



VOL. LI ■ Nº 217 ■ 3/2011

Boletín de Pediatria



SOCIEDAD DE PEDIATRÍA
ASTURIAS, CANTABRIA Y CASTILLA Y LEÓN

Miembro de la Asociación Española de Pediatría

ergon

Boletín de Pediatria

VOL. LI ■ Nº 217 ■ 3/2011

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

PRESIDENTE:

Lino Álvarez Granda

VICEPRESIDENTE POR ASTURIAS:

Corsino Rey Galán

VICEPRESIDENTE POR CASTILLA Y LEÓN:

Javier Pellegrini Belinchón

SECRETARIO:

José Lorenzo Guerra Díez

TESORERA:

Yolanda Mirones Martínez

PRESIDENTE DEL PATRONATO DE LA

FUNDACIÓN ERNESTO SÁNCHEZ VILLARES:

Horacio Paniagua Repetto

DIRECTOR DEL BOLETÍN:

Juan José Díaz Martín

DIRECTOR DE LA PÁGINA WEB:

Alberto Medina Villanueva

VOCALES:

ATENCIÓN HOSPITALARIA:

María Jesús Cabero Pérez

ATENCIÓN PRIMARIA:

Juan Carlos Silva Rico

CIRUGÍA PEDIÁTRICA:

Alberto Sánchez Abuín

ASTURIAS:

Ignacio Málaga Diéguez

ÁVILA:

José María Mailló del Castillo Mendoza

BURGOS:

Gregorio de la Mata Franco

CANTABRIA:

Carmen Rodríguez Campos

LEÓN:

Ignacio Oulego Erroz

PALENCIA:

Jesús Andrés de Llano

SALAMANCA:

Ricardo Torres Peral

SEGOVIA:

Myrian Hortelano López

VALLADOLID:

Fernando Centeno Malfaz

ZAMORA:

Natalio Hernández González

RESIDENTES:

ASTURIAS:

Sonia Lareu Vidal

CANTABRIA:

Ana Orizaola Ingelmo

CASTILLA-LEÓN:

Carmela de Lamas Pérez

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

DIRECTOR FUNDADOR:

Ernesto Sánchez Villares[†]

DIRECTOR:

Juan José Díaz Martín

CONSEJO DE REDACCIÓN:

Elena Burón (*Neonatología*)

Carlos Redondo Figuera (*Medicina
Pediátrica y de la Adolescencia*)

Enrique García López (*Investigación Básica*)

David Pérez Solís (*Pediatria e Internet*)

Carlos Ochoa Sangrador (*Pediatria Basada
en la Evidencia*)

David Peláez Mata (*Cirugía Pediátrica*)

Alfredo Cano Garcinuño (*Pediatria Social*)

SECRETARÍA DE REDACCIÓN

Servicio de Pediatría. Hospital de León

Altos de Nava, s/n

24071 León

Tel.: 987 234 900 Ext.: 2252

e-mail: boletin@sccalp.org

EDICIÓN Y PUBLICIDAD

EDICIONES ERGON, 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: 0214-2597 Depósito legal: S-74-1960

©2011 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León. Algunos derechos reservados.



SOCIEDAD DE PEDIATRÍA
ASTURIAS, CANTABRIA Y CASTILLA Y LEÓN

VII 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 2.000 €* destinado a recompensar el mejor trabajo publicado en el Boletín de Pediatría desde enero a diciembre del año 2011, 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 2012 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 2012.

**Menos impuestos legalmente establecidos.*

Sumario

EDITORIAL

- 163 Una nueva etapa
J.J. Díaz Martín

ORIGINALES

- 165 Asociación entre alergia e intolerancia a proteínas de leche de vaca y enterocolitis hemorrágica en el primer mes de vida
C. Castaño de la Mota, B. Herrero Velasco, G. Yep Chullen, M^aC. García García, M. Sánchez Bayle
- 169 Tratamiento combinado de la retención voluntaria de heces mediante fármacos y terapia ocupacional
I. Beaudry Bellefeuille, E. Ramos Polo
- 177 Aspiración de cuerpo extraño: a propósito de un caso
F. Álvarez Caro, A. Pérez Guirado, M. García González, D. González Jiménez, Á. Gómez Farpón, F.J. Herrera Pérez

REVISIONES

- 181 Trastornos congénitos de la glicosilación de las proteínas. Patogenia y aspectos clínicos
N. Higuera, S. Vázquez, R. Palencia
- 188 Diagnóstico y tratamiento de los trastornos congénitos de la glicosilación de las proteínas
N. Higuera, S. Vázquez, R. Palencia
- 194 De la fiebre periódica a los síndromes autoinflamatorios
S. Jiménez Treviño, E. Ramos Polo

PEDIATRÍA E INTERNET

- 204 Web 2.0 en Medicina: un conjunto de herramientas útiles y una oportunidad de cambio
D. Pérez Solís

IN MEMORIAM

- 217 Dra. Matilde Roza Suárez
C. Perez Méndez, G. Solís Sanchez

- 218 CRÍTICA DE LIBROS

- 220 NOTICARIO

Summary

EDITORIAL

- 163 A new stage
J.J. Díaz Martín

ORIGINAL ARTICLES

- 165 Association between allergy and cow's milk protein intolerance and hemorrhagic enterocolitis in the first month of life
C. Castaño de la Mota, B. Herrero Velasco, G. Yep Chullen, M^aC. García García, M. Sánchez Bayle
- 169 Combined treatment of voluntary stool retention with drugs and occupational therapy
I. Beaudry Bellefeuille, E. Ramos Polo
- 177 Foreign body aspiration: a case report
F. Álvarez Caro, Á. Pérez Guirado, M. García González, D. González Jiménez, Á. Gómez Farpón, F.J. Herrera Pérez

REVIEWS

- 181 Congenital disorders of glycosylation of proteins. Pathogeny and clinical features
N. Higuera, S. Vázquez, R. Palencia
- 188 Diagnosis and treatment of congenital disorders of glycosylation of proteins
N. Higuera, S. Vázquez, R. Palencia
- 194 From periodic fever to self-inflammatory syndromes
S. Jiménez Treviño, E. Ramos Polo

PEDIATRICS & INTERNET

- 204 Web 2.0 in Medicine: a combination of useful tools and an opportunity for change
D. Pérez Solís

IN MEMORIAM

- 217 Dra. Matilde Roza Suárez
C. Perez Méndez, G. Solís Sanchez

- 218 **BOOKS**

- 220 **NEWS**

Editorial

Una nueva etapa

J.J. DÍAZ MARTÍN

Director del Boletín de Pediatría

Hace aproximadamente dos meses recibí una llamada de teléfono. La propuesta que recibí desde el otro lado de la línea era totalmente inesperada y, como cualquier situación no anticipada, me dejó ligeramente bloqueado. De hecho, mi respuesta no fue un sí inmediato.

La propuesta del actual Presidente de la Sociedad de Asturias, Cantabria y Castilla-León de presentarme en su candidatura como Director del *Boletín* me llenó de orgullo, pero también de preocupación. Al igual que muchos de mis compañeros, el primer trabajo que publiqué en una revista científica fue en el *Boletín* de la Sociedad, cuando el formato de la misma era bastante más anticuado que el actual, con aquella portada de ribete anaranjado y tamaño tipo cuartilla. Por ello, pensar en convertirme en el Director de esa publicación en cierto modo iniciática, me supuso una enorme alegría. Sin embargo, y al igual que sucede cuando uno se convierte en padre, por muy pediatra que uno sea, nunca había realizado una labor de esta naturaleza, con lo que dudaba de mi capacidad para la misma.

La labor de los anteriores Consejos Editoriales, con los Directores José Luis Herranz y Luis Miguel Fernández a la cabeza, había sido encomiable, modernizando la revista e incorporándola plenamente a la página de internet de la Sociedad con la colaboración de los responsables de la web, Carlos Díaz, Pablo Mola y David Pérez Solís, con lo que el listón estaba lo suficientemente alto como para que el reto de intentarlo diera cierta sensación de vértigo. Una conversación telefónica con el anterior Director terminó de convencerme de aceptar la proposición recibida. Posteriores contactos telefónicos y personales terminaron por completar un Consejo Editorial de talante claramente continuista, ya que casi la mitad de sus miembros continúan desde la anterior etapa.

Mi propósito en los próximos 4 años es, al menos, mantener el nivel alcanzado en la etapa anterior, lo cual no considero que sea un objetivo poco ambicioso, por lo anteriormente comentado. Me gustaría que tanto los pediatras del ámbito territorial de la Sociedad como los residentes de Pediatría, pensarán siempre en el *Boletín* como un vehículo para publicar sus trabajos, sobre todo aquellos en los que los autores inician sus primeros pasos en la andadura de la publicación científica.

En el anterior editorial⁽¹⁾, el Director saliente planteaba un reto de futuro: la desaparición de la edición en papel de la revista y su conversión en una publicación electrónica disponible de forma gratuita y *on line* para toda la comunidad científica. Por las razones sentimentales anteriormente aludidas, no me gustaría ser el Director que hizo desaparecer la revista en soporte papel, pero es probable que el futuro no nos deje otra alternativa. Recojo el guante lanzado por el anterior Director y traslado a la Junta Directiva su opinión.

Suscribo, por otro lado, todas las labores pendientes que se apuntan en dicho editorial, que al final se resumen en un único objetivo: aumentar la calidad de los artículos publicados.

Intentaremos crear un caldo de cultivo para estimular la transformación de muchas de las comunicaciones orales presentadas en las reuniones de la Sociedad en trabajos publicados en el *Boletín*. El nivel de las comunicaciones orales en nuestras reuniones científicas no es desdeñable, y a pesar de no disponer de datos bibliométricos concretos, tengo la impresión personal de que la gran mayoría de las mismas se quedan en simples comunicaciones y que no se publican no ya en el *Boletín*, sino en ninguna otra revista de ámbito nacional o internacional.

© 2011 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.

Asimismo, deberíamos aprender a querernos a nosotros mismos, a “tibtizarnos” aunque sólo fuera un poco y citar en nuestros artículos los trabajos publicados por nuestros compañeros en el *Boletín*. En una reciente publicación de Solís y cols.⁽²⁾, de forma sonrojante observamos que de las citas recogidas en los artículos publicados en nuestra revista en el período comprendido entre los años 2005-2008 sólo un 3% correspondían a artículos publicados en el propio *Boletín*. Es cierto que al no aparecer en Pubmed, nuestra publicación se ve perjudicada a la hora de ser encontrada en el momento de buscar bibliografía, pero esto, que sería justificación suficiente en pediatras del resto de España, quizás debería hacernos reflexionar a los Pediatras que trabajamos en el ámbito territorial de nuestra Sociedad.

La elaboración de este número del *Boletín* supone mantener viva una empresa con más de 50 años de funciona-

miento cuya historia está unida indisolublemente a la de nuestra Sociedad. Una empresa que forma parte de la memoria colectiva de cientos de pediatras formados dentro de la misma. Espero que la labor de conducción que aquí se inicia permita que la nave llegue a buen puerto a pesar de la mala mar o de las dificultades que nos podamos encontrar en el futuro.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rodríguez LM. Lo que queda por hacer. *Bol Pediatr.* 2011; 51: 81-83.
2. Solís Sánchez G, Suárez González A, López Avello ML, Menéndez Arias C, Fernández Fernández EM, Morán Poladura M. Citas bibliográficas de los artículos del *Boletín de Pediatría*: ¿por qué no citamos a nuestros colegas? *Bol Pediatr.* 2009; 49: 105-109.

Original

Asociación entre alergia e intolerancia a proteínas de leche de vaca y enterocolitis hemorrágica en el primer mes de vida

C. CASTAÑO DE LA MOTA, B. HERRERO VELASCO, G. YEP CHULLEN, M^a C. GARCÍA GARCÍA, M. SÁNCHEZ BAYLE

Sección de Lactantes. Departamento de Pediatría. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid.

RESUMEN

Introducción y objetivos. La alergia/intolerancia a proteínas de leche de vaca incluye entre sus manifestaciones la diarrea, en ocasiones sanguinolenta (enterocolitis hemorrágica). El objetivo del estudio es establecer si existe relación entre los pacientes con enterocolitis hemorrágica y el incremento de IgE específica para leche de vaca.

Sujetos y métodos Revisión de los menores de un mes ingresados en la unidad de lactantes del Hospital Infantil Niño Jesús entre 2000 y 2006, con diagnóstico de sospecha de intolerancia a proteínas de leche de vaca. Las variables estudiadas fueron: edad al ingreso, sexo, tiempo de gestación, tipo de parto, peso de recién nacido, tipo de lactancia, antecedentes familiares de alergia, sintomatología al ingreso, alteraciones en la exploración física al ingreso e IgE específica para proteína de leche de vaca.

Resultados Se incluyeron 33 pacientes, 25 fueron varones (69%). En un 44% de los pacientes se encontró sangre en las heces. La IgE específica sólo fue positiva en el 15,1%. En la mitad de los pacientes que presentaban diarrea se encontró sangre en heces (8/16). En 5 se detectó una elevación de la IgE específica, pero en ninguno se evidenció sangre en heces.

Conclusiones En nuestro estudio no parece encontrarse relación entre la enterocolitis hemorrágica y la positivización de las IgE específicas. Sin embargo, no se puede descartar que los pacientes con deposiciones sanguinolentas presenten alergia a proteínas de leche de vaca no mediada por IgE (intolerancia a proteínas de leche de vaca).

Palabras clave: Intolerancia/alergia a proteínas leche de vaca; Enterocolitis hemorrágica; Lactante; Inmunoglobulina E.

ABSTRACT

Introduction. Cow's milk protein allergy / intolerance, includes among its manifestations diarrhea, occasionally with blood (hemorrhagic proctocolitis). The aim of our study is to determine if there is relationship between patients with hemorrhagic proctocolitis and cow's milk specific immunoglobulin E (IgE) elevation.

Subjects and methods. We studied patients younger than one month hospitalized at Hospital Infantil Niño Jesús' breast-fed babies service since 2000 to 2006, diagnosed of cow's milk protein intolerance. Age, sex, gestation time, type of childbirth, newborn weight, type of feeding, allergy familiar precedents, clinical manifestations, physical exploration features and specific IgE were the variables we studied.

Results. 33 patients were included, 25 were males (69%). Bloody stools were found in 44% of the patients. Specific IgE was positive only in 15,1%. We found blood in stools in half of the patients who had presented diarrhea (8/16). Five patients presented specific IgE elevation but none of them had bloody stools.

Conclusions. Our study does not find relationship between hemorrhagic proctocolitis and the specific IgE positivization. However no mediated IgE cow's milk protein allergy (intolerance) is not be able to rule out at patients with bloody stools.

Correspondencia: Cristina Castaño de la Mota. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Avda. Menéndez Pelayo, 65. 28009 Madrid. *Correo electrónico:* ccastano993@yahoo.es

© 2011 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.

Key words: Cow's milk protein intolerance/allergy; Proctocolitis hemorrhagic; Breast-fed; Immunoglobulin E.

INTRODUCCIÓN

La alergia/intolerancia a proteínas de leche de vaca (APLV/IPLV) es una patología frecuente en el período de lactancia, afectando alrededor de un 3% de los niños menores de 12 meses. Sus manifestaciones incluyen síntomas tales como diarrea, vómitos, rechazo del alimento, reacciones cutáneas, etc., siendo la clínica aguda en caso de la alergia (son reacciones inmediatas de tipo reagínico) y más crónica en el caso de la intolerancia⁽¹⁻³⁾. En el caso de la APLV el diagnóstico, además de la clínica, está basado en pruebas de laboratorio, en las que puede verse una elevación de la inmunoglobulina E (IgE) total en sangre y una IgE específica en sangre positiva, elevación de la IgE específica para proteínas de leche de vaca como son caseína, betalactoglobulina y alfa-lactoalbúmina; sin embargo, en la IPLV esta elevación de anticuerpos no tiene lugar en la mayoría de los casos, ya que se considera la IPLV una forma de APLV no mediada por IgE.

En la literatura podemos encontrar referencias que documentan la relación entre la exposición temprana a fórmula artificial y el posterior desarrollo de una APLV o IPLV⁽⁴⁾. Sin embargo, estudios más recientes avalan la teoría de que la frecuencia de colitis hemorrágica (una de las posibles manifestaciones clínicas de esta patología y que clásicamente se había descrito en lactantes alimentados con fórmula) está aumentando significativamente en los niños con lactancia materna exclusiva⁽⁵⁾.

El sangrado rectal en los niños, aunque poco frecuente (0,3% de las consultas en un servicio de urgencias), es un síntoma alarmante, que requiere muchas veces un estudio en profundidad aunque sólo en raras ocasiones es necesaria la instauración de un tratamiento inmediato⁽⁶⁾; en la literatura se ha encontrado una incidencia de APLV entre estos pacientes menor de la que se creía en un principio⁽⁷⁾, incluso artículos recientes sostienen que la eliminación de las proteínas de leche de vaca de la dieta, práctica muy comúnmente recomendada, pasaría a ser una actuación cuestionable.

Los objetivos de este estudio son establecer la existencia de relación entre los pacientes con enterocolitis hemorrágica y el incremento en las inmunoglobulinas específicas para leche de vaca en lactantes menores de un mes, y comprobar si el tiempo de gestación o el tipo de lactancia tiene alguna influencia en la incidencia de la enterocolitis hemorrágica, así como en la positivización de las inmunoglobulinas específicas para proteínas de leche de vaca.

PACIENTES Y MÉTODOS

El estudio es una revisión de los niños menores de un mes que estuvieron ingresados en la unidad de lactantes del Hospital Infantil Universitario Niño Jesús con diagnóstico de sospecha de intolerancia a proteínas de leche de vaca durante el período comprendido entre el 2000 y el 2006

Las variables que se estudiaron fueron las siguientes: edad al ingreso, sexo, tiempo de gestación, tipo de parto, peso del recién nacido, tipo de lactancia, antecedentes familiares de alergia, sintomatología al ingreso, alteraciones en la exploración física al ingreso e IgE específica para proteína de leche de vaca, se consideró como positiva un valor $\geq 0,35$ ku/L (mediante la técnica del RAST o *Radioallergosorbent test*).

Se utilizó χ^2 para el análisis de variables cualitativas dicotómicas y T-student para variables cuantitativas que tenían una distribución normal (test de Kolmogorov-Smirnov) y en caso contrario se utilizó U de Mann-Withney.

Se consideró estadísticamente significativa una $p < 0,05$.

Todos los datos fueron tratados con el programa estadístico SPSS (versión 14.0).

RESULTADOS

La muestra incluyó un total de 36 niños, de los cuales 25 fueron varones (69%).

En la Tabla I se recogen datos referentes a la edad, tiempo de gestación (no hubo ningún gran prematuro), así como valores de hemoglobina y hematocrito del grupo estudiado (ningún paciente presentó anemia moderada o grave).

En la Tabla II se recogen la frecuencia de alteraciones en los antecedentes, clínica y exploración física, así como la frecuencia de IgE específica positiva.

Un 69,4% de los pacientes estaba con lactancia materna (ya fuera como alimentación exclusiva o formando parte de una lactancia mixta). El 11,1% tuvo dermatitis y el 8,3% urticaria. En un 44,4% de los pacientes se encontró sangre en las heces (enterocolitis hemorrágica). En cuanto a la IgE específica para leche de vaca sólo fue positiva en el 15,1% de los lactantes (se estudiaron sólo 33 de los 36 que constituían el total).

Entre los 16 pacientes que presentaron diarrea, en sólo 8 de ellos (50%) se detectó sangre en las heces ($p=0,034$). De los 5 pacientes que presentaron positiva la IgE específica para leche de vaca, en ningún caso se encontró sangre en heces ($p=0,044$). El tiempo medio de gestación de los lactantes con IgE para leche de vaca positiva fue significativamente menor que en los que la presentaron negativa [37,2 ($\pm 1,09$) vs. 38,75 ($\pm 1,8$), con $p=0,03$].

TABLA I. MEDIAS Y DESVIACIONES ESTÁNDAR DE LAS VARIABLES ESTUDIADAS.

	Media (Desviación estándar)
Edad (días)	17,95 (7,07)
Tiempo de gestación (semanas)	38,5 (1,8)
Hemoglobina (g/dl)	14,16 (2,24)
Hematocrito (%)	41,95 (6,25)

De los 3 pacientes con dermatitis, 2 de ellos (66,6%) positivizaron las IgE específicas, al igual que 2 de los 3 pacientes con urticaria. En estos dos casos, la diferencia que se encontró estuvo en el límite de la significación estadística ($p=0,053$).

En el resto de parámetros estudiados no se encontró diferencia o asociación estadísticamente significativa

DISCUSIÓN

La APLV/IPLV es la enfermedad alérgica más frecuente en la primera infancia, afectando en torno al 3% de la población menor de un año, ya que las primeras proteínas extrañas introducidas en la dieta son las contenidas en la leche de vaca, en la que se encuentran distintas fracciones proteicas que podrían actuar como potenciales alérgenos, como la β -lactoalbúmina, caseína, albúmina sérica, gammaglobulina y α -lactoalbúmina^(7,8).

La diferencia entre ambas radica en su patogenia; mientras que en la APLV está implicada una respuesta inmune a los antígenos presentes en la leche de vaca, en la IPLV parece que intervienen mecanismos de hipersensibilidad local y alteración de la mucosa intestinal puesto que no se han demostrado mecanismos inmunológicos.

Revisando la literatura se encuentran artículos en los que se habla de APLV sin realizar un estudio inmunológico.

Los autores más puristas sostienen que no puede descartarse APLV sin haber demostrado que no hay aumento de IgE (inmunidad tipo I) ni aumento de inmunocomplejos (tipo II y III) o existencia de inmunidad mediada por células (tipo IV)⁽⁴⁾.

En la práctica, el diagnóstico de APLV se realiza por medio de dos tipos de pruebas. Por un lado, la determinación de la concentración de IgE específica sérica (RAST) y, por el otro, la realización de pruebas cutáneas que reproducen la reacción alérgica de forma localizada en el punto de la piel donde se inocula el antígeno (*prick test*). El valor diagnóstico de estas pruebas es similar y la realización conjunta de ambas no aumenta la rentabilidad diagnóstica, sien-

TABLA II. DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIAS EN LAS VARIABLES ESTUDIADAS.

	Frecuencia absoluta (%)
Varones (sexo)	25 (69)
AF de alergia	8 (22)
Lactancia materna	25 (69,4)
Dermatitis	4 (11,1)
Urticaria	3 (8,3)
Fisura anal	3 (8,3)
Vómitos	11 (30,6)
Deposiciones diarreicas	11 (30,6)
Sangre en heces	16 (44,4)
Fallo de medro	15 (41,7)
IgE positiva	5 (15,15) *

*N=33.

do preferible la determinación de IgE específica en sangre en niños pequeños, en aquellos que presenten síntomas digestivos inmediatos, ante la existencia de eccemas o dermatografismo o si existe sospecha de gran sensibilización por el riesgo de anafilaxia^(9,10).

Las manifestaciones clínicas se desarrollan en el primer mes de vida, generalmente en la primera semana tras la introducción de la fórmula, aunque se han descrito casos de lactantes alimentados con fórmula que presentaron sintomatología el primer día de vida, por lo que se especula con la sensibilización intraútero^(11,12,14,15).

El espectro clínico es muy variado, afectando normalmente a dos o más órganos, siendo las manifestaciones digestivas y cutáneas las más frecuentes^(3,11,15,16). Entre las manifestaciones gastrointestinales se encuentra la colitis hemorrágica cuya forma de presentación más frecuente suele ser la de un lactante con buen estado general y hebras de sangre en heces (hematoquecia) en ausencia de fisura rectal y/o gastroenteritis aguda. El sangrado al inicio suele ser gradual y errático (en algunas deposiciones durante algunos días) y escaso (la anemia y la repercusión hemodinámica son raras) para posteriormente aumentar su frecuencia y acompañarse de moco.

El diagnóstico de confirmación de la colitis hemorrágica inducida por la proteína de leche de vaca se realiza mediante la endoscopia, que revela erosiones lineales, edema y lesiones petequiales de la mucosa junto con la toma de biopsias, en la que el hallazgo más frecuente lo constituye la infiltración eosinofílica del epitelio y la lámina propia del colon⁽¹⁸⁾. Pero debido a la benignidad del cuadro y lo invasivo de las técnicas, estas se realizan sólo en contadas ocasiones.

La colitis hemorrágica clásicamente ha sido descrita en lactantes alimentados con fórmula artificial; sin embargo,

artículos recientes relatan un aumento de incidencia de esta patología en niños con lactancia materna exclusiva^(5,12,18,19).

Por otro lado, estudios recientes han demostrado que la eliminación de la proteína de leche de vaca en los lactantes con colitis hemorrágica no afectó a la duración del sangrado rectal ni al número de episodios diarios de los mismos por lo que están surgiendo dudas en cuanto al manejo de esta entidad⁽⁷⁾.

A pesar de que la APLV/IPLV constituye un problema frecuente en la primera infancia, hay que destacar que tiene un excelente pronóstico, ya que en un elevado porcentaje de los casos se produce una resolución espontánea antes de los tres años de edad^(4,15). En el caso de la APLV las pruebas diagnósticas antes mencionadas son, además, pronósticas de la evolución del cuadro: un *prick test* positivo o mayor de 5 mm y/o unos niveles elevados de IgE específica al inicio de la clínica se asocian a un aumento del riesgo de persistencia de la APLV junto con un incremento del desarrollo de otras alergias alimentarias y a alérgenos ambientales en la infancia tardía^(4,15).

En conclusión en nuestro estudio no parece que se encuentre relación entre la enterocolitis hemorrágica y la positivización de las IgE específicas para leche de vaca, ya que no hubo ningún niño con las IgE positivas que tuviera sangre en heces. Por lo que podemos afirmar que ninguno de nuestros pacientes con APLV presenta una enterocolitis hemorrágica.

Parece, sin embargo, que el tiempo de gestación pudiera estar relacionado con la positivización de las IgE específicas, pero no así el tipo de lactancia, que no se relacionó con la presencia de sangre en heces ni con una IgE específica positiva.

Tal vez pudiera existir relación entre urticaria e IgE positiva y entre dermatitis e IgE positiva; no obstante, el tamaño de la muestra de aquellos que tuvieron alguna de estas patologías dermatológicas fue muy pequeño (n=3 en ambos casos).

BIBLIOGRAFÍA

1. Yimyaem P, Chongsrisawat V, Vivatvakin B, Wisedopes N. Gastrointestinal manifestations of cow's milk protein allergy during the first year of life. *J Med Assoc Thai.* 2003; 86(2): 116-23.
2. Ewing WM, Allen PJ. The diagnosis and management of cow milk protein intolerance in the primary care setting. *Pediatr Nurs.* 2005; 31(6): 486-93.
3. Tormo R. Alergia e intolerancia a proteínas de leche de vaca. En: Asociación Española de Pediatría y Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición. Protocolos diagnósticos y terapéuticos de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición. Madrid; 2002. p. 11-17.
4. Host A, Jacobsen HP, Halken S, Holmenlund D. The natural history of cow's milk protein allergy/intolerance. *Eur J Clin Nutr.* 1995; 49(Suppl 1): S13-8.
5. Barrios López M, García Rebollar C, Medina Benítez E. Proctocolitis hemorrágica en lactante exclusivamente alimentado al pecho. *Acta Pediatr Esp.* 2007; 65(7): 341-345.
6. Ramos Espada JM, Camarero Salces C. Hemorragia digestiva baja. En: Asociación Española de Pediatría y Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición. Protocolos diagnósticos y terapéuticos de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición. Madrid; 2002. p. 125-134.
7. Arvola T, Ruuska T, Keränen J, Hyöty H, Salminen S, Isolauri E. Rectal bleeding in infancy: clinical, allergological and microbiological examination. *Pediatrics.* 2006; 117: 760-768.
8. Vandenplas Y, Brueton M, Dupont C, Hill D, Isolauri E, Koletzko S, et al. Guidelines for the diagnosis and management cow's milk protein allergy in infants. *Arch Dis Child.* 2007; 92: 902-8.
9. Vanto T, Helppilä S, Juntunen-Backman K, Kalimo K, Klemola T, Korpela R, Koskinen P. Prediction of development of tolerance to milk in children with cow's milk hypersensitivity. *J Pediatr.* 2004; 144: 218-22.
10. Castro M, Diamanti A, Mancini S, Bella S, Papadatou B, Tarris de Iacobis I. Diagnostic value of food-specific IgE antibodies in children with immediate digestive symptoms to cow's milk. *J Pediatr.* 2004; 145: 715-16.
11. Martorrel A, Plaza AM, Boné J, Nevot S, García Ara MC, Echeverría L, et al. Cow's milk protein allergy. A multi-centre study: clinical and epidemiological aspects. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2006; 34(2): 46-53.
12. Sierra Salinas C, Blasco Alonso J, Olivares Sánchez L, Barco Gálvez A, del Río Mapelli L. Colitis alérgica en lactantes exclusivamente amamantados al pecho. *An Pediatr (Barc).* 2006; 64(2): 158-61.
13. Hatzidaki EG, Manoura AE, Korakaki EV, Galalakis E, Gourgioitis D, Giannakopoulou CCh. Cow's milk allergy presented with Bloody stools from day 1 of life. *Eur J Pediatr.* 2003; 162: 214-5.
14. Kumar D, Repucci A, Wyatt-Asthmead J, Chelimsky G. Allergic colitis presenting in the first day of life: Report of three cases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005; 31: 195-7.
15. Host A. Frequency of cow's milk allergy in childhood. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002; 89(6 Suppl 1): 33-7.
16. Vitoria Cormenzana JC, Irastorza Terradillos I. Reacciones adversas a alimentos: intolerancia a proteínas de leche de vaca. Guías diagnóstico-terapéuticas en gastroenterología y nutrición pediátrica. *Anales de Pediatría Continuada.* 2007 (Oct-Nov): 36-40.
17. Sampson HA, Anderson JA. Summary and recommendations: classification of gastrointestinal manifestations due to immunologic reactions to foods in infants and young children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000; 30 (Suppl 1): 87-94.
18. Anveden-Hertzberg L, Finkel Y, Sandstedt B, Karpe B. Proctocolitis in exclusively breast-fed infants. *Eur J Pediatr.* 1996; 155(6): 464-7.
19. Sorea S, Dabadie A, Bridoux-Henno L, Balancon-Morival M, Jouan H, Le Gall E. Hemorrhagic colitis in exclusively breast-fed infants. *Arch Pediatr.* 2003; 10(9): 772-5.

Original

Tratamiento combinado de la retención voluntaria de heces mediante fármacos y terapia ocupacional

I. BEAUDRY BELLEFEUILLE¹, E. RAMOS POLO²

¹*Clínica de Terapia Ocupacional Pediátrica Beaudry-Bellefeuille. Oviedo.* ²*Pediatra-puericultor. Oviedo.*

RESUMEN

Objetivo. Este trabajo presenta un enfoque terapéutico dirigido al tratamiento de la retención voluntaria de heces. Dicho enfoque combina la Terapia Ocupacional basada en la teoría de la Integración Sensorial (Ayres Sensory Integration-ASI®) con un tratamiento farmacológico prescrito por un pediatra de Atención Primaria o un gastroenterólogo pediátrico.

Método. Los niños que no han respondido adecuadamente al tratamiento convencional son derivados al programa Peque-beque. Entre las estrategias básicas del tratamiento se encuentran actividades que proporcionan grandes cantidades de estímulo propioceptivo, estímulo de tacto profundo y/o vibración. Las adaptaciones para el uso del váter son realizadas de modo que tengan en cuenta las características sensoriales del niño.

Resultados. En este programa ha participado un total de 12 niños; 7 varones, con edades entre los 26 meses y los 42 meses, y 5 niñas, con edades comprendidas entre los 26 meses y los 15 años. De ellos, 10 (83,33%) han experimentado una mejoría significativa; 5 (41,67%) de los niños han resuelto por completo sus dificultades de eliminación, y otros 5 (41,67%) mantienen la regularidad en la defecación, pero con un constante apoyo de sus cuidadores y una estricta rutina. Hay 2 niños (16,67%) que siguen mostrando una clara dificultad para regular su defecación.

Conclusiones. Los resultados clínicos preliminares son esperanzadores y nos animan a seguir trabajando para pro-

fundizar y refinar los métodos de valoración y tratamiento para esta población.

Palabras clave: Niño; Incontinencia fecal; Terapia ocupacional; Integración sensorial; Entrenamiento para ir al váter.

ABSTRACT

Goal. This paper presents a therapeutic approach for the treatment of voluntary stool retention. This approach combines occupational therapy based on sensory integration (Ayres Sensory Integration-ASI®) theory with a pharmacological treatment prescribed by a primary care paediatrician or paediatric gastroenterologist.

Methods. Children who have not responded adequately to conventional treatments are referred to the Happy Potty Program. Core treatment strategies include activities that provide large amounts of proprioceptive input, deep pressure input and/or vibration. Adaptations to the toilet arrangements are made taking into consideration the child's sensory issues.

Results. A total of 12 children have participated in this program; 7 boys whose age ranged from 26 months to 42 months and 5 girls whose age ranged from 26 months to 15 years. Ten children (83,33%) have shown significant progress; 5 children (41,67 %) have completely resolved their stool retention problem and 5 children (41,67 %) maintain regular defecation but continue to need constant support from

Correspondencia: Isabelle Beaudry Bellefeuille. Clínica de Terapia Ocupacional Pediátrica Beaudry-Bellefeuille. C/ Marqués de Santa Cruz, 7, 1º E. 33007 Oviedo.

Correo electrónico: ibbergo@gmail.com

© 2011 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.

their caregivers and adherence to a strict routine. Two of the children (16,67%) in the program continue to exhibit stool regulation difficulties.

Conclusions. Preliminary clinical results are promising and encourage us to continue working in order to further refine evaluation and treatment methods for this population.

Key words: Child; Faecal incontinence; Occupational therapy; Sensory integration; Toilet training.

INTRODUCCIÓN

El rechazo a efectuar deposiciones (RED) es un problema relativamente común entre los niños de edad preescolar⁽¹⁾ que consiste en un rechazo voluntario de eliminar heces y que puede conducir a graves problemas de salud y afectar significativamente la calidad de vida de los niños y de sus familias. Taubman⁽²⁾ afirmó que el RED se daba en uno de cada cinco niños de edades entre los 28 y los 30 meses. Otro estudio afirma que el 24% de los niños entre los 17 y los 19 meses desarrollan RED⁽³⁾. Se constata que el estreñimiento y la defecación dolorosa generalmente preceden al RED⁽³⁻⁵⁾. El RED está frecuentemente relacionado con la retención de heces, el estreñimiento agudo y la encopresis primaria. Asimismo, la retención fecal puede constituir un factor de predisposición a la infección del tracto urinario y la enuresis⁽⁶⁾.

Padres e investigadores refieren la existencia habitual de un temperamento difícil, obstinación y dificultades emocionales en los niños con RED⁽⁷⁻¹²⁾. Estas características conductuales igualmente se constatan a menudo en los niños con dificultades de regulación de respuestas a los estímulos sensoriales^(13,14).

Es habitual que los niños con RED tengan conductas rígidas o realicen rituales específicos relacionados con la defecación; por ejemplo, muchos optan por esconderse en un lugar determinado de su casa para defecar y rechazan realizar la deposición en otro lugar diferente⁽¹⁵⁾. Comportamientos similares son habituales en muchos niños con dificultades de regulación de respuestas a los estímulos sensoriales. Por ejemplo, estos últimos niños a menudo buscan espacios cerrados y pequeños cuando se sienten desbordados por las sensaciones, y el hecho de que se aferren a rígidas rutinas es frecuentemente una manifestación de fuertes preferencias sensoriales o de comportamientos de evitación de sensaciones⁽¹⁶⁾. Por ejemplo, es frecuente que se empeñen en usar una determinada toalla o pijama debido a que al tacto les resulta agradable o que rechacen determi-

nados cuidados, como la limpieza de oídos o el corte de uñas debido a que les causan sensaciones que les desagradan.

No existe consenso sobre el papel que desempeñan los trastornos conductuales en la etiología de los problemas de la defecación. Hay quienes defienden que dichos problemas de comportamiento pueden ser el resultado de esta problemática, mientras que otros sostienen que las mencionadas alteraciones constituyen un factor destacado en la etiología⁽⁸⁾. En definitiva, no está claro si se trata de testarudez por parte de los niños, que les lleva a oponerse sistemáticamente a todo, incluyendo la defecación, o si se trata de un malestar físico que causa irritabilidad y, por consiguiente, afecta a la conducta. Los autores de este artículo consideran que los problemas de integración sensorial explican muchos de los comportamientos asociados al RED.

Factores coadyuvantes

Problemas sensoriales

Sensaciones tales como las relativas a la distensión anal, a estar sin ropa o a sentarse en un váter o en un orinal duro y frío pueden hacer que el niño defensivo en el ámbito táctil se sienta incómodo. La habitual posición adoptada para la defecación estira la piel de la zona anal, lo cual también puede causar incomodidad. La información de los padres relativa a los hábitos de la defecación revela que los niños frecuentemente rechazan sentarse en la bacinilla o en el váter. Es sabido que enfrentarse a estímulos que resultan incómodos eleva el estado de alerta y, por consiguiente, impiden la relajación. En el caso de la defecación, la relajación es imprescindible. Si los estímulos asociados al acto de defecar resultan desagradables y elevan el estado de alerta y la tensión muscular, será prácticamente imposible evacuar heces de modo natural y espontáneo al verse afectada también la tensión muscular del suelo pélvico. Algunos niños, cuando sienten la necesidad de defecar, optan por mantenerse de pie, saltar o moverse nerviosamente hasta que la sensación de evacuar heces desaparece. Es razonable pensar que el estímulo propioceptivo proporcionado por el movimiento es un recurso que utilizan esos niños para modular su reacción a la sensación de evacuar. La búsqueda de estímulo propioceptivo es una estrategia común entre las personas que tienen dificultad para regular sus respuestas a los estímulos sensoriales, puesto que el estímulo propioceptivo facilita la integración de otros tipos de sensaciones⁽¹⁶⁾. Otros niños pedirán un pañal cuando sientan la necesidad de defecar, para así evitar sentarse en la bacinilla o en el váter.

Los sonidos suelen amplificarse en los cuartos de baño, lo cual puede constituir un factor adyuvante para que el

nivel de alerta se incrementa y, por tanto, ser uno de los factores responsables del rechazo por parte de los niños con hipersensibilidad auditiva a estar en el cuarto de baño. En la mayoría de los hogares la altura del váter no es la adecuada para los niños pequeños y el hecho de no tener los pies en contacto con el suelo puede causar inseguridad y temor en los niños con hipersensibilidad vestibular.

Bellman afirmó que muchos niños con dificultades evacuatorias son propensos a la ansiedad, a tener baja tolerancia a las exigencias y a sentir que el entorno los desborda⁽⁷⁾. Dicha descripción podría corresponder con la de un niño con problemas de regulación sensorial⁽¹⁶⁾.

Alimentación selectiva

El ser muy selectivos con la comida puede llevar a los niños a rechazar la fruta fresca y/o las hortalizas, lo cual puede deberse a problemas sensoriales a nivel oral y constituir un factor coadyuvante para el estreñimiento crónico que también debe ser abordado en el tratamiento.

Dolor

El dolor y la incomodidad constituyen factores importantes que deben tenerse en consideración cuando se trabaja con niños que presentan RED. Si un niño experimenta dolor durante la defecación, tenderá a evitarla⁽¹⁷⁾. La expulsión de heces duras, el estreñimiento y las fisuras anales representan experiencias dolorosas que habitualmente están presentes en los niños con RED. En este sentido, los estudios que tratan sobre el dolor sostienen que las sensaciones dolorosas repetidas pueden alterar el procesamiento sensorial^(17,18) y dar lugar a reacciones exageradas ante sensaciones consideradas normales por la mayoría. De esta forma, los niños que sufren dolor repetidamente suelen hacerse más sensibles al estímulo sensorial. El uso habitual de enemas causa frecuentemente una reacción exagerada a todos los estímulos de la zona anal, lo cual resulta muy contraproducente en el aprendizaje del control del esfínter anal. En la práctica clínica no siempre está claro si estamos tratando a un niño que es hipersensible debido a la exposición repetida a los estímulos dolorosos o si el niño ya era hipersensible desde un principio por otras causas y, en consecuencia, está reaccionando de un modo exagerado a las sensaciones corporales normales.

Tratamiento convencional

La utilización de laxantes y la educación parental relativa al aprendizaje para ir al váter conforman el tratamiento habitual para el estreñimiento crónico infantil^(3,11,19,20). El tratamiento incluye la limpieza del intesti-

no grueso, la evitación de la impactación fecal y el establecimiento de rutinas regulares para la defecación. La educación relativa a hábitos alimenticios saludables y a la importancia de la actividad física constituye también una parte sustancial de los programas de tratamiento habituales. Dicho tratamiento es proporcionado habitualmente por pediatras o por gastroenterólogos pediátricos. Se documentan algunos programas donde los terapeutas ocupacionales ayudan e instruyen a los padres en los aspectos conductuales del programa de tratamiento⁽²⁰⁾. Algunos niños con RED no responden a ese enfoque porque sus comportamientos de rechazo interfieren tanto en el establecimiento de rutinas de defecación como en el seguimiento de los habituales programas conductuales de entrenamiento de la evacuación.

Tratamiento de los casos resistentes al tratamiento convencional

La Psicología conductual es a menudo una alternativa considerada en los casos de RED⁽¹⁾ que se resisten al tratamiento convencional. Sin embargo, las investigaciones sobre el uso de la Psicología conductual en niños con RED no han encontrado que este tratamiento sea una opción efectiva⁽¹¹⁾. La Psicología conductual combinada con el uso de laxantes no resultó ser más eficaz que el tratamiento convencional. Asimismo, la Psicología conductual por sí sola resultó ser menos efectiva que el tratamiento convencional⁽¹¹⁾. Los autores han observado que muchos niños con RED que han sido tratados exclusivamente desde un enfoque conductual presentan un incremento de su retención fecal.

Nuestro programa utiliza la Terapia Ocupacional basada en el enfoque ASI[®] (*Ayres Sensory Integration*) como una alternativa a la Psicología conductual para el tratamiento de niños con RED que presentan conductas que interfieren con su rehabilitación. Ha sido demostrado que la Terapia Ocupacional basada en el enfoque de ASI[®] es eficaz en facilitar la adquisición de objetivos funcionales en niños con otros diagnósticos⁽²¹⁻²⁴⁾. Nuestra hipótesis es que los niños con RED que no responden al tratamiento convencional padecen además problemas de integración sensorial y, por tanto, un tratamiento que no aborde el problema sensorial será ineficaz.

Este artículo presenta los resultados preliminares del desarrollo e implementación de un nuevo enfoque terapéutico para el tratamiento de la retención voluntaria de heces. Dicho enfoque combina la Terapia Ocupacional basada en la teoría de la integración sensorial (ASI[®]) con un tratamiento farmacológico prescrito por un gastroenterólogo pediátrico.

PACIENTES Y MÉTODOS

Pacientes

En este programa ha participado un total de 12 niños; 7 varones, con edades entre los 26 meses y los 42 meses, y 5 niñas, con edades comprendidas entre los 26 meses y los 15 años. Las niñas eran todas de edad preescolar, salvo una adolescente de 15 años que fue incluida en el programa debido a que sus dificultades eran las mismas que las de las niñas más pequeñas y a que dichas dificultades las padecía desde una edad muy temprana. En todos los niños había fallado por lo menos un intento de tratamiento convencional dirigido por sus pediatras de Atención Primaria, quienes les habían remitido a un gastroenterólogo al no resolverse los problemas de retención de heces en el plazo esperado. Además, todos los pacientes mostraron respuestas sub-óptimas a la intervención del gastroenterólogo. La información específica acerca de las terapias y los fármacos utilizados en los tratamientos previos por parte de los pediatras de atención primaria no fue recogida de modo sistemático y, por tanto, no se incluye en el presente artículo. En el grupo de niños tratados, 2 de ellos conseguían mantener deposiciones regulares sin fármacos, mediante el control de la alimentación y mediante la defecación durante un baño de agua templada. La presencia de factores coadyuvantes fue valorada en cada participante (ver Tabla I).

Método Peque-beque

El Programa Peque-beque incluye las consideraciones recomendadas por la *North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*⁽²⁵⁾ y otras recomendaciones basadas en la evidencia actual^(11,26-30). Además incluye Terapia Ocupacional basada en el enfoque de la integración sensorial (ASI®), un componente que hasta ahora no había sido incluido en los programas de intervención para RED.

Los niños que no han respondido al tratamiento convencional son derivados al programa Peque-beque por un gastroenterólogo pediátrico, quien tras hacer un reconocimiento médico proporciona una historia clínica detallada. Resulta de máxima importancia identificar todos los factores subyacentes relacionados con las dificultades de control de esfínteres. Antes que nada hay que confirmar que no existen causas orgánicas. Los hábitos alimenticios deben ser examinados exhaustivamente, ya que pueden revelar una insuficiente ingesta de líquidos o de fibra. Los estilos de vida del niño y de su familia deben ser analizados para determinar si los padres incluyen en la rutina diaria del niño un momento específico para la defecación. Los niños a menudo se

TABLA I. CARACTERÍSTICAS DE LOS PARTICIPANTES

Participante	Sexo	Edad	Factores coadyuvantes
1	Varón	2 años 10 meses	- Problemas sensoriales: hiper-respuesta vestibular - Dolor
2	Mujer	15 años	- Problemas sensoriales: hipo-respuesta propioceptiva, hiper-respuesta táctil - Alimentación selectiva - Dolor
3	Varón	3 años 6 meses	- Problemas sensoriales: hiper-respuesta vestibular y auditiva - Dolor
4	Mujer	5 años	- Problemas sensoriales: hiper-respuesta auditiva y oral - Alimentación selectiva - Dolor
5	Varón	2 años 9 meses	- Problemas sensoriales: hiper-respuesta táctil y vestibular - Dolor
6	Varón	2 años 9 meses	- Problemas sensoriales: hiper-respuesta vestibular y auditiva - Dolor
7	Varón	2 años 2 meses	- Problemas sensoriales: hiper-respuesta vestibular - Dolor
8	Mujer	5 años 1 mes	- Problemas sensoriales: hiper-respuesta táctil - Dolor
9	Varón	2 años 7 meses	- Problemas sensoriales: hiper-respuesta vestibular - Dolor
10	Mujer	3 años 3 meses	- Problemas sensoriales: hiper-respuesta vestibular y auditiva - Alimentación selectiva
11	Mujer	2 años 2 meses	- Problemas sensoriales: hipo-respuesta táctil - Dolor
12	Varón	2 años 9 meses	- Problemas sensoriales: hiper-respuesta táctil - Alimentación selectiva - Dolor

hallan tan ocupados con todo tipo de actividades y obligaciones extra-escolares que no se les reserva un tiempo determinado para que cumplan con la necesidad fisiológica de defecar.

La clave para un tratamiento exitoso del RED es garantizar que el niño tenga deposiciones blandas y con regularidad en el tiempo⁽³³⁾, lo cual se consigue principalmente

mediante el uso de laxantes, bien controlado por el gastroenterólogo a lo largo de la duración del programa.

A menudo es necesario que el niño vuelva a utilizar pañales para evitarle toda la presión relativa al control de esfínteres y favorecer la regularidad de las deposiciones, que puede haber sido interrumpida debido a un problema de estreñimiento o a un entrenamiento de control de esfínteres inadecuado o iniciado antes de tiempo. Por ejemplo, la escolarización cada vez más temprana, donde se exige que los niños controlen los esfínteres a edades en las cuales todavía no están fisiológicamente preparados para ello, constituye un factor favorecedor del desarrollo de este importante problema.

Los niños derivados al programa son evaluados por un terapeuta ocupacional. Este efectúa una valoración de la madurez de cada niño e identifica los factores sensoriales que pueden estar en la raíz de su conducta de rechazo. Asimismo, se mantiene una entrevista con los padres y se les formulan las preguntas del Cuestionario Sensorial de Dunn⁽³¹⁾ con el objetivo de recabar información relativa al procesamiento sensorial del niño. El cuestionario sensorial de Dunn es utilizado para la detección de problemas del procesamiento sensorial y permite obtener una puntuación que compara los niños con un grupo normativo. No existen normas de niños españoles, pero un estudio sobre niños israelíes concluye que los niños de esta cultura son comparables al grupo normativo original estadounidense, lo cual sugiere una respuesta sensorial típica en los diferentes grupos culturales⁽³²⁾. La entrevista con los padres incluye también preguntas sobre la alimentación del niño. Se considera que los niños que aceptan menos de 20 alimentos diferentes tienen una alimentación selectiva. También se utiliza un cuestionario sobre los hábitos de defecación, desarrollado por los autores, para obtener información sobre la presencia de dolor y sobre los aspectos conductuales del niño relativos a la expulsión de heces (ver Tabla II). Esta información es utilizada para determinar ciertos aspectos individualizados de la intervención.

Una vez que todos los factores coadyuvantes han sido identificados, se inicia la intervención directa de Terapia Ocupacional. Los problemas sensoriales específicos subyacentes son abordados utilizando los principios del enfoque de la integración sensorial (ASI®). Las principales estrategias del tratamiento incluyen actividades que proporcionan grandes cantidades de estímulo propioceptivo, tacto profundo y vibración. Por ejemplo, botar mientras se está sentado en un balón terapéutico, sentarse en almohadillas vibratorias, pasar por lugares estrechos y suaves, y trepar son componentes habituales de las actividades que los niños

TABLA II. CUESTIONARIO PARA LOS CUIDADORES

Perfil de hábitos de defecación	Casi siempre	Frecuentemente	A veces	Raramente	Nunca
1 Mi hijo se esconde para defecar.					
2 Mi hijo me pide un pañal cuando siente la necesidad de defecar.					
3 Mi hijo sigue un ritual invariable para defecar. Explique:					
4 Mi hijo parece sentir dolor cuando defeca.					
5 Mi hijo defeca solamente cuando está dormido o entretenido con algo (por ejemplo, jugando o viendo la televisión)					
6 Mi hijo rechaza sentarse en la bacinilla o en el váter.					
7 Mi hijo rechaza defecar fuera de casa.					

realizan durante el tratamiento. Los niños generalmente participan semanalmente en dos sesiones individuales de 45 minutos cada una y durante un período de 16 semanas. Los primeros 30 minutos de cada sesión se basan en ASI® y los últimos 15 minutos en un aprendizaje específico de hábitos de defecación (ver Tabla III para un ejemplo de una sesión). Durante dicho período se llevan también a cabo adaptaciones y estrategias para el hogar.

Se diseña para cada niño un programa, que incluye actividades que proporcionan tacto profundo y estímulo propioceptivo, para ser desarrollado en casa. Si el niño sigue un ritual particular que le ayuda en la defecación, como ponerse un pañal o esconderse, no debe impedírsele. A los padres se les recuerda que resulta de máxima importancia mantener las deposiciones blandas y regulares. No se utilizan recompensas por mantener sin manchar la ropa interior o los pañales, puesto que eso puede fomentar la retención de heces. Se aconseja a los padres que si el niño se mancha lo limpien sin mostrar alteraciones emocionales⁽³³⁾, es decir, que se debe mantener la calma y no aplicar ningún tipo de castigo.

Se prepara el cuarto de aseo teniendo en cuenta las características sensoriales del niño. Por ejemplo, proporcionarle una bacinilla apropiada, con un asiento cómodo que permita que los pies se apoyen firmemente en el suelo, suele ser la mejor opción. En otros casos, la solución es cubrir el asiento del váter con un material suave y proporcionar un reposapiés. Se observa que muchos niños con

TABLA III. EJEMPLO DE TRATAMIENTO DE TERAPIA OCUPACIONAL

Sala

La sala de terapia está equipada con colchonetas, columpios, una pequeña cama elástica, balones terapéuticos y una variedad de juguetes que ofrecen estímulo sensorial (peso, vibración, etc.).

Preparación (5 minutos)

Los niños llegan al centro, se lavan las manos, se quitan los zapatos, etc.

Enfoque de la integración sensorial (ASI®) (30 minutos)

El niño participa en una variedad de actividades como, por ejemplo, sentarse en los balones terapéuticos para botar, juegos que requieren la activación de la musculatura abdominal, como trepar y saltar, balancearse en columpios que ofrecen movimiento lineal rítmico, jugar con material lastrado que ofrece resistencia muscular y tacto profundo. Durante los últimos minutos de esta parte de la terapia el niño juega con juguetes orales que requieren soplar.

Adquisición de hábitos (10-15 minutos)

Aceptación de la bacinilla o del váter mediante juegos de rol con muñecas, fabricación de heces con plastilina y cuentos acerca del control de esfínteres.

Conclusión (5 minutos)

Revisión con la familia de los progresos del niño, pequeños premios para el niño por la defecación adecuada.

RED tienen dificultad para aceptar sentarse en la bacinilla o en el váter. Entre las actividades terapéuticas para favorecer la aceptación de sentarse en la bacinilla o en el váter se encuentran juegos con muñecos en los que el niño los sienta en una bacinilla o váter y él representa el papel de cuidador. Otra actividad puede ser que el niño se siente en la bacinilla o en el váter, sin quitarse la ropa, mientras juega con su juguete preferido. Este modo de afrontar el rechazo del niño permite que acepte gradualmente la situación gracias a que se retiran gran parte de los estímulos que le resultan desagradables, reemplazándolos por otros que sí son de su agrado.

Una vez que se ha llevado a cabo la preparación del cuarto de aseo y que el niño acepta sentarse en la bacinilla o en el váter en la clínica, se asesora a la familia para que el niño haga lo mismo en su domicilio. Se pone en práctica gradualmente una rutina de momentos para sentarse en la bacinilla o en el váter; se anima al niño a que lo haga de 3 a 5 veces al día. Al principio, el niño puede sentarse durante períodos muy breves (30 segundos) y sin quitarse la ropa.

Durante los períodos de sentarse en la bacinilla o en el váter se le da al niño un juguete o libro especial y alguno de sus padres le presta atención individualizada. Gradualmente, el tiempo de permanecer sentado se va incrementando hasta alcanzar los 5 minutos. Asimismo, cada vez se le va quitando un poco más de ropa. Y se programan períodos 15 o 20 minutos después de cada comida, con el fin de aprovechar el reflejo gastrocólico⁽³³⁾. Una vez que los niños ya modulan más eficazmente y toleran los hábitos de eliminación de heces, la defecación en el váter o la bacinilla suele producirse espontáneamente.

RESULTADOS

Diez de los participantes en el programa (83,33%) han experimentado una mejoría significativa; 5 (41,67%) de los niños han resuelto por completo sus dificultades de eliminación, y otros 5 (41,67%) mantienen la regularidad en la defecación, pero con un constante apoyo de sus cuidadores y una estricta rutina para regular su defecación. Hay 2 niños (16,67%) que siguen mostrando una clara dificultad para regular su defecación (ver Tabla IV).

La valoración posterior al tratamiento realizada por un gastroenterólogo pediátrico ha mostrado ausencia de impacción fecal, reducción del uso de laxantes y constatación por parte de los padres de una mayor frecuencia en el número de deposiciones voluntarias en todos los participantes.

DISCUSIÓN

Muchos niños con rechazo a la deposición no responden a los tradicionales enfoques de tratamiento y pueden beneficiarse de un tratamiento combinado de fármacos y Terapia Ocupacional. Las limitaciones de este estudio preliminar son varias. La falta de un grupo de control, la ausencia de una valoración por un gastroenterólogo externo al programa y el número limitado de niños tratados son algunas de las limitaciones más evidentes. Asimismo, la duración del tratamiento no ha sido uniforme en todos los participantes; entre los casos que no se resolvieron o que seguían necesitando ayuda, la decisión de terminar con el tratamiento dependía a menudo de factores económicos o de disponibilidad para acudir a la clínica. A pesar de estas limitaciones, los resultados clínicos preliminares son prometedores y nos animan a seguir trabajando hacia el desarrollo de métodos de valoración y tratamiento más refinados para esta población. La utilización de este enfoque

TABLA IV. TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN DE LOS PARTICIPANTES.

Participante	Duración del tratamiento de Terapia Ocupacional	Tratamiento farmacológico	Evolución
1	3 meses (1 o 2 sesiones por semana)	Movicol® Puntual®	A
2	1 mes (1 o 2 sesiones por semana)	Polietilenglycol Movicol®	A
3	6 meses (1 o 2 sesiones por semana)	Ninguno	A
4	2 meses (1 o 2 sesiones por semana)	Polietilenglycol Puntual®	NR
5	2 meses (1 o 2 sesiones por semana)	Movicol®	NR
6	4 meses (1 o 2 sesiones por semana)	Puntual® Duphalac®	A
7	3 meses (1 o 2 sesiones por semana)	Polietilenglycol Movicol®	A
8	3 meses (1 o 2 sesiones por semana)	Movicol®	R
9	3 meses (1 o 2 sesiones por semana)	Hodernal®	R
10	3 meses (1 o 2 sesiones por semana)	Ninguno	R
11	1 mes (1 o 2 sesiones por semana)	Movicol® Puntual®	R
12	9 meses (1 o 2 sesiones por semana)	Polietilenglycol	R

R: Resuelto. A: Necesita apoyo de sus cuidadores y una estricta rutina para regular su defecación. NR: No resuelto

por un mayor número de pediatras y terapeutas ocupacionales es imprescindible para avanzar en la investigación sobre el tratamiento óptimo para cada caso de RED. Tras esta primera fase de desarrollo y aplicación del método Peque-beque, los autores están desarrollando un protocolo de evaluación e intervención con el objetivo de facilitar tanto su uso por otros equipos profesionales como el estudio de su eficacia.

POSIBLES CONFLICTOS DE INTERÉS DE LOS AUTORES

Los tratamientos de Terapia Ocupacional pediátricos no son ofrecidos por los servicios sanitarios públicos, por lo que las familias que participaron en el programa pagaron personalmente por los tratamientos de Terapia Ocupacional obtenidos en una clínica privada dirigida por uno de los autores. Todas las familias fueron informadas del carácter experimental del programa Peque-beque.

BIBLIOGRAFÍA

1. Van den Berg MM, Benninga MA, Di Lorenzo C. Epidemiology of childhood constipation: A systematic review. *Am J Gastroenterol*. 2006; 101: 2401-2409.
2. Taubman B. Toilet training and toilet training refusal for stool only: A prospective study. *Pediatrics*. 1997; 99: 54-58.
3. Blum NJ, Taubman B, Nemeth N. During toilet training, constipation occurs before stool toileting refusal. *Pediatrics*. 2004; 113: 520-522.
4. Bousoño C. Signos y síntomas en gastroenterología: Del gastroenterólogo al pediatra, ida y vuelta. *Pediátrika*. 2003; 23: 225-232.
5. Partin JC, Hamill SK, Fischel J E, Partin JS. Painful defecation and fecal soiling in children. *Pediatrics*. 1992; 89: 1007-1009.
6. Issenman RM, Filmer RB, Gorski P A. A review of bowel and bladder control development in children: How gastrointestinal and urologic conditions relate to problems in toilet training. *Pediatrics*. 1999; 103: 1346-1352.
7. Loening-Baucke V, Cruikshank B, Savage C. Defecation dynamics and behavior profiles in encopretic children. *Pediatrics*. 1987; 80: 672-679.
8. Benninga MA, Voskuil WP, Akkerhuis GW, Taminiu JA, Büller HA. Colonic transit times and behaviour profiles in children with defecation disorders. *Arch Dis Child*. 2004; 89: 13-16.
9. Ünal F, Pehlivan Türk B. Comorbid psychiatric disorders in 201 cases of encopresis. *Turk J Pediatr*. 2004; 46: 350-353.
10. Burket R, Cox DJ, Tam A P, Ritterband L, Borwitz S, Sutphen J, et al. Does stubbornness have a role in pediatric constipation? *J Dev Behav Pediatr*. 2006; 27: 106-111.
11. Van Dijk M, Bongers M, Vries GJ, Grootenhuys MA. Behavioural therapy for childhood constipation: a controlled randomized trial. *Pediatrics*. 2008; 121: 1334-1341.
12. Joinson C, Heron J, Von Gotard A, Butler U, Golding J, Edmond A. Early childhood risk factors associated with daytime wetting and soiling in school-age children. *J Pediatr Psychol*. 2008; 33: 739-750.
13. Fisher A G, Murray EA, Bundy AC. Sensory integration: Theory and practice. Philadelphia: F. A. Davis Company; 1991.
14. Smith Roley S, Blanche EI, Schaaf RC. Understanding the nature of sensory integration with diverse populations. San Antonio (TX): Therapy Skill Builders; 2001.

15. Taumban B, Blum N J, Nemeth N. Children who hide while defecating before they have completed toilet training: A prospective study. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2003; 157: 1190-1192.
16. Schaaf RC, Smith Roley S. *SI: Applying clinical reasoning to practice with diverse populations.* San Antonio (TX): Psychological Corporation; 2006
17. Wang J, Chunping G, Al Chaer E. Altered behaviour and digestive outcomes in adult male rats primed with minimal colon pain as neonates. *Behav Brain Funct.* 2008; 4: 357-364.
18. Holsti L, Gruneau R. Extremity movements help occupational therapists identify stress responses in preterm infants in the neonatal intensive care unit: A systematic review. *Can J Occup Ther.* 2007; 74: 183-194.
19. Loening-Baucke V. Clinical approach to fecal soiling in children. *Clin Pediatr.* 2000; 39: 603-607.
20. Collis DR, Norton LN, Wallis MC. Childhood chronic constipation: An innovative community-based parent education group program. *Aus Occup Ther J.* 2007; 54: 307-309.
21. Klyczek K. The efficacy of sensory integration therapy on children with Asperger's syndrome and pervasive developmental disorder-not otherwise specified (tesis doctoral). State University of New York at Buffalo; 2009
22. Pfeiffer BA, Koenig K, Kinnealey M, Sheppard M, Henderson L. Effectiveness of sensory integration interventions in children with autism spectrum disorders: a pilot study. *Am J Occup Ther.* 2011; 65: 76-85.
23. Roberts JE, King-Thomas L, Boccia M. Behavioral indexes of the efficacy of sensory integration therapy. *Am J Occup Ther.* 2007; 61: 555-562.
24. Schaaf RC, McKeon Nightlinger K. Occupational therapy using a sensory integrative approach: A case study of effectiveness. *Am J Occup Ther.* 2007; 61: 239-246.
25. North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Clinical practice guideline: Evaluation and treatment of constipation in infants and children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006; 43: 1-13.
26. Lowery SP, Srouf JW, Whitehead WE, Schuster NM. Habit training as treatment of encopresis secondary to chronic constipation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1985; 4: 397-401.
27. McGrath M, Mellon M, Murphy L. Empirically supported treatments in pediatric psychology: Constipation and encopresis. *J Pediatr Psychol.* 2000; 25: 225-254.
28. Rahman Z, Gerayli F, Carter N. What treatments work best for constipation in children? *J Fam Prac.* 2009; 58: 329-331.
29. Rubin G. Chronic constipation in children. *BMJ* 2006; 333: 1051-1055.
30. Stark L, Opipari L, Donaldson D, Danovsky M, Rasile D, DelSanto A. Evaluation of a standard protocol for retentive encopresis: A replication. *J Pediatr Psychol.* 1997; 22: 619-633.
31. Dunn W. *The Sensory Profile Manual.* San Antonio (TX): The Psychological Corporation; 1999.
32. Neuman A. Patterns of response to sensory stimuli encountered in daily activities: a comparison between 3-10-year-old Israeli and American children without disabilities. *Occup Ther Int.* 2006; 13: 79-99.
33. Kuhn BR, Marcus BA, Pitner SL. Treatment guidelines for primary nonretentive encopresis and stool toileting refusal. *Am Fam Phy.* 1999; 59: 1-9.

Original

Aspiración de cuerpo extraño: a propósito de un caso

F. ÁLVAREZ CARO¹, A. PÉREZ GUIRADO¹, M. GARCÍA GONZÁLEZ¹, D. GONZÁLEZ JIMÉNEZ¹, Á. GÓMEZ FARPÓN², F.J. HERRERA PÉREZ³

¹Servicio de Pediatría, ²Servicio de Radiología. Hospital Carmen y Severo Ochoa. Cangas del Narcea. ³Servicio de Cirugía Infantil. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo.

RESUMEN

La aspiración de cuerpo extraño es relativamente frecuente en Pediatría. Su potencial gravedad y la posible aparición de secuelas pulmonares, hace recomendable un diagnóstico y tratamiento precoz. Estos se basan en la historia clínica minuciosa y dirigida, que es el principal determinante para la realización de una broncoscopia rígida, que a su vez es la técnica considerada de elección para el tratamiento de estos pacientes. Se ha de tener un alto índice de sospecha puesto que en la mayoría de los casos el episodio de atragantamiento puede pasar desapercibido en primera instancia.

El propósito de este artículo es presentar un caso de aspiración de cuerpo extraño, revisando la literatura con el fin de evaluar los métodos diagnósticos y terapéuticos actualmente disponibles.

Palabras clave: Aspiración; Cuerpo extraño; Broncoscopia rígida.

ABSTRACT

Foreign body aspiration is relatively frequent in pediatrics. It is recommended an early diagnosis and treatment due to its potential severity and the possibility of pulmonary consequences. They are based on one hand on the directed and detailed clinical history, which is the main determinant to make a rigid bronchoscopy, which is considered to be the treatment of choice in these patients. A high index

of suspicion is needed because in most cases the choking episode may not be noticed.

The purpose of this article is to report a clinical case, and review the literature to evaluate the diagnostic and therapeutic procedures.

Palabras clave: Aspiration; Foreign body; Rigid bronchoscopy.

INTRODUCCIÓN

La aspiración de cuerpo extraño (CE) es un accidente potencialmente mortal que puede comprometer de forma significativa la oxigenación y ventilación del paciente. Es de vital importancia un elevado índice de sospecha, puesto que no siempre el paciente o sus familiares referirán clínica previa de atragantamiento, debiendo el profesional sanitario, en muchas ocasiones, insistir en recabar dicha información. Por otro lado, si dicho episodio no fue presenciado, la presentación clínica del cuadro puede ser mucho más sutil a consecuencia de las manifestaciones secundarias a nivel pulmonar.

Especial atención se ha de prestar a los niños en general y a los menores de 3 años en particular, puesto que en ellos acontecen el 80% de los episodios^(1,2). Otro grupo de riesgo son los niños con problemas neurológicos⁽³⁾. Gracias al desarrollo y mejora de la broncoscopia, en sus diferentes formas, la mortalidad por este tipo de eventos ha descendido de forma notable en las últimas décadas⁽⁴⁾.

El propósito de este artículo es presentar un caso clíni-

Correspondencia: Francisco Álvarez Caro. C/ Álvaro Flórez Estrada 2, 12 CI. 33006 Oviedo. Asturias.
Correo electrónico: franciscoalvarez130@msn.com

© 2011 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.



Figura 1. Radiografía de tórax inicial. Se aprecia condensación del lóbulo inferior y medio derechos, con componente atelectásico, y obliteración del seno costodiafrágico ipsilateral.

co de aspiración de CE, para enfatizar la necesidad de tener en consideración esta situación, y posterior revisión de la literatura.

CASO CLÍNICO

Varón de 2 años de edad sin antecedentes de interés salvo invaginación intestinal a los 12 meses, que presentaba cuadro de tos sin expectoración y fiebre de hasta 39,5°C desde hacía 5 días, siendo valorado el día previo, y diagnosticado de neumonía del lóbulo inferior y medio derecho (Fig. 1), por lo que recibía tratamiento con amoxicilina oral. Es valorado en el Servicio de Urgencias porque aunque había mejorado parcialmente la fiebre, presentaba empeoramiento de la tos.

A la exploración física el niño no presentaba signos externos de dificultad respiratoria, y conservaba el estado general. A la auscultación era evidente la hipofonesis en campo inferior y medio del hemitórax derecho.

Dado lo sugerente de la radiografía de tórax (Fig. 1) que presentaba condensación del lóbulo inferior y medio derecho, asociando importante componente atelectásico, con

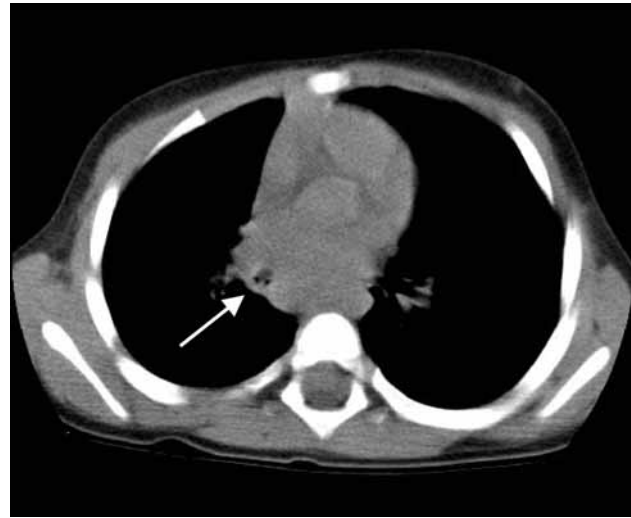


Figura 2. TC torácico. Obstrucción endobronquial a nivel de bronquio intermediario.

obliteración del seno costodiafrágico ipsilateral, se sospechó la posibilidad de aspiración CE, siendo la madre reinterrogada en este sentido, confirmando la existencia durante la semana previa de un episodio de atragantamiento, consistente en episodios de tos y sofocación, mientras comía cacahuetes del que se recuperó espontáneamente.

Para confirmar la sospecha se realizó TC torácico que reveló la existencia de una obstrucción endobronquial a nivel del bronquio intermediario compatible con la sospecha, así como condensación pulmonar con broncograma aéreo a nivel de lóbulo inferior derecho y segmento medial de lóbulo medio con mínimo derrame asociado (Fig. 2).



Figura 3. Radiografía de control. Resolución radiológica completa.

Fue derivado al centro de referencia para la extracción del mismo mediante broncoscopia rígida, recuperándose posteriormente en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos y continuando tratamiento durante un total de 4 semanas con amoxicilina-clavulánico oral. Tras 2 meses de la broncoscopia presentaba resolución radiológica completa (Fig. 3).

DISCUSIÓN

La forma de presentación de la aspiración de CE variará en función de si se presenció o no episodio de atragantamiento, así como de las características propias del cuerpo extraño y su localización. La mayoría de los casos son diagnosticados dentro de las primeras 24 horas tras la aspiración^(1,5).

La forma de presentación puede reflejar una emergencia vital (dificultad respiratoria con cianosis) que requiera una actuación urgente, aunque en la mayoría de los casos el paciente se encontrará estable. La tríada clásica de tos, sibilancias y disminución localizada de la entrada de aire⁽⁶⁾ sólo se encuentra presente en la mitad de los casos⁽⁷⁾. A su vez, dicha forma de presentación varía en función de la localización del CE, siendo la clínica grave y florida en los casos de cuerpos laringo-traqueales, y por el contrario más sutil cuanto más distal en el árbol bronquial se sitúe.

La presencia en la historia clínica de antecedente de atragantamiento es muy sugerente de aspiración de CE, de hecho

presenta una sensibilidad que oscila entre el 76-92% según las series^(1,5-8). A pesar de ello, este antecedente puede no ser evidente en las primeras consultas, tal y como aconteció en nuestro caso, por lo que un elevado índice de sospecha, así como insistir explícitamente a la familia acerca de su existencia, lo puede poner de manifiesto. Ello es evidente en algunas series como la de Blazer et al, donde el 19% de los casos fueron diagnosticados hasta un mes después del episodio, a pesar de que el 88% de ellos presentaban historia de atragantamiento⁽⁹⁾.

En su evaluación diagnóstica, la radiografía de tórax tiene un papel relevante, puesto que por un lado puede poner de manifiesto cuerpos radioopacos (10% de los casos), o bien sospechar los cuerpos radiolúcidos mediante signos indirectos. De cualquier modo, una radiografía normal no descarta la presencia de CE, por lo que la historia clínica y no la radiografía es el principal determinante para realizar una broncoscopia^(10,11). Los signos radiológicos sugerentes de CE son hiperinsuflación, atelectasia, condensación y desviación mediastínica. Cuando la clínica sea sospechosa y la radiografía sea normal, se puede recurrir a la radiografía en inspiración y espiración o en decúbito lateral sobre el lado afecto en los niños pequeños no colaboradores, para poner de manifiesto el atrapamiento aéreo, si bien recientemente algunos autores apuntan a que estas pruebas no presentan valor diagnóstico añadido realizadas de forma rutinaria⁽¹²⁾.

Otras pruebas radiológicas como la TC torácica pueden poner de manifiesto con mayor precisión la obstrucción endobronquial⁽¹³⁾, si bien la confirmación de la existencia del mismo depende exclusivamente de la broncoscopia⁽¹⁴⁾. La modalidad recomendada para la extracción de los CE es la broncoscopia rígida⁽¹⁵⁻¹⁷⁾, siendo su tasa de éxitos de próxima al 100% de los casos⁽¹⁵⁾. Algunos autores también han utilizado con éxito la fibrobroncoscopia^(18,19), si bien su papel radica fundamentalmente en el diagnóstico de los casos de presentación más sutil, en forma de neumonía recurrente, tos crónica, atelectasia persistente o bronquiectasias, así como en los casos de diagnóstico incierto, dado que su tasa de éxito como herramienta diagnóstica se sitúa en torno al 100%^(14,20). En ocasiones es necesario recurrir al uso combinado de ambas modalidades, rígida y flexible, para el manejo del paciente, y extracción del CE. Una vez que se ha extraído el CE, se debe revisar por completo el árbol bronquial en busca de otros posibles CE o pequeños fragmentos residuales⁽²¹⁾. Las complicaciones ulteriores de los CE derivan del retraso diagnóstico-terapéutico aumentando la frecuencia de bronquiectasias⁽⁹⁾.

Finalmente, quizás el aspecto más importante sea la prevención de los episodios, haciendo hincapié en la educación y legislación de posibles productos peligrosos.

Como corolario, y de forma similar a gran parte de la patología pediátrica, es remarcable el papel de la historia clínica, donde una correcta anamnesis que ponga de manifiesto posibles eventos que inicialmente pudieran pasar desapercibidos para el médico y la familia es la clave para el diagnóstico y para evitar ulteriores complicaciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Eren S, Balci AE, Dikici B, et al. Foreign body aspiration in children: experience of 1160 cases. *Ann Trop Paediatr.* 2003; 23: 31.
2. Schmidt H, Manegold BC. Foreign body aspiration in children. *Surg Endosc.* 2000; 14: 644.
3. DeRowe A, Massick D, Beste DJ. Clinical characteristics of aerodigestive foreign bodies in neurologically impaired children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2002; 62: 243.
4. Kramer TA, Riding KH, Salkeld LJ. Tracheobronchial and esophageal foreign bodies in the pediatric population. *J Otolaryngol.* 1986; 15: 355.
5. Ciftci AO, Bingöl-Kologlu M, Senocak ME, et al. Bronchoscopy for evaluation of foreign body aspiration in children. *J Pediatr Surg.* 2003; 38: 1170.
6. Wiseman NE. The diagnosis of foreign body aspiration in childhood. *J Pediatr Surg.* 1984; 19: 531.
7. Tan HK, Brown K, McGill T, et al. Airway foreign bodies (FB): a 10-year review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2000; 56: 91.
8. Even L, Lea E, Heno N, et al. Diagnostic evaluation of foreign body aspiration in children: a prospective study. *J Pediatr Surg.* 2005; 40: 1122.
9. Blazer S, Naveh Y, Friedman A. Foreign body in the airway. A review of 200 cases. *Am J Dis Child.* 1980; 134: 68.
10. Zerella JT, Dimler M, McGill LC, Pippus KJ. Foreign body aspiration in children: value of radiography and complications of bronchoscopy. *J Pediatr Surg.* 1998; 33: 1651.
11. Silva AB, Muntz HR, Clary R. Utility of conventional radiography in the diagnosis and management of pediatric airway foreign bodies. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1998; 107: 834.
12. Assefa D, Amin N, Stringel G, Dozor AJ. Use of decubitus radiographs in the diagnosis of foreign body aspiration in young children. *Pediatr Emerg Care.* 2007; 23: 154.
13. Bai W, Zhou X, Gao X, Shao C, Califano JA, Ha PK. The value of chest CT in the diagnosis and management of tracheobronchial foreign bodies. *Pediatr Int.* 2011; 53: 515-8.
14. Priftis KN, Anthracopoulos MB, Eber E, Koumbourlis AC, Wood RE, eds. *Paediatric Bronchoscopy.* Prog Respir Res. Basel, Karger 2010, vol 38, p. 83-94.
15. Black RE, Johnson DG, Matlak ME. Bronchoscopic removal of aspirated foreign bodies in children. *J Pediatr Surg.* 1994; 29: 682.
16. Green CG, Eisenberg J, Leong A, et al. Flexible endoscopy of the pediatric airway. *Am Rev Respir Dis.* 1992; 145: 233.
17. Álvarez Muñoz V. Patología torácica quirúrgica en la infancia. *Bol Pediatr.* 2001; 41: 131-136.
18. Swanson KL, Prakash UB, Midthun DE, et al. Flexible bronchoscopic management of airway foreign bodies in children. *Chest.* 2002; 121:1695.
19. Ramírez-Figueroa JL, Gochicoa-Rangel LG, Ramírez-San Juan DH, Vargas MH. Foreign body removal by flexible fiberoptic bronchoscopy in infants and children. *Pediatr Pulmonol.* 2005; 40: 392.
20. Righini CA, Morel N, Karkas A, Reyt E, Ferretto K, Pin I, Schmerber S. What is the diagnostic value of flexible bronchoscopy in the initial investigation of children with suspected foreign body aspiration? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2007; 71: 1383-90.
21. McGuiert WF, Holmes KD, Feehs R, Browne JD. Tracheobronchial foreign bodies. *Laryngoscope.* 1988; 98: 615.

Revisión

Trastornos congénitos de la glicosilación de las proteínas. Patogenia y aspectos clínicos

N. HIGUERA, S. VÁZQUEZ, R. PALENCIA

Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina

RESUMEN

Objetivo. Este trabajo se propone actualizar los conocimientos a cerca de los trastornos congénitos de la glicosilación de las proteínas (CDG), en los aspectos referentes a la patogenia y manifestaciones clínicas.

Desarrollo. Realizamos una revisión de la literatura considerando la evolución histórica de estas enfermedades, las bases bioquímicas y genéticas que permiten una clasificación, así como las manifestaciones clínicas; se hace especial hincapié en la descripción de la variante CDG Ia, la forma más frecuente, de la que se describen las tres etapas evolutivas: infantil multisistémica, infantil tardía y del adulto; de forma más breve se comentan las características de las variantes CDG Ib y CDG Ic.

Conclusiones. Los CDG constituyen una patología emergente que dada su heterogeneidad clínica debe sospecharse en todo paciente con un cuadro neurológico inexplicable, en particular si junto a retraso psicomotor, hipotonía y epilepsia, asocia alteraciones hepáticas o de la coagulación, así como en casos de hipoplasia cerebelosa u olivo pontocerebelosa de aparición en el período neonatal.

Palabras clave: Defectos congénitos de la glicosilación; Deficiencia en carbohidratos; Genética; Clínica.

ABSTRACT

Objective. This work aims to provide an up-date on the knowledge regarding congenital disorders of glycosylation

(CDG) of proteins in aspects on pathogeny and clinical manifestations.

Development. We performed a review of the literature, considering the historical course of these diseases, biochemical and genetic bases that permit their classification and the clinical manifestations. Special emphasis is placed on the description of the CDG Ia variant, the most frequent form, describing the three evolutive states: infantile multi-system late-infantile and adult. Briefly, we comment on the characteristics of the CDG Ib and CDG Ic variants.

Conclusions. CDG is an emerging disease that, given its clinical heterogeneity, should be suspected in all patients with an unexplainable neurological picture, especially if it is accompanied by psychomotor retardation, hypotony and epilepsy, if it associates hepatic alterations of coagulation disorders and in cases of cerebellar hypoplasia or pontocerebellar and olive hypoplasia appearing in the neonatal period.

Key words: Congenital defects of glycosylation; carbohydrate deficiency; Genetics, Symptoms.

INTRODUCCIÓN

Los defectos congénitos de la glicosilación (acrónimo CDG del inglés *congenital defects of glycosilation*)—antes denominados síndromes de glicoproteínas deficientes en carbohidratos— constituyen una nueva patología originada por un defecto en la síntesis de las glicoproteínas⁽¹⁻³⁾. Recientemente se ha propuesto cambiar su denominación

Correspondencia: N. Higuera. Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina. Avda Ramón y Cajal 7. 47005 Valladolid
Correo electrónico: nuriahiguera@ya.com

© 2011 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. TRASTORNOS CONGÉNITOS DE LA N-GLICOSILACIÓN DE LAS PROTEÍNAS (CDG), SUS DÉFICITS ENZIMÁTICOS Y EL GEN IMPLICADO Y PROPUESTA DE NUEVA NOMENCLATURA⁽⁴⁾.

Trastorno	Proteína afectada	Gen implicado
Trastornos de la N-glicosilación	CDG tipo I (CDG-I): trastorno en el ensamblaje de los glicanos y en su fijación a las proteínas en el citosol y en el retículo endoplásmico. CDG tipo II (CDG-II): defecto en el procesamiento de los glicanos o defectos en la glicosilación en el retículo endoplásmico y en aparato de Golgi.	
CDG-I		
CDG-Ia	Fosfomanomutasa	PMM2
CDG-Ib	Fosfomanosa isomerasa	MP1
CDG-Ic	Dol P-Glc: Man ₉ -Glc ₂ -P-P-dol glucosiltransferasa (glucosiltransferasa I)	ALG 6
CDG-Id	Dolo-P-Man: Man ₅ -GlcNAc ₂ -P-P-Dol manosiltransferasa (manosiltransferasa VI)	ALG3
CDG-Ie	GDP-Man: Dolichol-fosfato-manosiltransferasa (DOIP-Man sintasa 1)	DPM 1
CDG-If	Man-P-Dol Utilization 1/Lec 3	MPDU1
CDG-Ig	Dol-P-Man: Man ₇ GlcNAc ₂ P P-Dol manosiltransferasa (manosiltransferasa VIII)	ALG12
CDG-Ih	Dolichil-P-Glucosa: GLC ₁ Man ₉ -GlcNAc ₂ -PP-dolichil glucosil-transferasa (glucosiltransferasa II)	ALG8
CDG-Ii	GDP-Man: Man ₁ GlcNA ₂ -PP-dolichol manosiltransferasa (manosiltransferasa II)	ALG2
CDG-Ij	UDP-GlcNAc: Dolichol fosfato N-acetilglucosamina-1 fosfato transferasa	DPAGT1
CDG-Ik	GDP-Man: GlcNAc ₂ -P-PDol manosiltransferasa (manosiltransferasa I)	ALG1
CDG-Il	Dol-PMan: Man ₆ -y Man ₈ -GlcNAc ₂ -P-P Dol manosiltransferasa (manosiltransferasa VII-IX)	ALG9
CDG-II		
CDG IIa	N-acetilglucosaminiltransferasa	MGAT2
CDG-IIb	Glucosidasa I GLS1 CDG-IIc transportador de GDP-fucosa	SLC35C1/ FUCT1
CDG-IId	β 1,4 galactosiltransferasa I	B4GALT1
CDG-IIe	Subunidad COG-7	
CDG-IIf	Transportador de CMP-ácido siálico	
CDG-x	Se desconoce el defecto subyacente	

incluyendo solamente el símbolo del gen seguido por CDG⁽⁴⁾.

Según el tipo de unión del glicano a la proteína, se distinguen las siguientes glicoproteínas: N-glicoproteínas (unión a través del nitrógeno -N- del grupo amino del aminoácido asparragina), O-glicoproteínas (por el grupo hidroxilo de los aminoácidos serina o treonina), C-glicoproteínas (a través del -C- del grupo carboxilo del aminoácido triptófano). Aunque la mayoría de los CDG se relacionan con una deficiente glicosilación de las proteínas, algunos lo hacen con la de los lípidos^(13,14). Se han descrito 16 defectos de la N-glicosilación, 8 defectos de la O-glicosilación y 17 defectos combinados de la N- y O-glicosilación y de otras vías de glicosilación.

TRASTORNOS DE LA N-GLICOSILACIÓN

En 1940, Norman describió una peculiar forma de atrofia cerebelosa⁽⁵⁾ y Jaeken⁽⁶⁾ aclaró que el error metabólico responsable era un trastorno congénito en la síntesis de N-gli-

coproteínas; otras aportaciones mejoraron el conocimiento de esta patología⁽⁷⁻¹²⁾.

La N-glicosilación se produce en tres compartimentos celulares: citosol, retículo endoplásmico (RE) y aparato de Golgi. El ensamblaje del glicano se inicia en el citosol y termina en el RE, mientras que su procesamiento tiene lugar en el aparato de Golgi. Los defectos de ensamblaje dan un patrón anómalo de sialotransferrinas séricas (Tf) característico que se denomina tipo I, mientras que los defectos de procesamiento dan un patrón anómalo de transferrinas tipo II^(15,19-24) (Tablas I y II) (ver artículo siguiente de "Diagnóstico y Tratamiento"). En cambio, la O-glicosilación solo consiste en un proceso de ensamblaje mucho más variado que la N-glicosilación, y que ocurre fundamentalmente en el Golgi. La O-glicosilación no afecta a la sialotransferrina, por lo que su diagnóstico requiere del análisis de otras proteínas séricas.

Las enfermedades se designaban con las letras CDG, seguidas del grupo al que pertenecen (I-II) y de una letra minúscula que se relaciona con el defecto enzimático (a, b...); cuando todavía no se conoce el defecto molecular se denominan CDG-x^(14,16). La forma más frecuente de CDG-I es la

TABLA II. TRASTORNOS CONGÉNITOS DE LA O-GLICOSILACIÓN, COMBINADOS Y OTROS, SUS DÉFICITS ENZIMÁTICOS Y EL GEN IMPLICADO.

Trastorno	Proteína afectada	Gen implicado
Trastornos de la O-glicosilación		
<i>Defectos de O-siloxilglicano</i>		
- Exóstosis múltiple	Glucuroniltransferasa	EXT1/ EXT2
- Síndrome de Ehlers-Danlos	N-acetilglucosaminatransferasa β -1,4-galactotransferasa 7	B4GALT7
<i>Defecto O-N-acetil-galactosa-minilglicano</i>		
- Calcinosis familiar tumoral hiperfosfatémica	O-N acetilgalactosaminil-transferasa 3	GALNT3
- Síndrome hiperóstosis hiperfosfatemia		
<i>Defectos O-manosilglicanos</i>		
- Síndrome Walker-Warburg	O-manosiltransferasa 1 y 2	POMT1/POMT2
- Enf. músculo-ojo-cerebro	O-manosa β -1,2-N-acetilglucosaminiltransferasa 1	POMGnT1
- DMC Fukuyama	Glucosiltransferasa putativa	FCMD
- DMC tipo 1C	Glucosiltransferasa putativa	FKRP
- Distrofia cintura tipo 2I	Glucosiltransferasa putativa	
- DMC tipo 1D	Glucosiltransferasa putativa	LARGE
<i>Defecto de O-fucosilglicano</i>		
- Disóstosis espondilo costal tipo 3	O-fucosa específica β -1,3-N-acetil-glucosamino-transferasa	SCD03
Defectos múltiples de la glicosilación y otras vías		
- Síndrome de cutis laxa	Anormalidad en la O y N glicosilación	ATP6V0A2
- Síndrome óculo cerebro cutáneo	Defecto de 5 alfa reductasa tipo 3 necesaria para la síntesis de lolicol	SRD5A3
Miopatía hereditaria con cuerpos de inclusión	UDP-GlcNAc epimerasa/cinasa	GNE
CDG II/COG7	Complejos oligoméricos de Golgi conservados en la subunidad 7	COG7
Deficiencia del transportador de ácido siálico CMP	Transportador CMP de ácido siálico	SLC35A1
CDG II/COG1	Complejos oligoméricos de Golgi conservados en la subunidad 1	COG1
Defectos en la glicosilación de los lípidos		
- Epilepsia infantil de los Amish	Lactoceramida α -2,3-sialotransferasa (GM3 sintetasa)	SIAT9
- Deficiencia en glicosil-fosfatidilinositol	Fosfatidilinositolglicano, clase M	PIGM

En defectos múltiples de la glicosilación y otras vías incluir los defectos de síntesis del lípido dolicol y los defectos de la V-ATPase (ATP6V0A2).

CDG Ia –síndrome de Jaeken–, cuya prevalencia se estima en 1/20.000^(17,18). Sin embargo, dada la gran heterogeneidad de defectos enzimáticos que se van describiendo en el síndrome CDG, en la actualidad se ha establecido una nueva clasificación que designa los defectos CDG en función del defecto genético. Así, la CDG Ia se designa con el acrónimo PMM-CDG.

GENÉTICA

Los CDG son enfermedades autosómicas recesivas. Solo existen dos excepciones descritas en la actualidad: una forma

de retraso mental familiar no sindrómico ligado al X y causado por un defecto de oligosacaridiltransferasa (N-glicosilación) y la exostosis cartilaginosa múltiple (O-glicosilación) de herencia dominante.

La CDG-Ia se origina por mutaciones en el gen PMM2 (*phosphomannomutase-2*) –en 16p13.2^(18,25,26)–, y se transmite con carácter autosómico recesivo⁽²⁷⁾. Este gen codifica la fosfomanomutasa 2, que convierte Man-6-P en Man 1-P en fibroblastos, hígado y leucocitos⁽²⁸⁾, por un defecto del precursor dolicol-pirofosfato-oligosacárido⁽²⁹⁾.

Se conocen numerosas mutaciones⁽⁹⁾. La mayoría de ellas son mutaciones de cambio aminoacídico, siendo la más frecuente la R141H (c.422G>A) (en España su frecuencia es de

un 26% frente al 43-50% en otras poblaciones) y la segunda la F119L, esta última muy frecuente en Europa y no identificada en España⁽³⁰⁾. Por otro lado, los cambios V44A y D65Y se han identificado sólo en pacientes de la Península Ibérica y latinoamericanos. Las manifestaciones clínicas dependen del genotipo y la severidad también, así los pacientes con R141H y F119L presentan la forma clínica más severa y generalmente nuestros pacientes muestran un fenotipo más leve que el descrito en otras series^(34,35). En cualquier caso, hay que dejar claro que actualmente no se ha establecido una clara correlación genotipo-fenotipo para la gran mayoría de pacientes CDG-Ia.

CLÍNICA

Los CDG son enfermedades multisistémicas con afectación del sistema nervioso central –sólo el tipo Ib es una forma exclusivamente gastrohepática sin manifestaciones neurológicas–⁽³⁶⁾.

La CDG Ia es la forma más frecuente conocida (más de 700 pacientes descritos en la literatura) y cursa con alteraciones neurológicas y metabólicas que aparecen en edades tempranas, combinadas con otras hepáticas, gastrointestinales y de la coagulación⁽³⁸⁻⁴¹⁾. Se han descrito varias etapas evolutivas:

- *Etapla infantil multisistémica*: con dismorfias (en pacientes del norte de Europa se ha descrito una facies peculiar con puente nasal y mandíbula prominentes y orejas grandes)^(42,43), distribución anormal de la grasa en pliegues ilíacos y labios mayores, lipoatrofia focal⁽⁴⁾, mamilas invertidas, criptorquidia, infecciones repetidas, ocasional hipotiroidismo (la mayoría mantienen una función tiroidea normal)⁽⁴⁴⁾, afectación del crecimiento⁽⁴⁵⁾, nefropatía –síndrome nefrótico, hiperecogenicidades causadas por quistes renales–⁽⁴⁶⁾, alteraciones digestivas (enteropatía pierde-proteínas, vómitos y diarrea), hepatopatía (las transaminasas se elevan en el primer año de vida y pueden retornar a la normalidad hacia los tres-cinco años), alteraciones neurológicas (dificultad para la succión, retraso madurativo, estrabismo alternante, hipotonía, a veces convulsiones que pueden ocurrir en el segundo o tercer año de vida y suelen responder bien al tratamiento), coagulopatía con hemorragias, trombosis venosas y en algunos pacientes un cuadro de hídrops fetal con edemas periféricos y acúmulo de líquido en pericardio y espacio subdural⁽⁴⁷⁻⁵⁰⁾. En ocasiones presentan cardiopatía congénita, así como cardiomiopatía hipertrófica con isquemia miocárdica transitoria o derra-

me pericárdico, que suelen desaparecer en uno o dos años, aunque a veces son persistentes^(51,52); las displasias esqueléticas son excepcionales (afectación vertebral y compresión medular)⁽⁵³⁾.

Según la clínica pueden distinguirse dos subtipos de CDG Ia: uno con manifestaciones neurológicas (retraso psicomotor, estrabismo, hipoplasia cerebelosa, retinitis pigmentaria); otro con manifestaciones multiviscerales, neurológicas y extraneurológicas (afectación hepática, cardíaca, renal o gastrointestinal)⁽⁵⁴⁾. Las dismorfias, las mamilas invertidas, la hipoplasia cerebelosa o la distribución anómala del tejido adiposo no son constantes en los pacientes con CDG Ia⁽¹⁾.

En esta fase fallecen un 20-25% de los pacientes con CDG Ia^(55,56), por estado de mal epiléptico, insuficiencia hepática, renal o respiratoria, neumonía aspirativa, afectación cardíaca o infecciones (algunos paciente tienen una disfunción inmunológica con disminución de la quimiotaxis de los neutrófilos y respuesta pobre a las vacunas, con mejoría tras administración venosa de gammaglobulinas)⁽⁵⁷⁾.

- *Etapla infantil tardía (etapa de retraso mental y ataxia)*. Acontece entre los tres y diez años de edad. El curso se enlentece y destaca la hipotonía, ataxia y debilidad muscular. (Pocos pacientes logran caminar sin apoyo debido al severo cuadro de ataxia y neuropatía periférica y su lenguaje es pobre. Pueden presentarse crisis epilépticas, con frecuencia precipitadas por infecciones, que suelen responder a la medicación. El cociente de inteligencia oscila entre 40-70 y los pacientes son extrovertidos y alegres. Entre las manifestaciones oftalmológicas destacan miopía, anomalías de la motilidad ocular, retinopatía pigmentaria progresiva⁽⁵⁸⁻⁶⁰⁾, afectación de las habilidades visuperceptivas, coordinación ojo-mano y organización visoespacial⁽⁶¹⁾. En esta etapa, y en la siguiente, pueden presentarse episodios símilos-accidentes vasculares –en casi el 50%– o coma inexplicable, a veces en asociación con fiebre, convulsiones, deshidratación o trauma, con habitual recuperación en pocas semanas o meses (a veces persisten los déficits neurológicos).
- *Etapla del adulto*. Los supervivientes presentan retraso mental moderado con ataxia severa no progresiva⁽⁶²⁾, hipogonadismo, deformidades torácicas y de la columna –no referidas en pacientes españoles–⁽⁶³⁾ con escoliosis, neuropatía periférica –puede comenzar en la etapa anterior–⁽⁶⁴⁾, proteinuria, discreta hepatomegalia; se han descrito formas intermedias⁽⁶⁵⁻⁶⁷⁾ así como pacientes con desarrollo mental y motor normales^(40,65,68) o en el límite,

con clínica dominada por las manifestaciones hepáticas y gastrointestinales (recuerdan al tipo Ib)⁽⁶⁹⁾. En adultos se han descrito trombosis venosas profundas⁽⁶⁸⁾, por posible coagulopatía. En las mujeres se observa retraso del desarrollo puberal, en relación con hipogonadismo hipogonadotrófico^(44,70,71), aunque en otras es normal⁽⁷²⁾; algunas carecen de ovarios. Los varones tienen un desarrollo sexual normal, si bien algunos presentan disminución del volumen testicular. Otras alteraciones endocrinológicas incluyen hiperprolactinemia y resistencia a la insulina⁽⁴⁴⁾.

La CDG Ib (deficiencia de *fosfomanosa isomerasa*) se ha descrito en alrededor de 20 pacientes y cursa con manifestaciones digestivas (vómitos, enteropatía pierde proteínas), hipoglucemia, fibrosis hepática, coagulopatía y fallo del crecimiento.

El subtipo Ic (déficit de *glucosiltransferasa I*) es la segunda forma más frecuente con unos 30 pacientes conocidos. Destaca por manifestaciones neurológicas: retraso del desarrollo, hipotonía y epilepsia, pero sin los hallazgos característicos del tipo Ia (mamas invertidas, distribución anormal de la grasa o la hipoplasia cerebelosa) y tienen mejor pronóstico neurológico; el patrón de la transferrina sérica es similar en ambos tipos⁽⁷⁶⁾.

Los subtipos Id, Ie, If, Ig, Ih, Ii, Ij, Ik, Il (la proteína defectuosa se detalla en la tabla I) cursan con una clínica en la que predominan las manifestaciones neurológicas.

Otros fenotipos clínicos de gran interés se han descrito recientemente en pacientes con una alteración combinada en múltiples vías de la glicosilación. El síndrome de cutis laxa autosómica recesiva tipo II o *Wrinkled skin syndrome* está causado por un defecto en la subunidad V-ATPase (ATP6V0A2)⁽⁷⁷⁾ (*Morava y col 2009*). Asimismo, un elevado número de pacientes CDG-Ix con ataxia, dismorfias, colobomas (en iris, retina o nervio óptico) e ictiosis (síndrome oculo-cerebro-cutáneo) presentan defectos enzimáticos en la vía de síntesis del dolicol, lípido de anclaje para los glicanos en la vía de glicosilación de las proteínas (*Morava et al. 2010*)⁽⁷⁸⁾.

BIBLIOGRAFÍA

- De Lonlay P, Seta N, Barrot S, Chabrol B, Drouin V, Gabriel BM, et al. A broad spectrum of clinical presentations in congenital disorders of glycosylation I: a series of 26 cases. *J Med Genet.* 2001; 38: 14-19.
- Grünwald S. Congenital disorders of glycosylation: rapidly enlarging group of (neuro) metabolic disorders. *Early Hum Dev.* 2007; 83: 825-30.
- Martínez DI, Palomares AL, Sánchez FD, Mollicone R, Ibarra GI. Trastornos de la glicosilación: abordaje clínico y de laboratorio. *Acta Pediatr Mex* 2008; 29: 78-88.
- Jaeken J, Hennet T, Matthijs G, Freeze HH. CDG nomenclature: Time for change! *Biochimica et Biophysica Acta.* 2009; 1792: 825-826.
- Norman RM. Primary degeneration of the granular layer of the cerebellum: an unusual form of familial cerebellar atrophy occurring in early life. *Brain.* 1940; 63: 365-379.
- Jaeken J, Vanderschueren-Lodeweyckx M, Casaer P, Snoeck L, Corbeel L, Eggermont E, et al. Familial psychomotor retardation with markedly fluctuating serum proteins, FSH and GH levels, partial TBG deficiency, increased serum arylsulphatase A and increased CDF protein: a new syndrome? *Pediatr Res.* 1980; 14: 179.
- Kristiansson B, Andersson M, Tonnby B, Hagberg B. Disialotransferrin developmental deficiency syndrome. *Arch Dis Child.* 1989; 64: 71-76.
- Jaeken J, Casaer P. Carbohydrate-deficient glycoconjugate (CDG) syndromes: a new chapter of neuropaediatrics. *Eur J Paediatr Neurol.* 1997; 1: 61-66.
- Jaeken J. Komrower Lecture. Congenital disorders of glycosylation (CDG): it's all in it!. *J Inher Metab Dis.* 2003; 26: 99-118
- Marquardt T, Denecke J. Congenital disorders of glycosylation: review of their molecular bases, clinical presentations and specific therapies. *Eur J Pediatr.* 2003; 162: 359-379.
- Jaeken J, Carchon H. Congenital disorders of glycosylation: a booming chapter of pediatrics. *Curr Opin Pediatr.* 2004; 16: 434-439.
- Dupré T, Lavieu G, Moore S, Seta N. Inherited disorders of protein glycosylation. *Med Sci.* 2004; 20: 331-338.
- Freeze HH. Genetic defects in the human glycome. *Nt Rev Genet.* 2006; 7: 537-551.
- Jaeken J, Matthijs G. Congenital disorders of glycosylation: a rapidly expanding disease family. *Annu Rev Genom Human Genet.* 2007; 8: 261-278.
- Jaeken J, Schachter H, Carchon H, De Cock P, Coddeville B, Spick G. Carbohydrate deficient glycoprotein syndrome type II: a deficiency in a Golgi localised N-cetylglucosaminyltransferase II. *Arch Dis Child.* 1994; 71: 123-127.
- Pérez-Cerdá C, Ugarte M. Defectos congénitos de la glicosilación. Diagnóstico y tratamiento. *Rev Neurol.* 2006; 43(supl 1): S145-S156.
- Jaeken J, Carchon H. Congenital disorders of glycosylation: the rapidly growing tip of the iceberg. *Curr Opin Neurol.* 2001; 14: 811-5.
- Jaeken J, Matthijs G. Congenital disorders of glycosylation. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2001; 2: 129-151.
- Etzioni A, Tonetti M. Leukocyte adhesion deficiency II: from A to almost Z. *Immunol Rev.* 2000; 178: 138-147.
- Wopereis S, Morava E, Grünwald S, Adamowicz M, Huijben KMLC, Lefeber DJ, et al. Patients with unsolved congenital disorders of glycosylation type II can be subdivided in six distinct biochemical groups. *Glycobiology.* 2005a; 15: 1312-1319.
- Martínez DI, Dupré T, Piller V, Piller F, Candelier JJ, Trichet C, et al. Genetic complementation reveals a novel congenital disorder

- of glycosylation type II, due to inactivation of the Golgi CMP-sialic acid transporter. *Blood*. 2005; 105: 2671-2676.
22. Tan J, Dunn J, Jaeken J, Schachter H. Mutations in the MGAT2 gene controlling complex N-glycan synthesis cause carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type II, an autosomal recessive disease with defective brain development. *Am J Hum Genet*. 1996; 59: 810-817.
 23. Marquardt T, Luhn K, Srikrishna G, Freeze HH, Harms E, Vestweber D. Correction of leukocyte adhesion deficiency type II with oral fucose. *Blood*. 1999; 94: 3976-3985.
 24. Hansske B, Thiel C, Lubke T, Hasilik M, Honning S, Peters V, et al. Deficiency of UDP-galactose: N-acetylglucosamine β -1,4-galactosyltransferase I causes the congenital disorder of glycosylation type II. *J Clin Invest*. 2002; 109: 725-733.
 25. Martinsson T, Bjursell C, Stibler H, Kristiansson B, Skovby F, Jaeken J, et al. Linkage of a locus for carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type I (CDG1) to chromosome 16p, and linkage disequilibrium to microsatellite marker D16S406. *Hum Mol Genet*. 1994; 3: 2037-3042.
 26. Matthijs G, Schollen E, Pardon E, Veiga-Da-Cunha M, Jaeken J, Cassiman JJ, Van Schaftingen E. Mutations in PMM2, a phosphomannomutase gene on chromosome 16p13, in carbohydrate-deficient glycoprotein type I syndrome (Jaeken syndrome). *Nature Genet*. 1997; 16: 88-92.
 27. Matthijs G, Legius E, Schollen, Vandenberg P, Jaeken J, Barone R, et al. Evidence for genetic heterogeneity in the carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type I (CDG1). *Genomics*. 1996; 35: 597-599.
 28. Jaeken J, Matthijs G, Barone R, Carchon H. Syndrome of the month. Carbohydrate deficient glycoprotein (CDG) syndrome type I. *J Med Genet*. 1997; 34: 73-76.
 29. Mizugishi K, Yamanaka K, Kuwajima K, Yuasa I, Shigemoto K, Kondo I. Missense mutations in the phosphomannomutase 2 gene of two Japanese siblings with carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type I. *Brain Dev*. 1999; 21: 223-228.
 30. Westphal V, Peterson S, Patterson M, Tournay A, Blumenthal A, Treacy E, et al. Functional significance of PMM2 mutations in mildly affected patients with congenital disorders of glycosylation Ia. *Genet Med*. 2001; 3: 393-398.
 31. Erlandson A, Bjursell C, Stibler H, Kristiansson B, Wahlstrom J, Martinsson T. Scandinavian CDG-Ia patients: genotype/phenotype correlation and geographic origin of founder mutations. *Hum Genet*. 2001; 108: 359-367.
 32. Matthijs G, Schollen E, Heykants L, Grunewald S. Phosphomannomutase deficiency: the molecular basis of the classical Jaeken syndrome (CDGS type Ia). *Mol Genet Metab*. 1999; 68: 220-226.
 33. Tayebi N, Andrews DQ, Park JK, Orvisky E, McReynolds J, Sidransky E, et al. A deletion-insertion mutation in the phosphomannomutase 2 gene in an African American patient with congenital disorders of glycosylation-Ia. *Am J Med Genet*. 2002; 108: 241-246.
 34. Kjaergaard S, Schwartz M, Skoby F. Congenital disorder of glycosylation type Ia (CDG-Ia): phenotypic spectrum of the R141H/F119L genotype. *Arch Dis Child*. 2001; 85: 236-239.
 35. Pérez-Cerdá C, Ugarte M. Defectos congénitos de la glicosilación. Diagnóstico y tratamiento. *Rev Neurol*. 2006; 43(Supl 1): S145-S156.
 36. Niehues R, Hasilik M, Alton G, Körner C, Schiebe-Sukumar M, Koch HG, et al. Carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type Ib Phosphomannose isomerase deficiency and mannose therapy. *J Clin Invest*. 1998; 101: 1414-1420.
 37. Grunewald S. The clinical spectrum of phosphomannomutase 2 deficiency (CDG-Ia). *Biochim Biophys Acta*. 2009; 1792: 827-834.
 38. Jaeken J, Artigas J, Barone R, Fiumara A, de Koning TJ, Poll-The BT et al. Phosphomannomutase deficiency is the main cause of carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome with type I isoelectrofocusing pattern of serum sialotransferrins. *J Inher Metab Dis*. 1997; 20: 447-449.
 39. Veneselli E, Biancheri R, Di Rocco M, Tortorelli S. Neurophysiological findings in a case of carbohydrate-deficient glycoprotein (CDG) syndrome type 1 with phosphomannomutase deficiency. *Eur J Paediatr Neurol*. 1998; 2: 239-244.
 40. Stibler H, Blennow G, Kristiansson B, Lindehammer H, Hagberg B. Carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome: clinical expression in adults with a new metabolic disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994; 57: 552-556.
 41. Gordon N. Carbohydrate-deficient glycoprotein syndromes. *Postgrad Med J*. 2000; 76: 145-149.
 42. Krasnewich D, Gahl WA. Carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome. *Adv Pediatr*. 1997; 44: 109-140.
 43. Enns GM, Steiner RD, Buist N, Cowan C, Lepping KA, McCracken MF, et al. Clinical and molecular features of congenital disorder of glycosylation in patients with type I sialotransferrin pattern and diverse ethnic origins. *J Pediatr*. 2002; 141: 695-700.
 44. Miller BS, Freeze HH. New disorders in carbohydrate metabolism: congenital disorders of glycosylation and their impact on the endocrine system. *Rev Endocr Metab Disord*. 2003; 4: 103-113.
 45. Kjaergaard S, Muller J, Skovby F. Prepubertal growth in congenital disorder of glycosylation type Ia (CDG-Ia). *Arc Dis Child*. 2002; 87: 324-327.
 46. Van der Knaap MS, Wevers RA, Monnens L, Jakobs C, Jaeken J, Wijk JA. van Congenital nephrotic syndrome: a novel phenotype of type I carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome. *J Inher Metab Dis*. 1996; 19: 787-791.
 47. De Koning TJ, Toet M, Dorland L, de Vries LS, van den Berg IE, Duran M, et al. Recurrent nonimmune hydrops fetalis associated with carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome. *J Inher Metab Dis*. 1998; 21: 681-682.
 48. Noelle V, Knuepfer M, Pulzer F, Schuster W, Matthijs G, Vogtman. Unusual presentation of congenital disorder of glycosylation type Ia: congenital persistent thrombocytopenia, hypertrophic cardiomyopathy and hydrops-like aspect due marked peripheral oedema. *Eur J Pediatr*. 2005; 164: 223-226.
 49. McKenzie FA, Fietz M, Fletcher J, Smith RLL, Wright IMR, Jaeken J. A previously undescribed form of congenital disorder of glycosylation with variable presentation in siblings: early fetal loss with hydrops fetalis, and infant death with hypoproteinemia. *Am J Med Genet A*. 2007; 143: 2029-2034.

50. Van de Kamp JM, Lefeber DJ, Ruitjer GJ, Steggorda SJ, den Hollander NS, Willem SM, et al. Congenital disorder of glycosylation type Ia presenting with hydrops fetalis. *J Med Genet.* 2007; 44: 277-280.
51. Kristiansson B, Stibler H, Conradi N, Eriksson BO, Ryd W. The heart and pericardial effusions in CDGS-I (carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type I). *J Inheret Meritab Dis.* 1998; 21: 112-124.
52. Marquardt T, Hulskamp G, Gehrman J, Debus V, Harms E, Kehl HG. Severe transient myocardial ischaemia caused by hypertrophic cardiomyopathy in a patient with congenital disorder of glycosylation type Ia. *Eur J Pediatr.* 2002; 161: 524-527.
53. Schade van Westrum S, Nederkoorn P, Schuurman RP, Vulsmat T, Duran M, Poll-The BT. Skeletal dysplasia and myelopathy in congenital disorder of glycosylation type IA. *J Pediatr.* 2006; 148: 115-117.
54. Hertz-Pannier L, Dechaux M, Sinico M, Emond S, Cormier-Daire V, Saudubray JM, et al. Congenital disorders of glycosylation type I: a rare but new cause of hyperechoic kidneys in infants and children due to early microcystic changes. *Pediatr Radiol.* 2006; 36: 108-114.
55. Grünewald S, Matthijs G, Jaeken J. Congenital disorders of glycosylation: a review. *Pediatr Res.* 2002; 52: 618-624.
56. Leonard J, Grünewald S, Clayton P. Diversity of congenital disorders of glycosylation. *Lancet.* 2001; 357: 1382-1383.
57. Blank C, Smith L, Hammer D, Fehrenbach M, DeLisser H, Perez E, et al. Recurrent infections and immunological dysfunction in congenital disorder of glycosylation type Ia (CDG Ia). *J Inheret Meritab Dis.* 2006; 29: 592 (short report).
58. Fiumara A, Barone R, Buttitta P, Di Pietro M, Scuderi A, Nigro F, et al. Carbohydrate deficient glycoprotein syndrome type I: ophthalmic aspects in four Sicilian patients. *Br J Ophthalmol* 1994; 78: 845-846.
59. Jensen H, Kjaergaard S, Klie F, Moller HU. Ophthalmic manifestations of congenital disorder of glycosylation type Ia. *Ophthalmic Genet.* 2003; 24: 181-88.
60. Stark KL, Gibson JB, Hertle RW, Brodsky MC. Ocular motor signs in an infant with carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type Ia. *Am J Ophthalmol.* 2000; 130: 533-535.
61. Barone R, Pavone L, Fiumara A, Bianchini R, Jaeken J. Developmental patterns and neuropsychological assessment in patients with carbohydrate-deficient glycoconjugate syndrome type IA (phosphomannomutase deficiency). *Brain Dev.* 1999; 21: 260-263.
62. Schoffer K, O'Sullivan J, McGill J. Congenital disorder of glycosylation type Ia presenting as early-onset cerebellar ataxia in an adult. *Movement Disorders.* 2006; 6: 869-872.
63. Pérez-Dueñas B, García-Cazorla A, Pineda M, Poo P, Campistol J, Cusí V, et al. Long-term evolution of eight Spanish patients with CDH type Ia: Typical and atypical manifestations. *Eur J Paediatr Neurol.* 2009; 13: 444-451.
64. Norborg C, Hagberg B, Kristiansson B. Sural nerve pathology in the carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome. *Acta Paediatr Scand.* 1991; 375(suppl): 39-49.
65. Coman D, McGill J, McDonald R, Morris D, Klingberg S, Jaeken J, et al. Congenital disorder of glycosylation type Ia: three siblings with a mild neurological phenotype. *J Clin Neurosci.* 2007; 14: 668-672.
66. Mader I, Döbler-Neumann M, Küker W, Stibler H, Krägelh-Mann I. Congenital disorder of glycosylation type Ia: benign clinical course in a new genetic variant. *Child's Nerv Syst.* 2002; 18: 77-80.
67. Westphal V, Enn GM, McCracken MF, Freeze HH. Functional analysis of novel mutations in a congenital disorder of glycosylation Ia patient with mixed Asian ancestry. *Mol Genet Metab.* 2001; 73: 71-76.
68. Krasnewich D, O'Brien, Sparks S. Clinical features in adults with congenital disorders of glycosylation type Ia (CDG-Ia). *Am J Med Genet.* 2007; 145: 302-306.
69. Barone R, Sturiale L, Fiumara A, Uziel G, Garozzo D, Jaeken J. Borderline mental development in a congenital disorder of glycosylation (CDG) type Ia patient with multisystemic involvement (intermediate phenotype). *J Inheret Meritab Dis.* 2007; 30: 107 (short report).
70. De Zegher F, Jaeken J. Endocrinology of the carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type I from birth through adolescence. *Pediatr Res.* 1995; 37: 395-401.
71. Kristiansson B, Stibler H, Wide L. Gonadal function and glycoprotein hormones in the carbohydrate-deficient glycoprotein (CDG) syndrome. *Acta Paediatr.* 1995; 84: 655-660.
72. Pineda M, Pavía C, Vilaseca MA, Ferrer I, Temudo T, Chavas A, et al. Normal pubertal development in a female with carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome. *Arch Dis Child.* 1996; 74: 242-243.
73. Pascual-Castroviejo I. Congenital disorders of glycosylation syndromes. *Dev Med Child Neurol.* 2002; 44: 357-358.
74. Pascual-Castroviejo I, Pascual-Pascual SI, Martínez V, Maties M. Atrofia cerebelosa de Norman-Jaeken. *Neurología.* 2006; 21: 256-257.
75. Castro-Gago M, Gómez-Lado C, Eiris-Puñal J. Ataxia cerebelosa de Norman-Jaeken. Otros dos pacientes españoles. *Rev Neurol.* 2006; 43: 573.
76. Grünewald S, Imbach T, Huijben K, Rubio-Gozalbo ME, Verrips A, de Klerk JB et al. Clinical and biochemical characteristics of congenital disorder of glycosylation type Ic, the first recognized endoplasmic reticulum defect in N-glycan synthesis. *Ann Neurol.* 2000; 47: 776-781.
77. Morava E, Guillard M, Lefeber DJ, Wevers RA. Autosomal recessive cutis laxa syndrome revisited. *Eur J Human Genetics.* 2009; 17: 1099-1110.
78. Morava E, Wevers RA, Cantagrel V, Hoefsloot LH, Al Gazali L, et al. A novel cerebello-ocular syndrome with abnormal glycosylation due to abnormalities in dolichol metabolism. *Brain.* 2010; 133: 3210-20.

Revisión

Diagnóstico y tratamiento de los trastornos congénitos de la glicosilación de las proteínas

N. HIGUERA, S. VÁZQUEZ, R. PALENCIA

Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina. Valladolid.

RESUMEN

Objetivo. Se realiza una revisión actualizada de los procedimientos diagnósticos y del tratamiento de los trastornos congénitos de la glicosilación de las proteínas.

Desarrollo. Con la revisión de la literatura referente a estas enfermedades, se detallan los datos clínicos que permiten realizar una sospecha fundada, destacando los hallazgos de laboratorio, tanto los referentes a las isoformas de la transferrina (se encuentra un aumento de la disialotransferrina y de la asialotransferrina y un descenso de la tetrasialotransferrina), los enzimáticos específicos –deficiencia de fosfomanonomutasa–, así como las pruebas hepáticas (elevación de transaminasas) y de coagulación (descenso de los factores) y los aspectos radiológicos (atrofia del cerebelo y del tronco cerebral, con normalidad de estructuras supratentoriales). Además, se refieren las situaciones clínicas con las que hay que realizar un diagnóstico diferencial y se comentan los aspectos terapéuticos, destacando que sólo dos trastornos: CDG-Ib (manosa oral) y CDG IIc (mucosa) tienen un tratamiento etiopatogénico eficaz.

Conclusiones. En los pacientes con sospecha clínica de esta patología, la determinación de la transferrina es el primer paso para su diagnóstico, completándose con la demostración de la deficiencia enzimática, para confirmar mediante el análisis de las mutaciones del gen PMM2. En la actualidad no se dispone de un tratamiento para la forma CDG-Ia, la variante más frecuente.

Palabras clave: Defectos congénitos de la glicosilación; Deficiencia en carbohidratos; Diagnóstico y tratamiento.

ABSTRACT

Objective. An up-dated review is made of the diagnostic procedures and treatment of congenital disorders of glycosylation of proteins.

Development. With the review of the literature regarding these diseases, details are given of the clinical data that make it possible to perform a well-founded suspicion, stressing the laboratory findings, both those regarding the transferrin isoforms (an increase is found in the disialotransferrin and asialotransferrin and decrease of the tetrasialotransferrin), specific enzymes - deficiency of the enzyme phosphomanomutase and hepatic (transaminase elevation) and coagulation (decrease of the factors) tests and radiological features (cerebellum and brainstem atrophy with normality of supratentorial structures). Furthermore, the clinical situations needed to make a differential diagnosis are mentioned and the therapeutic aspects are discussed, it standing out that only two disorders: CDG-Ib (oral manose) and CDG IIc (mucose) have an effective etiopathogenic treatment.

Conclusions. In patients with clinical suspicion of this condition, determination of transferrin is the first step for its diagnosis, completing it with the demonstration of the enzyme deficiency, to confirm the mutations of the PMM2 gene through the analysis. Currently, there is no treatment available for the CDG-Ia form, this being the most frequent variant.

Key words: Congenital defects of glycosylation; Carbohydrate deficiency; Diagnosis and treatment.

Correspondencia: N. Higuera. Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina. Avda Ramón y Cajal 7. 47005 Valladolid.
Correo electrónico: nuriahiguera@ya.com

© 2011 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.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se sospecha por las manifestaciones clínicas (Tabla I) y se confirma con las pruebas de laboratorio. Diversas proteínas muestran una concentración o una actividad enzimática anormal en el suero, con distribución patológica en la isoelectrofocalización (*isoelectric focusing -IEF-*) debido a su anormal glicosilación. Su estudio –la transferrina es la más habitualmente empleada– es la base para el diagnóstico de esta patología^(1,2).

Una molécula de transferrina tiene unidas dos cadenas bi, tri o tetraantenarias de glicanos, cada una con dos, tres o cuatro residuos de ácido siálico, de manera que la isoforma mayoritaria en suero es la tetrasialotransferrina –transferrina con dos cadenas biantenarias con cuatro residuos de ácido siálico (dos cada una)–. Las isoformas con menos residuos de ácido siálico son asialotransferrina (ningún ácido siálico), monotransferrina (uno) y disialotransferrina (dos); la suma de todas ellas constituye la denominada transferrina deficiente en carbohidratos (CDT). Cuando existe un defecto en la N-glicosilación de proteínas se altera la incorporación de ácido siálico a las cadenas de glicanos de la transferrina y se produce un aumento de las formas de transferrina con menos residuos de ácido siálico (asialo y disialotransferrina), cuya determinación se utiliza para la detección de CDG en pacientes con manifestaciones clínicas compatibles. En el caso CDG-I el patrón de la transferrina sérica, con la isoelectrofocalización y posterior inmunofijación, permite ver el aumento de la disialotransferrina y de la asialotransferrina con descenso de la tetrasialotransferrina (que predomina en la electroforesis normal)⁽³⁾. En los CDG-II se detecta un descenso de la tetrasialotransferrina junto con un incremento de todas las formas hipoglicosiladas, incluidas la trisialotransferrinas y/o monosialotransferrinas.

Algunos autores^(4,5) cuestionan la validez de la determinación de las isoformas de la transferrina para el diagnóstico de estas situaciones en pacientes menores de tres semanas. Por otra parte, hay pacientes con diagnóstico clínico de CDG-Ia y deficiencia de *fosfomanonomutasa* que tienen glicosilación normal de la transferrina^(6,7); en estos casos es preciso realizar determinaciones de otras proteínas glicosiladas: α_1 -antitripsina, haptoglobina, hexosaminidasa, α_1 -antiquimiotripsina, proteínas C y S o transaminasas. Finalmente, en casos muy seleccionados con una elevada sospecha clínica y un patrón de sialotransferrinas normal, es conveniente el estudio enzimático y/o molecular del defecto supuestamente responsable.

Los factores de la coagulación están disminuidos⁽⁸⁾ y el D-dímero elevado. En los defectos CDG se produce una

TABLA I. DATOS DE SOSPECHA CLÍNICA DEL TRASTORNO DE LA GLICOSILACIÓN TIPO Ia (CDG-Ia).

A. Niños

Presencia de retraso madurativo e hipotonía junto a alguno de los siguientes hallazgos:

- Fallo del crecimiento
- Disfunción hepática (transaminasas elevadas)
- Trastorno de la coagulación con bajas concentraciones séricas de los factores IX y XI, antitrombina, proteína C y/o proteína S.
- Hipotiroidismo, hipogonadismo
- Estrabismo
- Derrame pericárdico
- Distribución anómala de la grasa subcutánea, incluyendo aumento del depósito graso suprapúbico, hoyuelos cutáneos, mamilas invertidas.
- Convulsiones
- Episodios símilo-accidentes vasculares
- Escoliosis
- Hipoplasia/atrofia cerebelosa

B. Adolescentes y adultos

Debe de considerarse este diagnóstico cuando exista historia sugestiva y alguna de las siguientes manifestaciones:

- Disfunción cerebelosa (ataxia, disartria, dismetría)
 - Afectación cognitiva no progresiva
 - Episodios símilo-accidentes vasculares
 - Neuropatía periférica con o sin atrofia muscular
 - Ausencia de pubertad en mujeres, testes pequeños en varones
 - Retinitis pigmentaria
 - Escoliosis progresiva
 - Contracturas articulares
-

deficiencia combinada de factores pro-trombóticos (factor IX y XI) y antitrombóticos (proteína C y S y antitrombina III), lo cual explica que pueden producirse tanto fenómenos trombo-embólicos como sangrados. Estos defectos de la coagulación pueden contribuir a los episodios símilo-accidentes vasculares en la CDG tipo I⁽⁹⁾. Las enzimas hepáticas (elevadas) y los factores de la coagulación se suelen normalizar en los primeros años⁽¹⁰⁾. Algunos pacientes tienen niveles bajos de de IGF-I (*insulina-like growth factor-I*), lo que puede ser responsable del fallo del crecimiento de estos pacientes.

Los niveles séricos de cobre, hierro, zinc, colesterol, cortisol, tiroxina y triiodotironina están disminuidos. En los pacientes con CDG Ia las enzimas lisosomales están alteradas con incremento de la actividad de β -glucuronidasa,

β-hexosaminidasa, *β-galactosidasa* y *aril-sulfatasa A*, en tanto está reducida la actividad de varias enzimas en los leucocitos, particularmente la *α-fucosidasa*, *β-glucuronidasa* y *α-mannosidasa*⁽¹¹⁾.

Ante un patrón alterado de sialotransferrinas tipo 1, el siguiente paso es el estudio enzimático de *fosfomanomutasa* (PMM) y *fosfomanoisomerasa* (PMI). En los pacientes con la forma clásica de CDG-Ia la actividad de la enzima PMM en leucocitos, fibroblastos y tejido hepático es del 0-10% de la normal^(3,12). Sin embargo se han descrito pacientes con actividades enzimáticas residuales de PMM en el rango de portadores, por lo cual el estudio molecular del gen *PMM* es fundamental para la confirmación diagnóstica. En pacientes con patrón tipo 1 y actividades enzimáticas de PMM e PMI normales, es importante el análisis de dolicoles en suero.

En pacientes con patrón de sialotransferrinas tipo 2 el siguiente paso en el algoritmo diagnóstico es la determinación de otras proteínas glicosiladas en suero, como la apoC III.

Es importante destacar que los defectos aislados de la O-glicosilación no tienen un marcador bioquímico en suero que permita su diagnóstico. Así, por ejemplo, el diagnóstico de las distrofias musculares congénitas causadas por defectos en la glicosilación del alfa-distroglicano requieren de estudios histológicos de fibras musculares y posteriormente de estudios moleculares.

La genética molecular mediante el análisis de las mutaciones del gen *PMM2* en pacientes con CDG Ia permite completar el estudio. En pacientes con la alteración enzimática demostrada, la tasa de mutación en el gen *PMM2* es del 100%; la mutación R141H es la más frecuente, se muestra en el estado heterocigoto en aproximadamente el 40% y no se detecta nunca en homocigotos. La mutación F119L se encuentra con frecuencia en el norte de Europa (43% de los alelos daneses). Por otro lado, los cambios V44A y D65Y se han identificado sólo en pacientes de la Península Ibérica y Latinoamérica⁽⁴²⁾ (describir las mutaciones solo con una nomenclatura, bien por nucleótidos bien por cambios de aminoácidos pero no mezclarlas).

La resonancia magnética cerebral^(14,18-22) muestra en la CDG Ia una atrofia-hipoplasia del cerebelo, aislada o en combinación con hipoplasia del tronco cerebral. El defecto de formación de la fosa posterior –a veces ha sido erróneamente interpretada como una malformación de Dandy-Walker–⁽²³⁾. Las estructuras supratentoriales pueden ser normales o bien presentar signos de atrofia y anomalías en la mielinización.

El estudio histológico^(13,14) evidencia una atrofia de cerebelo o atrofia olivo-ponto-cerebeloso^(15,16). El cerebro y la

médula no muestran alteraciones significativas. Otros hallazgos histopatológicos son: quistes renales⁽¹⁷⁾, fibrosis hepática con esteatosis y depósito de glucógeno, fibrosis de testículos y miocardiopatía hipertrófica⁽⁴⁾.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Se debe sospechar un CDG en todo niño con un cuadro de ataxia recesiva en particular si asocia retraso psicomotor, hipotonía y epilepsia, junto con alteraciones hepáticas o de la coagulación, así como en casos de hipoplasia cerebelosa u olivo pontocerebelosa neonatal. En pacientes con alta sospecha clínica es recomendable determinar la tasa de *fosfomanomutasa* cuando la transferrina es normal o no concluyente⁽²⁵⁾.

Algunos pacientes han sido catalogados como síndrome de Joubert, lipodistrofia, síndrome de Smith-Lemli-Opitz o de Marfan. Otras situaciones necesarias de diferenciar incluyen miopatías congénitas, enfermedades mitocondriales y peroxisomales.

PRONÓSTICO

El cuadro de ataxia y retraso mental tiene un curso clínico estático, en tanto que la retinopatía y polineuropatía son progresivas⁽²⁶⁾. La evolución a largo plazo indica que la CDG-Ia es una entidad estable después de las primeras décadas, lo que puede permitir una aceptable calidad de vida.

TRATAMIENTO

En la actualidad sólo dos trastornos de CDG tienen un tratamiento etiopatogénico eficaz: CDG-Ib y CDG-IIc. En los pacientes con CDG-Ib es útil la administración de manosa oral a dosis de 350-750 mg/kg/día, lo que permite sortear el paso enzimático deficiente: conversión de la fructosa-6-P-en manosa-6-P⁽²⁷⁾. En el trastorno tipo Ia, pese a algunas publicaciones esperanzadoras⁽²⁸⁾, otras contradicen su utilidad⁽²⁹⁾.

En el CDG-IIc (síndrome de adhesión leucocitaria), con defecto en el transporte de gdp-fructosa al aparato de Golgi, los resultados del tratamiento con fucosa oral (490 mg/kg/día) son controvertidos^(30,31).

Además se realizará un tratamiento sintomático: el retraso en el desarrollo requiere la práctica de fisioterapia –junto a medidas ortopédicas– y terapia ocupacional, así como logopedia; los niños recibirán nutrición que les aporte las

calorías necesarias (toleran bien todos los principios inmediatos), con administración –oral, sonda nasogástrica, incluso por gastrostomía– según sus posibilidades, manteniendo la rehabilitación de la disfunción oral para pasar a alimentación por boca en cuanto sea posible. En caso de vómitos o reflujo gastroesofágico se adoptarán medidas de tratamiento postural o antiácidos; los problemas visuales o endocrinológicos requieren el correspondiente control. Los trastornos de la coagulación pueden requerir una especial atención –con necesidad de corregir los factores deficientes– en caso de una intervención quirúrgica.

PREVENCIÓN

El trastorno tipo Ia tiene herencia autosómica recesiva. Los padres del probando son heterocigotos de manera obligada y cada uno porta un alelo con la mutación; los hermanos tienen un riesgo teórico de ser afectados del 25%, el 50% son portadores asintomáticos y el 25% no afectados ni portadores. No se ha descrito que un enfermo haya tenido hijos.

El diagnóstico de portadores sólo es posible mediante el estudio genético (no es útil ni el patrón de transferrina fetal ni la determinación del enzima PMM en amniocitos o trofoblastos); los portadores son heterocigotos y no corren el riesgo de sufrir la enfermedad. En los embarazos de riesgo puede efectuarse el diagnóstico prenatal identificando la mutación en el gen PMM2 mediante el análisis del ADN de células fetales obtenidas por amniocentesis –realizada entre la 15-18 semana de gestación–, o por biopsia de las vellosidades coriónicas –se efectúa hacia la 12 semana de gestación–; también es posible realizar el diagnóstico genético preimplantacional que, como para el prenatal, requiere la previa identificación de la mutación responsable de la enfermedad en esa familia.

TRASTORNOS DE LA O-GLICOSILACIÓN

En 1999 se describió la variante progeroide del síndrome de Ehlers-Danlos, el primer trastorno de la O-glicosilación de las proteínas; se origina por una deficiencia de la enzima β -1,4-galactosiltransferasa 7⁽³²⁾ que afecta a la síntesis de O-xilosilglicanos o glucosaminoglicanos. Con posterioridad se demostró que la exóstosis múltiple, enfermedad que cursa con múltiples tumores del cartílago, se origina por una deficiencia de *heparan sulfato copolimera*, en relación con un defecto del complejo EXT1/EXT2 de Golgi; esta

entidad es el único trastorno de la glicosilación de las proteínas que tiene una herencia autosómica dominante⁽³³⁾.

Otros defectos de la O-glicosilación se relacionan con la O-manosilglicosilación por deficiencia de glicosil transferasas, responsables de varios tipos de distrofia muscular congénita⁽³⁴⁾. Además, los defectos de la O-glicosilación pueden afectar a los glicanos tipo mucina y originan la calcinosis tumoral familiar, caracterizada por el acúmulo de calcio en los tejidos; en ella se han identificado mutaciones en el gen GALNT3 que codifica la enzima *N-acetil-galactosaminiltransferasa 3*⁽³⁵⁾.

TRASTORNOS COMBINADOS DE LA N Y LA O-GLICOSILACIÓN

Algunos pacientes presentan una alteración tanto de la N- como de la O-glicosilación, como ha sucedido en casos previamente considerados CDG II; en ellos se han encontrado mutaciones en alguna de las subunidades del complejo COG (complejo oligomérico de Golgi, proteína compuesta por 8 subunidades Cog 1-8) –en concreto en Cog 1 y Cog 7–. Los pacientes con mutación en Cog7 presentaban un cuadro muy grave con hipotonía, dismorfia, ictiosis, convulsiones, infecciones repetidas, visceromegalia, falleciendo en las primeras etapas de la vida⁽³⁶⁾, mientras que los afectados de la mutación en Cog 1 tienen un curso menos severo, con hipotonía, talla baja y retraso psicomotor leve⁽³⁷⁾.

Presentan un patrón de sialotransferrinas tipo 2 y, asimismo, en el de las formas isomorfas de la lipoproteína plasmática ApoC-III, con aumento de la isoforma que no contiene ningún residuo de ácido siálico (ApoC-III₀)⁽³⁸⁾. Similares alteraciones de la transferrina y ApoC III₀ se han encontrado en pacientes con cutis laxa autosómica recesiva tipo II o Wrinkled skin syndrome, retraso psicomotor y convulsiones^(39,40), posteriormente diagnosticados de defectos en la subunidad V-ATPasa (ATP6V0A2) (Morava y cols. 2009)^(43,44).

BIBLIOGRAFÍA

1. Marklova E, Albahri Z. Screening and diagnosis of congenital disorders of glycosylation. *Clinica Chimica Acta*. 2007; 385: 6-20.
2. Sanz-Nebot V, Balaguer E, Benavente F, Neusub C, Barbosa J. Characterization of transferring glycoforms in human serum by CE-ESI-MS. *Electrophoresis*. 2007; 28: 1949-1957.
3. Carchon H, Van Schaftingen E, Matthijs G, Jaeken J. Carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type Ia (phosphomannomutase deficiency). *Biochem Biophys Acta*. 1999; 1455: 155-165.

4. Clayton PT, Winchester BG, Keir G. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy in a neonate with the carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome. *J Inherit Metab Dis.* 1992; 15: 857-861.
5. Stibler H, Skovby F. Failure to diagnose carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome prenatally. *Pediatr Neurol.* 1994; 11: 71.
6. Fletcher JM, Matthijs G, Jaeken J, Van Schaftingen E, Nelson PV. Carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome: beyond the screen. *J Inherit Metab Dis.* 2000; 23: 396-398.
7. Hann SH, Minnich SJ, O'Brien JF. Stabilization of hypoglycolation in a patient with congenital disorder of glycosylation type Ia. *J Inherit Metab Dis.* 2006; 29: 235-237.
8. Stibler H, Holzbach U, Tengborn L, Kristiansson B. Complex functional and structural coagulation abnormalities in the carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type I. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 1996; 7: 118-126.
9. Fiumara A, Barone R, Buttitta P, Musso R, Pavone L, Nigro f, et al. Haemostatic studies in carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type I. *Thomb Haemost.* 1996; 76: 502-504.
10. Arnoux JB, Boddaert N, Valayannopoulos V, Romano S, Bahi-Buisson N, I.Desguerre I, et al. Risk assessment of acute vascular events in congenital disorder of glycosylation type Ia. *Mol Genet Metab.* 2008; 93: 444-449.
11. Barone R, Carchon H, Jansen E, Pavone L, Fiumara A, Bosshard U et al. Lysosomal enzyme activities in serum and leukocytes from patients with carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type A (phosphomannomutase deficiency). *J Inherit Metab Dis.* 1998; 21: 167-172.
12. Van Schaftingen E, Jaeken J. Phosphomannomutase deficiency is a cause of carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type I. *FEBS Lett.* 1995; 377: 318-320.
13. Aronica E, van Kempen AA M W, van der Heide M, Poll-The BT, van Slooten HJ, Troost D et al. Congenital disorder of glycosylation type Ia: a clinicopathological report of a newborn infant with cerebellar pathology. *Acta Neuropathol.* 2005; 109: 433-442.
14. Pascual-Castroviejo I, Pascual-Pascual SI, Quijano-Roy S, Gutiérrez-Molina M, Morales-Bastos MC, Velázquez-Fragua R, Maties M. Ataxia cerebelosa de Norman-Jaeken. Presentación de siete pacientes españoles. *Rev Neurol.* 2006; 42: 723-728.
15. Strimpe P, Maehlen J, Strim EH, Torvik A. Postmortem findings in two patients with the carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome. *Acta Paediatr Scand.* 1991; 375(suppl): 55-62.
16. Bailie N, Hensey O, King MD. Phenotypic variation in carbohydrate-deficient glycoprotein disease (CDG). *Dev Med Child Neurol.* 1998; 40: 15
17. Strom EH, Stromme P, Westvik J, Pedersen SJ. Renal cysts in the carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome. *Pediatr Nephrol.* 1993; 7: 253-255.
18. Wichman A, Frank LM, Kelly TE. Autosomal recessive congenital cerebellar hypoplasia. *Clin Genet.* 1985; 27: 373-382.
19. Mathews KD, Afifi AK, Hanson JW. Autosomal recessive cerebellar hypoplasia. *J Child Neurol.* 1989; 4: 189-192.
20. Blennow G, Jaeken J, Wiklund LM. Neurological findings in the carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome. *Acta Paediatr Scand.* 1991; 375 (Suppl): S14-20.
21. Akaboshi S, Ohno K, Takeshita K. Neuroradiological findings in the carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome. *Neuroradiology.* 1995; 37: 491-495.
22. Antoun H, Villeneuve N, Gelot A, Panisset S, Adamsbaum C. Cerebellar atrophy: an important feature of carbohydrate deficient glycoprotein syndrome type 1. *Pediatr Radiol.* 1999; 29: 194-198.
23. Pavone L, Fiumara A, Barone R, Rizzo R, Buttitta WB, Dobyns WE, et al. Olivopontocerebellar atrophy leading to recognition of carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type I. *J Neurol.* 1996; 243: 700-705.
24. Peters V, Penzien JM, Reiter G, Korner C, Hackler R, Assmann B, et al. Congenital disorder of glycosylation Iid (CGD -Iid) -new entity: clinical presentation with Dandy-Walker malformation and myopathy. *Neuropediaiatrics.* 2002; 33: 27-32.
25. Vermeer S, Kremer HP, Leijten QH, Scheffer H, Matthijs G, Weyers RA, et al. Cerebellar ataxia and congenital disorder of glycosylation Ia (CDG-Ia) with normal routine CDG screening. *J Neurol.* 2007; 254: 1356-1358.
26. Miossec-Chauvet E, Mikaeloff Y, Heron D, Merzoug V, Cormier-Daire V, de Lonlay P et al. Neurological presentation in pediatric patients with congenital disorders of glycosylation type Ia. *Neuropediatrics.* 2003;34: 1-6.
27. Alton G, Kjaergaard S, Etchinson JR, Skovby F, Freeze H. Oral ingestion of mannose elevates levels blood mannose levels: a first step carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type I. *Biochem Mol Med.* 1997; 60: 127-133.
28. Panneerselvam K, Freeze HH. Mannose corrects altered N-glycosylation in carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome fibroblasts. *J Clin Invest.* 1996; 97: 1478-1487.
29. Mayetepek E, Schöder M, Kohlmüller D, Bieger WP, Nützenadel W. Continuous manose infusion in carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type I. *Acta Paediatr.* 1997; 86: 1138-1140.
30. Marquardt T, Brune T, Luhn K, Zimmer KP, Korner C, Fabritz L, et al. Leukocyte adhesion deficiency II syndrome, a generalized defect in fucose metabolism. *J Pediatr.* 1999; 134: 681-688.
31. Etzioni A, Sturla L, Antonellis A, Green ED, Gershoni-Baruch R, Berninson PM, et al. Leukocyte adhesion deficiency (LAD) type II/ carbohydrate deficient glycoprotein (CDG) IIc founder effect and genotype/phenotype correlation. *Am J Med Genet.* 2002; 110: 131-135.
32. Okajima T, Fukumoto S, Furukawa K, Urano T, Furukawa K. Molecular Basis for the Progeroid Variant of Ehlers-Danlos Syndrome identification and characterization of two mutations in galactosyltransferase I gene. *J Biol Chem.* 1999; 274: 28841-28844.
33. Wuyts W, Van Hul W. Molecular basis of multiple exostoses. Mutations in the EXT1and EXT2 genes. *Hum Mutat* 2000; 15: 220-227.
34. Muntori F, Brockington M, Blake DJ, Torelli S, Brown SC. Defective glycosylation in muscular dystrophy. *Lancet.* 2002; 360: 1419-1421.
35. Topaz O, Shurman DL, Bergman R, Indelman M, Ratajczak P, Mizrachi M, et al. Mutations in GALNT3, encoding a protein involved in O-linked glycosylation, cause familial tumoral calcinosis. *Nat Genet.* 2004; 36: 579-581.
36. Wu X, Street RA, Bohorov O, Bakker J, Newell J, Krieger M, et al. Mutation of the COG complex subunit gene COG7 causes a lethal congenital disorder. *Nat Med.* 2004; 10: 518-523.

37. Foulquier F, Vasile E, Schollen E, Callewaert N, Raemaekers T, Quelhas D, et al. Conserved oligomeric Golgi complex subunit 1 deficiency reveals a previously uncharacterized congenital disorder of glycosylation type II. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006; 103: 3764-3769.
38. Wopereis S, Grünewald S, Morava É, Penzien JM, Briones P, García-Silva MT, et al. Apolipoprotein C-III isofocusing in the diagnosis of genetic defects in O-glycan biosynthesis. *Clin Chem*. 2003; 49: 1839-1845.
39. Wopereis S, Morava É, Grünewald S, Mills PB, Winchester BG, Clayton P, Coucke P, Huijben KMLC, Wevers RA. A combined defect in the biosynthesis of N- and O-glycans in patients with cutis laxa and neurological involvement: the biochemical characteristics. *Biochim Biophys Acta*. 2005b; 1741(1-2): 156-164.
40. Morava E, Wopereis S, Coucke P, Gillessen-Kaesbach G, Voit T, Smeitink J, et al. Defective protein glycosylation in patients with cutis laxa syndrome. *Eur J Hum Genet*. 2005; 3: 414-421.
41. Albahri Z, Marklová E, Dúdek P, Hojdíková H, Fiedler Z, Lefeber D et al. CDG: a new case of a combined defect in the biosynthesis of N- and O-glycans. *Eur J Pediatr* 2006; 165: 203-204.
42. Pérez-Cerdá C, Ugarte M. defectos congénitos de la glicosilación. Diagnóstico y tratamiento. *Rev Neurol*. 2006; 43(supl 1): S145-S156.
43. Morava E, Guillard M, Lefeber DJ, Wevers RA. Autosomal Recessive cutis laxa syndrome revisited. *Eur J Human Genetics*. 2009; 17: 1099-1110
44. Morava E, Wevers RA, Cantagrel V, Hoefsloot LH, Al Gazali L, et al. A novel cerebello-ocular syndrome with abnormal glycosylation due to abnormalities in dolichol metabolism. *Brain*. 2010; 133: 3210-20.

Revisión

De la fiebre periódica a los síndromes autoinflamatorios

S. JIMÉNEZ TREVIÑO, E. RAMOS POLO

Unidad de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. Área de Gestión Clínica de Pediatría. Hospital Universitario Central de Asturias.

RESUMEN

En la consulta de Atención Primaria, el pediatra debe enfrentarse con relativa frecuencia con un niño con fiebre recurrente. La mayoría de las veces el diagnóstico es infecciones virales de repetición, pero detrás de este escenario se nos puede ocultar un síndrome autoinflamatorio. Los síndromes autoinflamatorios son un grupo de enfermedades caracterizado por inflamación recurrente o persistente, sin evidencia de etiología infecciosa o autoinmune. El retraso en el diagnóstico de estos cuadros es habitualmente la norma, y algunos de ellos tienen un regular pronóstico a largo plazo debido a la instauración de amiloidosis secundaria. La incidencia es baja, aunque está probablemente subestimada debido a la dificultad en el diagnóstico. Hay un grupo de síndromes autoinflamatorios en los que el síntoma guía es la fiebre periódica o recurrente, acompañada habitualmente de exantema cutáneo, dolor abdominal, artralgias o artritis y linfadenopatías. En esta revisión se describen estos cuadros, explicando de forma práctica cómo sospecharlos, diagnosticarlos y tratarlos.

Palabras clave: Fiebre recurrente; Síndrome febril periódico; Síndromes autoinflamatorios; Síndrome PFAPA.

ABSTRACT

In the primary care consult, the pediatrician must face quite frequently with a child with recurrent fever. Most of the times the diagnosis is recurrent viral infections, but

behind this scenario an autoinflammatory syndrome might be missed. Autoinflammatory syndromes are a group of diseases characterised by recurrent or persistent inflammation, without an evidence of autoimmune or infectious etiology. The delay in the diagnosis in these diseases is important, and some of them have a poor longterm prognosis because of secondary amiloidosis. The incidence is low, but it is probable underestimated because of the difficulty in the diagnosis. There is a group of autoinflammatory syndromes in which the main symptom is periodic or recurrent fever, usually accompanied by skin rash, abdominal pain, arthralgias or arthritis and lymphadenopathy. In this paper we describe these entities, and summarize the way we can suspect, diagnose and treat these syndromes in a practical way.

Key words: Recurrent fever; Periodic fever syndrome; Autoinflammatory syndromes; PFAPA syndrome.

INTRODUCCIÓN

En la consulta del pediatra de Atención Primaria y en las Urgencias de los Hospitales se atienden a una serie de pacientes que se etiquetan de "infecciones de repetición" y que ocultan los llamados "síndromes autoinflamatorios". Antes de llegar al diagnóstico de uno de estos cuadros, habitualmente el paciente pediátrico ha deambulado por varios médicos y ha recibido tratamientos ineficaces con múltiples antibióticos, innecesarios en casi todas las ocasiones.

La primera vez que se menciona un síndrome periódico en la literatura es en 1802, cuando Heberden describía

Correspondencia: Santiago Jiménez Treviño. Área de Gestión Clínica de Pediatría. Hospital Universitario Central de Asturias. C/ Celestino Villamil s/n. 33006 Oviedo
Correo electrónico: principevegeta@hotmail.com

© 2011 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.

a un paciente que padecía un cuadro de ataques recurrentes consistentes en dolor abdominal, dolor torácico y en las extremidades. Desde entonces y hasta la inclusión por Kastner del término “síndromes autoinflamatorios” (SA)⁽¹⁾, gracias a los avances en las bases genéticas y a los mejores conocimientos fisiopatológicos del sistema de la inflamación se van conociendo mejor estos cuadros, y lo que es más importante, con la aparición de la terapia biológica se están viendo resultados alentadores para el control de la inflamación y la evitación de secuelas tan temibles como la amiloidosis.

El objetivo de esta revisión es establecer una guía sobre cómo llegar al diagnóstico de estos cuadros, partiendo de un niño con cuadros de fiebre periódica, caracterizando posteriormente cada uno de los SA con una revisión de las terapias que poseemos para su tratamiento.

¿QUÉ ES UN SÍNDROME FEBRIL PERIÓDICO?

El concepto de fiebre periódica o recurrente, como sucede en la fiebre de origen desconocido, es arbitrario y no existe un acuerdo global. Se define como 3 o más episodios de fiebre de duración variable (desde unos días a varias semanas) en un período de 6 meses, separados por intervalos de tiempo de al menos una semana libres de síntomas. En la definición se excluye la recaída febril de una enfermedad previa conocida⁽²⁾. El diagnóstico diferencial incluye infecciones (bacterias, virus...), neoplasias (cáncer de colon, linfoma...), enfermedades autoinmunes (Still del adulto, enfermedad de Behçet, enfermedad de Crohn...), y los denominados síndromes autoinflamatorios, de los que hablaremos con más detenimiento posteriormente⁽³⁾.

Dentro de la fiebre periódica, es importante definir la regularidad de los episodios febriles:

- Hay algunos cuadros que dan intervalos muy regulares, predecibles, los padres incluso refieren que le va a tocar en un determinado día y suelen acertar. En el diagnóstico diferencial de estos cuadros entran muy pocas entidades, siendo el más frecuente el síndrome PFAPA (acrónimo en inglés de fiebre periódica, aftas, faringitis y adenopatías), que suele recurrir cada 21-28 días. Otros cuadros más raros en este grupo serían la neutropenia cíclica (cada 21-28 días) y la fiebre recurrente producida por *Borrelia* (cada 14-21 días).
- Existen otras entidades en que la fiebre no sigue un patrón tan exacto, pero en ocasiones (no casi siempre) sigue un intervalo regular, como son la fiebre mediterránea familiar (entre 7 y 28 días), el síndrome hiper IgD

TABLA I. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA FIEBRE PERIÓDICA CON INTERVALOS IRREGULARES.

1. De origen infeccioso

- Virus:
 - Infecciones virales de repetición
 - Virus de Epstein-Barr
 - Parvovirus B19
 - Virus herpes simple
 - VIH
- Bacterias:
 - Infecciones bacterianas de repetición/Infección bacteriana oculta (excluir infección del tracto urinario)
 - Fiebre recurrente (*Borrelia*)
 - Meningococemia crónica
 - Absceso dental oculto
 - Brucelosis
 - Yersinia enterocolitica*
 - Micobacterias
- Parásitos:
 - Malaria

2. De causa inflamatoria/inmunológica:

- Enfermedad inflamatoria intestinal (habitualmente la enfermedad de Crohn)
- Artritis idiopática juvenil de inicio sistémico
- Enfermedad de Behçet
- Síndromes autoinflamatorios:
 - Fiebre mediterránea familiar
 - HIDS
 - TRAPS
 - CAPS

3. Neoplasias:

- Linfomas

4. Otras causas:

- Fiebre de etiología desconocida
- Fiebre inducida por fármacos
- Fiebre de origen central
- Fiebre facticia

(cada 14-28 días) y la infección por virus de Epstein-Barr (entre 6 y 8 semanas).

- Cuando el intervalo es irregular o impredecible, el diagnóstico diferencial es ya muy amplio, siendo los cuadros a investigar los relacionados en la tabla I⁽²⁾.

Debemos tener claro que, dentro de todos estos diagnósticos diferenciales, probablemente el más frecuente es la infección vírica de repetición, por lo que inicialmente nuestro diagnóstico será éste.

Existen algunas claves diagnósticas que nos pueden orientar a pensar en estos cuadros:

- La frecuencia de estas infecciones de repetición es mayor de lo normal para la edad del niño (y situación de asistencia al colegio, guardería...).
- Los padres comentan una llamativa periodicidad.
- Los cuadros febriles ocurren también en épocas en las que no hay una alta frecuencia de viriasis en la población (en verano).
- Los estudios microbiológicos que realizamos son repetidamente negativos.

Como veremos posteriormente, algunos de estos cuadros presentan una buena respuesta a los corticoides orales, por lo que una prueba terapéutica con una dosis de 1 mg/kg de prednisolona (Estilsona®) puede ser otro punto clave en la aproximación al diagnóstico de un síndrome febril periódico.

¿QUÉ ES UN SÍNDROME AUTOINFLAMATORIO?

Se denominan síndromes autoinflamatorios a un conjunto de entidades caracterizadas por episodios espontáneos, recurrentes, a veces persistentes, de inflamación sistémica, sin etiología infecciosa, neoplásica o autoinmune⁽⁴⁾. Todas ellas tienen en común una alteración de la inmunidad innata que conlleva una disfunción del sistema inflamatorio, a nivel del inflammasoma⁽⁵⁾. Recientemente han sido incluidos en la clasificación de las inmunodeficiencias primarias (IDP) en las revisiones periódicas del grupo de expertos formado por la *International Union of Immunology Societies* (IUIS)⁽⁶⁾.

En la gran mayoría de estos cuadros, la sintomatología comienza en la edad pediátrica. La manifestación más prevalente es la fiebre recurrente, que se suele acompañar de otros síntomas y signos de inflamación, en especial afectando a la piel, ojos, huesos, articulaciones, aparato digestivo, sistema nervioso central y membranas serosas. Debido a la importancia de la fiebre en el diagnóstico de los SA, en ocasiones también se les denomina síndromes febriles periódicos, aunque no es un sinónimo adecuado ya que la presencia de fiebre no es indispensable en algunos cuadros⁽⁷⁾.

Distinguimos dentro de los SA algunos cuadros de causa genética conocida, en la que se incluyen los síndromes febriles periódicos hereditarios y otros cuadros en los que la clínica articular es la principal del cuadro, como son las artritis granulomatosas pediátricas (síndrome de Blau y sarcoidosis de inicio precoz) y el síndrome de artritis piogénica estéril, pioderma gangrenoso y acné (PAPA). Dentro de

los cuadros sin causa genética conocida está el síndrome PFAPA y la artritis idiopática juvenil sistémica

En esta revisión nos centraremos en los SA que típicamente presentan fiebre periódica o recurrente que nos hace sospechar este tipo de cuadros.

SÍNDROME PFAPA (*Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis, cervical Adenopathy*)

Es sin duda el SA más frecuente y el que encontraremos con relativa frecuencia en la clínica habitual. No se ha encontrado una causa genética para este cuadro, aunque se describen algunos casos con agregación familiar y no es infrecuente que los padres recuerden que ellos mismos de pequeños tuvieron fiebre en numerosas ocasiones⁽⁸⁻¹¹⁾. Descrito por primera vez por Marshall en 1987⁽¹²⁾, se trataba de una cohorte de 12 niños con episodios periódicos de fiebre, malestar general, estomatitis aftosa, faringitis, cefalea y adenopatías cervicales. Se constataba elevación de los reactantes de fase aguda (RFA), pobre respuesta a los antiinflamatorios no esteroideos (AINES), y ya se describía una mejoría clínica significativa de los episodios con prednisona.

Se desconoce su etiopatogenia, aunque debido a los perfiles celulares y citoquímicos durante los ataques se piensa que puede deberse a una anormal respuesta inmune adaptativa a algún agente infeccioso capaz de inducir una rápida activación de las células de la inmunidad innata través de la vía Th1, lo que explicaría su ya conocida respuesta a los corticosteroides^(13,14).

La clínica suele comenzar antes de los 5 años, aunque hay algún caso descrito en pacientes mayores. No parece haber mayor predisposición en ningún grupo étnico, distribución geográfica o género⁽¹⁾. Consiste en los episodios ya descritos anteriormente, con una cadencia entre los ataques de entre 3 y 6 semanas, y un período entre los mismos en los que el paciente se halla completamente asintomático. La fiebre suele ser elevada, con mala respuesta a los anti-térmicos habituales, acompañada frecuentemente de adenopatías cervicales, estomatitis aftosa (entre una y cinco aftas localizadas entre labios y encías y que remiten espontáneamente en poco tiempo⁽¹³⁾) y faringitis con cultivos virales y bacterianos negativos, en ocasiones asociada a amigdalitis exudativa. Al menos uno de estos tres síntomas cardinales debe aparecer en todos los casos. Además pueden acompañarse de náuseas, vómitos, tos, dolor abdominal, diarrea y exantema⁽⁴⁾. Los episodios suelen durar entre 3 y 5 días, y remiten espontáneamente. En el laboratorio se suele hallar leucocitosis, neutrofilia y elevación de los RFA. Puede apa-

TABLA II. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DEL SÍNDROME PFAPA SEGÚN DISTINTOS AUTORES.

Thomas et al ⁽¹⁵⁾	Padeh et al ⁽¹⁶⁾
1. Episodios recurrentes de fiebre de inicio antes de los 5 años.	1. Fiebre recurrente a cualquier edad
2. Síntomas constitucionales en ausencia de infección de vías respiratorias altas con al menos uno de los tres siguientes: <ul style="list-style-type: none"> - Estomatitis aftosa - Linfadenitis cervical - Faringitis 	2. Posible estomatitis aftosa
3. Exclusión de neutropenia cíclica.	3. Linfadenopatía cervical
4. Completamente asintomático entre episodios.	4. Exudación faríngea con cultivo negativo
5. Crecimiento y desarrollo normales.	5. Completamente asintomático entre episodios
	6. Rápida respuesta a una dosis única de corticoides

recer, como en muchos de los otros SA, también una moderada elevación de la inmunoglobulina (Ig)D (por debajo de las cifras que presenta el síndrome de hiper IgD), así como de la IgA y la IgM. Es obligatorio, ante la sospecha de este cuadro y de toda fiebre periódica, realizar un hemograma durante el brote para descartar la neutropenia cíclica.

No existe ninguna prueba específica de este cuadro, por lo que se debe diagnosticar clínicamente con los criterios de Thomas o los de Padeh, ya que probablemente merezca la pena incluir en los criterios la respuesta al corticoide (Tabla II). Si no existe historia o hallazgos sugestivos de otros SA no habría necesidad de estudio genético. Se ha publicado un algoritmo con un *score* diagnóstico (*score* de Gaslini)⁽¹⁷⁾ que nos puede ayudar a decidir si ese cuadro que hemos etiquetado de PFAPA es susceptible de estudio genético, para evitar realizar el estudio en pacientes de bajo riesgo, en los que el seguimiento clínico puede ser suficiente. Para mayor facilidad, existe en Internet disponible una calculadora del *score* en el siguiente link: <http://www.printo.it/periodicfever/>

Bajo nuestro punto de vista, si hay dudas razonables debe ser realizado, debido a las consecuencias que podrían generarse de no diagnosticar alguno de los SA hereditarios, como puede ser la amiloidosis secundaria.

A largo plazo, la gran mayoría de los pacientes evolucionan favorablemente, permaneciendo asintomáticos entre los episodios y con un desarrollo pondero-estatural normal. Los ataques se repiten durante 4 o 5 años, tendiendo a espaciarse el intervalo entre ellos, hasta desaparecer.

El tratamiento de elección son los corticoides orales. Generalmente una o dos dosis de prednisona o prednisolona oral (1-2 mg/kg o incluso dosis inferiores) son suficientes para conseguir la finalización del brote, valiéndonos además como apoyo para el diagnóstico del cuadro. El tratamiento con corticoides orales, no obstante, reduce el intervalo entre los episodios en aproximadamente la mitad de

los pacientes⁽¹³⁾, por lo que es importante advertir este hecho a los padres de nuestros pacientes, ya que conseguimos un alivio espectacular de la sintomatología, pero a expensas en ocasiones de acortar los intervalos, lo que puede generar una importante ansiedad. Se ha descrito mejoría con el uso de la cimetidina a dosis de 150 mg/día en algunos pacientes, y se está probando también el uso de colchicina, aunque ambos con resultados muy variables y poco convincentes^(18,19).

En el momento actual, la única terapia que ha demostrado eficacia a largo plazo en estudios bien diseñados es la amigdalectomía, variando los resultados entre las series pero con una eficacia en el cese total de los episodios de entre el 60 y el 100% de los casos, y una disminución de los intervalos en aquellos casos en los que no cesan del todo los episodios^(20,21). Se propone cuando los esteroides no son capaces de controlar los síntomas o si se acortan excesivamente los intervalos libres de los mismos⁽⁴⁾.

Este va a ser el cuadro que más veremos en la consulta, de manera que a la gran mayoría de las fiebres periódicas que tengamos y que cumplan los criterios diagnósticos, incluso a los que faltando alguna característica respondan de forma típica a los corticoides orales, deberemos etiquetarlos de síndrome PFAPA, aunque una minoría de ellos oculten algún otro SA que deberemos investigar si el cuadro es importante o presenta además alguna otra característica diferencial de otros SA.

FIEBRE MEDITERRÁNEA FAMILIAR

La fiebre mediterránea familiar (FMF) es el paradigma de los síndromes autoinflamatorios, sin duda el mejor conocido, y se dispone desde hace muchos años de una terapia efectiva: la colchicina.

Presenta una incidencia especialmente alta en algunas poblaciones del mediterráneo oriental (judíos sefardíes, árabes, armenios y turcos).

La clínica suele comenzar antes de los 20 años en el 80% de los pacientes y consiste en episodios de fiebre de 1 a 3 días de duración acompañada de dolor secundario a polioseritis: dolor abdominal secundario a peritonitis, dolor torácico por pleuritis y pericarditis, dolor escrotal, artralgia e incluso artritis secundaria a la sinovitis inflamatoria (habitualmente oligoarticular de grandes articulaciones en extremidades inferiores). Se acompaña en ocasiones de un exantema erisipelode. Los brotes duran entre horas y pocos días, pueden ser desencadenados por diversas situaciones (estrés, infecciones...) y recurren cada 4-5 semanas, aunque también pueden espaciarse meses e incluso años. La artritis suele ser la única que persiste una vez finalizado el brote, pudiendo permanecer durante semanas o meses.

Las alteraciones analíticas no difieren de las de los otros SA, con leucocitosis, trombocitosis y elevación de los reactantes de fase aguda, destacando en este caso por su importancia la elevación del amiloide sérico (AS). Los reactantes de fase aguda pueden permanecer elevados como signo de inflamación subclínica subyacente^(3,4,7,22). El diagnóstico sigue siendo clínico, y recientemente se han establecido unos criterios diagnósticos para pacientes pediátricos, donde la presencia de dos o más de los siguientes identifica pacientes con FMF con una sensibilidad del 86,5% y una especificidad del 93,6%⁽²³⁾:

- Fiebre > 38°C de entre 6-72 horas de duración y más de 3 episodios
- Dolor abdominal de entre 6-72 horas de duración y más de 3 episodios.
- Dolor torácico de entre 6-72 horas de duración y más de 3 episodios.
- Artritis de entre 6-72 horas de duración y más de 3 episodios.
- Historia familiar de FMF.

El tratamiento de la FMF se basa en el control de las crisis, en evitar su aparición y, con ello, disminuir el riesgo de desarrollo de amiloidosis secundaria. En las crisis se pueden usar antiinflamatorios sistémicos, aunque sólo la colchicina ha demostrado mejorar el pronóstico de la enfermedad, consiguiendo una remisión completa de las crisis en el 60% de los pacientes y una disminución de la frecuencia en el 30%, a dosis de 0,03 mg/kg/día, controlándose normalmente con dosis de 1-1,5 mg/día. La colchicina es bien tolerada y segura a largo plazo, incluso durante el embarazo. Los principales efectos adversos son la diarrea transitoria, que en ocasiones es importante y lleva a la imposibili-

dad del tratamiento, la pancitopenia y la azoospermia reversible^(3,4,7,22).

En los pacientes no respondedores o intolerantes a la colchicina, el IFN- α y la adición de colchicina intravenosa al tratamiento oral son buenas alternativas. Se están describiendo buenas respuestas también con el uso de fármacos anti-TNF y antagonistas de IL1⁽²⁴⁻²⁶⁾.

Merece la pena comentar que, en los últimos tiempos y con la aparición del estudio genético, se está ampliando el espectro de la enfermedad, de forma que identificamos pacientes con mutaciones en el gen MEFV con manifestaciones atípicas como mialgias recurrentes o reumatismos palindrómicos, y con buena respuesta a colchicina^(27,28). Por ello, si en nuestro estudio de un paciente con un síndrome febril periódico hallamos una mutación del gen MEFV, se puede valorar el tratamiento con colchicina, cuya respuesta puede ser confirmatoria de que esa mutación es efectivamente la causa del cuadro, y no solamente un hallazgo casual.

SÍNDROMES PERIÓDICOS ASOCIADOS A LA CRIOPIRINA (CAPS)

Son una serie de enfermedades de herencia autonómica dominante causadas por mutación en el gen CIAS1/NLRP3), que codifica una proteína denominada criopirina, proteína que contiene en su extremo N-terminal un dominio (pirina) que juega un importante papel en las cascadas de inflamación y apoptosis. Consta de tres cuadros clínicos claramente diferenciados que representan diferentes espectros de gravedad, y algunos fenotipos de solapamiento entre ellos: el síndrome autoinflamatorio familiar inducido por frío (FCAS), el síndrome de Muckle-Wells (MWS) y el CINCA (del acrónimo inglés *Chronic Infantile Neurological Cutaneous and Articular*) también denominado NOMID (*neonatal-onset multisystem inflammatory disease*)⁽²⁹⁾. Inicialmente, estos síndromes se describieron como entidades aisladas e independientes, con cuadros clínicos característicos y etiologías desconocidas. El descubrimiento de la existencia de mutaciones en el mismo gen como la causa común para todas ellas ha permitido la incorporación del análisis mutacional como apoyo a la sospecha diagnóstica de estos procesos⁽²²⁾.

Síndrome autoinflamatorio familiar inducido por frío (FCAS)

Es el cuadro más benigno de los tres, descrito ya por Kyle y Rusk en 1940⁽³⁰⁾. Consiste en un cuadro de lesiones cutáneas, artralgias o artritis, y febrícula o fiebre, tras la exposición al frío. Es importante diferenciarla de la *urticaria a fri-*

gore, en la que sólo hay clínica cutánea y el test del cubito de hielo es positivo (siendo negativo en la FCAS).

Hasta los años 90 el tratamiento de esta enfermedad se limitaba a las mismas medidas que su hermana de nombre, la *urticaria a frigore*: medidas de evitación de la exposición al frío (evitar el frío en general, sitios con aire acondicionado, actividades acuáticas...) y como tratamiento farmacológico se usaban antihistamínicos y antiinflamatorios no esteroideos y corticoides⁽³¹⁾. Tras el descubrimiento de que compartía una causa genética con el MWS y tras las experiencias positivas en este cuadro con los fármacos antagonistas de la IL1 (anakinra, rilonacept y canakinumab) comienzan a aparecer artículos con una excelente respuesta de este cuadro a los mismos fármacos⁽³²⁻³⁵⁾, y con mejoría incluso de la amiloidosis ya establecida⁽³⁶⁾.

Al ser un cuadro relativamente benigno y con poco riesgo de amiloidosis (2%)⁽³⁶⁾, conviene plantearse las limitaciones que produce la sintomatología en nuestros pacientes antes de pautarles una terapia biológica, que no está exenta de riesgos. Debemos valorar la calidad de vida de nuestros pacientes y el grado de sintomatología, ya que en ocasiones algunos de estos pacientes están muy afectados, buscando vivir en sitios cálidos, y frecuentemente confinados a su domicilio, único reducto donde pueden controlar la temperatura ambiente⁽³¹⁾.

Síndrome de Muckle-Wells

Cuadro de gravedad intermedia dentro de las criopirropatías, se caracteriza por episodios periódicos de fiebre, exantema urticariforme (aunque a diferencia de la urticaria clásica, las lesiones no son evanescentes y migratorias, sino fijas), conjuntivitis y dolor abdominal. Dejado a su evolución natural, se describe amiloidosis secundaria en un cuarto de los pacientes y sordera en un 35% de los casos^(22,29). Los episodios no suelen estar desencadenados por el frío ni por otros factores (vacunas, etc.) y suelen responder al tratamiento con esteroides, aunque no se logra el control de la inflamación que es la que en definitiva marcará el pronóstico a largo plazo de estos pacientes.

Los corticoides a altas y bajas dosis han sido prácticamente la piedra angular del tratamiento, con éxito parcial, ya que en ocasiones se pagaba el precio del control de los síntomas con los efectos secundarios a largo plazo de estos tratamientos⁽³⁷⁾. Se han usado también AINES en los brotes de fiebre y artralgias, antihistamínicos para control del exantema, colchicina para la nefropatía⁽³⁸⁾, hemodiálisis⁽³⁹⁾, clorambucil, dapsona, micofenolato mofetil e infliximab con respuestas poco satisfactorias⁽⁴⁰⁾. En 2003 aparece la primera publicación en la que se presenta una respuesta espec-

tacular clínica y en parámetros inflamatorios en dos pacientes con MWS a un antagonista de IL1: anakinra⁽⁴⁰⁾. Tras esta experiencia comienzan a aparecer numerosas publicaciones en las que se describen excelentes respuestas clínicas, analíticas, y con mejoría incluso de la sordera y la amiloidosis ya instauradas⁽⁴¹⁻⁴⁵⁾.

Aprovechando estos buenos resultados terapéuticos con el bloqueo de la IL1, se comienza a ensayar nuevas moléculas con similar mecanismo de acción y que puedan ofrecer ventajas sobre el principal inconveniente de anakinra: debe ser administrado subcutáneo de forma diaria, reapareciendo la sintomatología entre 24 y 48 horas después de haber suspendido el tratamiento. Además, el pinchazo diario conlleva reacciones en el sitio de inyección hasta en el 71% de los pacientes⁽⁴⁶⁾.

Dos moléculas de similar mecanismo de acción irrumpen en la literatura: canakinumab y rilonacept, ambas con muy buenos resultados, en ensayos clínicos controlados con placebo. Rilonacept ha sido el primer medicamento aprobado por la FDA para el tratamiento de FCAS y MWS en adultos y niños mayores de 12 años⁽⁴⁷⁾, aunque no ha sido comercializado en Europa. Rilonacept se inyecta de forma semanal. Canakinumab ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento de pacientes afectados de MWS y FCAS a partir de 4 años de edad, y su gran ventaja es la administración cada 8 semanas. Recientemente se han publicado muy buenos resultados con un seguimiento de una cohorte de pacientes con CAPS durante dos años en un estudio fase III⁽⁴⁸⁾. De momento, el gran inconveniente que le vemos a canakinumab es su elevado precio, aparte de desconocer (con los tres fármacos) los posibles efectos adversos a largo plazo.

Síndrome CINCA/NOMID

Es la criopirropatía más grave, que debuta habitualmente en el período neonatal, y consiste en un cuadro de lesiones urticariformes recurrentes (cerca del 100% de los casos), artropatía crónica con sobrecrecimiento de la rótula y afectación del sistema nervioso central (casi en el 100% de los pacientes, consistente en meningitis aséptica, hipertensión intracraneal, convulsiones y pérdida de visión). Los cuadros graves suelen presentar un fenotipo peculiar, con la frente abombada, nariz en silla de montar, y a veces, dedos en maza, y palmas y plantas arrugadas^(1,3,4,7). En muchos de los pacientes, aunque no en todos, el pronóstico a largo plazo es devastador, por el desarrollo de sordera, la afectación visual y el empeoramiento de la afectación del sistema nervioso central. Se ha ensayado aparte de los antiinflamatorios el tratamiento con drogas como la azatioprina, colchicina, ciclosporina, etanercept, infliximab, gammaglobulina

intravenosa, metotrexato, penicilamina, salazopirina y talidomida con resultados desalentadores^(31,49-52). De nuevo los antagonistas de la IL1 muestran una respuesta buena en esta entidad, aunque se precisan dosis más altas que en los otros fenotipos de CAPS^(31,48).

SÍNDROME DE HIPERINMUNOGLOBULINEMIA D Y FIEBRE PERIÓDICA (HIDS)

Entidad de herencia autonómica recesiva, se debe a mutaciones en el gen mevalonato kinasa (MVK), que codifica el enzima del mismo nombre. Las mutaciones en este gen pueden causar una disminución en la actividad del enzima, ocurriendo entonces el HIDS, o una ausencia total de la actividad enzimática ocasionando la aciduria mevalónica, una enfermedad incluida dentro de los llamados errores innatos del metabolismo.

El cuadro clínico típico del HIDS consiste en episodios de fiebre periódica de hasta 40°C, acompañado típicamente de adenopatías latero-cervicales, exantema máculo-papuloso, dolor abdominal, vómitos, diarrea, artralgias y artritis. Los episodios suelen comenzar antes del año de vida, duran entre 3 y 7 días y recurren cada 4-6 semanas, permaneciendo el paciente asintomático entre ellos^(1,3,4,7,22,53).

Aparte de la típica elevación de los RFA durante los episodios, se puede hallar en los brotes una elevación del ácido mevalónico en orina, lo que nos obliga a solicitarlo en cualquier niño con el diagnóstico de síndrome febril periódico. La IgD suele estar elevada por encima de 100 U/ml (14 mg/dl), aunque no es precisa su elevación para sospechar este cuadro, ya que puede tardar años en elevarse, y además tampoco es un hallazgo específico, dado que la IgD suele estar elevada en otros SA. La elevación de la IgD se suele acompañar de un aumento de IgA de forma paralela.

Para el diagnóstico definitivo se suele realizar la secuenciación del gen MVK, aunque si el cuadro es claro y la excreción de ácido mevalónico alta en los brotes, podría ser suficiente. También se puede diagnosticar demostrando la baja actividad del enzima MVK. El pronóstico a largo plazo es bueno, con un bajo porcentaje de amiloidosis o de secuelas articulares, pero existe una llamativa afectación de la calidad de vida⁽⁵³⁾.

Los brotes responden parcialmente a la administración de corticoides, mejor la fiebre que las manifestaciones abdominales. Se ha ensayado en algunos pacientes el tratamiento con simvastatina y etanercept, y en los últimos años con anakinra, todos ellos con resultados aceptables, aunque son series de casos aisladas⁽⁵⁴⁻⁵⁷⁾.

SÍNDROME PERIÓDICO ASOCIADO AL RECEPTOR DEL FACTOR DE NECROSIS TUMORAL (TRAPS)

Es el cuadro de fiebre periódica familiar más frecuente después de la FMF. Presenta una herencia autonómica dominante, y está producido por una mutación en el gen TNFRSF1A que codifica el receptor 1 del factor de necrosis tumoral (TNF)⁽²²⁾.

Se caracteriza por cuadros de fiebre prolongada, entre una y tres semanas de duración, sin una clara periodicidad entre ellos, y que puede ser desencadenada por infecciones, traumatismos, estrés, la menstruación...^(22,58). La fiebre es alta (40-41°C), y suele estar acompañada típicamente por sintomatología ocular (conjuntivitis y/o edema y dolor periorbitario), mialgias intensas migratorias, exantema maculopapuloso y doloroso en placas de distribución centrífuga y, como en otros SA, dolor abdominal y torácico secundario a poliserositis.

Los hallazgos analíticos no difieren significativamente del resto de los SA ya comentados, destacando la elevación del AS que llevará a largo plazo a una amiloidosis secundaria al 25% de los pacientes^(1,3,4,7,22,58). Es por ello que, tanto en el TRAPS como ya comentamos previamente en los CAPS, es necesario un tratamiento de fondo para evitar esta temida secuela.

Los corticoides mejoran la sintomatología en los brotes, pero no evitan el desarrollo de la amiloidosis. Se han probado distintos compuestos en este cuadro, obteniendo resultados ambiguos con infliximab^(59,60), aceptables resultados con etanercept^(61,62), y muy prometedores resultados con el bloqueo de la IL1 con anakinra⁽⁶³⁻⁶⁵⁾, en espera de resultados con canakinumab.

ACTITUD PRÁCTICA ANTE UN NIÑO EN EL QUE SE SOSPECHA UN SÍNDROME FEBRIL PERIÓDICO

Lo primero y lo más importante es la sospecha del cuadro, basándonos en una buena historia clínica: cuándo comenzaron los cuadros, en qué consisten, si son siempre iguales o no, qué otros síntomas o signos acompañan a la fiebre, la periodicidad de los brotes, la capacidad de predecirlos de los padres, si también ocurren en verano...

Es preciso realizar exploración física en los brotes y fuera de ella, para detectar la presencia o ausencia de aftas, adenopatías, artritis, faringitis...

En un primer nivel de sospecha debemos realizar estudios complementarios en brote y fuera de él:

- En brote debemos tomar cultivos faringeos de virus y bacterias, hemograma para descartar la neutropenia cíclica

ca, reactantes de fase aguda (PCR y AS si es posible), urocultivo, hemocultivos, coprocultivos si se acompaña de diarrea...

- Fuera de brote tenemos que realizar un estudio inmunológico básico: (inmunoglobulinas (incluyendo la IgD), autoanticuerpos, factor reumatoide, ASLO); bioquímica general que incluya LDH, VSG, ferritina y reactantes de fase aguda (PCR y AS de nuevo); radiografía de tórax y Mantoux; serología de virus y bacterias atípicas (ver Tabla I).

Con todos estos datos y habiendo descartado otras patologías, se puede valorar una prueba terapéutica con corticoide (1-2 mg/kg de prednisolona o metilprednisolona) y realizar el *score* de Gaslini⁽¹⁷⁾.

La gran mayoría de los cuadros corresponderán a síndrome PFAPA: si cumple criterios del mismo, responde a corticoides, el *score* es de bajo riesgo y la evolución clínica es buena, ése será nuestro diagnóstico.

Si por el contrario no encaja, cumple criterios de alto riesgo, o la evolución es tórpida en el tiempo se deberá valorar el estudio genético en un laboratorio especializado.

CONCLUSIONES

Aunque no debemos olvidar que la causa más frecuente de la fiebre recurrente o periódica en los niños es infecciosa, hay que tener en mente los cuadros de fiebre periódica hereditaria.

Ante la sospecha de uno de estos cuadros, analíticas y cultivos en brote y fuera de él son obligatorios, y es de gran utilidad la prueba terapéutica con corticoide oral. Una vez que la sospecha sea muy importante, la dificultad radicará en distinguir un síndrome PFAPA de los otros SA, con la trascendencia de identificar de forma precoz aquellos que conllevan un peor pronóstico debido a la amiloidosis: FMF, TRAPS y CAPS. La terapia con colchicina en la FMF y los agentes biológicos (en especial los antagonistas de la IL1) en CAPS, TRAPS y HIDS pueden ser determinantes para evitar secuelas a largo plazo en estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. De Sanctis S, Nozzi M, Del Torto M, Scardapane A, Gaspari S, de Michele G, et al. Autoinflammatory syndromes: diagnosis and management. *Italian Journal of Pediatrics*. 2010; 36: 57.
2. John CC, Gilsdorf JR. Recurrent fever in children. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2002; 21: 1071-1077.
3. Estébanez Muñoz M, Gómez Cerezo J, López Rodríguez M, Pagán Muñoz B, Barbado Hernández FJ. Fiebre periódica hereditaria. *An Med Interna (Madrid)*. 2008; 25: 93-97.
4. Calvo Rey C, Soler-Palacín P, Merino Muñoz R, Saavedra Lozano J, Antón López J, Aróstegui JJ, et al. Documento de Consenso de la Sociedad de Infectología Pediátrica y la Sociedad de Reumatología Pediátrica sobre el diagnóstico diferencial y el abordaje terapéutico de la fiebre recurrente. *An Pediatr (Barc)*. 2011; 74: 194.e1-194.e16.
5. Drenth JPH, Van Der Meer JWM. The inflammasome. A linebaker of innate defense. *N Engl J Med*. 2006; 335: 730-732.
6. International Union of Immunological Societies Expert Committee on Primary Immunodeficiencies; Notarangelo LD, Fischer A, Geha RS, Casanova JL, Chapel H, et al. Primary immunodeficiencies: 2009 update. *J Allergy Clin Immunol*. 2009; 124: 1161-78.
7. Jesus AA, Oliveira JB, Hilário MO, Terreri MT, Fujihira E, Wata-se M, et al. Pediatric hereditary autoinflammatory syndromes. *J Pediatr (Rio J)*. 2010; 86: 353-366.
8. Antón-Martín P, Ortiz Movilla R, Guillén Martín S, Allende LM, Cuesta Rubio MT, López González MF, et al. PFAPA syndrome in siblings. Is there a genetic background? *Eur J Pediatr*. 2011 May 3. [Epub ahead of print]
9. Cochard M, Clet J, Le L, Pillet P, Onrubia X, Guéron T, et al. PFAPA syndrome is not a sporadic disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2010; 49: 1984-7.
10. Valenzuela PM, Majerson D, Tapia JL, Talesnik E. Syndrome of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA) in siblings. *Clin Rheumatol*. 2009; 28: 1235-7.
11. Sampaio IC, Rodrigo MJ, Monteiro Marques JG. Two siblings with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, adenitis (PFAPA) syndrome. *Pediatr Infect Dis J*. 2009; 28: 254-5.
12. Marshall GS, Edwards KM, Butler J, Lawton AR. Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis. *J Pediatr*. 1987; 110: 43-6.
13. Caorsi R, Pelagatti MA, Federici S, Finetti M, Martini A, Gattorno M. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis syndrome. *Curr Opin Rheumatol*. 2010; 22: 579-84.
14. Stojanov S, Lapidus S, Chitkara P, Feder H, Salazar JC, Fleisher TA, et al. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA) is a disorder of innate immunity and Th1 activation responsive to IL-1 blockade. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011; 108: 7148-53.
15. Thomas KT, Feder Jr HM, Lawton AR, Edwards Km. Periodic fever syndrome in children. *J Pediatr*. 1999; 135: 15-21.
16. Padeh S, Brezniak N, Zemer D, Pras E, Livneh A, Langevitz P, et al. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenopathy syndrome: clinical characteristics and outcome. *J Pediatr*. 1999; 135: 98-101.
17. Gattorno M, Sormani P, D'Ossualdo A, Pelagatti MA, Caroli F, Federici S, et al. A Diagnostic Score for Molecular Analysis of Hereditary Autoinflammatory Syndromes With Periodic Fever in Children. *Arthritis & Rheumatism*. 2008; 6: 1823-1832.
18. Feder HM, Salazar JC. A clinical review of 105 patients with PFAPA (a periodic fever syndrome). Description of clinical manifestations,

- response to treatment and long-term follow-up in a large cohort of PFAPA patients. *Acta Paediatr.* 2010; 99: 178-184.
19. Tasher D, Stein M, Dalal I, Somekh E. Colchicine prophylaxis for frequent periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis episodes. *Acta Paediatr.* 2008; 97: 109.
 20. Renko M, Salo E, Putto-Laurila A, Saxen H, Mattila PS, Luotonen J, et al. A randomized, controlled trial of tonsillectomy in periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis syndrome. *J Pediatr.* 2007; 151: 289-292.
 21. Pignataro L, Torretta S, Pietrogrande MC, Dellepiane RM, Pavesi P, Bossi A, et al. Outcome of tonsillectomy in selected patients with PFAPA syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009; 135: 548-553.
 22. Antón J. Síndromes autoinflamatorios. *Med Clín (Barc).* 2011; 136(Supl 1): 3-9.
 23. Yalçinkaya F, Ozen S, Ozçakar ZB, Aktay N, Cakar N, Düzova A, et al. A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. *Rheumatology (Oxford).* 2009; 48: 395-8.
 24. Ozgocmen S, Akgul O. Anti-TNF agents in familial Mediterranean fever: report of three cases and review of the literature. *Mod Rheumatol* 2011 May 13. [Epub ahead of print]
 25. Mor A, Pillinger MH, Kishimoto M, Abeles AM, Livneh A. Familial Mediterranean Fever successfully treated with etanercept. *J Clin Rheumatol.* 2007; 13: 38-40.
 26. Roldan R, Ruiz AM, Miranda MD, Collantes E. Anakinra: new therapeutic approach in children with Familial Mediterranean Fever resistant to colchicine. *Joint Bone Spine.* 2008; 75: 504-5.
 27. Ben-Chetrit E, Peleg H, Aamar S, Heyman SN. The spectrum of MEFV clinical presentations-is it familial Mediterranean fever only? *Rheumatology.* 2009; 48: 1455-1459.
 28. Koné-Paut I, Hentgen V, Guillaume-Czitrom S, Compeyrot-Lacassagne S, Tran TA, Touitou I. The clinical spectrum of 94 patients carrying a single mutated MEFV allele. *Rheumatology (Oxford).* 2009; 48: 840-2.
 29. Aróstegui J, Yagüe J. Enfermedades Autoinflamatorias Sistémicas Hereditarias. Síndromes Hereditarios de Fiebre Periódica. *Med Clín (Barc).* 2007; 129: 267-77.
 30. Kile R L, Rusk HA. A case of cold urticaria with unusual family history. *JAMA.* 1940; 114: 1067-68.
 31. Jiménez Treviño S, Ramos Polo E. Tratamiento de los síndromes periódicos asociados a la criopirina (CAPS). *Med Clín (Barc).* 2011; 136(Suppl 1): 29-33.
 32. Hoffman HM, Rosengren S, Boyle DL, Cho JY, Nayar J, Mueller JL, et al. Prevention of cold-associated acute inflammation in familial cold autoinflammatory syndrome by interleukin-1 receptor antagonist. *Lancet.* 2004; 364: 1779-85.
 33. O'Connell SM, O'Regan GM, Bolger T, Hoffman HM, Cant A, Irving AD, et al. Response to IL-1-receptor antagonist in a child with familial cold autoinflammatory syndrome. *Pediatr Dermatol.* 2007; 24: 85-9.
 34. Goldbach-Mansky R, Shroff SD, Wilson M, Snyder C, Plehn S, Barham B, et al. A pilot study to evaluate the safety and efficacy of the long-acting interleukin-1 inhibitor rilonacept (interleukin-1 Trap) in patients with familial cold autoinflammatory syndrome. *Arthritis Rheum.* 2008; 58: 2432-42.
 35. Hoffman HM, Throne ML, Amar NJ, Sebai M, Kivitz AJ, Kavanaugh A, et al. Efficacy and safety of rilonacept (interleukin-1 Trap) in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes: results from two sequential placebo-controlled studies. *Arthritis Rheum.* 2008; 58: 2443-52.
 36. Thornton BD, Hoffman HM, Bhat A, Don BR. Successful treatment of renal amyloidosis due to familial cold autoinflammatory syndrome using an interleukin 1 receptor antagonist. *Am J Kidney Dis.* 2007; 49: 477-81.
 37. Buxtorf K, Cerottini JP, Fellrath JM, Debétaz LF, Guillod J, Panizzone RG. Muckle-Wells syndrome: 4 cases in three generations. *Ann Dermatol Venereol.* 2000; 127: 822-4.
 38. Bustorff MM, Oliveria JP, Moura C, Carvalho E, Faria V, Guerra L. Muckle-Wells syndrome nephropathy: lack of response to colchicine therapy. *Nephrol Dial Transplant.* 1995; 10: 709-10.
 39. Cledes J, Herve JP, Bernard E, Treguer H. [Improvement of Muckle-Wells syndrome by hemodialysis] *Nouv Presse Med.* 1980; 9: 2076-7.
 40. Hawkins PN, Lachman HJ, McDermott MF. Interleukin-1-receptor antagonist in the Muckle-Wells syndrome. *N Engl J Med.* 2003; 348: 2583-4.
 41. Hawkins PN, Lachman HJ, Aganna E, McDermott MF. Spectrum of clinical features in Muckle-Wells syndrome and response to anakinra. *Arthritis Rheum.* 2004; 50: 607-12.
 42. Alexander T, Klotz O, Feist E, Rütther K, Burmester GR, Pleyer U. Successful treatment of acute visual loss in Muckle-Wells syndrome with interleukin 1 receptor antagonist. *Ann Rheum Dis.* 2005; 64: 1245-46.
 43. Ramos E, Aróstegui JI, Campuzano S, Rius J, Bousoño C, Yagüe J. Positive clinical and biochemical responses to anakinra in a 3-year-old patient with cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS). *Rheumatology (Oxford).* 2005; 44: 1072-3.
 44. Mirault T, Launay D, Cuisset L, Hachulla E, Lambert M, Queyrel V, et al. Recovery from deafness in a patient with Muckle-Wells syndrome treated with anakinra. *Arthritis Rheum.* 2006; 54: 1697-700.
 45. Leslie KS, Lachmann HJ, Bruning E, McGrath JA, Bybee A, Gallimore JR et al. Phenotype, genotype, and sustained response to anakinra in 22 patients with autoinflammatory disease associated with CIAS-1/NALP3 mutations. *Arch Dermatol.* 2006; 142: 1591-7.
 46. Mertens M, Singh JA. Anakinra for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 Jan 21; (1): CD005121.
 47. Church LD, Savic S, McDermott MF. Long term management of patients with cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS): focus on rilonacept (IL-1 Trap). *Biologics.* 2008; 2: 733-42.
 48. Kuemmerle-Deschner JB, Hachulla E, Cartwright R, Hawkins PN, Tran TA, Bader-Meunier B, et al. Two-year results from an open-label, multicentre, phase III study evaluating the safety and efficacy of canakinumab in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome across different severity phenotypes *Ann Rheum Dis.* 2011 Aug 21. [Epub ahead of print]

49. Goldbach –Mandsky R, Dailey NJ, Canna SW, Gelabert A, Jones J, Rubin BI et al. Neonatal-Onset Inflammatory Disease Responsive to Interlukin-1b Inhibition. *N Engl J Med*. 2006; 335: 581-592.
50. Lovel DJ, Bowyer SL, Olinger AM. Interlukin-1 Blockade by Anakinra Improves Clinical Symptoms in Patients With Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease. *Arthritis Rheum*. 2005; 52: 1283-1286.
51. Granel B, Serrantrice J, Desdier P, Weiler J. Dramatic improvement with anakinra in a case of chronic infantile neurological cutaneous and articular (CINCA) Syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2005; 44: 689-690.
52. Callejas JL, Oliver J, Martin J, Ortego N. Anakinra in mutation-negative CINCA syndrome. *Clin Rheumatol*. 2007; 26: 576-577.
53. van der Hilst JC, Bodar EJ, Barron KS, Frenkel J, Drenth JP, van der Meer JW, et al. Long-term follow-up, clinical features, and quality of life in a series of 103 patients with hyperimmunoglobulinemia D syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 2008; 87: 301-10.
54. Korppi M, Van Gijn ME, Antila K. Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome in children. Review on therapy with biological drugs and case report. *Acta Paediatr*. 2011; 100: 21-5.
55. Topaloglu R, Ayaz NA, Waterham HR, Yüce A, Gumruk F, Sanal O. Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome; treatment with etanercept and follow-up. *Clin Rheumatol*. 2008; 27: 1317-20.
56. Bodar EJ, Kuijk LM, Drenth JP, van der Meer JW, Simon A, Frenkel J. On-demand anakinra treatment is effective in mevalonate kinase deficiency. *Ann Rheum Dis* 2011 Aug 21. [Epub ahead of print]
57. Shendi HM, Walsh D, Edgar JD. Etanercept and anakinra can prolong febrile episodes in patients with hyperimmunoglobulin D and periodic fever syndrome. *Rheumatol Int*. 2009 Dec 18. [Epub ahead of print]
58. Gattorno M, Federici S, Pelagatti MA, Caorsi R, Brisca G, Malattia C, et al. Diagnosis and Management of Autoinflammatory Diseases in Childhood. *J Clin Immunol*. 2008; 28(Suppl 1): S73-S83.
59. Nedjai B, Quillinan N, Coughlan RJ, Church L, McDermott MF, Hitman GA, et al. Lessons from anti-TNF biologics: infliximab failure in a TRAPS family with the T50M mutation in TNFRSF1A. *Adv Exp Med Biol*. 2011; 691: 409-19.
60. Krelenbaum M, Chaiton A. Successful treatment with infliximab of a patient with tumor necrosis factor-associated periodic syndrome (TRAPS) who failed to respond to etanercept. *J Rheumatol*. 2010; 37: 1780-2.
61. Cantarini L, Rigante D, Lucherini OM, Cimaz R, Laghi Pasini F, Baldari CT, et al. Role of etanercept in the treatment of tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome: personal experience and review of the literatura. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2010; 23: 701-7.
62. Jesus AA, Oliveira JB, Aksentijevich I, Fujihira E, Carneiro-Sampaio MM, Duarte AJ, et al. TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): description of a novel TNFRSF1A mutation and response to etanercept. *Eur J Pediatr*. 2008; 167: 1421-5.
63. Obici L, Meini A, Cattalini M, Chicca S, Galliani M, Donadei S, et al. Favourable and sustained response to anakinra in tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) with or without AA amyloidosis. *Ann Rheum Dis*. 2011; 70: 1511-2.
64. Gattorno M, Pelagatti MA, Meini A, Obici L, Barcellona R, Federici S, et al. Persistent efficacy of anakinra in patients with tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *Arthritis Rheum*. 2008; 58: 1516-20.
65. Sacré K, Brihaye B, Lidove O, Papo T, Pocard MA, Cuisset L, et al. Dramatic improvement following interleukin 1beta blockade in tumor necrosis factor receptor-1-associated syndrome (TRAPS) resistant to anti-TNF-alpha therapy. *J Rheumatol*. 2008; 35: 357-8.

Pediatría e Internet

Web 2.0 en Medicina: un conjunto de herramientas útiles y una oportunidad de cambio

D. PÉREZ SOLÍS

Servicio de Pediatría. Hospital San Agustín. Avilés, Asturias

RESUMEN

La evolución de la web en los últimos años ha introducido nuevos usos, al favorecer la participación y la colaboración de los usuarios para generar contenidos. Este nuevo modelo de web se ha denominado Web 2.0., y de su aplicación a la medicina ha surgido el término Medicina 2.0.

En este artículo se describen varias herramientas web seleccionadas según su posible utilidad para los pediatras y por su capacidad de influir sobre la atención sanitaria, como los blogs, microblogs y wikis. Se analizan también redes sociales y servicios web que facilitan la relación entre profesionales sanitarios y usuarios, así como las comunidades de pacientes en la web. Por último, se comenta la utilidad que pueden tener la apertura de datos públicos y las aplicaciones híbridas (*mashups*) para la Salud Pública, y la influencia que pueden ejercer las nuevas herramientas web en la concepción de la atención sanitaria.

Palabras clave: Internet; Web 2.0; Servicios de Información; Interfaz Usuario-Computador; Educación del Paciente como Tema; Práctica de Salud Pública.

ABSTRACT

Web evolution over past years has brought in new ways of using it, favouring user participation and collaboration to generate content. This new kind of web has been called Web 2.0, and the concept Medicine 2.0 has emerged from its application to Medicine.

This article describes some web tools chosen according to their possible interest to pediatricians and to their potential to impact on health care, as blogs, microblogging, and wikis. Social networks and other web services that facilitate integration of health care users and providers, as well as online patient communities, are also analysed. Finally, possible usefulness of Open Data and mashups for Public Health, and how new web tools may influence health care are discussed.

Key words: Internet; Web 2.0; Information Services; User-Computer Interface; Patient Education as Topic; Public Health Practice.

INTRODUCCIÓN

En los últimos años las tecnologías de la información y la comunicación (TIC), en especial Internet, han tomado un protagonismo creciente en nuestra vida diaria. Su popularización y su evolución tecnológica han modificado sus usos iniciales, llegando a influir en los comportamientos sociales y profesionales. La introducción del término 2.0 dentro de la web ha sido trasladado a otros ámbitos como el sanitario, de ahí que se hable cada vez más de Salud 2.0 o Medicina 2.0. No obstante, estos términos se utilizan frecuentemente con cierta ligereza, confundiendo las herramientas tecnológicas con los resultados en salud, haciendo parecer que nos encontramos ante una revolución de la atención sanitaria que está muy lejos de haberse producido.

Correspondencia: David Pérez Solís. Servicio de Pediatría. Hospital San Agustín. Camino de Heros, 6. 33401 Avilés.
Correo electrónico: david@perezsolis.es

© 2011 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.

QUÉ ES LA WEB 2.0

Durante sus primeros años, la *World Wide Web* fue un medio eminentemente unidireccional. Su gran virtud, todavía vigente, ha sido convertirse en un enorme repositorio de información disponible universalmente. De manera progresiva se ha ido incorporando el componente social y de interacción, por ejemplo con los foros de discusión. Aunque su nombre lo pueda sugerir, la Web 2.0 no es una nueva generación o un cambio técnico mayor, sino una evolución continua de tecnologías ya utilizadas. El concepto "Web 2.0" tal y como lo conocemos comenzó a difundirse en 2004, siendo establecidas poco después sus características clave por Tim O'Reilly^[1]:

- **La web como plataforma.** Los programas informáticos (software) se trasladan desde nuestro ordenador personal (software de escritorio) a los servidores de Internet, visualizándolos e interactuando con ellos a través del navegador. De esta manera, la utilización de dichos programas se hace independiente del tipo de dispositivo (ordenador personal, teléfono móvil, tableta, etc.) y de su sistema operativo. El usuario no tiene que preocuparse de sincronizar sus contenidos entre los distintos dispositivos que utilice, aunque hace imprescindible una conexión a Internet. Ejemplos de este tipo de aplicaciones son los servicios web de correo electrónico, sobre todo a partir de la aparición del *Gmail* de Google Inc. (<http://mail.google.com>), aunque hoy en día el abanico de aplicaciones web abarca desde programas ofimáticos hasta el retoque fotográfico.
- **Aprovechamiento de la inteligencia colectiva.** Como consecuencia de la facilidad para crear y compartir contenidos que proporcionan los nuevos servicios web, los usuarios han pasado de ser únicamente consumidores pasivos a poder participar en el desarrollo de la web. Las posibilidades son innumerables: blogs, wikis, recomendaciones, etiquetado (*folksonomía*), filtrado colaborativo de información, etc.
- **La importancia de los datos.** Para las empresas que desarrollan servicios web, la gestión de los datos generados por sus usuarios constituye una fuente principal de ingresos. Pero es necesario equilibrar adecuadamente la posibilidad de generar negocio con el respeto a la privacidad de los usuarios y la posibilidad de compartir los datos de manera abierta.
- **Ausencia de ciclos de actualizaciones de versiones del software.** A diferencia de los programas instalados en los ordenadores personales, que suelen lanzar nuevas versiones con cambios importantes cada cierto tiempo (generalmente meses o años), en los servicios web los

cambios suelen implantarse de manera continua, sin que el usuario tenga que intervenir, de manera que siempre dispone de la versión más actualizada.

- **Modelos de programación ligeros.** Muchos de los nuevos servicios web ofrecen métodos sencillos y estandarizados para poder ser reutilizados o ensamblados con otros servicios diferentes, dando lugar a nuevas aplicaciones híbridas (*mashups*). Un ejemplo relacionado con la salud es la superposición de datos epidemiológicos públicos con servicios de mapas, resultando en nuevas maneras de representar la información.
- **El software no limitado a un solo dispositivo.** La posibilidad de utilizar los servicios web con todo tipo de aparatos incrementa su potencial de manera espectacular, sobre todo por su uso en dispositivos móviles. La capacidad de generar contenido en cualquier momento y lugar, incluyendo imágenes, vídeos y datos de localización geográfica, así como de poder comunicarse con otras personas y grupos de manera casi ilimitada, permite a los usuarios rivalizar con los medios de comunicación de masas tradicionales y facilitan la movilización social.
- **Experiencia de usuario enriquecida.** Uno de los cambios más visibles es el diseño y la forma de interactuar con los nuevos servicios web, más próximos al software de escritorio que a las páginas web estáticas tradicionales. Eso se ha conseguido gracias a la combinación de diversos métodos que permiten modificar partes de una página web sin necesidad de recargar toda la página.

De todo lo anterior, la característica más importante es la participación de los usuarios generando contenidos, colaborando entre sí y compartiendo conocimiento. En cierta manera, no deja de ser una vuelta a los orígenes de Internet. Aunque la red precursora de Internet (ARPANET) contó con financiación del Departamento de Defensa de EE.UU., lo cierto es que su concepción tiene poco que ver con el motivo frecuentemente atribuido de ser un mecanismo de protección ante un hipotético ataque nuclear durante la Guerra Fría. Dicha red fue concebida dentro de ARPA (*Advanced Research Projects Agency*), una agencia civil de investigación con mucha autonomía respecto al poder militar, con el objetivo inicial de poder compartir recursos computacionales entre sus distintos grupos de investigación. A partir de ahí, su desarrollo y sus primeras aplicaciones hasta llegar a la creación de la *World Wide Web* tuvieron lugar dentro del mundo académico, favorecido por una cultura de colaboración y liberación de conocimientos^[2]. La Web 2.0 consigue volver a trasladar esas posibilidades a los usuarios de Internet, que ya no son un grupo reducido de investigadores universitarios sino el grueso de la población^[3].

SALUD, SANIDAD Y MEDICINA 2.0

La aplicación de herramientas de la Web 2.0 al ámbito de la salud y la medicina ha llevado a acuñar los términos *Health 2.0* y *Medicine 2.0*, traducidos habitualmente como Salud 2.0 y Medicina 2.0. Debe señalarse que la palabra inglesa *Health* puede traducirse en castellano por Salud o por Sanidad en función del contexto^[4], y probablemente sería más adecuado hablar de Sanidad 2.0, pues las herramientas web utilizadas casi siempre hacen referencia de una u otra manera a los servicios sanitarios y al tratamiento o prevención de enfermedades. En la práctica, todos estos términos suelen usarse de manera indistinta^[5], aunque algunos autores consideran que Medicina 2.0 tendría un significado más amplio que incluiría a la Sanidad 2.0 como la parte referida a los servicios dirigidos a los pacientes o usuarios^[6].

Aunque no existe un consenso bien establecido sobre la definición de Medicina 2.0, una reciente revisión sistemática sobre las definiciones publicadas encontró una serie de puntos comunes^[5]:

- **Web 2.0 y tecnología.** Para muchos el concepto Medicina 2.0 no es más que la unión de los conceptos Medicina y Web 2.0. Sin embargo, muchos de los principios en los que se basa la Web 2.0 (contenido generado por los usuarios, espíritu colaborativo) pueden emplearse en el mundo sanitario sin exigir el uso de nuevas tecnologías.
- **Implicación de pacientes y usuarios.** Suelen emplearse expresiones como *participación activa* o *empoderamiento*.
- **Profesionales.** Al igual que con los usuarios, también se recoge una participación más activa y capacitación de los profesionales sanitarios.
- **Redes sociales.** Las distintas formas de redes sociales y comunidades en línea pueden estar formadas por pacientes, profesionales sanitarios, científicos o combinaciones de estos colectivos.
- **Cambios en la atención sanitaria.** En muchas ocasiones se asocia Medicina 2.0 a un cambio en el funcionamiento de los servicios sanitarios, con un protagonismo mayor para los pacientes, la innovación continua, calidad y seguridad. A veces se llega a hablar de una nueva generación de servicios sanitarios. Parece más prudente considerar que simplemente estamos ante un proceso evolutivo en los que las TIC pueden representar un papel protagonista, pero sin que, a día de hoy, haya sucedido revolución alguna en la atención sanitaria^[7].

- **Colaboración.** Las herramientas Web 2.0, junto a un cambio de mentalidad entre las distintas partes implicadas, facilitan la colaboración entre profesionales sanitarios y pacientes, aunque hoy en día siguen siendo más habituales los proyectos colaborativos que sólo implican a un grupo concreto.
- **Información sanitaria.** La forma de proporcionar información sanitaria de calidad sigue siendo una preocupación, y algunas herramientas web pueden facilitar esta tarea.

Eysenbach simplifica las características que definen la Medicina 2.0 en cinco puntos: redes sociales, participación, apomediación, colaboración y apertura. La *apomediación* es un concepto que se refiere a una nueva alternativa a intermediarios tradicionales entre el paciente y la información (habitualmente los profesionales sanitarios) por nuevos *apomediarios* que, a diferencia de los anteriores, no se interponen ni son un paso imprescindible entre el paciente y la información, sino que constituyen una ayuda más flexible o una guía en segundo plano. Ejemplos de apomediarios serían algunas redes sociales o comunidades de pacientes.

La Web 2.0 en Pediatría

Hoy en día disponemos de un buen número de servicios web con utilidad para los profesionales sanitarios. Algunos de ellos son los *blogs* o cuadernos de bitácora, *nanoblogging*, *podcasts*, sitios de distribución de vídeos, imágenes, presentaciones o documentos, wikis, ofimática en línea, marcadores sociales, filtros colaborativos, registros personales de salud, gestores de proyectos, listas de tareas, sistemas de representación de datos geolocalizados, gestores de referencias bibliográficas, redes sociales generalistas o profesionales, etc. Para una primera aproximación a muchas de las herramientas mencionadas desde la óptica pediátrica, se han publicado muy recientemente en nuestro país una serie de dos artículos de recomendable lectura^[8,9].

El objetivo de este artículo no consiste en hacer una nueva revisión de todas estas herramientas, sino analizar algunas de ellas que, por sus características, podrían llegar a tener un impacto significativo en nuestra forma de trabajar y en el funcionamiento de la atención sanitaria.

BLOGS

Un *blog* (término procedente de la combinación de la expresión *web log*) o “cuaderno de bitácora” es un sitio web organizado cronológicamente y de actualización periódica a modo de diario. Suele ser unipersonal, aunque no nece-

Pediatría Basada en Pruebas

Blog destinado a la aplicación de los postulados de la Medicina Basada en la Evidencia o en Pruebas a la especialidad de Pediatría. Los contenidos de este blog están especialmente destinados a profesionales sanitarios interesados en la salud infantojuvenil

[Página principal](#) [Sobre este blog](#) [Buscadores personalizados](#) [Revista "Evidencias en Pediatría"](#)

Revista Evidencias en Pediatría



Asociación Española de Pediatría

jueves 1 de septiembre de 2011

Encuesta on line sobre vacunas para peditras europeos (límite 48 horas)

Vía [PEDIAP](#) me llega la noticia de que la [European Paediatric Association](#), a la que pertenece la [Asociación Española de Pediatría](#), propone a todos los peditras de Europa cumplimentar [una encuesta on line sobre vacunaciones](#).

El objetivo de la misma es "comprender mejor las necesidades y la mejor forma de apoyar a los peditras en su práctica clínica. Para ello, la EPA está llevando a cabo un estudio de vacunación europeo en dos fases, un estudio piloto y uno principal. El piloto se realizó en mayo de este año. El estudio actual es el principal y se basa en los resultados obtenidos del primero. Se han identificado tres áreas de enfoque que la EPA desea conseguir entender con mayor detalle:

- Apoyo clínico a la vacunación en la relación con los padres
- Tasas de cobertura vacunal
- Ensayos clínicos sobre vacunas".

Sólo quedan 48 horas para poder cumplimentar la encuesta, lo que no lleva más de 10 minutos. Se cierra el día 4 de septiembre. [Los que querais participar podeis hacerlo desde este enlace](#).

Desde este blog os animamos a que participéis.

Quizás también le interese:





Buscador interno de la revista "Evidencias en Pediatría"

Google™ Búsqueda personalizada

Buscar

Suscribirse a Pediatría Basada en Pruebas

Entradas

Comentarios

Seguidores

Participar en este sitio

Google Friend Connect

Miembros (324) Más »



¿Ya eres miembro? [Acceder](#)

Estamos en Twitter

Figura 1. Blog *Pediatría Basada en Pruebas* (<http://www.pediatriabasadaenpruebas.com>).

sariamente. Dentro del modelo Web 2.0 se consideran los sucesores de las páginas web personales. Los blogs simplificaron el farragoso proceso de creación y mantenimiento de una página web personal, al poder ser gestionados directamente desde un servicio en la web como, por ejemplo, Blogger (www.blogger.com) o Wordpress (<http://es.wordpress.com>).

Los blogs (Fig. 1) protagonizaron el primer impulso de la Web 2.0 y representan un buen modelo de sus características: facilitan que los usuarios de Internet generen su propio contenido, se crean conversaciones gracias a la posibilidad de que otros usuarios añadan comentarios, se facilita el enlace y recomendación de otros blogs (*blogroll*) y se puede distribuir el contenido mediante un sistema de sus-

cripción con un archivo fuente o *feed*. Esto último es un punto muy importante a la hora de gestionar la lectura de múltiples blogs y otros servicios que utilizan el mismo sistema. Los *feeds* o fuentes son archivos con un formato estandarizado (RSS o Atom) basados en el lenguaje de marcado XML (*eXtensible Markup Language* o Lenguaje de Marcado Ampliable) y suelen incluir el título y un pequeño resumen de las últimas noticias o artículos publicados en el sitio web. Mediante unos programas llamados agregadores se pueden recopilar dichos archivos y así conocer cuándo se actualizan los blogs o páginas web seguidos sin tener que visitarlos uno por uno^[10].

Dentro del mundo sanitario, existen blogs realizados por profesionales de todo tipo (Medicina, Enfermería, Farmacia, Gestión, Bibliotecarios, etc.) y de temática muy variada (opinión, medicina basada en pruebas, casos clínicos, imágenes radiológicas, etc.). Los blogs han dado visibilidad a profesionales mucho más allá de sus sitios naturales de influencia, algo muy importante sobre todo entre los que se encuentran geográficamente alejados de los centros tradicionales de referencia. Su independencia y sentido crítico permiten disponer de puntos de vista muchas veces diferentes de los planteados por agentes mediáticamente más poderosos, como los medios de comunicación tradicionales, la industria farmacéutica, los organismos públicos y las sociedades científicas y profesionales. Mantener esos principios será un importante reto para el futuro, en un momento en el que los intereses empresariales también participan en las nuevas redes.

Existe un buen número de blogs pediátricos en castellano, la mayoría de ellos publicados desde España. La naturaleza tan dinámica de Internet hace difícil conocer su número exacto; pero en el buscador de blogs pediátricos del Grupo de Trabajo de Pediatría Basada en la Evidencia (<http://www.pediatribasadaenpruebas.com/p/buscadores-personalizados.html>) se recogen más de 30 y su número es creciente. Dentro de ellos pueden encontrarse blogs dirigidos fundamentalmente a profesionales como *Pediatría Basada en Pruebas* (<http://www.pediatribasadaenpruebas.com>) o *Sin Estetoscopio* (<http://www.sinestetoscopio.com>) y otros más enfocados al público general como *Diario de una mamá pediatra* (<http://dra-amalia-arce.blogspot.com>), *El médico de mi hijo* (<http://elmedicodemihijo.wordpress.com>) o *Reflexiones de un pediatra curtido* (<http://drgarcia-tornel.blogspot.com>). Pero una de las grandes ventajas de Internet es que nos permite acceder también con facilidad al punto de vista de profesionales de otros ámbitos y especialidades. Desde la Medicina Familiar y Comunitaria han surgido blogs muy recomendables como

El Supositorio (<http://vicentebaos.blogspot.com>) o *Salud Comunitaria* (<http://saludcomunitaria.wordpress.com>), aunque lo mejor es explorar uno mismo y es sencillo descubrir nuevos blogs a partir de los ya conocidos.

MICROBLOGS

Los *microblogs* o *nanoblogs*, cuyo máximo representante es *Twitter* (<http://twitter.com>), son herramientas de publicación de mensajes cortos, cuya extensión suele limitarse a 140 caracteres para poder ser publicados mediante mensajes de telefonía SMS. Aunque la idea inicial era que sus usuarios comunicaran lo que estaban haciendo en un momento dado, su sencillez y polivalencia los ha llevado a ser empleados con todo tipo de fines, pudiendo incorporar enlaces a páginas web, imágenes o vídeos.

Twitter (Fig. 2) incorpora un fuerte componente de red social, pues cada usuario visualiza lo que publican otros usuarios que ha decidido seguir y, además, puede redistribuir (*retweet*) mensajes de otros perfiles a sus propios seguidores (*followers*). También existe la posibilidad de responder a otro usuario de manera pública o privada. Los mensajes pueden incluir un tipo de etiquetas llamadas *hashtags* (almohadillas) –por formarse mediante una palabra precedida del carácter #– que permiten agrupar con facilidad todos los mensajes publicados en un momento dado que hacen referencia a un tema o un evento concreto. La inmediatez con la que sus usuarios pueden publicar mensajes desde cualquier lugar ha convertido a Twitter en una excelente herramienta de comunicación ligada a la actualidad más inmediata, cuyo uso puede abarcar desde acontecimientos deportivos o culturales a grandes catástrofes, pasando por la movilización social.

Su fácil integración con otras herramientas, ya sea de forma directa o a través de fuentes RSS, hace que este servicio se utilice también para anunciar lo que se publica en otros medios como blogs o páginas web institucionales, noticias de prensa, etc. Del mismo modo, muchos usuarios emplean Twitter como lector de noticias, en sustitución de un agregador.

En el campo sanitario es habitual su uso para compartir ideas, enlaces, comentarios a noticias o artículos, llegando a generarse conversaciones entre múltiples usuarios. También es utilizado en algunos países por los servicios de emergencia para distribuir información en tiempo real y, en España, por las autoridades sanitarias durante la crisis de la gripe A en la temporada 2009-2010.

The image shows a screenshot of the Twitter profile for SCCALP (@sccalp). The profile header includes the SCCALP logo, the name 'SCCALP', the handle '@sccalp', the location 'España', and the website 'http://www.sccalp.org/'. Below the header, there is a 'Follow' button and a text-based follow option: 'Text follow sccalp to 40404 in the United States'. The main content area displays a list of tweets, each with the SCCALP logo, the handle '@sccalp', the text of the tweet, and the date. The tweets include announcements about the 61st Congress of the Spanish Association of Pediatrics, the availability of a bulletin issue, and various pediatric topics. On the right side, there is a 'Follow SCCALP on Twitter' section with a 'Sign up »' button, a 'Curious how SCCALP uses Twitter?' section with a 'Discover who @sccalp follows' button, and an 'About @sccalp' section showing statistics: 172 Tweets, 14 Following, 188 Followers, and 24 Listed. Below the statistics is a 'Recent Images' section with a small image thumbnail. At the bottom of the sidebar, there are links for 'About', 'Help', 'Blog', 'Status', 'Jobs', 'Terms', 'Privacy', 'Advertisers', 'Businesses', 'Media', 'Developers', 'Resources', and a copyright notice for 2011 Twitter.

Figura 2. Perfil en Twitter de la Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria y Castilla y León, @sccalp (<http://twitter.com/sccalp>).

WIKIS

Se denomina *wiki* (palabra hawaiana que significa “rápido”), a un sitio web en el que los usuarios pueden crear y modificar sus páginas una manera rápida y directa, a través de su navegador web^[11]. El ejemplo más conocido, que supone el mejor ejemplo de proyecto colaborativo en la web, es *Wikipedia, la enciclopedia libre* (<http://es.wikipedia.org>), fundada en el año 2001. Se trata de una enciclopedia escrita por voluntarios cuyo contenido puede ser modificado, copiado y distribuido libremente. Este planteamiento ha conseguido que miles de usuarios estén creando una obra de referencia mundial, que cuenta con ediciones en más de 100 idiomas y cuya fiabilidad se ha mostrado comparable a la de las tradicionales enciclopedias en papel^[12].

Una de las aplicaciones más extendidas de este sistema es la elaboración colaborativa de manuales o libros, dado que permite aunar esfuerzos de una manera muy eficiente. Sin embargo, en el ámbito sanitario los wikis todavía tienen muy escasa presencia. Existen algunos ejemplos de wikis médicas en el mundo anglosajón, aunque no específicamente pediátricas. Una de las escasas excepciones es el pequeño wiki del Programa de Salud Infantil en la página web de la Asociación Vasca de Pediatría de Atención Primaria (<http://www.avpap.org/wiki>). Para encontrar un wiki en castellano sobre medicina de una cierta entidad hay que recurrir de nuevo a la Wikipedia (Fig. 3), que cuenta con su propio portal (<http://es.wikipedia.org/wiki/Portal:Medicina>).

Este tipo de recursos son de gran importancia por tratarse de fuentes de información sobre temas de salud para

WIKIPEDIA La enciclopedia libre

Portal Discusión Leer Editar Ver historial Buscar

Portal:Medicina

Portal de Medicina

Bienvenidos al **Portal de Medicina** de la Wikipedia en español. Este portal reúne todos los temas relacionados con la salud, su cuidado, pérdida y recuperación. Desde aquí puedes acceder fácilmente a diferentes artículos relacionados con la medicina, participar creando o mejorando artículos o inscribiéndote en alguno de los proyectos asociados en nuestro portal.

La Medicina es la ciencia dedicada al estudio de la vida, la salud, las enfermedades y la muerte del ser humano, e implica el arte de ejercer tal conocimiento técnico para el mantenimiento y recuperación de la salud, aplicándolo al diagnóstico, tratamiento y prevención de las enfermedades. Junto con la enfermería y la farmacia, entre otras disciplinas, la Medicina forma parte del cuerpo de las ciencias de la salud.

Más sobre la Medicina...

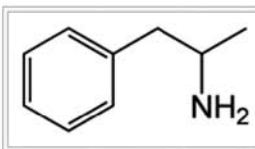
Artículo destacado	Actualidad
<p>La anfetamina o d, l-anfetamina es un agente adrenérgico sintético, potente estimulante del sistema nervioso central. La dexanfetamina (dextro-anfetamina), surge de la separación del compuesto racémico (d, l-anfetamina) en sus dos configuraciones ópticas posibles, y la extracción de aquella que corresponda isómero óptico dextrógiro.</p> <div style="text-align: center;">  <p>La nomenclatura IUPAC es 1-fenilpropan-2-amina</p> </div>	<p>Hoy es miércoles 31 de agosto de 2011</p> <ul style="list-style-type: none"> • La esperanza de vida se empieza a frenar • Un test de sangre, futuro sustituto de la amniocentesis • Causante de las vacas locas se transmite por aire • Los beneficios de levantarse a estirar las piernas <p>Lea también en Wikinoticias las noticias más recientes sobre Salud.</p>

Figura 3. Portal de Medicina de Wikipedia (<http://es.wikipedia.org/wiki/Portal:Medicina>).

la población general. Incluso en el mundo anglosajón, donde existen iniciativas públicas de gran calidad como Medline Plus en EE.UU. (<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus>) o NHS Choices en Reino Unido (<http://www.nhs.uk>), Wikipedia suele acaparar los primeros resultados al hacer búsquedas relacionadas con la salud en los principales buscadores de Internet^[13]. En España, donde no existen sitios web públicos de ese calibre y las iniciativas de las sociedades científicas se encuentran muy fragmentadas, resulta todavía más necesario una mayor implicación de profesionales de la salud en proyectos como Wikipedia para mejorar la cantidad y calidad de sus artículos médicos^[14].

Inconvenientes del modelo wiki

Una preocupación en los wikis completamente abiertos, como Wikipedia, en los que cualquier usuario tiene poder para modificar una página, es que se pueden introducir datos erróneos o practicar actos de vandalismo, algo

especialmente peligroso en artículos sobre temas sanitarios. Pero en wikis abiertos con una masa de usuarios importante, la facilidad de edición permite también que los errores tiendan a ser subsanados por efecto del *darwinismo*, concepto que se refiere a un proceso de *darwinismo social* por el cual, durante la evolución de un artículo, las sucesivas modificaciones y correcciones tienden a que finalmente prevalezca la información veraz y de calidad^[15,16]. Se ha podido comprobar que, incluso en temas muy específicos como la información sobre medicamentos, Wikipedia contiene información algo incompleta pero sin errores importantes^[17]. Por otro lado, los wikis también pueden gestionarse de manera más cerrada, exigiendo que para modificar las páginas los usuarios tengan que registrarse en el sistema (sin requerir autorización) o incluso limitando el registro a usuarios previamente autorizados. Esta última manera es como funcionan habitualmente los wikis médicos para controlar mejor el contenido y la autoría, a

cambio de perder el efecto masa (negativo y positivo) de un sistema completamente abierto.

Otra característica a la que los profesionales sanitarios les puede costar adaptarse es a la dilución de la autoría propia de las obras colaborativas y a la pérdida de control sobre la obra final. Los wikis apuestan por la apertura de sus contenidos a favor de su mayor difusión. Por ello, en lugar de acogerse a las formas de propiedad intelectual más tradicionales y restrictivas (*copyright*, todos los derechos reservados) utilizan licencias libres de tipo *copyleft* que permiten la difusión, modificación y comercialización de sus contenidos con la condición de citar la fuente original y no restringir ninguno de dichos derechos, que suele corresponderse con la *Licencia de documentación libre de GNU* o con la *Licencia Creative Commons Atribución-Compartir Igual*. En el caso de Wikipedia, cuando un autor crea una página debe asumir que podrá ser modificada por otras personas sin requerir su permiso, de ahí que no se permita firmar los artículos. Eso no significa que no se reconozca la contribución de cada autor, pues existe para cada artículo un registro público que muestra las aportaciones cada usuario a lo largo del tiempo. Pero resulta difícil encajar esa mentalidad en el mundo sanitario y académico, en el que la autoría de las publicaciones suele tenerse en cuenta para el progreso profesional, y en el que muchos no aceptan con facilidad que una obra sea modificada por otros sin control por su parte.

También debe tenerse en cuenta que, para que un proyecto de este tipo funcione, se precisa una masa crítica de usuarios de tamaño considerable. La experiencia muestra que los Wikis no son ajenos al *Principio de Pareto*, según el cual la mayoría de los usuarios apenas aporta contenido y son una minoría los responsables de la mayor parte del trabajo^[3]. Por ello, para que un wiki ambicioso sea viable debe conseguir atraer a un buen número de usuarios y mantener una política de funcionamiento suficientemente abierta como para atraer a más participantes durante su desarrollo, algo que puede ser difícil en proyectos de ámbito local o sobre temas muy específicos.

Proyectos susceptibles de funcionar como wikis

Pese a las inmensas posibilidades de este tipo de servicios web, todavía no se aprecia un impacto significativo dentro de la comunidad médica. La idea de crear una wiki médica gestionada y actualizada por los propios profesionales sanitarios, capaz de competir con proyectos comerciales como *UpToDate* (<http://www.uptodate.com>) ya fue lanzada hace varios años sin haberse apreciado grandes avances en ese sentido^[18].

En idioma castellano se echa de menos la existencia de una enciclopedia temática sobre salud infantil que aglutinara a un grupo numeroso de autores dispuestos a trabajar de manera colaborativa, aunque queda el recurso a participar en el portal médico de Wikipedia.

En el futuro puede que veamos caminar en esta dirección a proyectos editoriales como los grandes tratados médicos que todavía se siguen publicando en formato papel. Los ciclos de publicación actuales, con los que pasan varios años desde la concepción y redacción de un tratado hasta su edición final, restan buena parte de su valor a estos textos, que tienen difícil competir con la inmediatez y capacidad de actualización de la web; de ahí que los profesionales cada vez usen más Internet como medio de búsqueda de información frente a los tratados clásicos. Los propios autores, que raramente son retribuidos por su participación en este tipo de obras, tienen mucho que ganar facilitando una mayor difusión de su trabajo.

SERVICIOS DE RED SOCIAL

Estos servicios web se centran en construir redes sociales entre personas, reflejando relaciones previas de amistad o parentesco, o construyendo otras nuevas a partir de intereses comunes. Suelen basarse en la creación de un *perfil de usuario*, que permite compartir mensajes, enlaces, imágenes y otros recursos con otros usuarios previamente seleccionados que hayan aprobado la conexión. En estas redes también están presentes otras entidades como empresas, asociaciones u organismos, que pueden crear un tipo de perfil no personal.

Estas redes sociales han experimentado un auge espectacular en los últimos años. En España, a mediados de 2011, donde el 57,4% de la población utiliza Internet con regularidad, la mitad de los internautas usan algún tipo de red social^[19]. El servicio de red social más utilizado actualmente en nuestro país es *Facebook* (<http://www.facebook.com>), seguido de *Tuenti* (<http://www.tuenti.com>) –con gran popularidad entre los sectores más jóvenes– y *Twitter*^[20].

En el campo de la salud, hoy día es necesario contar con estas redes sociales a la hora de difundir mensajes de manera activa en Internet, pues de lo contrario se corre el riesgo de no llegar a una parte considerable de la población. Esto es especialmente importante en campañas de información, cuando se necesita alcanzar de manera rápida a los destinatarios, ya que la propia concepción de estos servicios facilita que los propios usuarios den visibilidad a los mensajes si los consideran de interés. Otros usos plantean muchos

facebook

Buscar

Asociación Española de Pediatría

Organización sin ánimo de lucro · Editar información

Muro

Compartir: Estado Foto Enlace Video Pregunta

Escribe algo....

Asociación Española de Pediatría

Presentación del Libro Blanco de la Especialidades Pediátricas

1.456 impresiones · 1,10% de comentarios

Me gusta · Comentar · Compartir · 26 de agosto a las 13:46

A otras 15 personas más les gusta esto.

Asociación Latinoamericana de Pediatría Importante tarea y resultado que marcara un hito en la Pediatría española. Felicitaciones!
27 de agosto a las 3:20 · Me gusta

Escribe un comentario...

Asociación Española de Pediatría

Acceso a la Biblioteca Virtual

1.513 impresiones · 0,79% de comentarios

Me gusta · Comentar · Compartir · 17 de agosto a las 23:39

A otras 12 personas más les gusta esto.

Escribe un comentario...

Asociación Española de Pediatría

Recomendaciones para reducir la exposición a contaminantes ambientales en las madres lactantes

La información sobre la presencia de químicos tóxicos en la leche materna, que con cierta frecuencia salta a los medios de comunicación, puede causar alarma a las madres y hacerlas desistir de amamantar a sus hijos, por ello desde el Comité de Lactancia Materna de la Asociación Española de Pediat...

1.596 impresiones · 0,75% de comentarios

Muro

Publicaciones ocultas

- Información
- Grupos y Comités
- Eventos
- Fotos
- Foros
- Notas
- News

EDITAR

Información Editar

Asociación Española de Pediatría Sin ánimo de lucro...

1.340
les gusta esto

Me gusta Ver todos

- Alape 2011 Conferencia de Actualización en
- American Academy of Pediatrics
- Famiped. Familias, Pediatras y
- Sociedad de Pediatría de Atención Primaria
- Pediatría Basada en Pruebas

Suscribirse a través de RSS

Ya no me gusta

Compartir

Figura 4. Página en Facebook de la Asociación Española de Pediatría (<http://www.facebook.com/aepediatria>).

interrogantes. Los profesionales sanitarios deben ser muy cuidadosos en cuanto a su privacidad y la de sus pacientes, siendo recomendable utilizar perfiles diferentes para su actividad personal y profesional^[21]. Las instituciones pueden

utilizar estas redes de manera bidireccional, obteniendo retroalimentación de sus usuarios, pero eso hace aconsejable una estrategia previa para saber gestionar posibles conflictos u opiniones críticas que surjan (Fig. 4).

Existen también redes sociales profesionales, como LinkedIn (<http://www.linkedin.com>) o Xing (<http://www.xing.com/es>) que pueden tener interés para los profesionales de la salud. Se enfocan a la búsqueda de empleo y la creación de redes de contactos profesionales, que pueden así separarse de las redes sociales generalistas.

SERVICIOS WEB PARA PACIENTES

La web es una herramienta de ayuda que, en el caso de los pacientes crónicos, va más allá de la búsqueda de información de manera puntual y busca establecer vías de comunicación con otros pacientes en una situación similar. Los foros de discusión, todavía muy vigentes, han sido muy útiles como forma de apoyo mutuo entre pacientes, pero la tendencia es convertirse en verdaderas redes sociales.

En algunos servicios como *PatientsLikeMe* (<http://www.patientslikeme.com>) o *CureTogether* (<http://curetogether.com>) los pacientes pueden registrar información sobre sus tratamientos, síntomas, efectos secundarios y resultados, convirtiéndose en potentes bases de datos cuya utilidad ya ha sido puesta de manifiesto en la investigación clínica^[22]. Aunque este tipo de iniciativas pueden plantear dudas en cuanto a la seguridad o privacidad de los datos, por ahora no han surgido problemas al respecto, y son los propios usuarios los que permiten la utilización de sus datos como forma de disponer de mejor información sobre su enfermedad^[23].

Otro tipo de servicios son los que permiten a los usuarios opinar sobre la atención sanitaria recibida de manera pública, pudiendo recibir también respuesta por parte del centro sobre el que se comenta. Algunas de estas iniciativas han surgido desde los propios servicios de salud, como es el caso de *Patient Opinion* (<http://www.patientopinion.org.uk>) en el Reino Unido, que en la actualidad es una organización sin ánimo de lucro independiente del *National Health System* (NHS) pero sus comentarios son visibles desde la página web que ésta dirige a los usuarios del sistema de salud (NHS Choices). En España todavía no hay experiencia sobre este tipo de servicios, aunque ya hay alguno en desarrollo como *Qoolife* (<http://qoolife.com>).

APERTURA DE DATOS, APLICACIONES HÍBRIDAS Y SALUD PÚBLICA

Como se ha comentado en la introducción, una de las características de los nuevos servicios web es la sencillez

para combinar distintas aplicaciones y datos, generando aplicaciones híbridas o *mashups*. Por eso es de crucial importancia que las administraciones públicas y organismos internacionales cuenten con políticas de *open data* o apertura de datos, poniendo a disposición de todos, en formatos abiertos y estandarizados, los datos públicos que generan. Así, dichos datos pueden ser reutilizados, generando conocimiento y facilitando líneas de investigación, sobre todo en el campo de la Salud Pública^[24].

Estas herramientas facilitan la visibilidad y la comprensión de los datos de salud, y puede contribuir a mejorar la salud de la población si se utiliza como estímulo social y se combina con iniciativas comunitarias. Este modelo está siendo seguido por iniciativas como los *County Health Rankings* en EE.UU. (<http://www.countyhealthrankings.org>), adaptados recientemente por el Observatorio de Salud en Asturias (Fig. 5, <http://www.obsaludasturias.com>).

LA REVOLUCIÓN QUE NO HA LLEGADO

Internet es un medio de comunicación aún muy joven y todavía es pronto para saber hasta dónde llegará su influencia. No se puede negar que, en su corta vida (la World Wide Web se creó en 1989, hace poco más de 20 años), ha cambiado muchas cosas en la forma de comunicarnos y de acceder a la información. Pero las grandes estructuras sociales, políticas y empresariales todavía mantienen la inercia de las últimas décadas.

En el mundo científico y sanitario el liderazgo sigue centrado en los grandes centros universitarios y hospitalarios, aquellos que en el siglo XX disponían de acceso a las fuentes de información (grandes bibliotecas, laboratorios, recursos humanos). Ahora que el acceso a la información es casi universal y que disponemos de herramientas capaces de tejer redes sociales y profesionales a cualquier distancia, es probable que asistamos a un desarrollo mucho más descentralizado. Esto serviría para dar valor a la mayoría de profesionales, hasta ahora desconectados de los grandes centros de influencia, permitiendo su contribución a la resolución de muchos problemas sanitarios a través de *la sabiduría de la multitud*^[25]. En cuanto a la gestión clínica y la organización de los servicios y establecimientos sanitarios, sería deseable una mentalidad más "wikinómica"^[26] que permita un flujo de ideas más ágil entre los distintos niveles, aprovechando el enorme potencial de las plantillas de los servicios de salud.

Los cambios estructurales pueden tardar décadas en establecerse, pero poco a poco podremos ir viendo algu-



Figura 5. Página web del Observatorio de Salud en Asturias (<http://www.obsaludasturias.com>). Se muestra el puesto que ocupa el concejo de Avilés en el ranking de prevalencia de obesidad infantil entre los 78 concejos (municipios) asturianos.

nos ejemplos inspiradores. Uno de ellos surgió durante la reciente crisis de la gripe A, cuando en agosto de 2009 un grupo de profesionales de la salud (médicos de cabecera, pediatras, farmacéuticos, residentes e incluso estudiantes de Medicina) cuyo único denominador común era el editar blogs y páginas web, movidos por el cariz que estaban adquiriendo los acontecimientos, se unieron de manera espontánea para, en pocas semanas, analizar, elaborar y difundir información rigurosa y veraz sobre la pandemia de gripe A y sobre la respuesta más prudente y científica a la misma. Los materiales divulgativos (para ciudadanos, profesionales sanitarios y medios de comunicación) se redactaban y revisaban de manera colaborativa mediante herramientas web, y se distribuían a través del blog *Gripe A: ante todo mucha calma* (<http://gripeycalma.wordpress.com>) y distintas redes sociales, alcanzando finalmente a los medios de comunicación tradicionales. Este tipo de movimientos son capaces de conseguir un gran impacto sin recurrir a patrocinios ni a financiación pública. Su carácter abierto, independiente y temporal facilita la implicación de personas muy motivadas y favorece que surjan nuevas iniciativas de experiencias anteriores, como el proyecto *Mi vida sin tí* (<http://mividasinti.drupalgar dens.com>) de apoyo a las personas que se plantean dejar de fumar.

Ya hemos comentado que también los pacientes dispondrán de nuevas herramientas que les facilitarán el acceso a información sanitaria, y seguramente cambiarán algunos aspectos de la relación médico-paciente. Los profesionales sanitarios deberemos acostumbrarnos a no ser los únicos referentes de nuestros pacientes y a establecer relaciones más horizontales, formando parte de las redes de salud. La administración sanitaria no debería desaprovechar la oportunidad que las nuevas herramientas de comunicación ofrecen para facilitar el autocuidado por parte de la población y desandar parte del camino hacia la medicalización de la vida diaria que ha recorrido la atención sanitaria durante las décadas previas. Al potenciar el uso de las herramientas web tampoco puede pasarse por alto que, incluso en las sociedades más desarrolladas, una parte significativa de la población todavía no tiene acceso a Internet o le falta capacidad para utilizarla con soltura, y esa población suele ser también la más necesitada de recursos sociales y sanitarios. Si no se tiene eso en cuenta podríamos estar cumpliendo la *ley de cuidados inversos*, según la cual la disponibilidad de una buena atención médica tiende a variar inversamente a la necesidad de la población asistida^[27].

BIBLIOGRAFÍA

- O'Reilly T. What Is Web 2.0: Design Patterns and Business Models for the Next Generation of Software [en línea] [Consultado el 29 de agosto de 2011]. Disponible en: <http://www.oreillynet.com/pub/a/oreilly/tim/news/2005/09/30/what-is-web-20.html>
- Castells M. La Galaxia Internet. 1ª ed. Barcelona: Plaza & Janés Editores; 2001.
- Kamel Boulos MN, Wheeler S. The emerging Web 2.0 social software: an enabling suite of sociable technologies in health and health care education. *Health Info Libr J*. 2007; 24: 2-23.
- Navarro F. Diccionario crítico de dudas inglés-español de medicina. 1ª ed. Madrid: McGraw-Hill/Interamericana de España; 2000.
- Van De Belt TH, Engelen LJ, Berben SA, Schoonhoven L. Definition of Health 2.0 and Medicine 2.0: a systematic review. *J Med Internet Res*. 2010; 12: e18.
- Eysenbach G. Medicine 2.0: Social Networking, Collaboration, Participation, Apomediation, and Openness. *Journal of Medical Internet Research*. 2008; 10: e22.
- Doherty I. Web 2.0: a movement within the health community. *Health Care and Informatics Review Online*. 2008; 12: 49-57.
- Coronado Ferrer S, Peset Manceb F, Ferrer Sapena A, González de Dios J, Aleixandre-Benavent R. Web 2.0 en medicina y pediatría (I). *Acta Pediatr Esp*. 2011; 69: 3-11.
- Coronado Ferrer S, Peset Manceb F, Ferrer Sapena A, González de Dios J, Aleixandre-Benavent R. Web 2.0 en medicina y pediatría (y II). *Acta Pediatr Esp*. 2011; 69: 79-87.
- Pérez Solís D. Utilización de fuentes o canales en Internet: cómo mantenerse al día de manera más eficiente. *Bol Pediatr*. 2006; 46: 56-61.
- Wiki [en línea]. Wikipedia, la enciclopedia libre 2011 [consultado el 30 de agosto de 2011]. Disponible en: <http://es.wikipedia.org/wiki/Wiki>.
- Giles J. Internet encyclopaedias go head to head. *Nature*. 2005; 438: 900-1.
- Laurent MR, Vickers TJ. Seeking health information online: does Wikipedia matter? *J Am Med Inform Assoc*. 2009; 16: 471-9.
- Pérez Solís D. Internet y la información sobre la salud: información sin filtro. *Bol Pediatr*. 2007; 47: 149-53.
- Kamel Boulos M, Maramba I, Wheeler S, Boulos MNK. Wikis, blogs and podcasts: a new generation of Web-based tools for virtual collaborative clinical practice and education. *BMC Med Educ*. 2006; 6: 41.
- McLean R, Richards B, Wardman J. The effect of Web 2.0 on the future of medical practice and education: Darwikinian evolution or folksonomic revolution? *Med J Aust*. 2007; 187: 174-7.
- Clauson KA, Polen HH, Boulos MNK, Dzenowagis JH. Scope, completeness, and accuracy of drug information in Wikipedia. *The Annals of Pharmacotherapy*. 2008; 42: 1814-21.
- Giustini D. How Web 2.0 is changing medicine. *BMJ*. 2006; 333: 1283-4.

19. Asociación para la Investigación de Medios de Comunicación. Audiencia de Internet en el Estudio General de Medios (abril-mayo 2011) [en línea]. Disponible en: http://www.aimc.es/spip.php?action=acceder_documento&arg=1771&cle=3c7bf063cb995164a66332baea78d845&file=pdf%2Finternet211.pdf
20. The Cocktail Analysis. Informe de resultados: observatorio redes sociales 3a oleada [en línea]. 2011. Disponible en: <http://www.tcanalysis.com/uploads/2011/02/Observatorio-RedesSociales2011.pdf>
21. Leiker M. When to "friend" a patient: social media tips for health care professionals. *WMJ*. 2011; 110: 42-3.
22. Wicks P, Vaughan TE, Massagli MP, Heywood J. Accelerated clinical discovery using self-reported patient data collected online and a patient-matching algorithm. *Nat Biotechnol*. 2011; 29: 411-4.
23. Wicks P, Massagli M, Frost J, Brownstein C, Okun S, Vaughan T, et al. Sharing health data for better outcomes on PatientsLikeMe. *J Med Internet Res*. 2010; 12: e19.
24. Wood S. Opening data to the world: why health numbers matter. *Bull World Health Organ*. 2007; 85: 736-736.
25. Surowiecki J. Cien mejor que uno: la sabiduría de la multitud o por qué la mayoría siempre es más inteligente que la minoría. Barcelona: Ediciones Urano; 2004.
26. Tapscott D, Williams AD. *Wikinomics: la nueva economía de las multitudes inteligentes*. 1a ed. Barcelona: Ediciones Paidós Ibérica; 2007.
27. Hart JT. The inverse care law. *The Lancet*. 1971; 297: 405-12.

In memoriam

Dra. Matilde Roza Suárez

C. PÉREZ MÉNDEZ, G. SOLÍS SÁNCHEZ



La Dra, Matilde Roza Suárez falleció en Oviedo el pasado 27 de mayo de 2011.

Mati Roza fue una mujer ejemplar en muchos aspectos de su vida. A su enorme capacidad de trabajo se unía un carácter envidiable, alegre y conciliador, que contagiaba a todos sus colaboradores y amigos. Probablemente, esta forma de ser y estar fue el resultado de su formación personal y profesional en dos grandes escuelas. La primera, en su familia, donde sus padres le enseñaron el valor del trabajo, la amistad y la coherencia. La segunda, en el Hospital General de Asturias, donde Don Emilio Rodríguez Vigil la formó, primero, como pediatra integral dentro de

su reconocida escuela y la animó a subespecializarse, posteriormente, en Nefrología Infantil con estancias en Barcelona y París.

Fue Jefa de Sección de Pediatría en el Hospital General de Asturias hasta 1990, año de la fusión de este centro con el Hospital Covadonga para formar el actual Hospital Universitario Central de Asturias.

En 1991 Matilde Roza fue nombrada Jefe de Servicio de Pediatría del Hospital de Cabueñes, en Gijón. Allí demostró su gran capacidad de liderazgo para reconducir a un Servicio que pasaba una importante y alargada crisis tras la desaparición de su antiguo Jefe, Don Pedro Víctor Álvarez.

Durante toda su carrera como pediatra asistencial, Mati fue abanderada de una forma diferente, muy especial, de ejercer la profesión, que todavía hoy pervive en muchos pediatras asturianos formados bajo su tutela.

Tras ese periodo tan fructífero, inició su labor dentro de la gestión hospitalaria, que le duraría hasta su jubilación hace apenas un año. Fue Directora Médica del Hospital de Cabueñes y, posteriormente, Directora Médica del Hospital Universitario Central de Asturias. En ambos puestos siguió demostrando su entusiasmo, su calidad personal y su apoyo continuado a la Pediatría.

Somos muchos los pediatras asturianos que por algún motivo estamos en deuda con Matilde Roza. Desde estas líneas nos gustaría hacerle un pequeño y sincero homenaje, dejando constancia a las nuevas generaciones de su enorme valía profesional y humana.

Crítica de libros



TRATADO DE GASTROENTEROLOGÍA, HEPATOLOGÍA Y NUTRICIÓN PEDIÁTRICA APLICADA DE LA SEGHNP
F. Argüelles Martín, M.D. García Novo, P. Pavón Belinchón, E. Román Riechmann, G. Silva García, A. Sojo Aguirre
Madrid: Ergon; 2011

Recientemente ha sido editado el *Tratado de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica aplicada de la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica*. Esta obra fue promovida y coordinada por la Junta Directiva de la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica 2004-2008, presidida por el Dr. Federico Argüelles Martín junto con los Dres. Gustavo Silva García, Pilar Pavón Belinchón, Enriqueta Román Riechmann, Dolores García Novo y Amaia Sojo Aguirre.

El libro ha sido dividido en los tres grandes bloques de nuestra especialidad: la Gastroenterología, la Hepatología y la Nutrición Pediátricas, subdivididos a su vez en 6 secciones (desarrollo y fisiología del aparato digestivo, semiología de las enfermedades gastrointestinales, patología digestiva clasificada por órganos –esófago y estómago, intestino, páncreas e hígado–, tratamiento nutricional de las enfermedades gastrointestinales, tratamiento farmacológico y técnicas digestivas) y en 89 capítulos.

Se ha realizado una puesta al día de cada uno de los capítulos, tratándose de combinar el rigor científico con la lectura didáctica, acompañados de una excelente iconografía y una cuidadosa bibliografía.

El bloque de Gastroenterología y Hepatología comprende las tres primeras secciones, iniciándose con los aspectos básicos del desarrollo del aparato digestivo, su sistema inmune, sus hormonas y neurotransmisores, así

como los mecanismos de inflamación intestinal, la fisiología y los mecanismos de absorción y digestión intestinal. La lectura de estos capítulos es rápida, bien estructurada y absolutamente imprescindible para el clínico, ya que aportan los conocimientos básicos que se deben conocer. La segunda sección comprende la semiología de las enfermedades gastrointestinales donde se incluyen los grandes grupos a los que nos enfrentamos en la práctica habitual como son el síndrome de los vómitos cíclicos, el dolor abdominal, el fallo de medro, la diarrea aguda, la diarrea crónica, el estreñimiento, la hemorragia digestiva, la enteropatía pierde-proteínas y el abdomen agudo quirúrgico. Cada uno de estos apartados nos aporta una visión global de las diferentes entidades y el plan de actuación diagnóstica y terapéutica. Se completa con la tercera sección donde se van desarrollando de forma más ampliada las diferentes enfermedades esófago-gastrointestinales, pancreáticas y hepáticas.

El bloque de nutrición, en la sección cuarta, comprende la valoración nutricional básica, los requerimientos nutricionales, la nutrición enteral y parenteral, el manejo en situaciones especiales y en pacientes quirúrgicos, así como la ostomías. Estos capítulos, sin pretender ser un tratado de nutrición pediátrica, simplifican los conocimientos básicos que deben poseer los especialistas en estas materias, incluyendo numerosas tablas muy fáciles de consultar.

© 2011 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.

La sección quinta nos aporta una visión del tratamiento farmacológico, muy de agradecer para la práctica clínica diaria, incluyendo la inmunosupresión-inmunomodulación, los probióticos, prebióticos y simbióticos, la inhibición ácida gástrica, la motilidad, así como la terapia con enzimas pancreáticas y ácidos biliares.

Por último, la sección sexta comprende las técnicas diagnósticas propias o relacionadas con nuestra especialidad, en constante avance, y en la que se incluyen las biopsias a diferentes niveles, la endoscopia diagnóstica y terapéutica, la motilidad intestinal, la pHmetría-impedanciometría esofágicas, los tests del aliento, las pruebas de laboratorio, las técnicas de imagen, los radioisótopos, la laparoscopia y las técnicas de composición corporal. La explicación básica de las mismas está muy bien desarrollada y acompañada de numerosas imágenes, que sin duda servirán de complemento para la experiencia clínica.

La Editorial Ergon, como nos tiene acostumbrado, ha conseguido una excelente edición del mismo.

Debemos enorgullecernos de contar con el *Tratado de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica aplicada de la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y*

Nutrición Pediátrica, realizado en lengua castellana y escrito por miembros de la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica y otros especialistas, todos de reconocido prestigio profesional y con una gran experiencia en cada uno de los temas asignados. Los autores han sabido conjugar sus conocimientos con la capacidad de síntesis, el sentido práctico y la claridad en la exposición.

Esta obra, que ha cubierto un espacio que desde hace tiempo se estaba demandando, es de gran utilidad para los especialistas en gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica, para los pediatras y de obligada lectura para los profesionales en formación.

Luis Peña Quintana

Profesor Titular de Pediatría.

Universidad de Las Palmas de Gran Canaria.

Jefe Sección de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Hospital Universitario

Materno-Infantil de Las Palmas.

Presidente de la Sociedad Española de

Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica.

Noticario



XXIV MEMORIAL GUILLERMO ARCE Y ERNESTO SÁNCHEZ-VILLARES

Oviedo, 25 y 26 de noviembre de 2011

VIERNES, 25 DE NOVIEMBRE DE 2011

- 09.00 TALLERES Y SEMINARIOS
1. Simulación en paciente respiratorio grave. **Dres. Marta Los Arcos, Andrés Concha, Juan Mayor-domo, Alberto Medina, Sergio Menéndez, Corsino Rey y Ana Vivanco** (UCIP. H.U. Central de Asturias. Oviedo)
Sede: H.U. Central de Asturias. 4ª planta, Edif. Maternidad. Nº plazas: 16
 2. Valoración nutricional. **Dr. Santiago Jiménez** (Gastroenterología y Nutrición Infantil. H.U. Central de Asturias. Oviedo)
Sede: Hotel Tryp Oviedo. Nº plazas: 25
- 15.00 Entrega de documentación
- 15.30 COMUNICACIONES ORALES Y PRESENTACIÓN DE POSTERS
- 17.15 Pausa-Café
- 17.45 INAUGURACIÓN OFICIAL
- 18.00 ENTREGA DE LA MEDALLA DEL MEMORIAL AL PROF. FRANCISCO RUZA TARRIO
- 18.30 MESA REDONDA
Actualización del abordaje de la tuberculosis en pediatría
Moderador: **Dra. M^a Agustina Alonso Álvarez** (Centro de Salud de Villalegre. Avilés)
- Aspectos epidemiológicos de la tuberculosis. **Dr. Mario Margolles Martins** (Serv. de Vigilancia Epidemiológica de la Consejería de Salud de Asturias)
 - Nuevos tests diagnósticos en la infección tuberculosa. **Dra. Begoña González González** (Centro de Salud de las Vegas -Corvera-. Avilés)
- Manejo práctico de la tuberculosis. Casos clínicos. **Dr. Jesús Ruiz Contreras** (Dep. Pediatría. H.U. 12 de Octubre. Madrid)
- 21.00 Encuentro informal
- SÁBADO, 26 DE NOVIEMBRE DE 2011**
- 09.00 COMUNICACIONES ORALES Y PRESENTACIÓN DE POSTERS
- 10.00 TALLERES Y SEMINARIOS
1. Exploración neurológica básica. **Dres. Ignacio Málaga y Raquel Blanco** (Unidad de Neuropediatría. H.U. Central de Asturias. Oviedo)
[Nota: se anima a los asistentes a aportar vídeos clínicos de pacientes que pueden ser de interés –imprescindible consentimiento de representante legal–]
Sede: Hotel Tryp Oviedo. Nº plazas: 50
 2. Búsqueda bibliográfica. **Dr. David Pérez** (Serv. Pediatría. H. de San Agustín. Avilés, Asturias)
Sede: Hotel Tryp Oviedo. Nº plazas: 50
[Imprescindible llevar ordenador portátil]
- 10.00 REUNIONES DE GRUPOS DE TRABAJO
- 12.00 Pausa-Café
- 12.30 MESA REDONDA
Novedades en la alergia a alimentos en pediatría
Moderador: **Dr. Carlos Bousoño** (Gastroenterología Infantil. H.U. Central de Asturias. Oviedo)
1. Prevención de la alergia a las proteínas de la leche de vaca. **Dr. Carlos Bousoño** (Gastroenterología Infantil. H.U. Central de Asturias. Oviedo)
 2. Más allá de la dieta de exclusión. Tratamiento mediante desensibilización. **Dr. David González** (Serv. Pediatría. H. Carmen y Severo Ochoa. Cangas del Narcea, Asturias)
 3. Alergias alimentarias no mediadas por IgE. **Dr. Porfirio Fernández** (Alergia infantil. H.U. Central de Asturias. Oviedo)
- 14.00 ENTREGA DE PREMIOS Y CLAUSURA DEL MEMORIAL
- 14.15 BUFFET

Normas de publicación

El **Boletín de Pediatría** tiene como finalidad la publicación y divulgación de trabajos relacionados con la patología médica y quirúrgica del niño y del adolescente, así como de cualquier aspecto relacionado con su salud y con su calidad de vida. El *Boletín de Pediatría* es el órgano de expresión de las actividades científicas, profesionales y sociales de la **Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León**.

CONTENIDO

El *Boletín de Pediatría* consta de las siguientes secciones:

- **Originales:** Trabajos de investigación clínica o básica, efectuados con un diseño analítico de encuestas transversales, estudio de casos y controles, estudios de cohorte y ensayos controlados. El número de citas no debe ser superior a 40 y el de figuras y/o tablas no debe exceder conjuntamente de 8. Se recomienda que el número de firmantes no sea superior a 6.
- **Casos Clínicos:** Descripción de uno o, preferentemente, de varios casos clínicos de especial interés, cuya observación suponga una aportación al conocimiento de la enfermedad. El número de palabras no debe ser superior a 1.500, el de citas bibliográficas a 20 y el de figuras y/o tablas no debe exceder conjuntamente de 4. Se recomienda que el número de firmantes no sea superior a 5.
- **Cartas al Director:** Discusión en relación con trabajos publicados recientemente en el *Boletín de Pediatría* con opiniones, observaciones o experiencias que, por sus características, puedan resumirse en un texto que no supere 750 palabras, 10 citas bibliográficas y 1 tabla o figura. El número de firmantes no debe ser superior a 4.
- **Revisiones:** Revisión de algún tema de actualidad que no esté abordado de esa manera en libros o monografías de uso habitual. La extensión del texto no debe superar las 3.000 palabras.
- **Otras secciones:** El *Boletín de Pediatría* tiene también otras secciones, como Editoriales, Protocolos Diagnósticos y Terapéuticos, Informes Técnicos, Formación Continuada, Conferencias y Artículos Especiales, que son encargados por el Comité de Redacción del *Boletín*. Los autores que deseen colaborar espontáneamente con estas Secciones deben consultar previamente con la Dirección del *Boletín*.

PRESENTACIÓN Y ESTRUCTURA DE LOS TRABAJOS

Los trabajos deben ser inéditos y no estar sometidos simultáneamente a proceso de evaluación o aceptación en otras revistas. En el caso de que se hayan publicado de forma parcial, por ejemplo, como resúmenes, deberá indicarse en el texto. Los autores son los responsables de obtener los permisos para la reproducción de textos, tablas o figuras de otras publicaciones, permisos que deben obtenerse de los autores y de los editores de las mismas.

Los trabajos se presentarán en formato DIN A4, a doble espacio y con márgenes no inferiores a 2,5 cm, ordenados en páginas separadas del siguiente modo: página titular, resumen y palabras clave, texto, bibliografía, tablas, figuras, pies de tablas y/o de figuras. Todas las páginas deberán numerarse de manera correlativa en las esquinas superior o inferior derechas, comenzando por la Página titular.

1. Página Titular

Debe contener los datos siguientes:

- Título del trabajo.
- Lista de autores (nombre y uno o dos apellidos), con el mismo orden que deben aparecer en la publicación.
- Departamento/s o Institución/es en donde se han realizado el trabajo.
- Nombre, dirección postal, teléfono y dirección de correo electrónico de la persona a la que debe dirigirse la correspondencia.
- Si el trabajo ha sido financiado debe indicarse el origen y numeración de dicha financiación.
- Fecha de envío.

2. Resumen y palabras clave

El **Resumen** es uno de los apartados más importantes del manuscrito, porque a través de él se obtiene la información básica del estudio en los índices bibliográficos. Su extensión no debe ser superior a 250 ni inferior a 150 palabras, estructurándose un esquema similar al del manuscrito: los Originales con introducción y objetivos, material o pacientes y métodos, resultados, y conclusiones; las Notas Clínicas con introducción, caso/s clínico/s y conclusiones; y las Revisiones con objetivo, desarrollo, conclusiones.

Al final de la página en que figure el Resumen deben incluirse de 3 a 8 **Palabras Clave**, ordenadas alfabéticamente y relacionadas con el contenido del trabajo, siendo aconsejable el empleo de términos que coincidan con descriptores listados en el *Medical Subject Headings de Index Medicus*.

3. Título, Resumen y Palabras Clave en inglés

Debe incluirse una correcta traducción al inglés del título, resumen y palabras clave. Esta traducción podrá ser elaborada por la redacción del *Boletín*.

4. Texto

Se recomienda la redacción del texto en impersonal y con muy pocas abreviaturas que, en su caso, deben adaptarse a las empleadas internacionalmente, definiéndolas en el momento en que aparecen por primera vez en el texto. No deben incluirse abreviaturas en el Título ni en el Resumen. Cuando se empleen más de 3 abreviaturas, deberán describirse conjunta y específicamente en una Tabla.

Las recomendaciones para los distintos apartados del texto son las siguientes:

- **Introducción:** debe ser breve, con la información imprescindible para que el lector comprenda el texto posterior, sin pretender la revisión exhaustiva del problema y sin contener tablas ni figuras. En el último párrafo se deben indicar de manera clara el o los objetivos del trabajo.
- **Material o pacientes y métodos:** debe describir claramente los criterios de selección del material o de los pacientes del estudio, el diseño del mismo y las técnicas utilizadas, con detalles suficientes para que puedan reproducirse estudios similares, refiriendo con detalle los métodos estadísticos y el poder de significación. Cuando proceda, se mencionará la obtención de consentimiento infor-

mado y la aprobación del estudio por el "Comité Ético de Investigación Clínica" de las instituciones donde se han realizado.

Las referencias a fármacos deben hacerse mediante sus nombres genéricos. Las unidades de parámetros paraclínicos y de laboratorio deben ajustarse a las normas internacionales.

- **Resultados:** deben describirse únicamente los datos más relevantes, sin interpretarlos y sin repetirlos en el texto cuando ya se han referido en las tablas o en las figuras.
- **Discusión:** se deben exponer las opiniones personales de los autores sobre el tema, destacando: 1) el significado y la aplicación práctica de los resultados obtenidos; 2) las consideraciones sobre una posible inconsistencia de la metodología y las razones por las que pueden ser válidos los resultados; 3) la relación con publicaciones similares y su comparación con aspectos concordantes y discordantes; y 4) las indicaciones y directrices para futuras investigaciones. Debe evitarse que la discusión se convierta en una revisión del tema, así como reiterar conceptos que hayan sido expuestos en la introducción. Tampoco deben repetirse los resultados del trabajo ni se deben extraer conclusiones que no estén basadas en los resultados obtenidos.

5. Bibliografía

Las citas bibliográficas deben ser numeradas por el orden de aparición en el texto, en donde se referirán entre paréntesis. La referencia de artículos de revista se hará así: autores (empleando el o los apellidos seguidos de la inicial del nombre, sin puntuación, y separando cada autor por una coma), el título completo del artículo en el idioma original, el nombre abreviado de la revista (las indicadas en *List of Journals Indexed del Index Medicus*, año de aparición, volumen, primera página y última página. Deben mencionarse todos los autores cuando sean 6 o menos; cuando sean 7 o más se citarán los 6 primeros añadiendo después "et al". Un estilo similar se empleará para las citas de libros. Ejemplos:

- *Artículos en revistas:* Ruiz M, Coll MJ, Pampols T, Giros M. X-linked adrenoleukodystrophy: Phenotype distribution and expression in spanish kindreds. *Am J Med Genet.* 1998; 76: 424-426.

- *Autor corporativo:* Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia.* 1988; 8 (Suppl. 7): 8-96.

- *Libro completo:* Fejerman N, Fernández-Álvarez E. *Neurología pediátrica.* Segunda edición. Buenos Aires: Panamericana; 1997.

- *Capítulo de libro:* Casado Flores J, Serrano A. Coma por traumatismo craneoencefálico en la infancia. En: Casado Flores J, Serrano A (eds). *Coma en pediatría.* Madrid: Díaz de Santos; 1997. p. 129-136.

La bibliografía debe estar actualizada, siendo recomendable la citación de trabajos publicados en castellano que sean considerados relevantes para los autores. No deben incluirse en la bibliografía citaciones del estilo de "comunicación personal", "en preparación", o "en prensa".

6. Tablas

Deben ser numeradas en *caracteres romanos* por orden de aparición en el texto. No sobrepasarán el tamaño de un folio y se remitirán en hojas separadas. Si se utilizan abreviaturas, deberán explicarse en la leyenda correspondiente. Cuando se haya efectuado un estudio estadístico se indicará la técnica empleada y el nivel de significación. Debe evitarse la presentación de los mismos datos en texto, tablas y figuras.

7. Figuras

Tanto se trate de gráficos, dibujos o fotografías, se numerarán en *caracteres árabes* por orden de aparición en el texto. Deben enviarse en formato de imagen (jpg, tiff), powerpoint o insertadas en word,

siempre con suficiente calidad y resolución. Las letras, números y símbolos que aparezcan en las figuras deben ser claros y uniformes, y de tamaño suficiente para que la reducción de la figura no conlleve a que sean ilegibles. Si se reproducen fotografías con rostros de pacientes, éstos no deben resultar identificables y, si lo son, deben acompañarse de un permiso escrito de los padres en los que autoricen su reproducción. Los pies de figuras aparecerán en una hoja conjunta, indicando en ellos el título de la figura, breves observaciones y abreviaturas de la misma, de modo que se comprenda cada figura sin necesidad de leer el artículo.

Eventualmente es posible la reproducción de fotografías o de dibujos en color, siempre que sea aceptado por el Comité de Redacción y exista un acuerdo económico previo de los autores con la editorial. Si se reproducen fotografías con rostros de pacientes, éstos no deben resultar identificables y, si lo son, deben acompañarse de un permiso escrito de los padres en los que autoricen su reproducción. Los pies de figuras aparecerán en una hoja conjunta, indicando en ellos el título de la figura, breves observaciones y abreviaturas de la misma, de modo que se comprenda cada figura sin necesidad de leer el artículo.

ENVÍO DE LOS TRABAJOS ORIGINALES

Debe enviarse **cada trabajo original con un juego de tablas y de figuras** por correo electrónico a:

Juan José Díaz Martín
 Director del Boletín de Pediatría
 Dirección: juanjo.diazmartin@gmail.com

El trabajo debe acompañarse de una carta de presentación digitalizada y firmada por todos los autores, en la que deben expresar la originalidad del estudio y la cesión de los derechos de propiedad en caso de publicación del trabajo.

Antes de enviar el trabajo se recomienda releer el texto, corregir los errores del mismo, revisar la numeración de la bibliografía, tablas y figuras y, finalmente, **comprobar el contenido del envío:**

- Carta con firma de todos los autores.
- Página titular con título, lista de autores, nombre y dirección del Centro, financiación, teléfono, correo electrónico, y fecha de envío
- Resumen y palabras clave en castellano y, si es posible, en inglés.
- Texto.
- Bibliografía.
- Tablas (en hojas aparte).
- Leyendas de las tablas (en hoja aparte).
- Leyendas de las figuras (en hoja aparte).
- Figuras identificadas.

No es necesaria la remisión de material por correo postal, salvo cuando no sea posible el envío electrónico de la **carta de presentación de los autores** y en los casos en que sea obligatoria la inclusión de una **carta de permiso, si se reproduce material, y/o el consentimiento firmado por los padres.** El envío de esos documentos deberá hacerse por correo postal a la dirección:

Juan José Díaz Martín
 Director del Boletín de Pediatría
 Servicio de Pediatría. Hospital General de Asturias
 C/ Celestino Villamil, s/n. 33006 Oviedo

Para una información más amplia se recomienda consultar:

1. Manual de Estilo. Medicina Clínica. Barcelona: Doyma; 1993.
2. Uniform Requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. *N Engl J Med* 1997; 336: 309-316.