

Boletín de Pediatria

VOL. LIX ■ Nº 250 ■ 4/2019

www.boletindepediatria.org



SOCIEDAD DE PEDIATRÍA
ASTURIAS, CANTABRIA Y CASTILLA Y LEÓN

SOCIEDAD DE PEDIATRÍA DE ASTURIAS, CANTABRIA, CASTILLA Y LEÓN
Miembro de la Asociación Española de Pediatría



Incluido en el Índice Bibliográfico Español de Ciencias de la Salud (IBECS)

JUNTA DIRECTIVA DE LA
SOCIEDAD DE PEDIATRÍA DE ASTURIAS, CANTABRIA, CASTILLA Y LEÓN

COMITÉ EDITORIAL DEL BOLETÍN DE PEDIATRÍA DE LA
SOCIEDAD DE PEDIATRÍA DE ASTURIAS, CANTABRIA, CASTILLA Y LEÓN

PRESIDENTE:	José Manuel Marugán de Miguelsanz
VICEPRESIDENTE ASTURIAS:	Gonzalo Solís Sánchez
VICEPRESIDENTE CANTABRIA:	María Jesús Cabero Pérez
SECRETARIA GENERAL:	Marianela Marcos Temprano
TESORERO:	Jesús María Andrés de Llano
PRESIDENTE DEL PATRONATO FESV:	Carlos Ochoa Sangrador
DIRECTOR DEL BOLETÍN:	Fernando Centeno Malfaz
DIRECTOR DE LA PÁGINA WEB:	Hermenegildo González García
VOCALES:	
ATENCIÓN HOSPITALARIA:	Lorenzo Guerra Díez
ATENCIÓN PRIMARIA:	Gonzalo de la Fuente Echevarría
CIRUGÍA PEDIÁTRICA:	Alberto Sánchez Abuín
ASTURIAS:	Leticia Alcántara Canabal
ÁVILA:	José María Maíllo del Castillo
BURGOS:	Pedro Pablo Oyágüez Ugidos
CANTABRIA:	Montserrat Matilla Barba
LEÓN:	Ana Carro Serrano
PALENCIA:	José Elviro Fernández Alonso
SALAMANCA:	Beatriz Plata Izquierdo
SEGOVIA:	Leticia González Martín
VALLADOLID:	Ana María Vegas Álvarez
ZAMORA:	Cristina Soler Balda
RESIDENTES:	
ASTURIAS:	Clara González López
CANTABRIA:	Daniel Perez González
CASTILLA-LEÓN:	Margarita Castro Rey

DIRECTOR FUNDADOR:	Ernesto Sánchez Villarest
DIRECTOR:	Fernando Centeno Malfaz
CONSEJO DE REDACCIÓN:	
Carlos Alcalde Martín	<i>Errores Innatos del Metabolismo</i>
Juan Arnáez Solís	<i>Neonatología</i>
María Jesús Cabero Pérez	<i>Neumología Pediátrica</i>
Ramón Cancho Candela	<i>Neuropediatria</i>
Alfredo Cano Garcinuño	<i>Pediatría Social</i>
Sonia Caserío Carbonero	<i>Neonatología</i>
Hermenegildo González García	<i>Hematología y Oncología Pediátricas</i>
Lorenzo Guerra Díez	<i>Urgencias Pediátricas</i>
Carlos Imaz Roncero	<i>Psiquiatría del niño y del adolescente</i>
M. Soledad Jiménez Casso	<i>Cardiología Pediátrica</i>
Santiago Lapeña López de Armentia	<i>Inmunología Clínica y Alergia Pediátrica</i>
Venancio Martínez Suárez	<i>Ped. Extrahospitalaria y Atención Primaria</i>
Gregorio de la Mata Franco	<i>Nefrología Pediátrica</i>
Carlos Ochoa Sangrador	<i>Pediatría Basada en la Evidencia</i>
David Peláez Mata	<i>Cirugía Pediátrica</i>
Elena Pérez Gutiérrez	<i>Infectología Pediátrica</i>
David Pérez Solís	<i>Pediatría e Internet</i>
Pablo Prieto Matos	<i>Endocrinología infantil</i>
Carlos Redondo Figuero	<i>Medicina de la Adolescencia</i>
Corsino Rey Galán	<i>Cuidados Intensivos Pediátricos</i>
Marta Sánchez Jacob	<i>Bioética</i>
Ricardo Torres Peral	<i>Gastroenterología y Nutrición Pediátrica</i>
Roberto Velasco Zúñiga	<i>Investigación</i>

SECRETARÍA DE REDACCIÓN

EDICIÓN Y PUBLICIDAD

Area de Gestión Clínica de Pediatría
Hospital Universitario Central de Asturias
C/ Celestino Villamil, s/n.
33006 Oviedo
Tel. 985 108 000 Ext. 38237
e-mail: boletin@sccalp.org

ERGON CREACIÓN, SA.
C/ Arboleda, 1. 28221 Majadahonda (Madrid)
Tel. 91 636 29 30. Fax 91 636 29 31
e-mail: estudio@ergon.es <http://www.ergon.es>

Soporte Válido. Ref. SVR nº 23
ISSN (versión electrónica): 2340-5384

© 2019 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León. Algunos derechos reservados.



SOCIEDAD DE PEDIATRÍA
ASTURIAS, CANTABRIA Y CASTILLA Y LEÓN

XV Premio JOSÉ DÍEZ RUMAYOR del BOLETÍN DE PEDIATRÍA

Publicación Oficial de la Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León
(SCCALP)

BASES DE LA CONVOCATORIA

1. Se establece un Premio de 750 €* destinado a recompensar el mejor trabajo publicado en el Boletín de Pediatría desde enero a diciembre del año 2019, ambos inclusive, dentro de las secciones de Revisiones, Originales y Casos Clínicos de la revista.
2. La selección del trabajo premiado será realizada por un jurado constituido por el Consejo de Redacción del Boletín de Pediatría y su Director o por un Comité en el que delegue, que deberá estar integrado por personas de reconocido prestigio científico.
3. El Jurado del Premio se reunirá previamente a la Reunión de Primavera de la SCCALP del año 2020 y se considerará constituido cuando estén presentes la mayoría de sus miembros. Los artículos publicados serán evaluados objetivamente siguiendo criterios de calidad, originalidad y presentación.
4. El Jurado podrá declarar desierto el Premio si considera que ninguno de los trabajos publicados reúne los requisitos necesarios para ser premiado.
5. El fallo del Jurado será inapelable, debiendo publicarse en la página web de la SCCALP y debiendo ser comunicado al autor o autores correspondientes por carta oficial desde la Secretaría de la Sociedad.
6. La entrega del Premio, por el Consejo de Redacción del Boletín de Pediatría, se hará con ocasión del acto de clausura de la Reunión de Primavera de la SCCALP del año 2020.

**Menos impuestos legalmente establecidos.*

Sumario

EDITORIAL

- 245 Una nueva etapa y nuevos retos para la pediatría
J.M. Marugán de Miguelsanz

ORIGINALES

- 247 Canalización de los factores de riesgo cardiovascular tras un periodo de 25 años
C. Mangas Sánchez, P. Díaz García, J. Martínez Díaz, S. Martín Ramos, C. Rey Galán, J.J. Díaz Martín
- 253 Efectos a corto plazo de la musicoterapia sobre las variables fisiológicas en recién nacidos prematuros ingresados en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales
M.N. González Natal, S. Velasco Conde, M.J. Pérez Curiel, S. Caserío Carbonero
- 258 Impacto de la gripe durante el periodo epidémico en un hospital de tercer nivel
M.C. Castro Rey, L. Fraile García, M.N. Sánchez Sierra, S. González Uribelarrea, F.J. Villagómez Hidalgo, P. Justo Vaquero, S. Rojo Rello, J. Carranza Ferrer
- 264 Botulismo infantil: casuística en 10 años en un hospital de tercer nivel
L. Sanz Rueda, M. García Lorente, S. Sánchez Moreno, A. Hernández Fabián, M. González González, C. Criado Muriel

REVISIONES

- 270 Ética en investigación en pediatría: principios y problemas
G. Solís Sánchez
- 277 Fenotipos conductuales: revisión de algunos síndromes no habituales
R. Cancho-Candela, P.A. Conde Guzón, C. Escribano García, F. Centeno Malfaz

NOTA CLÍNICA

- 283 Leishmaniasis visceral: orientación diagnóstica solo con anamnesis, clínica y analítica básica
M.P. Jiménez Saucedo, J. Lázaro Ramos, S. Rupérez Peña, A.M. Jiménez Martín, F. Rubio Rodríguez, J.M. Maillo del Castillo, A.J. Martín Sanz, M.F. Marrero Clavo

Summary

EDITORIAL

- 245 A new stage and new challenges for pediatrics
J.M. Marugán de Miguelsanz

ORIGINAL ARTICLES

- 247 Canalization evaluation of the cardiovascular risk factors after a 25-year period
C. Mangas Sánchez, P. Díaz García, J. Martínez Díaz, S. Martín Ramos, C. Rey Galán, J.J. Díaz Martín
- 253 Short term effects of music therapy on the physiological variables in premature newborns admitted to a Neonatal Intensive Care Unit
M.N. González Natal, S. Velasco Conde, M.J. Pérez Curiel, S. Caserío Carbonero
- 258 Impact of the flu during the epidemic period in a tertiary hospital
M.C. Castro Rey, L. Fraile García, M.N. Sánchez Sierra, S. González Uribelarrea, F.J. Villagómez Hidalgo, P. Justo Vaquero, S. Rojo Rello, J. Carranza Ferrer
- 264 Infant botulism: casuistries in 10 years in a tertiary hospital
L. Sanz Rueda, M. García Lorente, S. Sánchez Moreno, A. Hernández Fabián, M. González González, C. Criado Muriel

REVIEWS

- 270 Ethics in research in pediatrics: principles and problems.
G. Solís Sánchez
- 277 Behavioral phenotypes: review of some uncommon syndromes
R. Cancho-Candela, P.A. Conde Guzón, C. Escribano García, F. Centeno Malfaz

CLINICAL NOTE

- 283 Leishmaniasis visceral: orientación diagnóstica solo con anamnesis, clínica y analítica básica
M.P. Jiménez Saucedo, J. Lázaro Ramos, S. Rupérez Peña, A.M. Jiménez Martín, F. Rubio Rodríguez, J.M. Maillo del Castillo, A.J. Martín Sanz, M.F. Marrero Clavo

Editorial

Una nueva etapa y nuevos retos para la pediatría

J.M. MARUGÁN DE MIGUELSANZ

Presidente de la SCCALP

Acabamos de iniciar una nueva etapa para nuestra querida SCCALP. Supone un gran orgullo para esta Junta Directiva, la décimonovena en sus casi 60 años de historia, dirigir la Sociedad en este periodo, reto que asumimos con gran ilusión. Hay que recordar que nuestra Sociedad es una de las filiales mayores, más antiguas y activas de la Asociación Española de Pediatría AEP.

Nos encontramos en una época convulsa, especialmente en el mundo laboral, con escasez nacional de pediatras, que genera una gran sobrecarga asistencial, especialmente en atención primaria, donde por la falta de sustitutos, los acúmulos de jornada se suceden y en muchas ocasiones hasta ahora sin compensación alguna. A pesar de que un 60% de los pediatras trabaja en atención primaria, existe un gran problema en ese nivel asistencial y un 25,1% de las plazas de pediatría de primaria en nuestro país están cubiertas por médicos de familia.

Hay que recordar que el modelo español de atención primaria, donde el profesional que ve al niño en ese ámbito es el pediatra, se sigue solo en otros 6 países europeos (Grecia, Israel, República Checa, Eslovaquia, Eslovenia y Chipre). Por el contrario, se basa en el médico general en 12 (Inglaterra, Irlanda o Dinamarca entre ellos) y los pediatras trabajan exclusivamente en el ámbito hospitalario (como generalista o especialista), mientras que otros 10 países cuentan con un sistema mixto (a veces por el pediatra, sobre todo en el medio urbano, y por el médico de familia en el medio rural).

Pero ¿cuál es el origen de dicha escasez? Durante los 10 años comprendidos entre 2008 y 2017, de las 433 pla-

zas acreditadas a nivel nacional solo se convocó una media de 404 plazas anuales, perdiendo 285 plazas respecto a la capacidad docente del país. La cifra ascendió a 423 en 2018 y por fin a la capacidad total de 433 en 2019. En el próximo MIR 2020 se han convocado 481 plazas de Pediatría, después de los aumentos de capacidad docente y nuevas unidades acreditadas "meteóricos" de este verano de 2019, por las prisas de nuestros responsables. Este periodo ha coincidido con un buen número de jubilaciones, y en ese sentido, la AEP ha solicitado también al Ministerio que la jubilación sea voluntaria y no obligatoria a los 65 años, cosa que se aplica ya en Canarias y Andalucía.

En todo este contexto existen actualmente diversas controversias en Pediatría. Actualmente la edad pediátrica se extiende hasta los 14 años (como en Chipre, Grecia, Hungría e Italia). En Bélgica y Finlandia llega hasta los 15, en Dinamarca, Francia, Holanda y Suiza a los 16, pero en la mayoría (15 países) hasta los 18. Tres países incluso la prolongan hasta cumplir 19 años (República Checa, Eslovaquia y Eslovenia), coincidiendo con el fin teórico de la adolescencia, países que curiosamente comparten nuestro modelo de atención primaria. Pero además, 8 de los 11 que no llegan a los 18 años, sí lo hacen para hospitalización o especialidades, como solo en algunos casos en nuestro país. La adolescencia sigue siendo una asignatura pendiente para la Pediatría. Sin embargo, en la situación actual, la prolongación de los 14 a los 18 años sería irreal, e incluso perjudicial para la continuidad del sistema de atención primaria, según AEPap. En España hay más de 9 millones de menores de 18 años, y casi 7 por debajo de 14.

Correspondencia: J.M. Marugán de Miguelsanz. Servicio de Pediatría. Hospital Clínico Universitario de Valladolid.
Correo electrónico: jmmarugan@telefonica.net

© 2019 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León
Éste es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-No Comercial de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

Otro tema de debate es la duración y el contenido de la especialidad de Pediatría, y el desarrollo progresivo de las especialidades pediátricas EP. La AEP reivindica 5 años MIR, con 2 años de especialidad tras el periodo troncal, al estilo de otros países europeos. Solo en España, Francia, Grecia y Luxemburgo la formación dura 4 años. En otra opción, como se proponía en el RD de troncalidad (RD 639/2014), la formación en áreas de capacitación específica ACE sería con convocatoria aparte, tras los 4 años de especialidad y un tiempo de ejercicio profesional. Este RD fue anulado y no hay en el horizonte próximo nuevos proyectos. De 26 países europeos estudiados en 2011, solo Noruega y España no contaban con reconocimiento alguno de las EP. La AEP sin embargo, aglutina 24 subespecialidades (incluyendo psiquiatría, cirugía y radiología pediátrica). Donde sí existe consenso es en que la duración de la rotación por atención primaria en el nuevo programa de la especialidad por competencias que se está elaborando pase de 3 a 6 meses, lo que se piensa que podría ayudar en el problema actual.

Lo cierto es que las EP son una realidad asistencial en nuestro país, garantizan el derecho del niño enfermo grave o con enfermedad crónica a recibir la mejor asistencia posible como los adultos, y requerirían, en un porcentaje de plazas, la convocatoria con perfil profesional. Para ello sería imprescindible desarrollar las ACE, o al menos los diplomas de acreditación avanzada (autorizados en el RD 639/2015, pero no desarrollados tampoco), o como mínimo elaborar baremos específicos para algunas plazas. La convocatoria actual en Castilla y León de un concurso de traslados abierto y permanente sin perfil, pone en serio peligro las unidades especializadas hospitalarias actuales.

Otra cuestión no bien conocida, también más de tipo laboral que formativo, es que a partir del Real Decreto 184/2015 (BOE nº 83 de 7 de abril), que regula las categorías profesionales en todo el territorio nacional, la Pediatría de atención primaria, y la Pediatría y sus Áreas específicas AAEE, son categorías profesionales diferentes. Esto se aplica en toda España, tanto en traslados como en oposiciones, excepto curiosamente en Castilla y León y en Cantabria, donde existe una categoría única, y todos los pediatras son licenciados o facultativos especialistas en Pediatría y sus AAEE. Curiosamente son 2 de las 3 autonomías que componen nuestra SCCALP. Esto podría, en teoría, favorecer la movilidad entre niveles, y no quedar encasillado en uno de ellos, pero desconozco si ayudaría a la solución del problema. En todo caso, estas autonomías tendrán que cumplir antes o después dicho RD de 2015, pero sorprendentemente siguen convocándose en ellas concursos sin haber separado antes ambas categorías, lo que quizás podría tener incluso implicaciones legales y laborales.

Existen otros muchos retos en el horizonte cercano. Somos una Sociedad de pediatras, aunque ya hace mucho tiempo incorporamos de pleno derecho como socios numeraarios a los cirujanos pediátricos, con un vocal en la Junta Directiva. Otros colectivos afines se han acercado a sociedades pediátricas, como la AEP. Tal es el caso de la Sociedad Española de Enfermería Pediátrica (SEEP), especialidad con apenas 7 años de vida por sistema EIR, pero destinada a ocupar plazas perfiladas en nuestros servicios. El próximo año se celebra el XII Congreso Nacional de la SEEP, al amparo del Congreso de la AEP 2020 en Palma de Mallorca, como la SEPFO y la Sociedad de errores innatos del metabolismo. Se nos pueden presentar pronto experiencias similares a nivel regional. Sus miembros pueden solicitar su pertenencia a la AEP como socios agregados no numeraarios. Los estatutos de la SCCALP también contemplan esta posibilidad.

En un momento con toda esta problemática, los pediatras debemos estar más unidos que nunca frente a las distintas administraciones. Todos tenemos una misma formación y velamos por conservar la salud y por el cuidado del niño enfermo. Afortunadamente para pertenecer a la AEP todavía la única vía de acceso es la pertenencia a una de las sociedades regionales. Por eso, al margen de las sociedades de especialidades, a las que todos pertenecemos, la sociedad regional debe ser un buen foro de encuentro y puesta en común científico y profesional.

BIBLIOGRAFÍA

- Marugán de Miguelsanz JM. Enseñanza de excelencia para el residente de pediatría. *Bol Pediatr.* 2018; 58: 26-8.
- Gorrotxategi P, Sánchez C, Rodríguez CR, Villailán C, Suárez E, Cantarero MD, y col. ¿Qué medidas fortalecen y cuáles debilitan la Pediatría de Atención Primaria? Posicionamiento de la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria. *Rev Pediatr Aten Primaria.* 2019; 21: 87-93.
- Stefanidis C. Perspectives for Paediatric Subspecialties in Europe. En: *Bussines Meeting de la EAP.* Vilnius; 2011.
- Van Esso D. Paediatric primary care in Europe: Variation between countries. *Arch Dis Child.* 2010; 95: 791-5.
- AEP. Libro blanco de las especialidades pediátricas. Madrid: Exlibris Ediciones; 2011.
- Real Decreto 639/2014, de 25 de julio, por el que se regula la troncalidad, la reespecialización troncal y las áreas de capacitación específica. BOE nº 190, de 6 de agosto de 2014.
- Real Decreto 639/2015, de 10 de julio, por el que se regulan los Diplomas de Acreditación y los Diplomas de Acreditación Avanzada. BOE nº 179, de 28 de julio de 2015.

Original

Canalización de los factores de riesgo cardiovascular tras un periodo de 25 años

C. MANGAS SÁNCHEZ, P. DÍAZ GARCÍA, J. MARTÍNEZ DÍAZ, S. MARTÍN RAMOS, C. REY GALÁN, J.J. DÍAZ MARTÍN

AGC Pediatría. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo.

RESUMEN

Introducción. Diferentes estudios indican que haber presentado algún tipo de factor de riesgo cardiovascular (FRCV) siendo niños predispone a seguir presentándolo de adultos. Nuestro objetivo fue analizar si los FRCV (sobrepeso/obesidad, hipertensión, síndrome metabólico) presentaban canalización en la edad adulta.

Material y métodos. Estudio observacional, descriptivo, longitudinal y prospectivo con dos puntos de corte (1992 y 2018). Se ofreció participar en el estudio a los pacientes de la cohorte asturiana del estudio RICARDIN. Se realizaron determinaciones somatométricas, toma de tensión arterial y una extracción analítica en ayunas para determinar niveles de glucemia y perfil lipídico. Análisis estadístico: pruebas de correlación, pruebas *t* para datos pareados (variables cuantitativas) y pruebas de McNemar (variables categóricas); regresión logística binaria para calcular la *odds ratio* de presentar niveles elevados de un FRCV en 2018 tomando como variable independiente sus valores en 1992.

Resultados. Se estudiaron 72 pacientes. El 60% de los participantes con sobrepeso y el 100% de los que presentaban obesidad en 1992 lo seguían presentando en 2018. El tener hipercolesterolemia en 1992 multiplicaba por 4 el riesgo de presentarla en 2018 (OR= 4 IC95% [1,173-13,639], *p*= 0,027). Aquellos participantes con sobrepeso en la infancia presentaban niveles significativamente más altos de IMC, TAS, TAD y perímetro abdominal en la edad adulta.

Conclusiones. El sobrepeso y la hipercolesterolemia presentan una canalización significativa entre la infancia y la edad adulta. Dicha circunstancia obliga a iniciar el control de dichos FRCV en la infancia, para intentar evitar su perpetuación en el tiempo.

Palabras clave: Canalización; Colesterol; Hipertensión arterial; Obesidad; Síndrome metabólico.

ABSTRACT

Introduction. Different studies have indicated that having had any type of cardiovascular risk factor (CVRF) as a child predisposes to continuing to have it as an adult. Our objective has been to analyze if the CVRFs (overweight/obesity, hypertension, metabolic syndrome) had canalization in the adult age.

Material and methods. Observational, descriptive, longitudinal and prospective study with two cutoffs (1992 and 2018). Patients of the Asturian cohort of the RICARDIN study were offered to participate in the study. Somatometric measurements and blood pressure measurements as well as blood drawing at fasting to determine levels of glucose and lipid profile were performed. Statistical analysis: correlation tests, T tests for paired data (quantitative variables) and Mc Nemar tests (categorical variables); binary logistic regression to calculate the *odds ratio* of presenting elevated levels of CVRF in 2018, using their levels in 1992 as independent variable.

Correspondencia: Carmen Mangas Sánchez. AGC Pediatría. Hospital Universitario Central de Asturias. Av. Roma, s/n. 33011 Oviedo, Asturias.

Correo electrónico: carmenmangassanchez@gmail.com

© 2019 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León

Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-No Comercial de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

Results. 72 patients were studied. 60 % of the participants with overweightness and 100% of those who presented obesity in 1992 continued to present them in 2018. Having hypercholesterolemia in 1992 multiplied the risk of having it in 2018 4 times (OR= 4 CI95% [1.173-13.639], p= 0.027). Those participants who were overweight in childhood presented significantly higher levels of BMI, SBP, DBP and waist circumference in the adult age.

Conclusions. Being overweight and having hypercholesterolemia presents a significant canalization between childhood and adult age. Said circumstance makes it necessary to initiate control of said CVRFs in childhood, to try to avoid their indefinite continuation over time.

Key words: Canalization; Cholesterol; High blood pressure; Obesity; Metabolic syndrome.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares suponen la primera causa de muerte en países desarrollados y la primera causa de muerte prematura a nivel mundial, siendo la segunda causa de muerte prevenible. Los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) permiten realizar una estratificación objetiva del riesgo cardiovascular de cada individuo⁽¹⁾; se clasifican en no modificables y modificables (hipertensión arterial [HTA], tabaquismo, hipercolesterolemia, diabetes mellitus y sobrepeso/obesidad), siendo estos últimos los más frecuentes en la población y los que más se asocian a enfermedad cardiovascular⁽²⁾.

Diferentes estudios⁽³⁻⁵⁾ han demostrado la relación existente entre obesidad y riesgo cardiovascular. Algunos de estos trabajos concluyen que con cada aumento de 5 kg/m² en el índice de masa corporal (IMC), la mortalidad cardiovascular aumenta un 40%. Además, el haber presentado algún tipo de factor de riesgo cardiovascular durante la infancia o adolescencia predispone a seguir presentándolos o presentar otros nuevos durante la edad adulta. Por el contrario, los niños y adolescentes con sobrepeso u obesidad que llegan a la edad adulta en normopeso, tienen el mismo riesgo cardiovascular que aquellos individuos que mantienen un IMC normal desde la infancia⁽⁴⁾.

El objetivo principal del presente estudio es demostrar que los niños que presentaron sobrepeso u obesidad en la infancia tienen más probabilidad de seguir presentándolo en la edad adulta. Los objetivos secundarios serían demostrar la existencia de canalización de la hipertensión arterial y de la hipercolesterolemia, así como la relación entre la existencia de FRCV durante la infancia y la persistencia de estos en la edad adulta.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se trata de un estudio observacional, descriptivo, longitudinal y prospectivo en el que se compara una cohorte en diferentes períodos de tiempo (1992 y 2018).

En el año 1992 en el estudio RICARDIN (acrónimo de Riesgo CARdiovascular en la INfancia)⁽⁶⁾ en la ciudad de Oviedo se obtuvo una muestra de 1.226 escolares. Los datos recopilados en ese momento fueron: peso, talla, IMC, presión arterial (PA), colesterol total y hábitos de vida. Se consideró obesidad cuando el IMC \geq percentil (P) 95, sobrepeso entre P85 y P95 e HTA si presentaban valores de PA sistólica y/o diastólica \geq P95 correspondiente a la edad, sexo y talla según los puntos de corte de Cole de la *International Obesity Task Force*⁽⁷⁾.

De todos ellos, en 2018 se recuperaron datos de 1.042 pacientes, de los cuales 809 continuaban en la base de datos del servicio de Tarjeta Sanitaria del Principado de Asturias, siendo posible el contacto con estos sujetos mediante correo postal. Tras enviar las cartas, 147 accedieron a participar. De estos, se consiguió citar a 92 para obtener las mismas variables que se estudiaron en 1992. Un participante abandonó el estudio, 18 fueron excluidos por no presentar analítica y 1 por su estado de gestación de manera que, finalmente, se obtuvieron 72 participantes con todas las variables recogidas.

A cada uno de los pacientes se les realizaba un examen físico que incluía tensión arterial, medida del pliegue tricóspital, perímetro abdominal, peso, talla e IMC considerándose sobrepeso un IMC \geq 25 y obesidad un IMC \geq 30 kg/m².

Asimismo, se realizó una extracción con el paciente en ayunas que incluían glucemia y perfil lipídico (colesterol total, triglicéridos, HDL y LDL). Aquellos pacientes que pudieron proporcionar una analítica en ayunas del último año que contara con dichos parámetros no realizaron dicha extracción. Para considerar los parámetros analíticos patológicos o normales se tomaron como referencia los criterios de síndrome metabólico especificados por la *International Diabetes Federation* (IDF) en 2006⁽⁸⁾.

Este proyecto fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación del Principado de Asturias. Previo a la inclusión en el estudio se entregó a los participantes un documento de consentimiento informado.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos obtenidos fueron almacenados en una base de datos creada para el estudio y analizados con el programa SPSS 20.0 (*Statistical Package for the Social Sciences*, IBM,

TABLA I. PREVALENCIA DE FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN LA MUESTRA DE 1992 Y EN LA DE 2018.

	Muestra 1992 (% pacientes)	Muestra 2018 (% pacientes)
Hipertensión arterial	6,9	15,3
Hipercolesterolemia	19,4	37,5
Sobrepeso	15,3	34,7
Obesidad	4,2	11,10
Mala adherencia dieta mediterránea	-	75
Perímetro abdominal patológico	-	43,1
Síndrome metabólico	-	9,7
Glucemia basal alterada	-	12,5
Hipertrigliceridemia	-	9,7

Armonk, New York) para Mac OS. Los valores son presentados como media \pm desviación estándar. Se determinó la existencia de canalización mediante un análisis de correlación de Pearson entre la variable obtenida en el año 1992 y la misma obtenida en el año 2018. Asimismo, se analizó mediante el test no paramétrico de McNemar para variables relacionadas, la asociación entre el hecho de ser obeso, tener sobrepeso, ser hipertenso o ser hipercolesterolémico en el año 1992 con las mismas circunstancias en el año 2018. Se realizó un estudio de comparación de medias mediante pruebas *t* para variables relacionadas, entre las variables cuantitativas. Por último, se realizó un estudio de regresión logística binaria calculando la *odds ratio* para padecer cualquiera de los diferentes factores de riesgo cardiovascular en el año 2018 usando como variables independientes los del año 1992. Un valor de *p* menor de 0,05 se consideró estadísticamente significativo.

RESULTADOS

La muestra final se compuso de 72 pacientes. 42 participantes (58,3%) fueron mujeres y 30 (41,7%) hombres. La media de edad de los participantes fue de 38,4 años (DE 3,27). La prevalencia de los FRCV en la muestra de 1992 y de 2018 se detalla en la tabla I.

Se midió la correlación entre niveles de los diferentes FRCV, medidos en 1992 y 2018 (Tabla II). El 20% de los pacientes que presentaron HTA sistólica en 1992, seguían

TABLA II. CORRELACIÓN DE LOS NIVELES DE LOS PARÁMETROS MEDIDOS EN 1992 Y 2018.

	N	R	P
TAS	72	0,416	< 0,001
TAD	72	0,133	0,265
CT	72	0,479	< 0,001
IMC	71	0,481	< 0,001

N: número de participantes estudiados. *R*: coeficiente de correlación. *TAS*: tensión arterial sistólica. *TAD*: tensión arterial diastólica. *CT*: colesterol total. *IMC*: índice de masa corporal.

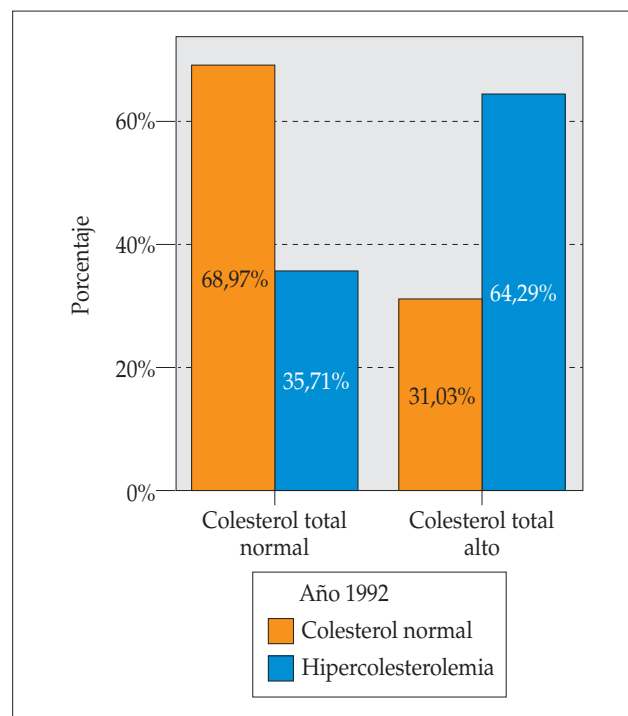


Figura 1. Relación de los niveles de hipercolesterolemia en los dos puntos de corte del estudio.

presentándola en 2018 ($p=0,180$). Mientras que el 31,03% de los pacientes con normocolesterolemia en 1992 presentaron niveles patológicos en 2018; dicho porcentaje era del 64,3% cuando los participantes tenían hipercolesterolemia en 1992 ($p=0,011$) (Fig. 1). Al estudiar esta correlación estratificada por sexos, se observó que el 80% de los hombres que presentaban hipercolesterolemia en 1992 seguían presentándola en 2018 ($p=0,006$). Sin embargo, solo el 55,6% de las mujeres que presentaron hipercolesterolemia en 1992 siguieron presentándola en 2018 ($p=0,549$).

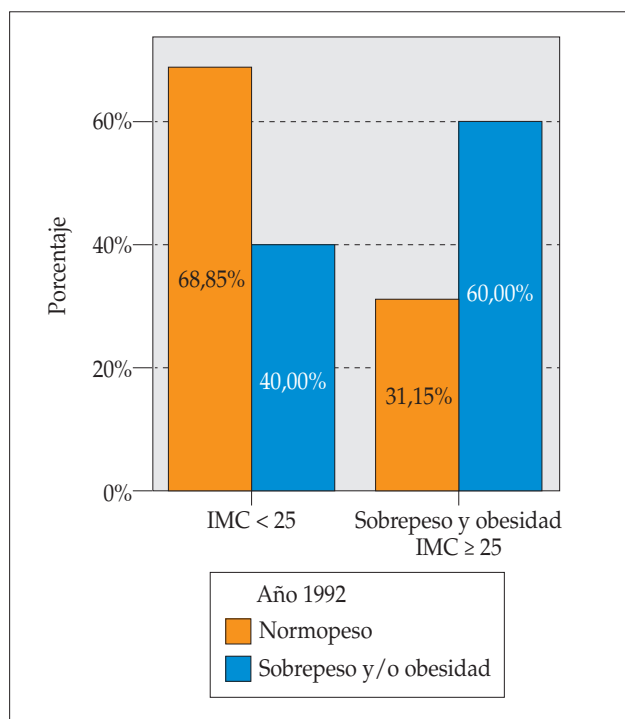


Figura 2. Relación de la prevalencia de sobrepeso/obesidad en los dos puntos de corte del estudio.

El 60% de los participantes con sobrepeso en 1992 volvieron a presentarlo en 2018. En contraposición, solo el 31,15% de los participantes que tenían normopeso en 1992 evolucionaron a sobrepeso en 2018 ($p=0,003$) (Fig. 2). Al estudiar esta correlación estratificada por sexos, se observó que el 100% de los hombres que presentaban sobrepeso en 1992 seguían presentándolo en 2018 ($p<0,001$). Sin embargo, solo el 33,3% de las mujeres que presentaron sobrepeso en 1992 siguieron presentándolo en 2018 ($p=0,549$).

En cuanto a la obesidad, el 100% de los participantes obesos en 1992 siguieron siéndolo en 2018 ($p=0,063$). No se obtuvieron hallazgos estadísticamente significativos en el estudio en función del sexo.

Aquellos participantes que habían tenido el colesterol elevado en el año 1992 tenían 4 veces más riesgo de presentar hipercolesterolemia en el año 2018 ($OR=4$ IC95% [1,173-13,639], $p=0,027$). Los participantes con sobrepeso en 1992 no presentaron mayor riesgo de sobrepeso en 2018. ($OR=3,316$, IC95% [0,837-13,132], $p=0,088$), sin embargo al comparar aquellos participantes con sobrepeso en 1992 con los que estaban en situación de normopeso, aquellos presentaban niveles significativamente más altos de IMC, TAS, TAD y perímetro abdominal (Tabla III).

TABLA III. CORRELACIÓN DE LOS NIVELES DE LOS PARÁMETROS MEDIDOS EN 2018 EN FUNCIÓN DE LA PRESENCIA DE SOBREPESO EN 1992.

	Estado en 1992	N	Media	p
IMC	Normopeso	61	23,91	0,002
	Sobrepeso	10	28,26	
PAS	Normopeso	61	114,57	0,023
	Sobrepeso	11	126,09	
PAD	Normopeso	61	73,85	0,022
	Sobrepeso	11	79,36	
PABD	Normopeso	61	85,28	0,033
	Sobrepeso	11	93,45	
GLC	Normopeso	61	91,36	0,357
	Sobrepeso	11	88,45	
CT	Normopeso	61	185,05	0,281
	Sobrepeso	11	197,91	
HDL	Normopeso	61	60,51	0,573
	Sobrepeso	11	58,55	
LDL	Normopeso	61	107,31	0,165
	Sobrepeso	11	121,73	
TG	Normopeso	61	91,82	0,835
	Sobrepeso	11	87,45	

Media: diferencia en las medias en función de la presencia de sobrepeso. PAS: presión arterial sistólica. PAD: presión arterial diastólica. PABD: perímetro abdominal. GLC: glucemia. CT: colesterol total.

Nota: En el apartado de IMC hay un paciente menos porque no fue tallado.

DISCUSIÓN

En el presente trabajo, se presentan por primera vez en nuestro país los resultados de un estudio longitudinal en el que pacientes estudiados siendo niños en 1992 son reevaluados 26 años después.

Los resultados de nuestro estudio demuestran un incremento del riesgo de presentar sobrepeso e HTA en aquellos pacientes que ya lo presentaban en la infancia. Aún más llamativos son los resultados en cuanto a la hipercolesterolemia, ya que se demostró que presentar niveles elevados de colesterol en 1992 multiplicaba por 4 el riesgo de hipercolesterolemia en 2018.

Al margen de la correlación de los niveles patológicos de los diferentes parámetros medidos en 1992 y 2018, se analizó la correlación de todas las cifras de tensión arterial (TA), colesterolemia e IMC del año 1992 con las presentadas en 2018. Tras este análisis se observó una correlación estadísticamente significativa entre los niveles de TA, colesterol e IMC. Estos resultados resultan especialmente importantes, ya que indican la posibilidad de modificación y control de

dichos parámetros durante la infancia. Por otro lado, ponen de manifiesto el riesgo que supone de cara a desarrollar cifras patológicas en la edad adulta el presentar cifras patológicas de estos parámetros durante la infancia.

Aunque la probabilidad de padecer sobrepeso en la edad adulta se incrementa en función de la presencia del mismo en la infancia, los resultados de nuestro estudio no alcanzan niveles de significación estadística, probablemente debido al escaso tamaño de la muestra obtenido.

Cuando se estratificó la muestra por sexo, los resultados en los varones fueron especialmente llamativos, ya que el 100% de los que tenían sobrepeso en 1992 lo mantienen en 2018.

En cuanto a la obesidad, el 100% de los participantes obesos en 1992 continuaba siéndolo en 2018. Teniendo en cuenta que el sobrepeso se asocia a un mayor riesgo de mortalidad en la edad adulta⁽⁹⁾, creemos que estos resultados deberían suponer una importante llamada de atención para implementar medidas dirigidas a controlar el sobrepeso y la obesidad durante la edad pediátrica.

El análisis de la influencia del sobrepeso en los diferentes FRCV concluyó que la presencia de este en la infancia aumenta de manera estadísticamente significativa los niveles de IMC, TAS, TAD y perímetro abdominal. Al ser estos tres últimos parámetros criterios diagnósticos de síndrome metabólico según la IDF, se refuerza la importancia del control del peso en la infancia para limitar la aparición de dicho síndrome, ya que el hecho de padecerlo multiplica por 2 el riesgo de mortalidad cardiovascular⁽¹⁰⁾.

En el estudio de Juonala M y cols.⁽⁴⁾, se comparó la canalización de FRCV en niños y niñas con sobrepeso respecto a aquellos con normopeso: el RR de DMII se situó en 5,4 (IC95% [3,4-8,5]), para la HTA se observó RR: 2,7 (IC95% [2,2-3,3]), en cuanto a niveles patológicos de LDL el RR fue de 1,8 (IC95% [1,4-2,3]), HDL: RR 2,1 (IC95% [1,8-2,5]) y para los TG el RR fue de 3 (IC95% [2,4-3,8]).

En cuanto a las limitaciones del estudio, por un lado, para el análisis de datos se debe tener en cuenta el tamaño muestral reducido. Además, podría haber un mayor interés por este tipo de estudios en personas que se preocupen por su salud, de manera que la prevalencia de los FRCV podría estar infraestimada.

Otra de las limitaciones encontradas a la hora de valorar los FRCV, fue la ausencia de medida de HDL y LDL en 1992. Sin embargo, trabajos que también analizan las canalizaciones de FRCV como el de Webber LS y cols.⁽¹¹⁾, concluyeron que el 50% de los niños y niñas que se encontraban en el Q4 para los niveles de LDL siguen estándolo tras un periodo de 12 años. Respecto al HDL la correlación

fue algo menor, encontrándose el 42% de los participantes en el mismo cuartil.

CONCLUSIONES

El sobrepeso y la hipercolesterolemia fueron los dos FRCV donde se objetivaron los mayores niveles de canalización entre la infancia y la edad adulta, de manera que se presenta casi el doble de prevalencia entre aquellos que tenían tales factores de riesgo en 1992 respecto a los que no, siendo esto más evidente para los participantes de sexo masculino. De acuerdo con los resultados de nuestro estudio, los FRCV presentes en la infancia se asocian con el hecho de padecer dichos FRCV 26 años después. Teniendo en cuenta que el presentar FRCV en la edad adulta se asocia con notable morbilidad y mortalidad, creemos que el control de los FRCV debería iniciarse en la infancia, para intentar en lo posible romper esta cadena de acontecimientos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Estadísticas sanitarias mundiales 2014. OMS [INTERNET]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud. [Actualizado 2012; citado 12 Ago 2017] Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/world-health-statistics-2014/es/>
2. Guijarro C, Brotons C, Camarelles F, Medrano, MJ. Moreno. Conferencia de Prevención y Promoción de la Salud en la Práctica Clínica en España: Prevención cardiovascular. Aten Primaria. 2011; 40: 473-4
3. Prospective Studies Collaboration, Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet*. 2009; 373: 1083-96.
4. Juonala M, Magnussen CG, Berenson GS, Venn A, Burns TL, Sabin MA, et al. Childhood adiposity, adult adiposity, and cardiovascular risk factors. *N Engl J Med*. 2011; 365: 1876-85.
5. Petkeviciene J, Klumbiene J, Kriaucioniene V, Raskiliene A., Sakute E, Ceponiene I. Anthropometric measurements in childhood and prediction of cardiovascular risk factors in adulthood: Kaunas cardiovascular risk cohort study. *BMC Public Health*. 2015; 15: 218.
6. Brotons Cuixart C, Gabriel Sánchez R, Muñoz García J, Ribera Solé A, Málaga Guerrero S, Sáenz Aranzubia PE, et al. Pattern of the distribution of total cholesterol and cHDL cholesterol Spanish children and adolescents: RICARDIN Study. *Med Clin (Barc)*. 2000; 115: 644-9.
7. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ*. 2000; 320: 1240-3.

8. Alberti G, Zimmet P, Shaw J, Grundy SM. IDF Consensus Worldwide Definition of the Metabolic Syndrome [INTERNET] Bruselas: IDF communications; 2006 [Consultado 5 Feb 2018, citado 5 Feb 2018] Disponible en: <https://www.idf.org/e-library/consensus-statements/60-idfconsensus-worldwide-definitionof-the-metabolic-syndrome.html>
9. Adams KF, Schatzkin A, Harris TB, Kipnis V, Mouw T, Ballard-Barbash R, et al. Overweight, obesity, and mortality in a large prospective cohort of persons 50 to 71 years old. *N Engl J Med.* 2006; 35: 763-8.
10. Ford ES. Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome: a summary of the evidence. *Diabetes Care.* 2005; 28: 1769-78.
11. Webber LS, Srinivasan SR, Wattigney WA, Berenson GS. Tracking of serum lipids and lipoproteins from childhood to adulthood. The Bogalusa Heart Study. *Am J Epidemiol.* 1991; 133: 884-99.

Original

Efectos a corto plazo de la musicoterapia sobre las variables fisiológicas en recién nacidos prematuros ingresados en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales

M.N. GONZÁLEZ NATAL, S. VELASCO CONDE, M.J. PÉREZ CUIEL, S. CASERÍO CARBONERO

Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales. Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid.

RESUMEN

Resultados de un estudio prospectivo realizado en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales de nivel III, en el que se valoró la influencia de la música en vivo, a corto plazo, sobre ciertas variables fisiológicas en recién nacidos prematuros. La exposición musical consistió en 3 sesiones semanales de improvisación de música en vivo con un violonchelo durante el periodo en el que los pacientes recibían alimentación enteral. Los resultados, estadísticamente significativos, muestran una disminución de la frecuencia cardíaca y respiratoria y una elevación de los valores de saturación de oxígeno cuando los recién nacidos prematuros fueron estimulados con la música.

Palabras clave: Musicoterapia; Recién nacido prematuro; Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales; Saturación de oxígeno; Ritmo cardíaco; Ritmo respiratorio.

ABSTRACT

The present investigation consists of an empirical study in which it is assessed the influence, in the short term, of live music on certain physiological variables of premature babies. The objective was to analyze the study variables in preterm infants admitted without musical exposure and with musical exposition. To carry out this research, we worked in the Level III Neonatal Intensive Care Unit, with a sam-

ple of 29 premature babies and their parents. The musical exhibition consisted of 3 weekly sessions of improvisation of live music with a cello while they were being fed. The results indicate that, when the premature children were stimulated with music, heart rate and respiratory frequency variables decreased and the oxygen saturation increased with statistically significant values.

Key words: Music therapy; Premature infants; Neonatal Intensive Care Units; Oxygen saturation; Heart rate; Respiratory rate.

INTRODUCCIÓN

La música es un medio de comunicación humana que se utiliza y desarrolla en la mayoría de las culturas, el ser humano la utiliza para expresarse, deleitarse, etc. La Real Academia de la Lengua⁽¹⁾ define la música como “*el arte de combinar los sonidos de la voz humana o de los instrumentos, o de unos y otros a la vez, de suerte que produzcan deleite, conmoviendo la sensibilidad, ya sea alegre, ya tristemente*”. La música así entendida se puede utilizar como medio terapéutico, ya que puede ayudar a reconocer, movilizar, expresar o sentir emociones.

El término musicoterapia está formado por dos elementos: música y terapia. El primer elemento involucra la música, la experiencia musical y también el silencio; y el segundo elemento, la terapia, implica que la musicoterapia está guiada por un terapeuta con una formación específica

Correspondencia: María Nieves González Natal. Gerencia Regional de Salud, Paseo de Zorrilla, s/n. 47007 Valladolid.
Correo electrónico: mngonzalez@saludcastillayleon.es

© 2019 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León
Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-No Comercial de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

TABLA I. DATOS DE LA FRECUENCIA CARDIACA MEDIDA ANTES Y DESPUÉS DE LAS SESIONES DE MUSICOTERAPIA.

	Mínimo	Máximo	Media	Desviación típica	Mediana	Recorrido intercuartílico
Frecuencia cardiaca (antes)	129	188	155,3	13,4	156	16
Frecuencia cardiaca (después)	115	184	145,3	15,4	141,5	23,7

$Z = -5,092$; $p\text{-valor} < 0,001$

y con objetivos terapéuticos. La musicoterapia, según Tony Wigram⁽²⁾ es: “El uso de la música en clínica, en educación y en situaciones sociales, para tratar clientes o pacientes con necesidades médicas, educativas, sociales o psicológicas”. El objetivo de la musicoterapia se centrará en producir un cambio positivo que mejore la salud o la situación personal.

En este trabajo, la musicoterapia se aplica a recién nacidos prematuros, con el objetivo de valorar un cambio en su estabilidad fisiológica.

En la actualidad y en los países desarrollados se ha observado un aumento en las tasas de prematuridad. Gracias a los avances de la medicina perinatal las tasas de supervivencia son elevadas y uno de los principales objetivos es mejorar la calidad de vida de los supervivientes y sus familias. Dos de los rasgos más característicos asociados a la prematuridad son la inestabilidad cardiorrespiratoria y las dificultades en relación con la alimentación.

Una gran parte de los recién nacidos prematuros precisan ingreso en la Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN); estas unidades intentan proporcionarles una atmósfera que limite el estrés y satisfaga sus necesidades y las de sus familias, asegurando de este modo un crecimiento y desarrollo adecuado.

El objetivo de este trabajo es estudiar los efectos de la música en vivo sobre recién nacidos prematuros; en concreto, comprobar los efectos a corto plazo sobre variables fisiológicas como son las frecuencias cardiaca y respiratoria y la saturación de oxígeno.

PACIENTES Y MÉTODOS

Estudio prospectivo, realizado durante un periodo de cuatro meses en una UCIN de Nivel III. Se incluyeron recién nacidos ingresados en la unidad con edad gestacional menor de 37 semanas, con audición normal (cribado con potenciales evocados auditivos de tronco cerebral) y cuyos padres firmaron consentimiento informado para participar en el estudio. Se excluyeron aquellos pacientes que presentaban patologías asociadas no relacionadas con la prematuridad.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Científica del hospital. Se realizó en dos periodos, ambos se desarrollaron durante dos meses y se recogieron variables demográficas y fisiológicas antes y después de una toma de alimentación enteral. Durante el primer periodo los recién nacidos recibieron los cuidados habituales y durante el segundo periodo, tres veces por semana, se expusieron durante una toma de alimentación enteral a música en vivo con violonchelo.

La música en vivo fue improvisada con un violonchelo teniendo en cuenta la frecuencia cardiaca del paciente más cercano a la intérprete, del mismo modo que exponen Aldridge, Gustorffy Hannich⁽³⁾ en su investigación de 1990. La música interpretada tenía melodías onduladas o lineales, con armonías sencillas en distintas tonalidades y el ritmo era lento, con notas largas y ligadas. Las sesiones tenían una duración de unos 30-45 minutos, cuyo final coincidía con la duración de la alimentación del último de los pacientes incluidos en el estudio.

Se diseñó una base de datos específica para el estudio y los datos fueron analizados con el paquete estadístico SPSS versión 22. Se compararon las medidas de frecuencia cardiaca, respiratoria y saturación de oxígeno antes y después de las sesiones de musicoterapia, aplicando un test no paramétrico para datos apareados (test de Wilcoxon).

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 29 recién nacidos prematuros, un 58,6% fueron mujeres. La edad media de gestación fue 32,8 semanas ($\pm 2,1$) y el peso medio fue 1.777,7 g ($\pm 286,7$).

En las tablas I y II se muestran los resultados en relación a las frecuencias cardiaca y respiratoria, observándose una disminución estadísticamente significativa de ambas al comparar a los expuestos a las sesiones de musicoterapia frente a los no expuestos.

En la tabla III se aprecia un aumento estadísticamente significativo de los valores de saturación de oxígeno en expuestos frente a los no expuestos a sesiones musicales.

TABLA II. DATOS DE LA FRECUENCIA RESPIRATORIA MEDIDA ANTES Y DESPUÉS DE LAS SESIONES DE MUSICOTERAPIA.

	Mínimo	Máximo	Media	Desviación típica	Mediana	Recorrido intercuartílico
Frecuencia respiratoria (antes)	25	70	45,4	11,4	45,5	14,5
Frecuencia respiratoria (después)	22	53	37,7	8,8	36	10,5

$Z = -3,406$; $p\text{-valor} = 0,001$

TABLA III. DATOS DE LA SATURACIÓN DE OXÍGENO MEDIDA ANTES Y DESPUÉS DE LAS SESIONES DE MUSICOTERAPIA.

	Mínimo	Máximo	Media	Desviación típica	Mediana	Recorrido intercuartílico
Saturación oxígeno (antes)	85	100	97,5	2,3	98	2
Saturación oxígeno (después)	92	100	98,9	1,3	99	1

$Z = -5,681$; $p\text{-valor} < 0,001$

DISCUSIÓN

Escuchar música tiene múltiples efectos placenteros en las personas, incluso en las sanas; hace que liberemos dopamina, que se relaciona con el placer, y activa distintas áreas del cerebro que están relacionadas con el aprendizaje, el comportamiento o el sueño. En nuestras unidades podemos monitorizar variables fisiológicas como son, entre otras, las frecuencias cardíaca y respiratoria, que pueden reflejar los niveles de activación y de estrés de nuestros recién nacidos. Nuestro objetivo es mantenerlas lo más estables posibles, porque esta estabilidad se relaciona con una mejor evolución médica, afectando positivamente al crecimiento y al neurodesarrollo. Por tanto, es de suponer que si utilizamos la música con fines terapéuticos utilizando una metodología específica, conseguiremos efectos beneficiosos fisiológicos y psicológicos en nuestros pacientes.

La musicoterapia ha sido estudiada en distintas patologías. En relación con la prematuridad encontramos varias referencias bibliográficas. La variable más estudiada ha sido la influencia que tiene la musicoterapia sobre la frecuencia cardíaca. Las primeras publicaciones se remontan al año 1994, en la que sobre una muestra de 10 prematuros observaron en el grupo que se expuso a sesiones musicales una reducción de las frecuencias cardíaca y respiratoria⁽⁴⁾. Posteriormente, múltiples estudios han corroborado estos hallazgos y han añadido el análisis de otras variables, como que la música asociada a succión no nutritiva tenía efectos

beneficiosos sobre la estabilidad fisiológica y el control del dolor⁽⁵⁾; otros han encontrado que la influencia beneficiosa de la música es aún mayor en los pacientes más prematuros^(6,7). Se han realizado también estudios que comparan los efectos que tiene la música en vivo y la música grabada frente a la ausencia de música; en todos ellos encontraron que tras la música en vivo se reduce significativamente la frecuencia cardíaca y los prematuros se muestran más calmados que en los otros dos grupos^(8,9). En un amplio estudio pre-post intervención realizado recientemente con 272 prematuros encontraron una reducción de la frecuencia cardíaca estadísticamente significativa tras la exposición a música en vivo de nanas o intervenciones rítmicas⁽¹⁰⁾.

La segunda variable más estudiada ha sido la saturación de oxígeno; en todos los estudios publicados se encontró que los prematuros expuestos a sesiones musicales tuvieron saturaciones de oxígeno significativamente mayores que los no expuestos⁽¹¹⁻¹⁴⁾.

Se han analizado los efectos de la exposición a la música combinados con otras actividades. Cuando se evaluó la influencia del canto unido al contacto físico se halló que los que fueron expuestos a música durante el contacto físico tuvieron menor frecuencia cardíaca que los que solo recibieron contacto físico⁽¹⁵⁾. Otros investigadores estudiaron la combinación de musicoterapia durante el cuidado canguro frente a solamente el cuidado canguro. Sus resultados indicaron que ambos tratamientos hacen disminuir la frecuencia cardíaca, estabilizan la frecuencia respiratoria e incrementan la saturación de oxígeno; sin embargo, la presión sanguínea

se veía afectada en mayor medida y de forma significativa por la combinación de ambos tratamientos⁽¹⁶⁾.

También se puede utilizar la musicoterapia durante la realización de procedimientos. En un estudio realizado con 30 pacientes prematuros que fueron sometidos a una aspiración endotraqueal, observaron que aquellos que recibían musicoterapia durante la intervención mostraban una saturación de oxígeno significativamente mayor y más estable que los que no la recibían⁽¹⁷⁾.

Múltiples investigaciones han encontrado efectos beneficiosos de la exposición musical en el mejor control de los niveles de estrés en recién nacidos prematuros⁽¹⁸⁻²⁰⁾. Cuando se asoció la exposición musical a intervenciones que ya han demostrado su efecto beneficioso en el control del disconfort y el estrés, como la succión con chupete y el cuidado canguro, encontraron que los niveles de estrés se reducían de manera más significativa al asociar a la succión con chupete y el cuidado canguro la exposición musical^(21,22). Otro grupo de investigadores se centraron en el efecto del habla y el canto en vivo de sus propias madres frente al de la música grabada y encontraron que los prematuros expuestos a la voz de su madre tuvieron una mayor saturación de oxígeno, una menor frecuencia cardíaca y menos pausas de apnea, que los expuestos a música grabada⁽²³⁾.

Para finalizar, un novedoso estudio realizado recientemente en Suiza ha encontrado que el escuchar melodías produce cambios estructurales en las conexiones neuronales. Compararon dos grupos de pacientes prematuros: unos se expusieron a melodías de un compositor cinco veces a la semana y otro grupo no. Tras realizar estudios con resonancia magnética cerebral a ambos grupos encontraron que en los expuestos se incrementaron las conexiones neuronales, especialmente las relacionadas con las funciones neuronales y cognitivas⁽²⁴⁾.

Nuestro estudio, al igual que lo encontrado por otros investigadores, muestra que la música en vivo tiene efectos beneficiosos en los recién nacidos prematuros ingresados en las unidades neonatales, consiguiendo una mayor estabilidad cardiorrespiratoria y nivel de confort, que puede repercutir positivamente en su estado de salud, crecimiento y desarrollo.

Una de las principales limitaciones de la investigación es el reducido tamaño muestral, la imposibilidad de realizar una selección aleatoria y su circunscripción a un área geográfica muy limitada.

En el futuro se podría ampliar esta investigación para observar si estos resultados se confirman con un grupo de estudio más amplio, y valorar también los efectos beneficiosos que puede tener la exposición musical en las familias y el personal sanitario.

BIBLIOGRAFÍA

1. Real Academia Española de la Lengua, RAE (2001) Diccionario de la lengua española (22ª ed.). Séptima acepción. (Acceso: 28 de enero de 2019) Disponible en: <http://lema.rae.es/drae/srv/search?id=mrTCGZ1jGDXX2Spz9U29>
2. Wigram T, Nygaard I, Ole L. Guía completa de musicoterapia: teoría, práctica clínica, investigación y formación. Vitoria: Agruparte; 2011.
3. Aldridge D, Gustorff D, Hannich H. Where am I? Music therapy applied to coma patients. *J R Soc Med.* 1990; 83: 345-6.
4. Lorch C, Lorch V, Diefendorf A, Earl P. Effect of stimulative and sedative music on systolic blood pressure, heart rate, and respiratory rate in premature infants. *J Music Ther.* 1994; 31: 105-18.
5. Bo L, Callaghan P. Soothing pain-elicited distress in Chinese neonates. *Pediatrics.* 2000; 105: E49.
6. Butt M, Kisilevsky B Music modulates behaviour of premature infants following heel lance. *Can J NursRes.* 2000; 31: 17-39.
7. Bula J, Cevasco A. Effects of live singing on premature infant's physiological parameters. Conferences research poster session. American Music Therapy Association; 2011. (Acceso: 28 de enero de 2019) Disponible en: <http://www.musictherapy.org/research/researchabstracts10/>
8. Arnon S, Shapsa A, Forman L, Regev R, Bauer S, Litmanovitz I et al. Live Music Is Beneficial to Preterm Infants in the Neonatal Intensive Care Unit Environment. *Birth.* 2006; 33: 131-6.
9. Beal J, Heaman M. Live music is beneficial to preterm infants in the Neonatal Intensive Care Unit Environment *MCN.* 2007; 32: 128-131.
10. Loewy J, Stewart K, Dassler A, Telsey A, Homel P. The effects of music therapy on vital signs, feeding, and sleep in premature infants. *Pediatrics.* 2013; 131: 902-18.
11. Standley J & Moore R. Therapeutic effects of music and mother's voice on premature infants. *J Pediatr Nurs.* 1995; 21: 6.
12. Coleman J, Rebollo P, Stoddard R, Gerstmann D & Abel H. The Effects of the male and female singing and speaking voices on selected physiological and behavioral measures of premature infants in the Intensive Care Unit. *IJAM.* 1997; 5: 4-11.
13. Farhat A, Amiri R, Karbandi S, Esmaily H & Mohammadzadeh A. The effect of listening to lullaby music on physiologic response and weight gain of premature infants. *JNPM.* 2010; 3: 103-7.
14. Bonet N, Pagans A, Vallvé D, Salines A & Riverola A. Musicoterapia en la unidad de neonatología del Hospital San Joan de Déu de Barcelona. En: V Congreso Nacional de Musicoterapia: orquestando la musicoterapia. Barcelona: Associació Catalana de Musicoteràpia; 2014. p. 68-9.
15. Courtnege A. The effect of live infant directed singing on the heart rate, oxygen saturation level and respiration rate of premature infants in the neonatal intensive care unit (Tesis doctoral). Philadelphia: Hahnemann University, College of Nursing and Health Professions, Creative Arts in Therapy; 2001.

16. Teckenberg-Jansson P, Huotilainen M, Pölkki T, Lipsanen J, Järvenpää A. Rapid effects of neonatal music therapy combined with kangaroo care on prematurely-born infants. *NJMT*. 2011; 20: 22-42.
17. Chou L, Wang R, Chen S, Pai L. Effects of music therapy on oxygen saturation in premature infants receiving endotracheal suctioning. *J Nurs Res*. 2013; 11: 209-16.
18. Caine J. The effects of music on the selected stress behaviors, weight, caloric and formula intake, and length of hospital stay of premature and low birth weight neonates in a Newborn Intensive Care Unit. *J Music Ther*. 1992; 28: 180-92.
19. Kaminski J, Hall W. The effect of soothing music on neonatal behavioral states in the hospital newborn nursery. *NN*. 1996; 15: 45-54.
20. Whipple J. The effect of parent training in music and multimodal stimulation on the quality of parent-neonate interactions and infant weight gain and length of hospitalization in the newborn intensive care unit. *J Music Ther*. 2000; 37: 250-68.
21. Whipple J. The effect of music-reinforced nonnutritive sucking on state of preterm, low birth weight infants experiencing heel stick. *J Music Ther*. 2008; 45: 227-72.
22. Lai H, Chen C, Peng T, Chang F, Hsieh M, Huang H, Chang S. Randomized controlled trial of music during kangaroo care on maternal state anxiety and preterm infants responses. *Int J Nurs Stud*. 2006; 43: 139.
23. Filippa M, Devouche E, Arioni C, Imberty M, Gratier M. Live maternal speech and singing have beneficial effects on hospitalized preterm infants. *Acta Paediatr*. 2013; 102: 1017-20.
24. Lordier L, Meskaldji DE, Grouiller F, Pittet MP, Vollenweider A, Vasung L, et al. Music in premature infants enhances high-level cognitive brain networks. *PNAS*. 2019; 116: 12103-8.

Original

Impacto de la gripe durante el periodo epidémico en un hospital de tercer nivel

M.C. CASTRO REY¹, L. FRAILE GARCÍA¹, M.N. SÁNCHEZ SIERRA¹, S. GONZÁLEZ URIBELARREA¹, F.J. VILLAGÓMEZ HIDALGO¹, P. JUSTO VAQUERO¹, S. ROJO RELLO², J. CARRANZA FERRER¹

¹Servicio de Pediatría, ²Servicio de Microbiología. Hospital Clínico Universitario de Valladolid (HCUV).

RESUMEN

Introducción. La gripe es una infección del tracto respiratorio producida por virus de la familia orthomyxoviridae, cuyos géneros más importantes son el Influenza virus A y el Influenza virus B, que afecta a una gran parte de la población pediátrica en los meses de invierno. En niños sanos, su curso suele ser benigno y de corta duración, aunque existen numerosas complicaciones que pueden llegar a evidenciarse. Los test rápidos diagnósticos disponibles tienen una baja sensibilidad, por lo que su uso es poco rentable. El único tratamiento que existe es el oseltamivir, con ciertas limitaciones en su aplicación.

Población y métodos. Estudio descriptivo retrospectivo de los pacientes diagnosticados en Urgencias Pediátricas de infecciones por el virus de la gripe mediante estudios microbiológicos en muestras respiratorias en el periodo comprendido entre octubre de 2017 y mayo de 2018. El objetivo principal del estudio consiste en describir las características clínicas y epidemiológicas del brote anual de gripe en los pacientes atendidos en el Servicio de Urgencias Pediátricas del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, así como realizar un análisis acerca del manejo de los mismos y los posibles cambios de mejora.

Resultados. Serie de 149 casos. La edad media fue de 47 meses. Se observó un brote inicial de Gripe B, posteriormente igualándose con Gripe A. Las coinfecciones con otros microorganismos se documentaron en el 37,58% de los

pacientes. Desarrollaron complicaciones relacionadas con la infección el 24,8%. Nueve pacientes precisaron ingreso hospitalario, con una media de 6,4 días de estancia. Todos los casos evolucionaron satisfactoriamente.

Conclusiones. La gripe es una infección con un gran impacto sanitario en la población en general. En edad pediátrica produce cuadros de fiebre prolongada, pudiendo ocasionar la realización de pruebas diagnósticas innecesarias. La existencia de un test diagnóstico rápido y sensible, *point of care*, disponible en Urgencias podría, sin duda, minimizar el empleo de pruebas diagnósticas innecesarias.

Palabras clave: Gripe; Oseltamivir; Prevención; Pruebas microbiológicas; Vacunación.

ABSTRACT

Introduction. The flu is a respiratory track infection caused by a virus of the family orthomyxoviridae, whose most important types are Influenza A virus and Influenza B virus, which affect a large part of the pediatric population in the winter months. Its course is generally benign and of short duration in healthy children, although numerous complications exist that can become evident. The available rapid diagnostic tests have low sensitivity, so that their use is not very profitable. The only treatment that exists is oseltamivir with some limitations regarding its application.

Correspondencia: Margarita del Carmen Castro Rey. Servicio de Pediatría. Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Av. Ramón y Cajal, 4. 47002 Valladolid.
Correo electrónico: margaritacastrorey@hotmail.com

© 2019 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León
Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-No Comercial de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

Population and methods. A retrospective descriptive study of the patients diagnosed in Pediatric Emergency Department of infections due to the flu virus by microbiological studies in respiratory samples in the period between October 2017 to May 2018. The principal objective of the study consists of describing the clinical and epidemiological characteristics of the annual outbreak of flu in patients seen in the Pediatric Emergency Department of the Hospital Clínico Universitario de Valladolid, and of conducting an analysis on their management and the possible changes of improvement.

Results. Based on a series of 149 cases, with mean age 47 months. An initial outbreak of Type B Flu, which subsequently became equal to type A Flu, was observed. Coinfections with other microorganisms were documented in 37.58% of the patients. 24.8% developed complications related with the infection. Nine patients required hospital admission, with a mean stay of 6.4 days. All the cases evolved satisfactorily.

Conclusions. The flu is an infection having an important health care impact in the population in general. In the pediatric age, it produces pictures of prolonged fever, and can lead to unnecessary tests. The existence of a rapid and simple test, point of care, available in the Emergency Department, could, undoubtedly, minimize the use of unnecessary diagnostic tests.

Key words: Flu; Oseltamivir; Prevention; Microbiology tests; Vaccination.

INTRODUCCIÓN

La infección por el virus de la gripe es una de las principales causas de ingreso hospitalario en los meses de otoño-invierno, en los servicios de Pediatría a nivel nacional. De curso generalmente benigno y autolimitado, se puede observar cómo hasta un 30% de los niños desarrollan complicaciones derivadas de la enfermedad⁽¹⁻²⁾.

Los Servicios de Urgencias Pediátricas atienden cada año un elevado número de pacientes con síntomas de gripe, lo que pone de manifiesto el importante impacto socioeconómico que la propia enfermedad conlleva. Resulta vital conocer bien las características clínicas de la enfermedad, disponer de test diagnósticos rápidos y consensuar un adecuado manejo y tratamiento de esta patología⁽³⁾. Es esencial ofrecer una correcta información a los familiares acerca de qué medidas tomar para prevenir el contagio de la infección, y cómo poder detectar las complicaciones en caso de que estas aparezcan⁽⁴⁾.

El objetivo de esta publicación es, por un lado, describir las características clínicas y epidemiológicas del brote anual

de gripe, comprendido entre octubre de 2017 y abril de 2018, en el Servicio de Urgencias Pediátricas del Hospital Clínico Universitario de Valladolid; y, por otro lado, conocer cómo ha sido el manejo de estos pacientes y como podrían plantearse estrategias de mejora de cara al próximo año.

El Servicio de Urgencias Pediátricas del Hospital Clínico Universitario de Valladolid atiende al año aproximadamente unas 21.500 visitas, con una media de 80 pacientes diarios en los meses de otoño-invierno.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio descriptivo retrospectivo de todos los casos de gripe, con confirmación microbiológica mediante recogida de muestras de tracto respiratorio superior (lavado nasofaríngeo en los menores de 2 años o bien frotis faringoamigdalario en los mayores de 2 años), detectados en el Servicio de Urgencias de Pediatría. Se definió como criterio de inclusión todos los pacientes menores de 14 años, valorados en el Servicio de Urgencias Pediátricas, cuya recogida de muestra para estudio microbiológico fue añadida en el libro de registro de pruebas complementarias disponible en este servicio. Los criterios principales para realizar esta determinación fueron: la presencia de un cuadro clínico compatible con gripe en el menor de 3 años, un número elevado de horas de fiebre independientemente de la edad del paciente, una afectación aparente del estado general y la sospecha de una infección bacteriana concomitante. No existieron criterios de exclusión.

Se realizó una búsqueda de todos los informes de atención sanitaria en el Servicio de Urgencias Pediátricas, el día de la recogida de la muestra para estudio, de donde se extrajeron los datos. Posteriormente se realizaron llamadas telefónicas a todos los familiares de los pacientes registrados para preguntarles acerca del estado de vacunación frente a la gripe del menor afecto.

Las variables estudiadas en cada paciente fueron las siguientes: edad en meses, sexo (% de varones y % de mujeres), horas de fiebre en la primera visita a Urgencias, temperatura máxima registrada en el momento de la primera visita, sintomatología del cuadro en base a si lo presentan o no (% de síntomas respiratorios, digestivos, odinofagia, cefalea, malestar y mialgias), número de consultas médicas previas a la recogida del test, número total de consultas tras la confirmación microbiológica de gripe, subtipo de gripe detectado (% de gripe A variedad H1N1, % de gripe A variedad H3, % de gripe A variedad H1+H3, % de gripe B y % de gripe AB), otros microorganismos hallados como coinfección

(% de los diferentes microorganismos detectados), otras pruebas complementarias realizadas (% de analíticas sanguíneas y % de radiografías de tórax), patología de base del paciente (% sí o % no), correcto estado del calendario vacunal (% sí o % no), vacunación adicional frente a la gripe (% sí o % no), tratamiento recibido para el cuadro (% tratamiento sintomático, % tratamiento antibiótico, % tratamiento antiviral) la presencia o no de complicaciones observadas (% de otitis media aguda, % de complicaciones respiratorias, % de complicaciones neurológicas, % de pacientes con miopatía y un % de complicaciones desconocidas) y número de pacientes que precisaron ingreso hospitalario.

Se realizó un análisis estadístico con el paquete informático Office 365, Microsoft Excel 2016, que nos permitió relacionar las variables a estudio. En todas las fases del trabajo se ha mantenido confidencialidad acerca de la información clínica de los pacientes, siendo aprobado y valorado previamente por parte del Comité Ético para la Investigación de nuestro hospital.

RESULTADOS

Durante el periodo comprendido entre octubre de 2017 y abril de 2018 se registraron en nuestro Servicio de Urgencias Pediátricas 223 muestras de vía aérea superior, recogidas mediante lavado nasofaríngeo en los menores de 2 años y mediante frotis faringoamigdalares en los mayores de 2 años, para estudio microbiológico (técnica de reacción en cadena de la polimerasa [PCR] para virus respiratorios). De todas ellas, 149 fueron positivas para virus de la gripe, lo que supone un 66,8% de las muestras procesadas en dicho periodo.

De los 149 casos estudiados, 81 fueron varones (54,36%). La mediana de edad de los pacientes fue de 47 meses [IQR 24-72]. El 16,11% (un total de 24 pacientes) padecía alguna patología crónica de base. Con una mediana de 24 horas de fiebre [IQR 13-120] y una mediana de temperatura máxima en la primera consulta de 39,1°C [IQR 38,7-39,7]. Las características principales de los participantes se exponen detalladas en la tabla I.

De la sintomatología observada destacó la presencia de síntomas respiratorios en un 84,56% de los pacientes (126 casos), seguido de sintomatología digestiva (náuseas, vómitos, abdominalgia, diarrea...) en un 53,02% (79 pacientes), malestar generalizado en un 32,22% (48 pacientes) y odinofagia en un 29,53% (44 pacientes). Otros síntomas fueron menos frecuentes, tales como, cefalea (16,11%), mialgias (12,1%) y lesiones cutáneas (1,3%).

TABLA I. CARACTERÍSTICAS DE LA SERIE: VARIABLES CUALITATIVAS.

	Número	(%)
Sexo masculino	81	54,36
Patología crónica	24	16,11
Sin calendario vacunal al día	5	3,35
Vacunación gripe	6	4,02

El número de pacientes que había consultado previamente a la realización de la prueba microbiológica en el Servicio de Urgencias fue de un total de 47 (31,54%), con una mediana de número consultas en relación con el mismo cuadro clínico de 1 consultas [IQR 1-2], siendo el principal criterio para determinar la recogida de la muestra microbiológica todas aquellas situaciones en las que una positividad de la misma nos aportase información relevante que condicionase modificase el manejo del paciente. No se realizó test rápido de confirmación de gripe en la mayoría de los casos, debido al acceso diario a técnicas moleculares (PCR) para virus de la gripe y otros virus respiratorios en época epidémica, cuya sensibilidad y especificidad son mayores. Reconsultaron tras el diagnóstico confirmado de infección por el virus de la gripe 27 pacientes (18,12%) en relación con el mismo proceso clínico.

Respecto a los géneros causantes de la enfermedad, el 43,62% (n= 65) correspondió al Influenza virus B, el 49,66% (n= 74) al Influenza virus A, siendo la variedad H1 la más frecuente (50%) seguida de la variedad H3 (47,3%) y por último la variedad H1 + H3, observada en el 2,7%. Se constató coinfección por Influenza virus B e Influenza virus A en 10 pacientes (6,71%). De todos los pacientes estudiados, tan solo el 62,42% (un total de 93 pacientes) no presentaron coinfecciones por otros microorganismos, las cuales se recogen en la figura 1.

En 36 pacientes (24,2%) se llevaron a cabo pruebas complementarias. En 4 pacientes se encontraron consolidaciones en la radiografía de tórax. Los resultados obtenidos en la analítica sanguínea están reflejados en la tabla II.

De todos los pacientes con indicación específica de vacunación frente a la infección (fibróticos quísticos, cardiopatas, inmunodeprimidos, niños con otitis media aguda de repetición, prematuros, epilépticos farmacorresistentes...), que suponían un total de 24 pacientes (16,11%), tan solo 6 de ellos (un 25%) fueron vacunados de la gripe ese mismo año. En cuanto a la evidencia de la inmunización activa incluida en el calendario vacunal del paciente pediátrico, el 96,64% del total de los pacientes refirió tener el calendario vacunal al

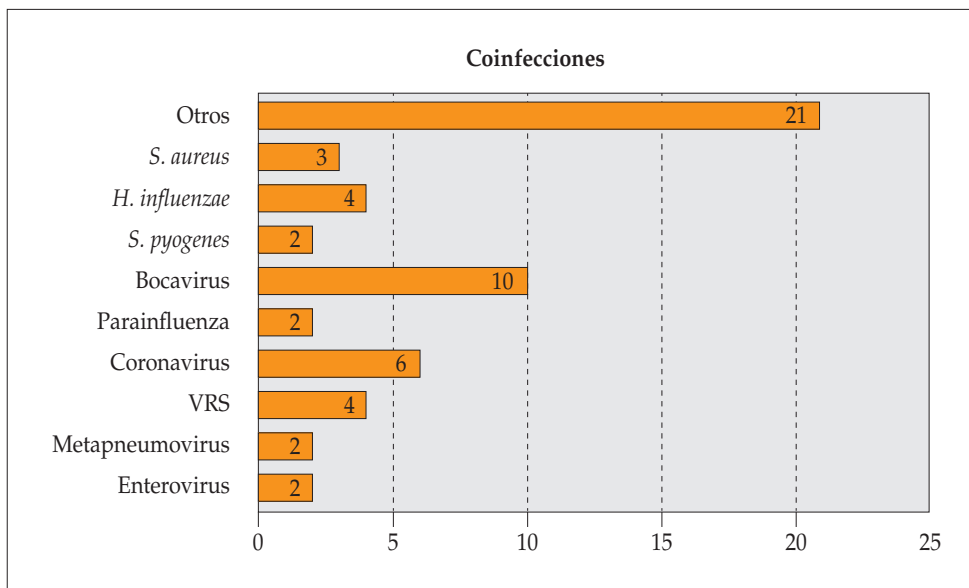


Figura 1. Coinfecciones detectadas en muestras respiratorias.

TABLA II. RESULTADOS ANALÍTICOS EVIDENCIADOS.

	Número	%
Analítica sanguínea	30	20,13
Leucocitos > 10.000/mm ³	9	30
Fórmula leucocitaria		
• Neutrofilia	8	26,66
• Neutropenia	1	3,33
• Linfocitosis	11	36,67
• No alteración	8	26,66
• Muestra hemolizada	2	6,67
Proteína C reactiva		
• < 20 mg/L	19	63,33
• 20-50 mg/L	7	23,33
• 50-100 mg/L	1	3,33
• > 100 mg/L	3	10

día en el momento de la valoración en Urgencias. Del 3,35% restante, 2 pacientes tenían pendiente su actualización tras procesos infecciosos en el momento de su administración, y otros 3 eran partidarios de la no vacunación en el menor.

Respecto a las medidas terapéuticas, el 73,83% recibió tratamiento sintomático con antitérmicos, medidas físicas y de confort. Treinta y ocho pacientes recibieron tratamiento antibiótico, de los cuales 15 (un 39,47%) lo habían iniciado previamente por indicación de otro sanitario previo a la atención en Urgencias (su pediatra, médico de guardia en

el centro de atención continuada, etc.). Tan solo un paciente recibió tratamiento antiviral con aciclovir intravenoso ante la sospecha clínica de meningo-encefalitis asociada, hasta el resultado de los cultivos liquorales. No se administró tratamiento con oseltamivir en ningún paciente.

Se diagnosticaron complicaciones asociadas a la infección por el virus de la gripe en el momento de la valoración en el Servicio de Urgencias en un 24,83% de los pacientes (un total de 37 pacientes). Las más frecuentes fueron la otitis media aguda, en 13 pacientes, y la neumonía asociada en otros 13 pacientes. Otras fueron las crisis epilépticas febriles (en 5 pacientes), la miositis (en 2 pacientes), la urticaria aguda (en 2 pacientes) y la presencia de síndrome hemolítico urémico (en 1 paciente).

Nueve pacientes precisaron ingreso la planta de hospitalización del Servicio de Pediatría por una estancia superior a las 24 horas. Los principales motivos de ingreso fueron: la afectación grave del estado general, la duración prolongada de los días de fiebre y alguna de las complicaciones citadas anteriormente. La mediana de días de ingreso fue de 5 días. Un caso precisó ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) tras desarrollar un síndrome hemolítico urémico, con una estancia de 21 días de ingreso. No hubo éxitos.

DISCUSIÓN

La gripe es una infección muy frecuente en edad pediátrica, pudiendo afectar hasta un 50-60% de los niños en época

epidémica. A pesar de la gran información que existe acerca de esta patología, continúa siendo una enfermedad frecuentemente infradiagnósticada, debido a su habitual confusión con otras viriasis⁽⁵⁾. El virus de la gripe, que pertenece a la familia de los *Orthomyxoviridae*, es un virus de ARN cuya replicación produce cambios antigénicos de manera constante. Este hecho dificulta nuestra inmunización, ya que cada año el subtipo circulante varía, y como consecuencia se han sucedido distintas pandemias por este microorganismo a lo largo de la historia de la humanidad⁽⁶⁾. Su principal mecanismo de transmisión es a través de la inhalación de gotas respiratorias que contienen el virus, aunque también puede transmitirse a través de fómites, siendo esta vía menos común. Los niños constituyen, dentro del ser humano, el principal transmisor de la enfermedad, por lo que es necesario intensificar en ellos las medidas de diagnóstico precoz y prevención. El impacto socioeconómico que produce cada año es enorme, no solo a nivel sanitario, sino también de absentismo escolar, así como del uso de tratamientos antibióticos innecesarios⁽⁷⁾.

En nuestro estudio ponemos de manifiesto la repercusión y la carga asistencial que la gripe ha supuesto en el Servicio de Urgencias Pediátricas en los meses de otoño-invierno, siendo valorados en este periodo un total de 8.505 pacientes con un cuadro compatible con un síndrome gripal. Aunque la clínica de presentación es amplia e indistinguible de otras viriasis, disponer de test rápidos y fiables que permitan el diagnóstico precoz evitaría la realización de pruebas complementarias y la prescripción de tratamientos innecesarios. Es necesario individualizar la realización de dichas pruebas, reservándolas para aquellos casos en los que un resultado positivo modifique nuestra manera de actuación. Por ello, de todos los pacientes con sintomatología compatible con un cuadro gripal valorados en el periodo a estudio (un total de 8.505), solo tuvieron indicación de recogida de la muestra microbiológica 149 pacientes (1,75%).

Actualmente existen técnicas microbiológicas disponibles en los Centros de Salud y en algunos hospitales donde el Servicio de Microbiología presenta una menor disponibilidad, que permiten detectar el virus de la gripe en menos de 15 minutos por inmunocromatografía. El principal problema de estos test subyace en su baja sensibilidad, la cual oscila entre un 60-70% en caso del virus Influenza A y un 50-80% para el virus Influenza B, debido a que se trata de un prueba operador-dependiente y la realización de una inadecuada recogida de la muestra puede variar el resultado. Se han creado nuevos test diagnóstico rápido (TDR) que se basan en técnicas de identificación molecular mediante la amplificación de ácidos nucleicos, a través de un sistema enzimático que permite identificar en una muestra recogida

mediante frotis nasal la presencia de material genético del virus de la gripe, y cuya sensibilidad y especificidad son cercanas a las de las técnicas de reacción de la cadena de la polimerasa o PCR^(8,9).

El tratamiento de la infección por el virus de la gripe es principalmente sintomático, con analgésicos y antitérmicos que reduzcan los síntomas. Debe evitarse el uso de ácido acetil salicílico, ya que puede desencadenar el síndrome de Reye, un cuadro de encefalopatía aguda, daño hepático y manifestaciones sistémicas que puede ocasionar la muerte del paciente en un corto periodo de tiempo. Otros tratamientos han comenzado a utilizarse en edad pediátrica, como son los inhibidores de la neuraminidasa, destacando entre ellos el oseltamivir^(10,11). Su administración en las primeras 48-72 horas del inicio del cuadro clínico reduce de manera significativa los síntomas, así como en pacientes con riesgo asociado, disminuye las posibles complicaciones derivadas de la infección. El uso del oseltamivir está validado en mayores de 1 mes de vida, se administra por vía oral a una dosis de 4 mg/kg/día repartida en dos tomas, durante 5 días. Aunque la experiencia en nuestro centro es todavía limitada⁽¹²⁾.

En cuanto a la prevención de la enfermedad, es necesario recalcar la importancia de la vacunación previa al inicio de la época epidémica. En nuestro estudio hemos comprobado que son muy pocos los pacientes que lo hacen. La composición de la vacuna varía de manera anual, en función de los subtipos circulantes a nivel mundial. Se han desarrollado nuevas vacunas inactivadas tetravalentes que permiten administrarse desde los 6 meses de vida. Este año 2018-2019, la vacuna proporcionada por la Consejería de Sanidad de Castilla y León es la Vaxigrip Tetra®, la cual contiene dos cepas A (una cepa derivada de A/Michigan/45/2015 H1N1 pdm09 y una cepa derivada de A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 H3N2) y dos cepas B (una cepa B/Colorado/06/2017 y una cepa B/Phuket/3073/2013). Está indicada la vacunación de aquellos pacientes pertenecientes a grupos de riesgo, tales como cardiopatas, nefrópatas, inmunodeprimidos, diabéticos, institucionalizados, asmáticos, personal sanitario, embarazadas o aquellos en contacto con personas de riesgo como los ancianos. La vacunación está contraindicada en aquellos pacientes con hipersensibilidad a los principios activos de la misma o a algunos de los excipientes, como son el huevo, la neomicina, el formaldehído y el octoxinol-9 (13-14-15).

CONCLUSIONES

La gripe en edad pediátrica constituye uno de los principales motivos de consulta en los Servicios de Urgencias

Pediátricas en los meses de otoño-invierno, sobre todo como consecuencia del elevado número de manifestaciones sistémicas que produce. Existen múltiples complicaciones asociadas a dicha patología que deben ser tenidas en cuenta a la hora de evaluar a estos pacientes. Así pues, en un alto porcentaje de pacientes existen coinfecciones por otros microorganismos en el momento del diagnóstico de la enfermedad. El diseño de test diagnósticos rápidos que nos permitan su confirmación está evolucionando de forma cada vez más satisfactoria. Es necesario concienciar a las familias de los pacientes que la principal manera de evitar la enfermedad es la prevención, que debe realizarse mediante campañas de vacunación que abarquen a toda la población infantil de riesgo y a todos aquellos trabajadores sanitarios en contacto con los mismos. En cuanto a las ideas de mejora del manejo de la infección de cara a un nuevo brote epidémico, se establece principalmente la unificación y ampliación de criterios clínicos para determinar qué pacientes son subsidiarios de realización de una prueba microbiológica que nos confirme la infección por gripe, la realización de un estudio comparativo entre el número de pacientes con resultado positivo en los test de diagnóstico rápido realizado en el Servicio de Urgencias frente a los positivos confirmados mediante técnicas moleculares (PCR) y el uso del tratamiento con inhibidores de la neuraminidasa como el oseltamivir en aquellos pacientes que cumplan criterios.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores de esta publicación declaran no tener ningún conflicto de intereses a la hora de su publicación.

LIMITACIONES DE LA PUBLICACIÓN

Las principales limitaciones del estudio son: se trata de un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, donde los pacientes seleccionados han sido en base a un registro realizado en el libro de muestras microbiológicas de nuestro Servicio de Urgencias, lo que ha podido dar lugar a la pérdida de pacientes; así como la recogida de la mayoría de los datos estudiados han sido extraídos de la historia clínica realizada en el momento de la atención sanitaria llevada a cabo en el Servicio de Urgencias Pediátricas, lo que ha podido dar lugar a sesgos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Long S, Prober C, Fischer M. Principles and practice of Pediatric Infectious Diseases. 5ª ed. Philadelphia: Elsevier; 2017.
2. Rath B, Conrad T, Myles P, Alchikh M, Ma X, Hoppe C, et al. Influenza and other respiratory viruses: standardizing disease severity in surveillance and clinical trials. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2017; 15: 545-68.
3. Clemente D, Domínguez G. Pruebas para la detección rápida del virus de la gripe. *Guía ABE.* 2008; 2: 1-3.
4. World Health Organization. WHO interim protocol: rapid operations to contain the initial emergence of pandemic influenza. WHO; 2007.
5. Taylor S, López P, Weckx L, Borja-Tabora C, Ulloa-Gutiérrez R, Lazcano-Ponce E et al. Respiratory viruses and influenza-like illness: Epidemiology and outcomes in children aged 6 months to 10 years in a multi-country population sample. *J Infect.* 2017; 74: 29-41.
6. Nolan T, Roy-Ghanta S, Montellano M, Weckx L, Ulloa Gutiérrez R, Lazcano-Ponce E, et al. Relative efficacy of AS03 adjuvanted pandemic H1N1 Influenza vaccine in children: results of a controlled, randomized efficacy trial. *J Infect Dis.* 2014; 210: 545-57.
7. Muberaka S, Lowen A C, Steel J. Transmission of influenza virus via aerosols and fomites in the guinea pig model. *J Infect Dis.* 2009; 199: 858-65.
8. Landry M L. Diagnostic tests for influenza infection. *Curr Opin Pediatr.* 2011; 23: 91-97.
9. Kondrich J, Rosenthal M. Influenza in children. *Curr Opin Pediatr.* 2017; 29: 297-302.
10. Jefferson T, Jones M A, Doshi P, Del Mar C B, Hama R, Thompson M J, et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; (4): CD008965.
11. Jefferson T, Jones M A, Doshi P, Spencer E A, Onalpoya I, Heneghan C J. Oseltamivir for influenza in adults and children: systematic review of clinical study reports and summary of regulatory comments. *BMJ.* 2014; 348: 2545.
12. Donaldson L. A pandemic on the horizon. *J R Soc Med* 2006; 99: 222-5.
13. Kelso J M, Greenhawt M J, Li J T. Update on influenza vaccination of egg allergic patients. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2013; 111: 301-2.
14. Tanner H, Boxall E, Osman H. Respiratory viral infections during the 2009-2010 winter season in central England, UK: incidence and patterns of multiple virus co-infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012; 31: 3001-6.
15. Pincipi N, Esposito S. Severe influenza in children: incidence and risk factors. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2016; 14: 961-8.

Original

Botulismo infantil: casuística en 10 años en un hospital de tercer nivel

L. SANZ RUEDA, M. GARCÍA LORENTE, S. SÁNCHEZ MORENO, A. HERNÁNDEZ FABIÁN,
M. GONZÁLEZ GONZÁLEZ, C. CRIADO MURIEL

Unidad de Lactantes del Servicio de Pediatría. Hospital Clínico Universitario de Salamanca.

RESUMEN

Introducción. El botulismo infantil es una enfermedad infecciosa rara y potencialmente mortal. Consiste en un síndrome neuromuscular producido por la acción de la toxina de *Clostridium botulinum*. Afecta principalmente a menores de un año y la gravedad es variable. El primer caso fue descrito en 1976 y desde entonces se han sucedido los casos; no obstante, su incidencia está probablemente infrestimada.

Casos clínicos. En este estudio se describe una serie de casos de botulismo infantil en un hospital de tercer nivel español durante el periodo de 2008 a 2018. Se han analizado las características clínicas, diagnósticas y terapéuticas. Además, se ha realizado una revisión de la literatura sobre esta enfermedad.

Palabras clave: Botulismo infantil; Parálisis motora simétrica descendente; Hipotonía; BIG-IV inmunoglobulina específica botulismo; Toxina botulínica.

ABSTRACT

Introduction. Infant botulism is a rare and life-threatening infectious disease. It consists of neuroparalytic syndrome resulting from the action of a neurotoxin elaborated by the bacterium *Clostridium botulinum*. It mainly affects children under one year of age, and the severity is variable. The first case was described in 1976 and since then, more cases have

been described. However, its incidence is probably underestimated.

Clinical cases. This study describes a series of cases of infant botulism in a Spanish third level hospital during the period from 2008 to 2018. The clinical, diagnostic and therapeutic features of each one have been analyzed. In addition, a review of the literature on this disease has been carried out.

Key words: Infant botulism; Descending symmetric motor paralysis; Hypotonia; Botulism immune globulin (BIG-IV); Botulinum toxin.

INTRODUCCIÓN

El botulismo infantil es una enfermedad poco frecuente de la unión neuromuscular que cursa con parálisis flácida descendente, causada por la ingesta de la neurotoxina de *Clostridium botulinum*. Típicamente afecta a menores de un año. *C. botulinum* es un bacilo Gram positivo anaerobio estricto y esporulado. Las esporas se ingieren y se multiplican en el intestino grueso, produciendo a ese nivel la toxina que es absorbida sistémicamente. La toxina se une a la membrana sináptica de las terminaciones nerviosas colinérgicas, bloqueando la liberación de acetilcolina en las sinapsis parasimpáticas y uniones neuromusculares ocasionando la sintomatología clínica^(1,2). Se han descrito 8 tipos de toxina, siendo los tipos A y B los responsables del botulismo infantil. Las conservas caseras son las fuentes

Correspondencia: Laura Sanz Rueda. Hospital Clínico Universitario de Salamanca. Paseo de San Vicente, 158. 37007 Salamanca
Correo electrónico: laurasanz.rueda@gmail.com

© 2019 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León
Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-No Comercial de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

más frecuente, típicamente la miel. Las verduras, el pescado, las frutas y los condimentos son los vehículos más habituales⁽³⁻⁶⁾.

Se conoce la existencia del botulismo infantil desde 1976⁽⁷⁾, y desde entonces se han descrito 3.350 casos en todo el mundo, exceptuando África⁽¹⁾. El primer caso en España fue en Murcia (1985); otros cuatro casos fueron declarados hasta el año 1998 a la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RNVE) (creada en 1995)^(8,9). Desde entonces y hasta 2007 no se tenía constancia de nuevos casos. En 2007 se describió un caso con antecedente de ingesta de una infusión de manzanilla e hinojo. La tendencia se detalla en la tabla I.

Para que la debilidad sea clínicamente perceptible, deben estar afectados el 75% de los receptores de la unión neuromuscular. Suelen debutar con estreñimiento, seguido de afectación de pares craneales (ptosis, alteración de la succión, disfagia, llanto débil). Continúa la hipotonía cervicocéfálica (pérdida del control cefálico si ya adquirido previamente), de extremidades superiores y de tronco, llegando a incluir los músculos respiratorios, con posibilidad de fallo respiratorio. La función diafragmática está preservada hasta que haya una afectación del 90% de los receptores^(3,4). No se objetiva fiebre ni aspecto séptico ni alteración sensitiva. Tampoco existe clínica encefalopática ya que la toxina no atraviesa la barrera hematoencefálica (BHE)⁽⁵⁾.

El diagnóstico de sospecha se realiza mediante la clínica, exploración y pruebas complementarias como el electromiograma (EMG), pero la confirmación se obtiene con la detección de la neurotoxina botulínica en suero de heces⁽²⁾. En el diagnóstico diferencial se incluyen patologías como miastenia *gravis* neonatal, enfermedades metabólicas, síndrome de Guillain-Barré (parálisis ascendente), accidente cerebrovascular y algunas intoxicaciones o infecciones como rombecelalitis por *Listeria* y Enterovirus^(1,2).

El manejo es sintomático, pero desde 2003 la *Food and Drug Administration* (FDA) de EE.UU. aprobó el empleo de inmunoglobulina humana específica (BIG-IV) para los menores de un año con sospecha de la enfermedad. Reduce de forma sustancial la morbilidad así como el gasto hospitalario asociado. Su uso en las primeras 72 horas es más efectivo^(10,11). La dosis recomendada es de 50 mg/kg, administrada como infusión intravenosa. La infusión comienza a un ritmo de 0,5 ml/kg, con incremento progresivo hasta un máximo de 1 ml/kg. La duración es de unas 2 horas si no se interrumpe el proceso⁽¹²⁾.

El envasado correcto y el calentamiento adecuado de las conservas caseras antes de su consumo son fundamentales para la prevención⁽⁶⁾.

TABLA I. TENDENCIA DEL BOTULISMO INFANTIL SEGÚN DATOS DE LA RNVE.

Año	Casos totales notificados	Casos < 1 año
2008	6	2
2009	13	
2010	8	2
2011	12	2
2012	9	1
2013	7	1
2014	11	1
2015	3	
2016	9	2
2017	9	

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo y descriptivo de pacientes diagnosticados de botulismo infantil en los últimos 10 años (1/1/2008 hasta 31/12/2018) en un hospital de tercer nivel español. Se realizó una búsqueda en las bases de datos aplicando los filtros de edad (menores de 2 años) y diagnóstico principal (botulismo infantil, confirmación microbiológica).

RESULTADOS

Tres casos de botulismo infantil han sido confirmados en nuestro hospital, todos ellos menores de 6 meses.

Caso 1 (2008)

Lactante de 2 meses valorado en Urgencias Pediátricas por mal estado general, hipotonía y rechazo de tomas desde hace 3 días. Los padres referían ptosis palpebral de dos semanas de evolución, dificultades en la succión-deglución y estreñimiento. A la exploración destacaba una importante afectación del estado general, con escasa movilidad espontánea, postura de libro abierto, pérdida del sostén cefálico ya adquirido, llanto quejumbroso y agotable, limitado contacto con el entorno y midriasis media con escasa reactividad pupilar. Negaban la ingesta de tóxicos o fármacos, y como único antecedente epidemiológico importante, ingesta de infusión de manzanilla e hinojo por parte de la madre. Las pruebas complementarias realizadas se detallan en la tabla II. Lo importante a destacar es el EMG que apoya

TABLA II. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

	Caso 1	Caso 2	Caso 3
HG,BQ, Coagulación	Sin alteraciones significativas	Sin alteraciones significativas	Sin alteraciones significativas
Gasometría	Normal	Normal	Normal
TDR	Negativos	-	-
Eco abdominal	Normal	Normal	-
Eco transfrontanelar	Normal	-	Normal
Rx de tórax	Normal	Normal	-
Coprocultivo	Negativo	Negativo	Negativo
Urocultivo	-	-	Negativo
Enterovirus frotis faríngeo y rectal	-	-	Negativo
Toxina en heces	Positivo	Positivo. Neurotoxina tipo B de <i>Clostridium botulinum</i> . Bioensayo en ratón positivo. PCR neurotoxina B positiva en cultivo anaerobio	Positivo. Neurotoxina tipo B de <i>Clostridium botulinum</i> . Bioensayo en ratón positivo. PCR neurotoxina B positiva en cultivo anaerobio
EMG	Afectación presináptica de la placa motora compatible con botulismo. Se muestra potenciación significativa con estímulos de alta frecuencia	Compatible con alteración de la unión neuromuscular compatible con botulismo	Aumento del <i>jitter</i> y presencia de bloqueos, así como un decremento de las respuestas en la estimulación repetitiva, indican afectación de la placa motora
Inmunoglobulinas	-	Normales	Normales
Tóxicos en orina	-	Negativos	Negativos
Serologías	-	-	Negativas
Ecocardiograma	-	-	Normal
ECG	-	-	Normal
Anticuerpos anti-canal de calcio, anti-receptor de acetilcolina, anti-quinasa específica	-	-	Normales

HG: hemograma; BQ: bioquímica; TDR: test diagnóstico rápido de virus (VRS, Influenza, Adenovirus) en aspirado nasofaríngeo; Eco: ecografía; Rx: radiografía; EMG: electromiograma; Serologías (Virus Epstein Bar, Citomegalovirus, Toxoplasma, Virus de la Inmunodeficiencia Humana, Virus Herpes Simple, Virus Varicela Zoster); ECG: electrocardiograma.

en la sospecha y la positividad de la toxina en heces que confirma el diagnóstico. A las 24 horas de su ingreso dada la marcada hipotonía y el riesgo de fracaso respiratorio se trasladó a la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) durante 4 días, pero no llegó a ser subsidiaria de ventilación mecánica. Se colocó sonda nasogástrica (SNG) con la que permaneció un total de 10 días. La evolución fue favorable con el tratamiento de soporte y al 15º día de ingreso fue dada de alta con una exploración neurológica normal.

Caso 2 (2011)

Lactante de 3 meses que inicia clínica de dificultad para la ingesta y estreñimiento, seguido de llanto débil, ptosis e hipotonía generalizada. Sin antecedentes de interés en la anamnesis, las pruebas complementarias se detallan en la tabla II. Fue necesaria la alimentación por sonda nasogástrica desde el ingreso hasta un total de 19 días (Fig. 1). Permaneció estable a nivel respiratorio y solo precisó vigilancia intensiva en el momento de administración de BIG-IV, que cursó sin incidencias. La evolución fue favorable hasta la



Figura 1. Caso clínico 2: obsérvese la ptosis, postura en libro abierto y alimentación por sonda nasogástrica.

recuperación completa a los 24 días, consiguiendo sostén cefálico, no presente al ingreso.

Caso 3 (2018)

Lactante de 6 meses derivado de Atención Primaria por decaimiento, de unos 15 días de evolución, asociado a dificultad para la ingesta, estreñimiento, hipotonía e hipoactividad con ptosis palpebral. Alimentado con lactancia materna, había iniciado alimentación complementaria mediante la técnica de *baby-led-weaning*. Destacar que se encontraban en una finca rural veraneando en la que había canalización de agua de dudosa calidad, contacto con animales domésticos y múltiples productos químicos con los que se trataban las tierras de donde obtenían los alimentos que ingerían. Tras la anamnesis a la familia, se procede al análisis por parte de un laboratorio externo del

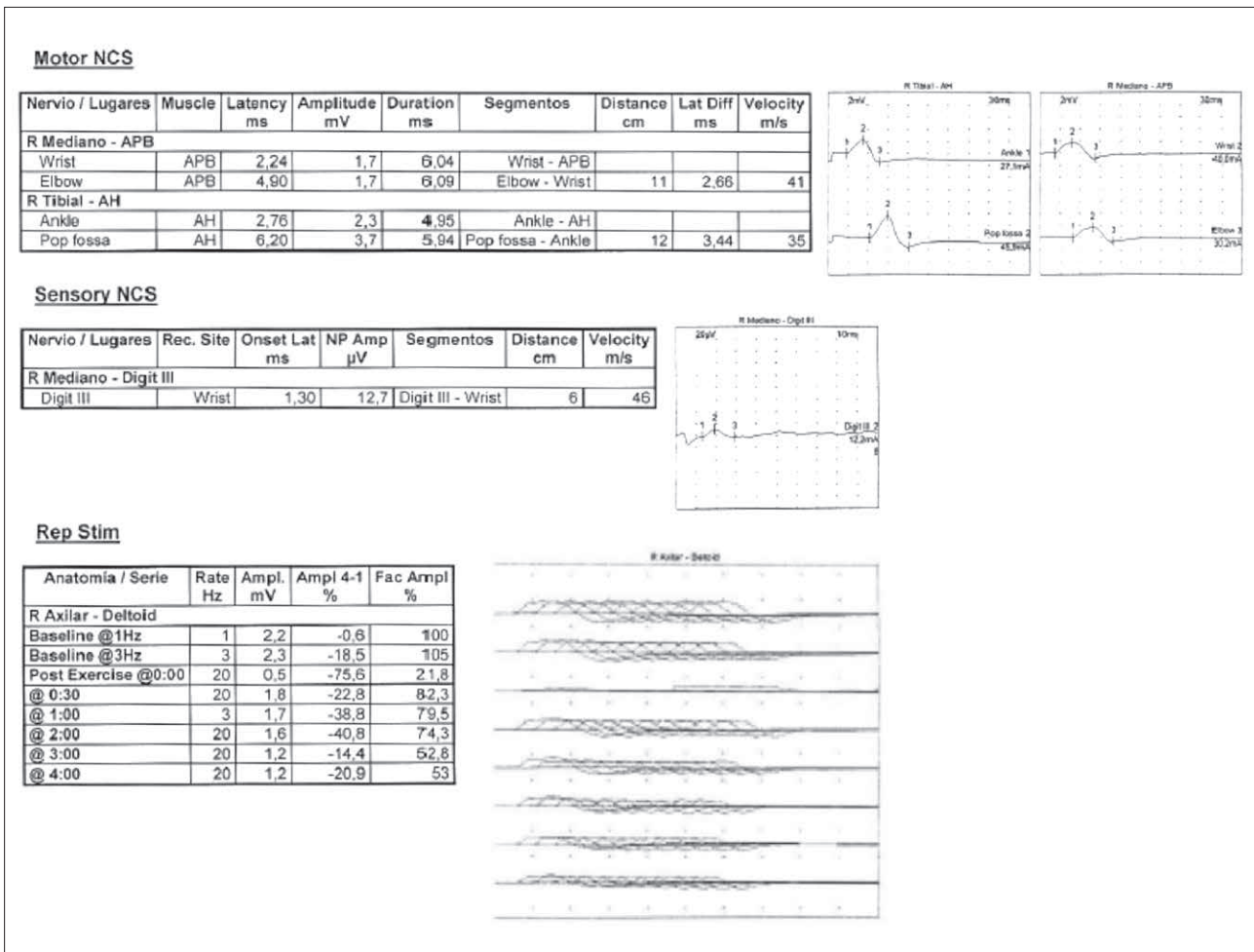


Figura 2A. Resultados del electromiograma (EMG) del caso clínico 3.

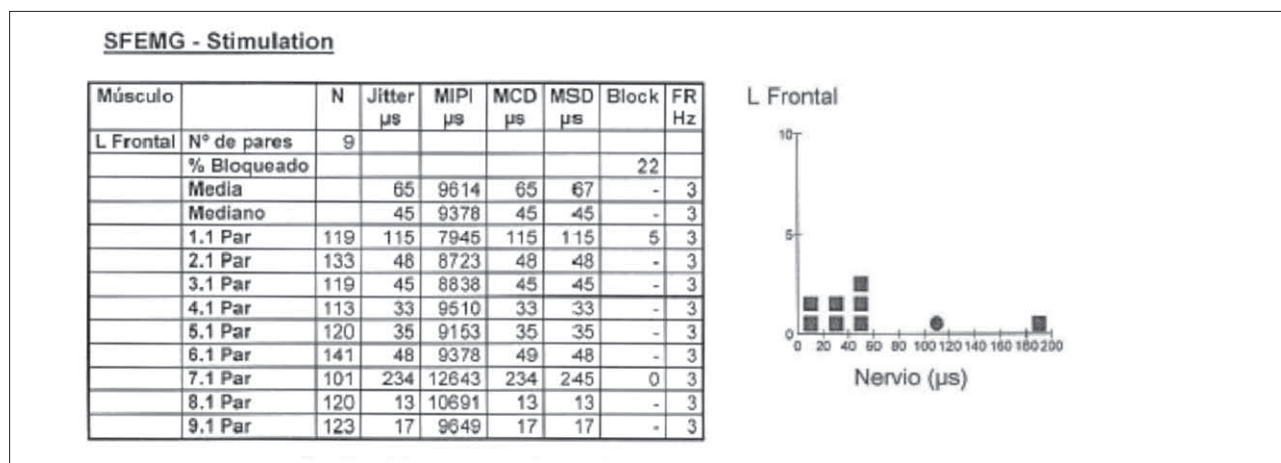


Figura 2B. (Continuación) Resultados del electromiograma (EMG) del caso clínico 3.

agua de la finca, con resultados dentro de la normalidad. No se estableció ninguna relación epidemiológica clara. Clínicamente cursó de forma leve, en ningún momento hubo compromiso respiratorio ni dificultad para la deglución, no preciso tratamiento de soporte alguno y no recibió tratamiento con BIG-IV por este motivo. En la figura 2 se adjunta resultado ENG y EMG.

DISCUSIÓN

Como ya se ha comentado, el primer caso de botulismo infantil descrito en España fue 1985 y la evolución fue tórpi-da, precisando ingreso en UCIP e intubación, superándose los 90 días de hospitalización⁽⁶⁾. Si bien en esa época no se tenía la experiencia ni la disponibilidad de pruebas que tenemos en la actualidad, ni tampoco tratamiento específico.

Tradicionalmente, el cuadro se ha asociado a la ingesta de miel o al polvo del ambiente, aunque en ninguno de nuestros casos se ha encontrado antecedente epidemiológico claro, como se describe en la bibliografía. En el caso 3 el foco es dudoso, ya que había muchos factores en el entorno susceptibles de ello.

En cuanto a la edad de aparición, el 94% de los casos suceden en menores de 6 meses⁽²⁾, tal y como sucede en todos nuestros casos.

En estos casos, la evolución fue lenta pero progresiva hacia la recuperación completa, sin necesidad de soporte respiratorio. La forma clínica de presentación fue siempre la más característica, letargia, disminución en la succión, ptosis,

estreñimiento y parálisis flácida simétrica descendente. En ningún caso hubo complicaciones severas que precisaran soporte avanzado, ni complicaciones infecciosas en ningún paciente

En ninguno hubo fiebre asociada, no obstante, en el diagnóstico diferencial se descartaron posibles causas de afectación neurológica, como encefalitis por enterovirus (frotis faríngeo y rectal). Dentro del estudio por parte de neuropediatría se realizó ecografía cerebral, que fue normal, EMG, ENG y anticuerpos específicos de patologías con las que es necesario un diagnóstico diferencial, como la miastenia *gravis* o síndromes miasteniformes congénitos, pero obsérvese que en ningún caso se realizó estudio de líquido cefalorraquídeo.

El primer paciente que recibe tratamiento con BIG-IV en el continente europeo lo hace en Andalucía en 2007⁽¹²⁾, pese a la mala evolución (ingreso en UCIP y ventilación mecánica), la administración del fármaco se realizó en el periodo de recuperación, a los 20 días de ingreso. Algo similar ocurrió en nuestro caso 2, en el que se indicó la administración de inmunoglobulina específica a los 10 días de ingreso, a pesar de estar en fase de recuperación, para evitar posibles complicaciones derivadas de la absorción de toxina por el intestino. Aunque estuvo indicada su administración, probablemente no influyó en el curso de la enfermedad.

La exploración al alta de todos los pacientes fue normal, recuperando el sostén cefálico que habían perdido en el caso 1 y 2. Los controles posteriores en consultas externas de neurología fueron normales, siendo dados de alta. Del caso 3 no tenemos información, ya que pertenece a otra Comunidad Autónoma.

CONCLUSIÓN

El botulismo infantil es una enfermedad poco frecuente, con una prevalencia desconocida, probablemente infradiagnosticada. Producida por la ingesta de la toxina de *C. botulinum*, pone seriamente en riesgo la vida de los pacientes. Es preciso pensar en ella para un diagnóstico y tratamiento precoz, ya que la recuperación suele ser completa.

BIBLIOGRAFÍA

1. Orphanet [Internet]. España: Orphanet; 2011 [actualizado Abr 2011; consultado 18 Oct 2020]. Disponible en: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=es&Expert=178478
2. Up To Date [Internet]. EEUU: Up To Date;2020 [actualizado 5 Jun 2020; consultado 18 Oct 2020]. Disponible en: https://uptodate.publicaciones.saludcastillayleon.es/contents/neuromuscular-junction-disorders-in-newborns-and-infants?sectionName=INFANT%20BOTULISM&search=infant%20botulism&topicRef=5509&anchor=H14&source=see_link#H14
3. Lizarraga MA, López Y, Pilar J, Latorre J, Hermana MT, Rivera A. Botulismo infantil: a propósito de un caso. *An Esp Pediatr.* 1996; 44: 399-401.
4. Rosow LK, Strober JB. Infant botulism: review and clinical update. *Pediatr Neurol.* 2015; 52: 487-92.
5. Up to Date [Internet]. EEUU: Up To Date; 2020 [actualizado Sept 2020; consultado 18 Oct 2020]. Disponible en: https://uptodate.publicaciones.saludcastillayleon.es/contents/botulism?search=infant%20botulism&source=search_result&selectedTitle=1~17&usage_type=default&display_rank=1#H28
6. Infant botulism and prevention program [Internet]. EEUU: California Department of Public Health; 2010 [actualizado; consultado 10/10/2020]
7. Pickett J, Berg B, Chaplin E, Brunstetter-Shafer MA. Syndrome of botulism in infancy: clinical and electrophysiologic study. *N Engl J Med.* 1976; 295: 770-2.
8. Torres P, Martínez E, Rodríguez J, Lorca C, Puche A, Borrajo E. Botulismo del lactante. Presentación de un caso. *An Esp Pediatr.* 1986; 24: 193-6.
9. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades. Gobierno de España. [Internet]. España: ISCIII; 1995 [actualizado 25 Jan 2019; consultado Ago 2019]. Disponible en: <https://publicaciones.isciii.es/unit.jsp?unitId=cne>
10. Arnon SS, Schechter R, Maslanka SE, Jewell NP, Hatheway CL. Human Botulism Immune Globulin for the Treatment of Infant Botulism. *N Engl J Med.* 2006; 354: 462-71.
11. Lopez Laso E, Pérez Navero JL, Rumbao Aguirre J, Mateos Gonzalez ME, Méndez García M, Cárdenas Aranzana MJ, et al. Botulismo del lactante. *An Pediatr.* 2008; 68: 499-502.
12. Aranzana MC, Tejera BI, Navarro MG, Laso EL. Botulismo infantil tratado con inmunoglobulina botulínica humana. *Farm Hosp.* 2007; 31: 379-87.

Revisión

Ética en investigación en pediatría: principios y problemas

G. SOLÍS SÁNCHEZ

*Pediatra del AGC de Pediatría. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo.
Presidente del Comité de Investigación en Medicamentos del Principado de Asturias.*

RESUMEN

La investigación en Pediatría es esencial para el bienestar de la población infantil y de su futuro como adultos. Su importancia está fuera de toda duda y debemos abogar por una investigación ética y legalmente intachable que proporcione conocimientos y evidencia científica de calidad. En todas las sociedades científicas pediátricas se busca fomentar esta investigación entre sus socios, sobre todo los más jóvenes, y nuestra Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León no debería quedarse al margen.

En los últimos años se ha producido gran cantidad de textos y legislación en el tema de la ética en investigación en clínica humana, tanto a nivel internacional como nacional. En este artículo de revisión intentaré ordenar y poner al día los aspectos más importantes de este problema y discutir concretamente los referentes a la edad pediátrica, como población vulnerable. Por último, plantearé el problema de la confidencialidad de los datos en los estudios observacionales y otros aspectos a tener en cuenta de cara al futuro de la ética en la investigación pediátrica.

Palabras clave: Ética; Investigación; Confidencialidad; Pediatría.

ABSTRACT

Pediatric research is essential for the well-being of children and their future as adults. The importance of this

research is beyond doubt and we must advocate for an ethically and legally flawless research that provides knowledge and quality scientific evidence. In all the pediatric scientific societies it is sought to promote this research among its partners, especially the youngest, and our Pediatric Society of Asturias, Cantabria, Castilla y León should not be left out.

In recent years there has been a large number of texts and legislation on the subject of ethics in human clinical research, both internationally and nationally. In this review article I will try to organize and update the most important aspects of this problem and specifically discuss those referring to pediatric age, as a vulnerable population. Finally, I will raise the problem of confidentiality of data in observational studies and other aspects to consider in the future of ethics in pediatric research.

Key words: Ethics; Investigation; Confidentiality; Pediatrics.

La ética en investigación clínica en humanos es imprescindible porque toda investigación conlleva riesgos físicos y psíquicos para los sujetos investigados, porque no todo lo técnicamente posible es éticamente aceptable y porque, de cualquier forma, existe la obligación moral de investigar para conseguir el progreso de la medicina y del bienestar del ser humano. Así, como dice la Declaración Nacional sobre Integridad Científica firmada por el Consejo de Rectores de la Universidad Española (CRUE), el Centro Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) y la Confederación de

Correspondencia: Gonzalo Solís Sánchez. AGC Pediatría. Hospital Universitario Central de Asturias. Av. Roma, s/n. 33011 Oviedo, Asturias.
Correo electrónico: gsolis@telefonica.net

© 2019 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León
Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-No Comercial de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

Sociedades Científicas de España (COSCE), “la integridad científica se relaciona directamente con el rigor científico, la excelencia y calidad de la investigación, y con un comportamiento ético y responsable en el quehacer científico”⁽¹⁾.

BREVE RESEÑA HISTÓRICA Y LEGISLATIVA

Aunque la ética en investigación es muy antigua, los orígenes reales de su legislación aparecen en la primera mitad del siglo XX, tras la segunda guerra mundial, a propósito del juicio de Núremberg (1946-47), en relación con las investigaciones realizadas por médicos alemanes en el periodo nazi⁽²⁾. Esta primera piedra fundacional es el Código de Núremberg de 1947, cuyos principios se pueden leer de forma resumida en la Tabla I.

Sin embargo, no solo en la Alemania nazi se realizaron experimentos éticamente deleznable en la primera mitad del siglo XX, sino que también en el resto de Europa y en otros países, como EE.UU., se desarrollaron estudios que no guardaron los mínimos principios de un código ético.

Un ejemplo pediátrico fue el estudio realizado en el Willowbrook State School, institución para niños con discapacidad mental en Nueva York, donde se estudió la transmisión de la hepatitis a partir de 1956. Este estudio, en el que uno de sus investigadores fue Saul Krugman, es muy discutible y es uno de los ejemplos que siempre se utilizan en los debates sobre aspectos éticos en poblaciones vulnerables. Los autores defendieron su realización en aras del conocimiento y asegurando que en ese momento histórico era aceptable, e incluso recomendable, su realización⁽³⁾. Por el contrario, la mayoría de los expertos en ética no aceptan ese razonamiento.

Pero, tal vez por su repercusión posterior, el ejemplo más importante de investigación no ética en EEUU fue la de Tuskegee (Alabama), donde desde 1932 hasta 1972 se realizó una investigación sobre la evolución natural de la sífilis, en una cohorte de cientos de sujetos afro-americanos de clase social baja que solo recibían tratamiento sintomático a pesar de haber otras armas terapéuticas mucho más eficaces para esta patología⁽⁴⁾. En 1972, a propósito de una denuncia en un artículo de prensa, se paró el estudio dando lugar en 1974 al *National Research Act* y al inicio de creación de los *Institutional Review Boards* o Comités de Ética en Investigación. También, como consecuencia, en 1978 se publicó el *Belmont Report* o “Principios éticos y pautas para la protección de los seres humanos en la investigación”, donde ya se plantean de forma explícita y clara los grandes ejes de la ética en investigación⁽⁵⁾.

TABLA I. PUNTOS ESENCIALES DEL CÓDIGO DE NÚREMBERG.

- | |
|---|
| 1. Consentimiento voluntario |
| 2. Beneficio de la sociedad no obtenible por otros medios |
| 3. Resultados previos que justifican el experimento |
| 4. Evitar sufrimiento físico y mental |
| 5. Nunca experimentos que lleven a muerte o daño |
| 6. Equilibrio claro de riesgos y beneficios |
| 7. Protección del sujeto ante posibles daños |
| 8. Científicos cualificados |
| 9. Derecho a salir del experimento |
| 10. Suspensión del experimento cuando sea necesario |

En este mismo sentido, la 18ª Asamblea de la Asociación Médica Mundial, en 1964, publicó la primera versión de la Declaración de Helsinki, que posteriormente fue ampliada y mejorada en versiones sucesivas hasta llegar a la última, en Fortaleza (Brasil), en 2013⁽⁶⁾. Otro documento muy importante, a nivel mundial, es el *International Ethical Guidelines for Health-related Research Involving Humans*, del *Council for International Organizations of Medical Sciences*, en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (CIOMS), revisado en 2016⁽⁷⁾.

En España, sobre todo en los últimos 30 años, se han ido publicando textos legales relacionados directa o indirectamente con el tema. Dicha legislación es muy amplia y difícilmente se puede concretar en este artículo, por lo que en la Tabla II resumo de forma esquemática los hitos legislativos más importantes de estos últimos años.

TIPOS DE ESTUDIOS EN RELACIÓN CON LA ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

Aunque existe una clasificación clásica del tipo de estudios epidemiológicos en clínica (Fig. 1), desde el punto de vista legislativo y ético, los estudios de investigación se dividen en aquellos cuyo factor de estudio principal es un fármaco y aquellos en los que no lo es (Fig. 2).

Cuando utilizamos esta segunda clasificación legislativa y ética, dentro de los estudios de investigación con fármacos distinguimos los ensayos clínicos (EC) y los estudios observacionales post-autorización (EPA).

Los EC clásicos son estudios experimentales en los que se enfrentan distintas opciones (dos o más), ciegas y aleatorizadas, con nuevos fármacos. Por el contrario, los EPA son estudios que se realizan después de la comercialización o autorización de un fármaco, según condiciones de ficha

TABLA II. LEGISLACIÓN NACIONAL MÁS IMPORTANTE EN RELACIÓN A LA ÉTICA EN INVESTIGACIÓN.

Legislación	Comentario
Real Decreto de Ensayos Clínicos de productos farmacéuticos y preparados medicinales (RD 944/1978)	Ordena los ensayos clínicos y la formación de Comités de Ensayos Clínicos en los hospitales.
Convenio Europeo de Derechos Humanos y Biomedicina de 1997	En España entra en vigor desde el 1 de enero de 2000.
Ley de Autonomía del Paciente y de Derechos y Obligaciones en Materia de Información y Documentación Clínica (Ley 41/2002)	Esencial en las relaciones con los pacientes y sus derechos. Define el consentimiento informado.
Real Decreto sobre el Dictamen Único para cada estado miembro (RD 223/2004)	Figuras de "Comité de referencia" y "Comités implicados".
Ley de Investigación Biomédica del 2007 (LIB 14/2007)	Cualquier proyecto de investigación con seres humanos requiere la aprobación e informe favorable de un Comité de Ética en Investigación.
Decreto sobre estudios observacionales (Orden SAS/3470/2009)	Directrices sobre estudios post-autorización (EPA) de tipo observacional para medicamentos de uso humano.
Real Decreto sobre biobancos (RD 1716/2011)	Establece los requisitos básicos de autorización y funcionamiento de los biobancos con fines de investigación biomédica.
Real Decreto que regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano (RD 577/2013)	Prohíbe los EPA como inductores de prescripción y exige el dictamen favorable de un Comité de Ética en Investigación para su realización.
Reglamento UE 536/2014 sobre los ensayos clínicos con medicamentos en seres humanos	Consideraciones relacionadas con la aplicación de la legislación en los países de la Unión Europea. Se establece la posición única y el papel del estado notificante.
Real Decreto sobre los ensayos clínicos con medicamentos (RD 1090/2015)	Pieza clave y actual de la investigación en ensayos clínicos. Se establecen los Comités de Ética en Investigación de Medicamentos.
Orden SSI/81/2017 sobre el derecho a la intimidad del paciente por los alumnos y residentes en Ciencias de la Salud	Revisa la confidencialidad de la información en relación a la docencia.
Ley Orgánica de Protección de datos Personales y garantía de los derechos digitales (Ley 3/2018)	Ley nacional que desarrolla gran parte del Reglamento Europeo de Protección de Datos (679/2016). En la disposición decimoséptima trata sobre los datos de salud.

técnica, siendo el medicamento el factor de exposición fundamental investigado, y en ningún caso precisa aleatorización en grupos de estudio.

Existen distintos tipos de EPA: EPA-LA, ligados a la autorización de su comercialización por la AEMPS, generalmente planteados en relación con la seguridad del medicamento; EPA-AS, promovidos por la autoridad sanitaria o financiados con fondos públicos; EPA-SP, de seguimiento prospectivo, los más frecuentes y habitualmente financiados por la industria, lo que puede inducir el consumo; y EPA-OD, que responden a otros diseños, la mayoría no prospectivos, que no encajen en los anteriores.

Si el factor investigado de forma específica no es un fármaco, hablamos de estudios no-EPA o Proyectos de Investigación. En ellos, podemos destacar los realizados con muestras biológicas y, por el contrario, otros estudios diferentes en los que no se usan muestras biológicas en la investigación.

PRINCIPIOS ÉTICOS DE INVESTIGACIÓN

En el Informe Belmont de 1978⁽⁶⁾ se plantean los cuatro pilares de la ética en la investigación en dos niveles. En el primer nivel se proponen la justicia y la no maleficencia, mientras que en un segundo nivel se postulan la autonomía y la beneficencia.

La no maleficencia obliga a no hacer nunca daño a los sujetos incluidos en un estudio de investigación y, para minimizar el daño, siempre debe maximizarse la validez del diseño metodológico. Esta es la razón por la que la evaluación ética de un estudio debe llevar como premisa fundamental un diseño metodológico adecuado.

La justicia se relaciona con mantener el respeto y la consideración con toda clase de sujetos estudiados, sin discriminación y con especial consideración para las llamadas poblaciones vulnerables.

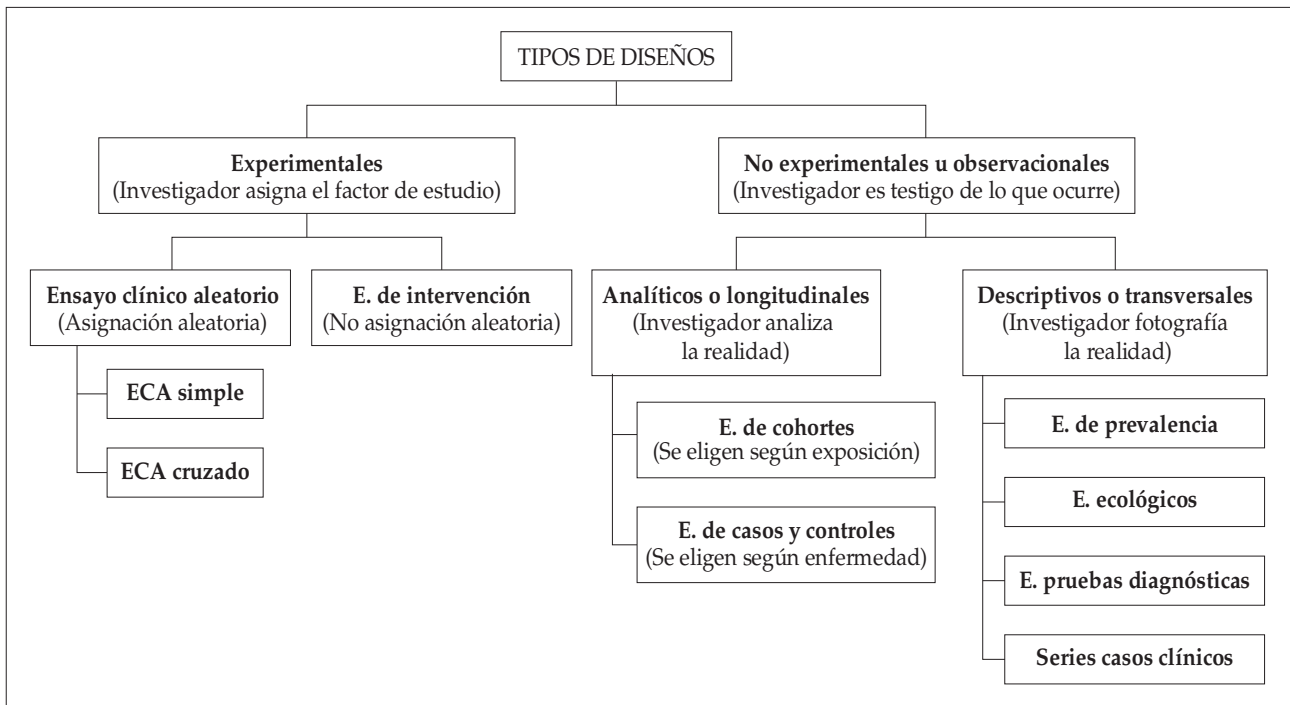


Figura 1. Clasificación clásica de los tipos de estudios de investigación.

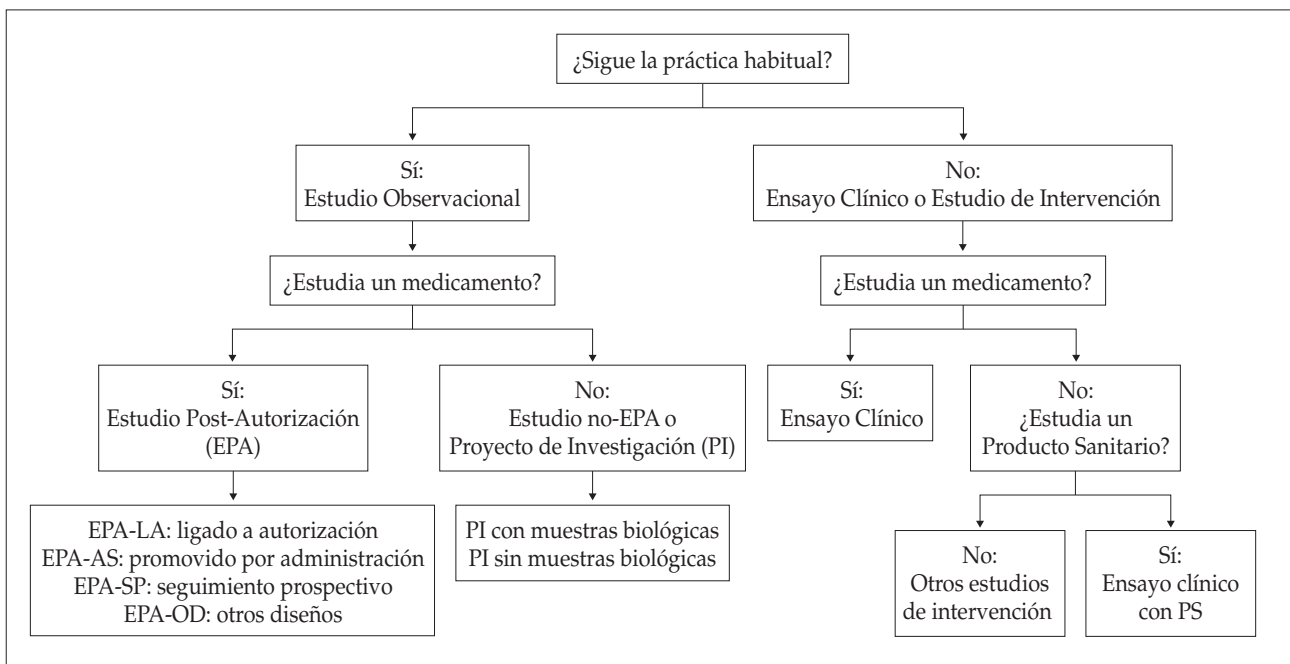


Figura 2. Clasificación legislativa y ética de los tipos de estudios de investigación.

La autonomía o respeto a las personas es la base sobre la que se sustenta la hoja de información y el consentimiento

informado, ya que obliga a tratar a las personas como seres autónomos, independientes, y a proteger los derechos de

TABLA III. COMITÉS DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN DE ASTURIAS, CANTABRIA, CASTILLA Y LEÓN, ACREDITADOS POR LA AEMPS HASTA DICIEMBRE DE 2018.

Comunidad Autónoma	Nombre del CEIm	Dirección de contacto
Asturias	CEIm del Principado de Asturias	ceim_asturias.area4@sespa.es
Cantabria	CEIm de Cantabria	eclinicos4@idival.org
Castilla y León	CEIm Área de Salud de Avila	ceim.asav@saludcastillayleon.es
	CEIm Área de Salud de Burgos y Soria	http://www.hubu.es/ceim/
	CEIm Área de Salud de León y El Bierzo	http://www.ceicleon.es
	CEIm Área de Salud de Palencia	cei.hrcr@saludcastillayleon.es
	CEIm Área de Salud de Salamanca	comite.etico.husa@saludcastillayleon.es
	CEIm Área de Salud de Segovia	dgarcimartin@saludcastillayleon.es
	CEIm Área de Salud de Valladolid Este	http://www.icscyl.com/hcuv/ceimvalladolideste/
	CEIm Área de Salud de Valladolid Oeste	convi@saludcastillayleon.es
	CEIm Área de Salud de Zamora	psq.hvcn@saludcastillayleon.es

Fuente: <https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/ceicsca.do>

las personas cuya autonomía no sea completa. El consentimiento informado se apoya en las ideas de discernimiento, intención, libertad y manifestación de la voluntad.

Finalmente, la beneficencia exige maximizar los beneficios y minimizar los riesgos, y en ella se basa la necesidad de idoneidad y capacitación del personal investigador.

EL PAPEL DE LOS COMITÉS DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

Desde los años 70 y a medida que se publicaban los diferentes textos legislativos, se fueron creando distintos organismos locales para evaluar y aprobar los estudios de investigación en los centros sanitarios españoles. Aunque fueron cambiando sucesivamente de nombre (Comité de Ensayos Clínicos, Comité de Ética en Investigación en Clínica, ...), todos ellos se encargaban de lo mismo y, casi desde un principio, intentaban tener entre sus miembros a clínicos (incluidos pediatras), investigadores, vocales con formación ética y jurídica, así como personas legas, pacientes u organizaciones de pacientes.

La misión de estos comités siempre fue evaluar los aspectos metodológicos, éticos y legales de los estudios de investigación que valoraban, además de realizar el seguimiento adecuado de los estudios aprobados. Su existencia fue y es esencial para salvaguardar los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos sometidos a estudios de investiga-

ción. Todos los estudios, tengan el diseño que tengan, deben ser aprobados por un Comité de Ética en Investigación, y todos los EC y los EPA deben tener también la aprobación de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS).

Recientemente, tras la publicación del RD 1090/2015 se crean los Comités de Ética en Investigación con Medicamentos (CEIm), específicos para la evaluación de EC y EPA. Estos CEIm deben ser acreditados por la Autoridad Sanitaria a nivel autonómico y registrados específicamente en la AEMPS. Además, tienen la capacidad de emitir una aprobación única vinculante para todo el estado español para los EC en los que sean comité evaluador.

En España existen acreditados 89 CEIm a fecha de diciembre de 2018. Algunos son únicos y centralizados para una comunidad autónoma determinada (Aragón, Asturias, Cantabria, Galicia, La Rioja, Navarra, Extremadura y País Vasco), pero en otras existen varios comités independientes (Castilla León, Madrid, Cataluña, Comunidad Valenciana, Andalucía, Castilla La Mancha y Canarias). En el área geográfica de nuestra Sociedad existe un CEIm único autonómico en Asturias, otro en Cantabria, pero en Castilla León existen nueve repartidos entre las distintas provincias (Tabla III). Desde el punto de vista organizativo, existe una Asociación Nacional de Comités de Ética en Investigación (ANCEI) que apoya cursos de formación para sus socios, así como reuniones y congresos en los que se debaten todo tipo de aspectos relacionados con el tema.

EL CASO PECULIAR DE LOS ESTUDIOS DE INVESTIGACIÓN EN PEDIATRÍA

Las poblaciones vulnerables (niños, embarazadas, discapacitados y ancianos) exigen un mayor control, si cabe, que la población general en el análisis ético de los estudios de investigación. Pero esta mayor custodia no puede conllevar un castigo que haga que estas poblaciones se encuentren en una situación de inferioridad para el tratamiento de sus enfermedades.

La excesiva protección de estos grupos puede llevar a una escasa investigación en algunas patologías, con el consecuente uso de fármacos fuera de indicación y ficha técnica, dosificaciones inadecuadas, formulaciones no adaptadas y, sobre todo, orfandad en avances terapéuticos específicos en enfermedades concretas⁽⁸⁾.

Uno de los papeles esenciales de los Comités de Ética en Investigación es proteger a la población pediátrica, insistiendo en la presencia de pediatras entre sus componentes y en la necesidad de modificar los consentimientos informados, adecuándolos al entendimiento de los niños.

Desde el punto de vista ético es necesario oír al menor y si tiene más de 12 años solicitarle el asentimiento firmado (el RD 1090/2015 habla de consentimiento), además de pedir el consentimiento a los padres sea cual sea la edad del menor. En el Reglamento de la UE 536/2014 se dice que el menor debe recibir la información adaptada a sus capacidades de comprensión, que se debe respetar su decisión de no participar o salir del estudio y que, cuando el menor alcance la mayoría de edad, se deberá solicitar la renovación del consentimiento. Por otra parte, la necesidad de comunicar al Ministerio Fiscal cualquier estudio de investigación con menores ha desaparecido de los textos legislativos, pero se deberán seguir las recomendaciones sugeridas por las distintas comunidades autónomas en este punto.

Para evitar una desventaja en la investigación con medicamentos en la edad pediátrica, en el año 2006 se propuso a nivel europeo el desarrollo del Plan de Investigación Pediátrico⁽⁹⁾, estableciendo sistemas de incentivos y recompensas, creando vías específicas y comités pediátricos de desarrollo que pudieran impulsar la investigación.

En el caso de las enfermedades raras, las distintas administraciones europeas decidieron también apoyar la investigación de forma contundente, ya que los resultados de las inversiones de la industria en este campo no serían estimulantes para estas empresas. Así se creó el *Committee for Orphan Medicinal Products* (COMP) dentro de la Agencia Europea del Medicamento (EMA), con normas específicas para este tipo de enfermedades.

LA PROTECCIÓN DE DATOS Y LA ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

Es importante plantear el problema ético de la confidencialidad de los datos de los pacientes dentro del sistema sanitario en relación a la realización de estudios de investigación. En nuestro medio, son muchos los actores (estudiantes, residentes, facultativos médicos especialistas, otros profesionales sanitarios) que cada día plantean un sinnúmero de estudios de investigación y, para realizarlos, en su mayoría precisan revisar historias clínicas cuyos datos, según la legislación, tienen una importante protección legal⁽¹⁰⁾.

El uso de esta información precisa del consentimiento informado del paciente y, es más, se debe asegurar la anonimización o pseudoanonimización de los datos por motivos de confidencialidad. Sin embargo, en muchos casos resulta difícil solicitar el consentimiento, sobre todo en los estudios retrospectivos con muchos pacientes o que abarquen un periodo de tiempo amplio. La búsqueda de estos pacientes no siempre es posible y las eventuales pérdidas por distintos motivos podrían sesgar los resultados de los estudios, por lo que en ocasiones los investigadores abogan por una exención del consentimiento informado, siempre asegurando la separación de los datos personales de los datos clínicos en estudio. En cualquier caso, la exención del consentimiento informado debe limitarse todo lo posible, limitándola solo a ciertos supuestos excepcionales con el fin de no desvirtuar la ética de la investigación.

Una posible solución futura será que la administración sanitaria anonimice las historias clínicas, desvinculando los datos personales de los datos sanitarios, con el fin de que los investigadores puedan realizar los estudios observacionales oportunos manteniendo los criterios éticos de confidencialidad absoluta de los pacientes.

EL FUTURO DE LA INVESTIGACIÓN MÉDICA

Son muchos los campos en los que la ética en investigación va a tener que discernir en el futuro. Los estudios de investigación personalizados, relacionados con una medicina centrada en el paciente y el papel de los pacientes investigados ("*nothing about me whitout me*") surgirá como un aspecto básico en la investigación biomédica⁽¹¹⁾. Al igual que en clínica, la investigación deberá dejar de un lado su paternalismo y basar su actividad en las decisiones compartidas con el paciente, adquiriendo el sujeto investigado un papel protagonista en todo el proceso.

La investigación biomédica con *big-data* obtenidos del uso masivo de aplicaciones virtuales^(12,13) es otro claro ejem-

plo de desafío ético en investigación que crecerá exponencialmente en el futuro. La ausencia de control personal de los datos obtenidos por estos sistemas choca de lleno con los planteamientos básicos de consentimiento y, en muchos casos, de confidencialidad de los datos, lo que deberá estudiarse y legislarse para apoyar las decisiones de los comités.

Para terminar, otro campo donde la ética en investigación deberá plantearse nuevas directrices será el amplísimo mundo de la genética. La metagenómica, la epigenética, las modificaciones genéticas terapéuticas o los fármacos personalizados para genéticas concretas serán campos de investigación importantes en el futuro, con significativas implicaciones bioéticas.

En todos ellos, y en otros muchos campos posibles de conflicto ético, la investigación pediátrica tendrá características peculiares y deberá contar con profesionales formados en esta disciplina para poder asesorar a los Comités de Ética en Investigación, bien formando parte de dichos comités o bien como especialistas externos.

Este artículo solo quiere ser un acicate para despertar conciencias dentro de los jóvenes profesionales de nuestra comunidad pediátrica de Asturias, Cantabria, Castilla y León y animarlos a profundizar en la reflexión y estudio de la bioética en la investigación.

CONFLICTO DE INTERÉS

Actualmente, como señalo en la autoría, soy Presidente del CEIm del Principado de Asturias. No otros conflictos de interés.

BIBLIOGRAFÍA

1. COSCE, CRUE y CSIC. Declaración nacional sobre integridad científica. 2 de diciembre de 2015. Disponible en: <https://www.cosce.org/declaracion-nacional-sobre-integridad-cientifica/>
2. Moreno JD, Schmidt U, Joffe S. The Nuremberg Code 70 years later. *JAMA*. 2017; 318: 795-6.
3. Krugman S. The Willowbrook hepatitis studies revisited: ethical aspects. *Rev Infect Dis*. 1986; 8:157-62.
4. Howell J. Race and U.S. Medical experimentation: the case of Tuskegee. *Cad Saude Publica* 2017; 33 (Suppl 1): e00168016.
5. The National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. The Belmont Report. Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research. 30 de septiembre de 1978. Disponible en: https://videocast.nih.gov/pdf/ohrp_belmont_report.pdf
6. Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki de la AMM. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Disponible en: <https://www.wma.net/es/policies-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>
7. Council for International Organizations of Medical Sciences. International Ethical Guidelines for Health-related Research Involving Humans. Disponible en: <https://cioms.ch/shop/product/international-ethical-guidelines-for-health-related-research-involving-humans/>
8. Calvo C, Sainz T, Codoñer-Franch P, Santiago B, García-García ML, García Vera C, et al. La investigación en Pediatría en España: retos y prioridades. *Plataforma INVEST-AEP. An Pediatr*. 2018; 89: 263-322.
9. Pediatric Regulation EC 1901 and 1902/2006. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000608.jsp&mid=WC0b01ac0580925b1b
10. Alcalde Bezhoid G, Alonso Farnós I. El acceso a la historia clínica en la investigación observacional. *Rev Esp Med Leg*. 2018; 44: 97-140.
11. Sacristán JA, Aguarón A, Avendaño-Solá C, Garrido P, Carrión J, Gutiérrez A, Kroes R, Flores A. Patient involvement in clinical research: why, when, and how. *Patient Prefer Adherence*. 2016; 10: 631-40.
12. Ienca M, Ferretti A, Hurst S, Puhan M, Lovis C, Vayena E. Considerations for ethics review of big data health research: A scoping review. *PLoS One*. 2018; 13: e0204937.
13. Lecuona I de. Evaluación de los aspectos metodológicos, éticos, legales y sociales de proyectos de investigación en salud con datos masivos (big data). *Gac Sanit*. 2018; 32: 576-8.

Revisión

Fenotipos conductuales: revisión de algunos síndromes no habituales

R. CANCHO-CANDELA¹, P.A. CONDE GUZÓN², C. ESCRIBANO GARCÍA¹, F. CENTENO MALFAZ¹

¹Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid. ²Área de Personalidad, Evaluación y Tratamiento Psicológicos. Universidad de León. León.

RESUMEN

Introducción. Se denomina fenotipo conductual (FC) a la conducta y perfil cognitivo asociados de modo específico a un síndrome, habitualmente de origen genético.

Desarrollo. Numerosos síndromes clásicos muestran FC asociados bien conocidos en la bibliografía, pero existen síndromes menos conocidos que presentan FC característicos. Los FC muestran habitualmente la presencia de discapacidad intelectual y/o trastorno de espectro autista, con adición de neuroconducta y déficits neuropsicológicos específicos. Existe un número creciente de diagnósticos de síndromes genéticos con patología de neurodesarrollo debido a la difusión de técnicas de estudio como los CGH-arrays y la secuenciación masiva. El estudio de genes críticos y mutaciones específicas para establecer el correlato genotipo-fenotipo conductual en cada síndrome puede ser complicado. Se revisan diversos síndromes con FC característicos poco citados en la bibliografía, con correlatos genotipo-fenotipo interesantes y paradigmáticos.

Conclusiones. El FC ha perdido parte del valor diagnóstico que tenía en la época previa a la difusión de las técnicas de diagnóstico genético, pero mantiene un importante valor dentro del pronóstico y manejo individualizado.

Palabras clave: CGH-array; Fenotipo conductual; Discapacidad intelectual; Trastorno de espectro autista.

ABSTRACT

Introduction. The behavior and cognitive profile specifically associated with a syndrome, usually of genetic origin, is called behavioral phenotype (BP).

Development. Many classic syndromes show well-known associated BP in the bibliography, but there are less known syndromes that have characteristic BP. These BP usually show the presence of intellectual disability and/or autism spectrum disorder, with addition of neurobehavior and specific neuropsychological deficits. There is an increasing number of diagnoses of genetic syndromes with neurodevelopmental pathology due to the diffusion of study techniques such as arrays CGH and massive sequencing. The study of critical genes and specific mutations to establish the behavioral phenotype-genotype correlate in each syndrome can be complicated. We review various characteristic BP syndromes that are poorly cited in the bibliography, with interesting and paradigmatic genotype-phenotype correlates.

Conclusions. BP has lost part of the diagnostic value that it had in the days prior to diffusion of genetic diagnostic techniques, but it maintains an important value within prognosis and individualized management

Key words: Array CGH; Autism spectrum disorder; Behavioral phenotype; Intellectual disability.

Correspondencia: Ramón Cancho-Candela. Hospital Universitario Río Hortega. Calle Dulzaina, 2. 47012 Valladolid
Correo electrónico: rcanhoc@saludcastillayleon.es

© 2019 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León
Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-No Comercial de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

INTRODUCCIÓN

El concepto de “fenotipo conductual” (FC) se refiere, en un sentido amplio y general, a la conducta y comportamiento asociados de modo específico a un síndrome de base biológica, habitualmente de origen genético⁽¹⁻⁷⁾.

A lo largo de los siglos XIX y XX, la descripción de los múltiples síndromes de base genética ha encerrado, a veces de modo no consciente, una descripción de rasgos y problemática conductual que diferenciaba de forma específica a un síndrome de otro de una manera tan acusada o concreta como podía hacerlo el fenotipo físico. De este modo, son clásicas ya las descripciones de la conducta y del perfil neuropsicológico de entidades como el síndrome de Down, el síndrome X frágil, el síndrome de Williams, o el síndrome de Prader-Willi

En la última década, algunos de los avances en genética se han trasladado de forma directa a la práctica clínica, facilitando el diagnóstico de múltiples pacientes. En particular, la difusión de los CGH-*arrays* ha ampliado de forma notable la casuística de pacientes con dismorfias y retraso en desarrollo en los que se ha confirmado una delección o una duplicación como base de su enfermedad, y en los que ha podido conectarse de modo directo su problemática en neurodesarrollo con una cromosomopatía específica. Con posterioridad, la aplicación de estudios de secuenciación exómica, completos o en forma de paneles dirigidos según orientación clínica, han terminado de ampliar los diagnósticos de síndromes ligados a genes específicos en los que la sospecha clínica hubiese sido de elevada dificultad.

En el presente artículo queremos revisar el concepto de fenotipo conductual y las controversias en relación con el término, así como exponer algunos síndromes escasamente citados en la literatura en relación a su FC.

CONCEPTO DE FENOTIPO CONDUCTUAL

No existe consenso pleno en cuanto a la definición de FC; Flint sugiere que se trata del “comportamiento, incluyendo en éste a los procesos cognitivos y de interacción social, que se asocia de forma específica a un síndrome de origen genético o cromosómico”⁽²⁾.

Este concepto es controvertido. Un primer punto problemático radica en el origen del síndrome. Aunque la mayor parte de autores usa el término FC ligado a síndromes genéticos, existen entidades de causa ambiental y adquiridas que pueden producir trastornos de neurodesarrollo con cierta especificidad. Ejemplos de ello podrían ser fetopatías como

el síndrome alcohólico fetal o el síndrome fetal por valproico. Las dudas que surgen de la atribución de un FC a patologías ambientales y adquiridas surgen de la escasa especificidad de algunos de los problemas asociados. Por ejemplo: es claro que la hiperfagia del síndrome de Prader-Willi constituye un rasgo conductual muy específico frente al diagnóstico de trastorno por déficit de atención-hiperactividad o discapacidad intelectual de cualquiera de las fetopatías indicadas, que en general carecen de problemas conductuales verdaderamente específicos.

Es probable que sea más adecuado reservar el concepto de FC para cuadros ligados a patologías genéticas específicas⁽⁵⁾. Cuando se profundiza en estos síndromes, la mayoría o casi totalidad de los FC verdaderamente específicos se asocian a alteraciones cromosómicas concretas y/o a mutaciones específicas de un único gen. De hecho, en numerosos síndromes cromosómicos que afectan a múltiples genes, existen rasgos específicos del FC que pueden ser atribuidos a genes específicos. Ejemplo indicativo puede ser el del gen *MAGEL2* en el síndrome de Prader-Willi y en el síndrome de Schaaf-Yang; ambos síndromes comparten la existencia de alteraciones en dicho gen (falta de expresión de alelo paterno, mutaciones patogénicas de origen paterno, etc.), que conllevan en ambos casos hipotonía, problemas de succión y obesidad⁽⁸⁾, por lo que se cree que es un gen crítico en la producción de estos síntomas.

Los estudios de correlación genotipo-fenotipo son los que otorgan especificidad al fenotipo sindrómico. Según se ha profundizado en los estudios de correlación se ha podido determinar que en muchas alteraciones existen situaciones de elevada complejidad en función del gen o genes tratados. Por ejemplo, el modelo de síndrome de genes contiguos es adecuado para explicar el espectro sintomático en algunos síndromes, incluido el fenotipo conductual y de desarrollo; pero en algunos síndromes este modelo no explica diversas variantes fenotípicas. Un ejemplo es del síndrome de Rubinstein-Taybi, que se abordará como uno de los síndromes elegidos para expresar la dificultad de atribución de correlato genotipo-fenotipo conductual.

En la descripción de un FC pueden coexistir numerosas alteraciones de desarrollo y conductuales, de difícil catalogación dentro de clasificaciones de trastornos de neurodesarrollo. Debe tenerse en cuenta que podrían estimarse dentro del FC un conjunto de conductas que no se consideren como un trastorno, es decir, que sean rasgos comportamentales que no produzcan problemas. Es probable que en un primer término, el FC ligado a una entidad deba delimitar qué trastornos de neurodesarrollo son más prevalentes dentro del cuadro, y con qué grado de severidad, así como los

déficits neuropsicológicos específicos; en esta evaluación se enmarcaría el concepto de “fenotipo cognitivo”, entendiendo por tal el perfil diferenciado de déficits neuropsicológicos que pueden existir en un síndrome específico⁽³⁾. Un segundo plano debe delimitar rasgos de conducta prevalentes, y en un tercero, identificar algunas características comportamentales más específicas y propias. En el caso del síndrome de Smith-Magenis, por ejemplo, podría ser en primer lugar definitorio la existencia de discapacidad intelectual, leve o moderada, de forma habitual; en un segundo término, la tendencia a rasgos autistas, junto a impulsividad, conductas disruptivas y maladaptativas; en un tercer plano, las conductas autoleativas, incluyendo poliembolocoilomanía (introducción de objetos en orificios corporales).

El curso de los FC puede no ser estático; de hecho, en algunos de ellos existe una cronopatología específica (siguiendo el ejemplo de la poliembolocoilomanía del Smith-Magenis, apareciendo a partir de los 4-5 años). Es probable que en muchos FC existan variaciones debidas a influencias ambientales y relacionadas con terapias.

Debe señalarse que los rasgos más particulares del FC han ayudado durante décadas al diagnóstico etiológico de algunos síndromes. Ejemplos claros son el lenguaje expresivo del síndrome de Williams o la aparición de estereotipias manuales del síndrome de Rett. Estos rasgos mantienen relevancia diagnóstica, aunque ciertamente pueden haber perdido peso diagnóstico ante el avance de técnicas genéticas no específicas como los CGH-arrays y las técnicas de secuenciación exómica. Sin embargo, en nuestra opinión, el conocimiento de estos fenotipos mantiene importancia clínica, ya que constituyen un apartado relevante dentro de la guía anticipatoria y del pronóstico individualizado de cada síndrome para cada paciente.

Se revisan a continuación algunos síndromes poco citados o reconocidos en la literatura como poseedores de FC más o menos específico, y con características de interés en su correlación genotipo-fenotipo conductual.

Síndrome de Phelan-McDermid

El gen *SHANK3* se encuentra situado en la región distal del brazo largo del cromosoma 22 (22q13.3). Este gen ilustra de forma clara las dificultades para atribuir rasgos específicos a genes críticos en la delineación de síndromes y FC. El síndrome de Phelan-McDermid (SPM) (OMIM # 606232) se ha descrito asociado a deleciones de la región cromosómica indicada. Este síndrome muestra un amplio repertorio de síntomas y trastornos, entre los que se encuentran retraso en el desarrollo, ausencia de lenguaje, hipotonía neonatal y en infancia temprana, así como rasgos dismórficos. La aparición

de casos con SPM en los que existían mutaciones en *SHANK3* sin variación en número de copia de la región cromosómica otorgó inicialmente un papel crítico a la haploinsuficiencia de este gen en la configuración del fenotipo físico y conductual. Sin embargo, se comprobó que existen casos con fenotipo SPM de deleción intersticial 22q13 sin afectación de *SHANK3*⁽⁹⁾. Este hallazgo otorgaría un papel relevante a otros genes contiguos, dentro de los 108 genes del segmento 22q13.2 a 22q13.33, que es el implicado en SPM. Existen diversos estudios acerca del correlato genotipo-fenotipo pero los resultados son controvertidos⁽⁹⁻¹¹⁾. Hay datos que avalan que los casos con deleciones mayores muestran mayor tendencia a retraso global de desarrollo, mientras que las deleciones menores tienden al trastorno de espectro autista (TEA)⁽¹⁰⁾. Es probable que genes cercanos a *SHANK3*, como *SULT4A1*, tengan un papel relevante; se ha postulado asimismo un efecto sumatorio y combinado de la pérdida de varios genes de la región implicada⁽¹¹⁾.

En cualquier caso, dentro del FC se ha descrito un espectro que va desde el retraso global en el desarrollo con marcados rasgos autistas (ausencia de intención comunicativa, repetitividad) a discapacidad intelectual (DI) y/o esquizofrenia. El diagnóstico expreso de TEA acontece en torno a 3 de cada 4 pacientes con SPM⁽¹²⁾. Se describen además como rasgos comportamentales característicos los de hiperactividad e impulsividad, estereotipias diversas, elevada tolerancia al dolor, bruxismo y trastornos del sueño^(13,14).

Deleción 1p36

La deleción de la región 1p36 (OMIM # 607872) es la deleción subtelomérica más frecuente^(16,17). El síndrome clínico muestra un fenotipo físico reconocible, con rasgos dismórficos faciales (microcefalia, hipoplasia mediofacial, filtrum ancho, raíz nasal ancha), con hipotonía en infancia temprana, y en torno a un 50 % de pacientes con epilepsia, y/o cardiopatía, entre otras alteraciones. Todos los pacientes muestran retraso en el desarrollo, que evolutivamente progresa a discapacidad intelectual, variable en su grado^(16,17). Existen algunas peculiaridades en el FC; hay signos habituales restrictivos y de repetitividad, pero sin embargo suelen ser pacientes sociables y con adecuada intención comunicativa, a pesar de la ausencia de lenguaje expresivo en más de la mitad de los pacientes. Esta combinación hace que a menudo se destaque la existencia de rasgos autistas sin un diagnóstico expreso de TEA. Existe una clara mejora evolutiva cognitiva y comunicativa en la mayoría de pacientes⁽¹⁸⁾. Es notoria cierta hiperfagia evolutiva que recuerda a la del Prader-Willi, así como una especial fascinación y gusto por el agua y actividades relacionadas con ella, así como por la música.

Existen dudas en relación a la correlación genotipo-fenotipo. Inicialmente, los pacientes con afectación más severa parecían tener deleciones mayores, pero se confirmó con posterioridad que no siempre ocurría así. Dentro de la deleción, parece que la afectación de los genes *KCNAB2* y *CHD5* producen fenotipos con problemática del desarrollo severa⁽¹⁸⁾.

Deleción/duplicación 17p11.2

La región 17p11.2 contiene el gen *RAI1*. Las variaciones en el número de copia de este gen producen síndromes característicos y diferenciados entre deleción (haploinsuficiencia) y duplicación (hiperexpresión), pero con algunos puntos comunes.

El síndrome de Potocki-Lupski (SPL) (OMIM # 610883) se produce debido a duplicaciones en 17p11.2 que incluyen al gen *RAI1*. Los pacientes muestran hipotonía en la infancia temprana, junto a rasgos dismórficos no especialmente llamativos. El SPL produce un cuadro de retraso en el desarrollo, con algunas características fenotípicas conductuales particulares. Los pacientes afectados muestran DI, habitualmente en rango leve-moderado^(19,20), pero con una afectación de lenguaje expresivo que excede del nivel intelectual global⁽²⁰⁾. Este rasgo se traduce en una impresión de marcada intención comunicativa no verbal (mímica facial, gestuación). En caso de existencia de lenguaje oral, es frecuente que haya peculiares alteraciones en la entonación y articulación. Por otro lado, gran parte de pacientes muestran comportamientos autísticos. Es característico que los pacientes con SPL muestren marcada repetitividad, con rasgos compulsivos y, sin embargo, la problemática social sea menor en comparación con pacientes con TEA de otras etiologías. Se trata además de pacientes con elevado grado de ansiedad e hiperactividad.

El síndrome de Smith-Magenis (SSM) (OMIM # 182290) se produce, como hemos indicado, por deleción que incluye al *RAI1*. El SSM muestra rasgos dismórficos claramente diferentes del SPL. Desde el punto de vista cognitivo y conductual, el SPL y el SSM exhiben algunos puntos comunes con otros marcadamente diferentes. El grado de DI de SSM suele ser mayor en SSM, en rango de DI moderada^(21,22), con rasgos autistas frecuentes⁽²²⁾. De forma diferenciada a SPL, existen problemas de sueño severos⁽²³⁾, así como un comportamiento auto y heteroagresivo, con estereotipias frecuentemente lesivas^(21,24). La estereotipia más conocida y específica del SSM es la introducción de objetos en orificios corporales (poliembolocoilomanía) en particular en conductos auditivos, como ya se indicó previamente⁽²⁴⁾.

De forma común a ambos síndromes, existe un repertorio de rasgos autistas marcados en el ámbito de la repetitividad, con tendencias restrictivas⁽²⁵⁾. Los problemas sociales

y comunicativos son secundarios o limitados en ambos síndromes. Este perfil es el que dificulta el diagnóstico expreso y completo de TEA, o el que lleva a la orientación diagnóstica de rasgos TEA a pesar del cumplimiento limitado de criterios.

Síndrome de Sotos

El síndrome de Sotos (SS) (OMIM # 117550) es un síndrome de hipercrecimiento/macrocefalia con rasgos faciales distintivos. La base genética del SS radica en variantes patogénicas en el gen *NSD1* o bien en deleciones que afecten al gen.

Al igual que otros síndromes previamente indicados, es frecuente que se describa el cuadro de neurodesarrollo asociado a SS como TEA^(26,27). Sin embargo, existen observaciones múltiples que permiten delinear un fenotipo conductual algo más complejo. En primer lugar, existe un rango amplio en el grado de déficit cognitivo⁽²⁸⁻³⁰⁾. Uno de cada cinco pacientes afectados no muestra DI, pero aproximadamente el 40% de los individuos adultos muestran DI moderada o severa. El patrón de afectación cognitivo es peculiar en cuanto a que muestra déficits específicos: las capacidades no verbales y el razonamiento perceptivo parecen estar especialmente afectas, siendo sin embargo puntos fuertes de los pacientes con SS las capacidades verbales, así como la memoria visoespacial⁽³¹⁾. Desde el punto de vista comportamental, se han descrito diversos rasgos problemáticos. Un pequeño porcentaje de pacientes reciben diagnóstico expreso de TEA. Se han descrito problemas sociales importantes, a pesar de la frecuente preservación de lenguaje oral, así como fobias específicas y tendencias agresivas⁽³²⁾.

Síndrome de Rubinstein-Taybi

El síndrome de Rubinstein-Taybi (SRT) (OMIM #180849, #613684) se caracteriza por un amplio espectro malformativo, que incluye rasgos faciales característicos con algunas alteraciones particulares, como las digitales (primer dedo en sello) y oculares. El SRT se produce por alteraciones en dos genes: *CREBBP* y *EP300*. Existe una mayoría de casos ligado al primero de los genes. El mecanismo por el cual se produce un síndrome clínicamente superponible en la mayor parte de rasgos en base a dos genes diferentes no es bien conocido, pero se relaciona con fenómenos epigenéticos de remodelación de la cromatina y de activación de la transcripción de DNA a mRNA. Se ha propuesto la separación del SRT en SRT 1 en los ligados a mutaciones patogénicas en *CREBBP*, y SRT 2 para los ligados a *EP300*, ya que existen sutiles diferencias fenotípicas entre ambos que incluyen a la patología del neurodesarrollo⁽³³⁾. Para mayor complejidad, se han descrito

mutaciones específicas en *CREBBP* y en *EP300* que producen un síndrome similar al ocasionado por la duplicación 16p13, que es la zona donde se encuentra *CREBBP*, por lo que se postula que dichas mutaciones causarían exceso de expresión génica⁽³⁴⁾. En este cuadro no existe un SRT reconocible en cuanto a dismorfas específicas, existiendo un cuadro de retraso en el desarrollo global con rasgos autistas

En relación a SRT 1 y 2, como se ha indicado, existen algunas diferencias fenotípicas en conducta y desarrollo. Mientras SRT1 muestra siempre retraso en el desarrollo con progresión a DI, con especial afectación de capacidades verbales y visoespaciales⁽³⁵⁾, en SRT2 la DI es leve o inexistente^(36,37). Sin embargo, se ha descrito que los pacientes con el segundo síndrome son especialmente dados a conductas ansiosas e hiperactivas.

Son rasgos conductuales frecuentes en SRT los de carácter restrictivo y repetitivo, diversas estereotipias, inflexibilidad marcada y conductas obsesivo-compulsivas^(38,39). Sin embargo, se describe conducta amistosa, con marcada sociabilidad. Como en otros síndromes, esto ocasiona una cierta ambivalencia en el diagnóstico de TEA, ya que existen rasgos característicos junto con otros no típicos. Pueden ser también relevantes rasgos como la hiperfagia y la compulsión por la comida.

BIBLIOGRAFÍA

- O'Brien G. Behavioural Phenotypes in Clinical Practice. London: MacKeith Press; 2002
- Flint J, Yule W. Behavioural phenotypes. En: Rutter M, Taylor E, Hersov L, eds. Child and adolescent psychiatry. 3rd ed. Oxford: Blackwell Scientific; 1994.
- Waite J, Heald M, Wilde L, Woodcock K, Welham A, Adams A et al. The importance of understanding the behavioural phenotypes of genetic syndromes associated with intellectual disability. Paediatr Child Health. 2014; 24: 468-72
- Skuse DH. Behavioural phenotypes: what do they teach us?. Arch Dis Child 2000; 82: 222-5
- Woodcock KA, Waite J. Back to basics in behavioural phenotypes: insights from developing a detailed understanding of behaviour. J Intellect Disabil Res. 2019; 63: 1071-4.
- O'Brien G. Behavioural phenotypes: causes and clinical implications. Adv Psych Treat. 2006; 12: 338-48
- Artigas-Pallarés J. Fenotipos conductuales. Rev Neurol. 2002; 34: S38-48.
- Negishi Y, Ieda D, Hori I, Nozaki Y, Yamagata T, Komaki H, et al. Schaaf-Yang syndrome shows a Prader-Willi syndrome-like phenotype during infancy. Orphanet J Rare Dis. 2019; 14: 277.
- Wilson HL, Crolla JA, Walker D, Artifoni L, Dallapiccola B, Takano T, et al. Interstitial 22q13 deletions: genes other than SHANK3 have major effects on cognitive and language development. Eur J Hum Genet. 2008; 16: 1301-10.
- Sarasua SM, Boccutto L, Sharp JL, Dwivedi A, Chen CF, Rollins JD, et al. Clinical and genomic evaluation of 201 patients with Phelan-McDermid syndrome. Hum Genet. 2014; 133: 847-59.
- Mitz AR, Philyaw TJ, Boccutto L, Shcheglovitov A, Sarasua SM, Kaufmann WE, et al. Identification of 22q13 genes most likely to contribute to Phelan-McDermid syndrome. Eur J Hum Genet. 2018; 26: 293-302.
- Soorya L, Kolevzon A, Zweifach J, Lim T, Dobry Y, Schwartz L, et al. Prospective investigation of autism and genotype-phenotype correlations in 22q13 deletion syndrome and SHANK3 deficiency. Mol Autism. 2013; 4: 18.
- Philippe A, Boddaert N, Vaivre-Douret L, Robel L, Danon-Boileau L, Malan V, et al. Neurobehavioral profile and brain imaging study of the 22q13.3 deletion syndrome in childhood. Pediatrics. 2008; 122: e376-82.
- Oberman LM, Boccutto L, Cascio L, Sarasua S, Kaufmann WE. Autism spectrum disorder in Phelan-McDermid syndrome: initial characterization and genotype-phenotype correlations. Orphanet J Rare Dis. 2015; 10: 105.
- Shimada S, Shimojima K, Okamoto N, Sangu N, Hirasawa K, Matsuo M, et al. Microarray analysis of 50 patients reveals the critical chromosomal regions responsible for 1p36 deletion syndrome-related complications. Brain Dev. 2015; 37: 515-26.
- Shapira SK, McCaskill C, Northrup H, Spikes AS, Elder FFB, Sutton VR, et al. Chromosome 1p36 deletions: the clinical phenotype and molecular characterization of a common newly delineated syndrome. Am J Hum Genet. 1997; 61: 642-50.
- Jordan VK, Zaveri HP, Scott DA. 1p36 deletion syndrome: An update. Appl Clin Genet. 2015; 8: 189-200
- Battaglia A, Hoyme HE, Dallapiccola B, Zackai E, Hudgins L, McDonald-McGinn D, et al. Further delineation of deletion 1p36 syndrome in 60 patients: a recognizable phenotype and common cause of developmental delay and mental retardation. Pediatrics. 2008; 121: 404-10.
- Potocki L, Bi W, Treadwell-Deering D, Carvalho CMB, Eifert A, Friedman EM, et al. Characterization of Potocki-Lupski syndrome (dup(17)(p11.2p11.2)) and delineation of a dosage-sensitive critical interval that can convey an autism Phenotype. Am J Hum Genet. 2007; 80: 633-49.
- Treadwell-Deering DE, Powell MP, Potocki L. Cognitive and behavioral characterization of the Potocki-Lupski syndrome (duplication 17p11.2). J Dev Behav Pediatr. 2010; 31: 137-43.
- Finucane B, Haas-Givler B. Smith-Magenis syndrome: genetic basis and clinical implications. J Ment Health Res Intel Disab. 2009; 2: 134-48.
- Laje G, Morse R, Richter W, Ball J, Pao M, Smith AC. Autism spectrum features in Smith-Magenis syndrome. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2010; 154C: 456-62.
- Sloneem J, Oliver C, Udwin O, Woodcock KA. Prevalence, phenomenology, aetiology and predictors of challenging behaviour in Smith-Magenis syndrome. J Intellect Disabil Res. 2011; 55: 138-51.

24. Gropman AL, Elsea S, Duncan WC Jr, Smith AC. New developments in Smith-Magenis syndrome (del 17p11.2). *Curr Opin Neurol.* 2007; 20: 125-34.
25. Bissell S, Wilde L, Richards C, Moss J, Oliver C. The behavioural phenotype of Potocki-Lupski syndrome: a cross-syndrome comparison. *J Neurodev Disord.* 2018; 10: 2.
26. Lane C, Milne E, Freeth M. Characteristics of autism spectrum disorder in Sotos syndrome. *J Autism Dev Disord.* 2017; 47: 135-43.
27. Sheth K, Moss J, Hyland S, Stinton C, Cole T, Oliver C. The behavioral characteristics of Sotos syndrome. *Am J Med Genet A.* 2015; 167A: 2945-56.
28. Tatton-Brown K, Douglas J, Coleman K, Baujat G, Cole TR, Das S, et al. Genotype-phenotype associations in Sotos syndrome: an analysis of 266 individuals with NSD1 aberrations. *Am J Hum Genet.* 2005; 77: 193-204.
29. Foster A, Zachariou A, Loveday C, Ashraf T, Blair E, Clayton-Smith J, et al. The phenotype of Sotos syndrome in adulthood: a review of 44 individuals. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2019; 181: 502-8.
30. de Boer L, Roder I, Wit JM. Psychosocial, cognitive, and motor functioning in patients with suspected Sotos syndrome: a comparison between patients with and without NSD1 gene alterations. *Dev Med Child Neurol.* 2006; 48: 582-8.
31. Lane C, Milne E, Freeth M. The cognitive profile of Sotos syndrome. *J Neuropsychol.* 2019; 13: 240-52.
32. Finegan JK, Cole TR, Kingwell E, Smith ML, Smith M, Sitarenios G. Language and behavior in children with Sotos syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1994; 33: 1307-15.
33. López M, García-Oguiza A, Armstrong J, García-Cobaleda I, García-Miñaur S, Santos-Simarro F, et al. Rubinstein-Taybi 2 associated to novel EP300 mutations: deepening the clinical and genetic spectrum. *BMC Med Genet.* 2018; 19: 36.
34. Menke LA, DDD study, Gardeitchik T, Hammond P, Heimdal KR, Houge G, et al. Further delineation of an entity caused by CREBBP and EP300 mutations but not resembling Rubinstein-Taybi syndrome. *Am J Med Genet A.* 2018; 176: 862-76.
35. Waite J, Beck SR, Heald M, Powis L, Oliver C. Dissociation of cross-sectional trajectories for verbal and visuo-spatial working memory development in Rubinstein-Taybi syndrome. *J Autism Dev Disord.* 2016; 46: 2064-71.
36. Fergelot P, van Belzen M, van Gils J, Afenjar A, Armour CM, Arveiler B, et al. Phenotype and genotype in 52 patients with Rubinstein-Taybi syndrome caused by EP300 mutations. *Am J Med Genet A.* 2016; 170: 3069-82.
37. Negri G, Magini P, Milani D, Colapietro P, Rusconi D, Scarano E. From whole gene deletion to point mutations of EP 300 positive Rubinstein-Taybi patients: New insights into the mutational spectrum and peculiar clinical hallmarks. *Hum Mutat.* 2016; 37: 175-83.
38. Verhoeven WMA, Tuinier S, Kuijpers HJH, Egger JIM. Psychiatric profile in Rubinstein-Taybi syndrome. *Psychopathology.* 2010; 43: 63-8.
39. Waite J, Moss J, Beck SR, Richards C, Nelson L, Arron K, et al. Repetitive behavior in Rubinstein-Taybi syndrome: parallels with autism spectrum phenomenology. *J Autism Dev Disord.* 2015; 45: 1238-53.

Nota clínica

Leishmaniasis visceral: orientación diagnóstica solo con anamnesis, clínica y analítica básica

M.P. JIMÉNEZ SAUCEDO, J. LÁZARO RAMOS, S. RUPÉREZ PEÑA, A.M. JIMÉNEZ MARTÍN, F. RUBIO RODRÍGUEZ, J.M. MAILLO DEL CASTILLO, A.J. MARTÍN SANZ, M.F. MARRERO CLAVO

Servicio de Pediatría. Complejo Asistencial de Ávila. Hospital Nuestra Señora de Sonsoles. Ávila.

La leishmaniasis visceral sigue siendo una patología de gran importancia a nivel mundial. Afecta predominantemente a países como India y Sudán.

En los países mediterráneos *Leishmania infantum* es el agente causal de la enfermedad endémica que afecta principalmente a niños menores de 4 años, siendo la leishmaniasis visceral la forma clínica más grave en la cuenca mediterránea. La incidencia de la enfermedad activa en estas regiones varía de 5-200 casos al año y país.

En España presenta mayor incidencia en la costa mediterránea, Castilla-La Mancha y Madrid.

En nuestro país el principal reservorio y a la vez el huésped más susceptible es el perro doméstico. La transmisión al hombre se produce a través de la picadura del mosquito del género *Phlebotomus*.

Presentamos a un niño de 16 meses residente en Ávila en el ámbito rural y convivencia habitual con perros y ganado. Aunque el niño en el momento del ingreso no presentaba picaduras, otros miembros de la familia sí las presentaban. No tiene antecedentes personales de interés salvo la no vacunación reglada, únicamente vacunado frente al meningococo.

La enfermedad se caracteriza clínicamente por fiebre, anorexia, pérdida de peso, esplenomegalia, hepatomegalia y alteraciones analíticas, como anemia, leucopenia, trombocitopenia, hipoalbuminemia e hipergammaglobulinemia. Todos estos datos clínicos y analíticos estaban presentes en nuestro paciente a los 4 días de evolución de la fiebre.

Lo significativo del caso reside en que, no siendo un área especialmente endémica, la primera impresión diagnóstica fundamentada en la clínica (fiebre y visceromegalias) y analítica básica (pancitopenia) y, sobre todo, en la epidemiología familiar (ambiente rural, perros y picaduras) fue de leishmaniasis visceral, siendo conscientes de derivar al paciente a un centro de nivel III para completar estudio diagnóstico sin demorar demasiado los resultados y el inicio del tratamiento. Se solicitaron en sangre periférica serologías y PCR de *Leishmania*, que se remitieron a un laboratorio externo, con resultados disponibles a la semana aproximadamente.

El diagnóstico definitivo de leishmaniasis visceral es la detección del parásito, bien mediante la visualización de amastigotes al microscopio del aspirado de médula ósea, bazo, ganglio linfático o bien mediante técnicas moleculares (PCR en sangre periférica o aspirado de médula ósea) que se han mostrado más sensibles que las técnicas tradicionales y son de elección en nuestro medio. Otra técnica de elección es el cultivo en medio NNN (4 semanas) de sangre o tejidos afectados, permitiendo identificar la especie.

Los métodos serológicos son sencillos, no invasivos y útiles en pacientes con cuadro clínico compatible, pero no permiten diferenciar entre infección aguda, pasada o reinfección. Tampoco poseen alta sensibilidad para excluir el diagnóstico si es negativa.

En determinados centros de referencia disponen de tests rápidos para detección de anticuerpos (antiK39) o antígenos

Correspondencia: M.P. Jiménez Saucedo. Hospital Nuestra Señora de Sonsoles. Av. Juan Carlos I, s/n. 05004 Ávila
Correo electrónico: mjimenezsau@saludcastillayleon.es

© 2019 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León
Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-No Comercial de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

de *Leishmania* en sangre u orina, útil para iniciar tratamiento de forma precoz, pero como técnica complementaria al diagnóstico definitivo.

En nuestro paciente se realizó a los 7 días del inicio del cuadro (el mismo día del traslado a Hospital de Nivel III) un test rápido (anti-K39), siendo positivo y no realizando el aspirado de médula ósea por negativa de los padres a pruebas diagnósticas invasivas. Dada la buena respuesta al tratamiento (afebril al 2º día del tratamiento) con anfotericina B liposomal y confirmando el diagnóstico de *Leishmania* con PCR en sangre positiva, se termina tratamiento en hospital de origen. Actualmente en seguimiento (6 meses) sin recaída y con desaparición de las visceromegalias presentes al diagnóstico.

El tratamiento con anfotericina B ha demostrado ser eficaz y seguro en pautas cortas (dosis total de 24 mg/kg administrada en 6 dosis a lo largo de 10 días, 5 días consecutivos y una de recuerdo al décimo día), permitiendo además reducir la estancia hospitalaria, la toxicidad y la mayor incidencia de fracasos terapéuticos que tenían los tratamientos anteriores con antimoniales y consiguiendo tasas de curación > 90%. Pacientes inmunodeprimidos precisan pautas más prolongadas.

Por todo ello, remarcamos la importancia de la anamnesis y datos epidemiológicos en fiebres de origen desconocido que nos orienten hacia una etiología determinada. Y, en este

caso, siendo un hospital de Nivel II la ética de derivar al paciente con una consistente sospecha clínica a un hospital con más medios para el diagnóstico a fin de no demorar el tratamiento en beneficio de los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- Guerrero-Fernández J, Cartón Sánchez AJ, Barreda Bonis AC, Menéndez Suso JJ, Ruiz Domínguez JA. Manual de Diagnóstico y Terapéutica en Pediatría, 6ª ed. Panamericana; 2018. p. 1625-8.
- Prieto Tato LM, La Orden Izquierdo E, Guillén Martín S, Salcedo Lobato E, García Esteban C, García-Bermejo I, et al. Diagnóstico y tratamiento de la leishmaniasis visceral infantil. An Pediatr (Barc). 2010; 72: 347-51.
- Figueras Nadal MC, García de Miguel MJ, Asensi Botet F, Velasco Bernardo R, Canals Baeza A, Ausín Aoiz I. Tratamiento de corta duración de la leishmaniasis visceral con anfotericina B liposómica en pacientes inmunocompetentes. An Pediatr (Barc). 2003; 58: 535-40.
- Epidemiología de los ingresos hospitalarios por leishmaniasis en España (1999-2003).
- Olbrich P, Hurtado Mingo A, Baltasar Navas C, Anchóriz Espósito M, Neth O. Manejo diagnóstico y terapéutico de un niño afecto de una Leishmaniasis visceral refractaria al tratamiento con Anfotericina B liposomal. Vox Paediatrica. 2010; 17: 63-6.