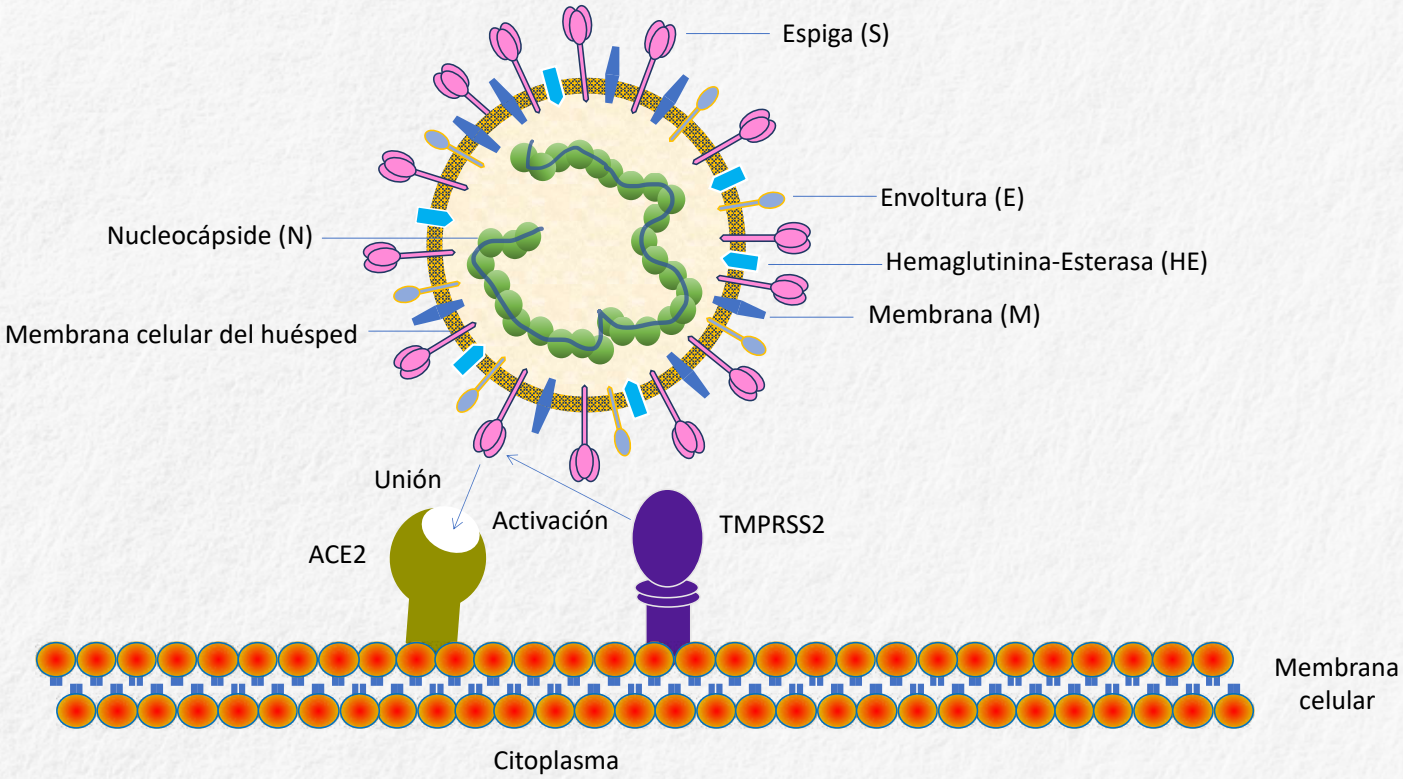
canarias pediátrica

Revista de las Sociedades Canarias de Pediatría

vol. 44, nº2 · mayo - agosto 2020

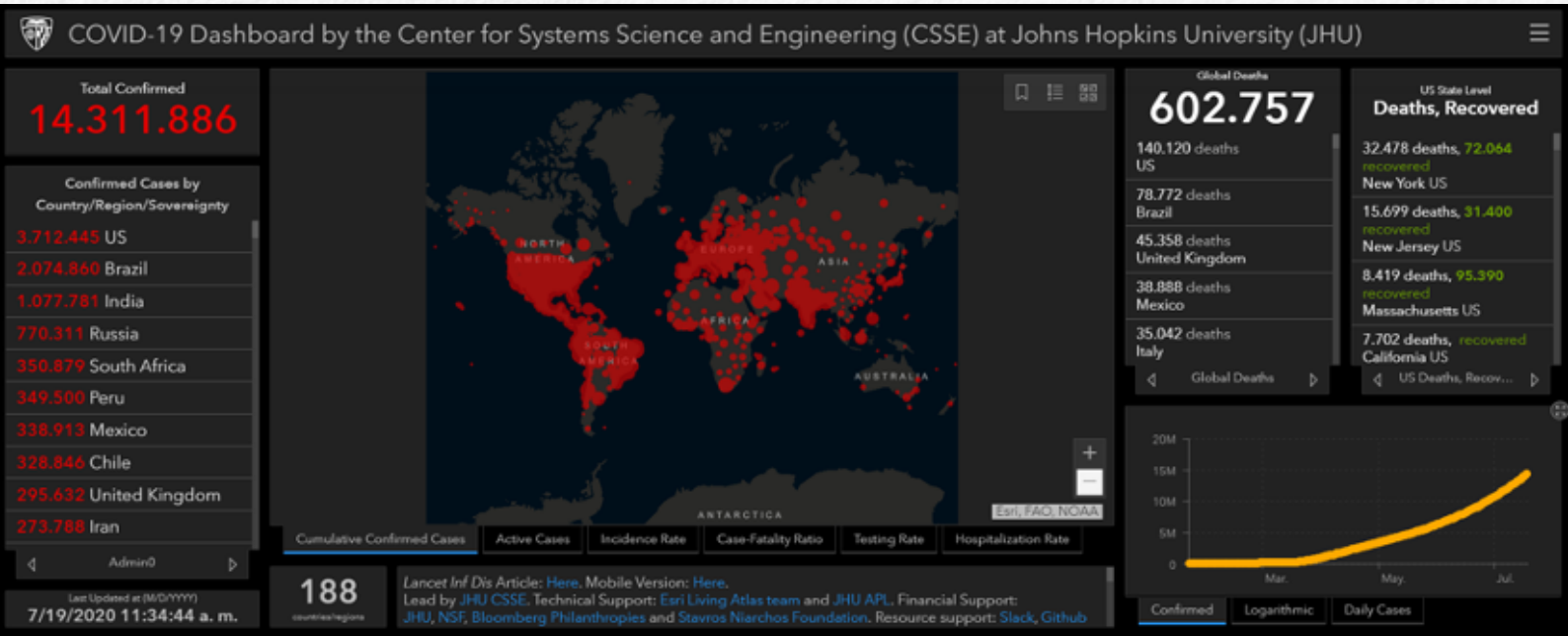
Miembro de la Asociación Española de Pediatría

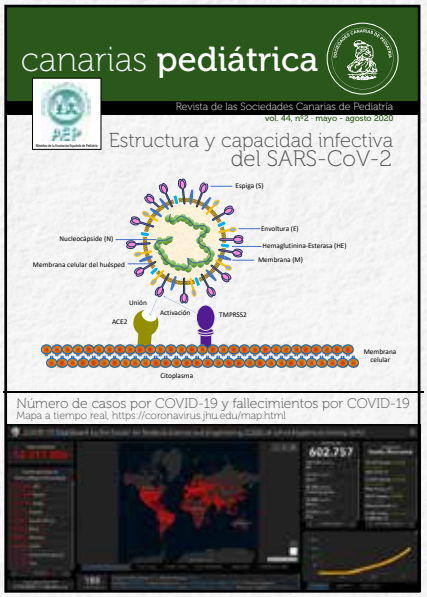
Estructura y capacidad infectiva del SARS-CoV-2



Número de casos por COVID-19 y fallecimientos por COVID-19

Mapa a tiempo real, https://coronavirus.jhu.edu/map.html





vol. 44, nº2
mayo - agosto 2020

Portada:
Estructura y capacidad infectiva del SARS-Cov-2
Mapa del número de casos y fallecimientos por COVID-19

Diseño y maquetación:
Ángel Gobierno Hernández
angelgobierno@gmail.com

Depósito Legal M:
17466/1968

ISSN:
1131-6128

ISSN electrónico:
2659-6318

Proceso de revisión por pares. Para la aprobación de las publicaciones, los trabajos son sometidos a la consideración del Comité de Redacción y de evaluadores externos

Política de acceso abierto. Esta revista provee acceso abierto inmediato a su contenido

Lugar de edición:
Santa Cruz de Tenerife

Entidad editora:
Sociedad Canaria de Pediatría de Santa Cruz de Tenerife

sumario

64 Directorio

Editorial

66 • COVID-19. Una pandemia evitable en el siglo XXI, pero hecha realidad
Luis Ortigosa

Artículos originales

70 • Diferente repercusión en la descendencia de una traslocación genética equilibrada en el padre
Elisa M. Barrios González, Inmaculada García Cobaleda, Ana Portela Liste, Cristina Ontoria Betancort, Francisco Martínez Bugallo

80 • Fármacos biológicos para el asma pediátrico y experiencia en nuestro medio
Sandra Rocamora Salort, Patricia Cerrudo Borges, José Ramón Juliá Herrera, Valle Velasco

90 • Infección por Helicobacter pylori en la infancia: No "test and treat"
Cristina Romero-Álvarez, Luis Peña-Quintana, Daniel González Santana, Juan Carlos Ramos Varela, Rocío Díaz de Bethencourt Pardo, Erik Bordón Sardiña

98 • Infección por citomegalovirus en el periodo neonatal. Una serie de cinco casos
Cristina Batista González, Carmen Luz Pérez Marrero, Mónica Rivero Falero, Lorenzo Martín Fumero, Náyade Izquierdo Reyes, Víctor M. García Nieto

Artículos de revisión

104 • Diagnóstico por la imagen de la patología de la mama en pediatría
Víctor Pérez Candela, Cristina Pérez Bello

114 • Afectación digestiva por SARS-CoV-2
Luis Peña Quintana, Luis Peña Ferrera

122 • Estudio mediante resonancia magnética de la patología del mecanismo extensor de la rodilla en pediatría
Víctor Pérez Candela, Pedro Naranjo Santana

Humanidades en pediatría

Epónimos en Medicina Pediátrica

130 • 21. ¿Quién fue Frederic Noah Silverman?
Víctor Pérez Candela

134 • 22. ¿Quiénes fueron Aureliano Maestre de San Juan, Georges de Morsier y Franz J. Kallmann?
Miguel A. Zafra Anta, Rut García Rastrilla, Mar López Matiacci, Víctor M. García Nieto

143 Normas de publicación

canariaspediátrica

BOLETÍN DE LA SOCIEDAD CANARIA DE PEDIATRÍA
Fundado en 1967 (Dr. Manuel Herrera Hernández)

DIRECTOR
Víctor M. García Nieto
Servicio de Pediatría Hospital Universitario Ntra Sra de Candelaria (Tenerife)

SECRETARÍA DE REDACCIÓN
Margarita Monge Zamorano · mongemargarita@gmail.com
Pediatra del CS Tacoronte (Tenerife)
Manuel Gresa Muñoz · mgresa@ono.com
Servicio Pediatría. Hospital Universitario Materno-Infantil de Las Palmas (Gran Canaria)

DIRECCIÓN-ADMINISTRACIÓN
C/. Horacio Nelson, 17 38005 Santa Cruz de Tenerife
C/. León y Castillo, 46 35003 Las Palmas de Gran Canaria

CONSEJO DE REDACCIÓN

Honorio Armas Ramos
Servicio Pediatría Hospital Universitario de Canarias (Tenerife)
Elisa Barrios González
Pediatra del CS Playa de San Juan (Tenerife)
Gonzalo Cabrera Roca
Servicio Pediatría Hospital Materno -Infantil de Las Palmas (Gran Canaria)
Eva Civantos Fuente
Pediatra del CS Barranco Grande (Tenerife)
Rosa Gloria Suarez Lopez de Vergara
Dirección General de Salud Pública (Tenerife)
Jorge Gómez Sirvent
Servicio de Pediatría Hospital Universitario Ntra Sra de Candelaria (Tenerife)
Raimundo Beltrá Picó
Servicio Pediatría . Hospital Universitario Materno-Infantil de Las Palmas (Gran Canaria)
Santiago López Mendoza
Servicio de Pediatría Hospital Universitario Ntra Sra de Candelaria (Tenerife)
Abián Montesdeoca Melián
Pediatra del CS Guanarteme (Gran Canaria)
Luis Ortigosa del Castillo
Presidente de la Sociedad Canaria de Pediatría de Santa Cruz de Tenerife
Luis Peña Quintana
Servicio Pediatría . Hospital Universitario Materno-Infantil de Las Palmas (Gran Canaria)
Víctor Pérez Candela
Servicio de Radiología Pediatríca Hospitales San Roque (Gran Canaria)
María del Valle Velasco Gonzalez
Servicio Pediatría Hospital Universitario de Canarias (Tenerife)

COMITÉ EDITORIAL HONORÍFICO

Honorio Armas Ramos
Manuel Bueno Sánchez
Pedro Cabrera Suárez
José Calvo Rosales
Eduardo Doménech Martínez
Concepción Gago García
Manuel Herrera Hernández
Juan Pedro López Samblás
Eduardo Machado Codesido
Manuel Martín Suárez
Manuel Moya Benavent
José Pérez González
Jesus Quintana Álvarez
José Sánchez Artiles
Rosa Gloria Suárez López de Vergara
Raúl Trujillo Armas
Amado Zurita Molina

Página web: http://www.scptfe.com
Responsable de la página web: Moisés Hernández- HGM Network

SOCIEDAD CANARIA DE PEDIATRÍA

Ex Presidentes:

Sociedad de Santa Cruz de Tenerife

Diego Guigou y Costa
Raul Trujillo Armas
Manuel Moya Benavent
Juan Pedro López Samblás
Eduardo Machado Codesido
Amado Zurita Molina
Eduardo Doménech Martínez
Víctor Manuel García Nieto
Honorio Armas Ramos
Rosa Gloria Suárez López de Vergara

Sociedad de Las Palmas de Gran Canaria

Fernado Navarro Arocena
José Calvo Rosales
Rafael Santana Guerra
José Sánchez Artiles
Manuel Herrera Hernández
Manuel Martín Suárez
Pedro Cabrera Suárez
Concepción Gago García
Jesús Quintana Álvarez
Francisco Domínguez Ortega
Gonzalo Cabrera Roca

Juntas Directivas de las Sociedades Canarias de Pediatría

	Santa Cruz de Tenerife	Las Palmas de Gran Canaria
Presidencia:	Luis Ortigosa del Castillo	Luis Peña Quintana
Vicepresidencia:	Pedro Javier Rodríguez Hernández	Manuel Gresa Muñoz
Secretaría:	Carlos Solís Reyes	Jesús Poch Páez
Tesorería:	Anselmo Hernández Hernández	Ana María Bello Naranjo
Biblioteca:	Margarita Monge Zamorano	María Hernández Apolinario
Vocales:	Ramón Castro Conde	Pilar Bas Suárez
	Jorge E. Gómez Sirvent	Blanca Montoro González
	Santiago López Mendoza	Ramiro Rial González
	Sandra Teresa Moraleda Mesa	Yéssica Rodríguez Santana
	Esther Morcillo García	Beatriz Ruiz Derlinchan
		Álvaro Suárez Marrero
Vocal El Hierro:	Teresa Cotonar Vives	Valewska Walis Gómez
Vocal La Palma:	Clara Isabel Molina Hita	
Vocal la Gomera:	Noelia Montesdeoca Araujo	Coordinador de Lanzarote: Dara Boza Medina
		Coordinador de Fuerteventura: Sara Alonso Martín

...

COVID-19. Una pandemia evitable en el siglo XXI, pero hecha realidad.

Luis Ortigosa
Presidente de la Sociedad Canaria de Pediatría de Santa Cruz de Tenerife. Asesor interno del Comité Asesor de la Vacunas de la Asociación Española de Pediatría, y miembro del Grupo Técnico de Vacunas de Canarias.

> *"…Estamos viviendo días difíciles, momentos muy duros en el día a día, desde que se ha ido expandiendo la pandemia por un nuevo coronavirus, provocando cientos de miles de infectados en los cinco continentes, y miles de muertos. En los próximos meses probablemente hablaremos de millones de afectados y cientos de miles de fallecidos, o quizá también de millones de muertos. Éste nuevo virus ha venido para quedarse entre nosotros, y ya desde este primer contacto con el virus se ha producido una crisis sanitaria, económica y social de consecuencias incalculables para la humanidad…"*

Así comenzaba el editorial de Canarias Pediátrica publicado en Marzo de 2020 (***1***), hace tan sólo cuatro meses. Y, efectivamente, las previsiones se están cumpliendo. En la fecha en que estamos finalizando este nuevo Editorial (19 de Julio de 2020), ya sobrepasan los 14 millones de afectados en todos los continentes (contando sólo los casos confirmados de coronavirus de forma oficial), por lo que se estima que la cifra real de infectados por SARS-Cov-2 puede multiplicarse por 2 a 10 veces más, y cifrándose en más de seiscientos mil fallecidos comunicados por la Organización Mundial de la Salud (OMS), (**2**). Y diariamente se suman miles de infectados y fallecidos a esta estadística. Este triste baile de cifras de morbimortalidad se encuentra certeramente registrado a tiempo real en el mapa activo de casos actualizado que publica la Universidad John Hopkins (**3**), al que nos estamos acostumbrando a visibilizar todos los días, para contemplar el avance de la pandemia a nivel mundial, y que con toda probabilidad, será uno de los mapas más consultados durante muchos años, y quedará como ejemplo gráfico de esta gran pesadilla sanitaria mundial del último siglo (**Figura 1)**. No es casualidad que en la portada del este número de Canarias Pediátrica figuren dos gráficos relacionados con la COVID-19: el esquema de la estructura del virus SARS-CoV-2, junto con el

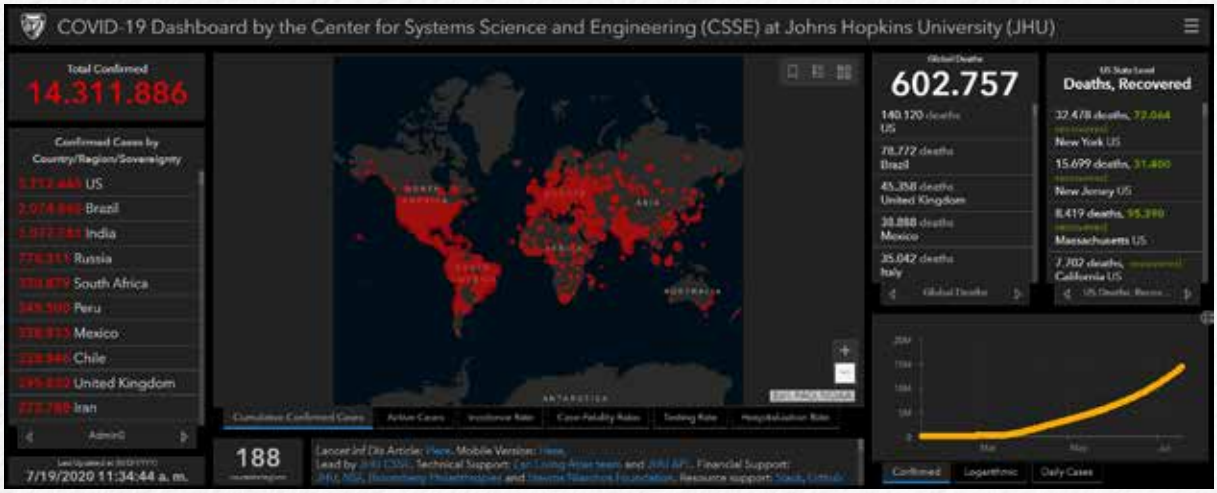


Figura 1. Número de casos por COVID-19 y fallecimientos por COVID-19, a fecha 19/07/2020 (3). Mapa a tiempo real, https://coronavirus.jhu.edu/map.html

mapa en tiempo real del número de infectados y fallecidos a fecha de 19 de Julio de 2020. Lo que nos indica la preocupación editorial por las consecuencias de la COVID-19.

De igual manera, si se tiene en cuenta la infranotificación de casos en muchos países, la cifra actual de fallecidos por esta pandemia también debe superar varios millones de personas en estos momentos, y tendremos que esperar a que se dé por finalizada oficialmente a la pandemia, para comprobar si los registros de infectados y fallecidos superan a los datos finales de la pandemia de la mal llamada "*gripe española*" de 1918, que llegó a afectar a un tercio de la población mundial, con cifras de víctimas mortales estimadas entre 50 y 100 millones de personas. Estamos viviendo una catástrofe sanitaria inadmisible en pleno siglo XXI, cuando los conocimientos epidemiológicos para el control de las enfermedades infecciosas, y los avances tecnológicos y científicos, deberían ser instrumentos esenciales para la prevención de enfermedades infecciosas generadoras de grandes epidemias, a estas alturas de la historia de la humanidad.

¿Qué ha fallado para que, otra vez más, la humanidad sufra el azote generalizado de un nuevo virus con tan alta morbimortalidad?

Como comentábamos en el editorial anterior (**1),** tenemos que recordar que la propia OMS, en el año 2015, ya preveía la posibilidad de una gran pandemia, que denominó ***la enfermedad X***, por un patógeno desconocido **(4).** Y curiosamente, si entramos en este enlace de la OMS, a fecha de 18 de Julio de 2020, los expertos de la OMS ya han incluido a la COVID-19 en el primer lugar de la lista, como una de las 11 enfermedades prioritarias para investigación y desarrollo de salud pública en el contexto de grandes emergencias para estos próximos años, pero, paradójicamente, se incluye en el último lugar de la lista otra nueva ***enfermedad X***, con un patógeno desconocido, con posible desarrollo en unos años…, una lectura de la realidad que parece tomada de una película de ciencia ficción, una espiral sin límite, pero por lo que hemos vivido en los últimos meses, es una espiral real y con posibilidad de repetirse próximamente, si no cambian de manera radical los compromisos con la Salud Pública de muchos gobiernos mundiales, y la eficacia y eficiencia de organismos tan importantes como la propia OMS o la Organización de las Naciones Unidas (ONU), entidades que han mostrado su falta de efectividad para prevenir una catástrofe sanitaria, social y económica como la que estamos viviendo en estos momentos, y cuyas secuelas se prolongarán durante varios años.

Seroprevalencia por SARS-Cov-2 en población española.

En nuestro país se ha iniciado un estudio nacional sero-epidemiológico, incluyendo a más de 60.000 participantes, desarrollado por el Ministerio de Sanidad y el Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), **Estudio Nacional de sero-Epidemiología de la Infección por SARS-CoV-2 en España (ENE-COVID). Se trata de** un estudio longitudinal sobre una muestra representativa de la población, que pretende recabar información sobre la prevalencia de infección por SARS-CoV-2 mediante la determinación de anticuerpos IgG frente al virus.

Los resultados preliminares de este amplio estudio acaban de salir publicados en la revista *The Lancet* (**5**), señalándose que tan sólo un 5.2% de la población española presenta inmunidad frente al SARS-Cov-2, con un dato preocupante, y es que el 14 por ciento de los infectados han negativizado los anticuerpos, lo cual abre una incógnita sobre la durabilidad de la inmunidad personal, y lo que es más importante, la inmunidad de grupo para frenar de forma definitiva la pandemia.

En este mismo estudio, la seroprevalencia en lactantes menores de un año (en tests rápidos) fue de un uno por ciento, y de 3.1 por ciento en niños entre cinco y nueve años. Otro dato que hay que tener en cuenta es la proporción de infecciones asintomáticas de Covid-19, señalándose que estos casos representan entre el 21,9 y el 35, 8 por ciento de todas las infecciones por SARS-CoV-2.

Por otro lado, aunque el estudio ***ENE-COVID*** no fue diseñado para estudiar seroprevalencia en profesionales sanitarios, sin embargo, se recogió una pregunta dentro del cuestionario general, sobre la actividad profesional del encuestado, estimándose una prevalencia de anticuerpos de aproximadamente un 10%. Esto indica que, globalmente, por su actividad profesional, han estado más expuestos y han generado anticuerpos, y aunque no se sabe qué tipo protección confieren estos anticuerpos, que podría ser incompleta

o transitoria, es esperable que la inmunidad en este grupo profesional sea mayor que en la población general, de cara a futuras y previsibles oleadas de la pandemia.

Como en el estudio se propone llevar a cabo tres rondas más de recogida de información para conocer la situación de la circulación del virus al inicio del otoño (octubre 2020), en invierno (febrero 2021) y en primavera (mayo 2021), en un año se conocerán más datos de certeza sobre la circulación del virus, y el nivel y duración de protección de los anticuerpos.

En el momento de escribir estas notas, y una vez finalizado el estado de alarma nacional por COVID-19, ya han comenzado a aparecer brotes activos en la mayor parte de las comunidades autónomas, con un aumento preocupante de casos en las últimas semanas, y nuevos fallecidos relacionados con estos brotes, lo cual indica claramente que la infección no está controlada y que el peligro de nuevas oleadas pandémicas es real. Y en el momento actual no existe, ni tratamiento eficaz ni vacuna frente al virus, a pesar de los grandes avances sobre investigación en vacunas que se están realizando en los últimos meses.

Vacunas frente al coronavirus SARS-Cov-2

La OMS está haciendo un seguimiento de todos los estudios y ensayos clínicos para el desarrollo de vacunas frente a SARS-Cov-2. En el último informe disponible, de 15 de Julio de 2020, se informa de la existencia de un total de **163 estudios en marcha** (23 en investigación clínica ,el resto en fases preclínicas),(**6**).

Los candidatos a vacunas están basados en distintas tecnologías, contemplándose el desarrollo de diferentes tipos: de virus atenuados o inactivados, utilización de vectores víricos replicativos o no replicativos, de subunidades proteicas, de partículas con estructura similar al virus salvaje, de ARN o de ADN.

Aquí en España, el Ministerio de Ciencia e Innovación, el día de 30 de junio de 2020, dió a conocer que hay 12 desarrollos vacunales, algunos de ellos en colaboración entre distintos grupos de investigación. Cinco de estos grupos financiados disponen ya de un prototipo vacunal o candidato a vacuna y han iniciado los ensayos dirigidos a evaluar su capacidad inmunogénica y reactogenicidad. Se estima que, de todos estos proyectos, cuatro estarán en disposición de iniciar la fase de ensayos en humanos en diciembre de 2020.

Y por parte del Ministerio de Sanidad acaba de anunciarse que a mediados de 2021 habrá vacuna disponible frente al SARS-Cov-2. Hay que recordar que el desarrollo de una vacuna es un proceso muy complejo que puede llevar generalmente entre 5 y 10 años. En las circunstancias actuales de la pandemia de COVID-19 se están acelerando todos los procesos de producción vacunal, estimándose que las primeras vacunas estarán autorizadas a lo largo del año 2021, pero es aún pronto para conocer la eficacia y seguridad de las diferentes vacunas. Y por tanto, también es pronto para predecir cuando se podría contar con una vacuna capaz de controlar y eliminar la circulación mundial del SARS-CoV-2.

Comentarios finales

Ya se tiene la certeza de que la COVID-19 es una enfermedad infecciosa causada por el coronavirus SARS-CoV-2. De acuerdo con los datos disponibles en estos momentos, en el 80% de los casos identificados se presenta de forma leve o moderada, el 15% precisa ingreso hospitalario y el 5% cuidados intensivos, según patrón observado repetidamente en diversos países. Los síntomas más frecuentes incluyen fiebre, tos y sensación de falta de aire, aunque se ha observado que la infección puede cursar con una enorme variedad de síntomas, como la anosmia o la ageusia, o incluso cursar de forma asintomática. Se estima una letalidad global de entorno al 0,8% del total de infectados (**7)**.

La infección por SARS-CoV-2 activa el sistema inmune innato induciendo la generación de anticuerpos neutralizantes en títulos elevados en la mayor parte de los casos, aunque aún no está clara la duración de la inmunidad. No obstante, a la luz de los resultados del Estudio Nacional de Seroprevalencia ENE-COVID, solo el 5% de la población española ha tenido contacto con el virus y presenta anticuerpos, lo que descarta a corto plazo la inmunidad de grupo. Pero, por otro lado, este estudio

no deja de ser una muestra poblacional, y aunque amplia, puede estar sesgado, y que los datos reales de infectados por SARS-Cov-2 sean mayores de lo que indica la encuesta.

La pandemia provocada por el COVID19 ha sido y sigue siendo el mayor desafío para la salud que hemos conocido en el último siglo. Su dimensión ha obligado a una gran mayoría de países a adoptar medidas excepcionales, y ha provocado tensiones en los sistemas de salud y en los mercados de productos sanitarios a nivel mundial. Nuestro país, como el resto del mundo, no ha sido ajeno a esta realidad. La irrupción de la Covid-19 ha supuesto un desafío sanitario sin precedentes en nuestro país. En apenas dos meses, los hospitales tuvieron que triplicar el número de camas en unidades de cuidados intensivos y reorganizar toda la atención sanitaria para atender la avalancha de los enfermos. (**7-8**)

El día 21 de junio de 2020 finalizó el proceso de desescalada y la vigencia del estado de alarma, entrando el país en la etapa de "*nueva normalidad* "y, con ella, en un escenario de control de la pandemia. Su finalización y la entrada en esta fase de nueva normalidad no supone, en ningún sentido, que el virus haya desaparecido. Solo significa el paso a una nueva etapa, en la que debemos aprender a convivir con el virus hasta que haya un tratamiento eficaz o una vacuna segura frente al virus (**7-8**).

No podemos finalizar este editorial sin hacer un reconocimiento público a todos los profesionales sanitarios, que durante los momentos más agudos y críticos de la pandemia en nuestro país, cumpliendo con una máxima profesionalidad, han dejado su vida mientras desarrollaban su trabajo. A todos ellos nuestro aplauso, nuestro homenaje y nuestra admiración.

Bibliografía

1. Ortigosa L. La primera gran pandemia del siglo XXI, coronavirus y Covid-19. Canarias Pediátrica, 2020. vol. 44(1):6-11. https://scptfe.com/la-primera-gran-pandemia-del-siglo-xxi-coronavirus-y-covid19/. (Último acceso: 19 de Julio 2020)

2. OMS. Coronavirus Disease (COVID-19). Situation report nº 180, 18 July 2020. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200718-covid-19-sitrep-180.pdf?sfvrsn=39b31718_2 (Último acceso: 19 de Julio 2020)

3. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU) https://coronavirus.jhu.edu/map.html (Último acceso:19 de Julio 2020)

4. Organización Mundial de la Salud. Prioritizing diseases for research and development in emergency contexts. Disponible en: https://www.who.int/activities/prioritizing-diseases-for-research-and-development-in-emergency-context (Último acceso: 19 de Julio 2020)

5. Marina Pollán, Beatriz Pérez-Gómez, Roberto Pastor-Barriuso, Jesús Oteo, Miguel A Hernán, Mayte Pérez-Olmeda et al, on behalf of the ENE-COVID Study Group*. Prevalence of SARS-CoV-2 in Spain (ENE-COVID): a nationwide, population-based seroepidemiological study. Published online July 6, 2020 https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31483-5. https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S0140-6736%2820%2931483-5

(Último acceso:19 de Julio 2020)

6. OMS.Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines. https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines (Último acceso:19 de Julio 2020)

7. Plan de respuesta temprana en un escenario de control de la pandemia por COVID-19. Ministerio de Sanidad, 13 de Julio de 2020. https://www.mscbs.gob.es/gabinetePrensa/notaPrensa/pdf/13.07130720131534059.pdf (Último acceso:19 de Julio 2020)

8. Especial 100 días de coronavirus. Revista Española de Economía de la Salud, Mayo 2020, Vol 15 (2) https://economiadelasalud.com/wp-content/uploads/2020/06/EDS-Vol15N02E-Especial-100-dias-de-Coronavirus.pdf (Último acceso:19 de Julio 2020)

Diferente repercusión en la descendencia de una traslocación genética equilibrada en el padre

Elisa M. Barrios González[1], Inmaculada García Cobaleda I. [2], Ana Portela Liste[3], Cristina Ontoria Betancort[3], Francisco Martínez Bugallo[2]
[1] Consultorio local de Playa San Juan. Guía de Isora. Gerencia de Atención Primaria, Tenerife
[2] Unidad de Diagnóstico y Asesoramiento Genético. Servicio de Análisis Clínicos,
Hospital Universitario Ntra. Sra. de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife
[3] Unidad de Endocrinología Pediátrica. Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Ntra. Sra. de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife

Resumen

Introducción. Tanto el síndrome de deleción 22q11.2 como el síndrome de Prader-Willi son síndromes polimalformativos complejos, de origen genético, poco prevalentes. Que dos hermanos los presenten supone una situación muy inusual, siendo en este caso la causa de la asociación una traslocación equilibrada en el padre.

Casos clínicos. En el cariotipo paterno se observa una traslocación recíproca entre el brazo largo de uno de los cromosomas del par 15 y el brazo largo de uno de los cromosomas del par 22, con fórmula cromosómica 46,XY,t(15;22)(q13;q11.2), localizándose los puntos de rotura en los loci 15q11.2-q13 (Prader-Willi) y 22q11.2 (DiGeorge). El cariotipo del primer hijo muestra la ausencia de uno de los cromosomas del par 22 y la existencia de un cromosoma derivado del cromosoma 15 formado a partir de una traslocación entre el brazo largo del cromosoma 15 y el brazo largo del cromosoma 22 de origen paterno. En sangre por FISH se observa una sola señal del gen TUPLE1 (locus 22q11.2) deleción asociada al síndrome de DiGeorge. El cariotipo del segundo hijo mostró la ausencia de uno de los cromosomas 15 y la existencia de un cromosoma derivado del cromosoma 22. La técnica FISH detectó una deleción heterocigota en 15q11,2-q13, región crítica del síndrome de Prader-Willi.

Conclusión. Nuevas técnicas de diagnóstico genético han permitido dar explicación a muchas asociaciones clínicas. Han demostrado que tanto la región de los brazos largos del cromosoma 15 comprendida entre las citobandas q11 y q13 como la región 22q11.2. contienen secuencias low-copy repeat que les confiere una gran inestabilidad, y pueden dar lugar a traslocaciones.

Palabras clave: Deleción, DiGeorge, síndrome 22q11.2, síndrome de Prader-Willi, traslocación

Summary

Introduction. Both 22q11.2 deletion syndrome and Prader-Willi syndrome are complex polymalformative syndromes, of genetic origin, not very prevalent. That two brothers present them is a very unusual situation, in this case the cause of the association being a balanced translocation in the father.

Patients. In the paternal karyotype, a reciprocal translocation is observed between the long arm of one of the chromosomes of pair 15 and the long arm of one of the chromosomes of pair 22, with chromosomal formula 46, XY, t (15; 22) (q13; q11.2) locating the break points at loci 15q11.2-q13 (Prader-Willi syndrome) and 22q11.2 (DiGeorge). The karyotype of the first child shows the absence of one of the chromosomes of pair 22 and the existence of a chromosome derived from chromosome 15 formed from a translocation between the long arm of chromosome 15 and the long arm of chromosome 22 of paternal origin. In FISH blood, a single signal of the TUPLE1 gene (locus 22q11.2) deletion associated with DiGeorge syndrome is observed.

The karyotype of the second child showed the absence of one of chromosomes 15

and the existence of a chromosome derived from chromosome 22. The FISH technique detected a heterozygous deletion in 15q11,2-q13, the critical region of the Prader-Willi syndrome.

Conclusion. New genetic diagnostic techniques have made it possible to explain many clinical associations. They have shown that both the region of the long arms of chromosome 15 between cytobands q11 and q13 and the region 22q11.2. they contain low-copy repeat sequences that give them great instability, and can lead to translocations.

Keywords: Deletion, DiGeorge syndrome, 22q11.2 syndrome, Prader-Willi syndrome, translocation

Introducción

Tanto el síndrome de deleción 22q11.2 o síndrome de DiGeorge (SDG) como el síndrome de Prader-Willi (SPW) son síndromes polimalformativos complejos, de origen genético, poco prevalentes en la población general. El hecho de que dos hermanos los presenten supone una situación muy inusual, siendo en este caso la causa de la asociación una traslocación equilibrada en el padre de las dos regiones genómicas implicadas en ellos, situadas en los cromosomas 22 (región 22q11.2) y cromosoma 15 (región q11-q13) respectivamente.

Caso clínico 1

Recién nacido a término hijo de madre con diabetes gestacional, cesárea electiva a las 38 semanas, no precisa reanimación al nacimiento. Presenta retraso de peso y longitud adecuadas para su edad gestacional.

En las primeras horas de vida, presenta síntomas de insuficiencia cardíaca, por lo que precisa ingreso en la unidad de cuidados intensivos neonatales, iniciándose tratamiento con digital y furosemida. Se realiza radiografía tórax, objetivándose cardiomegalia, por lo que se solicita ecografía cardíaca en la que se evidencia truncus arterioso tipo I, comunicación interventricular no restrictiva e insuficiencia moderada de la válvula truncal.

A las 48 horas de vida realiza episodio de hipertonía de las cuatro extremidades, detectándose hipocalcemia severa (calcio 5,8 mg, IdR: 8,4-10,8mg/dl), administrándose calcio endovenoso y posteriormente calcitriol oral.

En el estudio etiológico posterior se objetivan unos niveles de PTHi reducidos (7,8 pg/mL), por lo que se diagnostica de hipoparatiroidismo.

Ante la presencia de hipoparatiroidismo y cardiopatía, así como rasgos fenotípicos peculiares, se establece la sospecha diagnóstica de SDG, solicitándose estudio genético al ECEMC (Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas), donde empleando la técnica de hibridación 'in situ' fluorescente (FISH) con la sonda para el locus D22S25 (región 22q11.2) se puso de manifiesto una microdeleción en dicha región.

A los dos meses de edad (70 días de vida) es derivado al Hospital Materno-Infantil de Gran Canaria para intervención quirúrgica cardiaca, que se realiza sin incidencias.
En los días posteriores, realiza un status convulsivo secundario a hipomagnesemia e hipocalcemia.

Tras ser dado de alta a los dos meses y medio de edad, continúa seguimiento multidisciplinar en diversas especialidades, por las comorbilidades asociadas a su patología.

Al nacimiento es valorado en el Servicio de Hematología, descartándose inmunodeficiencia. Desde los primeros años de infancia presentar desarrollo del lenguaje y discapacidad intelectual, en seguimiento en las consultas de Neurología Pediátrica y Logopedia.

En cuanto a su cardiopatía, precisa tratamiento con antiagregantes y ha sido reintervenido en dos ocasiones por problemas con el material protésico.

Presenta talla baja y obesidad, por lo que está en seguimiento por Endocrinología, no siendo candidato a hormona de crecimiento (GH) por no objetivarse déficit de la misma. Además, se mantiene tratamiento desde el nacimiento con carbonato cálcico y calcitriol por hipoparatiroidismo primario, hipocalcemia e hipovitaminosis D.
Además, presenta psoriasis, en seguimien-

to por Dermatología, en tratamiento con metotrexate y corticoide tópico, habiendo precisado ingreso por brote severo de la enfermedad, secundario a hipocalcemia.

Síndrome 22q11.2

Este síndrome, descrito por primera vez en 1968 [1], es causado por una microdeleción en el brazo largo de cromosoma 22 con una prevalencia estimada de 1:6.000 en raza caucásica, asiática y afroamericana y 1: 3.800 en latinos.

Presenta una penetrancia completa en la mayoría de los individuos, pero con gran variabilidad fenotípica, por lo que la presentación clínica es muy variable, existiendo más de 180 rasgos clínicos descritos[2].

A continuación, se describen los más característicos y frecuentes[3]:

- Malformaciones cardíacas (defectos conotruncales principalmente): defectos del septo ventricular, tetralogía de Fallot, interrupción del arco aórtico y truncus arterioso.

- Malformaciones secundarias a la afectación del tercer y cuarto arcos branquiales: hipoplasia o aplasia de paratiroides, anomalías del paladar (incompetencia velofaríngea, paladar hendido submucoso, úvula bífida…) que originan problemas en el habla.

- Malformaciones laríngeas, traqueales y esofágicas: anillos vasculares, laringo-traqueomalacia y estenosis subglótica.

- Inmunodeficiencia secundaria a hipoplasia del timo (presente en un 80% de los afectos): principalmente por déficit de células T.

- Rasgos faciales característicos: hipertelorismo, fisuras palpebrales cortas, micrognatia, raiz nasal ancha y prominente, filtrum corto y poco modelado, boca pequeña en la etapa neonatal. Suelen presentar orejas bajas y rotadas posteriormente, con hélices superiores poco desarrolladas y aumento del diámetro anteroposterior, dando un aspecto de oreja redondeada[4].

- Problemas gastrointestinales: reflujo nasofaríngeo, reflujo gastroesofágico, trastornos de la motilidad esofágica y estreñimiento con o sin anomalías estructurales (ano imperforado, atresia esofágica, atresia yeyunal, malrotación intestinal o enfermedad de Hirschsprung), bazo accesorio, hernia diafragmática, hernia umbilical y hernia inguinal.

- Sistema nervioso central: hipotonía, microcefalia, polimicrogiria y convulsiones idiopáticas o secundarias a hipocalcemia. Además, en general, suelen presentar dificultades en diversas áreas del aprendizaje.

- Problemas oftalmológicos: vasos retinianos tortuosos, ptosis, embriotoxón posterior, esclerocornea, coloboma, cataratas, anoftalmia o estrabismo.

- Déficit auditivo: de origen neurológico o de conducción.

- Problemas renales y/o del sistema genitourinario.

- Alteraciones esqueléticas y/o retraso del crecimiento.

- Aumento del riesgo de enfermedades autoinmunes: artritis reumatoide juvenil, enfermedad de Graves y vitíligo.

- Trastornos neurocognitivos, de conducta y psiquiátricos: dificultades en diversas áreas del aprendizaje, así como mayor incidencia de trastorno del espectro autista, déficit de atención e hiperactividad, depresión, trastorno obsesivo-compulsivo, entre otros. En general, el coeficiente intelectual está por debajo de la media[5,6].

Dado que las diversas manifestaciones descritas pueden aparecer en mayor o menor número en los pacientes afectos, con gran variabilidad fenotípica, tras la sospecha clínica el diagnóstico definitivo se establece a través del estudio genético.

Actualmente se sabe que el síndrome 22q11.2 engloba los fenotipos previamente conocidos como SDG y síndrome velocardiofacial entre otros. Así, se reserva el término SDG para aquellos individu-

os con alta sospecha clínica, pero en los que no se ha podido confirmar mediante estudio genético.

El diagnostico lo establece la identificación de una deleción heterocigota en el cromosoma 22q11.2. El 85% de los individuos tienen una deleción de 2.54Mb como lo describen estudios de microarray cromosómicos, aproximadamente n las coordenadas chr22: 18,912,231-21,465,672 del genoma de referencia (NCBI Build GRCh37/hg), aunque históricamente la deleción se ha descrito como de 3Mb[3].

Aproximadamente en el 15% de los casos restantes, el SDG está causado por deleciones conocidas como atípicas: 2% deleción de 2Mb, 5% deleción de 1.5Mb y 5% de deleciones menores. Un pequeño porcentaje (<1%) de los individuos con sospecha clínica de SDG presenta un reordenamiento cromosómico (translocación, por ejemplo) entre el cromosoma 22 y otro autosoma[7].

Las técnicas genéticas utilizadas para el diagnóstico son principalmente dos:

- Array-CGH (Hibridación Genómica Comparada). El array es una técnica de biología molecular que permite diagnosticar cambios en el número de copias de ADN de una muestra comparándolo con ADN de referencia. Detecta pérdidas o ganancias de material genético (deleciones y duplicaciones). Actualmente son las técnicas que más se han desarrollado y su uso permite detectar deleciones de pequeño tamaño.

- Análisis de deleciones seleccionadas: FISH o hibridación fluorescente in situ es una técnica citogenética de marcaje de cromosomas mediante la cual éstos son hibridados con sondas que emiten fluorescencia y permiten la visualización, distinción y estudio de los cromosomas así como de las anomalías que puedan presentar. Técnica de elección en el momento en que este paciente fue estudiado.

Alrededor de un 90% de los pacientes parecen presentar deleciones de novo. El estudio de los progenitores de los pacientes portadores de la microdeleción demuestra que existe un 10% de casos en que la madre o el padre son portadores de la deleción como consecuencia de reordenamientos cromosómicos y en estos casos tienen un 50% de probabilidades de tener un nuevo hijo afecto, pudiéndose detectar la microdeleción prenatalmente, por medio de biopsia de vellosidades coriónicas y amniocentesis.

Algunos pacientes con la microdeleción no presentan ninguna de las características mayores del síndrome, y sólo muestran signos o síntomas aislados que difícilmente podrían sugerir el síndrome 22q11.2. Todo esto sugiere que familias con problemas aparentemente inconexos, por ejemplo, alteraciones inmunológicas y voz nasal en un miembro y cardiopatía congénita en otro, podrían estar segregando la microdeleción. Por todo ello es apropiado estudiar a los hermanos y padres de un individuo en orden a clarificar cuanto antes que miembros de la familia se podrían beneficiar de seguimiento médico[8].

Estudio genético

Cuando el primer hijo contaba cinco años de edad la madre tiene una nueva gestación, motivo por el cual la Unidad de Ecografía Fetal la deriva a la Unidad de Genética para asesoramiento. En ese momento se estudia genéticamente a ambos padres y de nuevo al primer hijo. En el cariotipo paterno se observa una traslocación recíproca entre el brazo largo de uno de los cromosomas del par 15 y el brazo largo de uno de los cromosomas del par 22, con fórmula cromosómica 46,XY,t(15;22)(q13;q11.2) localizándose los puntos de rotura en los loci 15q11.2-q13 (SPW) y 22q11.2 (SDG). En el estudio mediante FISH paterno se descartan deleciones en las regiones críticas de los síndromes de ambos síndromes. El cariotipo y FISH maternos muestran resultados dentro de la normalidad. A la vista de este resultado en el cariotipo paterno se les asesora sobre las posibles repercusiones en este nuevo embarazo, y se les recomienda diagnóstico prenatal en líquido amniótico pero la pareja declina realizarlo.

En cuanto al cariotipo del paciente, motivo del caso clínico, se demuestra un desequilibrio genético debido a la ausencia

de uno de los cromosomas del par 22 y la existencia de un cromosoma derivado del cromosoma 15 formado a partir de una translocación entre el brazo largo del cromosoma 15 y el brazo largo del cromosoma 22 de origen paterno con fórmula cromosómica: 46,XY,+der(15)t(15;22)(q13;q11.2)pat,-22.

El resultado del cariotipo se confirma realizando la técnica de FISH mediante sondas específicas de las regiones críticas de los SDG y SPW (figuras 1-3).

Caso clínico 2

Cesárea electiva a las 38+5 semanas por cesárea previa. Apgar 6/9. Precisa presión positiva intermitente al nacimiento. Antropometría: Peso: 3330 g (p 50) Longitud: 51,5 cm (p > 95) Perímetro cefálico: 36,5 cm (p >95).

A la exploración física destaca fenotipo peculiar consistente en: frente estrecha, microstomía, hoyuelo preauricular izquierdo. Encías melladas y asimétricas. Manos



Figura 1. Imagen del cariotipo. Fórmula cromosómica: 46,XY,+der(15)t(15;22)(q13;q11.2)pat,-22[15]

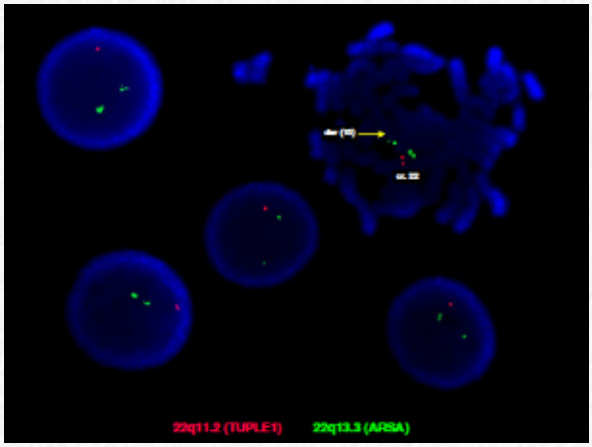


Figura 2. Imagen de la deleción 22q11.2 asociada al síndrome de DiGeorge (CATH 22) en sangre por Hibridación in situ Fluorescente (FISH). Se observa una sola señal del gen TUPLE1 (locus 22q11.2) y dos señales del gen ARSA (locus 22q13.3) utilizado como marcador del cromosoma 22

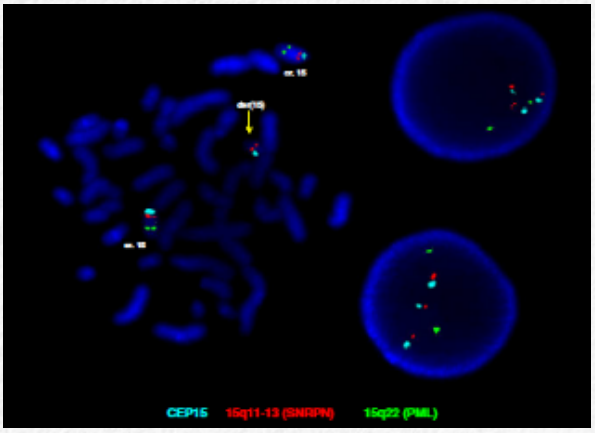


Figura 3. Imagen del FISH del cromosoma 15. Se observan dos señales del gen PML (locus 15q22) y tres señales del gen SNRP (locus 15q11.13) que demuestran la trisomía de esta región del cromosoma 15

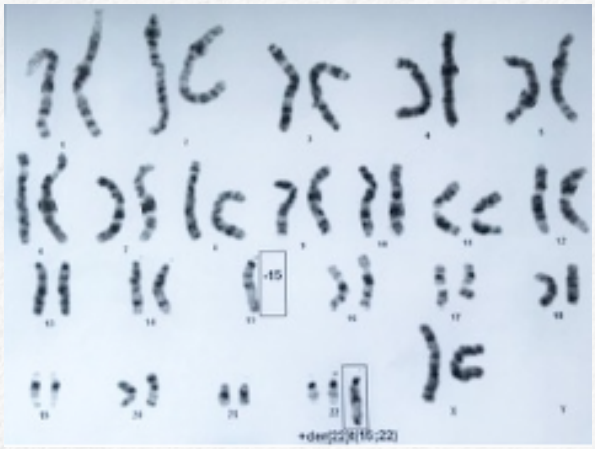


Figura 4. Imagen del cariotipo. Fórmula cromosómica: 46,XX,-15,+der(22)t(15;22)(q13;q11.2)pat[20]

y pies pequeños. Linfedema de dorso de manos, pies y piernas.

Neurológico: Hipotonía global moderada/ severa. Reflejos osteotendinosos simétricos pero débiles. Reflejo de moro ausente. Succión no óptima.

Estudio genético

El cariotipo de la paciente mostró un desequilibrio genético debido a la ausencia de uno de los cromosomas 15 y la existencia de un cromosoma derivado del cromosoma 22 formado a partir de una translocación entre el brazo largo del cromosoma 15 y el brazo largo del cromosoma 22 de origen paterno: 46,XX-,+der(22)t(15;22)(q13;q11.2)pat,-15. La técnica FISH detectó una deleción heterocigota en 15q11,2-q13, región crítica del SPW, estableciéndose de esta manera el diagnóstico (figuras 4-7).

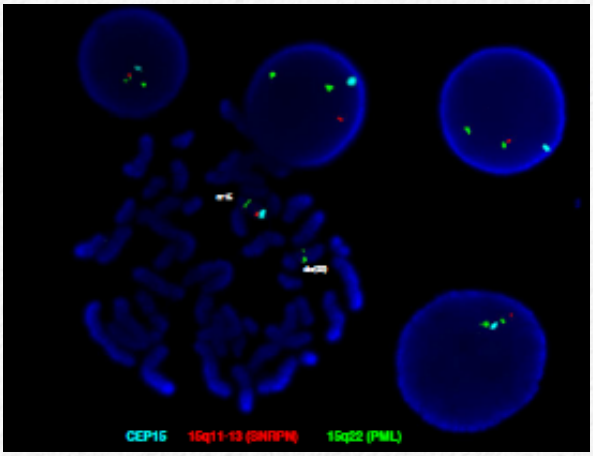


Figura 5. Imagen de la deleción 15q11-q13 asociada al síndrome de Prader-Willi en sangre por Hibridación in situ Fluorescente (FISH): se observa una sola señal del gen SNRPN (locus 15q11-13) y dos señales del gen PML (locus 15q22) y una sola señal del centrómero del cromosoma 15

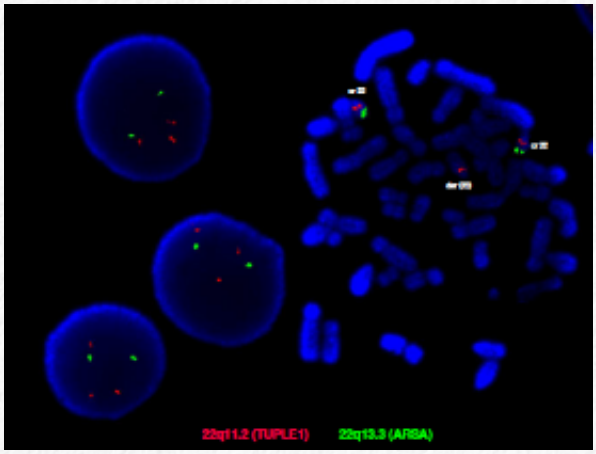


Figura 6. Imagen del FISH del cromosoma 22. Se observan dos señales del gen ARSA (locus 22q13.3) usado como marcador del cromosoma 22 y 3 señales del gen TUPLE1 (locus 22q11.2, CATH 22) que demuestran la trisomía de esta región

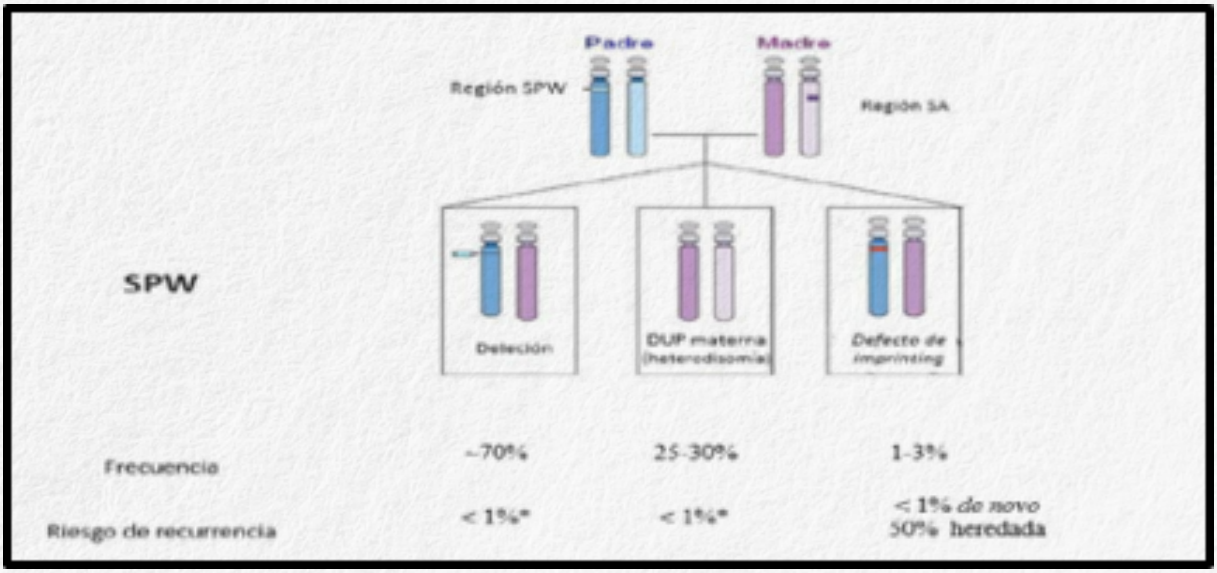


Figura 7. Se indica la frecuencia y el riesgo de recurrencia. El riesgo de recurrencia para la deleción de la región 15q11-q13 y para la DUP es < 1% sino son consecuencia de la presencia de algún reordenamiento cromosómico en alguno de los progenitores11. Reproducido con permiso de la *Sociedad Española de Medicina de Laboratorio*

Evolución posterior

Al igual que su hermano, presenta diversas comorbilidades, realizándose seguimiento en varias consultas. Desde el punto de vista respiratorio, presenta síndrome de apnea-hipopnea del sueño (SHAOS) en tratamiento con presión positiva continua (CPAP) nocturna en domicilio, con mala adaptación al mismo lo que ha provocado abandono reciente de dicho tratamiento. Además, está diagnosticada de sibilante recurrente con índice predictivo de asma (IPA) positivo. Ingresa a los 6 años por neumonía bilateral con derrame pleural, presentando insuficiencia respiratoria aguda mixta, siendo ingresada en la unidad de cuidados intensivos pediátricos.

Presenta obesidad mórbida desde periodo de lactante, en seguimiento en consultas de Endocrinología y Nutrición, con mal control de la misma dada escasa adherencia a las recomendaciones dadas. Al igual que su hermano, también está en seguimiento por talla baja, no siendo candidata a tratamiento con GH en su caso por obesidad mórbida y apneas del sueño.

Así mismo, es llevada en consulta de Neurología, rehabilitación, fisioterapia, terapia ocupacional y logopedia por retraso psicomotor y del lenguaje, así como dificultades para la deambulación.

Además, ha sido intervenida de adenoamigdalectomía a los cuatro años de edad, por SHAOS y adenoamigdalitis de repetición. Se encuentra en seguimiento por Traumatología por escoliosis lumbar leve, sin tratamiento por ahora.

También se realiza seguimiento en consulta de Dermatología, en su caso por psoriasis invertida.

Síndrome de Prader-Willi

El SPW es una enfermedad genética multisistémica compleja que afecta a ambos géneros por igual, con una incidencia de entre 1:15.000 a 1:25.000 [9].

Está originada por diferentes mecanismos genéticos que llevan a la pérdida o inactivación de los genes paternos de la región q11-q13 del cromosoma 15 [10] Esta región está sometida a un sistema de control de expresión genética denominado impronta genómica.

La impronta genómica consiste en un mecanismo epigenético que implica la inactivación de determinados genes en función de su origen parental. En el caso del cromosoma 15, esto significa que queda inactivado el cromosoma materno, por lo que resulta fundamental la integridad del paterno para obtener una adecuada función de los genes implicados.

Así, al existir una pérdida o inactivación del gen paterno, no se puede suplir la función con el gen materno, siendo ésta la causa de la enfermedad.

Existen diversas alteraciones genéticas que pueden dar lugar al síndrome:

- Deleción paterna de la región 15q11-q13 (70-75%): pérdida de un fragmento de ADN del cromosoma 15 paterno. El riesgo de recurrencia es inferior al 1%.

- Disomía uniparental materna (DUP) (25-30%): implica la herencia de dos cromosomas 15 de la madre y ninguno del padre. El riesgo de recurrencia es inferior al 1%.

- Defecto de impronta (1-3%): se hereda un cromosoma 15 paterno con impronta materna, lo que impide la activación de los genes de la región 15q11-q13 paternos.

- Reorganizaciones cromosómicas de la región 15q11-q13 (< 1%) [9]. Es el caso de nuestra paciente.

Manifestaciones clínicas

En este síndrome, las características clínicas se deben a la disfunción hipotalámica[12,13], presentando en todos los casos hipotonía marcada al nacimiento, problemas de alimentación secundarios a la misma, lo que a su vez origina dificultad para una ganancia ponderal adecuada.

Posteriormente, presentan hiperfagia, la cual es causante de la obesidad. Sin un control adecuado de la alimentación, estos pacientes desarrollarán obesidad mórbida, pudiendo originar secundariamente

diabetes mellitus, apnea obstructiva del sueño, y fallo cardiaco derecho.

Otras características clínicas consisten en: talla baja, problemas de lenguaje y alteraciones de la conducta, así como hipogonadismo hipogonadotropo.

Las características clínicas según grupos de edad, que nos deben hacer establecer el diagnóstico de sospecha, siendo necesaria su confirmación mediante estudio genético son:

- Del nacimiento a los dos años: hipotonía y succión débil.
- De los 2 a los 6 años: hipotonía con antecedente de succión débil, retraso global del desarrollo, talla baja y/o retraso del crecimiento con aumento ponderal.
- De los 6 a los 12 años: lo previo además de hiperfagia, obsesión por la comida y obesidad.
- De los 13 años a la vida adulta: deterioro cognitivo, hiperfagia, obsesión por la comida, obesidad, hipogonadismo hipogonadotrópico, alteraciones del comportamiento características como rabietas y conductas obsesivo-compulsivas[14].

Protocolo diagnóstico

El diagnóstico depende de las técnicas disponibles en el laboratorio, lo recomendable es iniciar con el análisis de patrones de metilación para confirmar la ausencia de los genes con impronta paterna en la región 15q11-q13. Cuando solo se encuentra un patrón de metilación materno en ausencia del paterno, está hecho el diagnóstico, pero necesitamos otros test para conocer la causa concreta, lo que nos ayudará a asesorar sobre el riesgo de recurrencia[15].

La siguiente prueba a realizar es el FISH, dado que el 70-75% de los casos son causados por deleción de la región 15q11-13, y esta técnica permite ponerla de manifiesto mediante sondas específicas de ADN marcadas con fluorocromos.

En los casos en los que la deleción no esté presente se realizará el análisis de microsatélites, lo que nos dirá si ambos cromosomas provienen de la madre y se diagnosticará de disomía uniparental materna y en caso de herencia biparental por exclusión llegaríamos al diagnóstico de un defecto de la impronta.

Conclusión

La explicación de que se presenten en dos hermanos dos síndromes polimalfomativos complejos tan diferentes ha sido la presencia en el padre de una traslocación equilibrada entre las regiones cromosómicas implicadas en los mismos.

El continuo desarrollo de las técnicas de diagnóstico genético ha permitido dar explicación a asociaciones que años atrás podríamos haber pensado que eran fortuitas. Dichas técnicas han demostrado que la región de los brazos largos del cromosoma 15 comprendida entre las citobandas q11 y q13 contiene secuencias duplicadas, al igual que otras zonas del genoma, como la región 22q11.2 [2]. La presencia de estas secuencias low-copy repeat en puntos de rotura recurrentes confieren una gran inestabilidad, y pueden dar lugar a una incorrecta recombinación meiótica[16]. Siendo más frecuentes las traslocaciones del cromosoma 22 con los cromosomas 13,14 y 15.

Bibliografía

1. Goldmuntz E. DiGeorge syndrome: New insights. Clin Perinatol 2005; 32:963-978
2. Shprintzen R. Velo-cardio-facial syndrome: 30 years of study. Dev Disabil Res Rev 2008; 14:3-10.
3. McDonald-McGinn DM, Hain HS, Beverly SE, Zackai EH. 22q11.2 Deletion syndrome synonym: 22q11.2DS. Created: September 23, 1999; Updated: February 27, 2020
4. Wilson D I, Burn J, Scambler P, Goodship J. DiGeorge syndrome: part of CATCH 22. Med Genet 1993; 30: 852-856
5. Zhao Y, Guo T, Fiksinski A, Breetvelt E, McDonald-McGinn DM, Terrence B. Variance of IQ is partially dependent on deletion type among 22q11.2 deletion syn-

drome subjects. Am J Med Genet A 2018; 176:2172-2181

6. Antshel KA, Hendricks K, Shprintzen R, Fremont W, Higgins AM. The longitudinal course of ADHD in velo-cardio-facial syndrome. J Pediatr 2013 ;163:187-193

7. Motahari Z, Moody SA, Maynard TM, La-Mantia AS. In the line-up: deleted genes associated with DiGeorge/22q11.2 deletion syndrome: are they all suspects? J Neurodev Disord 2019; 11:7

8. Del Campo Casanelles M, Pérez Rodríguez J, García Guereta L, Delicado A, Quero Jiménez J. CATCH-22: Implicaciones actuales de la microdeleción en 22q11 An Esp Pediatr1996; 45:341-345

9. McCandless SE and the Committee on Genetics. Clinical Report-Health Supervision for Children with Prader-Willi Syndrome. Pediatrics 2011; 127;195-204

10. Cassidy SB, Schwartz S, Miller JL, Driscoll DJ. Prader-Willi syndrome. Genet Med 2012; 14:10-26

11. Carrasco Salas P. Síndrome de Prader-Willi y Síndrome de Angelman. Caso clínico: neonato con hipotonía y criptorquidia. Ed Cont Lab Clín 2015; 27:1-12

12. Butler MG, Manzardo AM, Forster JL. Prader-Willi Syndrome: Clinical genetics and diagnostic aspects with treatment approaches. Curr Pediatr Rev 2016; 12:136-166

13. Yturriaga R. Síndrome de Prader-Willi. Rev Esp Endocrinol Pediatr 2010; 1 (Suppl 1): 7-10

14. Ramon-Krauel M. Síndrome de Prader Willi. Rev Esp Endocrinol Pediatr 2018; 9:31-36

15. Síndrome de Prader-Willi. Protocolo diagnóstico y consejo genético. Protoc Diagn Ter Pediatr 2010; 1:64-70

16. Sempere Pérez A, Manchón Trives I, Palazón Azorín I, Alcaraz Más L, Pérez Lledó E, Galán Sánchez F. Microdeleción 15q11.2 (BP1-BP2). Un nuevo síndrome con expresividad variable. An Pediatr (Barc) 2011; 75:58-62

SOCIEDADES CANARIAS DE PEDIATRÍA

Visite nuestras páginas web



http://portal.scptfe.com/



http://www.socanpedlp.es/

Fármacos biológicos para el asma pediátrico y experiencia en nuestro medio

Sandra Rocamora Salort, Patricia Cerrudo Borges, José Ramón Juliá Herrera, Valle Velasco
Sección de Neumología Pediátrica, Servicio de Pediatría, Hospital Universitario de Canarias, Tenerife

Resumen

El asma grave en pediatría es un problema de salud pública y un desafío para el facultativo. La última actualización de la Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA 5.0) posiciona la terapia biológica en el Escalón 6 de tratamiento. El omalizumab es un anticuerpo monoclonal anti-IgE con 15 años de experiencia en la población pediátrica. Recientemente, nuevas opciones biológicas procedentes, principalmente, de la experiencia en la edad adulta, se han añadido al arsenal terapéutico pediátrico.

En este artículo revisamos la terapia biológica disponible para el tratamiento del asma grave en pediatría y exponemos nuestra experiencia clínica con el uso de omalizumab durante los últimos 8 años y sobre 14 pacientes. El uso de omalizumab se asoció con un descenso significativo del número de exacerbaciones moderadas-graves (p <0,05), con una disminución de la limitación funcional intercrisis (p= 0,014) y con la reducción de la dosis diaria de corticoides inhalados prescrita a los 12 (p= 0,014) y 24 meses (p= 0,025) del inicio del tratamiento.

El tratamiento biológico ha sido una herramienta útil, con capacidad de mejorar el grado de control del asma en nuestros pacientes afectos de asma grave.

Palabras clave: asma grave, tratamiento biológico, omalizumab, anti-IgE, pediatría

Abstract

Pediatric severe asthma is a public health problem and a challenge for the physician. The latest update of the Spanish Guide for Asthma Management (GEMA 5.0) positions biological therapy in Step 6 of treatment. Omalizumab is an anti-IgE monoclonal antibody with 15 years of experience in the pediatric population. Recently, new biological options, mainly derived from adulthood experience, have been added to the pediatric therapeutic arsenal.

In this article we review the available biological therapy for the treatment of severe asthma in pediatrics and present our clinical experience with omalizumab during the last 8 years (14 patients). Omalizumab was associated with a significant reduction in moderate-severe exacerbations (p <0,05), with a decrease in functional limitation (p= 0,014) and with a reduction in daily dose of inhaled corticosteroids prescribed at 12 (p= 0,014) and 24 months (p= 0,025).
Biological treatment has been an useful tool with the ability to improve asthma control in our patients with severe asthma.

Key words: severe asthma, biological treatment, omalizumab, anti-IgE, pediatrics

Abreviaturas

SAHOS: Síndrome de apneas-hipopneas del sueño; GCI: glucocorticoides inhalados; GCO: glucocorticoides orales; LABA: β_2-agonistas de larga acción; AEMPS: Asociación Española del Medicamento y Productos Sanitarios; FEV_1: Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo; FCV: Capacidad Vital Forzada; IL: interleucina; anti-IgE: anti-inmunoglobulina E; FeNO: Fracción de óxido nítrico exhalado; GEMA: Guía Española para el Manejo del Asma; GINA: Global Initiative for Asthma.

María es una niña de 7 años que acude a tu consulta. Padece asma, rinitis alérgica, dermatitis atópica y manifiesta sensibilización a los ácaros del polvo con niveles de IgE y eosinofilia elevados en sangre.

Su asma está mal controlada. A pesar de utilizar antagonistas de los receptores de los leucotrienos, corticoides inhalados en altas dosis y β_2 adrenérgicos inhalados de larga duración presenta exacerbaciones respiratorias frecuentes y ha necesitado seis ciclos de esteroides orales en los últimos nueve meses.

Hasta el momento has reconsiderado y confirmado el diagnóstico de asma en tu paciente (has descartado otras enfermedades de características similares al asma que requirieran de otros tratamientos). Has identificado y modificado los factores que pueden contribuir a la falta de control del asma como las condiciones ambientales desfavorables (tabaco, alergenos, otros irritantes), la técnica de inhalación incorrecta, un bajo grado de adherencia al tratamiento e, incluso, has tenido en cuenta -y tratado- las comorbilidades del asma en tu paciente como la rinitis alérgica. Todo ello sin éxito. Ahora te preguntas si María es candidata a un tratamiento biológico para su asma.

Fármacos biológicos. Generalidades

Los tratamientos biológicos desarrollados para el asma son, principalmente, anticuerpos monoclonales humanizados que actúan sobre vías patogénicas del asma muy concretas. Representan una forma de medicina personalizada, muy precisa, que descansa en un adecuado conocimiento del fenotipo y del endotipo del paciente asmático[1,2]. Algunos autores han definido a estos tratamientos biológicos como "balas mágicas" dada su capacidad de actuar, selectivamente, sobre una diana patogénica muy específica[3]. El asma grave con inflamación Th2 (T2) y sin respuesta adecuada al tratamiento convencional es la indicación actual para el tratamiento biológico disponible en nuestros días[4, 5].

El asma grave es un importante problema de salud pública y un desafío para el clínico. Constituye el 2-5% de los pacientes asmáticos en edad pediátrica[6] y tiene una elevada morbilidad[7], costes[8] y riesgo futuro para el desarrollo de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)[9]. La nueva Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA 5.0, actualización de mayo 2.020) define el asma grave para los mayores de cinco años como figura en la tabla 1 [4].

Asma Grave: Tipos de Inflamación y Fenotipos

En líneas generales, y como novedad en la actualización GEMA 5.0, se han definido dos patrones inflamatorios para el asma grave: patrón T2 (presente en el asma alérgica y eosinofílica) y patrón no T2 y se han clasificado a los pacientes con asma

Tabla 1.
Criterios de la GEMA 5.0 para definir Asma Grave -sin control- en pacientes mayores de 5 años[4]

- Considerar **ASMA GRAVE** en los pacientes que requieran tratamiento con una combinación de agonistas β2 adrenérgicos de larga acción (LABA) y GCI a dosis elevadas y/o GCO durante, al menos, seis meses en el último año.
- Considerar **asma grave con mal control** ante la presencia de alguno de los siguientes ítems:
  - **1.** Test de control del asma (ACT) < 20 o Cuestionario de control del asma (ACQ) > 1,5
  - **2.** ≥ 2 exacerbaciones graves o haber recibido ≥ 2 ciclos de GCO (de ≥ 3 días cada uno) en el año previo
  - **3.** ≥ 1 hospitalización por exacerbación grave en el año previo
  - **4.** Relación $FEV_1/FVC < 0,7$ o $FEV_1 < 80$ % del predicho, tras un tratamiento adecuado

GCI: glucocorticoides inhalados; GCO: glucocorticoides orales; FEV_1: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; FVC: capacidad vital forzada.

grave (principalmente adultos) en tres fenotipos: T2 alérgico, T2 eosinofílico y no T2 (tabla 2).

En la población pediátrica parece predominar el fenotipo alérgico con un patrón inflamatorio T2 evidente[4].

En la práctica clínica, la clasificación de los pacientes en fenotipos (característica/s observables del asma que pudieran estar asociadas a un determinado mecanismo subyacente llamado endotipo) es útil para poder identificar a los grupos de pacientes candidatos a recibir un tratamiento concreto.

Fármacos biológicos disponibles para la edad pediátrica

En la actualidad disponemos de dos fármacos biológicos para los pacientes asmáticos pediátricos mayores de seis años con inflamación T2: omalizumab, (anticuerpo monoclonal anti-IgE), disponible desde hace más de una década[10] y mepolizumab, (anticuerpo monoclonal anti-IL 5; anti-interleucina 5), de reciente indicación pediátrica[4,5]. Existen otros fármacos biológicos disponibles para el tratamiento del asma grave en la edad adulta (reslizumab y benralizumab que bloquean el receptor de la IL-5 y dupilumab, un fármaco anti IL-4 e IL-13). Muchos más se encuentran en investigación y desarrollo, incluyendo opciones de tratamiento para la inflamación no T2[4,5].

Ambos fármacos deben ser prescritos por médicos con experiencia en el diagnóstico y tratamiento del asma grave y las guías internacionales y nacionales para el manejo del asma, (GEMA y GINA), los posicionan en el último escalón de tratamiento; escalón 6 para GEMA[4] y escalón 5 para GINA[5]. En este escalón terapéutico, el tratamiento biológico es el de elección. Los corticoides orales se posicionan como tratamiento alternativo al tratamiento biológico.

Omalizumab

Omalizumab es un anticuerpo monoclonal que actúa sobre la Inmunoglobulina E. Se ensambla de forma selectiva a la IgE e impide que ésta se una a los receptores de alta afinidad celulares, reduciendo la cantidad de IgE libre disponible para desencadenar la cascada alérgica. Es un fármaco de administración subcutánea y de larga duración (entre 3-5 años siempre que se objetive beneficio clínico en las primeras 16-24 semanas de uso). Su dosificación está basada en los niveles de IgE sanguíneos (30-1.500 UI/ml) y en el peso del paciente (kg) y se administra cada dos o cuatro semanas (véanse las tablas de dosificación en la

Tabla 2.
Fenotipos de asma grave en la población adulta

Fenotipos	Características Clínicas	Biomarcadores	Tratamiento
T2 Alérgico	- Síntomas alérgicos y sensibilización alérgica (IgE específica o Prick test)	- IgE específica - Periostina - Esputo con eosinófilos y neutrófilos - Citocinas Th2	- Corticoides - Omalizumab - Anti IL-5 - Anti R IL-5 - Dupilumab
T2 Eosinofílico	- Rinosinusitis - Poliposis nasal - Insensible o resistente a corticoides	- Eosinófilos en sangre y en esputo - IL-5 - Cistenil-leucotrienos	- Anti-receptores de leucotrienos - Anti IL-5 - Anti R IL-5 - Dupilumab
No T2	- Menor FEV_1 - Menor atrapamiento - Antecedente de tabaquismo	- Esputo con neutrofilia o pauci-granulocítico - Activación Th17 - IL-8	- Azitromicina

(Tabla modificada de la referencia 4).
Anti R IL-5: Fármaco biológico que bloquea el receptor (R) para la IL-5 (Interleucina-5)

Ficha técnica del omalizumab, elaborada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios)[11].

Omalizumab ha sido utilizado como un fármaco de uso hospitalario exclusivo pero, recientemente, ya puede ser administrado en los Centros de Salud o en el domicilio del paciente, previo adiestramiento en su administración y verificando, siempre, la estabilidad respiratoria del paciente, antes de cada dosis[12]. La mayor parte de las reacciones adversas descritas con su uso son leves (cefalea, reacción en el lugar de inyección, pirexia, dolor abdominal…) y los episodios de anafilaxia son excepcionales (≤0.2%)[13].

Omalizumab ha demostrado eficacia terapéutica en niños mayores de 6 años con asma alérgica persistente grave y niveles elevados de IgE, insuficientemente controlada con dosis altas de esteroides inhalados y broncodilatadores de larga acción, reduciendo el número de exacerbaciones respiratorias y hospitalizaciones, mejorando la calidad de vida y disminuyendo la dosis de esteroides inhalados de mantenimiento[14,15].

Mepolizumab

Mepolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que actúa sobre la interleucina 5 humana (IL-5) con alta afinidad y especificidad. La IL-5 es la responsable principal del crecimiento, la diferenciación, del reclutamiento, la activación y de la supervivencia de los eosinófilos. Inhibe la actividad de la IL-5, bloqueando la unión de ésta a su receptor en la superficie del eosinófilo, y reduce la producción y la supervivencia de los eosinófilos[4,5], disminuyendo el recuento de eosinófilos en sangre hasta en un 80-89%[16].

La indicación de mepolizumab es posible para los niños mayores de seis años afectos de asma grave eosinofílico que presenten un recuento de eosinófilos en sangre ≥ 300 células/µL en los últimos 12 meses.

Es un tratamiento de larga duración y su vía de administración es subcutánea. Su dosificación depende de la edad: los niños mayores de 12 años recibirán 100 mg cada 4 semanas y, aquellos entre 6 y 11 años, recibirán 40 mg cada 4 semanas[4,5].

Los ensayos clínicos publicados con mepolizumab (principalmente en población con edad adulta) han demostrado disminución en las exacerbaciones respiratorias y en la dosis diaria de esteroides de mantenimiento[14,17]. Los efectos adversos comunicados son similares a los descritos con omalizumab destacando posibles interferencias en la infección por helmintos y por el virus herpes zoster[14,17].

Fármacos biológicos. Experiencia en nuestro medio

A continuación, exponemos nuestra experiencia respecto al uso de fármacos biológicos en pacientes afectos de asma grave que han acudido/acuden a la consulta externa de Neumología Pediátrica del Hospital Universitario de Canarias en los últimos 10 años.

Hemos identificado catorce pacientes con criterios diagnósticos de asma grave, sin control, que han sido candidatos a terapia biológica. Todos ellos cumplen los criterios de asma grave definidos por la GEMA y se encontraban/encuentran en el escalón máximo del tratamiento convencional (escalón 6).

Metodología empleada

La metodología empleada ha sido observacional y retrospectiva, mediante la revisión detallada de las historias clínicas de los pacientes en su hospital de referencia.

La totalidad de los pacientes (n: 14) han participado en el análisis estadístico previo al inicio del fármaco biológico. En el análisis de respuesta al tratamiento biológico han participado 11 pacientes, al disponer de, al menos, 12 meses de seguimiento tras el inicio del fármaco que permita evaluar su eficacia. Tres de los pacientes, se han descartado del análisis por encontrarse en trámites para el inicio del tratamiento o por no disponer de un tiempo suficiente de seguimiento.

Recopilamos variables epidemiológicas y antropométricas, factores facilitadores para mal control (irritantes ambientales, técnica de inhalación, grado de adherencia), comorbilidades, grado de control clínico (presencia de tos y limitación del ejerci-

cio físico intercrisis), parámetros de función pulmonar (espirometría y *peak flow*), número de exacerbaciones y gravedad (uso de GCO en domicilio, ingreso hospitalario y/o en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátrico (UCIP), tratamiento farmacológico de base (combinación de fármacos y dosis de GCI prescrita), características de la administración del omalizumab (dosis, intervalo y efectos adversos), biomarcadores para orientar el tipo de inflamación del paciente (IgE total, IgE específica, *Prick test* para pneumo-alergenos, FeNO, eosinofilia periférica, eosinofilia en esputo) en situación basal (previo al inicio del tratamiento biológico) y tras 12 y 24 meses de tratamiento.

El análisis estadístico comprendió la valoración descriptiva de los datos categoricos nominales y ordinales como tabla de frecuencias absolutas y relativas en porcentaje y la comparación de datos cuantitativos pre y post tratamiento mediante una prueba de Friedman. Las variables continuas se muestran como la media y la desviación estándar (DE). Se consideró significativo un valor de p <0,05.

Características de los pacientes incluidos en el estudio

Las características de nuestros pacientes al inicio del tratamiento biológico se reflejan en la Tabla 3 y 4. La edad media al inicio del fármaco fue de 11,32 (DE 0,83) años con claro predominio en varones (5:2). Sobrepeso y obesidad fueron detectados en el 35,6% de la muestra.

Tabla 3. Características de nuestros pacientes previo al inicio del tratamiento biológico

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS PRE-TRATAMIENTO CON OMALIZUMAB (n: 14)	
Edad (años)	11, 32 (DE 0,83)
Sexo (Relación hombre : mujer)	5:2
Edad al diagnóstico de asma grave (años)	9,97 (DE 0,73)
Valores antropométricos: Media (DE)	
Peso (kg)	45,41 (DE 3,82)
Peso (DE)	0,20 (DE 0,29)
Talla (cm)	144,88 (DE 4,14)
Talla (DE)	-0,55 (DE 0,25)
IMC (kg/cm2)	21,11 (DE 0,97)
IMC (DE)	0,54 (DE 0,3)
Comorbilidad (%)	
Alérgica	
Rinitis alérgica	100%
Dermatitis atópica	71,4%
Alergia alimentaria	28,6%
No alérgica	
Reflujo gastroesofágico	50%
Rinosinusitis crónica	14,3%
SAHOS	21,4%
Sobrepeso/Obesidad	35,7%
Trastorno de la deglución	7,1%
Malformación de la vía aérea superior	21,4%
Trastorno comportamiento/conducta	21,4%
Factores ambientales	
Tabaco	71,4%
Animales	64,3%
Humedad	57,1%

La totalidad de nuestros pacientes presentó, al menos, una comorbilidad asociada y el 92,8% algún factor ambiental desfavorable, destacando la exposición al humo de tabaco en el 71,4% de los pacientes. La técnica de inhalación fue valorada como óptima en el 85,7% de los casos.

El grado de adherencia al tratamiento utilizado, previo al inicio del fármaco biológico, fue valorado por el médico responsable de forma subjetiva. Se consideró mala adherencia cuando las dosis -administradas por el paciente- se estimasen inferiores al 30% de las prescritas; regular adherencia: en torno al 50% de las prescritas; buena adherencia, en torno al 70% de las prescritas y muy buena adherencia, superior al 80% de las dosis prescritas. De esta forma, se clasificó la adhesión al tratamiento como: mala (42,9%), regular (35,7%), buena (14,3%) y muy buena (7,1%).

El 81,8% de los pacientes realizaron la espirometría forzada con valores de FEV_1 dentro de la normalidad (volumen espiratorio forzado en el primer segundo > al 80% del valor de referencia para la población sana).
El estudio de biomarcadores detectó que

Tabla 4.
Características de nuestros pacientes previo al inicio del tratamiento biológico

Espirometría Forzada	
FVC (%)	93,7 (3)
FEV_1 (%)	92,6 (3,1)
FEV_1 / FVC	81,6 (2,3)
ΔFEV_1 post BD (%)	6,2 (2,2)
Peak-Flow (L/min)	338 (21,4)
Síntomas Inter-crisis	
Tos	78,6%
Limitación actividad física (deportiva) - Ausente - Leve - Moderada - Grave	 21,4% 35,7% 21,4% 21,4%
Exacerbaciones 12 meses previos	
Domiciliarias con uso de GCO	3,69 (DE 2,05)
Hospitalarias (no UCIP)	0,31 (DE 0,48)
UCIP	0,08 (DE 0,27)
Biomarcadores	
FeNO (ppb)	39,8 (DE 6,1)
Eosinofilia sérica total (cel/mm3)	538,36 (DE 85,8)
Eosinofilia sérica (%)	7,9 (DE 1)
IgE total (UI/mL)	1.119,7 (DE 155,2)
IgE específica para alergenos (Rast) (Positivo si > 30 UI/mL)	Ácaros: 83,3% Epitelio animal: 16,7% Polen: 0% Hongos: 0%
Prick test para alergenos (Positivo si > al control de histamina)	Ácaros: 100% Epitelio animal: 50% Polen: 21,4% Hongos: 21,4%
Citología de esputo (patrón) (cuantificado en 4 de 14 pacientes)	Eosinofílico: 50% Neutrofílico: 25% Pauci-granulocítico: 25%

todos los pacientes (n: 14) mostraban un patrón inflamatorio T2. Diez pacientes, (71,4%), cumplieron los criterios clínicos y analíticos para la prescripción de omalizumab según su ficha técnica: asma grave con sensibilización a alérgenos perennes evidenciada mediante técnicas *Prick test* o Rast e IgE sérica entre 30- 1.500 UI/mL. Cuatro pacientes, (28,5%), presentaron cifras de IgE superiores a 1.500 UI/ml. Nueve pacientes (64,3%) cumplieron, de forma simultánea, los criterios analíticos para la prescripción de omalizumab y de mepolizumab (recuento de eosinófilos en sangre ≥ 300 células/µL en los últimos 12 meses).

Características del fármaco biológico prescrito

Todos nuestros pacientes han recibido o reciben omalizumab como primer fármaco biológico prescrito, incluidos los cuatro pacientes con cifras de IgE superiores al límite recomendado para su administración, al no disponer de otra alternativa biológica en el momento de su indicación.

En la actualidad, siete pacientes están recibiendo tratamiento con omalizumab, un paciente recibe mepolizumab (tras pobre respuesta con omalizumab) y tres pacientes ya han finalizado el tratamiento con omalizumab.

En nuestra práctica clínica, la duración media del paciente en el escalón 6 de tratamiento previo al inicio de omalizumab fue de 26,8 meses (DE 6). La mayor parte de los pacientes (64,3%) mantenía tratamiento con una combinación de LABA + GCI a dosis altas + montelukast y 3 pacientes, (21,4%), asociaban, además, GCO. La dosis diaria media de GCI previa al uso del fármaco biológico fue de 1.608 µg de bude-

Tabla 5. Respuesta al tratamiento con omalizumab

	Pre-tratamiento	**Post-tratamiento 12 meses**	***P-valor***	**Post-tratamiento 24 meses**	***P-valor***
Tos inter-crisis	78,6%	50%	0,083	-	-
Limitación Actividad Física Deportiva	Ausente: 21,4% Leve: 35,7% Moderada: 21,4% Grave: 21,4%	Ausente: 77,9% Leve: 11% Moderada: 11% Grave: 0%	**0,014**	Ausente: 83% Leve: 0% Moderada: 17% Grave: 0%	0,083
Exacerbaciones (12 y 24 meses previos)					
Exacerbación con uso de GCO en domicilio	12 m previos: 3,69 (2,05) 24 m previos: 6,36 (2,42)	2 (2,45)	**0,034**	2,29 (2,36)	**0,014**
Hospitalización	12 m previos: 0,31 (0,48) 24 m previos: 1,09 (1,51)	0,27 (0,65)	1	0,43 (0,54)	0,32
UCIP	12 m previos: 0,08 (0,27) 24 m previos: 0,27 (0,65)	0	0,31	0	0,15
Espirometría % (DE)					
FVC (%)	93,7 (3)	94,2 (2,4)	0,48	88,7 (3,9)	0,1
FEV_1 (%)	92,6 (3,1)	92,2 (3,2)	0,74	86 (5,4)	0,1
FEV_1 / FVC (%)	81,6 (2,3)	81,8 (2,4)	0,48	80,4 (3)	0,95
ΔFEV_1 post-BD (%)	6,2 (2,2)	8,8 (3,4)	1	10,1 (3,2)	0,18
Peak-Flow (L/min)	338 (21,4)	381 (23)	0,58	350 (30)	0,26
Biomarcadores (DE)					
Eosinofilia sérica (cel/mm3)	538,36 (85,8)	303,3 (102,5)	**0,014**	336 (69,4)	0,18
Eosinofilia sérica (%)	7,9 (1)	4,9 (1,7)	0,18	3,9 (0,7)	**0,025**
IgE total (UI/mL)	1.119,7 (155,2)	1.266 (82,8)	0,65	859,2 (407)	0,65
GCI (dosis/día) (DE)					
Dosis de GCI /día (µgr/día)	1.608 (385)	1.377 (593)	**0,014**	1.162 (473)	**0,025**

sonida o equivalente.

La edad media al inicio del tratamiento anti-IgE fue de 11,3 años (DE 0,83), con un tiempo medio de gestión-dispensación del fármaco de 2,42 meses. En el 72,7% de los casos el fármaco ha sido/es administrado en el hospital y un 27,3% de los pacientes ya lo recibe en su centro de salud o domicilio. Hasta la fecha, el tiempo medio de uso del omalizumab es de 32,7 meses (DE 6,1) y el porcentaje de adherencia al mismo es del 85,7% (el cálculo de la adherencia se ha realizado comprobando las citas hospitalarias realizadas para tal fin). Las principales causas de fallo en la administración del fármaco han sido: reagudización respiratoria (62,5%) y la no asistencia al centro (37,5%).

Respecto a la dosis prescrita de omalizumab, cuatro pacientes (36,3%) recibieron una dosis coincidente con la indicada en ficha técnica; cuatro pacientes (36,3%) con niveles de IgE total superiores al límite recomendado, recibieron la dosis estimada para un nivel de IgE de 1.500 UI/ml y tres pacientes (27,3%) recibieron una dosis inferior a la indicada en ficha técnica (principalmente, por utilizar para su estimación, un peso menor al real por considerar el peso real -magnificado- por el uso de GCO). Durante el tratamiento, el 63,7% de los pacientes no modificaron su dosis, si bien, en el 36,3% (4 pacientes) fue incrementada en busca de un mayor beneficio clínico. En la actualidad, cuatro pacientes ya no reciben omalizumab (36,3%): tres pacientes finalizaron su periodo de tratamiento (27,3%) y en un paciente fue retirado por falta de eficacia (9,1%).

En cuanto a la seguridad del fármaco tan sólo un paciente presentó un evento descrito como reacción inflamatoria local leve (9,1%). Ningún paciente requirió de la suspensión o disminución de la dosis administrada por presentar efectos adversos.

El precio medio del tratamiento por paciente y año ha sido de 15.389,6 euros (DE 2.479,3).

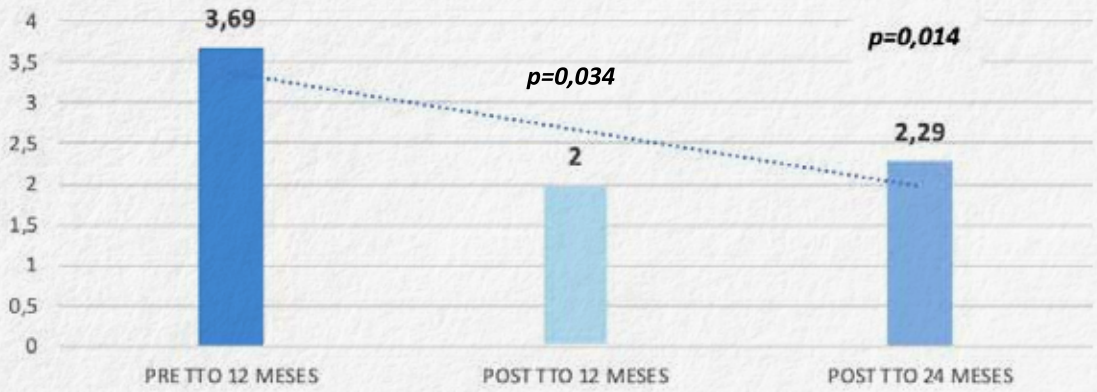
Eficacia de Omalizumab en nuestros pacientes

Los resultados que evalúan la eficacia de omalizumab en nuestros pacientes se reflejan en la Tabla 5.

Clínicamente se objetivó una reducción significativa en el nivel de limitación física referido por el paciente (p: 0,014), predominando, con el uso del tratamiento biológico, el porcentaje de pacientes sin limitación funcional.

El número de exacerbaciones respiratorias, de intensidad moderada-grave con necesidad de GCO domiciliarios, también disminuyó significativamente. Los primeros 12 meses de tratamiento con omalizumab redujeron las exacerbaciones en un 46% respecto a las presentes el año previo al tratamiento biológico (p= 0,034). Tras 24 meses de tratamiento, las exacerbaciones se redujeron en un 64% respecto a las presentes durante los dos años previos al inicio del omalizumab (p: 0,014) (figura 1). La función pulmonar medida por espiro-

Figura 1. Número medio de exacerbaciones con necesidad de GCO en domicilio, previo al tratamiento con Omalizumab y tras 12 y 24 meses de iniciado



TTO: tratamiento

metría o mediante flujo espiratorio pico no mostró cambios significativos con el uso del tratamiento biológico.

La dosis diaria de GCI prescrita (µg de budesonida o equivalente) pudo reducirse de forma significativa. Al finalizar el primer año de tratamiento anti-IgE, la dosis prescrita de GCI se redujo un 14,4%, (p=0,014). Durante el segundo año de tratamiento la dosis prescrita de GCI pudo descenderse un 15,6% más, respecto al año previo, (p=0,024). (figura 2).

Tras el inicio de omalizumab, dos de los tres pacientes que requerían GCO pudieron destetarse y el tercer paciente mantuvo la necesidad de los GCO, obligando a la suspensión del tratamiento y al inicio de mepolizumab.

El recuento total de eosinófilos periféricos descendió significativamente tras el primer año de tratamiento, al igual que lo hizo la fracción de eosinófilos (%) en el segundo año del tratamiento. Los niveles de IgE, sin embargo, se mantuvieron sin cambios significativos.

Globalmente, el médico responsable y de forma subjetiva, estimó el grado de control alcanzado por los pacientes tras 12-24 meses de tratamiento biológico. Tres pacientes mantuvieron su enfermedad sin control, cuatro pacientes alcanzaron un control parcial y cuatro pacientes consiguieron un buen control. La mayoría de los pacientes, ocho de 11 pacientes (72,7%), pudieron mejorar su grado de control del asma con el tratamiento biológico empleado.

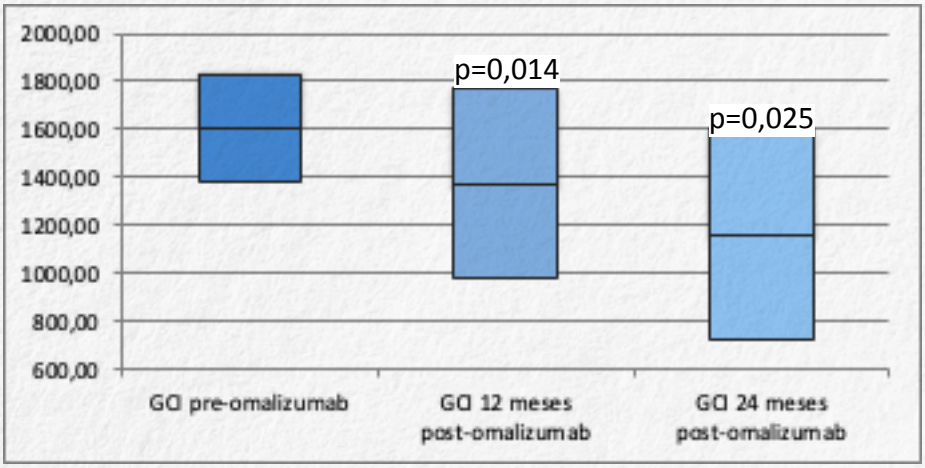
Limitaciones y reflexiones

A pesar de las limitaciones de nuestro estudio como son el pequeño tamaño muestral, el uso de información retrospectiva (que puede afectar la calidad de algunas variables) y la falta de estandarización en el número de visitas o en los exámenes complementarios durante el seguimiento de los pacientes, sí podemos observar que la terapia biológica para el asma grave con omalizumab en nuestro medio, ha sido una herramienta útil y segura. Ha aumentado el grado de control en la mayor parte de nuestros pacientes, mejorando su calidad de vida al reducir la limitación en la actividad física habitual, disminuyendo, significativamente, el número de exacerbaciones moderadas-graves domiciliarias y la dosis prescrita de corticoides (tanto de forma aguda, como de mantenimiento).

Conclusiones

Es evidente que los tratamientos biológicos son herramientas útiles para el asma grave sin control, con capacidad de mejora al actuar sobre las vías patogénicas de la enfermedad. Sin embargo, no debemos olvidar que la mayor parte de nuestros pacientes afectos de asma conseguirán su control con las medidas básicas (modificando los factores ambientales e individuales desfavorables) y un tratamiento inhalado con corticoides a dosis bajas, de forma regular y administrado correctamente.

Figura 2. Dosis prescritas de GCI (µg/día de budesonida o equivalente), previo al tratamiento con Omalizumab y tras 12 y 24 meses de iniciado.
Se representa la media y los límites para un intervalo de confianza al 95%



GCI: glucocorticoides inhalados. PRE-T: pre-tratamiento. POST-T: post-tratamiento. M: meses

Bibliografía

1. Slob EM, Maitland-Van der Zee AH, Koppelman GH, Pijnenburg MW. Precision medicine in childhood asthma. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2019; 19:141-147

2. McGregor MC, Krings JG, Nair P, Castro M. Role of Biologics in Asthma. Am J Respir Crit Care Med 2019; 199:433-445

3. Schwartz RS. Paul Ehrlich´s magic bullets. N Engl J Med 2004; 350:1079-1080

4. Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA 5.0). Actualización mayo 2.020. https://drive.google.com/file/d/1fdoLwuJGe9olgCqeM1wivqkoES5AiNHa/view

5. Global Initiative for Asthma (GINA, update 2.020) https://ginasthma.org/gina-reports/

6. Lang A, Carlsen KH, Haaland G, Devulapalli CS, Munthe-Kaas M, Mowinckel P et al. Severe asthma in childhood: assessed in 10 year olds in a birth cohort study. Allergy 2008; 63:1054-1060

7. Plaza-Martín AM, Vennera MC, Galera J, Herráez L; PREX Study Group. Prevalence and clinical profile of difficult-to-control severe asthma in children: results from pneumology and allergy hospital units in Spain. Allergol Immunopathol (Madr) 2014; 42:510-517

8. Blasco AJ, Pérez-Yarza EG, Lázaro y de Mercado P, Bonillo A, Díaz CA, Moreno A. Coste del Asma en Pediatría en España: un modelo de evaluación de costes basado en la prevalencia. An Pediatr (Barc.) 2011; 74:145-153

9. Tai A, Tran H, Roberts M, Clarke N, Wilson J, Robertson CF. The association between childhood asthma and adult chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 2014; 69:805-810

10. Pelaia C, Calabrese C, Terracciano R, de Blasio F, Vatrella A, Pelaia G. Omalizumab, the first available antibody for biological treatment of severe asthma: more than a decade of real-life effectiveness. Ther Adv Respir Dis 2018; 12: 1753466618810192.

11. Ficha técnica de omalizumab elaborada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/05319008/FT_05319008.html

12. Liebhaber M, Dyer Z. Home therapy with subcutaneous anti-immunoglobulin-E antibody omalizumab in 25 patients with immunoglobulin-E-mediated (allergic) asthma. J Asthma 2007; 44:195-196

13. Chipps BE, Lanier B, Milgrom H, Deschildre A, Hedlin G, Szefler SJ et al. Omalizumab in children with uncontrolled allergic asthma: Review of clinical trial and real-world experience. J Allergy Clin Immunol 2017; 139:1431-1444

14. Agache I, Beltran J, Akdis C, Akdis M, Canelo-Aybar C, Canonica GW et al. Efficacy and safety of treatment with biologicals (benralizumab, dupilumab, mepolizumab, omalizumab and reslizumab) for severe eosinophilic asthma. A systematic review for the EAACI Guidelines - recommendations on the use of biologicals in severe asthma. Allergy 2020; 75:1023-1042

15. Deschildre A, Marguet C, Salleron J, Pin I, Rittie JL, Derelle J et al. Add-on omalizumab in children with severe allergic asthma: a 1-year real life survey. Eur Respir J 2013; 42:1224-1233

16. Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleecker ER, Buhl R, Keene ON et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2012; 380:651-659

17. Gupta A, Ikeda M, Geng B, Azmi J, Price RG, Bradford ES et al. Long-term safety and pharmacodynamics of mepolizumab in children with severe asthma with an eosinophilic phenotype. J Allergy Clin Immunol 2019; 144:1336-1342

Infección por *Helicobacter pylori* en la infancia: No *"test and treat"*

Cristina Romero-Álvarez[1], Luis Peña-Quintana[1,2,3], Daniel González Santana[1,3], Juan Carlos Ramos Varela[1], Rocío Díaz de Bethencourt Pardo[1], Erik Bordón Sardiña[1]

[1]Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil. [2]CIBER-OBN. Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. [3]Asociación Canaria de Investigación Pediátrica.

Resumen

Introducción

La infección por *Helicobacter pylori* (HP) en la infancia difiere del adulto en aspectos epidemiológicos, patogenéticos, clínicos y terapéuticos.

Objetivo

Valorar la infección por HP y su mejor estrategia terapéutica.

Pacientes y métodos

Estudio de cohortes retrospectivo en el que se incluyeron pacientes pediátricos diagnosticados de infección por HP entre los años 2013 y 2018, controlados en la Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica del CHUIMI. Se recogieron, entre otros, variables epidemiológicas, clínicas, evolutivas, fecha del diagnóstico, pruebas diagnósticas, tratamiento y su eficacia, correlacionándose con la erradicación del HP.

Resultados

Se estudiaron 95 pacientes, 50 varones (52,6%), de entre 2 y 14 años (media 9,65 años). El 96,84% presentaba síntomas, siendo el más frecuente el dolor abdominal recurrente (85 pacientes, 92,4%). La pauta de tratamiento más utilizada fue OMA (omeprazol + metronidazol + amoxicilina; n=73), seguida de OCA (omeprazol + claritromicina + amoxicilina; n=31), siendo la erradicación más frecuente con OMA (57,5%). Observamos que cuantos más ciclos recibían, menor era la erradicación. Tras el tratamiento, de los 74 pacientes asintomáticos, el 45,9% se encontraba en el grupo que había erradicado la infección y el 54,1% al que no la había erradicado (p= 0,365).

Conclusiones

La sintomatología clínica no se relaciona con la infección por *Helicobacter pylori*. Se debe evitar la estrategia "*test and treat*" y valorar de forma individual un posible tratamiento erradicador.

Palabras clave

Dolor abdominal, erradicación, *Helicobacter pylori*, niños, tratamiento

Helicobacter pylori infection in pediatric patients: no "test and treat"

ABSTRACT

Introduction

In pediatric age groups, HP infection differs from adult infection in epidemiologic aspects, as well as pathogenesis and clinical manifestations.

Aims

To carry out a study on HP infection and its best therapeutic strategy.

Patients and methods

Retrospective cohort study that included pediatric patients diagnosed with HP infection between 2013 and 2018, and were controlled by the Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Unit of the Pediatrics Service of the CHUIMI. We collected epidemiologic and clinical variables, date of diagnosis, diagnostic tests,

treatment and its efficiency, and the relationship between those and HP erradication.

Results

95 patients were studied, 50 men (52,6%), with age between 2 and 14 (mean 9,65 years). 96,84% were symptomatic, with recurrent abdominal pain being the most frequent symptom of all (85 patients, 92,4%). The type of treatment that was most used is OMA (omeprazole + metronidazole + amoxicillin; n=73), followed by OCA (omeprazole + clarithromycin + amoxicillin; n=31). The eradication was more frequent with OMA (57,5%) than with OCA. We found that the eradication rate decreased as the number of treatment cycles increased. After treatment, from the 74 patients that were asymptomatic, 45,9% were from the group in which eradication was achieved and 54,1% were from the group in which it was not (p= 0,365).

Conclusions

Clinical manifestations are not clearly related to the infection by *Helicobacter pylori* in children. A "test and treat" strategy should be avoided and the need for eradication therapy for each patient should be assessed individually.

Key words

Abdominal pain, eradication, *Helicobacter pylori*, children, treatment.

Introducción

La infección bacteriana más frecuente del mundo es por *Helicobacter pylori* (HP), afectando aproximadamente al 50% de la población[1,2], variando según el nivel socioeconómico de cada país[3]. En la infancia la prevalencia es menor que en la edad adulta, situándose en España en alrededor de un 22%[4] y en la isla de Gran Canaria en 16,7%[5]. Se encuentra, además, un aumento de la prevalencia en edades más tardías de la infancia[4,5].

El HP es una bacteria gramnegativa con forma de bacilo helicoidal que coloniza la mucosa gástrica humana. En adultos, y según Murray P et al.[6] la colonización por HP determina de forma invariable datos histológicos de gastritis, que al evolucionar a gastritis crónica puede provocar la formación de úlceras pépticas, además de acabar sustituyendo la mucosa gástrica normal por fibrosis con proliferación de un epitelio de tipo intestinal. Este proceso aumenta el riesgo de sufrir un carcinoma gástrico casi 100 veces, pero es un riesgo que viene condicionado por la cepa de HP y la respuesta del anfitrión. La úlcera péptica se desarrolla en aproximadamente un 10% de los adultos infectados, mientras que el cáncer gástrico lo hace en un 1-3%[7,8].

En la edad pediátrica, la infección difiere con respecto al adulto en aspectos epidemiológicos, patogenéticos, clínicos, diagnósticos y terapéuticos. Es usual la ausencia de síntomas, y la inespecificidad de los mismos cuando aparecen. El ulcus gastroduodenal es menos frecuente en los niños que en adultos y no se han referido casos de carcinoma gástrico relacionado con la infección por HP. Dadas estas características, el manejo de la infección por HP en la infancia supone un dilema en la práctica clínica diaria, al no poder seguir las mismas estrategias utilizadas en la población adulta[9].

Los métodos diagnósticos se clasifican en invasivos y no invasivos. Como método invasivo disponemos de la endoscopia, que permite la visualización de ulcus, o lo más frecuente y característico en niños, un patrón nodular de la mucosa gástrica (podría considerarse patognomónico en pacientes pediátricos)[10]. La endoscopia posibilita también tomar biopsias y el cultivo de la mucosa gástrica, que se considera el método diagnóstico más específico del HP.

Como métodos no invasivos disponemos de la detección de anticuerpos en suero, el test del aliento y la detección de antígenos en heces[11,12]. El test de aliento con urea marcada con ^{13}C (TAU-^{13}C) está considerado la prueba no invasiva más útil para el diagnóstico de la infección[13].

El tratamiento erradicador estándar es la triple terapia con un inhibidor de la bomba de protones y dos antibióticos, siendo los más utilizados la amoxicilina, metronidazol y claritromicina. Las tasas de erradicación son muy variables, entre el 50 y 90%, debido principalmente al aumento de la resistencia a la claritromicina[4].

Entre cuatro y ocho semanas después de completar el tratamiento, es necesario evaluar la respuesta al mismo mediante el test del aliento o la detección del antígeno en heces, y no usar como indicador el alivio de los síntomas[14].

En caso de fracaso del tratamiento con persistencia de la sintomatología, o en caso de enfermedad ulcerosa previa, es obligatorio repetir el tratamiento. De manera empírica se puede utilizar una combinación antibiótica no utilizada previamente, pero lo ideal sería realizar una endoscopia con toma de biopsias para cultivo, y así analizar las resistencias antibióticas[15]. Esta estrategia es conveniente sobre todo en poblaciones con altas tasas de resistencia antibiótica[16].

Objetivo

Valorar la infección por HP en pacientes pediátricos de Gran Canaria y su mejor estrategia terapéutica.

Pacientes y métodos

*Tipo de estudio***.** Estudio de cohortes retrospectivo, observacional y descriptivo en el que se incluyeron pacientes pediátricos diagnosticados de infección por HP controlados en la Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (UGHN) del Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil de Las Palmas (CHUIMI).

Periodo de tiempo. Se recogieron datos entre enero de 2013 y diciembre de 2018.

Criterios de inclusión. Pacientes afectos por HP en este periodo de tiempo y controlados en la UGHN del CHUIMI. Todos ellos debían tener menos de 14 años en el momento del diagnóstico.

Criterios de exclusión. Pacientes no afectos de HP o que, aun siendo afectos, no se les realizó un seguimiento de su patología o este no constaba en su historial clínico.

Metodología. Se han valorado datos identificativos, sintomatología clínica, tiempo de evolución, fecha del diagnóstico, pruebas diagnósticas, tratamiento pautado y su eficacia en la erradicación y la supresión de los síntomas. Datos clínicos: ulcus, anemia, retraso ponderoestatural, presencia o no de sintomatología, y dentro de ésta dolor abdominal y su localización, halitosis, regurgitación, vómitos, náuseas, diarreas y flatulencias. Con respecto a las pruebas diagnósticas: test del aliento (método Taukit), endoscopia digestiva con cultivo de biopsia gástrica, test de la ureasa (CLOtest), detección de antígenos en heces (ELISA) y serología (ELISA). Tratamiento: si lo recibieron o no, número de ciclos, fármacos utilizados y duración de dicha pauta. Por último, se analizó la erradicación de HP tras tratamiento, la persistencia de síntomas, y si se había erradicado la bacteria o no.

Método estadístico. Tras la recogida de los datos, se procedió a definir, clasificar y unificar cada una de las variables a estudio. Las variables fueron catalogadas en cuantitativas y cualitativas. Las variables categóricas están expresadas como frecuencias y

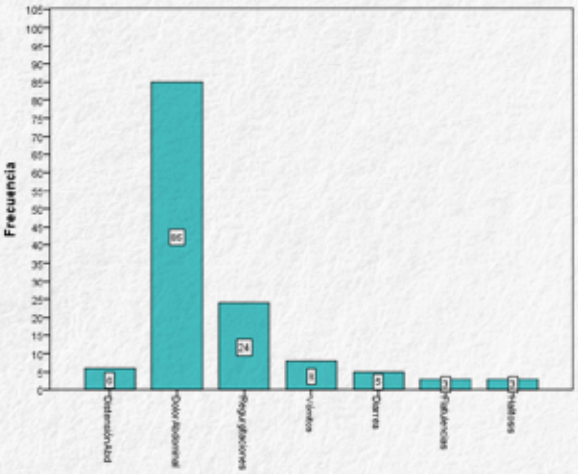


Figura 1.
Número de pacientes (n) y sintomatología

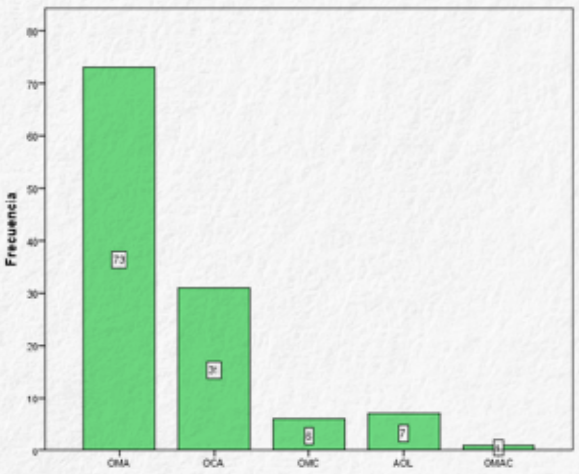


Figura 2.
Pautas terapéuticas (n)

porcentajes y las continuas como media y desviación estándar (DE) cuando los datos tenían una distribución normal, o como media y rangos intercuartílicos (RIQ = percentiles 25 - 75) cuando no la tenían. Los porcentajes fueron comparados mediante el test de la Chi-cuadrado o el test de Fisher, las medias con el test de T de Student y las medianas con el test de Wilcoxon para datos independientes. Para identificar los factores que se asocian de manera independiente con la erradicación del HP se utilizó un análisis con un modelo de regresión logística multivariable. Valores de p <0,05 se consideraron estadísticamente significativos. Los datos fueron analizados con el programa SPSS versión 15, además de con el paquete R, versión 3.3.1 (R Development Core Team, 2016).

Resultados

Se estudiaron 95 pacientes, 50 varones (52,6%) (2-14 años, media de 9,65 años).

Manifestaciones clínicas. Presentaban síntomas 92 (96,8%) y 3 no (3,2%). El síntoma más frecuente fue el dolor abdominal recurrente (DAR) (n= 85) (92,4%), seguido de regurgitaciones (n= 24) (26,1%). En menor proporción se constataron distensión abdominal (n= 6) (6,5%), vómitos (n=8) (8,7%), diarrea (n= 5) (5,4%), halitosis (n= 3) (3,3%) y flatulencias (n= 3) (3,3%) (figura 1).

Métodos diagnósticos. El único método diagnóstico utilizado por el 100% fue el test del aliento. En 29 casos (30,5%) se utilizó también la detección de antígenos en heces y en 13 casos (13,7%) la endoscopia digestiva alta con toma de biopsias. Asimismo, tras el tratamiento en el 100% de los pacientes se realizó el test del aliento, para comprobar la erradicación.

Tratamiento erradicador del HP. De los 95 niños, y aunque todos fueron controlados por su infección, un 12,6% no recibieron tratamiento (n= 12), mientras que un 87,4% sí (n= 83). Además, 46 (48,4%) realizaron más de un ciclo de tratamiento, variando desde 1 hasta 6 (pudiendo ser distintas pautas o repetirse las distintas combinaciones de tratamiento). El tratamiento más utilizado fue OMA (omeprazol + metronidazol + amoxicilina) con un 76,8% (n=73) y el segundo fue OCA (omeprazol + claritromicina + amoxicilina) con un 32,6% (n=31) (figura 2).

Resultados postratamiento. De los 92 sujetos sintomáticos, el 50% (n= 46) pertenecían al grupo que erradicó la bacteria y el otro 50% en el que no (p= 0,243). El porcentaje global de erradicación fue de 51,58% (n= 46). Entre los 46 erradicados, 34 (73,91%) ya no presentaban ninguna sintomatología y 12 (26,09%) persistía con la sintomatología inicial. De los 49 no erradicados, 40 (81,63%) estaban asintomáticos y 9 (18,37%) persistían sintomáticos. Al comparar la erradicación positiva o negativa con la persistencia de síntomas no se encontró significación estadística (p= 0,365) (figura 3).

Factores asociados con la erradicación. De otra parte, se ha estudiado la relación de las distintas variables con la erradicación o no del HP (siempre comprobada mediante el test del aliento). Los resultados se reflejan en las tablas 1 y 2. En nuestra serie hemos observado que el reflujo gastroesofágico no influyó en la erradicación del HP, ya que de los 14 pacientes (14,7%) que lo presentaban, 8 no erradicaron y 6 sí erradicaron (p= 0,652).

En cuanto a la duración de los síntomas la media general fue de 6 meses (4-12), siendo en el grupo de no erradicados de 7

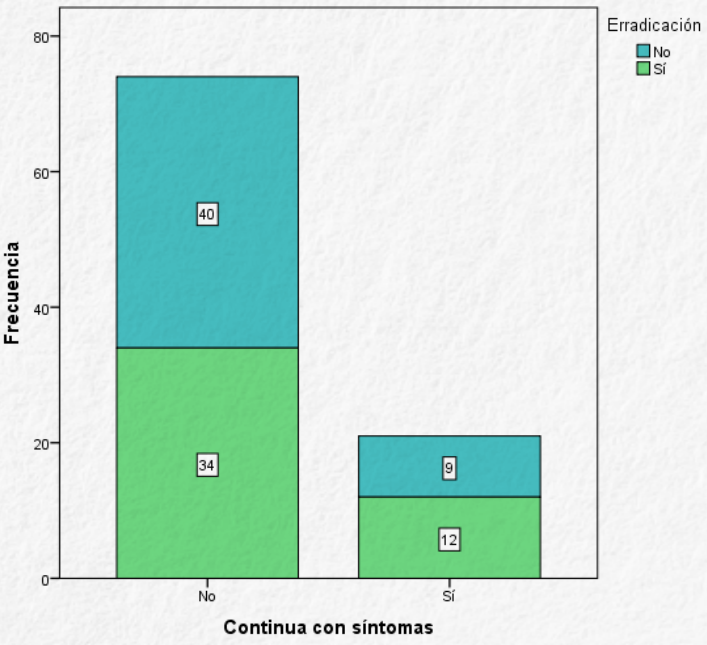


Figura 3.
Presencia de sintomatología postratamiento

meses (6-12) y en erradicados de 6 meses (3,2-12) (p= 0,265).

Observamos igualdad en la erradicación de los pacientes con dolor abdominal (n= 85), ya que 42 (49,4%) lograron la erradicación, y 43 no (50,58%) (p= 0,319).

De los 8 niños que presentaban vómitos, 6 pertenecen al grupo que no logró la erradicación (12,2%) y 2 pertenecen al otro grupo (4,3%) (p= 0,270).

Al cierre del presente estudio, el 77,9% (n= 74) se encontraban asintomáticos, mientras que en el 22,1% (n= 21) persistía la sintomatología. De los 21 niños sintomáticos, en 12 se erradicó HP (26,1% de los erradicados) y en 9 no (18,4% de los no erradicados) (p= 0,365).
Al relacionar los ciclos de tratamiento recibidos con la erradicación, observamos que a mayor número de ciclos, menor fue el porcentaje de erradicación.

De los que recibieron 1 ciclo (n= 37, 44,58% de los tratados) un 70,27% (n= 26) erradicaron el HP (56,5% de todos los erra-

Tabla 1. Relación entre variables y erradicación positiva o negativa

	Erradicación			
	Total n = 95	No n = 49	Si n = 46	P
Edad	9.6 ± 3.1	9.4 ± 3.4	9.9 ± 2.7	0.394
Sexo				0.745
Hombre	50 (52.6)	25 (51.0)	25 (54.3)	
Mujer	45 (47.4)	24 (49.0)	21 (45.7)	
Antecedente de reflujo gastroesofágico	14 (14.7)	8 (16.3)	6 (13.0)	0.652
Familiares con HP				
Madre con HP	8 (8.4)	7 (14.3)	1 (2.2)	0.060
Padre con HP	7 (7.4)	5 (10.2)	2 (4.3)	0.437
Hermanos con HP	3 (3.2)	3 (6.1)	0 (0.0)	0.243
Síntomas (sí)	92 (96.8)	46 (93.9)	46 (100.0)	0.243
Duración de los síntomas	6 (4 ; 12)	7 (6 ; 12)	6 (3.2 ; 12)	0.265
Distensión abdominal	6 (6.3)	3 (6.1)	3 (6.5)	1
Dolor abdominal	85 (89.5)	42 (85.7)	43 (93.5)	0.319
Dolor abdominal difuso	25 (26.3)	10 (20.4)	15 (32.6)	0.177
Dolor abdominal periumbilical	31 (32.6)	18 (36.7)	13 (28.3)	0.379
Dolor abdominal epigástrico	31 (32.6)	16 (32.6)	15 (32.6)	0.996
Halitosis	3 (3.2)	2 (4.1)	1 (2.2)	1
Regurgitaciones	24 (25.3)	12 (24.5)	12 (26.1)	0.858
Vómitos	8 (8.4)	6 (12.2)	2 (4.3)	0.270
Diarrea	5 (5.3)	3 (6.1)	2 (4.3)	1
Flatulencias	3 (3.2)	2 (4.1)	1 (2.2)	1
Continua con síntomas	21 (22.1)	9 (18.4)	12 (26.1)	0.365

Los datos son medias ± DE, frecuencias (%) y medianas (RIQ)

dicados) y 29,73% (n= 11) no erradicaron (22,4% de todos los no erradicados).

Con respecto a las distintas pautas de tratamiento, observamos que los tratados con OCA (n= 31), el 38,71% (n= 12) consiguió erradicación, mientras que el 61,29% (n= 19) no erradicaron (p= 0,187).

En relación a la OMA (se contabilizaron 73 ciclos), 57,53% erradicaron el HP (n= 42) y 42,47% no (n=31) (p= 0,001).

Discusión

Se ha realizado un estudio epidemiológico sobre la infección por HP en pacientes pediátricos de Gran Canaria con el objetivo de ofrecer una visión global sobre dicha infección en nuestra población y sobre los factores que se asocian a la erradicación de la bacteria.

Aunque la infección por HP se puede relacionar en la edad pediátrica con úlcera gástrica, anemia y retraso ponderoestatural, como ha descrito Ortiz-Princz D et al.[17], en nuestra serie no constatamos ninguno de estos hallazgos.

Kalach et al.[10], Montes et al.[18] y Peña et al.[19] en una serie de pacientes de Gran Canaria, coinciden en que la manifestación más frecuente en los niños es el DAR. Sin embargo, se cuestiona la verdadera relación entre HP y el DAR, ya que un porcentaje muy bajo presentan infección por HP y en los pacientes infectados sin ulcus, más del 50% están asintomáticos[9]. En nuestro trabajo se dan indicios de esa falta de correlación entre la sintomatología y la infección, al observarse que al final del estudio, de los 21 niños sintomáticos, 12 habían eliminado la infección y 9 no. Por otra parte, de los 74 asintomáticos, 34 habían erradicado la infección y 40 no. Estos resultados apuntan a que la erradicación de la bacteria no guarda relación con los síntomas en coincidencia con Buonavolonta R. et al.[20], que en su estudio de pacientes italianos determinaron que no existía correlación entre la erradicación y el alivio de los síntomas.

Con respecto a los métodos diagnósticos, el más usado fue el test del aliento, coincidiendo con lo recomendado por Urruzuno[9], que lo cataloga como el método más útil.

De los 95 niños estudiados 12 no recibie-

Tabla 2. Relación de las pautas terapéuticas y número de ciclos con erradicación positiva o negativa (*O: omeprazol, M: metronidazol, C: claritromicina, A: amoxicilina, L: levofloxacino)*

	Erradicación			
	Total n = 95	No n = 49	Si n = 46	P
Ciclos de tratamiento				< .001
Cero	12 (12.6)	11 (22.4)	1 (2.2)	
Uno	37 (38.9)	11 (22.4)	26 (56.5)	
Dos	24 (25.3)	12 (24.5)	12 (26.1)	
Tres o más	22 (23.2)	15 (30.6)	7 (15.2)	
OCA	31 (32.6)	19 (38.8)	12 (26.1)	0.187
OMA	73 (76.8)	31 (63.3)	42 (91.3)	0.001
OMC	6 (6.3)	6 (12.2)	0 (0.0)	0.027
OMAC	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (2.2)	0.484
AOL	7 (7.4)	3 (6.1)	4 (8.7)	0.709
Probióticos	8 (8.4)	6 (12.2)	2 (4.3)	0.270

Los datos son frecuencias (%)

ron ningún tratamiento, entre ellos los tres asintomáticos. Los 83 restantes fueron tratados, 37 recibieron un ciclo de tratamiento, 24 recibieron dos ciclos y tres o más en 22.

Al relacionar el número de ciclos de tratamiento con la erradicación de la bacteria observamos que en los que recibieron 1 ciclo, la erradicación fue de 70,3%, tasa que disminuyó a medida que se aumentaba el número de ciclos recibidos, siendo de un 50% con dos y de 31,8% con tres o más (p <0,001). La razón de estos datos la relacionamos con la baja tasa de endoscopias, cultivo de mucosa antral y antibiograma realizados.

La pauta de tratamiento más utilizada fue OMA y la segunda OCA, en concordancia con las recomendaciones de la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica[4]. Esta Sociedad aconseja como primera opción terapéutica en nuestro medio la pauta OMA, por presentar tasas de erradicación de más del 80%, en comparación a la pauta OCA, al existir en España un aumento de la resistencia a claritromicina. Asimismo, Buonavolonta et al.[20] realizan para Italia la misma recomendación, ya que los regímenes terapéuticos con claritromicina tuvieron una tasa de erradicación menor que los que contenían metronidazol.

Al comparar las distintas pautas de tratamiento con la erradicación de la bacteria observamos que en los pacientes que recibieron OCA un 38,71% consiguió la erradicación, mientras que los que utilizaron OMA el porcentaje fue más alto (57,73%) (p= 0,001).

Tras el diagnóstico y tratamiento, a cada paciente se le realizó el test del aliento para comprobar la erradicación, así como un registro de los síntomas hubiera o no erradicado el HP. El porcentaje de erradicación total, incluyendo todas las pautas terapéuticas, fue 51,58%, menor a la deseada del 80%. Nuestros datos probablemente están subestimados, ya que se incluyeron todos los pacientes fueran o no tratados.

Limitaciones

La principal limitación de nuestro trabajo es su carácter retrospectivo, el pequeño tamaño muestral y el sesgo del medio hospitalario. A pesar de las limitaciones, consideramos que la importancia del estudio son los indicios observados en la falta de correlación entre la sintomatología y la presencia del HP y, coincidiendo con las últimas guías[21] desaconsejar una estrategia del tipo "*test and treat*", recomendando en su lugar que la decisión de investigar y tratar la infección se tome cuando exista un claro beneficio individual para cada paciente.

Conclusiones

1. La infección por *Helicobacter pylori* es más frecuente en edades más avanzadas de la edad pediátrica.

2. El síntoma más frecuentemente asociado a la infección por *Helicobacter pylori* es el dolor abdominal recurrente.

3. La sintomatología clínica no se relaciona claramente con la infección por *Helicobacter pylori*, encontrándose pacientes asintomáticos que continúan infectados y pacientes sintomáticos en los que ya se ha erradicado la bacteria.

4. Se debe evitar la estrategia "*test and treat"* y valorar de forma individual un posible tratamiento erradicador.

Bibiografía

1. Gisbert JP, Santander C. Protocolo diagnóstico y tratamiento de la infección por Helicobacter pylori. Medicine 2016; 12:96-100
2. Breckan RK, Paulssen EJ, Asfeldt AM, Kvamme JM, Straume B, Florholmen J. The all-age prevalence of Helicobacter pylori infection and potential transmission routes. A population-aased study. Helicobacter 2016; 21:586-595
3. Garza-González E, Perez-Perez GI, Maldonado-Garza HJ, Bosques-Padilla FJ. A review of Helicobacter pylori diagnosis, treatment, and methods to detect eradication. World J Gastroenterol 2014; 20:1438-1449
4. Martínez Gómez MJ, Viada Bris JF. Gastritis, infección por Helicobacter Pylori y enfermedad ulcerosa péptica. En: Tratamiento en gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica. Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica, ed., 4ª ed. Madrid: Ergon 2016, pp. 99-113

5. Santana M, Peña L, Marrero JM, Sierra A, Orengo JC, Aguiar I et al. Infection by Helicobacter Pylori: Risk factors and seroprevalence. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000; 31(Suppl. 2): 218
6. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. Campylobacter y Helicobacter. En: Microbiología médica. Murray PR. Rosenthal KS, Pfaller MA, eds., 6ª ed. Madrid: Elsevier 2009; p. 328-331.
7. Zabala Torrres B, Lucero Y, Lagomarcino AJ, Orellana-Manzano A, George S, Torres JP et al. Review: Prevalence and dynamics of Helicobacter pylori infection during childhood. Helicobacter 2017; 22:e12399.
8. Martínez Gómez MJ, Camarero Salces C. Gastritis y enfermedad ulceropéptica. En: Tratado de gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica aplicada de la SEGHNP. Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica, ed. 1ª ed. Madrid: Ergón 2010, pp. 193-197
9. Urruzuno Tellería P. Manejo de la infección por Helicobacter pylori en el niño. An Pediatr Contin 2012; 10:192-200
10. Kalach N, Bontems P, Raymond J. Helicobacter pylori infection in children. Helicobacter 2017; 22(Suppl.1):e12414
11. Crowe SE. Indications and diagnostic tests for Helicobacter pylori infection. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. https://www.uptodate.com (Accessed on May 27th, 2020)
12. Sabbagh P, Mohammadnia-Afrouzi M, Javanian M, Badazadeh A, Koppulo V, Vasigala VR et al. Diagnostic methods for Helicobacter pylori infection: ideals, options, and limitations. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2019; 38; 55-66
13. Talebi BA. Diagnosis of Helicobacter pylori. Using invasive and noninvasive Approaches. J. Pathog 2018; 1-13
14. Jones NL, Koletzko S, Goodman K, Bontems P, Cadranel S, Casswall T et al. Joint ESPGHAN/NASPGHAN Guidelines for the Management of Helicobacter pylori in Children and Adolescents (Update 2016). J Pediatr Gastroenterol Nutr 2017; 64:991-1003
15. Lee JW, Kim N, Nam RH, Lee SM, Kwon YH, Sohn SD et al. Favorable outcomes of culture based Helicobacter pylori eradication therapy in a region with high antimicrobial resistance. Helicobacter 2019; 24:e12561
16. Kwon YH, Nayoung K, Ju YL, Yoon JC, Kichul Y, Ryung HN et al. Comparison of the efficacy of culture-based tailored therapy for Helicobacter pylori eradication with that of the traditional second-line rescue therapy in Korean patients: a prospective single tertiary center study. Scand J Gastroenterol 2016; 51:270-276
17. Ortiz-Princz D, Daoud G, Salgado-Sabel A, Cavazza ME. Helicobacter pylori infection in children: should it be carefully assessed? Eur Rev Med Pharmacol Sci 2016; 20:1798-1813
18. Montes M, Villalon FN, Eizaguirre FJ, Delgado M, Muñoz-Seca IM, Fernández-Reyes M et al. Helicobacter pylori infection in children. Antimicrobial resistance and treatment response. Helicobacter 2015; 20:169-175
19. Peña L, Santana M, Marrero JM, Sierra A, Ramos JC, Orengo JC et al. Dyspeptic Symptoms in Children with and without Helicobacter Pylori infection. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000; 31(Suppl. 2):150
20. Buonavolonta R, Miele E, Russo D, Vecchione R, Staiano A. Helicobacter pylori chronic gastritis in children: to eradicate or not to eradicate?. J Pediatr 2011; 159:50-56
21. Raymond J, Kalach N. Tratamiento de la infección por Helicobacter pylori en el niño y bases epidemiológicas de las indicaciones. EMC - Pediatría 2016; 51:1-5

Infección por citomegalovirus en el periodo neonatal. Una serie de cinco casos

Cristina Batista González, Carmen Luz Pérez Marrero, Mónica Rivero Falero, Lorenzo Martín Fumero, Náyade Izquierdo Reyes, Víctor Manuel García Nieto
Servicio de Pediatría del Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife

Resumen

La infección por citomegalovirus tiene una alta prevalencia a nivel mundial. Generalmente, los cuadros clínicos más graves y con mayor morbilidad a largo plazo ocurren cuando la infección es congénita. A continuación, se expone una serie de cinco casos de infección por citomegalovirus que se han presentado en nuestro hospital durante los últimos diez años. De los cinco casos, dos infecciones son adquiridas y tres congénitas. Han recibido tratamiento tres pacientes del total (dos por infección congénita y uno por infección adquirida). De momento, ningún paciente presenta hipoacusia severa, aunque en algunos casos sí existe una alteración en los potenciales auditivos realizados y se encuentran aún en seguimiento.

Palabras clave: citomegalovirus, infección, neonatos

Cytomegalovirus infection in neonates. Report of five cases Abstract

Cytomegalovirus infection has a high prevalence worldwide. Generally, congenital cytomegalovirus infection causes the most serious clinical features and the worst long-term sequelaes. The following is a reported series of five cases of cytomegalovirus infection that had previously occurred in our hospital in the last ten years. Two of them are postnatal cytomegalovirus infections and three congenital cytomegalovirus infections. Three patients have received treatment (in two cases for congenital infection and the other one in case of postnatal infection). Nowadays, no patient in our hospital has severe hearing loss, although in some cases the auditory evoked potentials are unclear and these patients are still under follow-up.

Key words: cytomegalovirus, infection, neonates

SOCIEDADES CANARIAS DE PEDIATRÍA

Introducción

La infección por citomegalovirus (CMV) tiene una alta prevalencia a nivel mundial. Se considera la infección viral más frecuente en la embarazada, el feto y el recién nacido[1,2]. La infección en la embarazada puede tener lugar tras una primoinfección, por reinfección o por reactivación, especialmente en los lugares con alta prevalencia de gestantes CMV-positivas[1]. La infección del feto o del recién nacido tendrá lugar de manera prenatal por transmisión vertical, en el canal del parto o de manera postnatal (a través de la lactancia materna, transfusión de hemoderivados o contacto con fluidos biológicos de personas infectadas). Es generalmente la infección congénita la que conlleva un mayor porcentaje de complicaciones y consecuencias a largo plazo, siendo una de las principales causas de retraso psicomotor y sordera neurosensorial. En cambio, la infección postnatal en recién nacidos a término inmunocompetentes habitualmente es poco sintomática[3,4].

Casos clínicos

Caso clínico 1

Recién nacida a término (39 semanas + 5 días), fruto de la primera gestación de una madre de 28 años de edad sin antecedentes de interés. En la semana 19 de la gestación se diagnostica una primoinfección materna por CMV (diagnóstico serológico) y se realiza, posteriormente, una amniocentesis para el análisis del líquido amniótico, en el que la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para CMV resulta negativa. En el curso de la gestación todos los controles ecográficos son normales. Parto eutócico. Al nacimiento, presenta un peso de 3665 gramos (percentil 86). Se realizan distintas pruebas complementarias entre las que destaca: serología frente a CMV (IgM negativa e IgG positiva), cultivo de orina para CMV positivo, PCR para CMV en líquido cefalorraquídeo (LCR) negativa, ecografía cerebral y cardíaca y fondo de ojo sin hallazgos patológicos. Ante la sospecha diagnóstica de infección por CMV congénita, se inicia tratamiento con ganciclovir endovenoso durante 21 días, permaneciendo asintomática en todo momento, con controles hematológicos normales. Al año de vida, en los potenciales evocados auditivos del tronco cerebral (PEATC) se observa hipoacusia de conducción bilateral leve. En los controles posteriores no se objetivan alteraciones. El desarrollo psicomotor es adecuado.

Caso clínico 2

Recién nacida a término (38 semanas) con crecimiento intrauterino restringido (CIR) tipo I. Es fruto de la primera gestación de una madre de 31 años de edad fumadora, sin otros antecedentes de interés. En el primer trimestre de la gestación se diagnostica de primoinfección materna por CMV (diagnóstico serológico) y se realiza, posteriormente, una amniocentesis, resultando la PCR para CMV en líquido amniótico positiva. La madre recibe tratamiento con valganciclovir durante la gestación que transcurre sin incidencias. En el curso del embarazo los controles ecográficos y la resonancia magnética fetal resultan normales. Parto eutócico. Al nacimiento, presenta un peso de 2360 gramos (percentil 5). Entre las pruebas complementarias realizadas destaca: cultivo de orina para CMV positivo, PCR para CMV en LCR positiva, cuantificación de CMV en sangre negativa, ecografía cerebral y fondo de ojo normales. Ante el diagnóstico de infección congénita por CMV asintomática y sin afectación sistémica, no se inicia tratamiento. Al año de vida, los potenciales evocados visuales (PEV) resultan normales. Los PEATC muestran una leve alteración en probable relación con el proceso de maduración cerebral. A los dos años, en los PEATC se observa una "discreta" hipoacusia neurosensorial coclear bilateral con un componente de conducción asociado en el oído derecho, sin objetivarse afectación clínica en este momento. Actualmente, la paciente tiene 30 meses de edad y continúa en seguimiento con un desarrollo psicomotor adecuado.

Caso clínico 3

Recién nacido pretérmino (29 semanas + 2 días), CIR tipo V. Es fruto de la cuarta gestación (dos éxitus fetales previos en la semana 29 y 31 respectivamente) de una madre de 31 años de edad con enfermedad hipertensiva previa al embarazo y trombofilia (déficit de proteína S y factor VIII) que estaba en tratamiento con heparina de bajo peso molecular. En los controles ecográficos durante el embarazo se

diagnostica de insuficiencia placentaria y CIR tipo V con ecografía doppler de la arteria uterina patológica. Parto mediante cesárea. Al nacimiento presenta un peso de 750 gramos (< percentil 5). Durante su ingreso presenta diversas morbilidades relacionadas con la prematuridad (membrana hialina, apneas, hemorragia intraventricular, hipoglucemia, anemia e ictericia) para lo que recibe el tratamiento indicado. El día 26 de vida presenta deterioro del estado general, con hipertransaminasemia, colestasis y plaquetopenia. Ante la sospecha de sepsis nosocomial, se realizan diversas pruebas complementarias. Se descarta infección bacteriana o fúngica y destacan los siguientes hallazgos: PCR para CMV en orina positiva, cultivo de orina para CMV negativo, serología frente a CMV (IgM e IgG positivas), PCR para CMV en leche materna positiva y PCR para CMV en la gota de sangre seca en papel de filtro negativa. Ante el diagnóstico de infección adquirida por CMV se inicia tratamiento con ganciclovir endovenoso durante cuatro semanas, presentando como complicación un aumento transitorio de las transaminasas. Posteriormente, evoluciona favorablemente, con mejoría clínica y analítica, siendo la PCR para CMV en orina negativa. En las ecografías cerebrales se objetiva hemorragia intraventricular grado III bilateral y ventriculomegalia, que se confirma en la resonancia magnética (RM) cerebral, sin objetivarse lesiones sugestivas de calcificaciones (figuras 1 y 2). En la inspección del fondo de ojo se observa retinopatía de la prematuridad y PEV normales. No supera la prueba de las otoemisiones acústicas y en los PEATC se objetiva alteración y mala configuración de las ondas, en probable relación con inmadurez cerebral. Al año de vida, en la RM cerebral de control se observaron los hallazgos ya descritos, los PEV resultaron normales y los PEATC mostraron una hipoacusia neurosensorial coclear bilateral leve, sin ninguna otra clínica asociada y una exploración neurológica normal en ese momento. A los dos años de vida, presenta un desarrollo psicomotor adecuado a la edad.

Caso clínico 4

Recién nacida pretérmino (28 semanas + 1 día), fruto de la tercera gestación (dos abortos previos en la semana 20 y 23 respectivamente) de una madre de 30 años de edad. Gestación lograda mediante fecundación *in vitro*, con controles ecográficos normales. Parto mediante cesárea. Al nacimiento presenta un peso de 1250 gramos (percentil 85). Durante su ingreso asocia morbilidades relacionadas con la prematuridad (membrana hialina, apneas, hemorragia intraventricular, hiperglucemia e ictericia) para lo que recibe el tratamiento indicado. A los 55 días de vida,

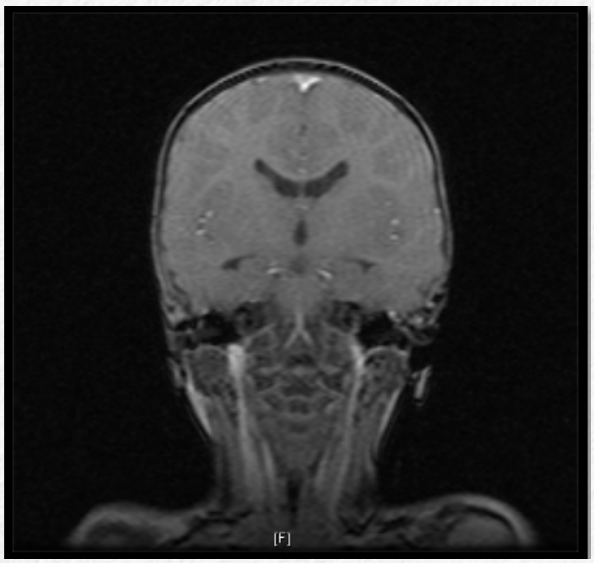


Figura 1. Corte longitudinal coronal de la RM cerebral del paciente del caso clínico 3. Se observa a ambos lados de los atrios ventriculares unas áreas nodulares puntiformes e hipointensas, correspondientes con áreas de sangrado

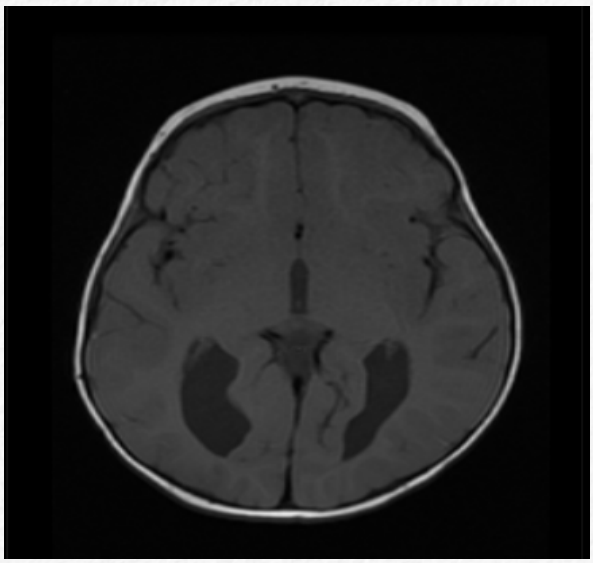


Figura 2. Corte transversal de la RM cerebral del paciente del caso clínico 3. Se observa ventriculomegalia localizada en las astas occipitales de ambos ventrículos laterales en relación con una hemorragia intraventricular grado III, con pérdida de volumen de la sustancia blanca adyacente

se objetiva colestasis sin hipertransaminasemia en un control analítico rutinario, por lo que se solicitan estudios en los que destacan: PCR para CMV en orina positiva, PCR para CMV en leche materna positiva y PCR en la gota de sangre seca en papel de filtro negativa. Ante el diagnóstico de infección adquirida por CMV y la ausencia de clínica sistémica grave, se decide no iniciar tratamiento antiviral. Posteriormente, ante la persistencia de los datos analíticos de colestasis se inicia tratamiento con ácido ursodesoxicólico. Evoluciona favorablemente, con normalización de los valores de bilirrubina. En las ecografías cerebrales se objetiva una hemorragia intraventricular izquierda de grado I, que se confirma en la RM cerebral, sin apreciarse lesiones sugestivas de calcificaciones. Tanto la inspección del fondo de ojo como los PEV resultan normales. Supera las otoemisiones acústicas y en los PEATC se objetiva una discreta alteración en la configuración de las ondas en el oído izquierdo, en probable relación con dismaduración cerebral, sin poder descartar organicidad. A los cuatro meses de vida presenta un desarrollo psicomotor adecuado a la edad y normalidad en los controles analíticos. Actualmente, la paciente tiene seis meses de vida y continúa en seguimiento.

Caso clínico 5

Recién nacida pretérmino (36 semanas), fruto de la cuarta gestación (dos abortos previos) de una madre de 20 años de edad con hipotiroidismo gestacional en tratamiento con levotiroxina. Gestación controlada y fisiológica, con controles ecográficos normales y resultado del exudado vaginorrectal desconocido sin antibioterapia intraparto. Al nacimiento presenta un peso de 2230 gramos (percentil 23) y es dada de alta a las 60 horas de vida con un control analítico y exploración física normales. A los 18 días de vida ingresa por estatus convulsivo y parada respiratoria. Se realizan diversas pruebas complementarias, diagnosticándose de meningitis por *Listeria monocytogenes* (PCR para *Listeria* en LCR positiva) y se inicia tratamiento antibiótico. Asimismo, destaca: PCR para CMV en orina positiva, PCR para CMV en LCR negativa y PCR en la gota de sangre seca en papel de filtro positiva, diagnosticándose de infección congénita por CMV. Se decide iniciar tratamiento con ganciclovir endovenoso durante tres semanas, sin aparición de complicaciones derivadas de éste. En la RM cerebral se objetivan datos compatibles con meningo-ventriculitis piógena asociada a trombosis parcial de los senos longitudinal superior y recto, sin visualizarse lesiones sugestivas de calcificaciones, motivo por el que se inicia anticoagulación con enoxaparina. Evoluciona favorablemente, lograndose el control de las crisis convulsivas, con mejoría clínica y analítica, así como la negativización de la PCR para CMV en orina y para *Listeria* en LCR. Los PEV resultan normales y en los PEATC se observa mala configuración de las ondas, pero con valores dentro de los límites de la normalidad. A los tres meses de vida se realiza RM cerebral de control donde se objetiva hidrocefalia no comunicante por estenosis del acueducto de Silvio sin datos de hipertensión intracraneal, por lo que se realiza intervención quirúrgica para colocación de una válvula de derivación ventriculoperitoneal que transcurre sin incidencias. A los cuatro meses de vida presenta afectación del desarrollo psicomotor. Así, no logra el sostén cefálico, presenta limitación de la mirada hacia arriba, la actividad espontánea está disminuida, el tono muscular aumentado a la movilización pasiva e hiperreflexia sin clonus. Actualmente, la paciente tiene 10 meses de edad y continúa en seguimiento.

Discusión

El CMV es la causa de infección congénita más frecuente en los países desarrollados. Su prevalencia en Europa oscila entre un 0.3 y un 0.6%[1]. Es habitual que la infección congénita se produzca tras una primoinfección materna, que tiene lugar entre el 1 y el 4% de las gestantes, siendo en este caso la probabilidad de infección fetal del 40%[1]. De estos, un 10% presenta sintomatología al nacimiento y será aproximadamente la mitad de ellos los que desarrollen secuelas permanentes[1,3], especialmente, sordera y retraso psicomotor. De los asintomáticos al nacimiento, un 13% desarrollarán secuelas posteriores[1].

El diagnóstico de la primoinfección materna es serológico. En el feto se realiza la PCR para CMV en líquido amniótico mediante amniocentesis, tras la semana 21; en el recién nacido: son de elección el cultivo del virus en *shell vial* o la identificación del genoma viral mediante PCR en orina en una muestra reco-

gida las dos primeras semanas de vida. Es posible la realización de un diagnóstico retrospectivo mediante PCR para CMV en gota de sangre seca del papel de filtro (*Guthrie card*) que se emplea para la realización del cribado metabólico. Otras pruebas diagnósticas son la PCR para CMV en LCR y la serología.

El tratamiento se realiza con ganciclovir endovenoso durante seis semanas o su profármaco, el valganciclovir oral[5]. Las indicaciones de tratamiento son concretas: afectación neurológica grave y afectación órgano específica, especialmente, si hay daño multisistémico. En los casos con sintomatología leve el tratamiento es controvertido, aunque los expertos recomiendan iniciar el tratamiento[3], ya que el riesgo neurológico parece similar al de los niños con afectación neurológica inicial[1,3]. El tratamiento tiene como principal objetivo mejorar o impedir el desarrollo de hipoacusia neurosensorial, pues no existe evidencia de mejoría sobre el pronóstico neurológico[1,5].

Con respecto a la infección adquirida o postnatal por CMV, la transmisión a través de la leche materna es la principal fuente de infección, ya que existe una alta proporción de mujeres CMV-positivas que excretan el virus en la leche[2,4]. Generalmente, la infección en recién nacidos a término es poco sintomática, ya que suele estar causada por una reactivación del virus en la madre y, por consiguiente, el niño nace con anticuerpos protectores. Sin embargo, en prematuros puede ocasionar patología grave (hepatitis, neutropenia, trombocitopenia, sepsis, neumonitis o enteritis) ya que suelen tener títulos de anticuerpos maternos menores. Es por ello que se valora en los pacientes nacidos pretérmino la congelación de la leche materna, ya que disminuye el riesgo de transmisión de CMV [2,4,6].

El diagnóstico en este caso se basa en la detección del virus en orina coincidiendo con el inicio de la clínica.

La infección adquirida o postnatal suele resolverse espontáneamente, por lo que se reservará el tratamiento antiviral para los casos graves[4]. Además, a diferencia de la infección congénita, no parece asociarse a sordera ni a alteraciones en el neurodesarrollo a largo plazo[3,4].

Entre los casos expuestos de infección por CMV tratados en nuestro hospital hemos observado una distinta afectación clínica y manejo, en función de la severidad clínica en cada momento. Del total de pacientes afectos, tres corresponden a infecciones congénitas y dos, a infecciones adquiridas. Recibieron tratamiento antiviral específico tres de los pacientes: dos por infección congénita y uno por infección postnatal. De momento, ningún paciente presenta hipoacusia severa, aunque en algunos de ellos existe una alteración en los potenciales auditivos realizados y se encuentran aún en seguimiento.

Bibliografía

1. Baquero-Artigao F y Grupo de estudio de la infección congénita por citomegalovirus de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica. Documento de consenso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica sobre el diagnóstico y el tratamiento de la infección congénita por citomegalovirus. An Pediatr (Barc) 2009; 71:535-547
2. Figueras J, Botet F, Álvarez E. Infecciones por citomegalovirus en el periodo neonatal. An Pediatr Contin 2012; 10:305-312
3. Ferreira E, Martínez M, Gómez F, Cabrera M. Recién nacido de madre con patología infecciosa. En: Guerrero-Fernández J, Cartón AJ, Barreda AC, Menéndez JJ, Ruiz JA, eds. Manual de Diagnóstico y Terapéutica en Pediatría. 6ª ed. Madrid: Panamericana; 2018, pp. 1815-1836
4. Alarcón A, Baquero-Artigao F, Grupo de Estudio de la infección por citomegalovirus de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica. Revisión y recomendaciones sobre la prevención, diagnóstico y tratamiento de la infección posnatal por citomegalovirus. An Pediatr (Barc) 2011; 74:52.e1-52.e13
5. Demmler-Harrison GJ. Congenital cytomegalovirus infection: clinical features and diagnosis. En: Edwards MS, Weisman LE, eds. UpToDate. Waltham, Mass. UpToDate, 2020. https://www.uptodate.com/contents/congenital-cytomegalovirus-infection-clinical-features-and diagnosis?search=cmv%20diagnosis%20and%20treatmen&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2. Consultado el 10 de abril de 2020.
6. Álvarez E, Figueras J, Botet F, Marcos MA, Pérez JM. Cribado de la infección por citomegalovirus en recién nacidos de muy bajo peso. An Pediatr (Barc) 2013; 79:3-9.

SOCIEDADES CANARIAS DE

Diagnóstico por la imagen de la patología de la mama en pediatría

Víctor Pérez Candela *, Cristina Pérez Bello **
Radiólogo Pediátrico* Hospital San Roque, Las Palmas de Gran Canaria
Graduada en Enfermería ** Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil, Las Palmas de Gran Canaria

Resumen

La ecografía es la modalidad de imagen de elección para estudiar la patología de la mama en pediatría, ya sea en la evaluación y caracterización de masas, la mayoría de las cuales son benignas, como los quistes y los fibroadenomas, una telarquia prematura, un proceso inflamatorio o una ginecomastia en niños. Describimos la técnica de la ecografía mamaria y los hallazgos normales, así como los hallazgos clínicos, el desarrollo mamario normal, las variaciones normales y las anomalías.

Palabras clave: mama, ecografía, telarquia, fibroadenomas niñas, ginecomastia niños

Abstract

Ultrasonogphy (US) is the imaging modality of choice in the evaluation and characterization of breast mases in children. Most masses represent either normal breast tissue, cysts or fibroadenomas. Premature thelarche, inflammatory lesions, gynecomastia in male patients. In this article we review the technique of breast sonography, the normal breast development, the normal variations and

Keywords: breast, ultrasound, telarquia, girls, ginecomastia, boys

Introducción

El espectro de las lesiones de la mama en niñas y adolescentes varía mucho de las de los adultos, siendo la mayoría benignas. Una masa en una niña o en un niño puede ser normal o por un desarrollo anormal. Otras causas son infecciones, trauma o formación de quistes. Después del comienzo de la pubertad, la mayoría de los casos de masas mamarias es por fibroadenomas benignos en niñas y ginecomastia en niños. Las lesiones malignas más comunes son metástasis y habitualmente se asocian con una enfermedad generalizada[1].

El descubrimiento de una masa mamaria en niños y adolescentes crea una gran preocupación en los padres y en los Pediatras debido a la alta prevalencia del cáncer de mama en la población adulta. El Estudio inicial de imagen se realiza con ecografía, dada su ausencia de radiación ionizante en una población más susceptible y su mayor sensibilidad en el tejido fibroglandular más denso en las adolescentes[2].

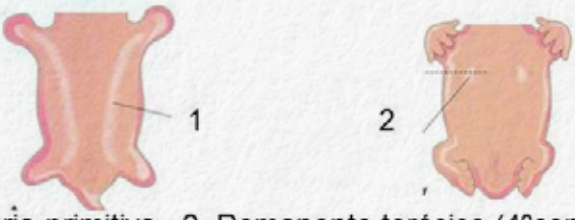
Anatomía y desarrollo normal de la mama

La imagen ecográfica de la mama varía con la edad. Las mamas en las niñas tienen dos estadios del desarrollo. El primero ocurre durante la 6ª semana de la vida embrionaria, tanto en las niñas como en los niños, regulados por factores hormonales y de crecimiento. Comienza el desarrollo mamario a partir del ectodermo cuando células epidérmicas se invaginan hacia la parte profunda del mesénquima, formando unos engrosamientos o crestas mamarias primitivas (línea láctea) a lo largo de las paredes anterolaterales del cuerpo, desde las regiones axilares hasta las regiones inguinales. Normalmente las partes craneal y caudal involucionan, quedando solamente la porción torácica a nivel del 4º espacio intercostal, para desarrollar las mamas. Los primordios mamarios que persisten en la región torácica penetran en el mesénquima subyacente y dan origen a varios primordios secundarios que se convierten en los conductos galactóforos y sus ramas. Se canalizan al final de la vida prenatal. El tejido conectivo fibroso y la grasa de la glándula mamaria se originan en el mesénquima circundante. Los conductos galactóforos forman los conductillos y los alveolos. Solo los conductos principales se encuentran en el nacimiento y la

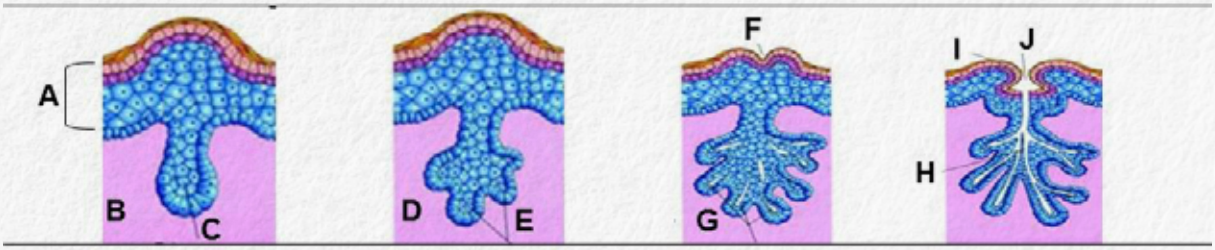
glándula no se desarrolla hasta la pubertad. Durante la última etapa del período fetal, la epidermis, donde se originó la glándula, se deprime y forma una fosita mamaria superficial a la que confluyen los conductos galactóforos. El pezón se forma durante el período perinatal debido a la proliferación del mesénquima debajo de la areola (área circular de piel que rodea al pezón) en la zona de la fosita mamaria. El pezón a menudo está hundido y poco formado durante la lactancia. Las glándulas mamarias tanto en las niñas como en los niños recién nacidos a menudo están agrandadas y pueden secretar leche (leche de brujas) o calostro, como consecuencia de que las hormonas maternas pasan a la circulación fetal a través de la placenta (figura1)[3].

En las niñas la segunda fase o estadio del desarrollo mamario empieza en la pubertad. El comienzo del desarrollo mamario de la pubertad se llama telarquia, que normalmente ocurre después de los 8-9 años y antes de los 13 años. Bajo la influencia del estrógeno, progesterona y otras hormonas, los conductos empiezan a elongarse y ramificarse, destacándose la diferenciación lobular y el desarrollo de las unidades ducto-lobulares terminales. Desde el punto de vista clínico, el desarrollo de la mama puberal se divide en cinco fases, llamadas estadios de Tanner (figura 2). En el estadio I la ecografía muestra tejido retroareolar

Fig.1 Desarrollo embriológico de la mama

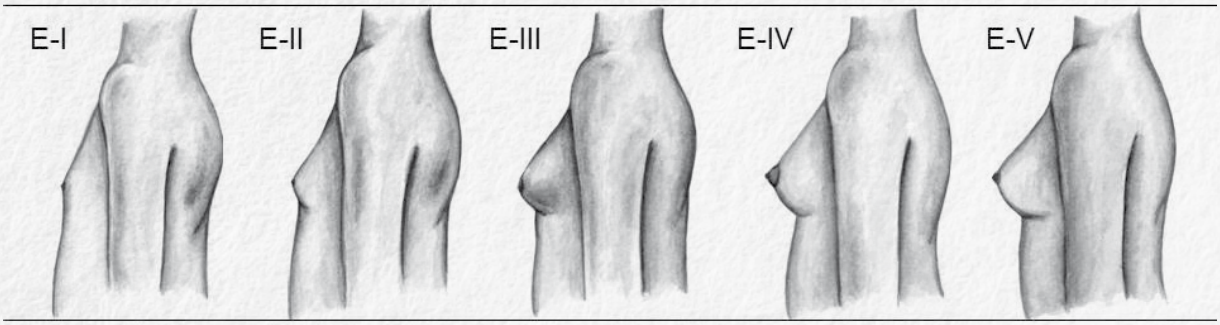


1. Cresta mamaria primitiva . 2. Remanente torácico (4ºespacio intercostal)



A. Epidermis. **B**.Mesénquima. **C**. Primordio primitivo. **D**. Dermis. **E**. Primordio secundario. **F**. Fosita mamaria. **G**. Glándula mamaria. **H**. Conductos galactóforos. **I**. Areola. **J**.Pezón hundido

Fig.2 Estadios de Tanner del desarrollo mamario



E-I Preadolescente, se eleva el pezón. **E-II** Se desarrolla la yema o brote mamario. El tejido mamario y el pezón están en el mismo montículo de tejido. **E-III** El montículo único aumenta. **E-IV** Se desarrolla un segundo montículo con el pezón y la areola se proyectan por encima del tejido mamario. **E-V** Regresa la areola para formar un contorno liso con el resto del tejido mamario.

hiperecoico. En el estadio II se forma la yema mamaria y la ecografía muestra un nodulo retroareolar hiperecoico con pequeñas estructuras tubulares hipoecoicas ramificadas que representan ductus. El E-III se caracteriza clínicamente por un aumento y elevación del tejido mamario, mostrando la ecografía un nódulo subareolar hipoecoico con ductus lineares. Hay más tejido glandular ecogénico extendiéndose fuera del área retroareolar. En el E-IV hay más tejido fibrograso y glandular y el E-V es la mama madura compuesta de una malla de tejido conectivo fibroso (ligamentos de Cooper) que proporciona soporte para el tejido graso y elementos glandulares (acinos) (figura 3)[4].

Anomalías del desarrollo mamario

Anomalías congénitas del desarrollo mamario y pezones

- *Politelia:* pezones supernumerarios a lo largo de la línea láctea, suele ser unilateral
- *Polimastia:* presencia de más de dos mamas, es menos frecuente que la polimastia
- *Amastia:* ausencia de mamas, es raro y puede asociarse con el síndrome de

Fig.3 Estadios de Tanner ecográficos

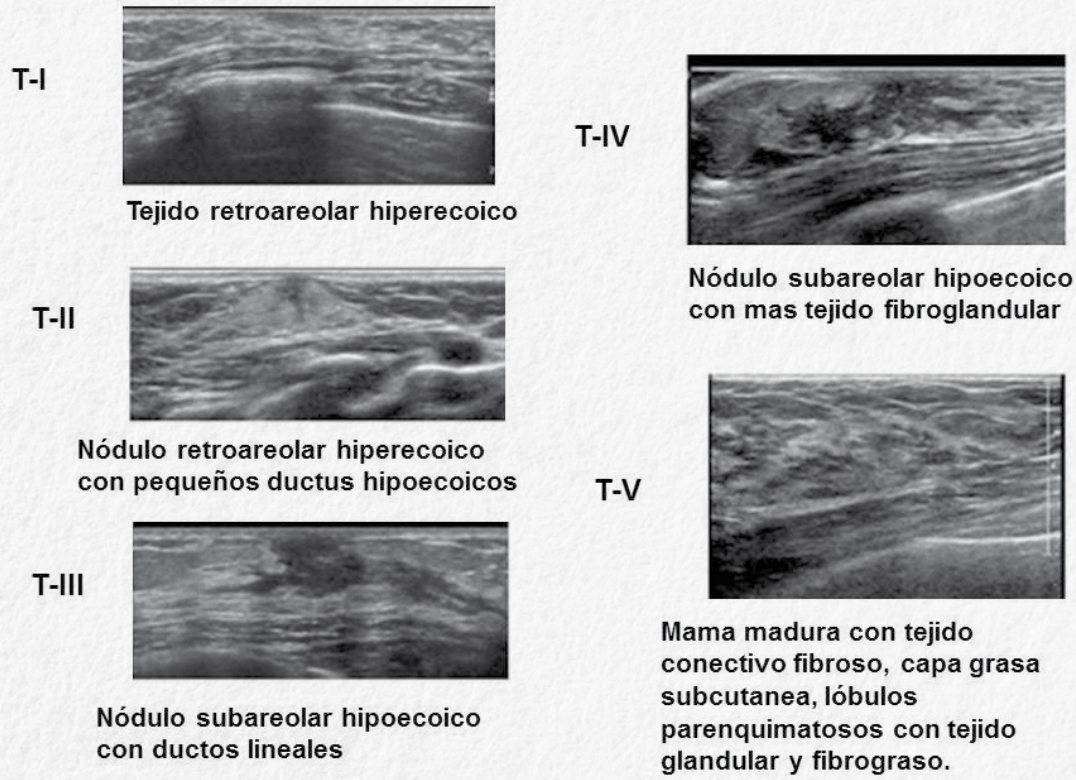
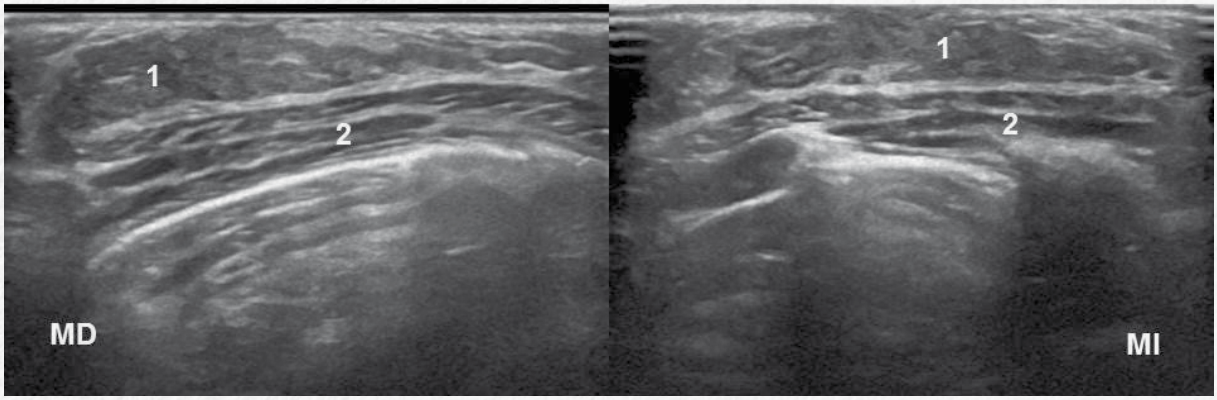


Fig.4 Telarquia prematura



Niña de 15 meses con telarquia precoz.
Ecografía: (1) Yema mamaria hipoecoica asimétrica en ambas áreas subareolares (2) Músculo pectoral. Estadio III de Tanner

Poland (agenesia del músculo pectoral), tejido mamario accesorio, habitualmente en la axila, aunque puede encontrarse tan caudal como en la vulva[5]

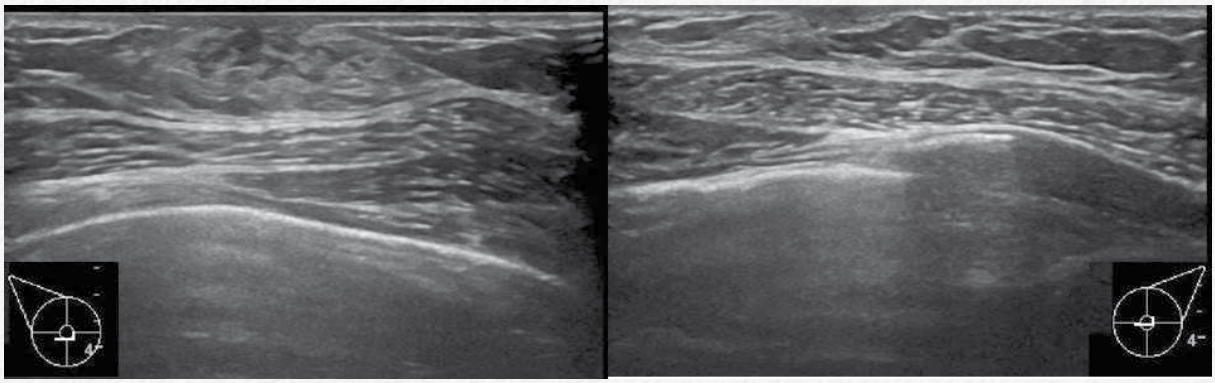
Telarquia prematura

La telarquia prematura es el desarrollo mamario en las niñas antes de los ocho años, puede ser asimétrica o unilateral y puede simular una masa. Puede ser un hecho aislado o ser parte de una pubertad precoz. La telarquia prematura aislada generalmente ocurre en niñas entre uno y tres años y no es progresiva. Solo se requiere seguimiento. Sin embargo si el paciente tiene evidencia clínica de otras formas de maduración sexual como la existencia de vello axilar o púbico o hemorragia vaginal, debe determinarse la edad ósea y realizar una ecografía pélvica para valorar la maduración del útero y ovarios. En las lesiones productoras de estrógenos hay que valorar también las glándulas adrenales (figura 4).

Ginecomastia

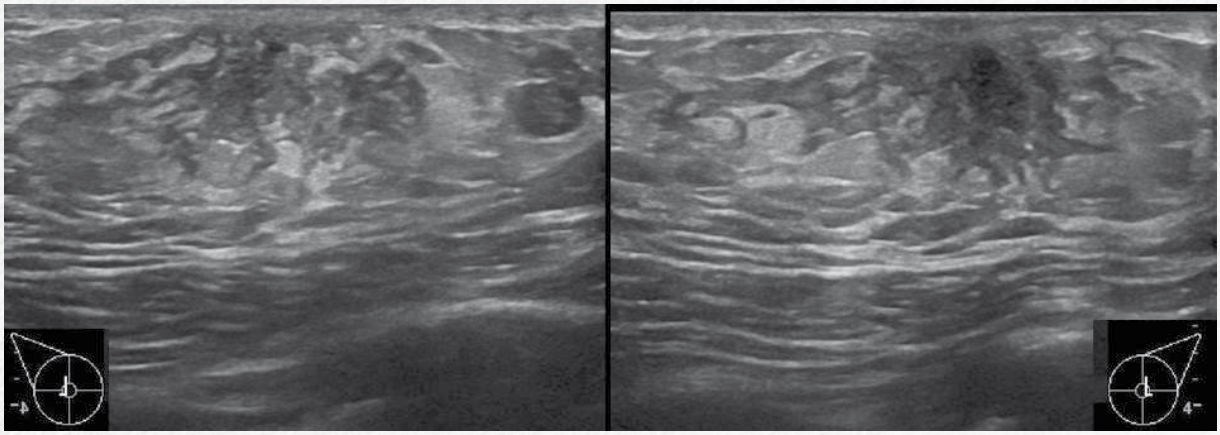
Es el desarrollo excesivo de la mama masculina y se manifiesta por sensibilidad y nódulo subareolar. En los niños la ginecomastia ocurre a menudo en el periodo neonatal y en la pubertad. En el neonato el aumento bilateral de las mamas es común por la influencia de las hormonas maternas. En la pubertad gran parte de los niños tienen algún grado de aumento mamario con un pico en los 13-14 años y habitualmente se resuelve en dos años. Puede ser uni o bilateral. La etiología es por un imbalance entre estrógenos y testosterona. Un exceso de grasa corporal aumenta la conversión de testosterona en estrógenos. Otras causas son un tumor testicular, un síndrome de Klinefelter y drogas como esteroides anabolizantes, corticoides, cimetidina, marihuana, antidepresivos tricíclicos (figuras 5 y 6)[6].

Fig.5 Ginecomastia unilateral



Niño de 8 años con ginecomastia, desarrollo asimétricode tejido mamario, más acusado en el lado derecho

Fig.6 Ginecomastia bilateral



Niño de 18 años consumidor de anabolizantes y fumador de marihuana desde los 13´ años. Estudio ecogr´áfico, que muestra desrrollo mamario bilateral

Hipertrofia juvenil

Conocida también como hipertrofia virginal o macromastia, es un aumento excesivo de las mamas femeninas que ocurre en un periodo relativamente corto de semanas o meses, que suele empezar después de la menarquía. Puede ser simétrica o asimétrica (figura 7). A menudo, las pacientes son sintomáticas pero hay que evitar la cirugía y generalmente se tratan con antiestrógenos como tamoxifeno. Después del crecimiento puede realizarse una reducción de mama[7].

Ecografía mamaria

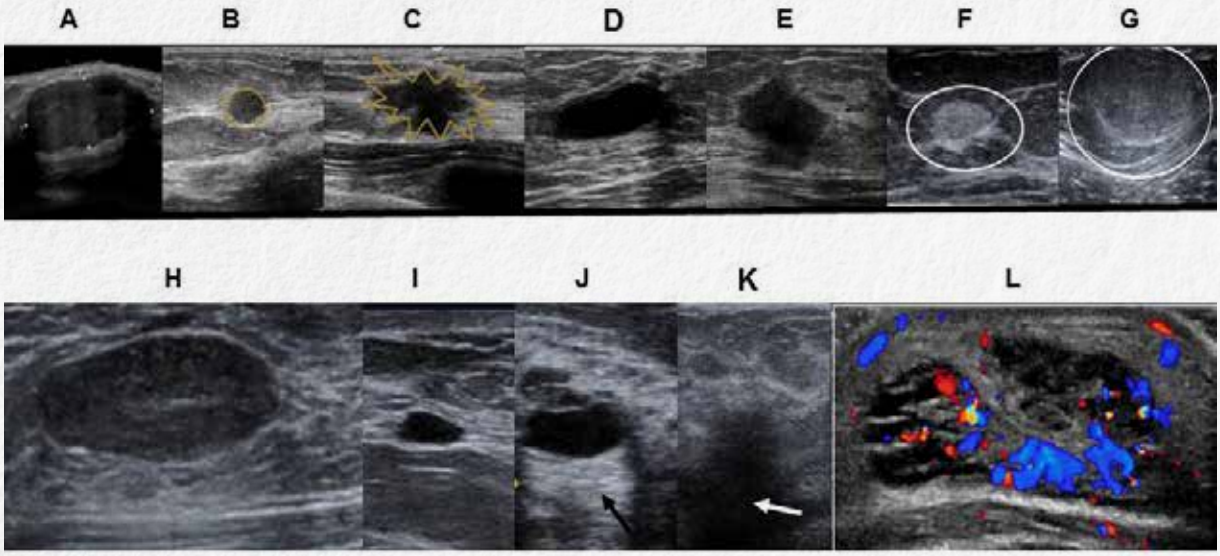
Se requiere un transductor lineal de alta resolución, en tiempo real y alta frecuencia (7.0-15.0 MHz) que permite detectar nódulos tan pequeños como 2-4 mm de diámetro. Debe optimizarse la ganancia para permitir diferenciar una masa rellena de líquido de una masa sólida, porque una ganancia baja impide identificar ecos de bajo nivel en una masa sólida y una ganancia alta puede producir artefactos con ecos en una masa quística. En algunos casos la aplicación del *Doppler* aumenta la especi-

Fig.7 Hipertrofia juvenil (asimetría mamaria)



Niña de 15 años con desarrollo asimétrico de las mamas

Fig.8 Características ecográficas de las masas mamarias



A Forma ovalada. **B** Forma redonda. **C** Forma irregular. **D** Anecoica. **E** Hipoecoica. **F** Hiperecoica. **G** Isoecoica. **H** Orientación paralela. **I** Lesión sin realce posterior. **J** Lesión con realce posterior (flecha). **K** Lesión con sombra acústica posterior (flecha) **L** Lesión con flujo sanguíneo en su interior (Doppler).

ficidad diagnóstica. La presencia de flujo interno apoya el diagnóstico de una masa sólida o un quiste complicado, mientras que la ausencia de flujo favorece un quiste simple.

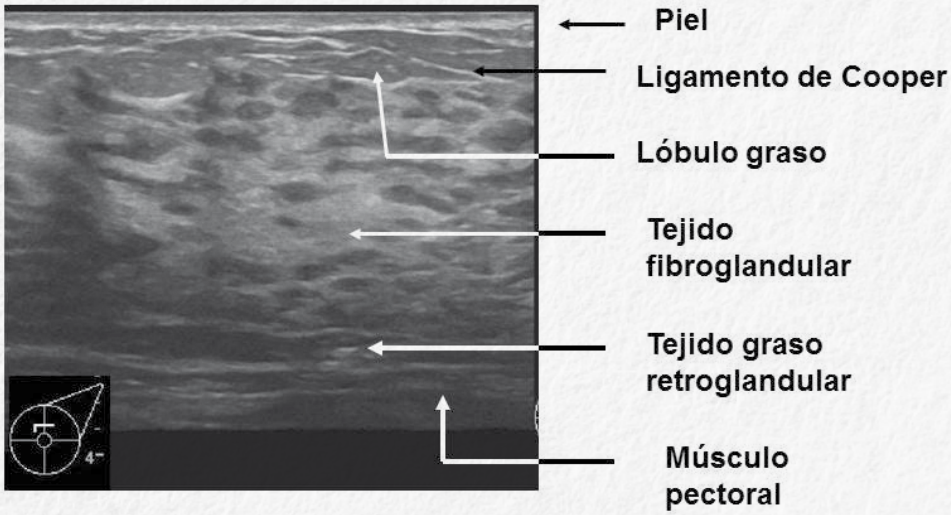
La apariencia ecográfica de la mama durante el desarrollo puberal o estadios de Tanner se muestra en la figura 3.

La indicación clínica más frecuente de una ecografía mamaria es una masa palpable, que puede deberse a un desarrollo normal o anormal en niñas y niños así como una infección, trauma y tumor. La telarquia suele ser asimétrica o unilateral y puede confundirse con una masa[8].

Para caracterizar una masa hay que evaluar la forma, la orientación, los contornos, la textura ecográfica, el realce acústico y los efectos sobre los tejidos de alrededor. Respecto a la forma las masas pueden ser redondas, ovales o irregulares. Los quistes suelen ser redondos, los fibroadenomas ovalados y las lesiones traumáticas, inflamatorias o malignas, irregulares. Con respecto a la orientación se refiere a la posición de la masa con referencia a la superficie de la piel, es decir paralela o no paralela. Los fibroadenomas tienen una orientación paralela, mientras que los quistes y las lesiones traumáticas, inflamatorias o malignas no, con un diámetro anteroposterior mayor que el transverso. En cuanto a los contornos pueden ser lisos o irregulares y bien definidos o indistintos. Los quistes y fibroadenomas tienen contornos lisos y bien definidos, las lesiones traumáticas, inflamatorias y malignas muestran contornos mal definidos e irregulares. La ecotextura se refiere a la ecogenicidad de la matriz de la lesión en relación al tejido de alrededor, la cual puede ser anecoica, hipoecoica, hiperecoica o isoecoica. Las anecoicas suelen ser quísticas, las hipoecoicas benignas, inflamatorias o malignas y las hiperecoicas suelen ser benignas, indicando la ecogenicidad la presencia de sangre, grasa o tejido fibroso. El realce acústico posterior es característico de quiste. Los fibroadenomas pueden mostrar algo de realce acústico. Los efectos sobre el tejido de alrededor incluyen edema, engrosamiento de la piel y distorsión de los vasos normales. Las lesiones benignas no distorsionan las estructuras (figura 8).

Una vez seleccionada una imagen, para identificar el lado anatómico, los equipos disponen de una serie de iconos, en los que se marca la localización, que en el caso de la mama, se sigue la rotación horaria del reloj, a las 12, a las 3, etc. La imagen normal de la mama madura muestra la piel como una estructura lineal hiperecoica, debajo de la cual se sitúan los lóbulos grasos que aparecen hipoecoicos, separados los ligamentos de Cooper, que son estructuras lineares hiperecoicas que se dirigen desde la piel al interior del tejido fibroglandular. Posteriormente, está situado el tejido graso retromamario y debajo del mismo aparece el músculo pectoral (figura 9).

Fig.9 Ecografía normal de la mama madura



Niña de 17 años, corte transversal de mamaa izquierda a las 12 horas

En los cortes transversales de las costillas en las regiones mamarias, la porción condral o anterior se visualiza como nódulos ovalados hipoecoicos que pueden confundirse con lesiones mamarias, pero al mover el transductor a la zona ósea de la costilla, se muestra como imágenes lineales hiperecoicas con sombra acústica posterior como corresponde a las estructuras óseas, además se distinguen por estar situados por debajo del músculo pectoral (figura 10).

Causas de aumento mamario en recién nacidos/as

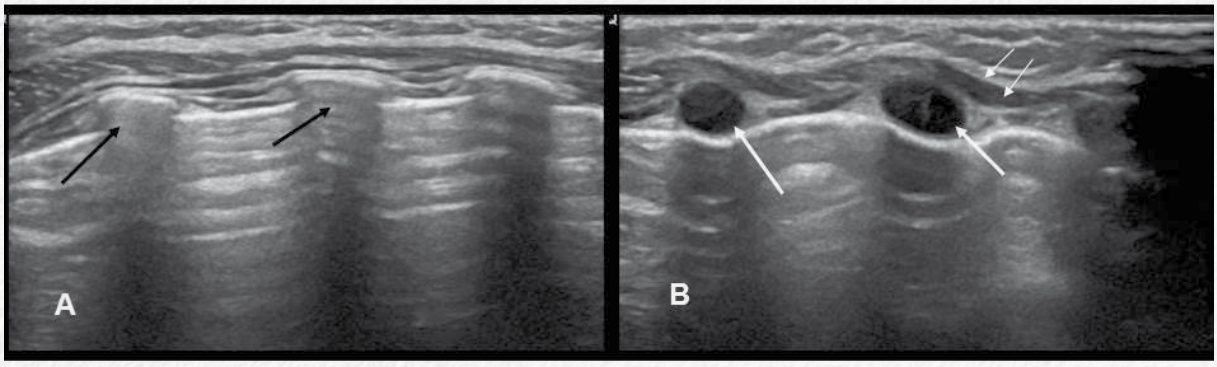
En la recién nacida y primera infancia las causas pueden ser: fisiológicas, una celulitis, una mastitis, un absceso y un galactocele.

Fisiológicas. Un 70% de las recién nacidas pueden tener un aumento mamario y un 5% pueden tener secreción láctea, porque la caída en la circulación materna de los estrógenos en el neonato después del nacimiento causa un aumento en la prolactina neonatal que aumenta el tamaño mamario. La presentación clínica es un aumento mamario sin cambios en la piel. El tratamiento es la observación, porque a veces puede añadirse una mastitis[9].

Celulitis. Es la infección o inflamación del tejido subcutáneo subyacente de la mama. Es muy rara y se produce por una infección bacteriana por una laceración en la piel, a veces por una higiene pobre. La presentación clínica es una induración y calor en la piel y tejido subyacente. El tratamiento es sintomático, con compresas frías y antibióticos. Puede complicarse con una mastitis o formarse un absceso.

Mastitis. Es una infección o inflamación de los lóbulos mamarios. Habitualmente ocurre antes de los dos meses de edad, más frecuente en las niñas que en los niños por la mayor duración de la hipertrofia mamaria fisiológica. La infección está causada por el estafilococo dorado, diseminado de la piel o patógenos de la membrana mucosa a través del pezón al tejido mamario. La diseminación hematógena es menos probable. La presentación clínica es fiebre, eritema e induración de la mama y a veces

Fig.10 Seudonódulos en región mamaria



A. Imagen de costillas (flecha negra) con la sobra acústica posterior

B. Imagen de cartílagos costales (flechas blancas) en corte transversal, simulan nódulos hipoecoicos, pero estan situados por debajo del músculo pectoral (par de flechas blancas delgadas)

descarga purulenta por el pezón. Se acompaña de síntomas generales que incluyen irritabilidad, pérdida del apetito y dificultad para dormir. El tratamiento es el antibiótico específico del patógeno. El pronóstico es bueno aunque existe la posibilidad de recurrencia y asimetría mamaria.

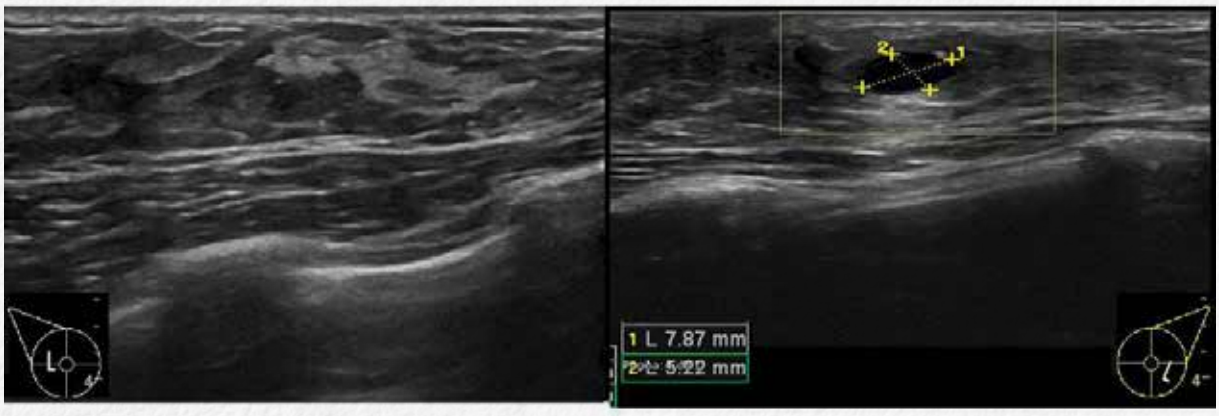
Absceso. Colección de bacterias y pus con cambios inflamatorios adyacentes. Producido por diseminación a través de la piel de patógenos a través del pezón al tejido mamario. La diseminación hematógena es menos probable. La presentación clínica es fiebre, eritema e induración de la mama junto con fluctuación, habitualmente es unilateral. El tratamiento es con antibióticos específicos del patógeno y puede ser necesario el drenaje del absceso a menos que drene activamente. El pronóstico es bueno, aunque existe la posibilidad de recurrencia y asimetría mamaria.

Galactocele. Estructura quística que contiene leche dentro de la glándula mamaria. Es muy raro. Se produce por bloqueo de un conducto que contiene leche. Puede añadirse inflamación de la mama subyacente, aunque habitualmente es indoloro. Normalmente no requiere tratamiento a menos que sea muy grande o sintomático, habría que aspirarlo junto con antibióticos concurrentes. El pronóstico es bueno. Puede ocurrir una infección secundaria[10].

Causas de masas mamarias en niñas/os

Lesiones quísticas. Los quistes mamarios pueden ser únicos o múltiples y simples o complejos. Son secundarios a la dilatación de los lobulillos acinares, como resultado de la obstrucción del conducto o a una alteración del balance entre secreción y reabsorción. Suelen localizarse en la región retroareolar, miden entre 1-5 cm de diámetro. En el estudio ecográfico son redondeados u ovalados, de contornos bien delimitados, anecoicos o con refuerzos posteriores y sombras laterales (figura 11). La ectasia ductal puede verse en casos raros, generalmente se afectan los conductos retroareolares y se manifiesta por secreción sanguinolenta por el pezón, otras veces por masa palpable causada por inflamación secundaria.

Fig.11 Nódulo quístico mama izquierda



Niña de 13 años, se palpa un nódulo, movil, periareolar externo en la mama izquierda. El estudio ecográfico muestra un nódulo anecoico con refuerzo posterior (flecha) que mide 7.8 x 5.2 mm, que corresponde a un quiste

Las mastitis y los abscesos pueden ocurrir en adolescentes de ambos sexos. La causa subyacente puede ser una obstrucción o ectasia de un conducto mamario, una lesión del pezón por un *piercing* o estado de inmunosupresión. Los pacientes presentan fiebre, induración y eritema. El germen más frecuente es el *Estafilococo aureus*. En la ecografía se muestra una masa compleja con pared engrosada y en el *Doppler* flujo en la periferia. Puede utilizarse la ecografía para la aspiración del absceso[11].

Los galactoceles se desarrollan en mujeres lactantes, pero pueden aparecer en la infancia y en niños mayores sin endocrinopatía. Aparecen como masas no dolorosas, La imagen ecográfica depende de la proporción de grasa y agua contenida en el líquido. El componente acuoso es hipoecoico y el graso hiperecoico, por lo que simulan quistes complejos.

Los hematomas resultan por trauma deportivo o iatrogenia. En la ecografía aparecen como masas quísticas complejas con unas ecogenicidad interna que varía con la edad del hematoma. Los agudos son hiperecoicos y se hacen más anecoicos hasta su resolución[12].

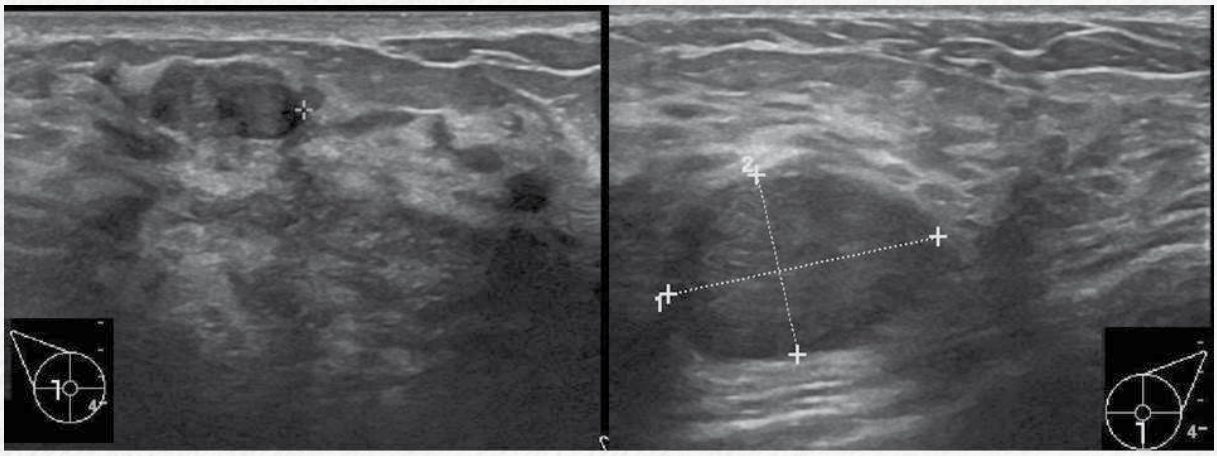
Masas benignas. El fibroadenoma es un tumor fibroepitelial benigno, más frecuente en niñas menores de 20 años, con un pico entre los 15-17 años. La mayoría presentan un crecimiento lento, indoloro que causa asimetría mamaria. A la exploración física es una masa bien delimitada, móvil, localizada generalmente en cuadrantes superoexternos, sensibles a los estrógenos y pueden crecer más rápidamente en el embarazo pero no varían de tamaño en el ciclo menstrual (figura 12). Una variante es el fibroadenoma juvenil que crece rápidamente, con un tamaño entre 5-10 cm se llama fibroadenoma gigante. Ecograficamente, se trata de una masa oval o redonda, bien delimitada, hipoecoico, orientación paralela a la piel, pueden tener algo de vascularización central[13].

Masas malignas. Excepcionalmente raras en pediatría, el cáncer primario de mama tiene una prevalencia de 0.03 casos/100.000 niñas menores de 20 años. Como factor de riesgo está el antecedente de radiación en tórax. El tumor *phyllodes* puede recidivar tras la extirpación quirúrgica, pero lo hace localmente no de forma generalizada. Más frecuentes son las metástasis en enfermedad hematológica diseminada como un linfoma/leucemia, un rabdomiosarcoma o un neuroblastoma. Se manifiestan como masas múltiples, bilaterales. Cualquier lesión mamaria en presencia de un cáncer conocido, debe hacer sospechar una metástasis.

Comentarios y conclusiones

El estudio de la patología de la mama en pediatría difiere de la del adulto. La mayo-

Fig.12 Fibroadenomas



Niña de 17 años con nódulo móvil, sólido a nivel de la 9 horas en la mama derecha y otro nódulo similar caracterísicas a las 6 horas en la mama izquierda

ría de las masas son benignas, bien relacionadas con el desarrollo mamario o procesos neoplásicos benignos. No se debe realizar biopsias en las mamas en desarrollo porque pueden dañarlas.

Es importante conocer el desarrollo embriológico normal para entender las anomalías del mismo. Desde el punto de vista clínico los estadios de Tanner del desarrollo mamario indican la evolución normal.
Los estudios de imagen para el estudio de la mama como son la mamografía, la ecografía y resonancia magnética, en la mama pediátrica no se usa la mamografía debido a la existencia de radiación ionizante, además la alta densidad de la mama pediátrica hace que sea poco analizable. La resonancia magnética puede ser útil en la evaluación de lesiones grandes y profundas así como en la evaluación preoperatoria. La ecografía es la modalidad de primera línea, por la ausencia de radiación, el permitir la diferenciación entre lesiones sólidas de quísticas y mediante la aplicación *Doppler* se puede conocer la existencia de flujo, ya sea en el interior o en la periferia de las lesiones.

Entre los hallazgos patológicos benignos, las lesiones quísticas pueden ser, quistes, una ectasia ductal, una mastitis, un absceso, un hematoma, un galactocele y las lesiones sólidas los fibroadenomas. Los hallazgos malignos, aunque muy raros pueden ser un tumor *phyllodes*, un carcinoma primario y sobre todo metástasis bien de un linfoma/leucemia, rabdomiosarcoma o neuroblastoma. Como factores de riesgo están la radiación en el área del tórax por una tumoración previa.

En los niños adolescentes la ginecomastia es la lesión más frecuente. El consumo de marihuana entre los jóvenes puede convertirse en un futuro en la causa más frecuente del desarrollo mamario.

Bibliografía

1. Chung EM, Cube R, Hall GJ, Gonzalez C, Stocker JT, Glassman LM. Breast masses in children and adolescents: Radiologic-pathologic correlation. Radiographics 2009; 29:907-931
2. García CJ, Espinoza A, Dinamarca V, Navarro O, Daneman A, García H et al. Breast US in children and adolescents. Radiographics 2000; 20:1605-1612
3. Weinstein SP, Conant EF, Orel SG, Zuckerman JA, Bellah R. Spectrum of US findings in pediatric and adolescent patients with palpable breast masses. Radiographics 2000; 20:1613-1621
4. Welch ST, Babcock DS, Ballard ET. Sonography of pediatric male breast masses: gynecomastia and beyond. Pediatr Radiol 2004; 34:952-957
5. Kaneda HJ, Mack J, Kasales CJ, Schetter S. Pediatric and adolescent breast masses: A review of pathophysiology, imaging, diagnosis and treatment. AJR 2013; 200:W204-212
6. Vade A, Lafita VS, Ward KA, Lim-Dunham JE, Bova D. Role of breast sonography in imaging of adolescents with palpable solid breast masses. AJR 2008;191:659-663
7. Chung E, Siegel MJ. Breast. En: Pediatric sonography, 4ª ed. Marilyn J. Siegel, eds. Lippincott: Williams & Wilkins 2011
8. MacKintosh C, González V, Galeano M, Gonseski V, Anoni M, Dardanelli E. Pediatric breast US: what´s that about? 105 Scientific Assembly and Annual Meeting RSNA-19. McCormick Place, Chicago 1-6/12/2019
9. Chang YW, Lee ES, Oh JH, Kim HJ, Hwang J, Huwang JH. Breast lessions in children and adolescents. 103 Scientific Assembly and Annual Meeting RSNA-17. McCormick Place, Chicago 26/11 - 1/12/2017
10. Pesce K, Sarquis F, Colombo M, Park E, Blejman B. The sonographic apppearance of benign masses of the breast in children and adolescents.100 Scientific Assembly and Annual Meeting RSNA14. McCormick Place, Chicago 30/11 - 5/12/2014
11. Patel V, Vyas A, Ramchand T, Bokhari J. Ultrasound of neonatal and infant breast enlargement. 102 Scientific Assembly and Annual Meeting RSNA-16. McCormick Place, Chicago 27/11 - 2/12/2016
12. Krishnarao P, Starr V, Do P, Arneja A, Zucker E, Trinh L. Pearls and pitfalls in imaging pediatric and adolescent breast masses. 101 Scientific Assembly and Annual Meeting RSNA-15. McCormick Place, Chicago 29/11 - 4/12/2015
13. Sánchez R, Ladino-Torres MF, Bernat JA, Joe A, Di Pietro MA. Breast fibroadenomas in the pediatric population: common and uncommon sonographic findings. Pediatr Radiol 2010; 40:1681-1689

Afectación digestiva por SARS-CoV-2

Luis Peña Quintana[1], Luis Peña Ferrera[2]
[1]Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil. CIBER-OBN. Asociación Canaria de Investigación Pediátrica. Universidad de Las Palmas de Gran Canaria.
[2] Servicio de Aparato Digestivo. Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil, Las Palmas de Gran Canaria

Resumen

El ACE2 y la *TMPRSS2*, capitales para la penetración del SARS-CoV-2 en el organismo, se expresan en todas las células epiteliales del tracto digestivo (con mayor proporción en el ileon), en hepatocitos y en colangiocitos. La infección por SARS-CoV-2 se acompaña de sintomatología digestiva (anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal) en aproximadamente el 25% de los pacientes pediátricos y en más del 80% del Síndrome multisistémico inflamatorio en niños y adolescentes (MIS-C) asociado a la COVID-19. En general, los síntomas suelen aparecer en los pródromos de la enfermedad, son de corta duración, carácter leve y puede manifestarse como diarrea sin sintomatología respiratoria. En adultos el dolor abdominal se ha asociado con mayor gravedad. La afectación hepática en forma de hipertransaminasemia leve es autolimitada y más frecuente en los pacientes hospitalizados. El SARS-CoV-2 se elimina por heces, siendo su excreción más prolongada que por las secreciones respiratorias, no existiendo evidencia hasta la actualidad de su poder contagiante a través de esta vía.

Palabras clave: ACE2, COVID-19, diarrea, dolor abdominal, enfermedad de Kawasaki atípica, intestino, SARS-CoV-2, Síndrome multisistémico inflamatorio,*TMPRSS2*

Digestive involvement by SARS-CoV-2

Abstract

ACE2 receptors and TMPRSS2, essential for the entrance of SARS-CoV-2 in the body, are expressed in all the epithelial cells of the digestive tract (more so in the ileum), in hepatocytes and in cholangiocytes. SARS-CoV-2 infection is accompanied by digestive symptoms (anorexia, nausea, vomiting, diarrhea, abdominal pain) in approximately 25% of pediatric patients and in more than 80% of multisystemic inflammatory Syndrome (MIS-C) in children and adolescents associated with COVID-19. In general, the symptoms usually appear in the prodromes of the disease, are short-lived and mild. Diarrhea can be the only manifestation of Covid-19, without accompanying respiratory symptoms. In adults, abdominal pain has been associated with greater severity of the disease. Liver involvement in the form of mild hypertransaminasemia is self-limited and more frequent in hospitalized patients. SARS-CoV-2 is eliminated by faeces, its presence detected for a longer time than in respiratory secretions. To date, there is no evidence of its contagious capacity through this route.

Key words: ACE2, abdominal pain, atypical Kawasaki disease, COVID-19, diarrhea, multisystem inflammatory Syndrome, SARS-CoV-2, small intestine, *TMPRSS2*

Tras la alerta de la Comisión Municipal de Salud y Sanidad de la ciudad china de Wuhan en la provincia de Hubei el 31 de diciembre de 2019 de la aparición de una nueva enfermedad denominada posteriormente COVID-19, caracterizada principalmente por síntomas respiratorios y en determinados pacientes asociada a una reacción inflamatoria sistémica que podía conducirles a la muerte, el conocimiento de la COVID-19 ha experimentado un crecimiento exponencial fruto de la ingente cantidad de publicaciones realizadas sobre la misma.

En la actualidad conocemos su agente causal, el nuevo coronavirus SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus* 2), que ha provocado una pandemia declarada por la OMS el 11 de marzo de 2020.

Características del virus

El SARS-CoV-2 pertenece a la familia *Coronaviridae*, como el SARS-CoV-1 (agente causal de la epidemia del Síndrome Respiratorio Agudo Grave en 2002) con el que presenta una homología genética del 79 % y el MERS-CoV (agente causal del Síndrome Respiratorio de Oriente Medio en 2012), con una homología genética del 50%[1].

El SARS-CoV-2 es el séptimo coronavirus aislado y caracterizado que provoca infecciones en humanos. Es un virus esférico de 90-120 nm de diámetro, con un genoma RNA monocatenario (ssRNA) de polaridad positiva, 29.000 nucleótidos[2], con membrana lipídica (figura 1) y, que se clasifica dentro del género *Betacoronavirus* y del subgénero *Sarbecovirus.*

Su RNA codifica varias proteínas estructurales: la proteína N (nucleocápside), la proteína S (*spyke protein*), la proteína E (*envelope*) y la proteína M (*membrane*) Hemaglutinina-esterasa (HE)[2]. La proteína N se localiza en el interior del virión asociada al RNA viral. Las otras proteínas se localizan en una envuelta viral que no está codificada por el RNA viral y que la adquiere a partir de las células del huésped que infecta (figura 1).

La proteína S o espiga se ensambla en homotrímeros y forma estructuras que sobresalen de la envuelta del virus. Esta proteína S es fundamental en la infección por el SARS-CoV-2, ya que posee un dominio de unión al receptor celular, que reconoce un dominio proteasa del receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2), a partir del cual penetra en el organismo[3,4]. Sin embargo, para que esta penetración se produzca precisa de la activación o cebado por otra proteína, que es una proteasa de serina denominada *TMPRSS2* (*plasma membrane-associated type II transmem-*

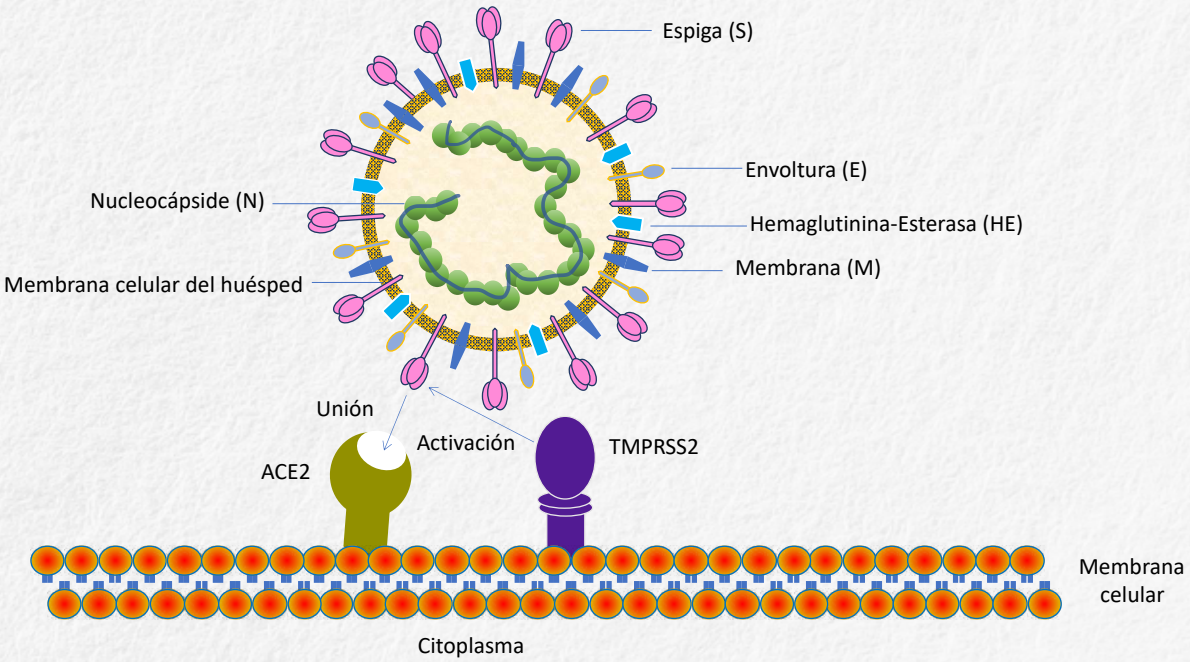


Figura 1. Estructura y capacidad infectiva del SARS-CoV-2

brane serina protease) localizada en la membrana citoplasmática de las células del huésped (figura 1).

Una vez el SARS-CoV-2 penetra en la célula, se libera el RNA produciéndose copias que generan las proteínas estructurales, las cuales se cubren de envueltas a partir del retículo endoplasmático y del aparato de Golgi, para posteriormente ser expulsadas por exocitosis.

El receptor de la ECA2 se expresa en muchas células del organismo como pulmón, corazón, riñones, testículos, intestino, y en menor grado en otros órganos.

Los estudios filogenéticos apuntan a un origen zoonótico del SARS-CoV-2, siendo probablemente su origen ancestral un virus del murciélago, que sería su reservorio natural (al igual que el SARS-CoV-1 y el MERS-CoV), el cual haya podido evolucionar por medio de mutaciones o recombinaciones hacia el SARS-CoV-2 a través de hospedadores intermediaros (probablemente algún animal vivo del mercado húmedo de Wuhan), de los que se han considerado varios candidatos sin conocerse el mismo en la actualidad[1].

Impacto en niños y adolescentes

Todas las observaciones y los estudios epidemiológicos realizados hasta la actualidad, demu*est*ran que el impacto de la infección por SARS-CoV-2 en niños y adolescentes es diferente al compararlos con adultos.

La incidencia, la gravedad y el número de muertes son muy bajos en menores de 18 años.

SARS-CoV-2 y afectación intestinal

Tanto el receptor de la ECA2 como la *TMPRSS2* se expresan principalmente en las células epiteliales del tracto gastrointestinal, incluyendo esófago y páncreas (ambos en pequeña cantidad), estómago y colon (con mayor concentración), siendo muy abundantes en el intestino delgado, especialmente en el ileon[5].

En el intestino ACE2 funciona como una chaperona y regula la homeostasis microbiana. Actualmente se hipotetiza que otra proteasa (*TMPRSS4*) pudiera también promover la entrada del SARS-CoV-2 en el enterocito[5].

El SARS-CoV-2 puede infectar directamente a las células intestinales y desencadenar la fusión de las células epiteliales[5,6].

Posible transmisión oral-fecal

En las personas infectadas se detecta el genoma y el virus en sus heces, que puede ser incluso más prolongada (hasta más de 27 días) que en las secreciones respiratorias (aproximadamente 14 días), especialmente en la infancia.

Se ha especulado, por este motivo, en una posible transmisión oral-fecal, no existiendo evidencia en la actualidad del poder contagiante de las heces.

De otra parte, los corticoides incrementan el mayor tiempo de excreción del SARS-CoV-2.

SARS-CoV-2 y afectación hepática

El ECA2 y la *TMPRSS2* también se expresan, aunque en baja concentración, a nivel hepático principalmente en la vesícula biliar y en menor medida en el hígado y conductos biliares intrahepáticos, siendo mayor en los colangiocitos que en los hepatocitos.

No se conoce con exactitud el mecanismo de la lesión hepática, especulándose con citotoxicidad directa viral, toxicidad farmacológica (muchos medicamentos que se usan en la COVID-19 son hepatotóxicos), daño inmunomediado, por anoxia debida al compromiso pulmonar o reactivación de enfermedad previa[7].

Según las series se ha constatado elevación de las cifras de ALT y AST que oscilan entre el 14.8% y el 53.1 % y del 54% para la GGT, con leve elevación de la bilirrubina. Estas elevaciones son más frecuentes en los pacientes graves y suelen ser transitorias y leves, no habiéndose reportado fallo hepático agudo.

En los pacientes con histología del tejido hepático se ha constatado esteatosis mi-

crovesicular moderada con actividad portal y lobular leve[8].

Síntomas digestivos en SARS-CoV-2

Los síntomas más frecuentes de la COVID-19 son respiratorios en forma de tos, fiebre, dificultad respiratoria…, así como astenia, artromialgias, cefaleas, anosmia, hipogeusia…, con una proporción importante de pacientes asintomáticos, preferentemente en la edad pediátrica.

Sin embargo, muchos individuos manifiestan síntomas digestivos, especialmente en la edad pediátrica[9]. Cheung KS et al.[9] realizaron una revisión sistemática con metaanálisis de 4.243 pacientes COVID-19, en la que se incluían niños, especificándose sus resultados en la tabla 1. Parri N et al.[10] en su estudio de una amplia muestra de pacientes pediátricos (0-17 años) COVID-19, observaron datos similares con aproximadamente un 25% de sintomatología digestiva (10.6% náuseas o vómitos; 12.7 % diarrea; 5.8% dolor abdominal).

En general, la mayoría de estos síntomas son leves, de duración menor que los síntomas respiratorios y pueden aparecer antes que éstos.

La diarrea se suele constatar entre uno a ocho días después del inicio de la sintomatología, con una media de 3.3 días. Sin embargo, algunos pacientes pueden manifestar como primer síntoma diarreas acuosas, que posteriormente se asocian a síntomas respiratorios; pero hasta en un 3% no se constata sintomatología respiratoria[11,12].

En adultos los síntomas digestivos son más frecuentes en pacientes graves, especialmente la hiporexia-anorexia y se ha relacionado la presencia de dolor abdominal con la posibilidad de una peor evolución de la COVID-19[8], aunque no ha sido confirmado. Wan Y et al.[13] comparan una serie de pacientes adultos con diarrea y sin diarrea observando mayor gravedad, mayor necesidad de oxígeno, de soporte ventilatorio, de cuidados intensivos y muerte en el grupo de pacientes con diarrea.

Por otra parte, algunos fármacos utilizados en el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2 pueden inducir efectos adversos gastrointestinales. De esta forma, la azitromizina puede provocar náuseas, vómitos, diarrea o dolor abdominal, el lopinavir/ritonavir diarreas y, la hidroxicloroquina, náuseas y vómitos.

Destacar, asimismo, la alta presencia de sintomatología digestiva (vómitos, diarrea, dolor abdominal) en los pacientes afectos del Síndrome multisistémico inflamatorio en niños y adolescentes (MIS-C), que desarrollaremos posteriormente. Algunos de estos pacientes han requerido laparatomía exploradora por dolor abdominal intenso y sospecha de apendicitis, no confirmada en el acto operatorio en el que se observaba adenitis mesentérica[14].

A pesar de la expresión del ECA2 en el páncreas, no se han notificado casos de pancreatitis.

SARS-CoV-2 y Enfermedad inflamatoria intestinal

Tras la experiencia acumulada durante la actual pandemia por SARS-CoV-2 se ha constatado que la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) no parece ser un factor de riesgo para contraer la infección, aún con los tratamientos de base, ni de evolu-

Tabla 1. Síntomas digestivos por SARS-CoV-2 [9]

Síntoma	Prevalencia (%)	IC 95%
Anorexia	26.8	16.2-40.8
Náuseas- Vómitos	10.2	6,6-15.3
Diarrea	12.5	9.6-16.0
Dolor abdominal	9.2	5.7-14.5
Todos los síntomas	17.6	12.3-24.5
Todos los síntomas (adultos)	16.7	11.4-23.9
Todos los síntomas (pediátricos)	24.8	9.6-50.4

cionar de forma más grave[15].

El grupo Porto de la EII Pediátrica de ESPGHAN[15] ha realizado recientemente una serie de recomendaciones en las que se incluye:

- Mantener las mismas medidas preventivas que la población general.
- La enfermedad activa debe tratarse como en la situación previa.
- Los niños no infectados deben permanecer con su tratamiento, incluidos los inmunosupresores y las terapias biológicas.
- Se pueden usar esteroides para tratar brotes de la enfermedad.
- No hay indicación clara de suspender el tratamiento durante la infección COVID-19. Sin embargo, se recomienda suspender los inmunosupresores durante el proceso agudo febril, hasta que la fiebre remita y el paciente recobre un estado general adecuado. Nunca deben suspenderse los salicilatos.
- Se deben posponer la cirugía y endoscopias no urgentes.

SARS-CoV-2 y endoscopia digestiva

Varias Sociedades científicas pediátricas (ESPGHAN, LASPGHAN, SEGHNP) y de adultos (ESGE, SEPD, AEG, SEED) se han manifestado sobre las medidas a tomar para la realización de endoscopias digestivas durante la circulación del SARS-CoV-2, al ser un procedimiento de riesgo[16] por la generación de aerosoles.

Estos protocolos recomiendan realizar a los pacientes, previo a la endoscopia y en la medida de lo posible, un test PCR del SARS-CoV-2.

Durante el período álgido de la pandemia sólo se recomendaban las indicaciones urgentes[16], ampliándose de forma progresiva con la desescalada y la vuelta a la normalidad.

En todo caso hay que evitar la generación de aerosoles contaminados.

Todo el personal de la sala de endoscopia debe estar apropiadamente informado sobre las estrategias de prevención y control de la infección. Asimismo, debe estar equipado con las medidas necesarias de protección en las que se incluyen mascarilla (quirúrgica si bajo riesgo) o (N95, N99, FP2, FP3, o PAPR si alto riesgo), doble guante, gorro, visera protectora/gafas, bata impermeable desechable y calzas. Se aconseja minimizar el número de sanitarios dentro de la sala, con la presencia del personal esencial para el procedimiento.

Se debe insistir en las medidas higiénicas como el lavado de manos, protocolos más exhaustivos de desinfección de los endoscopios y de las superficies potencialmente expuestas, así como en la renovación del 99% del aire circulante entre las endoscopias.

Síndrome multisistémico inflamatorio

En abril de 2020 Jones et al.[17] publicaron el primer caso típico de Enfermedad de Kawasaki en una lactante de 6 meses de edad de USA, en la que se detectó concomitantemente la presencia del SARS-CoV-2. La paciente mejoró sin secuelas, especulándose si el SARS-CoV-2 estaba implicado en su patogenia o era simplemente una asociación.

Posteriormente, varios países de la Unión Europea (incluyendo España), del Reino Unido y de Norteamérica han notificado durante la pandemia de la COVID-19 varios casos graves de un síndrome inflamatorio sistémico, con características del síndrome de Kawasaki y del síndrome del shock tóxico, que requirieron su admisión en unidades de cuidados intensivos. Este cuadro ha sido denominado como Síndrome multisistémico inflamatorio en niños y adolescentes (MIS-C) temporalmente relacionado con la COVID-19.

Riphagen et al.[18] publicaron el 6 de mayo de 2020 una serie de ocho pacientes pediátricos (4-14 años de edad) ingresados en Londres, seis de ascendencia afro-caribeña, con un cuadro consistente en fiebre alta, y en mayor o menor proporción cefaleas, exantema, conjuntivitis, dolor de extremidades y síntomas digestivos signifi-

cativos (siete de los ocho niños presentaron vómitos, diarrea y/o dolor abdominal), con muy poca o nula afectación respiratoria, que en muy poco tiempo progresaron a shock caliente vasopléjico refractario a perfusión de líquidos endovenosos y que requirieron drogas vasoactivas y, en siete, ventilación mecánica. El cuadro se acompañaba del desarrollo de efusiones pleurales, pericárdicas y ascitis sugestivo de un proceso inflamatorio difuso. En su analítica se constataba datos de hiperinflamación con elevación muy importante de PCR (303.75 mg/dl), ferritina (1086.6 µg/L), dímero-D (10.4 mg/L) y troponina (252.5 ng/L), asociado a albúmina baja (22 g/L). En ninguna de las muestras de lavado broncoalveolar o nasofaríngeo realizadas a los pacientes se detectó SARS-CoV-2 y en un caso se constató adenovirus y enterovirus. Sin embargo, cuatro niños habían tenido exposición familiar a la COVID-19 y en 2 se constató SARS-CoV-2 *a posteriori*, uno de los cuales falleció.

El 17 de mayo de 2020 Belhadjer et al.[14] publicaron una serie francesa de 35 niños, con una media de edad de 10 años (2-16 años), de los cuales el 88% eran positivos a SARS-CoV-2. En el 28% constataban comorbilidades (asma y sobrepeso). El espectro clínico consistía en fiebre superior a 4 días y astenia (100%), disfunción ventricular izquierda (100%, con fracción de eyección ventricular izquierda inferior al 30% en un tercio) (shock 68%; requirieron soporte inotrópico 80% y ECMO VA 28.6%; dilatación coronaria 17%; pericarditis 8%), conjuntivitis bulbar (89%), afectación digestiva (80 %) (náuseas y diarrea 83%; con 2 pacientes que precisaron laparoscopia exploratoria -5.7%- por sospecha de apendicitis, no confirmándose y observándose adenitis mesentérica en el acto quirúrgico), linfadenopatía cervical y mesentérica (60%), exantema cutáneo (57%), labios rojos y agrietados (54%), signos respiratorios (34%) y signos neurológicos (31%). Destacar que solo el 34% manifestaban signos respiratorios con una alta presencia de síntomas digestivos (80%) y en todos los casos compromiso cardiaco. Los marcadores inflamatorios eran sugestivos de una "tormenta" de citocinas (valores altos de Interleucina 6 con una media de 135 pg/mL) y de activación de macrófagos (elevación del dímero-D con una media de 5284 ng/mL). Todos los pacientes recibieron gammaglobulinas endovenosas y, un tercio, corticoides. Ninguno falleció. El 71% recobró la función ventricular izquierda.

Estos cuadros son de muy rara presentación y en la gran mayoría han respondido positivamente a las medidas terapéuticas, con fallecimientos aislados.

De otra parte, Verdonil et al.[19] refirieron que en la provincia de Bergamo de Italia, intensamente afectada por la COVID-19, se constató durante la pandemia una incidencia de 10 casos al mes de enfermedad de Kawasaki en comparación a la cifra de 0,3 casos al mes de los últimos cinco años, por lo que se vió multiplicada la misma por 30. Estos pacientes durante la pandemia tenían mayor edad, mayor proporción de afectación cardiaca y del síndrome de activación macrofágica, con una mayor incidencia de formas graves.

La OMS ha propuesto unos criterios diagnósticos para este cuadro que se exponen en la tabla 2 [20].

Agradecimientos

Expresar nuestro agradecimiento a la Dra. Concepción Gago García por la elaboración de la figura 1.

Bibliografía

1. Ministerio de Sanidad. Enfermedad por coronavirus, COVID-19. Actualización, 2 de junio 2020. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/en/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos.htm

2. Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W et al. Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of COVID-19. Viruses 2020; 12: 372

3. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh C-L, Abiona O et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. Science 2020; 367:1260-1263

4. Yan R, Zhang Y, Li Y, Xia L, Guo Y, Zhou Q. Structural Basis for the Recognition of SARS-CoV-2 by Full-Length Human ACE2. Science 2020; 367:1444-1448

Tabla 2. Síndrome multisistémico inflamatorio en niños y adolescentes (MIS-C) temporalmente relacionados con la COVID-19. Criterios de la OMS[20]
Niños o adolescentes entre 0-19 años de edad con fiebre ≥ 3 días

Y dos de los siguientes:

1. Rash o conjuntivitis no purulenta bilateral o signos de inflamación muco-cutánea (oral, manos o pies)
2. Hipotensión o shock
3. Presencia de disfunción miocárdica, pericarditis, valvulitis o anormalidades miocárdicas (incluyendo hallazgos ecocardiográficos o elevación del ratio Troponina / NT-proBNP
4. Evidencia de coagulopatía (por TP, TPT, elevación del dímero-D)
5. Problemas gastrointestinales agudos (diarrea, vómitos o dolor abdominal).

Y

Elevación de marcadores de inflamación como VSG, PCR o procalcitonina

Y
Ausencia de otras causas microbianas de inflamación, incluyendo sepsis bacteriana y síndrome de shock estreptocócico o estafilocócico

Y

Evidencia de COVID-19 (PCR, test antigénico o serología positiva) o contacto con pacientes afectos de COVID-19

SOCIEDADES CANARIAS DE PEDIATRÍA

5. Zang R, Gomez Castro MF, McCune BT, Zeng Q, Rothlauf PW, Sonnek NM. TMPRSS2 and TMPRSS4 Promote SARS-CoV-2 infection of human small intestinal enterocytes. Sci Immunol 2020; 5:eabc3582

6. Zhang H, Li HB, Lyu JR, Lei XM, Li W, Wu G et al. Specific ACE2 expression in small intestinal enterocytes may cause gastrointestinal symptoms and injury after 2019-nCoV infection. Int J Infect Dis 2020; 96:19-24

7. Matthai J, Shanmugam N, Sobhan P. Coronavirus Disease (COVID-19) and the gastrointestinal system in children. Indian Pediatr 2020; 57:533-535

8. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang Ch et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress Syndrome. Lancet Respir Med 2020; 8:420-422

9. Cheung KS, Hung IFN, Chan PPY, Lung KC, Tso E, Liu R et al. Gastrointestinal manifestations of SARS-CoV-2 infection and virus load in fecal samples from a Hong Kong cohort: Systematic review and meta-analysis. Gastroenterology 2020; S0016-5085(20)30448-0

10. Parri N, Lenge M, Buonsenso D. Coronavirus Infection in Pediatric Emergency Departments (CONFIDENCE) Research Group. Children with Covid-19 in Pediatric Emergency Departments in Italy. N Engl J Med 2020: NEJMc2007617

11. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet 2020; 395:497-506

12. Pan L, Mu M, Yang P, Sun Y, Wang R, Yan J et al. Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: A descriptive, cross-Sectional, multicenter study. Am J Gastroenterol 2020; 115:766-773

13. Wan Y, Li J, Shen L, Zou Y, Hou L, Zhu L et al. Enteric involvement in hospitalised patients with COVID-19 outside Wuhan. Lancet Gastroenterol Hepatol 2020; 5:534-535.

14. Belhadjer Z, Méot M, Bajolle F, Khraiche D, Legendre A, Abakka S et al. Acute heart failure in multisystem inflammatory Syndrome in children (MIS-C) in the context of global SARS-CoV-2 pandemic. Circulation 2020 May 17. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048360

15. Turner D, Huang Y, Martín-de-Carpi J, Aloi M, Focht G, Kang B et al. Corona Virus Disease 2019 and Paediatric Inflammatory Bowel Diseases: Global Experience and Provisional Guidance (March 2020) from the Paediatric IBD Porto Group of European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2020; 70:727-733

16. Murray KF, Gold BD, Shamir R, Agostoni C, Pierre-Alvarez R, Kolacek S et al. Coronavirus disease 2019 and the pediatric gastroenterologist. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2020; 70:720-726

17. Jones VG, Mills M, Suarez D, Hogan CA, Yeh D, Segal JB et al. COVID-19 and Kawasaki disease: Novel virus and novel case. Hosp Pediatr 2020; 10:537-540

18. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. Lancet 2020; 395:1607-1608

19. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: An observational cohort study. Lancet 2020; 395:1771-1778

20. WHO. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents temporally related to COVID-19. 15 de mayo 2020. Disponible en: https://www.who.int/publications/i/item/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19

Estudio mediante resonancia magnética de la patología del mecanismo extensor de la rodilla en pediatría

Víctor Pérez Candela, Pedro Naranjo Santana
Diagnóstico por Imagen. Clínica San Roque (Las Palmas de Gran Canaria)

Resumen

Revisamos la anatomía y fisiopatología del mecanismo extensor y las estructuras asociadas de la rodilla. Describimos las presentaciones clínicas y los hallazgos de imagen en las condiciones patológicas del mecanismo extensor basados en el proceso mecánico, incluyendo los traumatismos.

Palabras clave: resonancia magnética, rodilla, mecanismo extensor, rotula, tendón rotuliano, tendón cuadricipital, espacio graso de Hoffa, tróclea femoral, tuberosidad anterior de la tibia

Abstract

Review the anatomy and pathophysiology of the extensor mechanism and associated structures of the knee. Discuss clinical and imaging presentations of pathologic conditions of the extensor mechanism based on mechanical processes, including those of trauma
Key words: magnetic resonance, knee, menisci, ligaments, tendons, muscle, cartilage, fat pads

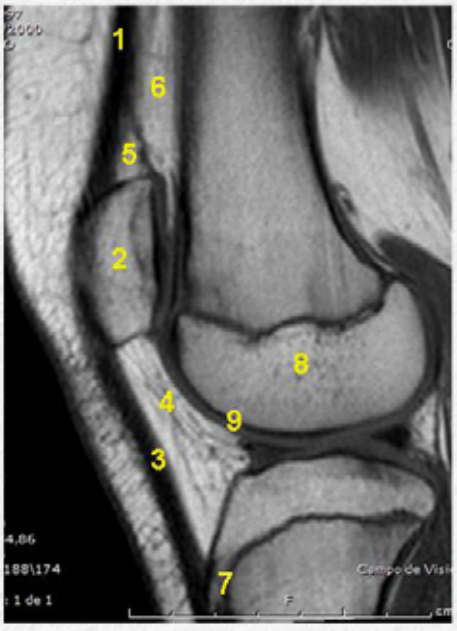
Introducción

Las estructuras que componen el mecanismo extensor de la rodilla son los músculos que forman el cuádriceps, el tendón cuadricipital, la rótula, los retináculos medial y lateral de la rótula, el tendón patelar, la tuberosidad anterior de la tibia, la articulación fémoropatelar, las almohadillas grasas infrapatelar (de Hoffa), cuadricipital y prefemoral y las partes blandas adyacentes[1].

La inmadurez esquelética y la intensa actividad física en la adolescencia la hacen más propensa a las lesiones de la rodilla. La valoración clínica puede ser difícil debido a la severidad del dolor, la inflamación y el derrame articular, siendo el dolor anterior de la rodilla el síntoma más frecuente, que puede estar producido por diversas condiciones patológicas[2].

La resonancia magnética (RM) es una excelente modalidad de imagen en las alteraciones de la rodilla pediátrica por su ausencia de radiación ionizante, la capacidad multiplanar, el contraste de tejidos y la alta resolución

Fig.1. Componentes del mecanismo extensor de la rodilla



1.- Tendón cuadricipital
2.- Rótula
3.- Tendón patelar
4.- Almohadilla grasa de Hoffa
5.- almohadilla grasa suprapatelar
6.- Almohadilla grasa prefemoral
7.- Tuberosidad anterior de la tibia
8.- Cóndilo femoral
9.- Cartílago articular

RM Corte sagital de rodilla T1

para el hueso, cartílago, meniscos, ligamentos, músculos, tendones y tejidos blandos adyacentes. En la figura 1 se muestra un corte sagital de la rodilla en secuencia T1 donde la cortical ósea aparece hipointensa (negro) y la medular al tratarse de medula amarilla, es decir, grasa aparece hiperintensa (blanca), al igual que la grasa subcutánea. Los tendones cuadricipital y patelar aparecen hipointensos (negros) y las almohadillas grasas aparecen hiperintensas (blancas) (figura 1).

En la función biomecánica de la rodilla, los músculos que forman el cuádriceps extienden la rodilla cuando se eleva la pierna. La contracción del cuádriceps estabiliza la rodilla cuando el pie está en el suelo. La rótula permite extender la rodilla con una pequeña fuerza contráctil del cuádriceps. La rótula también redirecciona la fuerza ejercida por el cuádriceps, lo que da lugar a una gran fuerza compresiva sobre la articulación fémoropatelar. El mecanismo extensor estabiliza la articulación de la rodilla especialmente durante la desaceleración y al caminar cuesta abajo[3,4]. Las lesiones mecánicas pueden ser agudas como la luxación transitoria de la rótula y crónicas por microtraumas debido a sobreuso como son la enfermedad de Osgood-Schlatter y el síndrome de Sinding-Larsen-Johansson

Lesiones agudas

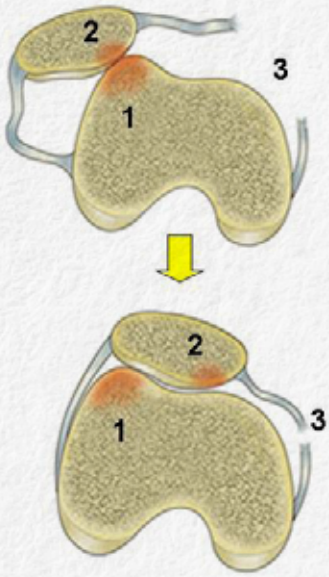
Luxación transitoria de la rótula

La rótula (patela) se aloja en el surco de la tróclea de la cara anterior del fémur y su cartílago posterior de superficie lisa permite al mecanismo extensor moverse con seguridad.

La luxación transitoria ocurre debido a la luxación lateral de la rótula de la tróclea femoral como resultado de un traumatismo. Habitualmente ocurre en adolescentes debido a actividades deportivas con trauma directo, valgo forzado o giro de la rodilla. En la figura 2 se muestra en forma de diagrama el mecanismo de la luxación transitoria de rótula con reducción espontánea, produciendo edema en la medular del cóndilo femoral externo y parte ínfero interna de la rótula, por el impacto (figura 2).

Los pacientes se presentan con dolor en la parte anterior de la rodilla e inflamación. La valoración clínica y la diferenciación de otras entidades a menudo es difícil. La reducción espontánea de la rótula ocurre en el 50-75% de los pacientes. Generalmente el paciente no es consciente de que la rótula se había luxado. Los hallazgos de imagen en RM incluyen derrame articular, edema en médula ósea de la porción inferomedial de la rótula y del cóndilo femoral lateral , lesiones del cartílago y rotura parcial del retináculo medial de la rótula[5]. En la figura 3 se muestra un corte sagital de rodilla en secuencia T1 donde el edema del cóndilo femoral externo aparece hipointenso (negro), mientras que la secuencia de densidad protónica son saturación grasa (DPFS)

Fig.2 Diagrama de la luxación transitoria de rótula



Mecanismo: Rodilla en flexión con rotación interna, con el pie apoyado en el suelo con un componente valgo

La luxación de rótula suele ser transitoria, lo que produce un impacto sobre el cóndilo femoral externo (1) con la faceta medial de la rótula (2), con rotura del retináculo medial de la rótula (3)

el edema aparece hiperintenso (blanco) tanto en el cóndilo femoral externo como en la rótula (figura 3).

La RM es útil para evaluar los factores predisponentes de la luxación transitoria como son una displasia troclear, una rótula alta, una inclinación rotuliana, una subluxación rotuliana y una lateralización de la tuberosidad tibial.

La inestabilidad patelar es un síndrome clínico debido a una anormalidad morfológica de la articulación fémoropatelar (tróclea femoral) donde la patela es propensa a la luxación lateral recurrente.

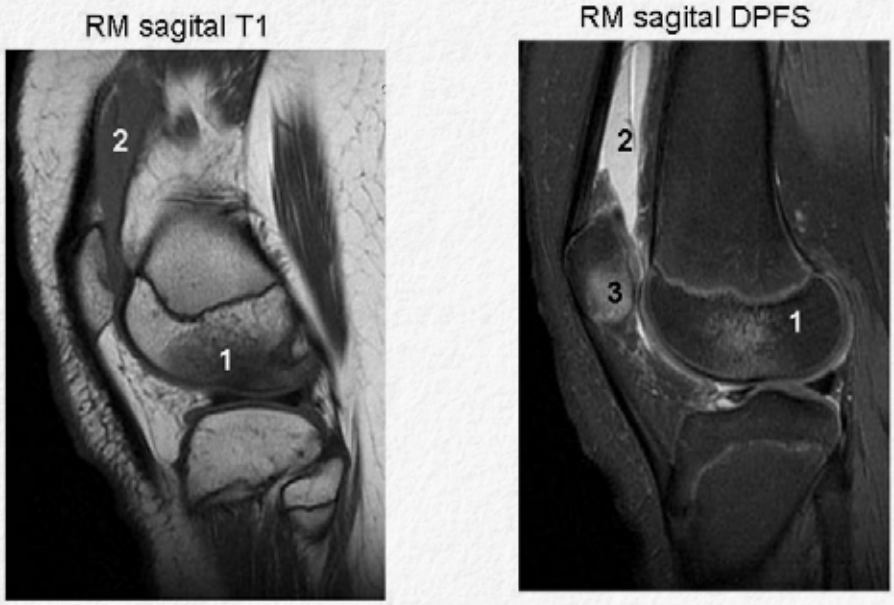
En la displasia troclear la superficie articular del fémur está aplanada proximalmente, con pérdida de la concavidad distalmente. Esta combinación produce una pérdida del ajuste patelar lateral y da lugar a la luxación lateral de la rótula durante el inicio de la flexión. Para calcular la profundidad troclear se realiza en un corte axial a nivel de los cóndilos femorales y la rótula, se traza una línea tangente a los cóndilos femorales en su parte posterior y desde ella se trazan líneas perpendiculares a los bordes anteriores de los cóndilos (a y c) y al fondo del surco intercondileo (b). Se emplea la fórmula (a+c/2)-b .Una profundidad troclear de 3 mm o menor, indica displasia En la figura 4 se muestra un corte axial de la rodilla a nivel de los cóndilos femorales y la rótula, para valorar la profundidad de la tróclea en una situación normal y otras displásica (figura 4).

Para valorar la relación de la altura patelar se emplea el índice de Insall-Salvati. En una imagen sagital se mide la longitud del tendón patelar en su cara posterior desde el ápex del tendón patelar a su fijación en la tuberosidad anterior de la tibia y se divide por la longitud máxima del diámetro superoinferior de la rótula. Una relación de 1 es el rango normal, si es > 1.3 indica una patela alta y una relación < 0.8 indica una patela baja. En la figura 5 se muestra un corte sagital en secuencia T1, en la que se muestran las longitudes de la rótula y del tendón patelar para valorar la altura patelar (figura 5).

La inclinación patelar y/o lateralización puede ser el resultado de rotura de los estabilizadores mediales de la rótula, después de una luxación de rótula o presentarse sin evidencia previa de luxación. La inclinación patelar es un factor de riesgo de malalineación o inestabilidad patelar[6].

La posición del tubérculo tibial es impor-

Fig.3 Reducción espontánea de luxación de rótula



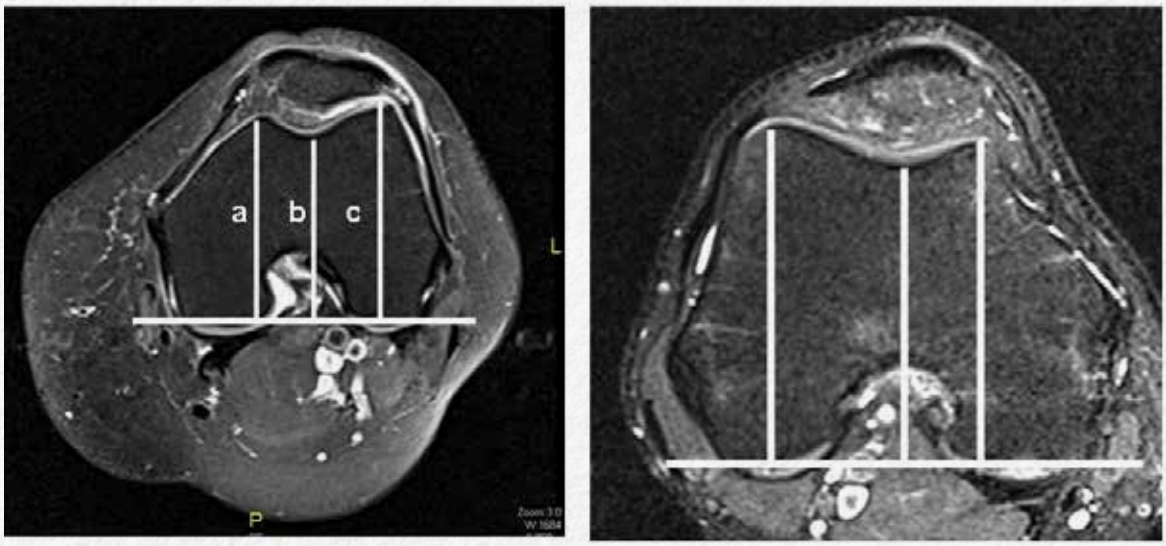
1. Edema en cóndilo femoral externo,2.Derrame,3.Edema en faceta medial de rótula. En T1 el edema (líquido) aparece hipointenso y en DPFS (densidad protónica con saturación grasa) aparece hiperintenso

tante para el vector de fuerza inferolateral de la patela. En una articulación normal, la tuberosidad tibial se situa verticalmente debajo del surco femoral. Una distancia entre el tubérculo tibial y el surco troclear de menos de 15 mm se considera normal. Distancias entre 15-20 mm están en los límites y más de 20vmm indican marcada lateralización que representa una causa importante de inestabilidad patelar y dolor crónico de rodilla.

Lesiones crónicas

Aproximadamente un 30-50% de las lesiones relacionadas con el deporte en la edad

Fig.4 Valoración de la profundidad troclear

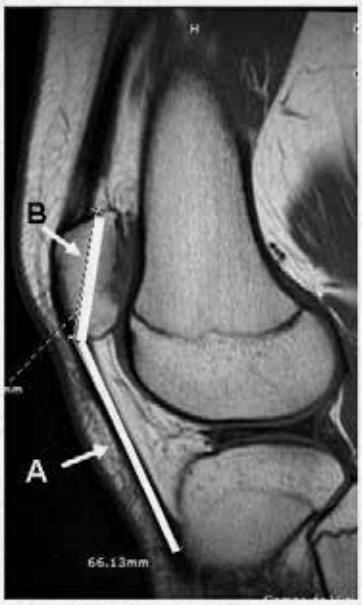


Normal

Displasia troclear

(a+c/2)-b ≤ 3 mm indica displasia

Fig.5 Valoración de la altura de la rótula (patela)



Relación Insall-Salvati: A/B =>1.3 patela alta

pediátrica son debidas a un sobreuso. Las actividades deportivas en las que son comunes los microtraumas repetidos son el salto, las carreras y la danza.

Enfermedad de Osgood-Schlatter

Se define como una apofisitis de tracción en la inserción del tendón patelar en la tuberosidad anterior de la tibia secundaria a fuerzas repetitivas y microtraumas de tracción. La entidad es más común en niños adolescentes activos entre 10 y 15 años de edad participantes en actividades de salto como el baloncesto, gimnasia o voleibol. Los pacientes se presentan con afectación uni o bilateral (20-30%) con un comienzo insidioso, dolor de rodilla de bajo grado e inflamación de partes blandas a nivel del tubérculo anterior de la tibia. Habitualmente es una entidad autolimitada con un buen pronóstico y el diagnóstico generalmente se establece clínicamente. La RM se realiza para excluir otras patologías cuando el diagnóstico es dudoso o para clarificar unos hallazgos equívocos en radiología convencional. La imagen de RM muestra una hipertrofia o fragmentación del tubérculo tibial a veces con osificación heterotópica dentro del tendón patelar. Las secuencias sensibles a los líquidos pueden mostrar una intensidad de señal alta en el tubérculo tibial y un engrosamiento y edema en el tendón patelar adyacente y partes blandas de alrededor (espacio graso de Hoffa) incluyendo una bursa infrapatelar profunda. En la figura 6 corte sagital en secuencia STIR que detecta el edema que aparece (blanco) en la tuberosidad anterior de la tibia, bursa infrapatelar profunda (figura 6).

El tubérculo tibial normal puede mostrar una irregularidad y fragmentación, que en ausencia de síntomas y sin cambios inflamatorios añadidos (edema) esta apariencia debe considerarse una variante normal[7,8].

Síndrome de Sinding-Larsen-Josansson

En 1921, Sinding, Larsen y Johansson describieron independientemente un síndrome en adolescentes consistente en dolor a nivel del polo inferior de la rótula, asociado a una evidencia radiológica de fragmentación. Se piensa que esta anormalidad resulta por microtraumas repetitivos de tracción del tendón patelar, como resultado de correr, subir escaleras o actividades de rodillas. Esta entidad es más frecuente entre niños de 10 a 12 años de edad. El síntoma principal es un dolor en la parte anterior de la rodilla, que aumenta con la actividad y se calma en el reposo, con dolor selectivo en la unión del tendón con la rótula. Habitualmente es una enfer-

Fig.6 Enfermedad de Osgood-Schlatter



RM sagital STIR muestra edema a nivel de la tuberosidad anterior de la tibia (flecha blanca) engrosamiento parte distal tendón patelar, bursitis infrapatelar profunda y superficial, edema en Hoffa

Niña de 10 años con dolor crónico cara anterior de ambas rodillas

medad autolimitada. La resolución ocurre en 6 a 12 meses con reposo y ejercicios de flexibilidad del cuádriceps. El diagnóstico se hace basado en el examen físico y los hallazgos radiológicos convencionales. La RM muestra la presencia de fragmentación en el polo inferior de la rótula con o sin osificación en la parte proximal del tendón patelar asi como cambios inflamatorios y engrosamiento del tendón patelar. En la figura 7 se muestra un corte sagital en secuencia DPFS que pone de manifiesto el edema (blanco) en la porción inferior de la rótula, porción proximal del tendón patelar y espacio graso de Hoffa (figura 7).

La RM es importante para el correcto diagnóstico de otras entidades que se presentan con similares o equívocos hallazgos radiológicos, tales como una fractura del manguito patelar (avulsión osteocartilaginosa del polo inferior de la patela), tendinopatia patelar (rodilla del saltador (en atletas con esqueleto maduro), fracturas patelares, rotula bipartita (variante anatómica) causa rara de dolor crónico de rodilla. Se cree relacionado con fractura de stress crónica y una falta de unión tipo fibrosa. El 75% de las rotulas bipartitas ocurren en la esquina superolateral de la rótula. La rotula bipartita sintomática puede mostrar una señal hiperintensa en T2 a lo largo de la sincondrosis con edema medular adyacente, rodeada de edema en partes blandas de alrededor y defecto focal del cartílago articular en su interfase. Algunos autores sugieren que la rótula bipartita es el resultado de un síndrome de sobrecarga en la fijación del tendón oblicuo del vasto lateral durante la juventud, análoga a la enfermedad de Osgood-Schlatter. En la tabla I se muestran las diferencias entre la enfermedad de Osgood-Schlatter y el Síndrome de Sinding-Larsen-Johansson[9,10].

Fig.7 Síndrome de Sinding-Larsen-Johansson



Edema en polo inferior de la rotula, edema en Hoffa, edema porción superior del tendón patelar, bursitis prepatelar

Niño de 14 años con dolor crónico en cara anterior de rodillas

Tabla I. Lesiones por sobreuso en adolescentes

	Osgood-Schlatter	**Sinding-Larsen-Johansson**
Localización	Tendón patelar distal	Tendón patelar proximal
Mecanismo de lesión	Tracción repetida o inmadurez de la tuberosidad tibial	Tracción repetida sobre parte inferior de rótula por el tendón patelar
Diagnóstico	Generalmente clínico: excluir otra patología en la imagen	Habitualmente clínico
Resonancia magnética	Engrosamiento tendón patelar distal. Fragmentación ósea del tubérculo tibial	Engrosamiento tendón patelar proximal, fragmentación ósea de la rótula

Bursitis y sinovitis

Varias bursas en el compartimento extensor pueden inflamarse y distenderse, habitualmente como resultado de microtrauma de repetición y causa dolor crónico de rodilla. Las bursas extensoras son, suprapatelar, prepatelar e infrapatelar superficial y profunda. Hallazgos radiológicos en RM, colección liquida inhomogenea entre rotula, tendón patelar y la piel. En la figura 8 se muestra un diagrama de las bolsas serosas de la rodilla en su parte anterior (figura 8).

Sindrome de friccion del tendón patelar con el cóndilo femoral lateral

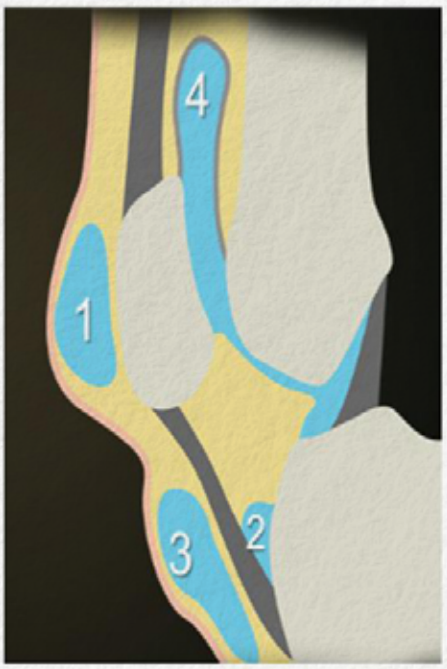
Se piensa que se debe a mal alineacion de la rótula y un imbalance de fuerzas entre varo y valgo, causando un i*mpingement* (pinzamiento) del aspecto superolateral de la grasa de Hoffa, entre la parte inferior de la rótula y el cóndilo femoral lateral[11].

Conclusiones y discusión

Los pacientes con alteraciones del mecanismo extensor pueden presentarse después de un evento traumático agudo o con dolor persistente en la cara anterior de la rodilla. Las lesiones traumáticas agudas son la fractura o la luxación patelar transitoria La patología crónica es consecuencia de practicar actividades que producen microtraumas de repetición sobre inserciones del tendón patelar, en el borde inferior de la rótula o en la tuberosidad anterior de la tibia. Las bolsas serosas y las almohadillas grasas que facilitan el movimiento tendinoso, debido a la fricción suelen inflamarse y producen dolor.

El dolor en la cara anterior de la rodilla es un síntoma muy común en los adolescentes con actividad deportiva, que habitualmente se maneja de forma conservadora sin recurrir a la imagen, pero en los casos con síntomas persistentes o atípicos, la RM es muy útil para valorar los casos de trauma agudo, particularmente cuando la radiología convencional es negativa. Muestra la anatomía de los diversos componentes del mecanismo extensor de la rodilla, tanto en los planos sagital, coronal y axial y su patología.

Fig.8 Bolsas (bursas) serosas en parte anterior de rodilla



1. Prepatelar
2. Infrapatelar profunda
3. Infrapatelar suprficial o pretibial
4. Suprapatelar/receso

Las bursas pueden inflamarse y distenderse, habitualmente como resultado de microtraumas repetitivos, causando dolor crónico en la rodilla

Bibliografía

1. Pai DR, Strouse PJ. MRI of the pediatric knee, AJR 2011; 196:1019-1027

2. Sánchez R, Strouse PJ. The knee: MR imaging of uniquely pediatric disorders. Radiol Clin North Am 2009; 47:1009-1025

3. Mundy A, Ravindra A, Yang J, Adler BH, Klingele KE. Standardization of patellofemoral morphology in the pediatric knee. Pediatr Radiol 2016; 46:255-262

4. Dupuis CS,Westra SJ, Makris J, Wallace EC. Injuries and conditions of the extensor mechanism of the pediatric knee. Radiographics 2009; 29:877-886

5. Zaidi A, Babyn P, Astori I, White L, Doria A, Colw W. MRI of traumatic patellar dislocation in children. Pediatr Radiol 2006; 36:1163-1170

6. Partezani Helito C, Partezani Helito PV, Vidal Leao R, Felix Louza IC, Bordalo-Rodrigues M, Guido Ceri G. Magnetic resonance imaging assessment of the normal knee anterolateral ligament in children and adolescents. Skeletal Radiol 2018; 47:1263-1268

7. Liu YW, Skalski MR, Patel DB, White EA, Tomasian A, Matcuk GR. The anterior knee: normal variants, common pathologies, and diagnostic pitfalls on MRI. Skeletal Radiol 2018; 47:1069-1086

8. Flores DV, Gómez CM, Pathria MN. Layered approach to the anterior knee: Normal anatomy and disorders associated with anterior knee pain. Radiographics 2018; 38:2069-2101

9. Kim HK,Greenstein R,Plemmons A,Rajdev N,Parikh S,Kim DH. Patellofemoral instability in children: Correlation between patellofemoral incongruence, mechanism of injury, and cartilage damage. AJR 2019; 213:182-190

10. Dwek JR,Chung CB. The patellar extensor apparatus of the knee. Pediatr Radiol 2008; 38:925-935

11. Ostlere S. The extensor mechanism of the knee. Radiol Clin North Am 2013; 51:393-411

SOCIEDADES CANARIAS DE PEDIATRÍA

21. Epónimos en Medicina Pediátrica ¿Quién fue Frederic Noah Silverman?

Víctor Pérez Candela
Diagnóstico por Imagen. Hospital San Roque. Las Palmas de Gran Canaria

Frederic N. Silverman fue uno de los padres fundadores de la radiología pediátrica a quien tuve el honor de conocer en un curso de radiología en Barcelona en 1976 y consultarle algún caso de displasia ósea e incluso presentarle un caso en una sesión de presentación de casos en Valencia el mismo año, además de coincidir en Congresos de la Sociedad Europea de Radiología Pediátrica.

Fred Silverman fue el primer radiólogo en alertar a la comunidad médica y al público sobre el uso de la radiología para detectar el maltrato infantil, en su publicación "The Roentgen manifestations of unrecognized skeletal trauma in infants" en el American Journal of Radiology en 1953, definiendo que el trauma infligido se debía a lo que ahora se conoce como abuso infantil.

Como resultado de sus estudios y hallazgos posteriores, en mitad de los años 60, todos los estados de Norte América redactaron leyes que obligaban a denunciar los casos de maltrato infantil y protección legal para los médicos denunciantes.

Su siguiente trabajo publicado en JAMA en 1962, como coautor del Pediatra Henry Kempe "The battered child syndome" y su relación con su maestro el Dr. Caffey, que describió hallazgos radiológicos que no relacionó inicialmente con maltrato, ha dado lugar a que se atribuyan a Kempe y a Caffey el síndrome del maltrato infantil, cuando Silverman fue el primero en darse cuenta de que las alteraciones detectadas en el estudio radiológico, estaban producidas por un trauma no accidental, maltrato o abuso infantil.

Silverman nació en Siracusa (Nueva York) el 6 de junio de 1914 y falleció en Palo Alto (California) el 15 de marzo del 2006 a los 91 años
Se graduó en la Escuela de Medicina de la Universidad de Syracuse (NY) en 1939. Hizo un internado de pediatría en la Universidad de Yale en New Haven (Connecticut) en 1940 y en el Johns Hopkins en Baltimore (Maryland) en 1941. Se interrumpió su formación para acudir al Pacífico Sur con el cuerpo médico de la Armada de US (ataque el 7 de diciembre de 1941 por la Armada Imperial Japonesa contra la base naval de los Estados Unidos en Pearl Harbor en Hawai).

En 1945 vuelve al *Babies Hospital* de la Columbia Presbyterian Medical Center (NY City) para entrenarse en patología, pero conoce al Dr. John Caffey y se pasa a la radiología, donde hizo sus grandes contribuciones al diagnóstico radiológico pediátrico. Se convierte en Asociado Junior del Dr. Caffey que le estimula su interés por las anomalías esqueléticas y las alteraciones metabólicas.

En 1947 es nombrado Director de la División de Radiología en el Children´s Hospital de Cincinnati (Ohio) donde permaneció hasta 1975. Casualmente, el responsable de radiología del hospital de adultos era el famoso Benjamín Felson, el gran experto en radiología torácica cuyo libro "Chest Roentgenology" (Saunders, 1973) fue traducido al español por este autor, junto con Álvaro Lanuza Cabarga y Luis García Marrero, ambos radiólogos del Hospital la Fe donde trabajábamos juntos y publicado como "Felson. Radiología Torácica" (Científico-Médica, 1977), con una segunda edición en 1978. Se convirtió "El Felson" en la biblia de la radiología torácica de entonces. Coincidieron en Cincinnati dos grandes de la radiología, Felson en adultos y Silverman en pediatría.

Uno de los radiólogos que hicieron la residencia de radiología pediátrica con Silverman desde 1966 a 1971 en Cincinnati, fue mi amigo el radiólogo pediátrico de Barcelona Javier Lucaya Layret al que conocí cuando volvió como Jefe de Radiología al Hospital Infantil de la entonces Ciudad Sanitaria "Francisco Franco", actual "Valle Hebrón" de Barcelona en 1974. Él me presentó a Silverman cuando vino a Barcelona en mayo de 1976 a dar un Curso Internacional de Radiodiagnóstico junto con Benjamín Felson (figura1).

Conseguimos que Felson y Silverman vinieran a Valencia para una sesión de presentación de casos en la Ciudad Sanitaria "La Fe". Yo le presenté a Silverman el caso de un niño de ocho años que había acudido a la Urgencia del Hospital Infantil en la época de Fallas (19 de marzo), aquejado de una quemadura al manejar un artilugio pirotécnico. En un estudio radiológico de tórax presentaba una lesión lítica en una costilla. Cuando intentaba Silverman encontrar la causa y al ver que tardaba un poco, Felson que estaba sentado, le dice "Fred, estamos en España y aquí hay tuberculosis".

Efectivamente, el "zorro" de Felson, con gran experiencia y perspicacia, estaba en lo cierto. La lesión no tenía nada que ver con la causa por la que se presentó el niño. Era un hallazgo casual.

En 1976 se traslada al Centro Médico de la Universidad de Stanford (California) como profesor emérito, concentrándose en la enseñanza y en escribir trabajos.

Después de la muerte del Dr. Caffey, se convirtió en Editor Senior del famoso libro "Pediatric X-Ray Diagnosis" publicado por primera vez en 1945, incorporando en ediciones sucesivas a otros radiologos pediátricos. Así, en la 6ª edición publicada en 1973 se suman Fred Silverman (Cincinnati), David Baker y Walter Berdon (Babies Hospital NY City), John Dorst (Baltimore), Bertram Girdany (Pittsburgh), Fred Lee (Los Angeles) y Charles Shopfner (Alabama), todos discípulos suyos.

En 1972 estuve dos meses en el *Babies Hospital* de NY City, con la idea de que el Servicio de Radiología Pediátrica del Dr. Caffey sería muy grande y con muchos equipos. No pude conocer al Dr. Caffey porque estaba jubilado. En su lugar estaban los radiólogos pediátricos David Baker, que hacía las funciones administrativas de jefe, y Walter Berdon, que se encargaba de informar los estudios radiológicos, con el que estuve los dos meses aprendiendo mucho.



Fig.1. Barcelona, mayo de 1976. Fred Silverman (con pajarita) y el autor Víctor Pérez Candela

Berdon me sorprendió su forma de interpretar la radiología pediátrica y de él aprendí que lo importante son las personas no las máquinas; con equipos sencillos, Berdon hacía unos diagnósticos muy brillantes con estudios radiológicos convencionales, sin y con contrastes. En aquella época no había ecografía, ni tomografía computarizada y mucho menos resonancia magnética, pero sí había angiografías. Yo venía del Hospital Infantil La Fe, donde hacía las angiografías de los niños con el sistema clásico de puncionar la arteria femoral y mediante el cateterismo con el método de Seldinger. Éste, consistía en implantar una guía metálica a través de la aguja de punción y tras retirar esta última, se introducía un catéter que previamente habíamos moldeado en función del área a explorar, dándoles la forma adecuada al extremo del mismo; se retiraba la guía metálica y se inyectaba el contraste. Generalmente, se empleaba en los casos de tumores. Al ver que no me enseñaba ningún caso de angiografía, le pregunté si no hacían angiografías en ese servicio, a lo que me contestó que para qué servía la angiografía en niños, ya que no se podían diferenciar los vasos malformados tumorales de los congénitos. Además, se había comprobado que dada la mayor contractilidad de las arterias pediátricas, se producía un espasmo en la arteria femoral puncionada que en algunos casos se mantenía y daba lugar a un menor crecimiento de dicha pierna y asimetría entre las extremidades inferiores. Cuando volví a Valencia, reduje mucho los estudios angiográficos.

El Dr. Silverman fue uno de los padres fundadores de la Sociedad Americana de Radiologia Pediatrica (SPR The Society for Pediatric Radiology) (www.pedrad.org) y participó en las Reuniones Anuales de la Sociedad Europea de Radiología Pediátrica (www.espr.org). Fue socio de honor de ambas y recibió múltiples reconocimientos de numerosas universidades y sociedades científicas.

El 1994 coincidimos en el 28 Congreso de la Sociedad Europea de Radiología Pediátrica celebrado en Bruselas (Bélgica). Fue la última vez que vi a Fred Silverman (figura 2). Doce



Fig.2. Bruselas, junio de 1994. XXXI Congreso de la Sociedad Europea de Radiología Pediátrica. Fred Silverman (con chaqueta gris y camisa de cuadros) y el autor Víctor Pérez Candela

años después fallecería en su residencia de Palo Alto (California) donde se había retirado. Siempre que hablabas con él, era una persona muy amable, que se interesaba por todo lo que le comentabas o preguntabas respecto a casos de displasias óseas.

Silverman es autor o coautor de más de 160 publicaciones en revistas y libros de texto con una amplia variedad de tópicos pediátricos, con énfasis en las alteraciones esqueléticas pediátricas y síndromes/enfermedades genéticas.

En 1972 con motivo de su conferencia en la Universidad de Tel Aviv en honor del médico radiólogo Leo Rigler, "Unrecognized trauma in infants, the battered child syndrome, and the syndrome of Ambroise Tardieu", hace un repaso histórico recopilatorio y detallado" de las diversas descripciones de lesiones traumáticas en niños que pueden considerarse casos de maltrato o abuso infantil y sus autores, con múltiples imágenes radiológicas[1].

Otras entidades contribuidas por Silverman son:

"**Sindrome de Currarino-Silverman".** Una anormalidad del esternón caracterizada por el cierre prematuro de sus suturas y una deformidad del tórax en forma de "quilla" o de "pichón", asociado frecuentemente con cardiopatía congénita. Afecta a ambos sexos y comienza en la infancia. Herencia autosómica dominante[2].

"Enfermedad de Caffey-Silverman". Hiperostosis cortical infantil. Mandíbula, clavícula y costillas son los huesos más afectados[3].

"**Sindrome de Silverman".** Sinónimos: Síndrome del niño golpeado, síndrome del niño maltratado. Síndrome de Caffey-Kempe, síndrome de Ambroise Tardieu[4].

"Síndrome de Robinow-Silverman-Smith". Múltiples anomalías congénitas, incluidas una facies "fetal", enanismo mesomélico e hipoplasia genital[5].

"Síndrome Silverman-Handmaker". Es la forma severa de la displasia dissegmentaria, que tiene una formas leve conocida como Síndrome de Rolland-Desbuquois y, otra severa, el síndrome de Silverman-Handmaker[6,7].

Paul Kleinman y colegas han contribuido extensamente a entender la fisiopatología y mecanismos de lesión en el niño con abuso físico[8]. De todas las lesiones observadas, ninguna es más específica que la fractura metafisaria y, virtualmente, patognomónica de abuso.

En Las Palmas de Gran Canaria, J Calvo Rosales (+) y su hijo JR Calvo Fernández escribieron un libro sobre el maltrato infantil, para el que estaban muy sensibilizados, con la colaboración de R Trujillo Armas, JM Henríquez Esquiroz y S Gonzalez-Jaraba Lorenzo (+), donde describieron tanto los aspectos médicos, como sociales y legales, incluyendo 23 niños de la Junta Provincial de Protección de Menores de Las Palmas y ocho casos de niños maltratados asistidos en el Hospital MaternoInfantil[9].

Bibliografia

1. Silverman FN. Unrecognized trauma in infants, the battered child syndrome, and the syndrome of Ambroise Tardieu. Radiology 1972; 104:337-353
2. Currarino G, Silverman FN. Premature obliteration of the sternal sutures and pigeon breast deformity. Radiology 1958; 70:532-540
3. Caffey J, Silverman FN. Infantil cortical hyperostosis: Preliminary report on a new syndrome, AJR 1945; 54:1
4. Silverman FN. The roentgen manifestations of unrecognized skeletal trauma in infants. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med 1953; 69:413-427
5. Robinow M, Silverman FN, Smith HD. A newly recognized dwarfing syndrome. Am J Dis Child 1969; 117:645-651
6. Silverman FN. Forms of dysostotic dwarfism of uncertain classification. Ann Radiol 1969; 12:1005
7. Handmaker SD, Campbell JA, Robinson LD, Chinwah O, Gorlin RJ. Dysssegmental dwarfism. A new syndrome of lethal dwarfism. Birth Defects Orig Artic Ser 1977; 13:79-90
8. Kleinman PK, Marks SC, Blackbourne B. The metaphyseal lesion in abused infants: a radiologic-histopathologic study. AJR 1986; 146:895-905
9. Calvo Rosales J, Calvo Fernández JR. El niño maltratado. Ediciones CEA 1986

Epónimos en medicina pediátrica: ¿Quiénes fueron Aureliano Maestre de San Juan, Georges de Morsier y Franz J. Kallmann?

Miguel A. Zafra Anta[1], Rut García Rastrilla[2], Mar López Matiacci[3], Víctor M. García Nieto[4]
1. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Fuenlabrada. Comité de Historia de la Pediatría de la AEP
2. Pediatra. Área de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario de Fuenlabrada.
3. Residente de pediatría. Hospital Universitario de Fuenlabrada
4. Sección de Nefrología Pediátrica. Hospital Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife. Coordinador del Comité de Historia de la Pediatría de la AEP

Introducción. Definición del síndrome de Kallman

El hipogonadismo hipogonadotropo (HH) viene definido por una disminución en la producción en la secreción de gonadotropinas (FSH y LH) a nivel central, bien sea de origen hipotalámico o hipofisario (figura 1). En función del origen del fallo podemos distinguir las formas adquiridas de las congénitas siendo, en este último caso, la mayor parte de ellas de origen genético. Debido al origen embriológico común de las neuronas productoras de GnRH hipotalámicas (*gonadotrofin releasing hormone*) y de la placa olfatoria, es relativamente frecuente el hallazgo de formas de HH asociadas a alteraciones de olfación (hiposmia o anosmia). Este binomio es lo que conocemos clásicamente como Síndrome de Kallmann[1,2] (SK, KS en inglés).

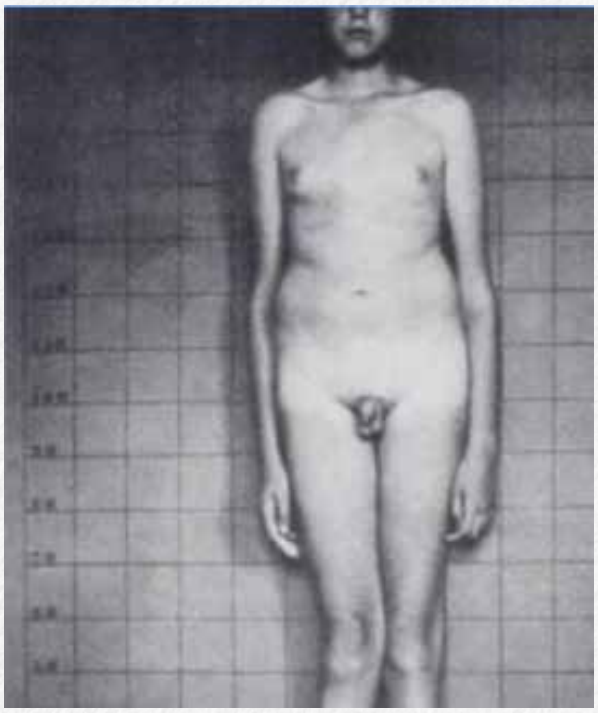


Figura 1. Imagen de paciente con hipogonadismo hipogonadotropo. Rótulo original: Eunocoidismo y microgenitosomía. Tomado de Jaso et al.[1]

La pronunciación original aproximada según el diccionario de la Real Academia Nacional de Medicina es */Kálman/.*

La asociación familiar de HH y anosmia-hiposmia fue descrita por primera vez en un artículo en inglés en 1944 por Kallman et al.[3], que refirieron la presencia de alteraciones en varios miembros de tres familias, e hicieron especial hincapié en su origen genético. También se conoce con el nombre de síndrome de Kallmann-Maestre de San Juan-Morsier[4].

Sinónimos: Hipogonadismo hipogonadotropo congénito con anosmia. Secuencia patológica olfato-genital.

OMIM 147950-308700 y otros. Clasificación *CIE-10:* E23.0.

Síndrome de Kallmann o Kallmann-Maestre de San Juan-Morsier. Generalidades

La asociación de hipogonadismo y anosmia fue descrita por primera vez en 1856 por el patólogo español Maestre de San Juan en un caso[5] verificado en una autopsia de

un varón con un pene pequeño, testículos hipotróficos, escaso vello púbico y ausencia de bulbo olfatorio. En 1944, Kallmann, psiquiatra y genetista alemán, afincado en EE.UU., publicó casos de afectos procedentes de tres familias y postuló la naturaleza hereditaria de esta enfermedad[3]. Posteriormente, Morsier, neurólogo suizo, en los años 50 describió la combinación de hipogonadismo y defectos de la línea media, a lo que llamó displasia olfatogenital. Fue el primero en sugerir el origen hipotalámico del hipogonadismo[6].

Se trata de una enfermedad genética con un patrón de herencia más frecuentemente ligado al cromosoma X aunque, en otras ocasiones, puede heredarse de forma autosómica dominante o recesiva. En un 60% de los casos aparece de forma esporádica[2]. Afecta 4-5 veces menos a la mujer que al varón. La incidencia mundial del síndrome de Kallmann (SK) se sitúa entre 1:10.000 y 1:86.000.
En el SK algunos pacientes presentan, además, paladar hendido, defectos en la audición, retinitis pigmentosa, ceguera a los colores, anomalías en la dentición y movimientos-sincinesias en espejo en los miembros superiores, hipertensión arterial, obesidad, retraso mental, y anomalías renales tales como agenesia unilateral renal o, con menos frecuencia, hidronefrosis o reflujo vesicoureteral[2,7].

La fisiopatología del hipogonadismo hipogonadotropo con ausencia o escaso desarrollo sexual e infertilidad, está relacionada con el déficit de hormonas esteroideas sexuales debido a unos niveles bajos de gonadotropinas hipofisarias, LH y FSH, mientras que la anosmia o hiposmia está relacionada con la ausencia o hipoplasia del bulbo olfatorio y sus tractos [2]. En el SK las otras manifestaciones asociadas se deben a la alteración en la génesis embrionaria y están relacionadas con la cadena de factores de crecimiento de los fibroblastos.

Genética. Diagnóstico molecular

El primer gen causal descrito, así como el más frecuente, fue *KAL1* (denominado también *ANOS1;* Xp22.32*)*. Entre los otros genes causantes se incluyen: *FGFR1* (8p11.2-12), *FGF8* (10q25-q26), *CHD7* (8q12.2) y *SOX10* (22q13.1) en la forma autosómica dominante y *PROKR2* (20p12.3) y *PROK2* (3p21.1), tanto en la forma autosómica recesiva como en la oligogénica[2].

La sensibilidad del diagnóstico molecular es de sólo un 30%-50%. Por tanto, sigue siendo muy importante el diagnóstico por los hallazgos clínicos.

El gen *ANOS1* codifica una glicoproteína llamada anosmina-1, que se expresa en múltiples tejidos embrionarios incluyendo bulbo olfatorio, sistema nervioso central y riñón. Puede haber mutaciones contiguas y, además, presentarse ictiosis o condrodisplasia punctata[2].

El gen *FGFR1* (también llamado KAL2) codifica el receptor número 1 del factor de crecimiento de fibroblastos. Se expresa en tejidos embrionarios como el tejido esquelético, oído interno, cerebro y se requiere para la invaginación del bulbo olfatorio.

Existe una correlación genotipo-fenotipo según la mutación observada. Así pues, el estudio molecular debería ir dirigido en función de la clínica asociada. La presencia de anosmia, sincinesia bimanual y otras anomalías dependen del tipo de mutación y de la penetrancia[2].

Clínica y diagnóstico

Existe un amplio espectro clínico de presentación. Excepto cuando existe el antecedente familiar o micropene o las anomalías asociadas arriba descritas (dentales, alteraciones en la línea media, etc.), la mayoría de los casos de SK se diagnostican en la adolescencia por la ausencia de caracteres sexuales secundarios, con testículos prepúberes y falta de virilización en el hombre, y escaso desarrollo mamario y amenorrea primaria en la mujer[2,7,8]. En el estudio hormonal se encuentran niveles séricos habitualmente bajos de LH y FSH, que responden de forma escasa a la administración de GnRH, mejorando si ésta se hace en forma de pulsos. La anatomía y el resto de la función de la hipófisis son normales. La anosmia puede ser determinada por la historia clínica o con pruebas específicas. La resonancia magnética contribuye al diagnóstico si se detecta ausencia o hipoplasia de los bulbos olfatorios, pero puede ser normal hasta en el 25% de los casos[2].

El diagnóstico genético puede identificar la mutación subyacente. Es obligatorio antes de empezar un tratamiento de infertilidad.

En ocasiones hay hallazgos clínicos presentes al nacer que nos sugieren el hipogonadismo como criptorquidia bilateral o pene pequeño[2,7].

El diagnóstico precoz es importante para iniciar el tratamiento sustitutivo a una edad adecuada, mejorar el estirón puberal y la mineralización ósea, conseguir caracteres sexuales secundarios, aumentar la masa muscular en el varón, evitar problemas de autoestima en el adolescente y, también en su caso, facilitar la fertilidad[4,7].

El diagnóstico diferencial incluye el déficit congénito aislado de gonadotropinas, el síndrome CHARGE e, incluso, tumores hipotalámicos[2].

En un contexto familiar de mutaciones *FGFR1*, *FGF8*, *KAL1*, o *CHD7*, pueden encontrarse en el feto, mediante ecografías, anomalías óseas, labio leporino/paladar hendido, agenesia renal o defectos múltiples del desarrollo.

Tratamiento

La terapia hormonal sustitutiva se usa para inducir la pubertad y, más tarde, la fertilidad. Suelen usarse esteres de testosterona. A veces, se administra a los varones inyecciones de gonadotropina coriónica humana (HCG, por efecto LH) en combinación con hormona folículo-estimulante (FSH) o en monoterapia para alcanzar la virilización normal e incrementar el volumen testicular[2]. En adultos, la terapia con gonadotropina combinada es obligatoria para estimular la espermatogénesis. El tratamiento en las mujeres afectadas tiene dos dianas[2,8], a saber, inducir y mantener los caracteres secundarios de la pubertad (terapia con estrógenos y progesterona) y, en algunas pacientes, posibilitar la maternidad mediante la administración de GnRH pulsátil o las gonadotropinas exógenas para inducir la foliculogénesis y la ovulación y, por tanto, restaurar la fertilidad [8]. En la actualidad, no existe tratamiento para la anosmia.

El consejo genético debe adaptarse a cada familia, teniendo en cuenta el potencial modo de herencia y la alta variabilidad en la expresión clínica, incluso dentro de una misma familia, así como la posibilidad, en casos esporádicos, de mutaciones *de novo*.

Franz Josef Kallmann (1897-1965)

Psiquiatra genetista alemán de origen judío, emigrado a EE.UU en 1936 (figura 2).

Nació el 24 de julio de 1897 en Neumarkt, Silesia (actual Polonia, entonces Alemania). Era hijo de Marie y de Bruno Kallmann, un cirujano y médico general, de origen judío aunque se hizo cristiano. Franz fue militar voluntario en la Primera Guerra Mundial y luchó por Alemania-Prusia en el frente del Este[9].

Estudió en la Universidad de Breslau, graduado en 1919 y doctorado allí también. Inicialmente se interesó por la criminología y la psiquiatría forense, influido por uno de sus profesores, Alzheimer (1864-1915). La tesis, presentada en 1921 fue de tema forense, con el título *Zufällige Stichverletzungen als Todesursache* que se puede traducir como "Puñaladas –heridas- al azar como causa de la muerte". Su internado lo desarrolló en el Hospital *Allerheiligen* de Breslau[9,10]. Pasó algunos años de práctica privada. Luego trabajó en el Instituto Psiquiátrico de la la Charité en la Universidad de Berlín con K. Bonhoeffer (1885-1948). Recibió formación en psicoanálisis en Berlín y neuropatología con Creutzfeldt (1885-1964).

En 1922 se casó con Helen J. Burguer (1899-1984) que colaboró a su lado en los estudios de campo y de laboratorio. Fue su secretaria y asistenta técnica. Estarían juntos toda la vida[9,10]. No se cita que tuvieran hijos.

En 1929 fue nombrado jefe de los laboratorios de neuropatología de dos hospitales mentales de Berlín y aceptó un puesto en el Instituto de Investigación de Munich fundado por Kraepelin (1856-1926), actual Instituto Max Planck.

En Munich fue donde comenzó su interés por las bases genéticas de la esquizofrenia y por los estudios familiares en psiquiatría. Trabajó con distinguidos genetistas de entonces como Rüdin (Ruedin), Lange, Luxenburguer y Bruno Schultz[9-11].

De 1928 a 1935 trabajó en el asilo psiquiátrico de Berlin-Herzberge. Allí recogió una muestra de familias constituida por 13.851 personas, de las cuales 1.087 eran pacientes.

El grupo de la fundación Alemana de Investigación Psiquiátrica de Munich liderado por Ernst Rüdin (1874-1952) apoyó la política eugenésica nazi. El advenimiento nazi al poder fue en 1933 y las leyes de Nuremberg de 1936 fueron las que radicalizaron la persecución de los judíos. El mismo Rüdin recomendó a Kallman emigrar a EE.UU. incluso para seguir colaborando después y no perderle, dada la persecución nazi debido a su situación de "medio judío"[12].

Lewis (1889-1979) en un artículo *In Memoriam*, relató que en 1936 Kallmann le solicitó un puesto de investigador en el *New York Psychiatric Institute* asociado al hospital *Presbyterian* de la Universidad de Columbia[13]. Lewis fue el director de dicho instituto desde 1936 a 1953. En PubMed no figura ningún artículo en coautoría. Crearon el primer departamento de genética médica en una institución psiquiátrica, donde Kallmann trabajaría el resto de su vida profesional. Allí, Kallmann fue organizando y expandiendo la actividad hasta convertirlo en un centro internacional, con formación a estudiantes y asistentes rotantes[13].

Sus principios en EE.UU. no fueron fáciles, por la dificultad en el idioma y el estilo de vida y, sobre todo, por su apoyo a la herencia, a la genética como base de los trastornos psiquiátricos. En 1938 publicó, con sus datos de pacientes de Alemania, la genética de la esquizofrenia[14]. Concluía que el riesgo más elevado de esquizofrenia era en hijos de padres esquizofrénicos. En EE.UU. realizó investigaciones de herencia[12-14] en predisposición a enfermar de tuberculosis (1943), estudios de gemelos con esquizofrenia, otros trastornos mentales (1953) e, incluso, sobre la homosexualidad masculina (1952).

En 1948 fue cofundador de la Sociedad Americana de Genética Humana y la Revista Americana de Genética Humana[13]. Posteriormente, en 1952, fue su presidente. Su trabajo tuvo resonancia entre los genetistas médicos pero muchos colegas psiquiatras daban preponderancia a lo ambiental y social, eran más psicoanalíticos y rechazaban entonces la base genética del comportamiento humano, especialmente, tras los métodos eugenésicos de los nazis[9-10].

En EE.UU. Kallmann continuó con sus trabajos en relación con la eugenesia[10,11,15]. Fue director de la *American Eugenic Society* en 1952 y de 1954 a 1965. Si bien la eugenesia no fue su principal foco de investigación. Kallmann fue un médico psiquiatra investigador y escritor de artículos científicos muy prolífico, con importante actividad académica[13]. Escribió 176 artículos y 49 libros. Algunos colegas le describieron no sólo como un científico investigador, meticuloso en su método, sino como un "buen médico, conocedor de los hombres, estudioso de la fortaleza y la debilidad humanas, consejero familiar y psiquiatra clínico de la más noble tradición" [16].

Kallmann colaboró en la organización del Primer Congreso Internacional de Genética Humana celebrado en 1956 en Copenhague y en el segundo, que tuvo lugar en Roma, en 1961.

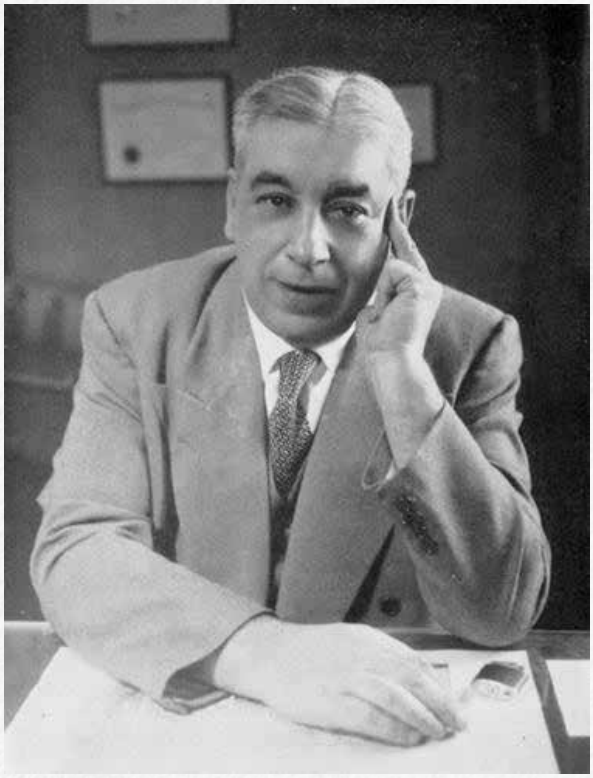


Figura 2. Franz Josef Kallmann, circa 1945. ©Image from the History of Medicine, National Library of Medicine, Bethesda, MD. Imagen tomada de S. Pow[9]

Fue profesor de psiquiatría (genética) en la Universidad de Columbia[13]. En 1952 impartió la conferencia Thomas W. Salmon de ingreso en la New York Academy of Medicine y en 1960 la conferencia Samuel W. Hamilton Memorial, de ingreso en la Asociación Americana de Psicopatología. Fue diplomado de la American Board de Psiquiatría y Neurología. También, obtuvo la medalla de Honor de la Facultad de Medicina de Salerno (Italia) y de la Asociación de Investigación de la Costa Este en New York[13].

Kallmann murió de cáncer el 12 de mayo de 1965. Entonces, era presidente de la Asociación Americana de Psicopatología.

Su mujer, Helen, recibiría en 1966, el galardón de investigación Stanley R. Dean, en nombre de Kallmann, por sus contribuciones a la investigación de la esquizofrenia[9-10].

Se ha revisado mucho el papel de Kallmann respecto a la Alemania nazi. Resultan muy interesantes los trabajos de Benbassaty[11] (investigador israelí) y de Pow[10], que cuenta con fragmentos de discursos y cartas de Kallmann. De ellos, se toman datos muy relevantes.



Figura 3. Georges de Morsier. USA National Library of Medicine. Digital collection. Tomado de: http://resource.nlm.nih.gov/101423764

La ciencia en el entorno de Kallman experimentó una transición del ambiente cultural y político de la República de Weimar a la Alemania nazi y después a los EE.UU. durante y en los años inmediatamente después de la Segunda Guerra Mundial. La psiquiatría y la eugenesia estuvieron en el centro de esa transformación social y política.

La eugenesia era una filosofía social, procedente del darwinismo social de finales del siglo XIX. Buscaba la mejora de los rasgos hereditarios humanos, la mejora de "la raza" mediante intervenciones manipuladas. A principios del XX estaba en relación con el maltusianismo, el natalismo selectivo y el nacionalismo. Corrientes y leyes eugenésicas existieron en varios países de Europa y también en los EE.UU.[11,17], en la primera mitad del XX. El eugenismo incluía desde métodos selectivos humanos promoviendo educación familiar, esterilización voluntaria, hasta forzada. La eugenesia condujo a leyes que promovieron el genocidio nazi. Los métodos eugenistas modernos se centran en el diagnóstico prenatal, la orientación genética, la fertilización *in vitro* y la ingeniería genética, sobre todo con evitación de patología individual, no en la "mejora de la raza".

Para algunos autores, quizá, no es muy nítida la narrativa de integración de Kallmann en América[10,11,17]. En los años 30, en la Alemania nazi, este autor en alguna ocasión verbalizó a favor de programas de esterilización radicales. Posteriormente, ya en EE.UU. Kallmann continuó unos años colaborando con su antiguo jefe alemán, Rüdin, y sus colegas, en la realización de su publicación sobre esquizofrenia. Incluso, Kallman colaboró en la certificación de "desnazificación" de Rüdin, abogando por él después de 1945.

Georges de Morsier (1894-1982)

Neurólogo suizo, historiador de la medicina y las ciencias. Es uno de los padres de la neurología suiza[18] (figura 3).

Georges de Morsier nació en París, pero terminó sus estudios en Ginebra, Suiza. Se graduó en 1920 y realizó su doctorado

en 1922. Empezó su carrera académica en Neurología y Psiquiatría en 1928. La neurología no era asignatura independiente en la Facultad de Ginebra. Se incluyó dentro de la medicina interna hasta 1941 y, clínicamente, hasta 1952. Morsier desarrolló la especialidad de Neurología en Suiza desde 1952. En 1960 consiguió el nombramiento de profesor de Neurología. Se retiró en 1964.

En 1954 y en 1963 publicó, sobre hipogonadismo hipogonadotropo y displasia del bulbo olfatorio[6,19]. Referencia: De Morsier G, Gauthier G. Olfacto-genital dysplasia. Pathol Biol 1963; 11:1267-1272. De hecho, en las páginas siguientes de la misma revista hay otra referencia sobre el tema: Muller P. Olfacto-genital displasia in women. Pathol Biol 1963; 11:1273-1277.

Desarrolló una gran labor como escritor de libros y artículos científicos (psiquiatría, neurología sobre todo, también genética). Publicó en francés, inglés, alemán. Redactó más de 500 escritos, de ellos, más de 115 publicaciones en PubMed. También, durante su vida profesional desarrolló especial interés por temas históricos, biografías y también por el pasado de su disciplina y de la ciencia en Ginebra. Esta dedicación a la Historia se incrementó en las últimas décadas de su vida. Junto con Raymond de Saussure y Marc Cramer, contribuyó a la creación del Museo de Historia de la Ciencia de Ginebra[18,19].

En la Sociedad Neurológica Suiza, fue sucesivamente miembro del Comité, Presidente (de 1946 a 1949) y Presidente honorario en 1962.

Desde 1951 a 1959, junto con M. Minkowski, fue reactor de la parcela de Neurología de *Archives Suisses de Neurologie et de Psychiatrie* [19].

Se reconocen otros dos epónimos denominados Síndrome de Morsier I y III[20]:

- Tipo I. Síndrome sensorio-motor y psicológico. Se define por lesiones diencefálicas que determinan clínicamente pubertad precoz, hipercrecimiento, alteraciones sensoriales (hiperacusia, hiperosmia) y epilepsia
- Tipo III. Displasia septo-óptica. La triada característica contempla la hipoplasia de uno o ambos nervios ópticos (ceguera), la ausencia o hipoplasia del septum pellucidum y alteraciones del eje hipotálamo-hipofisario (alteraciones hormonales)

Aureliano Maestre de San Juan (1828-1890)

Maestre de San Juan fue científico, médico, histólogo, anatomista y académico español. Es considerado el padre de la histología española[21,22] (figura 4).

Nació en Granada, donde inició sus estudios de Medicina, que completó en Madrid, en 1847. A los dos meses de terminar la carrera logró una plaza de ayudante preparador y conservador anatómico, que ejerció varios años. El doctorado lo obtuvo en 1851 con una tesis titulada "¿Qué causas conducen al hombre a poner fin a su vida?".

Salvo los primeros años, y en las vacaciones de verano, en que trabajaba como ci-



Figura 4. Aureliano Maestre de San Juan, hacia 1885. Banco de Imágenes de la Real Academia Nacional de Medicina. Académico de número. Sillón nº 2. Toma de posesión: 8 de marzo de 1885. https://www.bancodeimagenesmedicina.com/index.php/banco-de-imagenes/2018-03-19-14-55-23/retratos/image?view=image&format=raw&type=orig&id=499

rujano, se dedicó a la anatomía en la Facultad de Medicina de Granada desde 1860 hasta 1873. También, compartió la anatomía con la dirección de la Cátedra de Oftalmología. Ese último año, ganó la primera cátedra de Histología Normal y Patológica, en Madrid. Entre sus discípulos tuvo a Santiago Ramón y Cajal, que le "veneraba".

En 1849 tradujo el Tratado anatómico de Pétrequin. Allí ya en una nota hizo referencia a un cuadro de hipogonadismo-anosmia que Maestre estudió en los anfiteatros anatómicos de la Facultad de Medicina.

En 1856 describió en *El Siglo Médico,* un cuadro de hipogonadismo masculino, con ausencia de los nervios olfatorios[5,21,22] (figura 5).

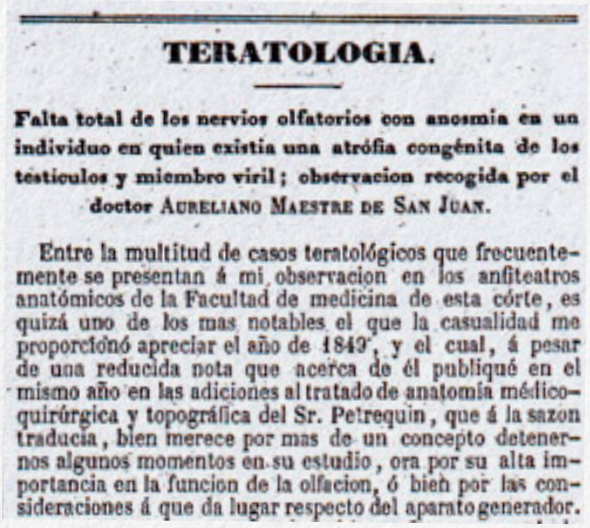
Publicó libros, en 1872 el *Tratado de Anatomía General* y en 1879 el *Tratado de Histología normal y patológica.*

Fue fundador de la Sociedad Histológica Española en 1874.

Fue nombrado Académico de la Real Academia Nacional de Medicina[22].

En 1888 sufrió un accidente de laboratorio, por salpicadura de sosa cáustica, que le dejó ciego, falleciendo dos años después, en la pobreza y casi olvidado.

Si se desea más información remitimos a un excelente trabajo, con iconografía de la Universidad de Granada, en el suplemento de Actualidad Médica de 2013 escrito por Campos Muñoz[21] y una monografía de Amparo Nogales et al., en 2004, en el Servicio de Publicaciones de la Universidad Rey Juan Carlos.



TERATOLOGIA.

Falta total de los nervios olfatorios con anosmia en un individuo en quien existia una atrófia congénita de los testículos y miembro viril; observacion recogida por el doctor Aureliano Maestre de San Juan.

Entre la multitud de casos teratológicos que frecuentemente se presentan á mi observacion en los anfiteatros anatómicos de la Facultad de medicina de esta córte, es quizá uno de los mas notables el que la casualidad me proporcionó apreciar el año de 1849, y el cual, á pesar de una reducida nota que acerca de él publiqué en el mismo año en las adiciones al tratado de anatomía médico-quirúrgica y topográfica del Sr. Petrequin, que á la sazon traducia, bien merece por mas de un concepto detenernos algunos momentos en su estudio, ora por su alta importancia en la funcion de la olfacion, ó bien por las consideraciones á que da lugar respecto del aparato generador.

Figura 5. Publicación de Maestre de San Juan en el Siglo Médico, 1856 [5]

El síndrome de Kallmann-Maestre de San Juan-Morsier en la literatura científica española

De las primeras publicaciones que hemos localizado en español tenemos una del grupo del profesor Cruz: Hierro FR, Marcos MV, Ribera F, Cruz M. Anosmia e hipogonadismo (síndrome de Kallman's o Maestre de San Juan). An Esp Pediatr 1979; 12: 337-344.

También se publicó otro trabajo firmado por Huertas Sepulcre J, titulado Síndrome de Maestre de San Juan-Kallman-De Morsier. Rev Clin Esp 1979; 154:63-64.

En Anales hay publicaciones de 1981 y de 2009.

El texto de Jaso y colaboradores[1] de 1982 lo incluye con iconografía.

Hemos localizado un trabajo de investigación procedente de la Universidad de la Laguna, Tenerife, firmado por Castañeyra-Perdomo A et al. "Early treatment of Kallmann syndrome may prevent eunuchoid appearance and behavior". Med Hypotheses 2014; 82:74-76.

En 2015 se presentó en Valencia una tesis doctoral sobre el Síndrome de Kallmann, acerca de la correlación genotípica-fenotípica. Su autor fue Alfonso José García Piñero, otorrinolaringólogo.

Epilogo

El epónimo de Kallmann, especialmente si se completa el conocimiento del nombre con Kallmann-Maestre de San Juan-Morsier, es un ejemplo de estudio de una enfermedad con la intervención de varios investigadores ajenos entre sí en disciplina, en el espacio y en el tiempo: un patólogo español, un psiquiatra genetista alemán-estadounidense, y un neurólogo franco-suizo, que también investigaba en historia de la ciencia. Los tres fueron buenos docentes universitarios.

La buena docencia no se olvida, y menos entre los discípulos. En palabras de Santiago Ramón y Cajal "Fue el doctor Maestre un excelente profesor que sabía comunicar sus entusiasmos a quienes le rodeaban. Yo le debo favores inolvidables"

La investigación científica no es nunca ajena al entorno socio-político. Un magnífico ejemplo de ello son las contribuciones pioneras de Kallmann a la genética de la esquizofrenia y las enfermedades mentales, que comenzaron durante la República de Weimar. En la Alemania nazi, los estudios sobre la herencia de las enfermedades mentales se utilizaron como otro de sus argumentos de justificación de leyes genocidas y produjeron destrucción y emigración forzosa. Este abominable uso de la ciencia determinó una aversión para el estudio de la genética humana en toda una generación del pensamiento científico estadounidense en psiquiatría y neurología.

El éxito de Kallmann realmente es un tributo al valor y la tenacidad de su espíritu científico (parafraseando a Gershon[12]). Éxito, en primer lugar, por poder emigrar frente a su persecución en la Alemania nazi por ser judío (alguien podría decir irónicamente que quizá tomó de su propia medicina con efectos colaterales) y, en segundo lugar, frente a no disponer de un entorno favorable a la psiquiatría genética en los Estados Unidos de los años 40-50. Afortunadamente, para él y para todos, pudo desarrollar su investigación y docencia en un país democrático.

Bibliografía

1. Jaso Roldán E, Gracia Bouthelier R, Jaso Cortés E. Sindromes endocrinológicos. Hipogonadismo gonadotrópico-anomalías. En: Jaso Roldán E, Gracia Bouthelie R, Jaso Cortés E, eds. Síndromes pediátricos dismorfogenéticos. Madrid: Ed Norma 1982, pp. 105-106

2. Pitteloud N, Crowley WF, Balasubramanian R, Snayder PJ, Matsumoto AM, Matín AA. Isolated gonadotropin-releasing hormone deficiency (idiopathic hypogonadotropic hypogonadism). UpToDate, Mar 2020. Disponible en: 24 de abril de 2020

3. Kallmann FJ. Schoenfeld WA, Barrerra SE. The genetic aspects of primary eunochoidism. Am J Ment Defic 1944; 158:203-236

4. Fontecha García de Yébenes M, Hoyos Gurrea R, Iglesias Fernández C, Rodríguez Arnao M, Rodríguez Sánchez A. Síndrome de Kallmann-Maestre de San Juan. Presentación de 2 casos clínicos. An Pediatr (Barc) 2009; 71:88-89

5. Maestre de San Juan A. Teratología: falta total de los nervios olfatorios con anosmia en un individuo en quien existe una atrofia congénita de los testículos y miembro viril. El Siglo Medico 1856; 3: 218-222

6. De Morsier G. Studies in cranio-encephalic dysraphia. I. Agenesia of the olfactory lobe (lateral telencephaloschisis) and of the callous and anterior commissures (median telencephaloschisis); olfacto-genital dysplasia. Schweiz Arch Neurol Psychiatr 1954; 74:309-361

7. Campos Martorell A, Vega Puyal L, Clemente León M, Yeste Fernández D, Albisu Aparicio MA, Carrascosa Lezcano A. Diagnóstico de Síndrome de Kallmann en varones durante el periodo neonatal: revisión de los últimos 15 años. Rev Esp Endocrinol Pediatr 2013; 4:48-53

8. Meczekalski B, Agnieszka Podfigurna-Stopa A, Smolarczyk R, Katulski K, Genazzani AR. Kallmann syndrome in women: from genes to diagnosis and treatment. Gynecol Endocrinol. 2013; 29:296-300

9. Pow S, Stahnisch FW. Franz Josef Kallmann (1897–1965). J Neurol 2017; 264: 208-210

10. Pow S, Stahnisch FW. Eugenics ideals, racial hygiene, and the emigration process of German-American neurogeneticist Franz Josef Kallmann (1897-1965). J Hist Neurosci 2016; 25:253-274.

11. Benbassat CA. Kallmann Syndrome: Eugenics and the man behind the eponym. Rambam Maimonides Med J 2016; 7: doi: 10.5041/RMMJ.10242

12. Gershon ES. The historical context of Franz Kallmann and psychiatric genetics. Arch Psychiatr Nervenkr 1981; 229:273-276

13. Lewis NCD. In memoriam. Franz Joseph Kallmann 1897-1975. Am J Psychiatr 1966; 123:105-106

14. Kallmann FJ. The genetics of schizophrenia: a study of heredity and reproduction of the families of 1,087 schizophrenics. New York: JJ Augustin 1938, p. 105

15. Kallman FJ. Review of psychiatric progress 1964. Heredity and eugenics. Am J Psychiatry 1965; 121:628-632

16. Rainer JD. The contributions of Franz Joseph Kallmann to the genetics of schizofrenia. Behav Sci 1966; 11:413-437

17. Sofair AN, Kaldjian LC. Eugenic sterilization and a qualified nazi analogy: The United States and Germany, 1930-1945. Ann Intern Med 2000; 132:312-319

18. Starobinski J. Georges de Morsier (1894-1982). Gesnerus 1983; 40:335-338. Acceso: 25 de abril 2020. Disponible en: https://www.e-periodica.ch/digbib/view?pid=ges-001:1983:40::342

19. Valko P, Mumenthaler M, Bassetti. CL. Histoire des contributions neurologiques dans les Archives Suisses de Neurologie et de Psychiatrie. Schwizer Archiv Neurol Psychiatr 2006; 157:62-76

20. Jucker-Kupper P. Georges de Morsier. Whonamedit? A dictionary of medical eponyms. Acceso: 25 de abril 2020. Disponible en: http://www.whonamedit.com/doctor.cfm/2233.html

21. Campos Muñoz A. Aureliano Maestre de San Juan y el nacimiento de la Escuela Española de histología. Actual Med 2013; 98 Supl:31-48. Acceso: 25 de abril 2020. Disponible en: https://www.actualidadmedica.es/images/stories/790/sup/online/files/assets/basic-html/page31.html

22. Matilla Gómez V. "202 Biografías Académicas", Real Academia Nacional de Medicina, Madrid, 1987. Acceso: 25 de abril 2020. Disponible en: https://www.ranm.es/academicos/academicos-de-numero-anteriores/1058-1885-maestre-de-san-juan-y-munoz-aurelio.html

Normas de publicación

CANARIAS PEDIÁTRICA es el órgano de expresión fundamental de las Sociedades Canarias de Pediatría. Por ello, además de difundir las actividades de las Sociedades, pretende ser portavoz de la inquietud científica y de la problemática sanitaria pediátrica a nivel de la Comunidad Autónoma Canaria

Presentación y estructura de los trabajos

Preparación del manuscrito

El texto de los artículos observacionales y experimentales se estructurará habitualmente en las siguientes secciones: Introducción, Métodos, Resultado y Discusión.

En artículos extensos resulta conveniente la utilización de subapartados para mayor claridad del contenido.

Otro tipo de artículos, con casos clínicos, revisiones y editoriales pueden precisar una estructura distinta, que dependerán del contenido.

Para artículos originales se recomienda que la extensión de texto no supere las 3.000 palabras y el número de citas bibliográficas no sea superior a 40. Se admitirán un máximo de 8 figuras y/o tablas. Es recomendable que el número de firmantes no sea superior a seis.

Para notas clínicas se recomienda que la extensión máxima del texto sea de 1.500 palabras y el número de citas bibliográficas no sea superior a 20. Se admitirán un máximo de 4 figuras y/o tableas. Es recomendable que el número de firmantes no sea superior a cinco.

Página Titular

En la Página Titular deberá figurar la siguiente información:

- Título del artículo. Deberá ser lo más explícito y conciso posible, pero incluyendo en el mismo toda la información que maximice la sensibilidad y especificidad en su recuperación a través de búsqueda electrónica.
- Nombres de los autores y sus filiaciones institucionales.
- Nombre del departamento/s o institución/es y centros de trabajo y dirección de los mismos.
- Declaración de descargo de responsabilidad, si las hubiera.
- Nombre, dirección postal, teléfono, fax y dirección de correo electrónico del autor responsable de la correspondencia.
- Fuentes de financiación en forma de becas, equipos, medicamentos, etc.
- Recuento de palabras (excluyendo resumen, agradecimientos, leyendas de figuras y tablas.

- Fecha de envío.

Resumen y palabras clave

El resumen es la única parte del manuscrito incluida en la mayoría de las bases de datos electrónicas y de él se obtiene la información básica del estudio en los índices bibliográficos. Los autores se asegurarán de recoger en él, de la forma más exacta posible, toda la información del artículo. Los trabajos originales incorporarán resumen estructurado con extensión aproximada de 250 palabras y los siguientes apartados: Introducción y Objetivos, Material o Pacientes y Métodos, Resultados y Conclusiones. Para el resto de las secciones se adjuntará un resumen de 150-200 palabras aproximadamente.

Los autores incluirán de 3 a 10 palabras clave, ordenadas alfabéticamente, al final de la página en que figure el resumen. Se utilizarán para este fin términos que coincidan con descriptores listados en el Médical Subject Headings del Index Medicus. Disponible en : http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/meshbrowser.cgi. De no existir todavía descriptores MeSH adecuados se podrá utilizar directamente los nuevos términos.

Título, resumen y palabras clave en inglés.

Deberá incluirse una correcta traducción al inglés del título, resumen y palabras clave.

Texto

1. Introducción

Se describirá de forma resumida el propósito del artículo y la justificación del estudio, enumerándose los objetivos específicos (principal y secundarios) o hipótesis a evaluar. Únicamente se citarán las referencias bibliográficas estrictamente necesarias sin incluir datos o conclusiones del trabajo.

2. Material y métodos

Incluirá sólo la información disponible en el momento de diseñar el protocolo de estudio. La información obtenida durante el estudio será expuesta en la sección de Resultados.

Selección y descripción de los participantes:

Se describirán con claridad los procesos de selección de los sujetos de observación o experimentales (personas o animales, incluyendo los controles), los criterios de inclusión y exclusión de los mismos y su población de origen. Se recogerá en éste apartado la declaración de obtención de consentimiento informado por los padres y aprobación del estudio por los Comités de Investigación y/o Ética correspondientes.

Información técnica:

Se identificarán los métodos, aparatos (con nombre y dirección del fabricante) y procedimientos de forma suficientemente detallada como permitir la reproducción de los resultados por otros investigadores. La descripción de fármacos y sustancias químicas utilizadas se realizará de forma minuciosa, incluyendo nombres genéricos, dosis y vías de administración. En trabajos de revisión se incluirá una sección en la que se expongan los métodos utilizados para localizar, seleccionar, extraer y sintetizar los datos.

Análisis estadístico:

Descripción detallada del método estadístico que permita la evaluación de los datos originales por un lector experto. Se especificará el programa informático utilizado, defendiendo los términos estadísticos, abreviaturas y símbolos.

Siempre que sea posible se cuantificarán y presentarán los resultados con índices estadísticos apropiados de precisión o de incertidumbre (tales como los intervalos de confianza), enviando la utilización aislada de pruebas estadísticas de hipótesis, como valores p que no proporcionan información de interés sobre la magnitud del efecto.

3. Resultados

Se presentarán los resultados mediante texto, tablas y gráficos, siguiendo una secuencia lógica, en la que los resultados más destacados del estudio aparecerán en primer lugar. No se repetirán en el texto todos los datos de las tablas e ilustraciones, enfatizándose o resumiéndose sólo las observaciones más importantes.

4. Discusión

Deberán destacarse los aspectos novedosos e importantes del estudio y las conclusiones y aplicaciones prácticas que se derivan. Se abordarán las limitaciones metodológicas que pudieran limitar su validez. Se compararán las observaciones realizada con las descritas en la literatura. Podrán proponerse nuevas hipótesis cuando esté justificado.

5. Bibliografía

La referencias bibliográficas se numerarán de forma consecutiva, siguiendo el orden de aparición en el texto. Aparecerán en supraindice y sin parentesis. Las referencias en texto, tablas y leyendas se identificarán mediante números arábigos entre paréntesis. Siempre que sea posible se deben incluir las referencias a los trabajos originales, evitando también la utilización de los resúmenes como referencias bibliográficas. Se citarán todos los autores hasta un número de seis, añadiendo “et al” tras ellos, en caso de superar dicho número.
Los nombres de las revistas se abreviarán de acuerdo al estilo utilizado en el Index Médicus (disponible en www.nlm.nih.gov) El formato de los diferentes tipos de citas bibliográficas puede consultarse en www.nlm.nih.gov/bsduniform_requirements.html.

Ejemplos:

- Artículo de revista
  Shusterman N, Strom BL, Murria TG, Morrison G., West SL, Maislin G. Risk factors and outcome of hospital-acquired acute renal failure. Clinical epidemiologic study. Am J Med 1987; 83:65-71.

- Autor corporativo
  Diabetes Prevention Program Reserarch Group. Hypertensión, insulina, and proinsulin in participantes with impaired glucose tolerante. Hypertension 2002; 40:679-686.

... • Capítulo de libro
Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. The genetic basis of human cancer. New York: McGraw 2002, pp. 93 – 113.

Tablas

Cada tabla deberá ser impresa a doble espacio, en un hoja independiente. Será comprensible por sí misma, sin necesidad de leer el texto del artículo. Se numerarán mediante números arábigos por orden de aparición en el texto, acompañándose de un breve título explicativo. Se evitarán las líneas interiores horizontales o verticales. Cada columna deberá contener un encabezamiento. Las siglas y abreviaturas se explicarán en las notas a pie de tabla. Se identificarán adecuadamente las medidas estadísticas. Cada tabla aparecerá convenientemente referida en el texto.

Figuras

Las gráficas, dibujos o fotografías, se numerarán mediante números arábigos de manera correlativa y conjunta como figuras, por orden de aparición en el texto. Deben entregarse en papel o en copia fotográfica nítida en blanco y negro, recomendándose un tamaño de 127 x 173 mm. En el dorso de la figura deberá adherirse una etiqueta en la que figuren: número de la figura, nombre del primer autor y orientación de la misma (mediante una flecha, por ejemplo). Las figuras se entregarán en un sobre, sin montar. Se admitirán también imágenes en ficheros electrónicos que permitan su reproducción el alta calidad (JPEG o GIF).

Eventualmente es posible la reproducción de fotografías o dibujos en color, siempre que sea aceptado por el Equipo de Dirección y Redacción y exista acuerdo previo económico de los autores con la Editorial.

Cuando se utilicen fotografías de pacientes, éstos no deben ser identificables y, si lo son, deben acompañarse las mismas de un permiso escrito de los padres que autorice su reproducción.

Leyendas de las ilustraciones

Las figuras se acompañarán del correspondiente pie, escrito a doble espacio en hoja incorporada al texto. Cuando se utilicen símbolos, flechas, números o letras para referirse a ciertas partes de la ilustración, se identificará su significado en la leyenda.

Responsabilidades éticas

El crédito de autoría en la realización de publicaciones biomédicas deberá fundamentarse en el cumplimiento conjunto de los siguientes requisitos:

1. Sustancial contribución a la concepción y diseño, obtención de datos o análisis e interpretación de los mismos.

2. Redacción del manuscrito o revisión crítica con aportaciones intelectuales.

3. Aprobación de la versión finalmente publicada. La obtención de financiación, recogida de datos o supervisión general del equipo de investigación, por si solas, no justifican la autoría.

El contenido de la publicación deberá ser completamente original y no haber sido enviado previamente a otra revista. Ello no impide que puedan remitirse manuscritos rechazados por otra revista, trabajos presentados como resumen o póster en reuniones científicas o publicados en libros de actas de congresos.

Los autores son responsables de obtener, mediante solicitud al autor y a la editorial, los permisos de reproducción de gráficos, tablas, figuras, o cualquier otro material previamente publicado.

Los estudios experimentales deberán cumplir los requisitos éticos de los correspondientes comités (institucionales y nacionales) de evaluación de la experimentación con seres humanos y de la Declaración de Helsinki en su versión revisada del año 2000.

Envío de Originales

Los trabajos originales podrán remitirse, por correo electrónico a cualquiera de las siguientes direcciones:

vgarcianieto@gmail.com
mongemargarita@gmail.com
mgresa@ono.com

El manuscrito se acompañará de una carta de presentación, firmada por todos los autores del trabajo, que incluirá:

- Declaración de que todos los autores han leído y aprobado el manuscrito, cumplen los requisitos de autoría y garantizan la honestidad de su contenido.

- Información acerca de la publicación previa o duplicada o el envío de cualquier parte del trabajo a otras revistas (sólo en caso de publicación redundante)

- Declaración de posibles relaciones económicas o de otro tipo que pudiera ser motivo de conflicto de interés.

- Cesión de los derechos de publicación a la revista Canarias Pediátrica.

El Consejo Editor acusará recibo de los trabajos enviados a la Revista e informará acerca de su aceptación o rechazo razonado de los mismo.

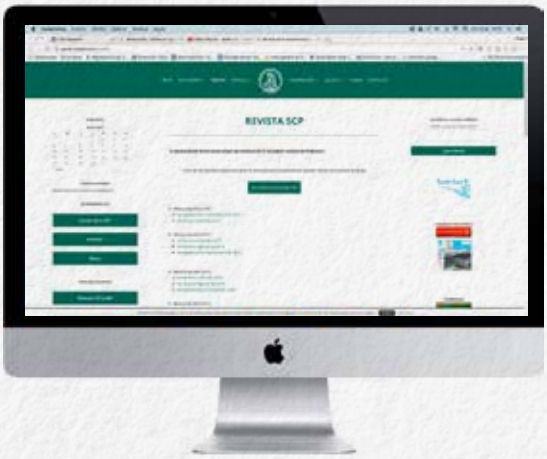
Las Normas de Publicación de Canarias Pediátrica están basadas en los requisitos de uniformidad para manuscritos enviados a revistas biomédicas del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (www.icmje.org) La traducción, no oficial, al castellano ha sido publicada en Rev Esp Cardiol 2004; 57: 538-556.

Las opiniones expresadas en los artículos publicados son las de los autores, y no necesariamente compartidas por el Consejo Editor la revista, ni solidarias con la opinión de las Sociedades Canarias de Pediatría.

Los trabajos aceptados por Canarias Pediátrica quedan como propiedad permanente de la misma, no estando permitida su reproducción parcial o total sin su autorización.

50 AÑOS del Boletín de la Sociedad Canaria de Pediatría

¡Suscríbase al boletín!



http://portal.scptfe.com/revista/