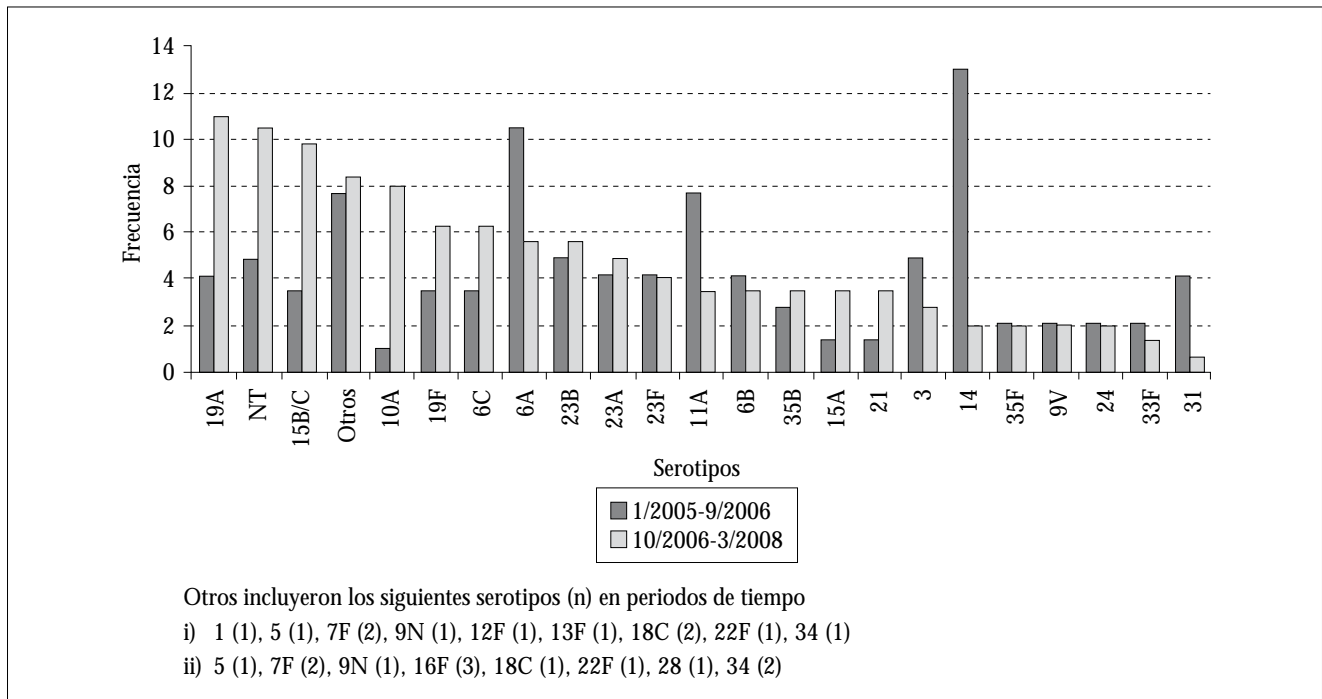
Nuestro grupo desarrolla una línea de investigación de la infección neumocócica con un abordaje integral y multidisciplinario y en colaboración con profesionales clínicos y de investigación básica. Esta aproximación tiene como objetivo facilitar la interacción entre estos dos mundos, donde existe una importante brecha, para desarrollar proyectos de investigación traslacional, que sean capaces de aplicar la investigación básica a la asistencia clínica. Los resultados obtenidos en años recientes y los proyectos actualmente en curso se exponen de forma resumida a continuación.

#### **EPIDEMIOLOGÍA MOLECULAR DEL EMPIEMA PLEURAL NEUMOCÓCICO**

En un estudio colaborativo de 3 hospitales españoles se investigó la epidemiología molecular del empiema pleural pediátrico (EPP), de incidencia creciente en nuestro medio y otras localizaciones tras la introducción de la vacuna conjugada neumocócica heptavalente (VCN7)<sup>(4,7)</sup>. En esta investigación se aplicaron técnicas moleculares novedosas de serotipación y genotipación neumocócica en muestras clínicas de líquido pleural para superar las limitaciones derivadas del bajo rendimiento de la microbiología convencional en el EPP<sup>(4,5,8)</sup>. Se encontró que más del 80% de los pacientes con EPP tuvieron una etiología neumocócica y que en estos casos el serotipo 1 fue el más prevalente. Este se identificó en prácticamente la mitad de los niños analizados

(48%) y en una proporción mucho menor se identificaron a continuación los serotipos 7F, 3, 5 y 19A no cubiertos por VCN7. La introducción de la clona ST306 del serotipo 1 y su posterior expansión se correlacionó temporalmente con el incremento de la incidencia de EP, como ocurrió también durante este periodo de tiempo en el Reino Unido, aunque en este caso no hubo presión vacunal<sup>(6,8-10)</sup>.

El serotipo 1 neumocócico es capaz de producir ondas epidémicas de duración variable que pueden influenciar de forma importante en la epidemiología del EPP a nivel geográfico y temporal<sup>(11,12)</sup>. Por este motivo y para comprender mejor las características de la onda epidémica del serotipo 1 asociada al EPP, hemos continuado posteriormente la vigilancia epidemiológica de este cuadro en el Hospital Universitario Virgen del Rocío (HUVR). Las tasas de incidencia del EPP, que se habían incrementado progresivamente entre 1998 y 2005, permanecieron relativamente estables en el periodo 2006-2008, con un nuevo incremento posterior de un 38% en 2009, lo que se relacionó en parte con la circulación temporal del virus influenza A H1N1 pandémico 2009 (Fig. 1)<sup>(13)</sup>. Durante el periodo 2005-2009 se observó una circulación sostenida del serotipo 1, que se identificó en el 42% de los casos de EPP de etiología neumocócica. A partir de 2010 las tasas de incidencia de EPP descendieron de forma abrupta, en un 60 y 71% respecto a los años 2005 y 2009, respectivamente, sin que se hayan registrado nuevos repuntes en los 2 años posteriores (Fig. 1). Este descenso puede justificarse por la propia fluctuación natural de una onda epidémica



**FIGURA 2.** Cambios en la distribución de serotipos en niños <6 años portadores nasofaríngeos de *Streptococcus pneumoniae* comparando periodos de tiempo: i) 1/2005-9/2006; ii) 10/2006-3/2008.

dependiente de la dinámica clonal del serotipo 1, y es muy similar en duración y amplitud a la registrada previamente en Suecia tras la introducción de la clona ST306<sup>(11,14)</sup>. A partir del año 2009, se comercializaron en nuestra población las vacunas conjugadas neumocócicas de segunda generación [decaivalente (VCN10) y tridecaivalente (VCN13)], que contienen ambas en su formulación al serotipo 1 y pueden también haber contribuido al descenso en la incidencia del EPP. No obstante, no parece probable que se haya producido un impacto vacunal importante en la circulación del serotipo 1 a tan corto plazo y con coberturas de vacunación parciales, porque este serotipo afecta predominantemente a niños mayores no inmunizados y no se porta de forma significativa en los niños pequeños inmunizados como para producir rápidamente un efecto rebaño a nivel poblacional<sup>(13)</sup>.

### EPIDEMIOLOGÍA MOLECULAR DE LA COLONIZACIÓN NASOFARÍNGEA NEUMOCÓCICA

El interés por la vigilancia epidemiológica de la colonización NP se renovó tras la introducción de VCN7. La información obtenida con este tipo de investigaciones es imprescindible para mejorar el conocimiento sobre los cambios evolutivos en la epidemiología de la enfermedad neumocócica en la época posvacunal. Por esta razón realizamos un estudio transversal de la colonización de la NF por *S. pneumoniae* tras la introducción de VCN7 en una amplia población de niños atendidos en urgencias hospitalarias y centros de salud de la ciudad de Sevilla durante un periodo

de 4 años (2005-2008)<sup>(15,16)</sup>. En este estudio se analizaron los factores de riesgo para portar neumococos y asociados a la colonización con neumococos resistentes. Por otra parte se investigaron los cambios en la distribución de serotipos y de resistencias antibióticas y se realizó un análisis clonal para una mejor interpretación del impacto de la vacunación y la presión antibiótica en la distribución de serotipos.

La asistencia a guardería o colegio ( $p = 0,0001$ ) y la edad <3 años ( $p = 0,001$ ) fueron predictores independientes de la colonización neumocócica mientras que, por el contrario, la utilización reciente de antibióticos tuvo un efecto protector ( $p = 0,02$ ). La proporción de cepas neumocócicas no sensibles a la penicilina oral y resistentes a la amoxicilina fueron del 33 y 3%, respectivamente, y se encontró que la resistencia a este último antibiótico se asoció con la antibioterapia previa ( $p = 0,04$ ).

En este estudio se detectó una menor frecuencia de colonización por serotipos vacunales (SV) en aquellos niños con  $\geq 1$  dosis de VCN7 (7% vs. 29%;  $p = 0,0001$ ). A lo largo del tiempo se produjeron cambios en la distribución de serotipos (Fig. 2), mientras que las tasas de resistencias antimicrobianas permanecieron estables. El SV 14 fue muy prevalente en la primera mitad del periodo de estudio y virtualmente desapareció más tarde. Por el contrario, la proporción de los serotipos no vacunales (SNV) 15 B/C y 19A se incrementaron significativamente en la segunda mitad del periodo de estudio ( $p = 0,04$  y  $P = 0,02$ , respectivamente). Estos cambios se debieron a la expansión de clonas suscep-

tibles y resistentes a los antibióticos en el serotipo 19A, que fue genéticamente muy diverso, y solo de las primeras en los serotipos 15 B/C. El estudio genotípico mostró que diversas clonas globales resistentes a los antibióticos con amplio éxito ecológico estaban ampliamente representadas entre los SNV. Este es un factor que, por la importante capacidad de diseminación de este tipo de clonas alerta sobre el riesgo de incrementos futuros de resistencias si a la presión vacunal se añade la presión antibiótica<sup>(16)</sup>.

Los estudios de colonización NF son útiles para anticipar los cambios en la distribución de serotipos neumocócicos en la enfermedad invasora y también para analizar la potencial invasivo de los SNV que, por la presión inmune vacunal, reemplazan los SV en la NF. A este respecto, la relevancia del serotipo 19A como causa de enfermedad invasora neumocócica (EIN) se incrementó significativamente durante el periodo 2009-2011 en el HUVR, comparado con los periodos trienales anteriores 2006-2008 y 2003-2005 (20% vs. 9% vs. 3%;  $p = 0,03$ ) y se relacionó con un proceso de diversificación genética, como se había detectado previamente en el estudio de colonización NF. La emergencia de este serotipo como principal causa de EIN tras la introducción de VCN7 en Estados Unidos y otras áreas geográficas de nuestro país siguió un modelo similar, aunque en estas localizaciones, a diferencia de nuestro medio, se detectó una rápida expansión de la clona ST320 del serotipo 19A de alta virulencia y asociada a niveles elevados de resistencias antibióticas<sup>(17-19)</sup>. El serogrupo 15 es uno de los serotipos más frecuentemente portados en los estudios de colonización NF posvacunales y su relevancia se ha incrementado aún más tras la introducción de VCN13<sup>(20)</sup>. Se debe mencionar que este serotipo es altamente prevalente en los estudios más recientes de niños con otitis media neumocócica en Norteamérica<sup>(21)</sup> y, aunque tiene poca capacidad invasora, puede producir EIN, incluyendo casos de meningitis (observaciones personales no publicadas).

#### **IDENTIFICACIÓN MEDIANTE PROTEÓMICA DE NUEVOS CANDIDATOS PROTEICOS PARA ELABORAR VACUNAS Y CHIPS DIAGNÓSTICOS FRENTE A *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE***

Las proteínas de superficie bacteriana desempeñan un papel fundamental en la interacción entre célula y el sistema inmune, por lo que pueden convertirse en componentes de vacunas eficaces<sup>(22)</sup>. Por este motivo hemos establecido una colaboración durante estos últimos años con un grupo de investigadores básicos para descubrir nuevos candidatos proteicos para el desarrollo de vacunas frente a la infección por *S. pneumoniae* mediante una combinación de estrategias proteómicas y de esta forma tratar de superar las limitaciones de las vacunas polisacáridas disponibles (planas y conjugadas a transportadores proteicos) frente a la infección por *S. pneumoniae*: efectividad limitada en grupos de riesgo

y frente a enfermedad mucosa, amortiguación de efectividad por fenómenos de reemplazamiento, coste y complejidad de fabricación<sup>(23,24)</sup>. Para este objetivo se trató de aplicar en *S. pneumoniae* una metodología novedosa de “pelado” de las proteínas de superficie expuestas, que había sido desarrollada previamente por miembros de este grupo en la selección de candidatos proteicos para el desarrollo de vacunas frente a *Streptococcus pyogenes* y otros microorganismos gram positivos<sup>(25,26)</sup>. La metodología consiste en la digestión con proteasas de la superficie de células vivas, sin causar la lisis de las mismas. Los péptidos generados por la digestión de los dominios expuestos de las proteínas de superficie son recuperados y analizados mediante cromatografía bidimensional y espectrometría de masas en tándem. Esta estrategia permite una rápida selección de los candidatos más abundantes y expuestos que son, en principio, los más prometedores para dar lugar a una respuesta inmune y por tanto de utilidad para el desarrollo de vacunas y también de pruebas diagnósticas basadas en respuestas serológicas.

Si bien el neumococo tiene una tendencia a la autólisis, lo que dificultó la utilización de esta aproximación experimental, se consiguió finalmente optimizar un protocolo que maximizaba la identificación de proteínas de superficie<sup>(27)</sup>. Cuando este protocolo se aplicó a 4 aislados clínicos de EIN pediátrica y la cepa de referencia de laboratorio R6 acapsulada se identificaron un total de 112 proteínas de superficie, de las que aproximadamente un 30% estaban presentes en al menos 3 de los 4 aislados clínicos. Entre las proteínas identificadas se encontraban la mayoría (22/27) de aquellas que han demostrado capacidad protectora en modelos animales, incluyendo alguna de las más prometedoras que se encuentran en ensayos clínicos en fase de precomercialización, como es el caso de PcsB<sup>(28-31)</sup>. Con posterioridad esta estrategia de “pelado” se ha aplicado a una colección de 16 aislados clínicos de EIN en adultos representativa de los serotipos y genotipos más prevalentes en años recientes<sup>(32)</sup>. Se identificaron un total de 254 proteínas de superficie, de las que 32 estaban relativamente conservadas al encontrarse en  $\geq 50\%$  de los aislados. Cuatro de estas proteínas (FstH, Spr0328, PrtA and SP670\_2141) que no habían sido previamente analizadas como candidatos vacunales mostraron capacidad para producir respuesta inmune en pacientes con enfermedad neumocócica y podrían ser evaluadas en el futuro como potenciales inmunógenos en la prevención de la enfermedad neumocócica.

El diagnóstico etiológico de la neumonía neumocócica es importante para optimizar el manejo clínico de esta patología y para la vigilancia epidemiológica<sup>(33)</sup>. Sin embargo, este suele ser difícil, sobre todo entre los pacientes pediátricos, y esto es debido a las limitaciones diagnósticas de las pruebas de laboratorio y también porque los patrones clínicos y radiológicos no son específicos<sup>(34,35)</sup>. A este respecto, el uso de técnicas serológicas en el diagnóstico de la neumonía neu-

neumocócica es un campo relativamente poco estudiado y que ha sido controvertido. Tradicionalmente se han basado en la detección de anticuerpos frente al polisacárido capsular y la neumolisina, pero estas técnicas carecen de una adecuada validación y estandarización y son difíciles de implementar en la práctica rutinaria<sup>(33,36)</sup>. La identificación de nuevos antígenos proteicos mediante proteómica con la metodología previamente descrita abre las puertas al desarrollo de nuevas técnicas para el serodiagnóstico de la neumonía neumocócica. Además, podría dar una importante información complementaria sobre los mecanismos de respuesta natural de anticuerpos frente a estructuras proteicas en la enfermedad y en la colonización neumocócica, de utilidad en la selección de candidatos vacunales basados en proteínas de superficie. Por estas razones estamos trabajando en el desarrollo y validación de 2 plataformas basadas, respectivamente, en un microarray de proteínas y en la tecnología Luminex y su aplicación al diagnóstico de la neumonía neumocócica. Estas plataformas permiten evaluar de forma simultánea la respuesta inmune frente a un amplio panel de proteínas de superficie y con un mínimo gasto de muestra<sup>(37)</sup>. Los resultados preliminares indican que se pueden seleccionar algunos antígenos prometedores con capacidad para discriminar las respuestas serológicas en fase aguda de la neumonía frente a los anticuerpos naturales preexistentes por episodios previos de colonizaciones NF y otitis media aguda<sup>(38)</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

- Blasi F, Mantero M, Santus P, et al. Understanding the burden of pneumococcal disease in adults. *Clin Microbiol Infect.* 2012; 18 (Suppl 5): 7-14.
- O'Brien KL, Wolfson LJ, Watt JP, et al. Burden of disease caused by *Streptococcus pneumoniae* in children younger than 5 years: global estimates. *Lancet.* 2009; 374: 893-902.
- Obando I, Arroyo L, Sánchez-Tatay D, et al. Molecular typing of pneumococci causing parapneumonic empyema in Spanish children using multilocus sequence typing directly on pleural fluid samples. *Pediatr Infect Dis J.* 2006; 25: 962-3.
- Obando I, Muñoz-Almagro C, Arroyo LA, et al. Pediatric parapneumonic empyema, Spain. *Emerg Infect Dis.* 2008; 14: 1390-7.
- Byington CL, Korgenski K, Daly J, et al. Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal parapneumonic empyema. *Pediatr Infect Dis J.* 2006; 25: 250-4.
- Spencer DA, Iqbal SM, Hasan A, et al. Empyema thoracis is still increasing in the UK. *Brit Med J.* 2006; 332: 1333.
- Tarragó D, Fenoll A, Sánchez-Tatay D, et al. Identification of pneumococcal serotypes from culture-negative clinical specimens by novel real-time PCR. *Clin Microbiol Infect.* 2008; 14: 828-34.
- Obando Santaella I. Papel de la expansión de nuevos clones sobre el origen de los empiemas neumocócicos. *Vacunas.* 2008; 9 (Supl 1): 1-5.
- Eastham KM, Freeman R, Kearns AM, et al. Clinical features, aetiology and outcome of empyema in children in the north east of England. *Thorax.* 2004; 59: 522-5.
- Kirkham LS, Jefferies JMC, Kerr AR, et al. Identification of invasive serotype 1 pneumococcal isolates that express non-hemolytic pneumolysin. *J Clin Microbiol.* 2006; 44: 151-9.
- Henriques Normark B, Kalin M, Ortqvist A, et al. Dynamics of penicillin-susceptible clones in invasive pneumococcal disease. *J Infect Dis.* 2001; 184: 861-9.
- Hausdorff WP. The roles of pneumococcal serotypes 1 and 5 in paediatric invasive disease. *Vaccine.* 2007; 25: 2406-12.
- Obando I, Camacho-Lovillo MS, Porras A, et al. Sustained high prevalence of pneumococcal serotype 1 in paediatric parapneumonic empyema in southern Spain from 2005 to 2009. *Clin Microbiol Infect.* 2012; 18: 763-8.
- Hedlund J, Sörberg M, Henriques Normark B, et al. Capsular types and antibiotic susceptibility of invasive *Streptococcus pneumoniae* among children in Sweden. *Scand J Infect Dis.* 2003; 35: 452-8.
- Obando I, Sánchez-Tatay D, Molinos-Quintana A, et al. Epidemiología de la colonización nasofaríngea por *Streptococcus pneumoniae* en niños menores de 6 años de la ciudad de Sevilla. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011; 29: 581-6.
- Sánchez-Tatay D, Arroyo LA, Tarragó D, et al. Antibiotic susceptibility and molecular epidemiology of nasopharyngeal pneumococci from Spanish children. *Clin Microbiol Infect.* 2008; 14: 797-801.
- Sharma D, Baughman W, Holst A, et al. Pneumococcal carriage and invasive disease in children before introduction of the 13-valent conjugate vaccine: comparison with the era before 7-valent conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J.* 2013; 32: e45-53.
- Ardanuy C, Rolo D, Fenoll A, et al. Emergence of a multidrug-resistant clone (ST320) among invasive serotype 19A pneumococci in Spain. *J Antimicrob Chemother.* 2009; 64: 507-10.
- Muñoz-Almagro C, Esteva C, de Sevilla MF, et al. Emergence of invasive pneumococcal disease caused by multidrug-resistant serotype 19A among children in Barcelona. *J Infect.* 2009; 59: 75-82.
- Martin JM, Hoberman A, Paradise JL, et al. Emergence of *Streptococcus pneumoniae* serogroups 15 and 35 in nasopharyngeal cultures from young children with acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J.* 2014 Jun 6. [Epub ahead of print].
- Casey JR, Kaur R, Friedel VC, et al. Acute otitis media otopathogens during 2008 to 2010 in Rochester, New York. *Pediatr Infect Dis J.* 2013; 32: 805-9.
- Navarre WW, Schneewind O. Surface proteins of gram-positive bacteria and mechanisms of their targeting to the cell wall envelope. *Microbiol Mol Biol Rev.* 1999; 63: 174-229.
- Pittet LF, Posfay-Barbe KM. Pneumococcal vaccines for children: a global public health priority. *Clin Microbiol Infect.* 2012; 18 (Suppl 5): 25-36.
- Weinberger DM, Malley R, Lipsitch M. Serotype replacement in disease after pneumococcal vaccination. *Lancet.* 2011; 378: 1962-73.
- Rodríguez-Ortega MJ, Norais N, Bensi G, et al. Characterization and identification of vaccine candidate proteins through analysis of the group A *Streptococcus* surface proteome. *Nat Biotechnol.* 2006; 24: 191-7.
- Doro F, Liberatori S, Rodríguez-Ortega MJ, et al. Surfome analysis as a fast track to vaccine discovery: Identification



- of a novel protective antigen for group B *Streptococcus* hyper-virulent strain COH1. *Mol Cell Proteomics*. 2009; 8: 1728-37.
27. Olaya-Abril A, Gómez-Gascón L, Jiménez-Munguía I, et al. Another turn of the screw in shaving Gram-positive bacteria: Optimization of proteomics surface protein identification in *Streptococcus pneumoniae*. *J Proteomics*. 2012; 75: 3733-46.
  28. Cole JN, Henningham A, Gillen CM, et al. Human pathogenic streptococcal proteomics and vaccine development. *Proteomics Clin Appl*. 2008; 2: 387-410.
  29. Moffitt KL, Malley R. Next generation pneumococcal vaccines. *Curr Opin Immunol*. 2011; 23: 407-13.
  30. Tai SS. *Streptococcus pneumoniae* protein vaccine candidates: properties, activities and animal studies. *Crit Rev Microbiol*. 2006; 32: 139-53.
  31. Giefing C, Meinke AL, Hanner M, et al. Discovery of a novel class of highly conserved vaccine antigens using genomic scale antigenic fingerprinting of pneumococcus with human antibodies. *J Exp Med*. 2008; 205: 117-31.
  32. Olaya-Abril A, Jiménez-Munguía I, Gómez-Gascón L, et al. Identification of potential new protein vaccine candidates through pan-surfomic analysis of pneumococcal clinical isolates from adults. *PLoS One*. 2013; 8: e70365.
  33. Vernet G, Saha S, Satzke C, et al. Laboratory-based diagnosis of pneumococcal pneumonia: state of the art and unmet needs. *Clin Microbiol Infect*. 2011; 17 (Suppl 3): 1-13.
  34. Bradley JS, Byington CL, Shah SS, et al. Executive summary: the management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2011; 53: 617-30.
  35. Andrés Martín A, Moreno-Pérez D, Alfayate Miguélez S, et al. Aetiology and diagnosis of community acquired pneumonia and its complicated forms. *An Pediatr*. 2012; 76: e1-18.
  36. Korppi M, Leinonen M, Ruuskanen O. Pneumococcal serology in children's respiratory infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2008; 27: 167-75.
  37. Shoma S, Verkaik NJ, de Vogel CP, et al. Development of a multiplexed bead-based immunoassay for the simultaneous detection of antibodies to 17 pneumococcal proteins. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2011; 30: 521-6.
  38. Lebon A, Verkaik NJ, Labout JA, et al. Natural antibodies against several pneumococcal virulence proteins in children during the pre- pneumococcal-vaccine era: the generation R study. *Infect Immun*. 2011; 79: 1680-7.

# Manejo actual de la escoliosis de aparición precoz

D.M. Farrington

*Jefe Sección. Unidad de Cirugía Ortopédica y Traumatología Infantil. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.*

## RESUMEN

En los últimos años, el avance en nuevas técnicas quirúrgicas y no quirúrgicas, y el reconocimiento de la trascendencia de preservar la cavidad torácica, han llevado a que el pronóstico de los niños con escoliosis de aparición precoz haya mejorado sustancialmente. Los corsés de yeso pueden indicarse en niños que presentan progresión de la deformidad raquídea y curvas menores de 60°, a los que no se ha realizado tratamiento quirúrgico previo. Los tallos de crecimiento han probado su eficacia en el control de las curvas, permitiendo a la vez el crecimiento de la columna vertebral. Los tallos de crecimiento electromagnéticos suponen una opción muy prometedora, al evitar las múltiples cirugías a las que se tiene que someter el paciente con los tallos convencionales. El VEPTR® está indicado en aquellos pacientes que presentan una escoliosis congénita con fusiones costales y síndrome de insuficiencia torácica asociado. En el caso de niños no tributarios de elongaciones repetidas por sus comorbilidades se puede optar por una técnica de Shilla o *trolley* de Luque. La modulación del crecimiento utilizando grapas de memoria o tirantes empieza a ser una realidad.

**Palabras clave:** Escoliosis de aparición precoz; Tallos de crecimiento; Vertical expandable prosthetic titanium rib; Yesos derrotatorios; Shilla.

## ABSTRACT

In recent years, advances in surgical and non-surgical techniques and comprehension of the importance of preser-

ving the thoracic space has drastically improved the prognosis of children with early onset scoliosis. Casting can be considered in children with curves <60° and documented progression without previous surgical treatment. Growing rods have proven to be effective in curve control, preserving at the same time spine growth. Magnetically driven growing rods have shown promising results, avoiding the multiple surgical procedures associated to conventional growing rods. VEPTR® seems to be beneficial for patients with congenital scoliosis and fused ribs and thoracic insufficiency syndrome. Children with medical comorbidities who may not tolerate repeated lengthenings should be considered for Shilla or Luque Trolley technique. Growth modulation using SMA staples or other tethers is gradually becoming reality.

**Key words:** Early onset scoliosis; Growing rods; Vertical expandable prosthetic titanium rib; Derotational casting; Shilla.

## INTRODUCCIÓN

En los últimos años la escoliosis de aparición precoz (EAP) ha suscitado una enorme controversia en el campo de la cirugía ortopédica. La sombría historia natural de esta entidad, asociada a los efectos desfavorables de las fusiones raquídeas precoces, han llevado a los cirujanos ortopédicos a utilizar un arsenal de técnicas quirúrgicas en un intento de evitar, retrasar o limitar una fusión raquídea. Estas técnicas, conocidas como *growth friendly* (preservadoras del crecimiento) permiten el control de la deformidad y el crecimiento del raquis. El desarrollo de estas nuevas técnicas e implantes ha facilitado la corrección de grandes deformidades raquídeas en edades pediátricas. No obstante, en los pacientes de muy corta edad la corrección de la curva no siempre implica la corrección de la enfermedad. Los resultados iniciales son bastante prometedores, aunque la falta de resultados a largo

*Correspondencia:* Dr. David M. Farrington. Unidad de Cirugía Ortopédica y Traumatología Infantil. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. Avda. Manuel Siurot, s/n. 41013 Sevilla.

*E-mail:* david.farrington.sspa@juntadeandalucia.es

*Recibido:* Septiembre 2014

REV ESP PEDIATR 2014; 70(5): 283-288

plazo, la imposibilidad de establecer unas indicaciones y contraindicaciones precisas para cada método y la escasez de grandes series de pacientes por la relativa rareza de estos cuadros hacen que debamos evaluar con cierta precaución estos resultados.

En la última década se ha avanzado sustancialmente en el conocimiento de la historia natural de la EAP. A los 8 años de edad ya se han desarrollado al máximo el árbol bronquial y el componente alveolar, y a los 10 años el volumen torácico ha alcanzado el 50% del volumen adulto previsto<sup>(1,2)</sup>. Asimismo, la longitud T1-S1 aumenta de manera drástica en los primeros 5 años de vida (2,2 cm/año), de manera más lenta los siguientes 5 años (1 cm/año) para volver de nuevo a incrementarse con el inicio de la pubertad (1,8 cm/año)<sup>(3)</sup>. Se ha asociado a una mejor función pulmonar la consecución de una longitud T1-T12 de al menos 18 cm al alcanzar la madurez<sup>(4)</sup>.

En la actualidad sabemos que la EAP progresiva no tratada puede llevar a complicaciones pulmonares severas, incluyendo el síndrome de insuficiencia torácica (SIT), definido como la incapacidad del tórax para mantener un crecimiento pulmonar y una función respiratoria normales<sup>(5)</sup>. Además, se ha comprobado que la fusión de múltiples segmentos del raquis pediátrico, fundamentalmente en la región torácica, puede llevar a un resultado aún peor, al impedir el crecimiento normal de la columna y el tórax<sup>(4)</sup>.

También se ha constatado un incremento estadísticamente significativo del riesgo de mortalidad en relación a un fracaso respiratorio en niños/as con escoliosis infantil o juvenil en comparación a niños/as con escoliosis idiopática del adolescente<sup>(6)</sup>.

El desarrollo reciente de técnicas preservadoras del crecimiento ha dotado a los cirujanos ortopédcas de opciones terapéuticas revolucionarias para el tratamiento de la EAP progresiva. Skaggs y cols.<sup>(7)</sup> han propuesto una clasificación de las técnicas "preservadoras del crecimiento" en función del mecanismo por el cual modulan el crecimiento de la columna y la pared torácica. Dicha clasificación incluye técnicas basadas en la distracción, basadas en la compresión y de crecimiento guiado.

El propósito de este artículo es revisar las técnicas actuales preservadoras del crecimiento para el tratamiento de la EAP.

## CORSÉS DE YESO

La indicación actual más habitual para esta técnica es el paciente a quien no se ha realizado tratamiento quirúrgico alguno y presenta una progresión contrastada de la curva (entre 10° y 20° de progresión o curva más allá de los 25°) aunque con baja magnitud en el plano coronal (<60°), u ofrece una previsión evidente de progresión: diferencia del ángulo costo-vertebral >20° o costilla en fase 2 de Mehta. Ambos parámetros fueron descritos por M.H. Mehta en 1972<sup>(8)</sup>.

El tratamiento mediante yesos se ha asociado a múltiples complicaciones<sup>(9)</sup>. La técnica derrotatoria popularizada por Mehta<sup>(10)</sup> ha resuelto en gran medida estos problemas. El yeso se coloca bajo anestesia general, empleando una mesa específicamente diseñada que permite la aplicación de distracción proximal y distal, sostiene la cabeza, los brazos y las piernas, y deja expuesto el tronco para la colocación del yeso. Las costillas no se empujan hacia la columna vertebral, sino que se rotan aplicando una fuerza anterior sobre un lado y una fuerza posterior sobre el otro. Los yesos se cambian cada 2-4 meses, interrumpiéndose el tratamiento o sustituyéndose el yeso por una ortesis cuando la curva disminuye por debajo de 10°-20°. Los niños con una función pulmonar precaria o con anomalías sensoriales pueden no tolerar el yeso.

Diversas series recientes han constatado los resultados positivos del tratamiento con yesos derrotatorios<sup>(10-13)</sup>. Los yesos seriados se presentan como una alternativa viable a las técnicas quirúrgicas de no fusión en EAP moderadas y severas, al poder demorar o incluso evitar una eventual intervención quirúrgica<sup>(14)</sup>.

A pesar de los buenos resultados obtenidos con esta técnica conservadora, no está exenta de riesgos<sup>(9,15)</sup>, habiéndose descrito recientemente un incremento transitorio en la presión inspiratoria máxima<sup>(16)</sup> durante la aplicación del yeso. No obstante, en comparación con otras opciones quirúrgicas, la tasa de complicaciones es considerablemente inferior<sup>(13)</sup>.

## TÉCNICAS QUIRÚRGICAS BASADAS EN LA DISTRACCIÓN

Estas técnicas corrigen y mantienen la corrección de la deformidad raquídea mediante la distracción de la columna vertebral. Los implantes pueden anclarse a la columna, costillas o pelvis en función de la edad del paciente, características de la curva o calidad del hueso. La fijación proximal costal suele ser más conveniente en los pacientes más jóvenes en los que se intenta evitar o demorar una fusión raquídea y en los cuales el anclaje vertebral está limitado por la inmadurez de la columna vertebral y las posibles complicaciones que esta circunstancia puede conllevar. Estas técnicas se pueden plantear en deformidades progresivas en las que está contraindicado el tratamiento conservador. En general, los implantes se distraen cada 6 meses, siendo por tanto una opción no deseable en niños con comorbilidades importantes ante el riesgo de desarrollar una complicación en los múltiples procedimientos quirúrgicos.

### Tallos de crecimiento

El principio en el que se fundamentan las técnicas basadas en la distracción es el anclaje de una instrumentación raquídea a nivel proximal, y vertebral o pélvica a nivel distal, evitando así la exposición del segmento vertebral afecto. El crecimiento se produce a través de este segmento raquídeo intermedio,

controlándose la deformidad mediante repetidos procedimientos de elongación que hacen que la columna “crezca”.

Los resultados iniciales<sup>(17)</sup> se asociaban a una alta tasa de complicaciones incluyendo el fracaso del material, la pérdida de fijación de los puntos de anclaje y la fusión raquídea espontánea con la consecuente limitación del crecimiento torácico y de la propia columna. La introducción de puntos de anclaje más seguros ha mejorado los resultados.

Una vez que el paciente ha alcanzado suficiente edad y talla, puede realizarse una fusión raquídea posterior definitiva o alternativamente una fusión raquídea anterior asociada a una fusión raquídea posterior con instrumentación vertebral segmentaria.

Los tallos de crecimiento dobles ofrecen mayor estabilidad y mejor corrección de la deformidad que los únicos<sup>(18,19)</sup>. Cada tallo está formado por dos secciones conectadas entre sí mediante un conector término-terminal en tándem a través del cual se realiza el alargamiento. En pacientes neuromusculares debe valorarse la posibilidad de una fijación pélvica para el anclaje distal. Los tallos se distraen cada 6-9 meses aproximadamente con independencia de la progresión de la curva para mantener la corrección obtenida.

Se ha comprobado que es un procedimiento relativamente seguro, aunque las complicaciones son habituales<sup>(20)</sup> y se relacionan con el tiempo prolongado de tratamiento que requieren las técnicas basadas en la distracción. Un análisis exhaustivo de las complicaciones de los montajes con tallo único y tallos dobles señalaba que un 58% presentaban al menos una complicación<sup>(21)</sup>.

#### *Vertical Expandable Prosthetic Titanium Rib (VEPTR®)*

El VEPTR® es un implante de distracción costal longitudinal en aleación de titanio. Al tratarse de un implante basado en la distracción requiere de elongaciones repetidas, al igual que los tallos de crecimiento. La indicación principal de este implante es el tratamiento de pacientes esqueléticamente inmaduros que padecen un síndrome de insuficiencia torácica (SIT)<sup>(22,23)</sup>. Diseñado inicialmente por Robert Campbell para tratar a niños con SIT secundario a fusiones costales y escoliosis congénita paulatinamente ha ido aumentando sus indicaciones hasta incluir todas las etiologías de la EAP progresiva (congénita, neuromuscular y sindrómica asociada o no a fusiones costales), siempre con el objetivo de evitar o minimizar la exposición directa de la columna. Son muchas las entidades que pueden evolucionar a un SIT destacando el síndrome del tórax flácido, síndrome de la pared torácica constrictiva con fusiones costales y escoliosis, el síndrome del tórax hipoplásico (que incluye los síndromes de Jeune, la acondroplasia, el síndrome de Jarcho-Levin y el síndrome de Ellis van Crevelde), y la escoliosis progresiva de origen congénito o neurogénico sin anomalías costales.

Existe la posibilidad de realizar diferentes tipos de montajes con el VEPTR® en función del diagnóstico. En los

pacientes que presentan costillas fusionadas y escoliosis secundaria, el objetivo del tratamiento es maximizar el volumen torácico y la simetría del tórax deforme mediante la realización de una toracotomía transversal en cuña de apertura en el lado de la concavidad, bien a través de una osteotomía de las costillas fusionadas, bien a través de la sección de los músculos intercostales<sup>(23)</sup>. La toracotomía corrige indirectamente la escoliosis. La estabilización de la reconstrucción del tórax se logra mediante un montaje VEPTR® costo-vertebral o costo-pélvico, y otro VEPTR® costo-costal que mantiene la expansión obtenida mediante la toracotomía en cuña. Hay que expandir los implantes cada 4-6 meses. También puede emplearse el implante VEPTR®, sin toracotomía asociada, en otros cuadros en los que existe la posibilidad de desarrollar un SIT, como la mielodisplasia en lo que se desarrolla un SIT a consecuencia del colapso del tórax en el interior del abdomen. La colocación de dos montajes costo-pélvicos mediante 3 incisiones permite la expansión del tórax empleando la pelvis como cimentación.

Campbell y cols.<sup>(23)</sup> estudiaron 27 niños con escoliosis congénita asociada a fusiones costales, constatando una incidencia de complicaciones del 193%, siendo la más frecuente la migración proximal “asintomática” del implante a través de las costillas. El uso del VEPTR® parece relativamente seguro con una baja mortalidad incluso en los pacientes con mayor afectación y peor pronóstico<sup>(24)</sup>. No obstante, en comparación con los tallos de crecimiento dobles el VEPTR® presenta una mayor tasa de complicaciones y de incremento no deseable de la cifosis<sup>(25)</sup>.

Algunos autores han comprobado que, a pesar de la reducción significativa del ángulo de Cobb y el consiguiente aumento del espacio disponible para el pulmón obtenidos con el uso del VEPTR®, las medidas objetivas de la función pulmonar no parecen mejorar lo esperable<sup>(26)</sup>. Otros autores, por el contrario, sí han constatado una mejora en la función pulmonar<sup>(24)</sup>.

#### **Tallos de crecimiento electromagnéticos**

La teórica ventaja de un implante raquídeo basado en la distracción cuya elongación no requiere una actuación quirúrgica es la reducción de las múltiples complicaciones relacionadas con la cirugía: infección, defectos de cobertura, etc. Asimismo, la aplicación de una fuerza de manera más constante y frecuente supuestamente debería mejorar la mecánica de la corrección y el crecimiento.

Estos implantes permiten el crecimiento mediante un control remoto. Puede ser especialmente útil en niños con comorbilidades, en los que las múltiples cirugías requeridas por los sistemas convencionales de distracción pueden suponer un riesgo excesivo.

Los resultados preliminares<sup>(27,28)</sup> son bastante prometedores, habiéndose constatado que es una técnica preservadora

del crecimiento, segura y eficaz, aunque con una tasa de complicaciones similar a los tallos convencionales.

### CRECIMIENTO GUIADO

Estas técnicas corrigen la deformidad raquídea mediante el anclaje de múltiples vértebras, incluyendo habitualmente la vértebra apical, a dos o cuatro barras. La corrección se obtiene a través de fuerzas de traslación que actúan tanto en el momento de la cirugía inicial como a posteriori con el crecimiento de la columna vertebral, al no tratarse de anclajes rígidos (alambres sublaminares o tornillos deslizantes). Una de las ventajas de estos procedimientos es que no requieren distracciones repetidas.

Estas técnicas pueden plantearse ante deformidades progresivas cuando el tratamiento con corsé o yeso ha fracasado o está contraindicado. Al no requerir múltiples distracciones y sus correspondientes anestias, parece mejor opción que las técnicas de distracción en niños con importantes comorbilidades médicas.

### Trolley de Luque moderno

Clásicamente se conoce el *trolley* de Luque<sup>(28)</sup> como un montaje en el cual se coloca una serie de alambres sublaminares mediante disección subperióstica mínima. A continuación se anclan estos alambres a unas barras convencionales, con lo cual se consigue la corrección de la escoliosis en el momento de la intervención quirúrgica, pero permitiendo que la columna siga creciendo longitudinalmente al deslizarse dichos alambres sobre las barras.

Estas técnicas inicialmente presentaban altas tasas de complicaciones en el manejo de los pacientes con EAP<sup>(29,30)</sup>. Esta circunstancia, junto al desarrollo de nuevas opciones quirúrgicas basadas en la distracción, supuso un cierto abandono en su utilización. No obstante, la constatación de las numerosas complicaciones asociadas a estas últimas técnicas, en relación a los múltiples procedimientos de elongación que requieren, ha llevado a una nueva evolución en el concepto del crecimiento guiado con la aparición de nuevas versiones del *trolley* de Luque.

Recientemente, Mehdián y cols.<sup>(31)</sup> han descrito montajes segmentarios con tallos de crecimiento autoelongables (*segmental self growing rod constructs*) cuyo objetivo es la corrección segmentaria de la deformidad en ambos planos, evitando la morbilidad asociada a las múltiples reintervenciones, a los ajustes de los implantes o al cese precoz del crecimiento raquídeo.

### Técnica de Shilla

La técnica de Shilla se basa en un sistema de tallos y tornillos pediculares convencionales, con la salvedad de que los tornillos pediculares proximales y distales no fijan la barra y permiten su deslizamiento. A nivel del ápex de la deformidad se realizan una instrumentación y una fusión de 3-4 vértebras

mediante tornillos pediculares fijados a los tallos. Con la corrección y estabilización del segmento apical más deformado teóricamente se genera menos estrés sobre los puntos de anclaje en los extremos del montaje. El control del plano sagital lo realiza el moldeado que se ejerce sobre las barras previamente a su colocación. En cada uno de estos extremos se colocan de 4 a 6 tornillos pediculares “deslizantes”. Los tallos se dejan largos en los extremos para permitir el deslizamiento de los mismos a través de los tornillos deslizantes a medida que crece la columna. El perfil sagital se conserva y los tornillos de anclaje se deslizan craneal y caudalmente sobre los tallos dobles a medida que el paciente va creciendo.

McCarthy y cols.<sup>(32)</sup> han presentado seguimientos a 5 años de 40 pacientes intervenidos mediante esta técnica objetivando la preservación del crecimiento raquídeo y un incremento del espacio disponible para el pulmón, precisando un menor número de intervenciones quirúrgicas de las previstas con las técnicas convencionales basadas en la distracción con una cifra asumible de complicaciones.

### TÉCNICAS QUIRÚRGICAS BASADAS EN LA COMPRESIÓN DE LA CONVEXIDAD

Los sistemas basados en la compresión corrigen la deformidad raquídea mediante la aplicación de una fuerza de compresión sobre la convexidad de la curva provocando la inhibición del crecimiento en esta región. Esta fuerza de compresión puede aplicarse de manera intraoperatoria en el momento de la colocación de los implantes, así como a lo largo del tiempo como resultado del crecimiento longitudinal de las placas de crecimiento terminales frenadas por los implantes vertebrales. Estas técnicas, basadas en la Ley de Hueter-Volkman, por tanto corregirán la escoliosis a través del crecimiento de la concavidad.

### Hemiepifisiodesis de la convexidad

La hemiepifisiodesis de la convexidad por vías anterior y posterior es una alternativa quirúrgica conocida en el tratamiento de las escoliosis congénitas<sup>(33-35)</sup>. Tiene la ventaja de tratarse de un procedimiento único y el inconveniente de precisar un abordaje doble anterior y posterior. Asimismo, el resultado puede ser impredecible. La hemiepifisiodesis de la convexidad con tornillos pediculares<sup>(36)</sup> tiene la ventaja de evitar el procedimiento anterior y la inmovilización postoperatoria, pudiendo aplicarse a partir de los 15 meses de edad. Permite, a su vez, la corrección aguda de la deformidad y la posterior modulación del crecimiento que ejerce puede contribuir a dicha corrección.

### Grapas de aleación con memoria

Los pacientes candidatos a esta técnica deben tener al menos un año de crecimiento remanente y una deformidad también tributaria de tratamiento con corsé. Según Betz y cols.<sup>(37)</sup>, las curvas torácica y lumbar deben ser <45° con

mínimo componente rotatorio y flexible hasta  $<20^\circ$ . La curva torácica sagital debe tener  $<40^\circ$ .

Las patas de las grapas (de nitinol) cuando se enfrían toman una forma recta pero, en el interior del hueso, al calentarse a consecuencia de la temperatura corporal, adoptan una forma de “C” y se estabilizan.

#### *Tirante raquídeo anterolateral*

Los tirantes raquídeos consisten en un cordón flexible anclado a diferentes vértebras, habitualmente mediante tornillos. Supuestamente, al igual que las grapas, corrigen la curva inhibiendo el crecimiento de la convexidad, aunque utilizan conexiones flexibles entre los puntos de anclaje vertebrales. En modelos animales, se ha constatado la conservación de los discos<sup>(38)</sup>, aunque tanto los tirantes como las grapas producen cambios químicos, celulares y vasculares en los discos y las placas terminales<sup>(39)</sup>, pero se desconoce el significado de estos cambios. Recientemente Braun<sup>(40)</sup>, comparando las GAM con los tirantes anterolaterales, ha constatado una mejor corrección inicial y posterior control de la progresión de la curva con el uso de los tirantes.

#### CONCLUSIONES

La EAP sigue suponiendo un verdadero reto para los cirujanos ortopedas por la necesidad de actuar de manera temprana ante el potencial de morbilidad a largo plazo que posee esta entidad. Las opciones no quirúrgicas, incluyendo los corsés de yeso, pueden emplearse con objeto de “ganar tiempo” en pacientes jóvenes (4-5 años de edad) antes de proceder con una intervención quirúrgica, teniendo en los pacientes muy jóvenes (por debajo de los 2 años de edad) el potencial de poder corregir de manera definitiva la deformidad. Las técnicas de no fusión, incluyendo los tallos de crecimiento y el VEPTR<sup>®</sup> preservan el crecimiento de la columna aunque requieren múltiples procedimientos de elongación y conllevan un riesgo relativamente alto de complicaciones, con una tasa de alargamiento paulatinamente menor con cada elongación. Los tallos de crecimiento electromagnéticos suponen una mejora sustancial al evitar los múltiples procedimientos quirúrgicos de elongación. Los pacientes no tributarios de elongaciones repetidas por importantes comorbilidades pueden ser candidatos a una técnica de Shilla o *trolley* de Luque. La modulación del crecimiento utilizando grapas de memoria o tirantes resulta prometedora en curvas menores y de etiología idiopática, aunque se requieren más trabajos para definir su indicación precisa.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Davies G, Reid L. Effect of scoliosis on growth of alveoli and pulmonary arteries and on right ventricle. *Arch Dis Child*. 1971; 46: 623-32.
2. Reid LM. Lung growth in health and disease. *Br J Dis Chest*. 1984; 78: 113-34.

3. DiMeglio A, Bonnel F, Canavese F. Normal growth of the spine and thorax. En: Akbarnia B, Yazici M, Thompson GH, eds. *The growing spine: Management of spinal disorders in young children*. New York: Springer; 2010. p. 13-42.
4. Karol LA, Johnston C, Mladenov K, et al. Pulmonary function following early thoracic fusion in non-neuromuscular scoliosis. *J Bone Joint Surg Am*. 2008; 90: 1272-81.
5. Campbell RM Jr, Smith MD, Mayes TC, et al. The characteristics of thoracic insufficiency syndrome associated with fused ribs and congenital scoliosis. *J Bone Joint Surg Am*. 2003; 85-A: 399-408.
6. Pehrsson K, Larsson S, Oden A, et al. Long-term follow-up of patients with untreated scoliosis: A study of mortality, causes of death, and symptoms. *Spine*. 1992; 17: 1091-6.
7. Skaggs DL, Akbarnia B, Flynn J, et al. A classification of growth friendly spine implants. *J Pediatr Orthop*. 2014; 34: 260-74.
8. Mehta MH. The rib-vertebra angle in the early diagnosis between resolving and progressive infantile scoliosis. *J Bone Joint Surg Br*. 1972; 54: 230-43.
9. Evarts CM. The cast syndrome. Report of a case after spinal fusion for scoliosis. *Clin Orthop Relat Res*. 1971; 75: 164-6.
10. Mehta MH. Growth as a corrective force in the early treatment of progressive infantile scoliosis. *J Bone Joint Surg Br*. 2005; 87: 1237-47.
11. Sanders JO, D'Astous J, Fitzgerald M, et al. Derotational casting for progressive infantile scoliosis. *J Pediatr Orthop*. 2009; 29: 581-7.
12. Smith JR, Samdani AF, Pahys J, et al. The role of bracing, casting, and vertical expandable prosthetic titanium rib for the treatment of infantile idiopathic scoliosis: a single-institution experience with 31 consecutive patients. *Clinical article*. *J Neurosurg Spine*. 2009; 11: 3-8.
13. Johnston CE, McClung AM, Thompson GH, et al. Comparison of growing rod vs. cast treatment for early-onset scoliosis. En: *Actas del 47<sup>th</sup> Scoliosis Research Society Annual Meeting*. 2012. p. 71.
14. Fletcher ND, McClung A, Rathjen KE, et al. Serial casting as a delay tactic in the treatment of moderate-to-severe early-onset scoliosis. *J Pediatr Orthop*. 2012; 32: 664-71.
15. Badlani N, Korenblit A, Hammerberg K. Subclavian vein thrombosis after application of body cast. *J Pediatr Orthop*. 2013; 33: e1-3.
16. Dhawale AA, Shah SA, Reichard S, et al. Casting for infantile scoliosis: the pitfall of increased peak inspiratory pressure. *J Pediatr Orthop*. 2013; 33: 63-7.
17. Klemme WR, Denis F, Winter RB, et al. Spinal instrumentation without fusion for progressive scoliosis in young children. *J Pediatr Orthop*. 1997; 17: 734-42.
18. Akbarnia BA, Marks DS, Boachie-Adjei O, et al. Dual growing rod technique for the treatment of progressive early-onset scoliosis: a multicenter study. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2005; 30 (17 Suppl): S46-57.
19. Akbarnia BA, Breakwell LM, Marks DS, et al. Dual growing rod technique followed for three to eleven years until final fusion: the effect of frequency of lengthening. *Spine*. 2008; 33: 984-90.
20. Filipovic M, Repko M, Nydrle M, et al. Growing rods for early onset scoliosis and its complications: a retrospective study.

- dy of 129 patients with 10 years follow-up. En: *Actas del 3<sup>rd</sup> International Congress on Early Onset Scoliosis and Growing Spine*. 2009. p. 6.
21. Bess S, Akbarnia BA, Thompson GH, et al. Complications of growing-rod treatment for early-onset scoliosis: analysis of one hundred and forty patients. *J Bone Joint Surg Am*. 2010; 92: 2533-43.
  22. Yazici M, Emans J. Fusionless instrumentation systems for congenital scoliosis: expandable spinal rods and vertical expandable prosthetic titanium rib in the management of congenital spine deformities in the growing child. *Spine*. 2009; 34: 1800-7.
  23. Campbell RM Jr, Smith MD, Mayes TC, et al. The effect of opening wedge thoracostomy on thoracic insufficiency syndrome associated with fused ribs and congenital scoliosis. *J Bone Joint Surg Am*. 2004; 86-A: 16-74.
  24. Joshi A, Nguyen L, Cordell D, et al. Management of thoracic insufficiency syndrome (TIS) in congenital scoliosis patients using vertical expandable prosthetic titanium rib (VEPTR). En: *Actas del 47<sup>th</sup> Scoliosis Research Society Annual Meeting*. 2012. p. 78.
  25. Pahys JM, Zebala LP, Cahill PJ, et al. Comparison of surgical treatments for infantile and juvenile scoliosis. En: *Actas del 47<sup>th</sup> Scoliosis Research Society Annual Meeting*. 2012. p. 72.
  26. Mayer OH, Redding G. Early changes in pulmonary function after vertical expandable prosthetic titanium rib insertion in children with thoracic insufficiency syndrome. *J Pediatr Orthop*. 2009; 29: 35-8.
  27. Dannawi Z, Altaf F, Harshavardhana NS, et al. Early results of a remotely-operated magnetic growth rod in early-onset scoliosis. *Bone Joint J*. 2013; 95-B: 75-80.
  28. Akbarnia BA, Cheung K, Noordeen H, et al. Next generation of growth-sparing technique: Preliminary clinical results of a magnetically controlled growing rod (MCGR) in 14 patients. En: *Actas del 47<sup>th</sup> Scoliosis Research Society Annual Meeting*. 2012. p. 73.
  29. Luque ER. Paralytic scoliosis in growing children. *Clin Orthop Relat Res*. 1982; 163: 202-9.
  29. Pratt RK, Webb JK, Burwell RG, et al. Luque trolley and convex epiphysiodesis in the management of infantile and juvenile idiopathic scoliosis. *Spine*. 1999; 24: 1538-47.
  30. Mardjetko SM, Hammerberg KW, Lubicky JP, et al. The Luque trolley revisited. Review of nine cases requiring revision. *Spine*. 1992; 17: 582-9.
  31. Mehdian H, Boreha B, Hammett T, et al. Segmental self growing rod constructs in the management of early onset neuromuscular scoliosis. En: *Actas del 47<sup>th</sup> Scoliosis Research Society Annual Meeting*. 2012. p. 72.
  32. McCarthy RE, McCullough FL. Five year follow-up of 40 patients with original Shilla procedure. En: *Actas del 47<sup>th</sup> Scoliosis Research Society Annual Meeting*. 2012. p. 71.
  33. Winter RB. Convex anterior and posterior hemiarthrodesis and hemiepiphysiodesis in young children with progressive congenital scoliosis. *J Pediatr Orthop*. 1981; 1: 361-6.
  34. Keller PM, Lindseth RE, DeRosa GP. Progressive congenital scoliosis treatment using a transpedicular anterior and posterior convex hemiepiphysiodesis and hemiarthrodesis. A preliminary report. *Spine*. 1994; 19: 1933-9.
  35. Winter RB, Lonstein JE, Denis F, et al. Convex growth arrest for progressive congenital scoliosis due to hemivertebrae. *J Pediatr Orthop*. 1988; 8: 631-8.
  36. Demirkiran GH, Yilmaz G, Akel I, et al. Safety and efficacy of instrumented convex growth arrest in treatment of congenital scoliosis. En: *Actas del 47<sup>th</sup> Scoliosis Research Society Annual Meeting*. 2012. p. 75.
  37. Betz RR, Ranade A, Samdani AF, et al. Vertebral body stapling: a fusionless treatment option for a growing child with moderate idiopathic scoliosis. *Spine*. 2010; 35: 169-76.
  38. Newton PO, Farnsworth CL, Faro FD, et al. Spinal growth modulation with an anterolateral flexible tether in an immature bovine model: disc health and motion preservation. *Spine*. 2008; 33: 724-1032.
  39. Hunt KJ, Braun JT, Christensen BA. The effect of two clinically relevant fusionless scoliosis implant strategies on the health of the intervertebral disc: analysis in an immature goat model. *Spine*. 2010; 35: 371-7.
  40. Braun JT. Comparison of two fusionless scoliosis surgery methods in the treatment of progressive AIS: a preliminary study. En: *Actas del 47<sup>th</sup> Scoliosis Research Society Annual Meeting*; 2012. p. 74.

## SEPTIEMBRE/OCTUBRE 2014

**Del 11 al 12 de octubre de 2014**

Pediatric Echocardiography Workshop 2014 Keith Mauney & Associates Ultrasound Training Institutes  
*Dallas, Texas, Estados Unidos*

**Del 17 al 19 de octubre de 2014**

10<sup>th</sup> Annual CADDRA ADHD Conference with preconference Research Day and ADHD Institute Workshops  
*Toronto, Canadá*

**Del 17 al 21 de octubre de 2014**

5<sup>th</sup> Congress of the European Academy of Paediatric Societies (EAPS 2014)  
*Barcelona, España*

**18 de octubre de 2014**

3<sup>o</sup> Coloquio de Pediatría, Tours Pediátrico  
*San Cristóbal, Venezuela*

**Del 18 al 24 de octubre de 2014**

Aloha Update: Pediatrics® 2014  
*Kauai, Hawaii, Estados Unidos*

**Del 23 al 25 de octubre de 2014**

28<sup>o</sup> Congreso Nacional de la Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y de Atención Primaria  
*Valencia, España*

**Del 23 al 25 de octubre de 2014**

4<sup>th</sup> ESSD Congress  
*Bruselas, Bélgica*

**25 de octubre de 2014**

Pediatric Infectious Diseases Workshop Series Abu Dhabi 2014  
*Abu Dhabi, Emiratos Arabes Unidos*

**Del 28 de octubre al 1 de noviembre de 2014**

SKMC Multispecialty Conference 2014  
*Abu Dhabi, Emiratos Arabes Unidos*

**Del 29 de octubre al 2 de noviembre de 2014**

II Congreso Nacional de Payasos Hospitalarios  
*Cali, Colombia*

**Del 6 al 8 de noviembre de 2014**

40<sup>th</sup> Annual Meeting European Pediatric Ophthalmological Society  
*Barcelona, España*

**10 de noviembre de 2014**

Transition from Children's to Adult Health Services  
*Manchester, Reino Unido*

**11 de noviembre de 2014**

Implementing a Paediatric Transition Programme  
*Manchester, Reino Unido*

**Del 12 al 15 de noviembre de 2014**

30<sup>th</sup> Annual the Fetus & Newborn  
*Las Vegas, Estados Unidos*

**Del 12 al 14 de noviembre de 2014**

BSPED 2014  
*Winchester, Reino Unido*

**Del 27 al 30 de noviembre de 2014**

II Convención Latinoamericana de Estudiantes de Medicina  
*Margarita, Venezuela*

**Del 4 al 6 de diciembre de 2014**

EiP2014 - Excellence in Pediatrics  
*Dubai, Emiratos Arabes Unidos*



