



VOL. XLIX ■ N° 209 ■ 3/2009

Boletín de Pediatria



SOCIEDAD DE PEDIATRÍA
ASTURIAS, CANTABRIA Y CASTILLA Y LEÓN

Miembro de la Asociación Española de Pediatría

Boletín de Pediatria

VOL. XLIX ■ Nº 209 ■ 3/2009

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:

Félix Lorente Toledano

VICEPRESIDENTE POR ASTURIAS:

Julián Rodríguez Suárez

VICEPRESIDENTE POR CANTABRIA:

Horacio Paniagua Repetto

SECRETARIO:

Javier Pellegrini Belinchón

TESORERA:

Belén Fernández Colomer

PRESIDENTE DEL PATRONATO DE LA

FUNDACIÓN ERNESTO SÁNCHEZ VILLARES:

Alfredo Blanco Quirós

DIRECTOR DEL BOLETÍN:

Luis Miguel Rodríguez Fernández

DIRECTOR DE LA PÁGINA WEB:

David Pérez Solís

VOCALES:

SECCIÓN HOSPITALARIA:

Andrés Concha Torre

ATENCIÓN PRIMARIA:

Juan Carlos Silva Rico

CIRUGÍA PEDIÁTRICA:

Luis de Celis Villasana

ASTURIAS:

Venancio Martínez Suárez

ÁVILA:

Antonio Martín Sanz

BURGOS:

Javier Domínguez Vallejo

CANTABRIA:

Alberto Bercedo Sanz

LEÓN:

Ignacio Ledesma Benítez

PALENCIA:

Susana Alberola López

SALAMANCA:

Antonio Gil Sánchez

SEGOVIA:

Santiago Calleja López

VALLADOLID:

Fernando Centeno Mafaz

ZAMORA:

Víctor Marugán Isabel

RESIDENTES:

ASTURIAS:

Francisco Álvarez Caro

CANTABRIA:

Esther Rubín de la Vega

CASTILLA-LEÓN:

Alicia Sánchez García

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

DIRECTOR FUNDADOR:

Ernesto Sánchez Villares[†]

DIRECTOR:

Luis Miguel Rodríguez Fernández

CONSEJO DE REDACCIÓN:

Elena Burón (*Neonatología*)

Germán Castellano (*Medicina Pediátrica
y de la Adolescencia*)

Enrique García (*Investigación Básica*)

Santiago Lapeña (*Pediatria e Internet*)

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

David Peláez Mata (*Cirugía Pediátrica*)

Marta Sánchez Jacob (*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

©2009 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León. Algunos derechos reservados.

V 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 2009, 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 2010 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 2010.

PATROCINADO POR



**Menos impuestos legalmente establecidos.*

Sumario

EDITORIAL

- 217 "Mal" de muchos: la influencia del inglés en el español médico
F. Rubio Martínez

REVISIONES

- 220 Luz solar, Vitamina D y tuberculosis
A. Blanco Quirós, E. Arranz Sanz, J.A. Garrote Agradados
- 227 Infección del tracto urinario en la infancia: nuevas guías, nuevos modos
M.Á. San José González, P. Méndez Fernández

ORIGINALES

- 244 Estenosis hipertrófica de píloro y anestesia espinal
I. Fernández Jiménez, A. Sánchez Abuín, E. de Diego García, J.M. Maestre Alonso, P. Hernández Pinto, C. Suárez Castaño, G. Herrera Calvo, E. Güemes Veguillas, M. Maestro de la Calera, I. Castro Ramos, S. Duque González, A. Rubio Alvarez
- 248 Perfil del niño y adolescente asmático en Atención Primaria
A. Bercedo Sanz, L.A. Lastra Martínez, C. Redondo Figuro, P. Gortázar Arias, M^aA. De Andrés Fraile, M. López Hoyos, F. Pérez Hernández
- 259 Uso del Cuestionario de Capacidades y Dificultades (SDQ) como instrumento de cribado de trastornos psiquiátricos en la consulta de pediatría de Atención Primaria
D. Mata Zubillaga, Á. Suárez Rodríguez, C. Torres Hinojal, A. Carro Serrano, E. Ortega García

CASOS CLÍNICOS

- 263 Coagulopatía como presentación inicial de un déficit de alfa 1 antitripsina
C. Lobete Prieto, J. Mayordomo Colunga, S. Jiménez Treviño, J.J. Díaz Martín, C. Bousoño García, E. Ramos Polo
- 266 Arco aórtico derecho asociado a arteria subclavia izquierda aberrante y divertículo de Kommerell
C. Rodríguez Fernández, R. Álvarez Ramos, L.J. Ferrero de la Mano, S. Lapeña López de Armentía, R. Morales Sánchez

CURSO INTERACTIVO DE NEFROPATOLOGÍA

- 269 Introducción
M. Antón Gamero
- 269 Procesamiento de las muestras de biopsia renal. Histología normal del glomérulo. Técnicas de tinción e inmunohistoquímica
R. Ortega
- 270 Patrones básicos de lesión glomerular
R. Cabrera
- 293 Microscopía electrónica en las biopsias renales
C. Pérez-Seoane
- 295 NOTICARIO

Summary

EDITORIAL

- 217 Misery loves company: The influence of English on medical Spanish
F. Rubio Martínez

REVIEWS

- 220 Sunlight, vitamin D and tuberculosis
A. Blanco Quirós, E. Arranz Sanz, J.A. Garrote Adrados
- 227 Urinary tract infection in children: new guidelines, new forms
M.Á. San José González, P. Méndez Fernández

ORIGINAL ARTICLES

- 244 Hypertrophic pyloric stenosis and spinal anesthesia
I. Fernández Jiménez, A. Sánchez Abuín, E. de Diego García, J.M. Maestre Alonso, P. Hernández Pinto, C. Suárez Castaño, G. Herrera Calvo, E. Güemes Veguillas, M. Maestro de la Calera, I. Castro Ramos, S. Duque González, A. Rubio Alvarez
- 248 Profile of asthmatic children and adolescents in Primary Care
A. Bercedo Sanz, L.A. Lastra Martínez, C. Redondo Figuero, P. Gortázar Arias, M^aA. De Andrés Fraile, M. López Hoyos, F. Pérez Hernández
- 259 Use of Strength and Difficulties Questionnaire (SDQ) as a screening tool in psychiatric disorders in the pediatrics consultations of Primary Care
D. Mata Zubillaga, Á. Suárez Rodríguez, C. Torres Hinojal, A. Carro Serrano, E. Ortega García

CLINICAL CASES

- 263 Coagulopathy as initial presentation of an alpha 1 antitrypsin deficiency
C. Lobete Prieto, J. Mayordomo Colunga, S. Jiménez Treviño, J.J. Díaz Martín, C. Bousoño García, E. Ramos Polo
- 266 Right aortic arch associated to Kommerell's diverticulum and aberrant left subclavian artery
C. Rodríguez Fernández, R. Álvarez Ramos, L.J. Ferrero de la Mano, S. Lapeña López de Armentía, R. Morales Sánchez

INTERACTIVE COURSE OF NEPHROPATHOLOGY

- 269 Introduction
M. Antón Gamero
- 269 Processing of renal biopsy samples. Normal histology of the glomerulum. Staining and immunohistochemical techniques
R. Ortega
- 270 Basic patterns of glomerular lesion
R. Cabrera
- 293 Electronic microscope in the renal biopsies
C. Pérez-Seoane

- 295 NEWS

Editorial

“Mal” de muchos: la influencia del inglés en el español médico

F. RUBIO MARTÍNEZ

Director del Departamento de Lenguas. Universidad de Utah. EE.UU.

Las estanterías de las librerías, las columnas de muchos de los periódicos o incluso las páginas de algunas publicaciones científicas están llenas de alusiones y comentarios, casi siempre críticos, sobre el “mal uso” del español por parte de muchos de nuestros profesionales. Lo que se critica con más asiduidad es la pernicioso influencia del inglés en nuestra lengua que se transmite, sobre todo, a través de internet y del lenguaje científico.

Que el inglés tiene una influencia notable en todas las lenguas del mundo es un hecho que no se puede negar. Hace ya 15 años, el director del Museo Nacional de Ciencias Naturales de Madrid, Pere Alberch, abrió su intervención en el coloquio europeo *Sciences et Langues en Europe*, celebrado en París, con las siguientes palabras: «But, languages? There is no plural in contemporary, top level, basic science: English is THE language of communication and it never occurred to me that anybody who knows anything about the dynamics of science today would even question the issue»⁽¹⁾. La cuestión, desde entonces, sólo se ha hecho más evidente.

También es indiscutible que esta influencia toca la fibra más sensible de muchos hablantes e incluso llega a la conciencia de identidad nacional de algunos países. L'Académie française, por ejemplo, ha condenado el uso de anglicismos como *software* o *email* en favor de neologismos franceses como 'logiciel' y 'courriel' respectivamente. Sin embargo, la influencia de una lengua en otra cuando se da una

situación de contacto supone una de las principales fuentes de riqueza e innovación de las lenguas. Es, además, un fenómeno perfectamente normal y habitual desde el punto de vista de la variación histórica. La historia de nuestra lengua está llena de ejemplos de influencia de otras lenguas con las que ha entrado en contacto, y también sobran ejemplos de la resistencia inútil de algunos críticos. Ya en el siglo XVIII algunos autores españoles censuraban *detalle*, *favorito*, *interesante* o *modista* por considerarlos galicismos⁽²⁾. Tres siglos después todas estas palabras y muchas otras tomadas de otras lenguas forman parte del vocabulario habitual de la mayoría de los hablantes.

Lo que convierte a la situación actual en diferente y quizá en un mayor desafío, es que el fenómeno de la preponderancia del inglés ha ocurrido en un periodo de tiempo muy corto –ha pasado de casi inexistente a casi absoluta en medio siglo– y, por lo tanto, los usuarios de la lengua no han dispuesto del tiempo necesario para asimilar esta influencia y adoptarla como algo natural. En el mundo de la ciencia y la tecnología del siglo XXI, las innovaciones –y el vocabulario que las denota– ocurren tan rápido, que la propia lengua no tiene los recursos para adaptar esta influencia. Por eso los préstamos de otras lenguas se toman a menudo intactos, lo que contribuye a hacerlos todavía más perceptibles. Para darse cuenta de la celeridad con la que se ha impuesto el inglés basta mencionar, como cita Navarro⁽³⁾,

¹ Pero, ¿lenguas? En la ciencia básica contemporánea del más alto nivel no hay plural. El inglés es la única lengua de comunicación y en ningún momento se me ha pasado por la imaginación que nadie que tenga la más mínima idea de cómo funcionan las ciencias hoy en día siquiera lo cuestione.

Correspondencia: Dr. Fernando Rubio Martínez. Department of Languages and Literature. University of Utah
255 S. Central Campus Dr. Room 1400. Salt Lake City, UT 84112
Correo electrónico: fernando.rubio@utah.edu

© 2009 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León
Éste es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-No Comercial de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

que el tanto por ciento de referencias bibliográficas en inglés en las revistas médicas españolas pasó de un 8% en 1935 a un 80% en 1995. En la misma línea y en un artículo reciente de este mismo Boletín, Solís Sánchez et al. demuestran que el porcentaje de citas españolas que aparecen en esta publicación entre 2005 y 2008, apenas llega al 30%⁽⁴⁾. Es decir, la mayoría de los textos científicos que leen nuestros médicos están escritos en inglés.

En estas circunstancias, pues, quizá sea útil disponer de criterios lingüísticos que nos permitan juzgar cuándo esta influencia es necesaria y productiva y cuándo no pasa de ser afectación o barbarismo innecesario. Por la obligatoria brevedad de este editorial, me limitaré aquí a clasificar las influencias del inglés en el lenguaje de las publicaciones médicas empezando por las más justificables desde el punto de vista lingüístico –las léxicas– y terminando con las que serían perfectamente prescindibles –las sintácticas.

La influencia de unas lenguas en otras se refleja fundamentalmente en el plano léxico, es decir, con la adopción de vocabulario en forma de préstamos. El préstamo es un proceso normal dentro de la relación sincrónica y diacrónica entre lenguas y además es uno de los procesos con los que más se enriquece el vocabulario de una lengua. A menudo se incorporan palabras de otro idioma a la vez que sus referentes (objetos, actividades, etc.) para los que la lengua receptora todavía no tiene una entrada léxica. En este caso los préstamos se hacen necesarios salvo que la lengua que los toma sea capaz de crear un neologismo de aceptación general antes de que se adopte el término extranjero. Estos préstamos pueden ser intactos, es decir, palabras tomadas del inglés sin modificación ortográfica (*software*), o con las mínimas modificaciones ortográficas necesarias para adaptarlas a las reglas fonotácticas del español (*estrés, escáner*). Quizá por ser los más obvios, los préstamos de este tipo suelen ser los más criticados. Sin embargo, no debería considerarlos especialmente ofensivos nadie que tenga en su vocabulario habitual préstamos léxicos sin modificar como *jazz* o *pizza*; y otros ya modificados como *aparcar*, del inglés ‘park’, o *gol*, de ‘goal’.

Sin duda merecen más atención y pasan más desapercibidos los casos en los que se toma una palabra del inglés y se usa su traducción literal en español, aunque ésta tenga un sentido diferente. Y merecen más atención por dos razones: casi nunca son necesarios puesto que el español dispone ya de un término equivalente, y son peligrosamente ubicuos. Estos son algunos de los más frecuentes en publicaciones médicas: *manejar* (en lugar de *tratar*); *invasivo* (sólo existe en español con sentido bélico); *agresivo* (siempre tiene en español connotaciones negativas, de violencia); *severo*

(por *grave* o *intenso*); *rutinario*; *condición* (por *enfermedad* o *afección*); *evidencia* (por *indicios, datos*); *balance* (por *equilibrio*); *visualizar* (significa *formar en la mente una imagen visual*; no es sinónimo de *ver*); *asumir* (*suponer, creer, sospechar*). Muchos de estos términos de origen inglés están ya desplazando a sus correspondientes en español.

Algunas veces incluso se toman palabras directamente del inglés y se crean neologismos innecesarios, probablemente sin que el autor sea siquiera consciente de ello. Estos son, sin duda, los más cuestionables de todos los préstamos léxicos. He aquí algunos que han aparecido en artículos recientes de este Boletín: *depleción* (en lugar de *disminución*), *monitorizar* (por *controlar, comprobar*), *randomizar* (por *distribuir al azar*), *resucitación* (por *reanimación*), *subsecuente* (por *subsiguiente*).

Como indicaba más arriba, quizá la influencia más criticable es la que afecta a la sintaxis. Aunque no tan frecuente como la influencia léxica, la sintáctica es menos llamativa y, por lo tanto, más difícil de evitar. La influencia sintáctica del inglés más evidente en los escritos científicos españoles es el abuso de la voz pasiva. En inglés, la pasiva es casi el único recurso disponible para restarle agentividad a la oración. En español, en cambio, disponemos de varios recursos más simples, igualmente eficaces y, por tanto, preferibles cuando no nos interesa identificar o enfatizar el agente de un verbo. Construcciones como *el paciente fue tratado* o *los sujetos fueron vacunados* aparecen con altísima frecuencia en las publicaciones médicas en español. Pero nuestra lengua prefiere siempre las construcciones impersonales con *se* del tipo *se trató al paciente* o *se vacunó a los sujetos*.

Otro ejemplo de intrusión sintáctica tan cacofónica como la anterior es el abuso del gerundio. El uso correcto del gerundio en español y la perniciosa influencia del gerundio inglés en las publicaciones científicas merecería un capítulo aparte. Sólo voy a mencionar aquí dos usos que se deben evitar, ilustrados con ejemplos aparecidos todos en este Boletín.

El gerundio “de posterioridad” es frecuente en inglés pero inapropiado en español. En nuestra lengua, el gerundio siempre denota simultaneidad y no debe, pues, usarse para describir una acción que ocurre posteriormente a la del verbo principal. He aquí unos ejemplos de este uso junto con una opción entre paréntesis más acorde a las normas sintácticas del español:

- “El manejo inicial fue en un hospital general, requiriendo posteriormente apoyo con ventilación mecánica.” (y *requirió*)
- “[...]localizado en las extremidades desde los tres años de vida, añadiendo disfagia y disfonía a partir de la pubertad.” (*que añadió*)

- “En los tres casos se demostró deficiencia de C1-INH, siendo diagnosticados de angioedema hereditario.” (y fueron)

Tampoco debe usarse el gerundio cuando no existe simultaneidad, sino que lo que se busca es una modificación adjetival de un sustantivo. Por ejemplo:

- “Se realiza broncoscopia y lavado broncoalveolar confirmando la posición de la carina hacia la izquierda.” (que confirman)
- “[...]muy especial en los hermanos, siendo considerados por la mayoría de los autores[...] (que se consideran)
- “la asistencia que se prestaba en los ambulatorios [...] era individualista, sin relación con otros profesionales, atendiendo fundamentalmente a una pediatría curativa.” (y atendía)

Como lingüista, mi tarea principal es la de describir los hechos de una lengua. La propia lengua, con el paso del tiempo, ejerce de juez sobre las influencias externas. No he pretendido aquí hacer una lista ni un análisis exhaustivo de los casos de influencia del inglés en el español médico. Mi objetivo sólo es dar unas pautas de actuación y unos crite-

rios que les permitan a los colaboradores de este Boletín actuar en consecuencia para anticipar, y quizá incluso determinar, el diagnóstico definitivo que irremediablemente emitirá la lengua española sobre la influencia del inglés. De momento, evitemos las injerencias sintácticas en el español y limitemos las léxicas a aquellas para las que el español no dispone de términos equivalentes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Alberch P. Language in Contemporary Science: The Tool and the Cultural Icon. En: Chartier R, Corsi P, dirs. Sciences et langues en Europe. Bruselas: Comisión Europea; 2000. p. 249-56.
2. Lapesa R. Historia de la Lengua Española. Madrid: Gredos; 1991. p. 454.
3. Navarro FA. El inglés, idioma internacional de la medicina: Causas y consecuencias de un fenómeno actual. Panace@ 2001; 2: 3.35-51.
4. 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.

Revisión

Luz solar, vitamina D y tuberculosis

A. BLANCO QUIRÓS^{1,3}, E. ARRANZ SANZ^{2,3}, J.A. GARROTE ADRADOS^{2,4}

¹Área de Pediatría. Universidad de Valladolid. ²Área de Inmunología. Universidad de Valladolid. ³Instituto de Biología y Genética Molecular (IBGM)/CSIC Valladolid. ⁴Hospital Clínico Universitario. Unidad de Investigación. Valladolid.

RESUMEN

La helioterapia fue utilizada de forma empírica desde la medicina antigua hasta el siglo XX para tratar múltiples enfermedades, entre ellas la tuberculosis y la Vit D explicó algunas de las acciones de la luz solar. En 1983, se descubrió el receptor de Vit. D y su presencia en células inmunitarias sugirió las acciones inmunitarias de la Vit. D y su posible aplicación en la patología humana. Reiteradamente se han comunicado niveles séricos descendidos de Vit. D en enfermos con tuberculosis activa o latente, aunque estos ensayos transversales no pudieron probar el sentido de la causa-efecto. Además, estudios experimentales han probado que la Vit. D mejora la defensa frente a *M. tuberculosis*. Recientemente se comunicó que los macrófagos infectados por *M. tuberculosis*, a través de los receptores TLR1,2, activan la respuesta innata y además la producción local de Vit. D activa (1,25-OH) lo que explicaría la hipercalcemia y la calcificación del granuloma caseoso características de la tuberculosis. A la vista de estos datos, se ha aconsejado administrar Vit. D como terapéutica coadyuvante de la tuberculosis y en las formas resistentes. Sin embargo, los ensayos clínicos no han sido concluyentes por fallos metodológicos. Por otra parte, preocupa la conocida acción hipercalcemiante de la Vit. D y su modulación de los linfocitos Th1 que son fundamentales frente a microorganismos intracelulares, como *M. tuberculosis*. Sería recomendable la realización de potentes ensayos clínicos para aclarar si la terapia con Vit. D es útil y cuál es la dosis óptima a utilizar en cada situación.

Palabras clave: Tuberculosis; Helioterapia; Vitamina D, Inmunidad innata; Tratamiento.

ABSTRACT

The heliotherapy was empirically used since antique medicine till XX century for treating many diseases, included tuberculosis, and the discovery of Vit. D has explained the effect of sunlight. The vitamin D receptor (VDR) was discovered in 1983, and their presence in immune cell suggested the immune role of Vit. D and its use in human pathology were considered. Low Vit. D serum levels were consistently reported in patients with active and latent tuberculosis, but these cross assays were enabling to prove the cause-effect sense. In other way, experimental studies proved that Vit. D increases the protection against tuberculosis. Recently, it was observed that macrophage cells infected with *M. tuberculosis* by TLR 2,1 receptors enhances simultaneously the innate immune response and the local production of active Vit. D (1,25-OH), that has explained the hypercalcemia and the calcification of the granulomas, two characteristic facts of tuberculosis disease. On view these findings, Vit. D has been advised as an adjuvant treatment of tuberculosis and for resistant cases. Nevertheless, the clinical assays have been not conclusive due to methodological fails. Besides, there is concern about the known hypercalcemic action of Vit. D and because it modulates the function of Th1 lymphocytes, that are essential for the defense against intracellular microorganisms, as *M. tuberculosis*. The Vit. D

Correspondencia: Prof. Alfredo Blanco Quirós. Facultad de Medicina. Pediatría. C/ Ramón y Cajal, 7. 47005 Valladolid
Correo electrónico: ablanco@ped.uva.es

© 2009 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.

therapy usefulness and the optimal doses for every situation need to be clarified with stronger assays.

Key words: Tuberculosis; Heliotherapy; Vitamin D; Innate immunity; Treatment.

HISTORIA DE LA HELIOTERAPIA

Aunque ahora se habla mucho de los aspectos negativos de la insolación, el sol fue venerado a lo largo de la historia⁽¹⁾. Sus beneficios para la salud fueron muy reconocidos en las civilizaciones antiguas, especialmente en Egipto, también en Grecia y Roma. De aquellos lejanos tiempos hay información aislada, anecdótica. Los Hindús trataban el vitíligo con baños de sol tras frotar la piel con plantas que mucho después, en 1947 se supo que contienen soralenos^(2,3), moderna farmacoterapia de la psoriasis. Entonces, los beneficios del sol se asociaban a la luz roja y al calor, porque los rayos ultravioletas no fueron descubiertos por Ritter hasta 1801^(4,5).

Ya en el siglo XIX, se tiene conocimiento de la apertura de la primera estación termal para aplicar helioterapia, Eslovenia 1855^(5,6), y de la queja de Florence Nithingale por la orientación del nuevo Royal Victoria Hospital de Netley (Southampton) que impedía la entrada de los rayos de sol en las habitaciones⁽⁷⁾. En 1877 Downes y Blunt afirman que los rayos solares matan el bacilo del ántrax⁽⁸⁾ y en 1890 Palm⁽⁹⁾ que tienen efectos terapéuticos sobre el raquitismo, aunque pasarían décadas antes de que estas acciones fueran aceptadas por la comunidad científica⁽⁵⁾. Una terapia que hoy consideraríamos inaceptable fue comunicada en 1890 por Konig, quien realizó laparatomías y exposición solar del peritoneo a 131 enfermos de tuberculosis abdominal, refiriendo mejoras en 107 de ellos^(5,10). Hasta finales del siglo XIX las terapias eran naturales (helioterapia) y se atribuye al investigador alemán Laman, en 1894, la primera utilización artificial (fototerapia) con una lámpara de carbono y un espejo parabólico para hacer converger los rayos⁽⁵⁾. El sistema fue perfeccionado en 1901 por Finsen pasando los rayos por soluciones acuosas coloreadas que filtraban los rayos ultravioleta. Este sistema lo aplicó con éxito a más de 900 enfermos de lupus vulgaris⁽¹¹⁾, recibiendo por ello el premio Nobel en 1903, y siendo hasta ahora el único dermatólogo laureado.

En 1645 Daniel Whistler describió el raquitismo en inglés, y en 1650 Francis Glisson en latín dándole el nombre de "*Rachitide*", pero la etiología seguía siendo desconocida a principios del siglo XX, quizás porque su doble vertiente dietética y ambiental dificultaba los experimentos. En 1890 T Palm observó que una buena alimentación no evitaba el raquitismo a los niños de alta sociedad inglesa y recomen-

dó su profilaxis con baños de sol^(9,12,13), también Trousseau, en Francia, insistió en el papel de la falta de exposición al sol. No obstante, esos años la terapéutica era principalmente dietética, basada en aceite de hígado de bacalao, bien conocido por los ingleses desde que Darbey lo usó en 1789 para el reumatismo^(12,14). Hess y Steenbock, por separado, comprobaron que alimentos como leche, cereales o aceite, al ser soleados adquirían capacidad anti-raquítica^(15,16). Luego Windaus descubrió que se debía a la activación del ergosterol y recibió el Premio Nobel en 1927; él reconoció públicamente el mérito de Hess⁽¹⁷⁾, pero la Academia Sueca no premió a los descubridores del fenómeno, sino al que explicó cómo ocurría.

Las acciones terapéuticas del sol no se limitan al raquitismo, son muy variadas, como tratar depresiones estacionales. Se dice que médicos militares napoleónicos observaron en la campaña de Egipto que la exposición solar aceleraba la curación de las úlceras de los soldados^(5,18). Esta experiencia la desarrollaron médicos alemanes, suizos como Bernhard y franceses como Casanouve-Soulé, alcanzando su máxima práctica en la I Guerra Mundial, y aunque decreció con los antibióticos siguió usándose en la II Guerra, y aún en la actualidad para úlceras venosas, si bien se modernizó en forma de rayos láser⁽¹⁹⁻²¹⁾. En 1958 una monja enfermera accidentalmente descubrió la mejoría de la ictericia de un recién nacido expuesto al sol⁽²²⁾, aunque no sería hasta después de 1980 cuando su uso artificial, fototerapia, se convirtió en práctica de elección.

VITAMINA D E INMUNIDAD

El descubrimiento de receptor de Vit. D (VDR) en células inmunitarias sugirió la participación de la Vit. D en la función inmunitaria⁽²³⁾. Se conocen múltiples acciones, preferentemente sobre la inmunidad innata. Así, la Vit. D facilita la diferenciación de precursores mieloides a macrófagos⁽²⁴⁾ y su función de quimiotactismo, fagocitosis y presentación de antígeno. En otro sentido, modula la activación de los linfocitos T, disminuyendo su proliferación ante mitógenos y antígenos, e inhibiendo la secreción de citoquinas como IL-2, IL-12 o TNF α , en la propia infección tuberculosa⁽²⁵⁾. (Tabla I)

Un hallazgo más reciente fue que la Vit. D inhibe la activación Th1 ocasionando un efecto antiinflamatorio y protector frente a enfermedades autoinmunes medidas por células. Luego se probó que activa los linfocitos T reguladores (Treg) mediante la expresión de molécula Foxp3⁽²⁶⁾ y las células NKT^(27,28). Ambas estirpes celulares (Treg y NKT) tienen un papel central en enfermedades autoinmunes celulares, como esclerosis múltiple, artritis crónica, diabetes o

TABLA I. ACCIONES INMUNITARIAS DE LA VITAMINA D

- Acelera la diferenciación de precursores mieloides a monocitos/macrófagos
- Activa la respuesta innata mediada por TLR 1,2
- Incrementa la función de los macrófagos (quimiotactismo, fagocitosis, presentación Ag)
- Disminuye la proliferación de linfocitos frente a mitógenos o antígenos
- Modula la síntesis de citoquinas (IL-2, IL-12, TNF α)
- Frena la actividad Th1 (IL-12, IFN γ) y promueve la actividad Treg y NKT
- Disminuye producción de citoquinas pro-inflamatorias
- Bloquea la autoinmunidad experimental (encefalitis, tiroiditis, artritis, EII)
- Normaliza la función inmunitaria en raquíuticos y en hemodializados

enfermedad de Crohn, siendo imprescindibles para su producción en modelos animales (29). La respuesta Th1 es esencial para la respuesta frente a infecciones intracelulares, como la tuberculosis, aunque paradójicamente los tratamientos con Vit. D no comprometen la supervivencia de ratones infectados con *Candida* (29,30).

Péptidos antimicrobianos en la tuberculosis

Se sabe que células epiteliales y algunas sanguíneas sintetizan péptidos antimicrobianos (PAM) que antes habían recibido el nombre más genérico de "defensinas" (31) y que son capaces de matar determinados microorganismos, virus, hongos, protozoos o bacterias. Los mejor conocidos son las

beta-defensinas 2 y 3 y la LL-37, previamente denominada catelicidina, aunque más bien sea su predecesor (32-34).

El gen de la LL-37 tiene sitios de unión específicos para RVD apoyando la intervención de la Vit. D en su activación. Estudios de Liu y col. (35) indican que tras una infección tuberculosa y estimulación del TLR2/1, los monocitos sintetizan simultáneamente VDR, y CYP27B1, la enzima que hidroxila la D3-25OH convirtiéndola en su forma activa (D3-1,25OH) (Fig. 1). El VDR forma un complejo con la CYP27B1 que activa el promotor del gen del LL-37, un PAM que destruye *M. tuberculosis* situándose alrededor de las vacuolas celulares que los contienen. Además, su eficacia aumenta incubando las células con Vit. D (36,37). Este mecanismo bactericida mediado por Vit. D ocurre en monocitos y macrófagos, pero no en células dendríticas. Además es interesante que funciona con monocitos humanos pero no de ratón, animal que sucumbe a la infección tuberculosa. Esta diferencia se atribuye a un proceso evolutivo, pues mientras que el hombre se adaptó a vivir al sol, los ratones mantienen una actividad nocturna (38). Otra posible consecuencia es que la mayor sensibilidad a la tuberculosis de las personas de raza negra podría no ser exclusivamente genética, sino a niveles séricos inferiores de Vit. D, lo que podría ser fácilmente corregible.

La producción de PAM disminuye en alteraciones epiteliales, quemaduras, eczema atópico, gastroenteritis por *Shigella* (33,38) y la de D3-1,25 en tratamientos con ketoconazol o con ritonavir, para el SIDA. Parece recomendable que en ciertos individuos con alto riesgo de tuberculosis se haga una profilaxis con Vit. D.

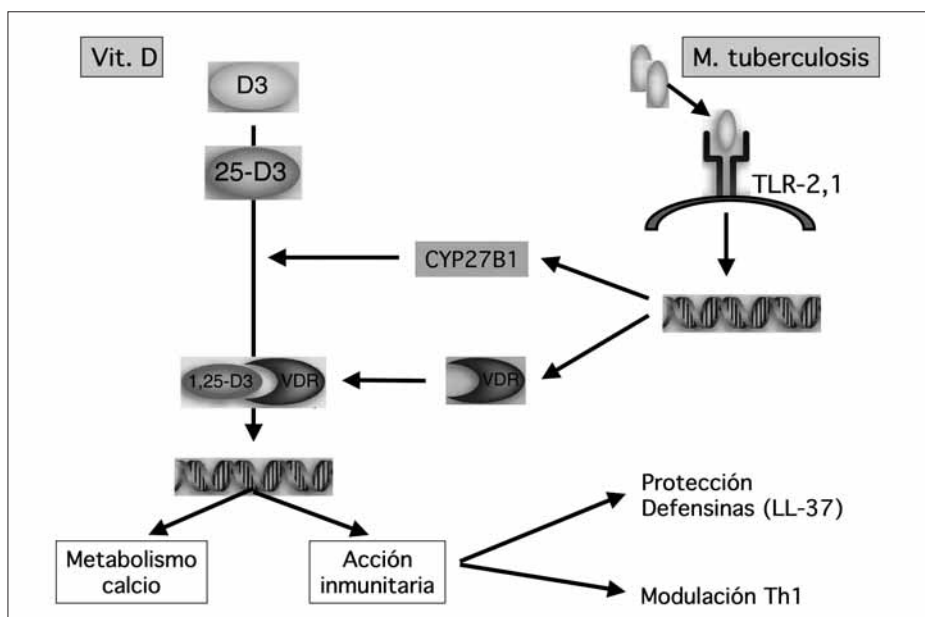


Figura 1. La infección por *M. tuberculosis* a través de los receptores TLR 2-1 ocasiona la síntesis de la enzima (CYP27B1) que activa la Vit. D hidroxilando la molécula en el carbono 1. Además estimula la síntesis de receptor de Vit. D (VDR). El complejo formado por 1,25 D3 y su receptor se comporta como un factor nuclear que además de promover la síntesis de moléculas que participan en el metabolismo del calcio, también promueve la síntesis de múltiples moléculas que participan en el sistema inmune, como una defensina (LL-37) que facilita la destrucción intracelular de los *M. tuberculosis* fagocitados. Paralelamente se ejerce una función moduladora de la respuesta Th1. Estas acciones han sido observadas en macrófagos, pero no en cél. dendríticas (de Liu 2006).

TABLA II. GENES CANDIDATOS MODIFICANTES DE LA RESPUESTA FRENTE A *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS*

HLA-D	(HLA-DRB1*1501, *1502 y *1503; HLA-DQB1*02 y HLA-DQB1*05)
TLR2	(Arg753Gln)
SLC11A1 o NRAMP1	(INT4 y D543N)
Rab	(en Rab 5, Rab 7, Rab 13, Rab 24, Rab 27 ^a , Rab 33)
Citoquinas	(IL-10: -1082 A/A; INF γ : +874; TNF α : -308 y -238; TGF β 1: -509, +29, +915; IL-6: -174g)

SUSCEPTIBILIDAD PARA LA TUBERCULOSIS

La mayor susceptibilidad a la tuberculosis de ciertas razas era conocida de antiguo y se atribuyó a factores inmunitarios relacionados con un menor contacto histórico con el *M. tuberculosis*, ahora ya se puede diferenciar una supuesta memoria inmunológica colectiva de una condición genética. Se comunicaron numerosas mutaciones y genes candidatos asociados a susceptibilidad para la tuberculosis (Tabla II). Así, el polimorfismo Arg753Gln del TLR2 inhibe la respuesta frente a *M. tuberculosis*⁽³⁹⁾ y la epidemiología molecular de los polimorfismos del gen VDR fue publicada por Zmuda⁽³⁸⁾, referida a la tuberculosis y otras enfermedades. Sin embargo, como en similares estudios genéticos, los hallazgos son discordantes y algunos ocurren solo son válidos para poblaciones concretas⁽⁴⁰⁾.

El mecanismo por el que influyen estas mutaciones en la tuberculosis no está claro, Lykouras y col.⁽³⁹⁾ revisaron los genes candidatos buscando explicaciones inmunitarias. Así, los haplotipos HLA-D se relacionan con la eficacia de la presentación de antígenos tuberculosos a las células efectoras. El TLR2 formando dímero con TLR1, es activado por *M. tuberculosis* y sus polimorfismos alteran la defensa innata frente a la tuberculosis. Los polimorfismos de varias citoquinas modifican su acción y la respuesta inmunitaria adquirida, a veces de forma contradictoria, aumentando la susceptibilidad a la infección, pero también alterando la expresión clínica, las reacciones hiperérgicas o las diseminaciones tuberculosas. Las modificaciones de moléculas como la SLC11A1 (antes NRAMP1) y las moléculas Rab, interfiere con la fusión de vesículas fagocitarias o el tránsito intracelular de antígenos tuberculosos.

Gen del receptor de la vitamina D y tuberculosis

El gen del receptor de la vitamina D (VDR) está en el cromosoma 12q13.11, es bastante grande, unos 75kb, con extensas regiones 5' promotora que incluye 5 exones (1A-1F) y 3' reguladora. La región codificante tiene otros 8 exones⁽⁴¹⁾. Por su tamaño, podría tener más de 100 polimorfismos, pero

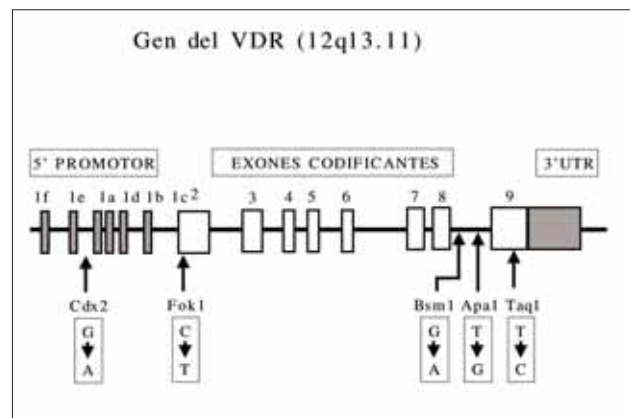


Figura 2. En el gen del receptor VDR se han identificado hasta ahora menos polimorfismos de los esperados por su tamaño y complejidad. Tres (Bsm, Apa y Taq) están muy juntos y cercanos al extremo 3' y otro (Fok) están muy alejados, en el exón 2. Mas recientemente se halló un 5º polimorfismo (Cdx) en la región del promotor. En los recuadros inferiores figuran las bases que son sustituidas.

sólo se identificaron unos 25, la mayoría anónimos, o sea sin efecto reconocido⁽⁴²⁾. Los polimorfismos más estudiados son BsmI, ApaI y TaqI situados en el extremo 3' del gen, intrón 8 y exón 9, y un cuarto, FokI en el exón 2. Los 3 primeros, muy cercanos entre sí, están en desequilibrio de ligamiento, por lo que los haplotipos son más informativos que un polimorfismo por separado. Mas tarde se estudio un polimorfismo (Cdx2) en el promotor, cerca del exón 1E (Fig. 2).

La interpretación genética del VDR es difícil por varias razones: la repercusión funcional de los polimorfismos estudiados es mal conocida y algunos creen que no la tienen, sino que están ligados a otros aún desconocidos que son los realmente funcionantes⁽⁴²⁾, además la variabilidad post-transcripcional del RNAm es muy alta, lo que unido a la ubicuidad del VDR y al pleiotropismo de la Vit. D, dificulta cualquier estudio de asociación genotipo/fenotipo.

Inicialmente se aceptó la asociación de polimorfismos del gen VDR con una mayor susceptibilidad a la tubercu-

losis⁽⁴³⁻⁴⁸⁾, aunque muchos resultados se restringían a situaciones muy concretas como población asiática Gujarati⁽⁴⁵⁾ africanos de Gambia^(43,44), tuberculosis espinal⁽⁴⁹⁾ o variaban dependiendo del sexo⁽⁵⁰⁾. Wilbur y col.⁽⁵¹⁾ encontraron asociación en una población indígena paraguaya, Aché, pero no en otra, Ava. Un posterior metaanálisis dirigido por Lewis⁽⁵²⁾ concluyó que aunque hay indicios de asociación entre susceptibilidad a la tuberculosis y polimorfismos TaqI y FokI, los estudios no son lo suficiente robustos y los resultados no son concluyentes. Ello no es óbice para que hallazgos previos en poblaciones concretas de África occidental se hayan vuelto a confirmar por otros autores⁽⁵³⁾. También recientemente, la investigación se amplió a genes incluidos en la región 5' promotora con resultados muy sugerentes⁽⁵⁴⁾.

TUBERCULOSIS Y VITAMINA D

Niveles séricos

La Vit. D participa en múltiples sistemas y no sólo en el metabolismo del calcio, por ello se afirma que mantener unos niveles séricos correctos es bueno para muchos tejidos⁽⁵⁵⁾. Numerosos autores comunicaron niveles bajos de vitamina D en tuberculosos. Sita-Lumsden y col.⁽⁵⁶⁾ comprobaron que los enfermos tenían concentraciones inferiores que los familiares con similar dieta y exposición solar. También el número de casos con deficiencia de Vit. D (<21 mmol/L) era mayor en los enfermos, sin influir el grado de pigmentación de la piel. Fue interesante ver que los familiares sanos presentaban el conocido aumento estival de Vit. D sérica mientras que no ocurría en los enfermos⁽⁵⁶⁾. Recientemente, también se recogieron valores descendidos en africanos inmigrantes en Australia con tuberculosis latente, o con antecedente de la enfermedad⁽⁵⁷⁾. Noaham publicó en 2008⁽⁵⁸⁾ un metaanálisis de 151 artículos citados en MedLine desde 1980, de los que sólo pudo elegir 7 homogéneos y resultando un alto riesgo (70%) de asociación entre tuberculosis y descenso sérico de Vit. D. Todos los estudios eran transversales y hasta que no se haga un estudio prospectivo, que necesariamente deberá ser muy amplio, el sentido de la relación causa - efecto no se aclarará. De momento se considera probable que los niveles bajos de Vit. D aumentan el riesgo de tuberculosis⁽⁵⁸⁾ y si algún día se confirmase que los factores ambientales no justifican el descenso de Vit. D en los tuberculosos⁽⁵⁶⁾, entonces habría que investigar una base genética.

Tratamiento de la tuberculosis con Vit. D

La tuberculosis ya fue tratada con Vit. D y aunque su uso se abandonó con la llegada de los antibióticos, en tiempos

recientes volvió a ser motivo de atención. Martineau y col.⁽⁵⁹⁾ planearon hacer un meta-análisis pero la metodología era demasiado heterogénea para ello. Finalmente recogieron 3 ensayos clínicos realizados con escaso rigor y defectuosa equiparación caso-control, de los que uno era exclusivamente pediátrico⁽⁶⁰⁾, y además analizaron 10 series de casos. La administración de Vit. D fue diaria en unos estudios, variando de 400 a 100.000 UI, y en otros intermitente con protocolos muy diferentes. En el ensayo clínico pediátrico el grupo tratado con Vit. D ganó mas peso pero no se valoró estadísticamente, ni se analizaron otros criterios de mejoría⁽⁶⁰⁾. En los otros dos ensayos el efecto de la Vit. D no se analizó⁽⁵⁹⁾. En las 10 series de casos el efecto de la Vit. D fue diferentemente comentados. El dato mas habitual fue una reacción inflamatoria que se observó entre el 4 y el 21% de los casos tratados y que ocurría unas 4 semanas después del inicio terapéutico con Vit. D. Consistía en fiebre, pérdida de peso, elevación de la VSG y empeoramiento de la imagen radiológica⁽⁵⁹⁾. La reacción inflamatoria se observó directamente en los enfermos con lesión cutánea o adenopatías cervicales⁽⁵⁹⁾. Estas manifestaciones eran mas frecuentes en los protocolos con dosis muy altas (>100.000 UI/día) y desaparecían con la suspensión del tratamiento y reintroducción con dosis inferiores.

La mayor preocupación de las terapias con Vit. D radica en la posible hipercalcemia iatrogénica, aunque parece que este riesgo es menor en los tuberculosos que en las personas sanas. Inicialmente se explicó por una presunta acción hipocalcemiante de la rifampicina y de la isoniacida⁽⁶¹⁾, pero también ocurre en tuberculosos no tratados⁽⁵⁹⁾. La frecuencia y nivel de la hipercalcemia es muy diferente en las diferentes publicaciones y además no siempre se buscó de manera protocolizada. Hay gran variabilidad individual y aunque no es exactamente dosis-dependiente, aparece con mayor frecuencia en protocolos con dosis de Vit. D más altas. La respuesta paradójica al tratamiento anti-infeccioso, con empeoramiento de las lesiones a su inicio, es conocida en la infección por VIH, pero mucho mas rara en la tuberculosis, aunque se afirma que su frecuencia aumenta en los tratados con Vit. D⁽⁶²⁾.

Recientemente Martineau y col.⁽⁶³⁾ realizaron un estudio con una dosis única de 2,5 mg de Vit. D a 192 adultos en contacto con enfermos, comprobándose mediante un test de luminiscencia desencadenado por BCG, el aumento de la respuesta in vitro en los tratados sin limitación de la respuesta de INF γ ⁽⁶³⁾. En otro estudio experimental, el tratamiento con Vit. D aumentó la eficacia de los macrófagos frente a *M. tuberculosis* y se probó que era debido a la activación de un gen (TACO) que participa en la maduración de los fagosomas y con ello en la destrucción de *M. tuberculosis* en el interior de los macrófagos⁽⁶⁴⁾.

COMENTARIO FINAL

Tanto los ensayos preliminares, como los estudios experimentales, apoyan la utilidad de la Vit. D como terapéutica complementaria de la tuberculosis, especialmente en poblaciones con riesgo de una posible deficiencia. No obstante, los datos clínicos disponibles aún no son concluyentes y se está a la espera del resultado de varios ensayos clínicos fase III que actualmente están en marcha⁽⁶⁵⁾:

- <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00419068>
<http://clinicaltrials.gov/show/NCT00507000>
<http://clinicaltrials.gov/show/NCT00366470>
<http://clinicaltrials.gov/show/NCT00677339>
<http://www.controlled-trials.com/ISRCTN35212132>

BIBLIOGRAFÍA

1. Wilton P. Cod-liver oil, vitamin D and the fight against rickets. *Can Med Assoc J* 1995; 152: 1516-17
2. Fahmy IR, Abu-Shady H, Schönberg A, Sina A. A crystalline principle from *Ammi majus* L. *Nature* 1947; 160: 468-469
3. Fahmy IR, Abu-Shady H. *Ammi majus* Linn: the isolation and properties of ammoidin, ammidin and majudin, and their effect in the treatment of leukoderma. *Q J Pharmacol* 1948; 21: 499-503.
4. Ritter JW. Bemerkungen zu Herschels's neueren Untersuchungen über das Licht. In: *Physisch-Chemische Abhandlungen, in chronologischen Folge. II Band.* Leipzig: Reclam; 1806 pag. 81-107
5. Roelandts R. The history of phototherapy: Something new under the sun? *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 926-930
6. Barth J, Köhler U. *Photodermatologie in Dresden, ein historischer Abriss. Festschrift anlässlich des 75. Geburtstages von Prof Dr H-E Kleine-Natrop (1917-1985).* Dresden: 1992
7. Royal Victoria Hospital, Netley. From a special correspondent. *Br Med J* 1966; 5484: 412-413
8. Saleeby CW. *Sunlight and health.* 3rd ed. London: Nisbet & Co 1923-1926.
9. Palm TA. The geographical distribution and aetiology of rickets. *The Practitioner* Oct/Nov 1890
10. Ziegelroth. Die elektrische belichtung bei lupus. *Blatter fur Klinische hydrotherapie* 1895; Juni: 138-140
11. Montgomery FH. The present status of phototherapy. *J Cut Dis* 1903; 21: 529-548
12. Rajakumar K. Vitamin D, Cod-liver oil, sunlight, and rickets: A historical perspective. *Pediatrics* 2003; 112: 132e-135e
13. Hess AF, Unger LJ. The cure of infantile rickets by artificial light and sunlight. *JAMA* 1921; 77: 39-41
14. Guy RA. The history of cod liver oil as a remedy. *Am J Dis Child* 1923; 26: 112-116
15. Hess AF, Lewis JM, Rivkin H. Clinical experience with irradiated ergosterol. *JAMA* 1928; 91: 783-95.
16. Hess AF. The cure of infantile rickets by sunlight accompanied by an increase in the inorganic phosphate of the blood. *JAMA* 1922; 78: 29-32.
17. Rajakumar K, Thomas SB. Reemerging nutritional rickets. A historical perspective. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005; 159: 335-341
18. Bernhard O. *Light treatment in surgery.* London. Edward Arnold & Co. 1926
19. Sugrue ME, Carolan J, Leen EJ, Feeley TM, Moore DJ, Shanik GD. The use of infrared laser therapy in the treatment of venous ulceration. *Ann Vasc Surg* 1990; 4: 179-181
20. Schindl A, Schindl M, Pernerstorfer-Schon H, Mossbacher U, Schindl L. Low intensity laser irradiation in the treatment of recalcitrant radiation ulcers in patients with breast cancer-long-term results of 3 cases. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2000; 16: 34-37
21. Cullum N, Nelson EA, Flemming K, Sheldon T. Systematic reviews of woundcare management: (5) beds; (6) compression; (7) laser therapy, therapeutic ultrasound, electrotherapy and electromagnetic therapy. *Health Technol Assess* 2001; 5: 1-221
22. Cremer RJ, Perryman PW, Richards DH. Influence of light on the hyperbilirubinemia of infants. *Lancet* 1958; 1: 1094-97
23. Provvedini DM, Tsoukas CD, Deftos LJ, Manolagas SC. 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptors in human leukocytes. *Science* 1983; 221: 1181-83
24. Koeffler HP, Amatruda T, Ikekawa N, Kobayashi Y, DeLuca HF. Induction of macrophage differentiation of human normal and leukemic myeloid stem cells by 1,25-dihydroxyvitamin D3 and its fluorinated analogues. *Cancer Res* 1984; 44: 5624-28.
25. Vidyarani M, Selvaraj P, Jawahar MS, Narayanan PR. 1,25 Dihydroxyvitamin D3 modulated cytokine response in pulmonary tuberculosis. *Cytokine* 2007; 40: 128-134
26. Scott-Browne J, Shafiani S, Tucker-Heard G, Ishida-Tsubota K, Fontenot JD, Rudensky AY, et al. Expansion and function of Foxp3-expressing T regulatory cells during tuberculosis. *J Exp Med* 2007; 204: 2159-69
27. Adorini L, Penna G, Giarratana N, Uskokovic M. Tolerogenic dendritic cells induced by vitamin D receptor ligands enhance regulatory T cells inhibiting allograft rejection and autoimmune diseases. *J Cell Biochem* 2003; 88: 227-233
28. Yu S, Cantorna MT. The vitamin D receptor is required for iNKT cell development. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 5207-5212
29. Cantorna MT, Yu S, Bruce D. The paradoxical effects of vitamin D on type 1 mediated immunity. *Mol Aspects Med* 2008 May 4. [Epub ahead of print]
30. Cantorna MT, Hullett DA, Redaelli C, Brandt CR, Humpal-Winter J, Sollinger HW, Deluca HF. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 prolongs graft survival without compromising host resistance to infection or bone mineral density. *Transplantation* 1998; 66: 828-831
31. Adams JS, Liu PT, Chun R, Modlin RL, Hewison M. Vitamin D in defense of the human immune response. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1117: 94-105
32. Zasloff M. Antimicrobial peptides of multicellular organisms. *Nature* 2002; 415: 389-395

33. Gallo RL. Antimicrobial peptides in human health and disease. Horizon Press Norwich UK 2005
34. Zanetti M. The role of cathelicidins in the innate host defenses of mammals. *Curr Issues Mol Biol.* 2005; 7: 179-196
35. Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science* 2006; 311: 1770-73
36. Liu PT, Modlin RL. Human macrophage host defense against Mycobacterium tuberculosis. *Curr Opin Immunol* 2008 Jul 1. [Epub ahead of print]
37. Zasloff M. Fighting infections with vitamin D. *Nature Med* 2006; 12: 388-390
38. Zmuda JM, Cauley JA, Ferrell RE. Molecular epidemiology of vitamin D receptor gene variants. *Epidemiol Rev* 2000; 22: 203-217
39. Lykouras D, Sampsonas F, Kaparianos A, Karkoulas K, Tsoukalas G, Spiropoulos K. Human genes in TB infection: Their role in immune response. *Monaldi Arch Chest Dis* 2008; 69: 24-31
40. Buu N, Sanchez F, Schurr E. The BCG host-resistance gene. *J Infect Dis* 2000; 31 (supl.3): S81-S85
41. Genomos. <http://www.genomos.eu/genes.html> (2008, 24 julio)
42. Uitterlinden AG, Fang Y, van Meurs JBJ, van Leeuwen H, Pols HAP. Vitamin D receptor gene polymorphisms in relation to vitamin D related disease states. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004; 89: 187-193
43. Bellamy R, Ruwende C, Corrah T, McAdam KP, Thursz M, Whittle HC. Tuberculosis and chronic hepatitis B virus infection in Africans and variation in the vitamin D receptor gene. *J Infect Dis* 1999; 179: 721-724
44. Bellamy R, Beyers N, McAdam KP, Ruwende C, Gie R, Samaai P, et al. Genetic susceptibility to tuberculosis in Africans: a genome-wide scan. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 8005-09
45. Wilkinson RJ, Llewelyn M, Toossi Z, Patel P, Pasvol G, Lalvani A, et al. Influence of vitamin D deficiency and vitamin D receptor polymorphisms on tuberculosis among Gujarati Asians in west London: a case-control study. *Lancet* 2000; 355: 618-21.
46. Whitfield GK, Remus LS, Jurutka PW, Zitzer H, Oza AK, Dang HTL, et al. Functionally relevant polymorphisms in the human nuclear vitamin D receptor gene. *Mol Cell Endocrinol* 2001; 177: 145-59.
47. Selvaraj P, Kurian SM, Chandra G, Reetha AM, Charles N, Narayanan PR. Vitamin D receptor gene variants of BsmI, ApaI, TaqI, and FokI polymorphisms in spinal tuberculosis. *Clin Genet* 2004; 65: 73-6.
48. Selvaraj P, Chandra G, Kurain SM, Reetha AM, Narayanan PR.. Association of vitamin D receptor gene variants of BsmI, ApaI, and FokI polymorphisms with susceptibility or resistance to pulmonary tuberculosis. *Curr Sci* 2003; 84: 1564-68
49. Selvaraj P, et al. Vitamin D receptor and interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism in spinal tuberculosis. *Curr Sci* 2000; 79: 986-989
50. Selvaraj P, Narayanan PR, Reetha AM. Association of vitamin D receptor genotypes with the susceptibility to pulmonary tuberculosis in female patients and resistance in female contacts. *Indian J Med Res* 2000; 111: 172-179
51. Wilbur AK, Kubatko LS, Hurtado AM, Hill KR, Stone AC. Vitamin D receptor gene polymorphisms and susceptibility to tuberculosis in native Paraguayans. *Tuberculosis* 2007; 87: 329-37
52. Lewis SJ, Baker I, Davey Smith G. Meta-analysis of vitamin D receptor polymorphisms and pulmonary tuberculosis risk. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2005; 9: 1174-7.
53. Olesen R, Wejse C, Velez DR, Bisseye C, Sodemann M, Aaby P, et al. DC-SIGN (CD209), pentraxin 3 and vitamin D receptor gene variants associate with pulmonary tuberculosis risk in West Africans. *Genes Immun.* 2007; 8: 456-67
54. Selvaraj P, Alagarasu K, Harishankar M, Vidyarani M, Narayanan PR. Regulatory region polymorphisms of vitamin D receptor gene in pulmonary tuberculosis patients and normal healthy subjects of south India. *Int J Immunogenet* 2008; 35: 251-254
55. Bikle DD. What is new in vitamin D: 2006-2007? *Curr Opin Rheumatol* 2007; 19: 383-388
56. Sita-Lumsden A, Laphorn G, Swaminathan R, Milburn HJ. Reactivation of tuberculosis and vitamin D deficiency: the contribution of diet and exposure to sunlight. *Thorax* 2007; 62: 1003-07
57. Gibney KB, MacGregor L, Leder K, Torresi J, Marshall C, Ebeling PR, Biggs BA. Vitamin D deficiency is associated with tuberculosis and latent tuberculosis infection in immigrants from sub-Saharan Africa. *Clin Infect Dis.* 2008; 46: 443-6
58. Nnoaham KE, Clarke A. Low serum vitamin D levels and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2008; 37: 113-9.
59. Martineau AR, Honecker FU, Wilkinson RJ, Griffiths CJ. Vitamin D in the treatment of pulmonary tuberculosis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007; 103: 793-798
60. Morcos MM, Gabr AA, Samuel S, Kamel M, el Baz M, el Beshry M, et al. Vitamin D administration to tuberculous children and its value. *Boll Chim Farm* 1998; 137: 157-164
61. Brodie MJ, Boobis AR, Hillyard CJ, Abesasekera G, Stevenson JC, MacIntyre I, et al. Effect of rifampicin and isoniazid on vitamin D metabolism. *Clin Pharmacol Ther* 1982; 32: 525-530
62. Hawkey CR, Yap T, Pereira J, Moore DAJ, Davidson RN, Pasvol G, et al. Characterization and management of paradoxical upgrading reactions in HIV-uninfected patients with lymph node tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 1368-1371
63. Martineau AR, Wilkinson RJ, Wilkinson KA, Newton SM, Kampmann B, Hall BM, et al. A single dose of vitamin D enhances immunity to mycobacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 208-213
64. Anand PK, Kaul D, Sharma M. Synergistic action of vitamin D and retinoic acid restricts invasion of macrophages by pathogenic mycobacteria. *J Microbiol Immunol Infect* 2008; 41: 17-25
65. Ralph AP, Kelly PM, Anstey NM. L-arginine and vitamin D: novel adjunctive immunotherapies in tuberculosis. *Trends Microbiol* 2008; 16: 336-344.

Revisión

Infección del tracto urinario en la infancia: nuevas guías, nuevos modos

M.Á. SAN JOSÉ GONZÁLEZ¹, P. MÉNDEZ FERNÁNDEZ²

Pediatra. ¹Servicio de Atención Primaria de Sarría. ²Pediatra. Servicio de Atención Primaria Illas Canarias. Lugo. Servizo Galego de Saúde. Xerencia de Atención Primaria de Lugo.

RESUMEN

Las infecciones del tracto urinario en la infancia son una de las enfermedades bacterianas más frecuentes. La posibilidad de afectación del parénquima renal y de secuelas a largo plazo, junto con su potencial asociación con anomalías del tracto urinario aumenta aún más su importancia. Hasta hace pocos años se recomendaban protocolos de seguimiento que incluían diferentes pruebas de imagen, en todos los niños que sufrían un primer episodio de ITU. Actualmente las pautas están cambiando. Realizamos, una revisión de la literatura más reciente, incluyendo las nuevas propuestas de enfoque en el seguimiento aconsejado tras una infección de orina en la infancia.

Palabras clave: Infección del tracto urinario; Reflujo vesicoureteral; Ecografía; Gammagrafía.

ABSTRACT

Urinary tract infections in childhood are among the most common bacterial diseases. The possibility of renal parenchyma involvement and long-term sequelae, together with its potential association with abnormalities of the urinary tract further increases their importance. Until a few years ago recommended monitoring protocols including various imaging tests in all children who suffered a first episode of UTI. Currently, the patterns are changing. We conducted a review of the most recent literature, including the new model

approach of the complementary explorations recommended after a urinary infection in the childhood.

Key words: Urinary tract infection; Vesicoureteral reflux; Ultrasonography; Scintigraphy.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones del tracto urinario (ITU), junto con las infecciones respiratorias, son las enfermedades bacterianas más frecuentes de la infancia. Su interés depende no sólo de su frecuencia (en la que influyen de modo importante la edad y el sexo), sino también de su potencial asociación con anomalías del tracto urinario y de las posibles repercusiones en la salud de los niños que las padecen. La infección puede complicarse (extensión a tejidos perirrenales, o septicemia de origen urinario) pero sobre todo puede afectar al parénquima renal, lo que supone la posibilidad de secuelas a largo plazo: cicatrices renales, insuficiencia renal y/o hipertensión arterial (HTA). La importancia de las ITU en la infancia radica, entonces, no sólo en la propia infección, sino también en sus posibles consecuencias, que obligan a considerar, una vez que la infección ha curado, un proceso diagnóstico y de seguimiento, en el que pueden incluirse diferentes pruebas de imagen junto con medidas de profilaxis. Hasta hace unos años dicho proceso se apoyaba en protocolos propuestos por grupos de expertos⁽¹⁻³⁾. Sin embargo, el reciente auge de medicina basada en la evidencia, hace que estén surgiendo diferentes revisiones y guías clínicas,

Correspondencia: Dr. Miguel Ángel San José González. C/ Salvador de Madariaga, 1 - 3º E. 27002 Lugo.
Correo electrónico: miguel.san.jose.gonzalez@sergas.es

© 2009 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León
Éste es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-No Comercial de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

que nos trasladan a un nuevo escenario para la infección urinaria en niños, en el que la controversia gira en torno a qué pauta es la más apropiada para su diagnóstico y tratamiento, así como cuáles son las investigaciones y el seguimiento posterior más adecuados⁽⁴⁻⁸⁾.

Las nuevas guías nos llevan a nuevos modos en el quehacer clínico. Frente a un niño con una posible infección del tracto urinario (ITU), las preguntas son las mismas que en el pasado; pero las respuestas, en general, han cambiado. Algunas aún están pendientes de resolver. Presentamos una revisión de la literatura más reciente, ofreciendo una síntesis de las novedades publicadas en estos años, incluyendo las nuevas versiones de los protocolos de Nefrología de la AEP (Asociación Española de Pediatría)⁽⁹⁻¹¹⁾ y las citadas guías clínicas, con especial mención a la que propone el NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) ⁶ y, en nuestro país, el documento de la Conferencia de Consenso sobre el "manejo diagnóstico y terapéutico de las infecciones del tracto urinario en la infancia"⁽⁸⁾.

Cuando un paciente nos consulta por un cuadro clínico en el que la infección de orina es una posibilidad, las decisiones médicas que tomemos, suponen situar a ese pequeño en una encrucijada: ¿Es una ITU?, ¿Cuáles son las medidas diagnóstico-terapéuticas más apropiadas para este caso concreto?, ¿Es necesario un control médico posterior?

Establecer de forma fiable y segura el diagnóstico de ITU es la cuestión de partida fundamental para cualquier plan terapéutico y seguimiento posterior, teniendo en cuenta tanto el riesgo de infradiagnosticar las infecciones de orina (infección no tratada, posibilidad de complicaciones y secuelas) como el de supervalorar su presencia (pruebas y seguimientos innecesarios). Hasta hace pocos años el control posterior a un primer episodio de ITU infantil exigía un mínimo de pruebas de imagen (ecografía y cistografía, sobre todo en los más pequeños), junto con profilaxis antibiótica durante un periodo de tiempo variable. La tendencia actual pasa por limitar el daño renal y sus complicaciones a través de los procedimientos diagnóstico-terapéuticos lo menos agresivos posibles. Contestar adecuadamente a las preguntas que siguen nos permitirá elegir el mejor camino para nuestro paciente.

¿CUÁNDO CONSIDERAR LA POSIBILIDAD DE ITU?

1. Valor de la clínica

La sospecha de ITU se establece en base a una historia clínica sugerente. El modo de presentación de las infecciones de orina en la infancia varía de un modo importante,

TABLA I. SOSPECHA CLÍNICA DE INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO (ITU).

Considerar la posibilidad de ITU en los niños que presenten algunos de los siguientes signos o síntomas. En los menores de un año hay que mantener un alto grado de sospecha, ya que la probabilidad de padecer una ITU es mayor que a otras edades y además, la clínica es inespecífica.

- Fiebre sin foco, especialmente si es mayor de 38°C y de más de 24-48 horas de duración.
- Vómitos.
- Letargia o irritabilidad.
- Rechazo del alimento.
- Malestar
- Pérdida de peso o estancamiento ponderal.
- Ictericia prolongada en neonatos.
- Dolor abdominal, lumbar o suprapúbico.
- Alteraciones macroscópicas de la orina (turbia, hematuria). El olor fuerte, sin otros síntomas no se correlaciona con ITU.
- Síndrome miccional: disuria, polaquiuria, urgencia.
- Cambios en la continencia.

dependiendo de la edad, la localización de la infección, la capacidad del niño para verbalizar sus síntomas o su capacidad para controlar esfínteres; por ello, hay que tener presente la posibilidad de ITU en múltiples escenarios clínicos. La presencia de síntomas o signos compatibles (Tabla I) nos obligará a realizar un estudio de orina (pruebas de cribado) que nos sugerirá o descartará la posibilidad de una ITU. En los casos positivos las guías actuales recomiendan confirmar, de modo obligatorio, el diagnóstico por un urocultivo positivo^(5,7,9).

En cualquier edad, la fiebre puede estar ausente, ser leve o alta. El 1-5% de las enfermedades febriles en los menores de 2 años se deben a ITU. En todo proceso febril hay que valorar la probabilidad de infección de orina, sobre todo en aquellas circunstancias en las que la fiebre tiene valor predictivo de ITU⁽³⁻⁵⁾: edad menor de 12 meses, temperatura elevada (mayor riesgo a mayor temperatura, especialmente a partir de los 39 grados), duración de la fiebre de dos o más días, y ausencia de foco (la fiebre inexplicada en el niño de cualquier edad obliga a descartar ITU).

2. Clasificación de gravedad.

La sospecha clínica de ITU ha de acompañarse de una evaluación de la situación del niño. La elección de la pauta diagnóstico-terapéutica más adecuada para cada caso, depende por un lado de la gravedad y por otro de la situación familiar y de la posibilidad de afectación renal (o clasificación de riesgo, que más tarde citaremos).

En cuanto a la gravedad, según la clínica y exploración física, es útil clasificar a nuestro paciente en alguno de estos grupos⁽⁶⁾:

- Niño enfermo, con repercusión sistémica (o afectación general):
 - Fiebre > 38°C.
 - Al menos uno de los siguientes: dolor (o sensibilidad) abdominal o de espalda, vómitos, irritabilidad, rechazo del alimento, malestar o escalofríos.
- Niño gravemente enfermo (posible septicemia):
 - Signos de deshidratación.
 - Reducción de la actividad o de la respuesta.
 - Cambios en la perfusión cutánea.
 - Apariencia de enfermedad.
- Niño con buen estado general: niño con sospecha de ITU, pero sin ninguno de los anteriores signos o síntomas.

¿CÓMO DIAGNOSTICAR UNA INFECCIÓN DE ORINA?

El diagnóstico de ITU exige recoger una muestra de orina para su procesamiento. La calidad de la muestra es importante para interpretar los resultados; depende del método de recogida y de su correcto almacenado y transporte (en todas las situaciones procesar la orina inmediatamente o refrigerarla). Aunque en la práctica clínica disponemos de diferentes técnicas de cribado (tira reactiva, análisis del sedimento y tinción de Gram) que son útiles para orientar al paciente, el urocultivo (a partir de una muestra de orina recogida y procesada en condiciones óptimas) es la única prueba que nos confirma el diagnóstico⁽⁸⁾.

1. Método de recogida de la orina.

Cuando es posible, el método más adecuado es la muestra recogida de orina de micción espontánea a partir de la mitad del chorro miccional^(6,12). Se aconsejan higiene previa con agua (sin jabón ni antisépticos), en niñas con separación de labios mayores y en niños con retracción de prepucio⁽⁸⁾. Cuando no hay control de esfínteres hay diferentes opciones. En función del sistema utilizado la posibilidad de contaminación varía (lo que equivale a probabilidad de falsos positivos) y por tanto el urocultivo puede no ser fiable.

¿Qué método es el más adecuado para lactantes o niños que no son capaces de hacer una micción voluntaria?

La bolsa recolectora adhesiva aplicada sobre el área periuretral, previo lavado cuidadoso ha sido el método más utilizado en lactantes. Aunque la elevada probabilidad de contaminación y de falsos positivos, la hacen inaceptable para el urocultivo diagnóstico; por su comodidad y escasa

agresividad se continúa usando. Su fiabilidad aumenta cuando el resultado positivo concuerda con la clínica y con el análisis de orina⁽¹³⁾. La punción suprapúbica es el mejor procedimiento para obtener orina no contaminada. Se considera de elección en el periodo neonatal y cuando hay dificultad para la recogida por otros métodos. No debe hacerse sin control ecográfico (“práctica a ciegas”) o si no hay entrenamiento⁽⁶⁾. El cateterismo transuretral de la vejiga, o “sondaje vesical”, se considera el método de elección en lactantes. No obstante, en función de las circunstancias clínicas (y más en el ámbito de la atención primaria) a veces puede ser preferible una opción “menos agresiva”.

En definitiva, ¿qué actitud es la más correcta en lactantes?

En todo lactante febril con aspecto grave y/o alta sospecha de ITU (datos clínicos, historia previa de ITU, anomalías renales conocidas o inmunosupresión), el cateterismo es la técnica de primera elección (excepto en varones menores de un mes o con fimosis importante, en quienes se recomienda la punción suprapúbica)⁽⁸⁾.

Para un lactante febril con buen aspecto general, o afebril con baja sospecha de ITU (sin antecedentes de ITU o de anomalía anatómica, sin síntomas urinarios o inmunosupresión) la bolsa autoadhesiva colectora estéril puede ser inicialmente útil para realizar una tira reactiva o un sedimento urinario. Si el resultado es positivo las vigentes guías de práctica clínica recomiendan una nueva muestra para cultivo mediante cateterización o punción vesical (puede ser una alternativa, en lactantes de bajo riesgo, la obtención de una muestra limpia de una micción espontánea).

2. Pruebas de cribado inicial de ITU.

Nos referimos a los métodos químicos (tiras reactivas de orina) y al análisis microscópico del sedimento urinario. Cuando ofrecen resultados positivos, son pruebas que sugieren la posibilidad de ITU, siendo necesaria su confirmación por cultivo cuantitativo de un único microorganismo^(8,9). Si son negativas, descartarían la infección, aunque en menores de dos años de edad existe hasta un 3% de falsos negativos. También son más probables los falsos negativos en orinas diluidas (densidad menor de 1.005) o cuando la infección está producida por gérmenes diferentes a *Escherichia coli*. Esta posibilidad de error, nos obliga a tener en cuenta la clínica y los antecedentes del paciente; de modo que en determinados casos aún con pruebas de cribado negativas, es obligado recoger un urocultivo. El análisis de coste-efectividad favorece a los métodos químicos (tiras reactivas) con respecto al examen microscópico⁶. No obstante, la realización de un examen microscópico de orina no centrifugada con tinción de Gram, puede ser rentable en el tratamiento

de la ITU del lactante (identificación de bacteriuria y microorganismos grampositivos)⁽⁸⁾.

Las tiras reactivas de orina permiten orientar el diagnóstico y seleccionar a aquellos niños que precisarán urocultivo. De los diferentes reactivos, interesan fundamentalmente la estearasa leucocitaria y el test de nitritos⁽¹⁴⁾. La combinación de los dos parámetros, nitritos y leucocitos, mejora el rendimiento. La microhematuria aparece con frecuencia en procesos febriles y es inespecífica.

Un resultado negativo para leucocitos y nitritos en la tira reactiva de una muestra de bolsa o de chorro medio puede ser razonablemente utilizado para descartar ITU sin necesidad de urocultivo⁽¹⁵⁾. No obstante dicho rendimiento diagnóstico no nos permite asegurar la esterilidad de la orina (hay un pequeño% de error, según el contexto clínico)⁽¹⁴⁾; por ello, en función del grado de sospecha diagnóstica, se aconseja solicitar urocultivo, aunque la tira reactiva sea negativa, en aquellas situaciones que aumentan la posibilidad de falsos negativos: orina diluida, poliuria, menores de dos años de edad (sobre todo cuando hay síntomas sin causa clara, o fiebre sin foco) y valorar cuando hay antecedente de antibioterapia o ingreso hospitalario en el mes previo (es más probable la infección por germen diferente de *E. coli*).

Los resultados positivos para nitritos y más aún para leucocitos y nitritos, orientan de un modo claro hacia el diagnóstico de ITU. Podría iniciarse el tratamiento en pacientes seleccionados, una vez que se ha recogido una muestra apropiada para urocultivo^(5,9).

3. Confirmación diagnóstica de ITU: urocultivo

En el diagnóstico de infección de orina el urocultivo es fundamental. Repetimos una vez más, no es correcto el diagnóstico de ITU sin un resultado positivo de un urocultivo cuantitativo, a partir de una muestra de orina recogida y procesada en condiciones óptimas⁽⁸⁾. No se considera válido el urocultivo positivo de bolsa perineal para el diagnóstico definitivo de ITU. Debe ser confirmado con una técnica más fiable (punción o cateterismo)⁽⁸⁾. Pero si el urocultivo a partir de una bolsa perineal es negativo, se descarta la infección de orina^(8,9).

¿Siempre es necesaria la confirmación diagnóstica por urocultivo?

Algunas guías consideran que en determinadas situaciones (paciente mayor de tres años con hallazgo simultáneo de nitritos y leucocitos en la tira reactiva de orina, o bien de piuria y bacteriuria en un examen microscópico) puede no ser necesario recoger urocultivo⁽⁶⁾. Mantienen su obligatoriedad en todos los niños menores de tres años, en los niños con afectación sistémica (independientemente de su

edad), cuando hay resultado positivo sólo para nitritos o sólo para leucocitos en la tira reactiva, en los casos de infección urinaria recurrente, si no hay respuesta al tratamiento en 24-48 horas, o cuando no hay correlación entre la clínica y las tiras reactivas.

Sin embargo, no solicitar urocultivo nos privaría del conocimiento del microorganismo responsable (y del antibiograma correspondiente), puede "banalizar" la ITU en la infancia y además, no confirmar la infección implica un riesgo de sobre-diagnóstico, que aunque sea pequeño si se estiman tanto leucocitos como nitritos, sitúa al paciente en la encrucijada anteriormente mencionada. Por tanto, tal como se refleja en la reciente Conferencia de Consenso y en los Protocolos de la AEP, hemos de mantener la recomendación de confirmar el diagnóstico de ITU a través del urocultivo.

4. Exámenes complementarios en fase aguda

El análisis de sangre (hemograma, creatinina, urea, iones y proteína C reactiva o procalcitonina) y las pruebas de imagen (ecografía y gammagrafía renal) nos ofrecen parámetros que nos van a servir de ayuda para evaluar la probabilidad de implicación del riñón (pielonefritis aguda o PNA) y en la toma de decisiones cuando hay sospecha de mala evolución o de complicaciones. La localización de la infección tiene implicaciones pronósticas y terapéuticas, ya que sólo las infecciones urinarias altas conllevan un riesgo de daño permanente del parénquima renal⁽³⁾.

La analítica sanguínea se considerará en función del grado de sospecha diagnóstica, la edad, la presencia de fiebre y la repercusión clínica (afectación general o clasificación de gravedad).

Muchos trabajos analizan tanto indicadores clínicos como analíticos de pielonefritis aguda, sin encontrar ningún parámetro con la suficiente sensibilidad y especificidad para permitir establecer un diagnóstico definitivo. Dicho de otro modo, ninguno de los parámetros clínico-analíticos actualmente en uso, confirma la existencia de una PNA, aunque orientan su diagnóstico. Tampoco la descartan^(16,17).

La procalcitonina podría ser el indicador de PNA con mayor rendimiento diagnóstico (también se ha relacionado su valor con la probabilidad de diagnosticar reflujo vesicoureteral⁽¹⁸⁾); pero su utilidad clínica aún está pendiente de validar⁽¹⁶⁾. Ante la sospecha firme de PNA, su confirmación sólo es posible a través de la realización de una gammagrafía renal con DMSA; pero es una técnica pocas veces disponible en fase aguda. La ecografía renal y de vías urinarias tiene poca sensibilidad para el diagnóstico de PNA, pero es útil cuando hay sospecha de mala evolución o de complicaciones^(3,6).

5. Clasificación por “riesgo”

Es útil clasificar cada episodio de ITU, no sólo en cuanto a la gravedad, si no también en cuanto a la probabilidad de participación renal. Hablamos de “riesgo alto” de lesión renal (probabilidad importante de infección urinaria de vías altas o PNA) o de “riesgo bajo” de lesión renal (infección baja probable). Con esta estrategia se pretende incluir a todas las posibles pielonefritis en el grupo apropiado, a expensas de tratar, como tales, muchas infecciones de orina que no lo son. Algunos autores hablan de infección del tracto urinario no complicada para referirse a las infecciones de riesgo bajo⁽⁷⁾. Otros prefieren reservar el término de ITU complicada para aquellos casos que se acompañan de antecedentes de nefropatía o de anomalía urológica.

Para la clasificación de “riesgo” de participación renal hemos de tener en cuenta datos tanto de la anamnesis, como clínicos o analíticos. Consideramos:

- **Riesgo alto** de lesión renal si está presente alguno de los siguientes criterios:
 - Edad menor de 1 año, especialmente si menor de tres meses. En menores de tres meses se aconseja considerar siempre que es una infección alta (por el riesgo de bacteriemia⁽¹⁹⁾).
 - Sospecha clínico-analítica de PNA: fiebre > 38°C, clínica (dolor abdominal o en fosa lumbar, malestar general, vómitos y/o puñopercusión lumbar dolorosa); o parámetros bioquímicos (leucocitosis, aumento de PCR, o de procalcitonina).
 - Antecedente de nefropatía/uropatía.
- **Riesgo bajo** cuando no están presentes ninguno de los anteriores: niño afebril o febril (< 38°C) con buen estado general, criterios clínico-biológicos de infección urinaria de vías bajas, con tolerancia oral y familia colaboradora.

¿CÓMO TRATAR UNA INFECCIÓN DE ORINA?

El tratamiento inicial de un niño con ITU debe incluir medidas generales que se pueden iniciar mientras se espera la recogida de orina: antitérmicos y buena hidratación (ingesta abundante de líquidos). Se prefiere el paracetamol al ibuprofeno por el posible empeoramiento de la función renal que este fármaco puede producir⁽⁵⁾.

1. ¿Cuándo iniciar el tratamiento con antibióticos?

Una vez realizado el diagnóstico de sospecha de ITU, si el niño se clasifica como de riesgo alto, se aconseja iniciar la antibioterapia de modo empírico una vez recogida la mues-

tra para el urocultivo (sin esperar a su resultado). Aunque algunos trabajos no encuentran evidencias con respecto al beneficio de la antibioterapia temprana para reducir la posibilidad de daño renal (cicatrices)^(20, 21); en general, los datos actuales avalan que el inicio precoz del tratamiento reduce las complicaciones y secuelas renales asociadas a la infección. Quizás una vez que el riñón está infectado (pielonefritis aguda) en la aparición de cicatrices posteriores no influya el momento en el que se pauta el tratamiento con antibiótico (y dependa de otros factores, inflamatorios y genéticos); pero lo que también es cierto es que un inicio precoz del tratamiento puede evitar que la infección llegue al riñón, es decir, en las ITU febriles, el inicio precoz de la antibioterapia disminuye el porcentaje de hallazgos compatibles con PNA en las gammagrafías renales realizadas en fase aguda^(22- 24).

Por tanto, en el lactante febril con sospecha de ITU por las pruebas de cribado (perfil urinario positivo) está justificado el inicio del tratamiento antibiótico empírico precoz, después de la recogida de un urocultivo mediante la técnica adecuada⁽⁸⁾. También cuando sospechamos que se trata de una PNA, en niños de cualquier edad⁽²⁵⁾.

En el niño clasificado como “de riesgo bajo” se admite la vigilancia clínica y esperar al resultado del urocultivo. No obstante, hay que individualizar, también puede iniciarse la antibioterapia empíricamente y suspender o continuar en función del urocultivo.

2. Vía de administración: ¿oral o parenteral?

En las ITU de vías bajas (cistitis) el tratamiento antibiótico se pauta por vía oral. En las infecciones altas o pielonefritis el tratamiento parenteral era la norma. Sin embargo, en la actualidad hay estudios que han demostrado que no hay diferencia entre el tratamiento oral o parenteral, incluso en lactantes, tanto en seguridad y eficacia, como en el riesgo de cicatrices renales a largo plazo⁽²⁴⁾.

Por tanto, independientemente de la clasificación de riesgo (alto o bajo), en general el tratamiento se instaurará por vía oral y de modo ambulatorio. Aunque se sospeche una pielonefritis aguda, pueden tratarse desde el primer día con antibiótico oral en su domicilio los niños mayores de tres meses de edad. En los menores de esa edad, o en los casos de ITU febril con antecedente de reflujo vesicoureteral (RVU) de alto grado, o en los que presenten factores de riesgo asociados que aconsejen el ingreso hospitalario, el tratamiento inicial se pautará por vía intravenosa⁽⁸⁾. En algunas circunstancias, (rechazo familiar al ingreso, intolerancia oral, mal cumplimiento terapéutico) puede ser útil la ceftriaxona intramuscular inicial como alternativa a la hospitalización.

La recomendación de ingresar a los menores de tres meses o con afectación del estado general, se debe a criterios más relacionados con el riesgo de complicaciones generales (bacteriemia, urosepsis, vómitos, deshidratación) que con la posible localización de la infección⁽¹⁹⁾.

Una vez iniciado el tratamiento, sobre todo si se pautó la vía oral, hay que asegurar el contacto con el niño las primeras 48 horas para comprobar una adecuada evolución de su sintomatología y un correcto cumplimiento terapéutico. El tratamiento iniciado por vía endovenosa se puede cambiar a vía oral tras 24 horas de apirexia, excepto en los menores de tres meses de edad en los que se aconseja esperar hasta comprobar una buena respuesta clínica, la ausencia de obstrucción al flujo urinario, y se conozca el patrón de sensibilidad antibiótica del microorganismo causal⁽²⁶⁾.

3. ¿Cuáles son los criterios de ingreso hospitalario?

Los principales criterios de ingreso hospitalario son la necesidad de administración del tratamiento por vía endovenosa, o la clasificación de gravedad⁽³⁾. Por tanto, la sospecha clínica y/o analítica de pielonefritis aguda, a cualquier edad, es un criterio relativo de ingreso. Para decidir si son necesarios los cuidados en el nivel hospitalario, más que el diagnóstico, hay que considerar la edad (neonatos y menores de tres meses de edad), pero sobre todo la gravedad del niño, la dificultad para el tratamiento oral (vómitos, no tolerancia a líquidos), la respuesta inadecuada al tratamiento pautado, o la incertidumbre en cuanto a los cuidados ambulatorios (dudas con el cumplimiento terapéutico, la implicación familiar, o no seguridad de control a las 48-72 horas de iniciado el tratamiento). Tener en cuenta también, antecedentes de inmunodeficiencia, uropatía o nefropatía grave (reflujo de alto grado o alteración de la función renal)^(5, 8).

4. ¿Qué antibiótico es el más apropiado?

Aunque lo ideal es elegir según el antibiograma, en general (sobre todo cuando el niño tiene aspecto de "enfermo", o sospechamos una pielonefritis aguda) se hará de modo empírico. Nuestra elección dependerá por un lado del conocimiento de las bacterias protagonistas y sus resistencias, por otro de la situación clínica (nivel de riesgo renal: alto o bajo y clasificación de gravedad) y también de la historia previa del paciente. El antecedente de antibioterapia, hospitalización o anomalías urinarias incrementa el riesgo de que el agente etiológico sea resistente a los antibióticos de uso habitual⁽²⁷⁾.

Las ITU, en la infancia, son infecciones vía ascendente (excepto en el periodo neonatal, que pueden ser de origen

hematógeno) en las que *Escherichia coli* tiene el mayor protagonismo (80% de los casos)⁽²⁷⁾. Le siguen en frecuencia *Proteus mirabilis*, *Klebsiella* y *Enterococcus faecalis*. Otros gérmenes, como *Pseudomonas aeruginosa* o *estafilococos*, son más raros. Se ha demostrado la asociación de las ITU por bacterias diferentes de *E. coli*, con anomalías del tracto urinario (reflujo vesicoureteral, hidronefrosis, obstrucción, hipospadias o displasia renal)⁽²⁸⁾. La exposición previa a antibióticos o el antecedente de hospitalización aumenta la probabilidad de infección por microorganismos diferentes de *E. coli*⁽²⁷⁾.

En nuestro medio *E. coli* presenta una alta tasa de resistencias (hasta del 40-50%) para ampicilina, amoxicilina y trimetoprim-sulfometoxazol. En algunas áreas amoxicilina-ácido clavulánico y las cefalosporinas de primera generación presentan porcentajes de resistencia crecientes que pueden comprometer su uso empírico⁽²⁷⁾. *Proteus mirabilis* tiene un perfil de sensibilidad similar al de *E. coli*.

A pesar de que no hay estudios que permitan distinguir un determinado antibiótico como el mejor, diferentes guías clínicas proponen a determinados antibióticos como los más apropiados para el tratamiento empírico inicial en función del tipo de infección (cistitis o PNA) y de la vía de administración elegida^(6,8).

4.1. Tratamiento vía oral

Pueden utilizarse diferentes antibióticos; pero en función de las circunstancias clínicas y del riesgo renal algunos son más adecuados que otros. Las cefalosporinas de segunda o tercera generación (cefixima, ceftibuteno o cefpodoxima, por ejemplo) y amoxicilina-clavulánico son una buena opción cuando se sospecha una ITU de vías altas⁽²⁴⁾. Sin embargo, únicamente cefixima y amoxicilina-clavulánico tienen estudios de eficacia demostrada por vía oral para el tratamiento de una PNA o una ITU febril⁽⁹⁾. Además, sólo amoxicilina-ácido-clavulánico permite cubrir un eventual, aunque poco frecuente Gram positivo como *Enterococcus faecalis* (más en neonatos y lactantes pequeños).

Las cefalosporinas de primera generación (por ejemplo cefadroxilo y cefalexina) fosfomicina y nitrofurantoína, son antibióticos que pudieran ser una alternativa válida en algunos casos concretos; pero, por su perfil, es preferible utilizarlos para las infecciones de vías bajas. El trimetoprim-sulfometoxazol, por el alto índice de resistencias, sólo debe emplearse para cistitis cuando hay susceptibilidad demostrada en el antibiograma.

En nuestro país, para el tratamiento empírico vía oral de las ITU en los menores de dos años de edad (aunque se sospeche cistitis), o en aquellos con ITU de riesgo alto, se proponen como de primera elección una cefalosporina de ter-

cera generación (preferentemente cefixima, siendo la primera dosis a 16 mg/kg y después a una dosis diaria de 8 mg/kg), o amoxicilina-clavulánico en aquellas zonas con bajos porcentajes de resistencias^(8,9). En algunos casos puede usarse una pauta de antibioterapia parenteral ambulatoria (vía IM) durante uno o más días (hasta apirexia), con una dosis diaria de ceftriaxona o aminoglucósido (gentamicina o tobramicina), seguida de antibioterapia oral⁽⁸⁾.

En niños mayores de 2 años con ITU de riesgo bajo (cistitis) como primera elección podemos optar por amoxicilina-clavulánico, nitrofurantoína, fosfomicina, o fosfomicina-trometanol. Las cefalosporinas orales, sobre todo las de 1ª generación, son una buena alternativa^(8,9).

4.2. Tratamiento intravenoso

Son válidas tanto los aminoglucósidos como las cefalosporinas de tercera generación (cefotaxima o ceftriaxona). La seguridad y comodidad de la gentamicina intravenosa en dosis única diaria hacen de ésta una pauta atractiva y eficaz. Tanto cefalosporinas como gentamicina, deben asociarse a ampicilina en pacientes menores de 2 meses de edad con ITU febril (salvo que la tinción de Gram no observe cocos grampositivos)⁽⁸⁾.

5. Evaluación y duración del tratamiento

En las primeras 48-72 horas hay que controlar la evolución del paciente. La fiebre suele desaparecer en las primeras 24 horas de iniciado el tratamiento y en la mayoría a las 48 horas. El resto de manifestaciones clínicas también han de mejorar tras 48 horas de tratamiento.

Si la respuesta clínica es favorable y el germen del urocultivo sensible al antibiótico pautado, no es necesario ningún cultivo de control posterior. Varios estudios muestran la nula rentabilidad del urocultivo de control postratamiento cuando la evolución ha sido correcta⁽⁸⁾.

Cuando tras 48 horas de tratamiento la evolución clínica no es adecuada se ha de consultar la sensibilidad del germen responsable según antibiograma y solicitar un nuevo urocultivo. Asimismo, se ha de reevaluar al paciente y valorar un cambio de tratamiento. En función de la situación, también puede estar indicada una ecografía renal para descartar complicaciones agudas (absceso parenquimatoso, uropatía obstructiva).

La duración recomendada para la antibioterapia, varía en función de la localización de la infección. Para los casos clasificados como de riesgo alto, se acepta como correcto un tratamiento de 7-14 días. En los que reciben medicación intravenosa puede pasarse a la vía oral a los 3-4 días, o a las 24 horas de apirexia^(8,9).

En aquellos con una ITU de vías bajas la duración habitual de la antibioterapia es de 5-7 días. Pautas más cortas de 3-5 días, en niños de 3 meses de edad a 18 años (clasificados como de riesgo bajo, sin afectación general, afebriles, sin historia de anomalías urinarias y con los mismos antibióticos) tienen eficacias similares a pautas más prolongadas⁽²⁹⁾. No se considera adecuado el tratamiento en pautas cortas de menos de 3 días o con dosis únicas^(8,9).

PRONÓSTICO DE LA INFECCIÓN DE ORINA EN LA INFANCIA

En el pasado, la infección de orina se asoció con complicaciones agudas y compromiso renal posterior. En nuestros días, gracias a un mejor diagnóstico y al tratamiento antibiótico, es poco probable que un niño desarrolle dichas complicaciones agudas durante una infección de orina. El pronóstico a largo plazo es más difícil de evaluar. Aunque diferentes estudios aportan cifras de daño renal (cicatrices) con el antecedente de infección previa, no conocemos la frecuencia real de secuelas (hipertensión arterial y/o insuficiencia renal), ni los factores que las hacen más probables. Se supone que la existencia de anomalías nefrourológicas previas, el desarrollo de cicatrices tras el episodio de ITU, o las infecciones de orina recurrentes, son datos que influyen en el riesgo de complicaciones crónicas.

1. Cicatrices renales

La gammagrafía renal (DMSA) es la técnica que detecta con mayor fiabilidad tanto la implicación renal (pielonefritis), como la presencia de cicatrices renales (defectos de captación) cuando se realiza pasados los 6 meses del episodio de ITU. La frecuencia de daño renal (en el DMSA tardío) oscila entre el 5% y el 22% de los niños que padecen un primer episodio de ITU, según diferentes estudios y países^(6,9,30).

1.1. ¿Qué factores influyen en el desarrollo de cicatrices renales tras una infección de orina?

Sabemos qué variables influyen en la incidencia de cicatrices en el DMSA tardío tras un episodio de pielonefritis aguda (Tabla II); pero no conocemos realmente qué circunstancias determinan que en unos casos se produzca daño renal tras la infección y en otros no.

En el DMSA que se realiza meses después de una ITU de vías altas es más probable encontrar cicatrices renales en función del germen responsable de la infección (bacterias diferentes de *Escherichia coli*), la edad en el primer episodio

TABLA II. "CATEGORIZACIÓN" DE LAS ITU EN LA INFANCIA: VARIABLES A CONSIDERAR EN EL SEGUIMIENTO POSTERIOR A UNA INFECCIÓN.

Nos referimos a aquellos factores que en diferentes trabajos han mostrado asociación o mayor probabilidad para una evolución adversa, o para un hallazgo patológico en las pruebas de imagen^(6,20,28,31,32,36-40). Pueden ser de ayuda para seleccionar las intervenciones más adecuadas a cada caso; aunque su fuerza de asociación o capacidad predictiva aún no ha sido evaluada. DMSA: gammagrafía renal. RVU: reflujo vesicoureteral.

Tipo de ITU:

- ITU atípica: aquella que cursa con afectación general, o fiebre más de 48 horas con tratamiento adecuado, o con flujo urinario escaso (elevación de creatinina o baja capacidad de concentración urinaria) o que es debida a un germen diferente de *Escherichia coli*. También si precisó ingreso hospitalario.

Factores de riesgo para la presencia de cicatrices renales en el DMSA diferido o tardío (más de 6 meses tras la ITU):

- ITU por gérmenes diferentes de *E. coli*.
- Edad en el episodio de ITU: < 6 meses.
- ITU con procalcitonina y/o IL-8 elevadas.
- Antecedente familiar de infecciones de orina, o de RVU.
- ITU recurrente (febril).
- Presencia de anomalías de las vías urinarias: RVU > III (es decir grados IV y V), duplicidad, o anomalías obstructivas.

Factores asociados con mayor probabilidad de CUMS patológica (presencia de anomalías de las vías urinarias):

- Historia familiar de reflujo, o de patología de la vía urinaria.
- ITU por no-*E. coli*.
- Trastorno miccional sugerente de patología: chorro miccional pobre o débil, chorro fraccionado "en staccato", esfuerzo para iniciar o mantener la micción y retención urinaria (incontinencia con residuo postmiccional y aumento de la capacidad vesical para su edad).
- DMSA con alteraciones tras un primer episodio de ITU.
- Hallazgo de anomalías en la ecografía (dilatación de la vía excretora, riñones pequeños, con cicatrices, o atróficos).

Factores de riesgo para las infecciones de orina recurrentes:

- Edad: lactantes.
- Sexo: niñas (en lactantes no hay diferencia).
- Intervalo: primeros meses post-ITU.
- Número de episodios (mayor probabilidad de recurrencias cuando ya hubo infecciones previas).
- RVU grado III, o mayor.
- Trastorno miccional.
- Estreñimiento.
- Obstrucción urinaria.
- Presencia de cicatrices renales.

Colaboración de la familia (diagnóstico precoz de nuevos episodios de ITU, control de factores que predisponen a las recurrencias: estreñimiento, trastornos miccionales).

(menores de 6 meses de edad), gravedad del episodio (más frecuencia de daño en el grupo que precisó ingreso hospitalario), la herencia (antecedentes familiares de reflujo vesicoureteral, o de ITU), las recurrencias, la presencia de anomalías de las vías urinarias (sobre todo reflujo de grado III y mayor) o el retraso en el diagnóstico y tratamiento (que favorece la probabilidad de implicación renal en la fase aguda de la infección; pero no en la formación de cicatrices)^(6,20,31,32).

1.2. ¿Quién encontró a quién: la cicatriz o el DMSA?

Se sabe que la pielonefritis aguda (PNA) puede producir daño renal, pero hay casos con cicatrices renales que no tienen antecedentes de PNA⁽⁶⁾; por tanto, cuando en una gammagrafía renal (DMSA) se detecta un defecto de captación cabe preguntarse si esa cicatriz es secundaria al episodio de ITU o por el contrario se trata de una cicatriz previa a la infección. Podemos, entonces, distinguir dos tipos de cicatrices en el DMSA: las congénitas o primarias (que serían el resul-

tado de una displasia de origen prenatal o asociadas a una uropatía obstructiva y pueden estar determinadas por una influencia genética) y las adquiridas (post-infecciosas, con o sin RVU)⁽³³⁾. Parece que las lesiones parenquimatosas evidenciadas por la gammagrafía renal realizada tras más de seis meses de un primer episodio de ITU son de origen prenatal en un porcentaje importante de casos (puede que un 40-70% sean cicatrices previas al episodio de ITU), siendo esto más probable en niños que en niñas y también en los que tenían reflujo de grado moderado-alto (> III)^(33,34).

La importancia que el reflujo, por si mismo, pueda tener en la génesis de cicatrices renales tras una infección de orina es una cuestión aún no completamente resuelta. Hoy se prefiere el término de “nefropatía cicatricial”, en lugar del clásico “nefropatía por reflujo”⁽¹⁰⁾. Las cicatrices renales pueden ocurrir en niños sin RVU y no todos los niños con RVU (incluso aquellos con alto grado) tienen cicatrices. En general se puede mantener que no hay correlación entre la presencia de reflujo (sobre todo el de grado leve-moderado) y el hallazgo de cicatrices renales tras un primer episodio de ITU febril y que, probablemente, la persistencia de cicatrices es independiente de la presencia de reflujo^(30,35,36). Sin embargo, no todos los casos se ajustan a estas afirmaciones. Los reflujos de grado III-IV-V sí se asocian a mayor probabilidad de daño renal⁽³⁶⁻³⁸⁾. Queda aún por aclarar el papel de estos reflujos de grado alto-moderado. En unos casos, sobre todo en niños, las cicatrices asociadas pueden ser previas a la infección (cicatrices congénitas, primarias o displásicas); en otros (más frecuentemente en niñas y siendo el reflujo un factor coadyuvante) la propia infección e inflamación renal pueden tener un papel más importante (cicatrices adquiridas post-infecciosas)⁽³⁷⁾.

2. Infecciones de orina recurrentes

Una vez curada una infección de orina, un número importante de pacientes volverán a presentar nuevos episodios de ITU. La frecuencia de infecciones de orina recurrentes varía según diferentes estudios entre el 12 y el 35%⁽⁵⁾. Estas recurrencias influyen en el pronóstico, ya que, por un lado a menudo se originan por gérmenes resistentes a los antibióticos⁽³⁹⁾, por otro suponen, si son febriles, una nueva opción para el daño renal y además, pueden alertar sobre algún factor subyacente que facilite el desarrollo de ITU.

Entre los diferentes factores de riesgo para las infecciones de orina recurrentes (Tabla II) destacar^(31,39):

- El intervalo tras la infección (el riesgo de recurrencia es mayor en los primeros 2-6 meses siguientes a una primera ITU; a mayor intervalo de tiempo desde el primer episodio, menor probabilidad).

- El número de episodios previos de ITU (la frecuencia de recurrencias se correlaciona directamente con el número de episodios previos de ITU).
- El reflujo vesicoureteral (RVU) de grado alto-moderado (con RVU de grado III-V la probabilidad de recurrencia es mayor cuando hay lesión DMSA asociada que cuando no la hay)⁽³⁹⁾.
- Y los trastornos miccionales.

3. Complicaciones crónicas y secuelas

No conocemos adecuadamente la frecuencia de secuelas atribuibles a una pielonefritis, ni los factores que las facilitan. Sabemos que el antecedente de ITU en la infancia es un factor que puede influir en la aparición de HTA y/o insuficiencia renal en la adolescencia y edad adulta. Sin embargo, no hay estudios amplios que examinen adecuadamente los riesgos y complicaciones a largo plazo de las ITU en la infancia⁽⁶⁾. En el registro de causas de insuficiencia renal terminal en España y en otros países de nuestro entorno (Unión Europea y Estados Unidos de América), algo menos del 30% de los niños figuran como enfermos por pielonefritis asociada a RVU y uropatía obstructiva⁽⁹⁾. Sin embargo, los datos de estos registros pueden mezclar bajo un mismo término diferentes enfermedades⁽¹⁰⁾. En muchos casos pueden influir factores congénitos (displasia-hipoplasia renal). Los datos de HTA en la población adulta pueden ser difíciles de interpretar, dado que intervienen múltiples circunstancias, desde hábitos de consumo y factores familiares, hasta diferentes enfermedades (endocrinológicas, renales, cardiovasculares), pasando por el síndrome metabólico. Con las referencias actuales, no podemos establecer de un modo exacto el riesgo real de HTA y/o insuficiencia renal como consecuencia de infección urinaria previa, aunque parece que el peligro es globalmente bajo, siendo naturalmente mayor en los casos con daño renal más extenso⁽⁶⁾. Estudios de seguimiento en Suecia sobre una cohorte de 1.221 niños con una primera infección de orina, muestran que las cicatrices unilaterales, tras 20 años de seguimiento, no afectan al filtrado glomerular y no modifican el riesgo de HTA (con respecto a grupos de control)^(41, 42).

¿ES NECESARIO REALIZAR SEGUIMIENTO MÉDICO TRAS UN PRIMER EPISODIO?

1. Estudios de imagen

Diferentes técnicas se han indicado tras un primer episodio de infección de orina en la infancia (principalmente ecografía, gammagrafía y cistografía). Cada una de ellas

ofrece tanto ventajas como inconvenientes. Varios estudios han cuantificado la validez de las distintas pruebas de imagen para el diagnóstico de anomalías renales o de la vía urinaria. Destaca la revisión sistemática de Whiting P et al, en la que se evalúa su capacidad para identificar la localización de las ITU y para diagnosticar RVU, cicatrices u otras anomalías renales⁽⁴³⁾.

1.1. Ecografía

Aunque con una sensibilidad variable para la detección de patología, por su inocuidad y accesibilidad, la ecografía renal y del tracto urinario es la prueba más recomendada como estudio a realizar en primer lugar en un niño con un primer episodio de ITU confirmada. Se considera una prueba con capacidad diagnóstica media, que a pesar de su escasa sensibilidad para el diagnóstico de PNA, puede ser útil durante el episodio agudo si se sospechan complicaciones (absceso renal, obstrucción)^(9,44). También hay que subrayar su validez para la identificación de la vía urinaria dilatada y para otras alteraciones renales (localización, forma, número anormal)^(9, 44). En cuanto a la detección de cicatrices renales, la ecografía es fiable cuando encuentra hallazgos compatibles; pero no tiene un cociente de probabilidades negativo adecuado, es decir, con una ecografía normal puede haber cicatrices⁽⁴³⁾.

En los últimos años, los controles prenatales incluyen ecografías periódicas de alta sensibilidad. Algunos autores postulan que con una ecografía prenatal normal en el tercer trimestre, se puede prescindir de la ecografía tras una primera ITU⁽⁴⁵⁾. Pero, aunque una ecografía prenatal normal disminuye la probabilidad de hallazgos en la ecografía posnatal, dicha disminución no es estadísticamente significativa; dicho de otro modo, una ecografía prenatal negativa no altera de manera importante la probabilidad de detectar una anomalía en la ecografía posnatal tras una ITU⁽⁴⁶⁾.

1.2. Gammagrafía

La gammagrafía renal con ácido dimercaptosuccínico marcado con tecnecio-99m (DMSA) es la prueba “patrón oro” para estimar la función renal diferencial y la afectación parenquimatosa, tanto en la fase aguda de una ITU (confirmación de pielonefritis), como en la fase tardía (más de 6 meses postinfección, para detectar cicatrices renales)^(43,44).

En niños de dos años o menos de edad, tras un primer episodio de ITU febril, la ausencia de lesiones renales en el DMSA realizado en la primera semana, o durante los tres meses posteriores, se correlaciona con normalidad de la cistografía (CUMS) o con reflujo de bajo grado y sin riesgo de cicatriz durante los dos años de seguimiento^(47,48). Por el

contrario, el DMSA patológico en fase aguda se asocia con RVU significativo (grados III-V) y con mayor riesgo de recurrencia y de cicatriz a los 2 años⁽⁹⁾. De modo que se puede afirmar que un DMSA renal normal (en la primera semana de la primera ITU febril) disminuye la probabilidad de tener reflujo y prácticamente descarta la posibilidad de tener un RVU de alto grado^(47,49). Basándose en estos datos algunas guías afirman que tras un primer episodio de ITU febril, independientemente de la edad del paciente, una ecografía renal y un DMSA normales (y sin antecedentes de anomalías estructurales del tracto urinario) excluyen la indicación de realizar una cistografía^(6,9).

1.3. Cistouretrografía miccional seriada (CUMS)

Durante décadas la cistografía ha sido una de las pruebas imprescindibles, de modo que se indicaba ante todo episodio de ITU en la infancia. Sin embargo, en los últimos años se han ido acumulando evidencias que apuntan hacia un manejo más conservador^(30, 44). Aunque no existen recomendaciones uniformes entre las distintas guías existentes, en general, las pautas actuales ya no contemplan la recomendación sistemática de realizar una CUMS en todo lactante y preescolar con un primer episodio confirmado de ITU. Cuando está indicada, puede realizarse durante la fase de tratamiento de la ITU, contrariamente a pautas previas en las que se recomendaba diferir la exploración a las 4-6 semanas posteriores⁽⁹⁾. Se aconseja limitar su indicación a los casos que tras una valoración inicial (en la que pueden estar incluidas algunas pruebas como la ecografía y el DMSA) presentan datos o circunstancias asociadas con anomalías nefrourológicas (Tabla II, factores asociados con CUMS patológica).

2. Nuevos tiempos, nuevas pautas

Hace décadas se formuló la teoría según la cual las anomalías urinarias pueden predisponer a infecciones recurrentes o a la aparición de daño renal permanente. De otro lado la propia infección a través del desarrollo de cicatrices renales, puede condicionar secuelas a largo plazo. Esta asociación entre malformación (siendo el reflujo vesicoureteral el mayor protagonista) e infección urinaria llevó a afirmar que “todo niño con un primer episodio de infección urinaria debe ser sometido a evaluación de las vías urinarias mediante estudios de imagen”. Se suponía que la detección precoz y el tratamiento (médico y/o quirúrgico) del RVU podrían evitar la aparición de nuevos episodios de infección y la progresión de la nefropatía. Esta hipótesis originó unos protocolos muy bien estructurados para el estudio y seguimiento posteriores a un primer episodio de ITU, en los que la cistografía ocupaba una posición central⁽⁴⁶⁾. Sin

TABLA III. SEGUIMIENTO TRAS UNA PRIMERA ITU. PRUEBAS DE IMAGEN: ESTRATEGIAS CONSERVADORAS.

Resumen de las recomendaciones de la guía elaborada por el Cincinnati Children's Hospital Medical Center (CCHMC)⁽⁷⁾; y de las propuestas para las pruebas de imagen recogidas en los protocolos de Nefrología, de la Asociación Española de Pediatría (AEP) para la infección urinaria en el niño⁽⁹⁾.

CCHMC	AEP
Ecografía y DMSA (tardío) en: <ul style="list-style-type: none"> - todos los niños, - niñas de menos de 36 meses, - niñas de 3-7 años con ITU febril. 	Ecografía en todos los menores de 15 años con ITU. <ul style="list-style-type: none"> - Si menor de 2 años con ITU febril, también DMSA tardío.
Si DMSA patológico: CUMS. En niñas mejor cistografía isotópico.	En los < 2 años, con ITU febril, CUMS si ecografía o DMSA alterados.
No pruebas y vigilar nuevos episodios en: <ul style="list-style-type: none"> - niñas de más de 3 años con ITU no febril, y - niñas de más de 7 años (pero si ITU febril considerar ecografía y DMSA). 	No más pruebas si ecografía inicial normal. Vigilar ITU recurrente. <ul style="list-style-type: none"> - Si nuevos episodios investigar RVU (CUMS) y daño renal (DMSA tardío).

embargo, aunque conocemos la rentabilidad diagnóstica de las pruebas de imagen habituales (se encuentran anomalías, tales como hidronefrosis, obstrucción, duplicidad, o reflujo vesicoureteral, en un 10-75% de casos, según diferentes estudios y con mayor frecuencia en los más pequeños), la evidencia con respecto a la efectividad clínica de detectar dichas anomalías no es buena^(6,30,50). Por ejemplo, hoy los estudios señalan que el RVU, sobre todo el de grado I-III (que es el más frecuente), no es importante ni para condicionar daño renal, ni para predisponer a infecciones recurrentes. La utilidad de la quimioprofilaxis también está cuestionada. Además, el tipo de tratamiento del RVU (médico o quirúrgico) no influye en su pronóstico (con excepción del tratamiento quirúrgico de los reflujo grado IV y V, que disminuye las pielonefritis de repetición; aunque sin evidencia de que afecte a la progresión del daño renal)⁽⁸⁾.

Recientemente se han publicado varias estrategias para el estudio posterior a un primer episodio de ITU en la infancia. Podemos resumirlas en dos extremos, por un lado, las opciones más conservadoras, que proponen un mínimo de exploraciones en todos los casos y un nivel mayor en los pacientes con algún dato concreto (Tabla III)^(5,7,9). Por otro, las iniciativas más innovadoras, que limitan el número de pruebas en función de una serie de factores de riesgo, e incluso plantean no realizar estudio alguno cuando no hay "riesgo" (Tabla IV)^(6,8). Estas últimas pautas proponen una estrategia individualizada, considerando el nivel de riesgo de cada paciente (según edad, presencia de criterios de ITU grave o "atípica", antecedente de ITU recurrente y/o la historia familiar de uropatía o de reflujo vesicoureteral).

3. Hacia un nuevo modelo

Los protocolos clásicos aplicados de modo sistemático tras un episodio de ITU en la infancia nos han llevado a diagnósticos (reflujos de bajo grado, principalmente) que la evidencia más reciente cataloga como "hallazgos no relevantes", ya que no han sido útiles para desarrollar intervenciones capaces de prevenir ni las ITU recurrentes, ni la formación de cicatrices renales⁽⁴⁶⁾. Las últimas guías publicadas limitan el número de pruebas, e incluso plantean no realizar ninguna en mayores de tres años. Sin embargo, en algunos casos, si serán necesarios tanto exploraciones complementarias como seguimiento médico. Las pruebas deberían ser sólo aquellas que, con una adecuada estimación de riesgos y costes, nos llevaran a cambios en el manejo clínico beneficiosos para el paciente y que supusieran un mejor pronóstico^(5,8). Frente a la estrategia de estudio sistemático, parece que una estrategia personalizada según el nivel de riesgo (en función de la información disponible para un paciente concreto) debería ser la opción más adecuada. El reto es clasificar adecuadamente cada caso. Algunos criterios de clasificación del riesgo también carecen de evidencias fuertes, así por ejemplo, la "gravedad" de la infección (ITU atípica) puede no ser un buen predictor de daño renal, ya que su ausencia no elimina de un modo estadísticamente adecuado el riesgo de cicatriz⁽⁵¹⁾.

3.1. ¿Cuáles son los puntos básicos a considerar?

Localizar la infección podría ser el primer paso en el estudio de las infecciones de orina en la infancia. La ITU baja no afecta al riñón y por tanto, no causa daño renal. Los niños con ITU baja no precisan de más estudios⁽⁴⁾. No obstante

TABLA IV. SEGUIMIENTO TRAS UNA PRIMERA ITU. PRUEBAS DE IMAGEN: ESTRATEGIAS INDIVIDUALIZADAS.

Resumen de las recomendaciones de la guía del National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) y de la Conferencia de Consenso^(6,8). Las pruebas habituales son la ecografía renal y vesical, la gammagrafía (DMSA) diferida o tardía (pasados 6 meses de la infección) y la cistografía (CUMS). En cada caso evaluar edad, tipo de ITU y factores asociados. Se considera ITU atípica la que cursa con persistencia de fiebre a las 48 h de tratamiento adecuado, con flujo urinario escaso (elevación de creatinina o baja capacidad de concentración urinaria) o que es debida a un microorganismo diferente de *E. coli*. Se considera ITU recurrente cuando hay dos o más episodios de ITU con síntomas o signos, o tres o más ITU sin síntomas o signos.

	Buena evolución	ITU atípica	ITU recurrente
Menor de 6 meses:			
- Ecografía	Sí	Sí	Sí
- DMSA	Opcional ²	Sí	Sí
- CUMS	No ³	Sí	Sí
De 6 meses a 3 años ¹ (sin control):			
- Ecografía	Opcional ²	Sí	Sí
- DMSA	Opcional ²	Sí	Sí
- CUMS	No ³	No ³	No ³
Mayor de 3 años ¹ (hay control):			
- Ecografía	No	Sí	Sí
- DMSA	No	Opcional ²	Sí
- CUMS	No ³	No ³	No ³

¹En el límite de edad de los tres años interesa principalmente la capacidad para controlar la micción.

²Algunas pruebas que la guía del NICE considera como no indicadas, para la Conferencia de Consenso pueden solicitarse de modo "opcional", en función de las circunstancias individuales.

³La cistografía (CUMS) puede estar indicada de modo selectivo cuando hay hallazgos patológicos en la ecografía o en el DMSA, o cuando factores de riesgo como historia familiar de reflujo o de uropatía, ITU por no-*E. coli*, o trastorno miccional sugerente de patología: chorro miccional pobre o débil, fraccionado "en staccato", esfuerzo para iniciar o mantener la micción y retención urinaria (incontinencia con residuo postmiccional y aumento de la capacidad vesical para su edad)

puede ser prudente solicitar una ecografía renal tras el primer episodio de cistitis y valorar la presencia de factores que predispongan a las recurrencias, sobre todo en los más pequeños⁽⁵⁾. La gammagrafía renal (DMSA) realizada en fase aguda es la prueba que con mayor fiabilidad localiza la infección⁽⁴⁾; sin embargo pocas veces se realiza los primeros días del episodio y nos apoyamos en marcadores clínico-analíticos de riesgo para clasificar el episodio de ITU. Como ya

se mencionó, la procalcitonina sérica elevada, quizás pueda ser el parámetro analítico con mayor validez para el diagnóstico de PNA y también puede ser un predictor altamente significativo para el reflujo vesicoureteral⁽¹⁶⁾; de modo que su ausencia puede considerarse como de bajo riesgo para RVU y evitar la CUMS⁽⁵²⁾.

Una vez superada la fase aguda, la posibilidad de daño renal es el segundo punto a tener en cuenta. La presencia de cicatrices renales se considera el factor más importante a tener en cuenta para seleccionar a la población con probabilidad (aún no bien evaluada) de desarrollar secuelas a largo plazo⁽³⁰⁾. Por último, valorar que tipo de anomalías o factores de riesgo queremos descartar es el tercer punto a considerar. Con las referencias actuales ya no es adecuado "perseguir" al RVU de bajo grado⁽³⁴⁾.

3.2. Diseño de un nuevo modelo de enfoque de las ITU en la infancia

Aunque no hay un consenso firmemente establecido sobre que pruebas aconsejar tras un primer episodio de ITU, las nuevas pautas limitan el número de exploraciones a solicitar. La ecografía renal y del tracto urinario, por su accesibilidad e inocuidad, es una prueba atractiva. A menudo se sitúa como primer nivel en el árbol de decisiones. Sin embargo hay que conocer sus limitaciones, ya comentadas. Otras pruebas, pueden estar indicadas si la historia clínica así lo sugiere. Las referencias más recientes avalan esta actitud; pero aún hay preguntas por contestar. No conocemos si las nuevas pautas más restrictivas esconden algún peligro al situarse al otro extremo del péndulo. En una carta al editor en la que incluyen un mínimo estudio, que compara pequeños grupos de pacientes seguidos con el protocolo tradicional comparándolos retrospectivamente, con las actuales estrategias, no encuentran diferencias en cuanto a los diagnósticos "perdidos"⁽⁵³⁾. Nuestra actitud ha de ser prudente, evitando pruebas y seguimientos innecesarios, pero a la vez alerta, valorando en cada caso todas aquellas circunstancias que apunten hacia una evolución o pronóstico desfavorable.

Es necesario desarrollar un nuevo modelo de enfoque para las ITU en la infancia. No todos los casos son iguales. La mayoría serán episodios únicos y posiblemente sin repercusión futura. Pero un grupo importante de niños tendrán particularidades que les predispongan hacia las recurrencias y/o el daño renal. Por tanto, una estrategia individualizada parece lo más oportuno. Sin embargo aún no tenemos suficientes estudios para conocer adecuadamente qué datos hay que tener en cuenta para el seguimiento posterior a un episodio de ITU.

De momento, quizás la mejor aproximación hacia ese nuevo modelo sea establecer una valoración o categoriza-

ción de cada caso en el que nos preguntemos por la presencia o no, de todas aquellas características que pueden asociarse a un peor pronóstico (Tabla II). Cuando no hay datos de “riesgo” (ITU simple y sin factores asociados de riesgo, ni para cicatrices renales, ni para CUMS patológica) podría plantearse una actitud expectante, sin pruebas de imagen, vigilando la posibilidad de nuevos episodios, o de trastornos miccionales asociados. En los casos desfavorables (ITU atípica, recurrente o con factores de riesgo) sí serán necesarios tanto pruebas complementarias, como medidas para tratar o evitar los factores perjudiciales.

4. Seguimiento clínico

Una vez superada la infección y tras valorar la indicación o no de pruebas de imagen, ¿es necesario un seguimiento médico de todos los niños tras su primer episodio de ITU?

Las guías actuales no recomiendan ningún control en aquellos casos en los que no se consideró necesaria ninguna exploración complementaria y tampoco en los que las pruebas de imagen fueron normales. No obstante el riesgo de recurrencia obliga a advertir a los padres para que consulten ante cualquier signo o síntoma sugerente de infección, así como vigilar la posibilidad de estreñimiento o de trastornos miccionales asociados⁽⁶⁾.

Los urocultivos de control no se aconsejan, excepto si hay síntomas sugestivos o en los episodios febriles sin foco. Diferentes estudios muestran una rentabilidad casi nula (si no están guiados por la clínica) de los urocultivos, tanto una vez iniciado el tratamiento del episodio, como en la fase de seguimiento^(4,5). Por otro lado, la bacteriuria asintomática, en general, no debe tratarse⁽⁹⁾.

Cuando hay recurrencias, o anormalidad en las pruebas (principalmente cicatrices renales o RVU de alto grado), sí es necesario un seguimiento. Hay que poner atención a la presencia de circunstancias que predispongan a la ITU recurrente y valorar la conveniencia de pruebas de imagen y de controles periódicos (peso, talla, TA y estudio de proteinuria). En los casos más complejos (diagnóstico de anomalías nefrourológicas, RVU grado III o mayor, PNA recurrente, cicatriz renal extensa o daño renal bilateral, alteración de la función renal, presencia de hipertensión arterial o proteinuria, o trastorno miccional que no responde al tratamiento habitual) se debe consultar con Nefrología pediátrica o con Urología Infantil^(6,9).

5. Prevención de las infecciones de orina

Ya se ha mencionado la frecuencia de nuevos episodios de ITU tras una primera infección de orina y también los

factores o circunstancias que se asocian con una mayor posibilidad de recurrencia después de una infección de orina (Tabla II). ¿Qué podemos hacer para disminuir o evitar estas recurrencias?

5.1. Profilaxis antibiótica (quimioprofilaxis).

¿Cuándo está indicada?

Durante años se postuló que el uso de antibióticos a dosis bajas, de modo preventivo (quimioprofilaxis) podía ser útil para disminuir el número de nuevos episodios de ITU y por tanto contribuir a minimizar el posible daño renal asociado con cada infección. Sin embargo, las indicaciones de dicha quimioprofilaxis, la elección del antibiótico más adecuado, la duración y, mucho menos, la eficacia de su empleo no han sido establecidas con estudios bien diseñados⁽³⁴⁾. No hay pruebas fiables que demuestren la efectividad de los antibióticos para prevenir la ITU recurrente sintomática, ni para prevenir el desarrollo de cicatrices renales⁽³⁴⁾. Al contrario, se van acumulando referencias que apuntan hacia una escasa, o incluso nula, rentabilidad. Se ha demostrado que tras una primera ITU febril, en niños de 2 meses a 7 años de edad sin malformaciones nefro-urológicas importantes, la quimioprofilaxis no disminuye la frecuencia de recurrencias y no influye en la posibilidad de nuevas cicatrices renales (independientemente de la presencia o no de RVU de bajo grado: de I a III)^(39,54). Por el contrario, la utilización de antibióticos puede llegar a ser contraproducente, por generar una selección de gérmenes oportunistas, resistentes o agresivos⁽⁵⁵⁾.

En pacientes con RVU, aunque disminuye el número de recidivas de urocultivo positivo⁽⁶⁾, diferentes revisiones tampoco encuentran diferencias estadísticamente significativas en los grupos con profilaxis antibiótica (diaria o intermitente) y los que no reciben profilaxis, con respecto al riesgo de ITU, ni en el riesgo de lesión del parénquima renal⁽³⁴⁾.

Con estos datos el uso preventivo de antibióticos no puede considerarse una estrategia efectiva. Las guías más recientes no recomiendan la profilaxis sistemática tras una primera infección de orina^(6,8,9). Sin embargo, ¿es prudente eliminar la quimioprofilaxis de nuestra práctica clínica? En algunos casos con características que les hagan más vulnerables, la profilaxis aún puede ser una estrategia apropiada⁽⁵⁶⁾. Son necesarios más estudios que definan adecuadamente los grupos de riesgo (para recurrencias y daño renal) y la eficacia de la profilaxis en dichos grupos⁽³¹⁾. Hasta que esto suceda, es aconsejable valorar individualmente la indicación y pautar quimioprofilaxis en casos seleccionados.

Con la evidencia actual, ¿en qué casos es razonable indicar quimioprofilaxis tras una infección de orina?

En general esta pregunta nos la vamos a plantear tras un primer episodio de ITU. En neonatos y lactantes menores de seis meses con ITU febril (algunos autores fijan el límite de edad en los dos años) se aconseja pautar antibióticos en régimen de profilaxis hasta completar los estudios de imagen que estén indicados en cada caso. La posterior duración de la profilaxis debe ser individualizada en función de los hallazgos, la edad del paciente y la existencia o no de los factores ya mencionados para un pronóstico desfavorable (Tabla II). En niños mayores en los que no se vayan a solicitar pruebas de imagen no es necesaria la quimioprofilaxis. Tampoco está indicada cuando las pruebas solicitadas son normales, o en niños con cicatrices renales en ausencia de RVU, tras una primera ITU⁽⁸⁾.

Otras veces la cuestión sobre la indicación se nos planteará ante un hallazgo o circunstancia concreta, como, por ejemplo, un reflujo vesicoureteral o una uropatía obstructiva. En el RVU de bajo grado (I-III) no se recomienda la quimioprofilaxis, aunque puede considerarse en los reflujos grado II-III. En los reflujos grado IV-V si se recomienda la quimioprofilaxis, al menos durante un año, continuando en función de la existencia de recaídas de ITU y la evolución del reflujo^(8, 11). Las uropatías obstructivas y malformaciones urológicas importantes también son indicaciones para pautar un antibiótico preventivo. Del mismo modo, el antecedente de ectasia piélica prenatal obliga a considerar la profilaxis (sobre todo cuando en la ecografía postnatal el diámetro antero-posterior de la pelvis renal es mayor de un centímetro) hasta completar el estudio⁽³¹⁾.

Frente a las infecciones del tracto urinario recurrentes no hay información en la que sustentar las recomendaciones⁽⁸⁾. Quizás sean más eficaces que la quimioprofilaxis tener en cuenta el diagnóstico y tratamiento de factores predisponentes (como el estreñimiento o los trastornos miccionales) y mantener una estrategia de diagnóstico precoz frente a nuevos episodios.

Por último, no olvidar la importancia de la quimioprofilaxis previa a realizar técnicas quirúrgicas y maniobras urológicas con peligro evidente de infección: cateterización de las vías urinarias y práctica de una cistografía miccional (CUMS). En estos casos, se aconseja indicar antibióticos a dosis e intervalos terapéuticos durante tres días (el día antes, el día de la prueba y el día después).

Pautas y duración

Aunque hay diferentes opciones, la pauta más habitual de quimioprofilaxis es en dosis única nocturna. Se han empleado diferentes antimicrobianos. El trimetoprim (TMP) o su asociación con sulfometoxazol (TMP/SMX) y la nitro-

furantoína son los antibióticos de primera elección, excepto en neonatos y lactantes menores de 6-8 semanas, en quienes es preferible usar amoxicilina⁽²⁶⁾. Las cefalosporinas orales (de primera, segunda o tercera generación) y la amoxicilina-ácido clavulánico favorecen la aparición de resistencias en mayor grado que los antibióticos citados y por ello han de reservarse para situaciones excepcionales.

La duración de la quimioprofilaxis es otro motivo de controversia. Teóricamente debería mantenerse "hasta que el riesgo de pielonefritis y/o cicatrices renales disminuya o desaparezca". Pero por el momento esta cuestión no tiene respuesta concluyente. Con la edad tienden a corregirse algunos factores (por ejemplo el RVU) y también disminuye la frecuencia de ITU febril. Una opción sería mantener el tratamiento hasta que desaparece el RVU, o si tras un año de quimioprofilaxis, no hubo recurrencias y las pruebas de imagen muestran una evolución favorable¹¹. Estudios recientes apoyan suspender la profilaxis al año de edad en varones con RVU, porque el riesgo de reinfección es bajo en este grupo de pacientes⁽³¹⁾. En niñas con RVU no hay un límite bien establecido.

5.2. Diagnóstico y tratamiento precoces

Ante la falta de evidencias que apoyen la quimioprofilaxis, varios autores señalan que quizás la medida más eficaz para prevenir el daño renal sea el diagnóstico y tratamiento precoces de cada ITU sintomática^(6,31). Después de una infección de orina se aconseja dar normas claras a los padres o tutores para que acudan tempranamente si el niño presenta algún síntoma compatible con un nuevo episodio.

CONCLUSIONES

¿Es posible una pauta nueva para el manejo posterior al primer episodio de ITU en la infancia?

Con los datos aportados previamente podemos decir que no todos los niños son iguales respecto a la ITU. Hoy día es inadecuado ofrecer una pauta única y rígida de seguimiento y pruebas para todos. Hay niños en los que la infección será ocasional, en otros hay circunstancias que empeoran su pronóstico, como un contexto familiar o de patología prenatal previa; o la asociación con factores de riesgo, como los trastornos miccionales. Es mucho más conveniente una pauta ajustada a cada paciente. Tenemos que clasificar mejor a nuestros pacientes, conocer cuáles son sus posibles factores de riesgo. Limitar o incluso no realizar ninguna exploración complementaria puede ser lo más correcto. No es admisible hacer pruebas o intervenciones que

supongan un riesgo y que además no tengan ningún beneficio para el paciente. Las preguntas se mantienen, comenzamos a tener respuestas; pero aún hay cuestiones por resolver. Tenemos algunas evidencias que nos ayudan a tomar decisiones; pero hemos de ser cautos con la "ausencia de evidencia". Son necesarios más estudios prospectivos que nos permitan evaluar adecuadamente cuáles son los marcadores de riesgo y cuáles son las intervenciones que pueden beneficiar realmente a cada niño.

¿Cuáles son las modificaciones más recientes en el manejo de los niños con ITU?

- Mantener un alto grado de sospecha clínica, apoyándonos en los métodos de cribado (análisis de orina). Confirmación diagnóstica siempre con urocultivo.
- Validez de la vía oral como alternativa a la parenteral en el tratamiento antibiótico de las pielonefritis agudas, incluso en lactantes.
- Reconocimiento de un nuevo papel del RVU, globalmente menos destacado, en la patogénesis de la ITU.
- Estrategia individualizada en el seguimiento posterior.
- Papel central de la gammagrafía renal DMSA, tanto para diagnosticar la presencia de cicatrices renales, como arma para limitar la indicación de la CUMS en el estudio de las ITU.
- Restricción de las indicaciones y duración de la profilaxis antibiótica.
- Aceptación de que, a día de hoy, la mejor y probablemente la única, vía de prevención del daño renal secundario a las ITU sea el diagnóstico y tratamiento precoz de los episodios infecciosos febriles.

BIBLIOGRAFÍA

1. Practice parameter: the diagnosis, treatment and evaluation of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children. American academy of Pediatrics. Committee on quality improvement. Subcommittee on urinary tract infection. Pediatrics. 1999; 103 (4 Pt 1): 843-52
2. Arístegi Fernández J, Rodrigo Gonzalo de Liria C. Infección urinaria. En: Protocolos diagnósticos y terapéuticos en Pediatría. Tomo 2. Infectología. Asoc. Española de pediatría. España 2001. Págs: 129-137. Disponible en: <http://www.aeped.es/protocolos/infectologia/index.htm>
3. Carballo Ruano E, Luaces Cubells C, Pou Fernández J, Camacho Díaz JA, Jiménez Llord A. Guía de práctica clínica de la infección urinaria en Pediatría. Sociedad Española de Urgencias Pediátricas. Barcelona 2004.
4. Westwood ME, Whiting PF, J Cooper J, Watt IS, Kleijnen J. Further investigation of confirmed urinary tract infection (UTI) in children under five years: a systematic review. BMC Pediatrics 2005, 5: 2. <http://www.biomedcentral.com/bmcpediatr/>
5. Urinary tract infection – children. PRODIGY Knowledge Guidance. NHS. July 2006. Disponible en: http://www.prodigy.nhs.uk/urinary_tract_infection_children.
6. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Urinary tract infection in children: diagnosis, treatment and long-term management. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). August 2007. Disponible en: <http://www.nice.org.uk>
7. UTI Guideline Team. Cincinnati Children's Hospital Medical Center. Evidence based clinical practice guideline for medical management of first time acute urinary tract infection in children 12 years of age or less. Disponible en: <http://www.cincinnatichildrens.org/svc/dept-div/health-policy/ev-based/uti.htm>. Consultado el 2/02/2009.
8. Ochoa Sangrador C, Málaga Guerrero S, Panel de Expertos de la Conferencia de Consenso y Grupo Investigador de la Conferencia de Consenso. Recomendaciones de la Conferencia de consenso "Manejo Diagnóstico y Terapéutico de las Infecciones del Tracto Urinario en la Infancia. An Pediatr (Barc). 2007; 67(5): 517-25.
9. Hernández Marco R, Daza A, Marín Serra J. Infección urinaria en el niño (1 mes-14 años). Protocolos de Nefrología 2008. Asociación Española de Pediatría. Disponible en: <http://www.aeped.es/protocolos/nefro/index.htm>
10. Valenciano Fuente B, Málaga Guerrero S. Nefropatía por reflujo. Protocolos de Nefrología 2008. Asociación Española de Pediatría. Disponible en: <http://www.aeped.es/protocolos/nefro/index.htm>.
11. Espino Hernández MM, Loris Pablo C. Reflujo vesicoureteral primario. Protocolos de Nefrología 2008. Asociación Española de Pediatría. Disponible en: <http://www.aeped.es/protocolos/nefro/index.htm>.
12. Ochoa Sangrador C, Brezmes Valdivieso MF y Grupo Investigador del Proyecto. Métodos para la recogida de muestras de orina para urocultivo y perfil urinario. An Pediatr (Barc). 2007; 67(5): 442-9.
13. Martín Puerto MJ, Cela de Julián ME, Mendoza Soto A, Sánchez del Pozo J, Ramos Amador JT. Bolsa perineal versus sondaje uretral o punción suprapúbica para el diagnóstico de infección urinaria en el lactante en las unidades de urgencias. An Esp Pediatr 1999; 50 (5): 447-450).
14. Ochoa Sangrador C, Conde Redondo F y Grupo Investigador del Proyecto. Utilidad de los distintos parámetros del perfil urinario en el diagnóstico de infección urinaria. An Pediatr (Barc). 2007; 67(5): 450-60.
15. Whiting P, Westwood M, Watt I, Cooper J and Kleijnen J. Rapid tests and urine sampling techniques for the diagnosis of urinary tract infection (UTI) in children under five years: a systematic review. BMC Pediatrics 2005, 5: 4. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1471-2431/5/4>.
16. Molina Cabañero JC, Ochoa Sangrador C y Grupo Investigador del Proyecto. Criterios de ingreso hospitalario en las infecciones urinarias. An Pediatr (Barc). 2007; 67(5): 469-77.
17. Garin EH, Olavarria F, Araya C, Broussain M, Barrera C, Young L. Diagnostic significance of clinical and laboratory findings to localize site of urinary infection. Pediatr Nephrol. 2007; 22(7): 1002-6.

18. Leroy S, Romanello C, Galetto-Lacour A, Smolkin V, Korczowski B et al. Procalcitonin to reduce the number of unnecessary cystographies in children with urinary tract infection: a European validation study. *J. Pediatr.* 2007; 150(1): 89-95.
19. Bachur R, Caputo GL. Bacteremia and meningitis among infants with urinary tract infections. *Pediatric Emerg Care.* 1995; 11(5): 280-4.
20. Doganis D, Siafas K, Mavrikou M, Issaris G, Martirosova A, Perperidis G et al. Does early treatment of urinary tract infection prevent renal damage? *Pediatrics.* 2007; 120: e922-28.
21. Hewitt IK, Zucchetto P, Rigon L, Maschio F, Molinari PP, Tomasi L et al. Early treatment of acute pyelonephritis in children fails to reduce renal scarring: data from the Italian Renal Infection Study Trial. *Pediatrics.* 2008; 122(3): 486-90.
22. Geier P, Strojil J, Kutrová K. Therapeutic delay in infant urinary tract infection: does it really have no impact? *Pediatrics* 2008; 122(1): 215-216.
23. Doganis D, Sinaniotis K. Therapeutic delay in infant urinary tract infection: does it really have no impact?: in reply. *Pediatrics* 2008; 122(1): 216.
24. Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Antibióticos para la pielonefritis aguda (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, número 3, 2008. Oxford, Update Software Ltd. En: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, Issue. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
25. Fernández-Menéndez JM, Pérez-Méndez C. Early Antibiotic Treatment of Pyelonephritis in Children Is Still Mandatory. *Pediatrics* 2009; 123; e173.
26. Rodrigo Gonzalo-de-Liria C, Méndez Hernández M, Azuara Robles M. Infección urinaria. *Protocolos de Infectología* 2009. Asociación Española de Pediatría. Disponible en: <http://www.aeped.es/protocolos/infectologia/index.htm>
27. Eiros Bouza JM, Ochoa Sangrador C y Grupo Investigador del Proyecto. Perfil etiológico de las infecciones urinarias y patrón de sensibilidad de los uropatógenos. *An Pediatr (Barc).* 2007; 67(5): 461-8.
28. Friedman S, Reif S, Assia A and Levy I. Clinical and laboratory characteristics of non-E coli urinary tract infections. *Arch. Dis Child.* 2006; 91(10): 845-6.
29. Michael M, Hodson EM, Craig JC, Martin S, Moyer VA. Tratamiento antibiótico de corta duración versus estándar para la infección urinaria aguda en niños (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, número 2, 2006. Oxford, Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane library, 2006 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
30. Montini G, Zucchetto P, Tomasi L, Talenti E, Rigamonti W, Picco G et al. Value of imaging studies after a first febrile urinary tract infection in young children: data from Italian renal study 1. *Pediatrics* 2009; 123(2): e239-e246.
31. Beetz R. May we go on with antibacterial prophylaxis for urinary tract infections? *Pediatr Nephrol.* 2006; 21: 5-13.
32. Biassoni L, Chippington S. Imaging in urinary tract infections: current strategies and new trends. *Semin Nucl Med.* 2008; 38(1): 56-66.
33. Areses R, Arruebarrena D, Urbietta MA, Alzueta MT, Eizaguirre I, Rodríguez F, et al. Severe primary vesicoureteral reflux in infants. A follow-up of 203 cases. *Nefrología.* 2004; 24(2): 131-41.
34. Hodson EM, Wheeler DM, Vimalchandra D, Smith GH, Craig JC. Intervenciones para el reflujo vesicoureteral primario (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2007 número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com> (Traducida de The Cochrane Library, 2007 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd).
35. Blumenthal I. Vesicoureteric reflux and urinary tract infection in children. *Postgrad. Med. J.* 2006; 82: 31-35.
36. Ajdinović B, Jauković L, Krstić Z, Dopuda M. Impact of micturating cystourethrography and DMSA renal scintigraphy on the investigation scheme in children with urinary tract infection. *Ann Nucl Med.* 2008; 22(8): 661-5.
37. Swerkersson S, Jodal U, Sixt R, Stokland E, Hansson S. Relationship among vesicoureteral reflux, urinary tract infection and renal damage in children. *J Urol.* 2007; 178(2): 647-51.
38. Lee JH, Son CH, Lee MS, Park YS. Vesicoureteral reflux increases the risk of renal scars: a study of unilateral reflux. *Pediatr Nephrol.* 2006; 21(9): 1281-4.
39. Conway PH, Cnaan A, Zaoutis T, Henry BV, Grundmeier RW, Keren R. Recurrent urinary tract infections in children. Risk factors and association with prophylactic antimicrobials. *JAMA.* 2007; 298(2): 179-86.
40. Mingin GC, Nguyen HT, Baskin LS, Harlan S. Abnormal dimer-captio-succinic acid scans predict an increased risk of breakthrough infection in children with vesicoureteral reflux. *J Urol.* 2004; 172(3): 1075-7.
41. Wennerström M, Hansson S, Jodal U, Sixt R, Stokland E. Renal function 16 to 26 years after the first urinary tract infection in childhood. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2000; 154(4): 339-45.
42. Wennerström M, Hansson S, Hedner T, Himmelmann A, Jodal U. Ambulatory blood pressure 16-26 years after the first urinary tract infection in childhood. *J Hypertens.* 2000; 18(4): 485-91.
43. Whiting P, Westwood M, Bojke L, Palmer S, Richardson G, Cooper J, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of tests for the diagnosis and investigation of urinary tract infection in children: a systematic review and economic model. *Health Technol Assess.* 2006; 10(36): 1-154.
44. Ochoa Sangrador C, Formigo Rodríguez y Grupo Investigador del Proyecto. Pruebas diagnósticas de imagen recomendadas en la infección urinaria. *An Pediatr (barc).* 2007; 67(5): 498-516.
45. Miron D, Daas A, Sakran W, Lumelsky D, Koren A, Horovitz Y. Is omitting post urinary-tract-infection renal ultrasound safe after normal antenatal ultrasound? An observational study. *Arch Dis Child.* 2007; 92(6): 502-504.
46. Keren R. Estrategias de imagen y terapéuticas en los niños después de la primera infección urinaria. *Curr Opin Pediatr (ed. Esp).* 2008; 1(2): 45-50.
47. Muga Zuriarrain O, Oñate Vergara E, Sota Busselo I, Arruebarrena Lizarraga D et al. Estudios por imagen en la primera infección urinaria con fiebre del lactante. ¿Es necesaria la cistografía miccional? *An Pediatr (Barc).* 2008; 69(6): 521-5.

48. Hansson S, Dhamey M, Sigström O, Sixt R, Stokland E, Wennerström M, Jodal U. Dimercapto-succinic acid scintigraphy instead of voiding cystourethrography for infants with urinary tract infection. *J urol.* 2004; 172(3): 1071-3.
49. Tseng MH, Lin WJ, Lo WT, Wang SR, Chu ML et al. Does a normal DMSA obviate the performance of voiding cystourethrography in evaluation of young children after their first urinary tract infection? *J. Pediatr.* 2007 Jan; 150 (1): 96-9.
50. Málaga Guerrero S. Evidencias científicas en la infección urinaria. *An Pediatr (Barc).* 2007; 67(5): 431-4.
51. Coulthard MG, Lambert HJ, Keir M. Do systemic symptoms predict the risk of kidney scarring after urinary tract infection? *Arch Dis Child.* 2009; 94: 278-281.
52. Leroy S, Romanello C, Galetto-Lacour A, Smolkin V, Korczowski B, Rodrigo C, et al. Procalcitonin to reduce the number of unnecessary cystographies in children with a urinary tract infection: a European validation study. *J Pediatr.* 2007; 150(1): 89-95.
53. Sebastin Jose S, Shariff E-Sq. New NICE guidelines for UTI management: what will change? *Arch Dis Child.* 2008; 93(8): 716-717.
54. Montini G, Rigon L, Zucchetta P, Fregonese F, Toffolo A, Gobber D, et al. Prophylaxis after first febrile urinary tract infection in children? A multicenter, randomized, controlled, noninferiority trial. *Pediatrics* 2008; 122: 1064-1071.
55. Cheng CH, Tsai MH, Huang YC, Su LH, Tsau YK, Lin CJ et al. Antibiotic resistance patterns of community-acquired urinary tract infections in children with vesicoureteral reflux receiving prophylactic antibiotic therapy. *Pediatrics.* 2008; 122(6): 1212-1217.
56. Keren R, Carpenter M, Greenfield S, Hoberman A, Mathews R, Mattoo T et al. Is antibiotic prophylaxis in children with vesicoureteral reflux effective in preventing pyelonephritis and renal scars? A randomized, controlled trial. *Pediatrics.* 2008; 122(6): 1409-1410.

Original

Estenosis hipertrófica de píloro y anestesia espinal

I. FERNÁNDEZ JIMÉNEZ, A. SÁNCHEZ ABUÍN, E. DE DIEGO GARCÍA, J.M. MAESTRE ALONSO*, P. HERNÁNDEZ PINTO*, C. SUÁREZ CASTAÑO*, G. HERRERA CALVO, E. GÜEMES VEGUILLAS**, M. MAESTRO DE LA CALERA**, I. CASTRO RAMOS**, S. DUQUE GONZÁLEZ**, A. RUBIO ALVAREZ**

*Servicio de Cirugía Pediátrica. Servicio de Anestesiología y Reanimación. **Servicio de Pediatría. Hospital Universitario "Marqués de Valdecilla". Santander.

RESUMEN

Introducción: La realización de la piloromiotomía extramucosa con abordaje umbilical o supraumbilical bajo anestesia espinal puede contribuir a la disminución de la morbilidad potencial asociada al tratamiento quirúrgico de la estenosis hipertrófica de píloro (EHP).

Pacientes y métodos: Se realizó un estudio retrospectivo de 60 pacientes con EHP. Se analizaron la edad al diagnóstico, clínica, tipo de anestesia y evolución postoperatoria. En 50 pacientes se indujo anestesia general con atropina, fentanilo, propofol, succinil-colina y sevoflurano. En 10 pacientes se realizó bloqueo espinal con bupivacaína 0,5% hiperbárica espinal y sedación con bolos de propofol.

Resultados: La edad media al diagnóstico fue de 34,07 días. Todos presentaron vómitos proyectivos, y se asociaron a pérdida de peso (33,3%), irritabilidad (15%), deshidratación (6,6%), ictericia (5%) y estreñimiento (5%). El tiempo medio de evolución fue de 4,8 días. El diagnóstico se realizó mediante ecografía abdominal en todos los casos. En los casos de anestesia espinal, el bloqueo se instauró en menos de 10 minutos, los niveles sensitivos alcanzados oscilaron entre T3-T5 y el tiempo medio de duración fue de 60 minutos. En ningún caso se registró bradicardia <100 latidos/minuto, saturación <95%, apneas >15 segundos, ni cambios en la tensión arterial >15%. El inicio medio de la tolerancia oral fue de 18,7 horas para los pacientes intervenidos con anestesia general, y de 9,5 horas para el grupo de anes-

tesia espinal. Un paciente precisó ingreso postoperatorio en la UCI pediátrica por necesidad de intubación prolongada.

Conclusiones: La anestesia espinal en la piloromiotomía extramucosa es una alternativa segura a la anestesia general. El acceso y las condiciones quirúrgicas son iguales a los realizados bajo anestesia general. Nuestros resultados sugieren que puede disminuir el tiempo de inicio de tolerancia oral y de ingreso hospitalarios.

Palabras clave: Estenosis hipertrófica de píloro; Anestesia espinal; Anestesia subaracnoidea.

ABSTRACT

Background: The pyloromyotomy procedure with umbilical or supraumbilical incision is generally performed under general anesthesia. Potential morbimortality is associated with postoperative apnoea and pulmonary aspiration. Spinal anesthesia may contribute to decrease these complications.

Patients and methods: We report a retrospective study of 60 patients with congenital pyloric stenosis (CPS). We analyzed the age at diagnosis, symptoms, anesthesia and postoperative outcome. Fifty patients received general anesthesia with atropine, fentanyl, propofol, succinylcholine and sevoflurane. Ten patients underwent spinal anesthesia with hyperbaric bupivacaine 0,5% and bolus of propofol for sedation.

Results: Mean age at diagnosis was 34,07 days. All the patients were admitted because of projectile vomiting, with

Correspondencia: Dr. I. Fernández Jiménez. C/ Ernest Lluch 5 A, 4º B. 39012 Santander
Correo electrónico: ferjinmi@yahoo.es

Trabajo presentado parcialmente en el XLVI Congreso de la Sociedad Española de Cirugía Pediátrica. A Coruña 2007.

© 2009 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León
Éste es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-No Comercial de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

weight loss (33,3%), irritability (15%), dehydration (6,6%), jaundice (5%) and constipation (5%). Mean time of symptoms was 4,8 days. The diagnosis was made with abdominal ultrasounds in all patients. In case of spinal anesthesia, the blockade was effective in less than 10 minutes, the sensory level was between T3-T5 and it lasted a medium time of 60 minutes. In no case we registered bradycardia <100 beats/minute, saturation <95%, apnoeas >15 seconds, or changes in arterial pressure >15%. Start of oral intake began 18,7 hours postsurgery in the general anesthesia group, and 9,5 hours in the spinal anesthesia group, although there was no statistically significant differences. One patient of the general anesthesia group was admitted in the pediatric intensive care unit for prolonged apnoea.

Conclusions: Spinal anesthesia for pyloromyotomy is a safe alternative to general anesthesia. The surgical incision and conditions are the same as those related to general anesthesia. Our results suggest that the beginning of oral intake and total hospital stay could be reduced.

Key words: Congenital pyloric stenosis; Spinal anesthesia; Subarachnoid anesthesia.

INTRODUCCIÓN

La estenosis hipertrófica de píloro (EHP) es una patología frecuente en el neonato y lactante que cursa con vómitos proyectivos, deshidratación, anomalías metabólicas y alteraciones electrolíticas. Una vez estabilizado el paciente el tratamiento definitivo es la corrección quirúrgica y consiste en la piloromiotomía extramucosa mediante abordaje umbilical o supraumbilical, cuya mortalidad es menor del 0,5%. Tradicionalmente se efectúa bajo anestesia general con inducción de secuencia rápida, maniobra de Sellick e intubación endotraqueal. El desarrollo en los últimos años de técnicas y material de anestesia regional permite la realización de anestesia epidural (caudal) e intradural (espinal) en neonatos y lactantes. Su aplicación en la cirugía de la EHP puede disminuir la morbimortalidad asociada a la anestesia general, como el riesgo de broncoaspiración y apneas postoperatorias. En el presente trabajo analizamos nuestra experiencia en la piloromiotomía extramucosa con bloqueo intradural, así como las características y evolución de esta entidad en nuestro medio.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo de 60 pacientes con EHP. La piloromiotomía extramucosa se realizó en 50 pacien-



Figura 1. Posición del paciente para la anestesia intradural.

tes tras inducción de anestesia general con atropina, fentanilo, propofol, succinil-colina y sevoflurano. En uno de estos pacientes se había intentado sin éxito el bloqueo regional. En 10 pacientes se realizó bloqueo intradural (espinal). La técnica se llevó a cabo con el niño en sedestación y abordaje medial a nivel de LIV-LV (Figs. 1 y 2). Se utilizó lidocaína 2% para infiltración local subcutánea y bupivacaína 0,5% hiperbara espinal a dosis de 0,8 mg/Kg, con aguja nº 25G x 25 mm punta de lápiz –Pencan® Paed 25– (Fig. 3). Tras el bloqueo se mantuvo al paciente en decúbito supino sin movilizar durante 10 min en un plano horizontal para evitar un bloqueo espinal alto. Se valoró el nivel de bloqueo motor por el movimiento en extremidades inferiores y el nivel de bloqueo sensitivo por estimulación táctil y térmica. Como sedación se utilizó propofol (en bolos de 0,5 mg/kg iv). Se asoció oxigenoterapia si la saturación de oxígeno era menor de 95%. Como analgesia postoperatoria se administró paracetamol i.v. a 15 mg/kg y tras la cirugía se infiltró la herida con bupivacaína al 0,25% sin vasoconstrictor.

Se analizaron la edad al diagnóstico, clínica, tipo de anestesia y evolución postoperatoria. En el caso de anestesia espinal se registraron la tensión arterial, saturación de O₂, frecuencia cardíaca y respiratoria.



Figura 2. Punción lumbar.

El análisis estadístico se realizó con el programa informático SPSS® v 9.0 (Statistical Program for Social Science).

RESULTADOS

La edad media al diagnóstico fue de $34,07 \pm 15,15$ días (rango 9-99 días). Eran prematuros (<37 semanas) 10 pacientes (16,6%). Todos debutaron con vómitos proyectivos y se asociaron a pérdida de peso (33,3%), irritabilidad (15%), deshidratación (6,6%), ictericia (5%) y estreñimiento (5%). Los niveles medios de bicarbonato fueron de $27 \pm 5,25$ mM/L (19,20-45,60), de cloro $100,98 \pm 8,56$ mEq/L (67-111) y de pH 7,45 (7,34-7,85) con un P₅₀ situado en 7,45. El tiempo medio de evolución fue de 5,73 días ($\pm 9,01$), rango 1-69 días. El diagnóstico se realizó mediante ecografía abdominal en todos los casos con unas medidas medias del píloro de 4,55 mm de diámetro y 18,7 mm de longitud. En los casos de anestesia espinal el bloqueo se instauró en menos de 10 minutos, los niveles sensitivos alcanzados oscilaron entre T3 y T5, y el tiempo medio de duración del bloqueo fue de 60 minutos, superior a la media de duración



Figura 3. Material para anestesia espinal.

de la cirugía (31,2 minutos). El abordaje se realizó en todos los pacientes por vía transversa derecha supraumbilical, siendo la anestesia y relajación satisfactorias para el cirujano. En ningún caso se registró bradicardia <100 latidos por minuto, saturación <95%, apneas > 15 segundos, ni cambios en la tensión arterial > 15%. El inicio medio de la tolerancia oral se situó en 18,7 horas ($\pm 9,6$) en pacientes intervenidos con anestesia general, y en 9,5 horas ($\pm 3,34$) en los que se realizó anestesia espinal. Presentaron vómitos autolimitados el 40% de casos de anestesia espinal y 44% de anestesia general. Un paciente prematuro precisó ingreso en UCI pediátrica por necesidad de intubación prolongada tras la anestesia general. La estancia media fue ligeramente inferior en pacientes en los que se realizó bloqueo regional: $3,20 (\pm 1,14)$ días frente a $4,96 (\pm 1,99)$ días. Los pacientes de <30 días tuvieron una estancia media de 6,47 días, algo superior a la estancia media global (4,86).

DISCUSIÓN

La EHP del lactante cursa con alteraciones hidroelectrolíticas que son habitualmente tratadas preoperatoriamente. A pesar de la corrección de la deshidratación y la alcalosis sistémica, los niveles de alcalinidad del líquido cefalorraquídeo pueden mantenerse altos durante un tiempo. Ello aumenta el riesgo de apneas centrales, sobre todo cuando se combina con el efecto de los fármacos empleados durante la anestesia general, como los opioides y relajantes musculares, o en caso de que se produzca hiperventilación. El riesgo de apnea postoperatoria es aún mayor en el caso de pacientes prematuros, cuya incidencia ha ido en aumento progresivo en los últimos años^(1,2).

La hipovolemia que se produce en este cuadro puede producir un aumento de la sensibilidad del SNC a los efectos depresores de ciertos fármacos y este efecto persiste horas después de haber corregido esta situación. También se ha descrito que en cierto porcentaje de pacientes los niveles de potasio están por encima de lo normal, pudiendo interferir con la acción de los relajantes musculares^(3,4).

Esta patología se comporta además como un cuadro de obstrucción digestiva alta, en la cual en muchas ocasiones, a pesar de la descompresión mediante drenaje nasogástrico, persiste la posibilidad de aspiración de contenido gástrico a la vía aérea durante las maniobras de inducción anestésica.

En este contexto, se han extendido a neonatos y lactantes las técnicas de anestesia regional en sus dos modalidades intradural (espinal o subaracnoidea)⁽⁵⁾ y epidural (peridural), utilizadas ya desde hace años en adultos de riesgo^(1,2). La anestesia epidural consiste en la inyección de anestésicos locales en el espacio epidural a nivel caudal o lumbar. En la anestesia intradural el anestésico se inyecta en el espacio subaracnoideo. La epidural necesita mayor dosis anestésica y tiene un mayor tiempo de latencia, mientras que la espinal permite el uso de dosis menores, con menor periodo de latencia, por lo que está última ha sido la técnica utilizada por nosotros. La duración del efecto en dosis única en ambas técnicas es suficiente para la mayoría de los procedimientos.

En nuestro estudio retrospectivo, la selección de pacientes en los que se realizó anestesia espinal (10 pacientes) fue aleatoria, y dependió de la experiencia y preferencias del anestesiólogo más que de las características propias del paciente. En más del 15% de los casos fueron recién nacidos pretérmino, con una media de edad al diagnóstico de 34 días, similar a otras series. Los niveles medios de pH sanguíneo se encontraron en más del 50% de los casos por encima de los límites normales (>7,45), así como los niveles de bicarbonato y cloro, estando sólo alterados de forma severa en dos lactantes. Ello refleja la mejora y precocidad en el diagnóstico, basado en la actualidad en el alto índice de sospecha clínica, retrasándose a menudo en los pacientes de mayor edad. La prueba diagnóstica definitiva es la ecografía, que ha desplazado por completo al tránsito gastrointestinal por su alto nivel de especificidad en manos expertas y su sencillez técnica.

En aquellos pacientes en los que se realizó intervención bajo anestesia general, la tasa de complicaciones fue de un 2%, tratándose de un paciente prematuro que precisó mantener intubación por apnea prolongada más allá de la intervención quirúrgica.

La anestesia espinal se efectuó con éxito en más del 90% de los casos, comparable a otras series⁽⁵⁾. En ningún pacien-

te se registraron complicaciones durante la cirugía ni relativas a la anestesia, consiguiendo también una adecuada analgesia postoperatoria.

Aunque la disparidad en los tamaños muestrales y la variabilidad de los resultados no permiten identificar diferencias estadísticamente significativas, tanto la estancia media como el tiempo de inicio de tolerancia oral postoperatoria fueron menores en el grupo de pacientes en que se realizó la intervención bajo anestesia espinal y sedación, tal como se describe en alguna de las series publicadas.

En cuanto a las posibles desventajas de la técnica descrita para la anestesia intradural, destacan las dificultades técnicas que pueden plantearse en el abordaje de este tipo de pacientes, y el riesgo potencial de que una inadecuada manipulación del niño produzca una no deseada elevación del nivel anestésico. Esto puede hacer necesaria la intubación traqueal, especialmente cuando se administra bupivacaína hiperbárica. Ambas pueden evitarse con un adecuado entrenamiento y la mejoría progresiva en la experiencia de todo el personal que participa en el procedimiento.

CONCLUSIONES

La anestesia intradural (espinal) es una alternativa válida y segura a la anestesia general en la estenosis hipertrófica de píloro.

El menor tiempo de inicio de tolerancia oral y de ingreso hospitalarios encontrado en el grupo de anestesia espinal debe ser confirmado con un mayor número de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Moyao Garcia D, Garza-Leyva M, Velásquez-Armenta EY, Nava Ocampo AA. Caudal block with 4 mg x Kg of bupivacaína 0,25% in children undergoing surgical correction of congenital pyloric stenosis. *Paediatr Anaesth* 2002; 12 (5): 404-410.
2. Busto Aguirreurreta N, Cía Armendáriz M.L, Carrascosa Moreno S, Martínez Bermejo M.A, Conde Cortés J, Gracia Velilla A, Bento Bravo L. Anestesia epidural en la piloromiotomía del lactante: Nuestra experiencia. *Cir Pediatr* 2000; 13: 153-155.
3. Fuzaylov G, Kim AH, Rosow CE. Delayed awakening from general anesthesia in a hypovolemic infant. *Paediatr Anaesth* 2005; 15 (5): 435-436.
4. Schwartz D, Connelly N.R, Manikantan P, Nichols JH. Hyperkalemia and pyloric stenosis. *Anesth Analg* 2003; 97: 355-357.
5. Somri M, Gaitini LA, Vaida SJ, Malatzkey S, Sabo E, Yudashkin M, Tome R. The effectiveness and safety of spinal anesthesia in the pyloromyotomy procedure. *Paediatr Anaesth* 2003; 13 (1): 32-37.

Original

Perfil del niño y adolescente asmático en Atención Primaria

A. BERCEDO SANZ¹, L.A. LASTRA MARTÍNEZ², C. REDONDO FIGUERO³, P. GORTÁZAR ARIAS¹,
M^a A. DE ANDRÉS FRAILE⁴, M. LÓPEZ HOYOS⁵, F. PÉREZ HERNÁNDEZ⁶

¹Centro de Salud Buelna. Los Corrales de Buelna. ²Centro de Salud Cudeyo. Rubayo. ³Centro de Salud Vargas. Santander. ⁴Centro de Salud Cudeyo. Solares. Centro de Salud Liérganes. ⁵Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. ⁶Servicio de Farmacia. Servicio Cántabro de Salud. Cantabria.

RESUMEN

Aunque el asma bronquial es la enfermedad crónica pediátrica más prevalente, son pocos los estudios basados en la historia clínica de Atención Primaria (AP). En este sentido, conocer sus características clínicas ayudará a conocer la verdadera magnitud que el asma representa en AP.

Material y métodos: Estudio transversal de prevalencia de asma diagnosticado en niños adscritos a cuatro cupos de pediatría de AP de Cantabria (2478 niños de 6 a 15 años) con descripción del perfil clínico, epidemiológico y alérgico de los niños asmáticos (295 niños) encontrados a partir de los datos de sus historias clínicas hasta septiembre de 2008.

Resultados: La prevalencia de asma diagnosticada fue del 11,90% (295 niños) con variaciones desde un 14,4% hasta el 7,4% dependiendo del cupo estudiado. La prevalencia de asma activo con crisis de asma en el último año fue del 8,3% (206 niños). El 59% de los asmáticos fueron varones. Como antecedentes familiares destacaban la presencia de asma en alguno de los padres en el 30,5%, de rinitis alérgica en el 40,3%, de dermatitis atópica en el 27,1% y de tabaquismo en el 52,9%, con un 55,3% de niños asmáticos afectados de tabaquismo pasivo. Un 55,3% de los pacientes habían presentado bronquiolitis. El 61% de los asmáticos asociaron rinitis alérgica y 48,8% dermatitis atópica. El nivel de gravedad del asma fue un 68,5% asma episódico ocasional, 18,7% asma episódico frecuente, 12,5% asma persistente moderado y 0,3% asma persistente grave. Un 24,7% de los niños asmáticos requirieron

acudir a urgencias en el último año. Los meses con más crisis de asma fueron septiembre y octubre con otro pico también en el mes de mayo. Un 59,6% no tenían tratamiento de base, 16,9% usaban corticoides inhalados, 22% tratamiento combinado (β_2 de acción larga y corticoide inhalado), 2,4% montelukast y un 10,5% inmunoterapia. El 78,3% de los pacientes estudiados fueron atópicos con un predominio de alergia a ácaros del polvo (68,5%) y del polen de las gramíneas (34,6%). La duración de la lactancia materna en la población estudiada fue de 90 días, siendo mayor la duración a mayor gravedad del asma (120 días en el asma persistente frente a 60 días en el asma episódico ocasional), ($p=0,08$). Solamente el 29,2% de los niños asmáticos tenían realizada la espirometría y un 9,5% se derivaron a neumología frente al 30,5% a alergología. El nivel de gravedad del asma se asoció con la presencia de asma en el padre ($OR=2,65$, $p=0,03$), asma en los hermanos ($OR=3,88$, $p<0,001$) y el antecedente de haber padecido bronquiolitis ($OR=1,75$, $p=0,05$). Así mismo, la menor edad de los niños fue el único factor encontrado que precedía el acudir a urgencias ($OR=1,12$, $p=0,03$).

Conclusiones: El conocimiento del perfil clínico-epidemiológico del asma en AP permitirá mejorar el manejo de esta enfermedad, conocer mejor su impacto real, así como valorar su tendencia futura y gravedad. Se confirma la existencia de una prevalencia alta de asma bronquial por diagnóstico médico de forma similar a las encontradas en el norte de España.

Palabras clave: Asma bronquial; Atención Primaria; Prevalencia; Atopia; Niños; Adolescentes.

Correspondencia: Dr. Alberto Bercedo Sanz. C/ El Cid Campeador, 9, 2B. 39300 Torrelavega. Cantabria
Correo electrónico: abercedo@gap02.scsalud.es

Estudio financiado por la Fundación Ernesto Sánchez Villares en su X Convocatoria (2007) y por la Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria y Castilla y León (SCCALP) a través de la Beca MSD (2007).

© 2009 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León
Éste es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-No Comercial de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

ABSTRACT

Although bronchial asthma is the most prevalent pediatric chronic disease, there are few studies based on the medical history of Primary Health Care (PHC). In this sense, knowing its clinical features will help to know the real magnitude asthma has in PHC.

Methods: Prevalence study of all the children who were diagnosed with asthma (295 children) assigned to four pediatric consultations of PHC in Cantabria (Northern Spain, 2478 children) and where clinical, allergic and epidemiological profile, taken from the data of their medical histories until September 2008, are shown.

Results: It was found a prevalence of diagnosed asthma of 11.90% (295 children), with variations from 14.4% to 7.4% depending on the pediatric consultations studied. The active asthma prevalence (asthma crisis during the last year) was of 8.3% (206 children). 59% of all asthmatic children were men. Concerning family antecedents, we must take into account that in some of the children's parents we have found the presence of asthma in 30.5%, of allergic rhinitis in 40.3%, atopic dermatitis in 27.1% and habit smoking in 52.9%, with 55.3% of asthmatic children affected by passive smoking. 55.3% of the patients had suffered from bronchiolitis. 61% of the asthmatic ones associated allergic rhinitis and a 48.8% atopic dermatitis. Regarding the severity of asthma we found that 68.5% were occasional episodic asthma, 18.7% frequent episodic asthma, 12.5% moderate persistent asthma and 0.3% severe persistent asthma. 24.7% of the asthmatic children required emergency services during last year. September and October are the months with a higher prevalence of asthma attacks and we find another rise of asthma attacks in May. 59.6% did not have base treatment, 16.9% used inhaled corticoids, 22% combined treatment (2 of long action and inhaled corticoid), 2.4% montelukast and a 10.5% immunotherapy. 78.3% of the studied patients were atopics, 68.5% were allergic to dust mites and a 34.6% to grass pollen. Breastfeeding period of time of the population studied was of 90 days, the more the breastfeeding lasts, the more severe asthma was (120 days of persistent asthma against 60 days of occasional episodic asthma), ($p=0,08$). Only a 29.2% of the asthmatic children had made the spirometry and a 9.5% were sent to pneumology against the 30.5% who were sent to allergology. The level of severity of asthma was associated with the presence of asthma in the father ($OR=2,65$, $p=0,03$), asthma in the brothers ($OR=3,88$, $p<0,001$) and the antecedent of to have suffered bronchiolitis ($OR=1,75$, $p=0,05$). Also, the smaller age of the children was the only found factor that it predicted going to urgencies ($OR=1,12$, $p=0,03$).

Conclusions: The knowledge of the clinical-epidemiological profile of asthma in PHC will allow to improve the handling of this disease, to know its real impact, as well as to value its future tendency and severity. The existence of high prevalence of bronchial asthma by medical diagnosis of form similar to the ones found in the north of Spain is confirmed.

Key words: Asthma bronchial. Primary Health Care. Prevalence. Allergy. Children. Adolescents.

INTRODUCCIÓN

Aunque el asma bronquial es la enfermedad crónica pediátrica más prevalente y uno de los problemas de salud pública más importantes debido a su magnitud, distribución universal, morbilidad, gasto sanitario y repercusión social^(1,2), son pocos los estudios publicados basados en la historia clínica de Atención Primaria (AP). En los últimos años han sido varias las Comunidades que han desarrollado programas de atención al niño y adolescente asmático en AP y que han permitido una mejora en la atención sanitaria del niño asmático en este nivel asistencial. Sin embargo, hasta el momento actual este hecho no se ha traducido en un aumento de estudios y publicaciones pediátricas con datos reales de la población directamente atendida en las consultas de AP⁽³⁻⁷⁾.

El estudio ISAAC ha puesto de manifiesto la existencia de grandes variaciones en las cifras de prevalencia de asma entre los distintos países y centros participantes de cada país. En España, se ha publicado una estabilización de la prevalencia actual media de asma bronquial en el grupo de adolescentes de 13-14 años, siendo del 10,6% actualmente^(8,9), pero se ha detectado un patrón geográfico de alta prevalencia de asma en la cornisa cantábrica con prevalencias del 12,8% en Bilbao, 15,2% en La Coruña, 15,3% en Asturias y 16,7% en Cantabria en los niños de 13-14 años de edad⁽⁹⁻¹²⁾. Así mismo, cuando al diagnóstico epidemiológico mediante cuestionarios de síntomas asmáticos se añaden pruebas de hiperreactividad bronquial como el test de carrera libre, se han descrito prevalencias actuales del 6,54% y del 3,4% en escolares de San Sebastián y Mallorca, respectivamente^(13,14). Dentro de los estudios realizados en AP, destacan los estudios colaborativos multicéntricos de Guipúzcoa, Asturias y Extremadura, con una prevalencia de asma por diagnóstico médico del 8,8%, 11,5% y 9,5%, respectivamente, en niños de 5-6 a 13 años de edad⁽³⁻⁵⁾. Otros estudios más recientes y restringidos a un solo centro de salud (CS) son los realizados en Mataró y Gerona con unas prevalencias de asma

por diagnóstico médico del 11,8% y 8,5%, respectivamente⁽⁶⁻⁷⁾.

La variabilidad en la prevalencia demostrada en los diferentes estudios deberá reflejar un diferente impacto a nivel clínico, social y económico entre las diferentes regiones, sobre todo comparadas con ciudades como Pamplona y Valladolid con prevalencias más bajas del orden del 8%⁽⁸⁻¹⁰⁾. Es esperable que los estudios clínicos y epidemiológicos llevados a cabo en las consultas de AP basados en la historia clínica del niño asmático puedan ofrecer un perfil clínico, epidemiológico y de repercusión social y económica mucho más real, exacto y representativo de la enfermedad asmática, ayudando a conocer mejor la verdadera magnitud que el asma representa en nuestro país. En este sentido, el objetivo del estudio que se plantea es describir la prevalencia de asma diagnosticada en diferentes consultas de pediatría de AP a través de los datos recogidos de la historia clínica informática pediátrica así como caracterizar al niño con diagnóstico médico de asma entre los 6 y 15 años de edad.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio transversal de prevalencia de asma de todos los niños de 6 a 15 años de edad con diagnóstico de asma bronquial en su historia clínica adscritos a cuatro cupos de pediatría de AP de Cantabria de tres Zonas Básicas de Salud en los que se describe el perfil clínico, epidemiológico y de sensibilización alérgica encontrado a partir de los datos recogidos en sus historias clínicas.

Se solicitó a las Gerencias de AP el consentimiento para la realización del estudio y tras obtener la conformidad del Comité Ético de Investigación Clínica de Cantabria, se obtuvo la autorización de los padres de los niños estudiados a través de la firma del consentimiento informado.

La población de estudio se estableció según la población de referencia de los niños de 6 a 15 años de edad asignados a fecha de 1 de junio de 2007 a los cuatro cupos de pediatría estudiados y con TIS (Tarjeta Individual Sanitaria) (n=2.478). Los pediatras, dos de ellos ubicados en el CS de Los Corrales de Buelna, municipio situado en un valle interior pero cercano a la costa y con numerosas industrias, siendo la población estudiada de 693 y 535 niños, otro cupo de pediatría localizado en el CS Rubayo-Cudeyo, zona costera y con una población de 684 niños, y finalmente otro cupo de pediatría de área con 566 niños, compartido entre el CS de Liérganes, valle de montaña de interior de Cantabria, y el CS Cudeyo, ubicado en Solares, municipio a caballo entre la costa y el interior de la Comunidad.

TABLA I. HOJA DE RECOGIDA DE DATOS DE LOS NIÑOS Y ADOLESCENTES CON DIAGNÓSTICO MÉDICO DE ASMA BRONQUIAL.

Variables recogidas de la historia clínica de Atención Primaria (AP)	
1.	Datos de filiación: Nombre y apellidos, edad, sexo, fecha de nacimiento, nº historia clínica, domicilio.
2.	Antecedentes familiares (padre, madre y hermanos) y personales. Asma bronquial, rinitis alérgica y dermatitis atópica
3.	Tabaquismo familiar (padre, madre, convivientes) y personal.
4.	Bronquiolitis <2 años.
5.	Nivel de gravedad del asma (Clasificación GEMA): Asma episódico ocasional o frecuente, asma persistente moderado y grave.
6.	Número de visitas por asma bronquial a la consulta de pediatría del Centro de Salud en el último año.
7.	Número de visitas por asma bronquial a urgencias del centro de salud u hospital en el último año.
8.	Número de crisis de asma en el último año.
9.	Meses en los que ha padecido las crisis de asma.
10.	Tratamiento prescrito para control de su asma en caso de ser necesario.
11.	Sensibilización alérgica demostrada.
12.	Interconsultas realizadas a Atención Especializada (Neumología y/o Alergología).
13.	Realización de espirometrías en AP.
14.	Duración de la lactancia materna (días).

El trabajo de campo fue desarrollado por los propios pediatras responsables de los distintos cupos de pediatría analizados hasta el 1 de septiembre del año 2008 y se identificaron todos los niños y adolescentes afectos de asma bronquial con diagnóstico médico en su historia clínica del programa OMI-AP durante el año 2007 que cumplían los criterios de inclusión establecidos en el programa de atención al niño y adolescente con asma en AP y que son los mismos criterios clínicos-funcionales del Grupo de Vías Respiratorias de la Asociación Española de Pediatría de AP⁽¹⁵⁾. La clasificación del nivel de gravedad del asma bronquial se estableció según el Consenso para el tratamiento del asma en pediatría auspiciado por todas las Sociedades Científicas de nuestro país⁽¹⁵⁻¹⁶⁾.

Para la recogida de las variables a estudiar mediante la revisión de las historias clínicas se diseñó una hoja de recogida de datos (Tabla I). En el caso de no constar alguno de los datos a estudiar en la historia clínica se aprovechó cualquier visita del paciente a la consulta de pediatría para completarla con aquellos datos no recogidos previamente. Así mismo, cuando no existían resultados recientes del último

año del estudio de alergia en su historia clínica se citó de forma programada al niño para su realización mediante prick-test y/o determinación de un panel de IgE específica frente a los alérgenos más relevantes a través de una muestra de sangre que era remitida al laboratorio de inmunología del hospital de referencia. Los alérgenos estudiados en el caso del Prick-test fueron *Dermatophagoides pteronyssinus*, mezcla de pólenes de gramíneas (*Dactylis glomerata*, *Festuca elatior*, *Lolium perenne*, *Poa pratensis*, *Phleum pratense*), epitelio de perro, gato, *Plátanus acerifolia*, y *Alternaria alternata*, mientras que para la determinación de IgE específica se utilizó un panel combinado de neumoaérgenos (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Phleum pratense*, *Poa pratensis*, caspa de gato, perro, y *alternaria*) y alérgenos alimentarios (*clara de huevo*, *leche*, *pescado* y *camarón*). Ambas pruebas se consideraron válidas para la identificación de la alergia en el paciente afecto de asma bronquial⁽¹⁷⁻¹⁹⁾.

Se diseñó una base de datos relacional (Microsoft Access) dotada de mecanismos que impedían la introducción de datos erróneos y tras conseguir la matriz de datos depurada, se analizó con el paquete estadístico SPSS v15.0. El análisis consistió en estadística descriptiva de las variables cuantitativas (media y desviación estándar o mediana con sus rangos) y variables cualitativas (frecuencia absoluta y relativa) con el cálculo de prevalencia cuando correspondiera y con su intervalo de confianza del 95% como medida de inferencia. Para el estudio de la estadística analítica entre variables cualitativas se utilizó el test de chi-cuadrado con el cálculo de odds ratio (OR) si procediera o el test exacto de Fisher, y entre variables cualitativas-cuantitativas la U de Mann-Whitney y el análisis de supervivencia mediante la prueba de log-rank. Además se realizó un análisis multivariante mediante regresión logística para conocer que factores se asociaban con la gravedad del asma y con la decisión de acudir al servicio de urgencias introduciendo en el modelo inicial aquellas variables que tenían una $p < 0,2$ y posteriormente aquellas que presentaban significación estadística ($p < 0,05$).

RESULTADOS

La prevalencia de asma diagnosticada fue del 11,90% (295 niños), [IC 95%: 10,7-13,2%] con variaciones desde un 14,4% hasta el 7,4% dependiendo del cupo estudiado. La prevalencia de asma activo con crisis de asma en el último año fue del 8,3% (206 niños), [IC 95%: 7,3-9,5%] (Tabla II). De los 295 pacientes diagnosticados de asma en su historia clínica, el 59% (174) fueron varones. Entre los antece-

TABLA II. PREVALENCIA DE ASMA POR DIAGNÓSTICO MÉDICO Y PREVALENCIA DE ASMA ACTIVO.

Prevalencia de asma por diagnóstico médico según cupo pediátrico				
	n	N	%	IC-95%
CS Buelna1	100	693	14,4	12,0-17,2
CS Buelna2	73	535	13,6	11,0-16,8
CS Rubayo	80	684	11,7	9,5-14,3
CS Liérganes	42	566	7,4	5,5-9,9

Prevalencia total de asma por diagnóstico médico: 11,9% [IC-95%: 10,7-13,2%]

Prevalencia de asma activo: 8,3% [IC-95%: 7,3-9,5%]

dentes familiares destacaron la presencia de asma en alguno de los padres en el 30,5%, rinitis alérgica en el 40,3% y de dermatitis atópica en el 27,1% de los casos. Existía el antecedente de asma en los hermanos en el 27,8% de los pacientes y de rinitis alérgica en el 22%. La presencia de tabaquismo en alguno de los padres se constató en el 52,9% de los pacientes, existiendo un 55,3% de domicilios [IC 95%: 49,5%-60,8%] en los que el niño asmático estaba expuesto al tabaco. Un 55,3% de los pacientes habían presentado bronquiolitis. El 61% de los niños asmáticos presentaron además rinitis alérgica y un 48,8% dermatitis atópica.

El nivel de gravedad del asma según clasificación GEMA fue un 68,5% asma episódico ocasional, un 18,7% asma episódico frecuente, un 12,5% asma persistente moderado y un 0,3% asma persistente grave.

En cuanto al número de consultas por asma en el último año en el CS la mediana fue de 2 mientras que el número de crisis de asma en el último año entre los que han tenido alguna crisis (69,8%) fue de 2,2 crisis/año. Los meses con más crisis de asma fueron septiembre y octubre con otro pico también en el mes de mayo (Fig. 1). Un 24,7% de los niños asmáticos acudieron a urgencias hospitalarias o de AP por asma en el último año.

No se encontraron diferencias significativas por sexo en cuanto al número de visitas anuales a las consultas de pediatría, el número de visitas anuales a urgencias de AP u Hospital ni en el número de crisis asmáticas en el último año.

En relación al tratamiento de los pacientes asmáticos el 59,6% no tuvieron tratamiento de base, el 16,9% usaban corticoides inhalados, un 22% tratamiento combinado (β_2 de acción larga y corticoide inhalado), 2,4% montelukast y en el 10,5% inmunoterapia.

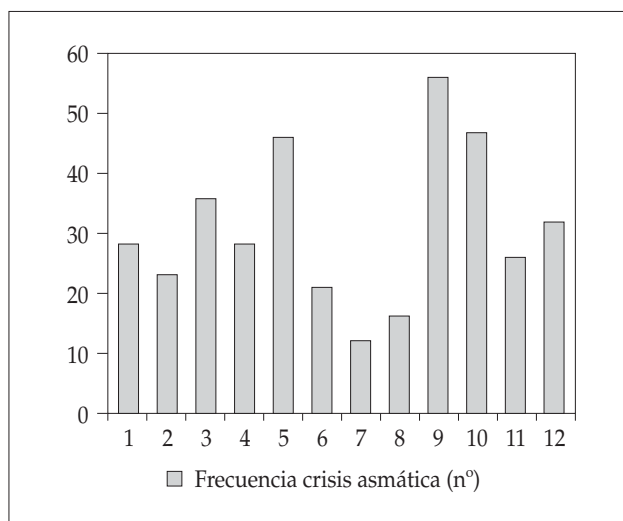


Figura 1. Distribución mensual de las crisis asmáticas en el último año (desde 1=enero hasta 12=diciembre).

En cuanto al perfil de sensibilización alérgica (Tabla III) un 68,5% presentaron alergia a ácaros del polvo, un 34,6% alergia al polen de gramíneas, un 12,9% alergia al epitelio del perro, un 11,5% al gato, un 3,4% a malezas, un 2% a árboles, un 1% frente a hongos (alternaria). Un 39,1% [IC 95%: 32,6-46%] de los alérgicos a los ácaros del polvo lo eran además a los pólenes de las gramíneas. Así mismo, en un 5,4% de los asmáticos estudiados se describía en su historia clínica otras alergias destacando el marisco, frutos secos, epitelio de caballo y centeno, así como diferentes sensibilizaciones sin clínica alérgica actual frente al huevo (5,4%), leche (4,4%) y pescado (2,7%).

El nivel de gravedad del asma se relacionó con la presencia de rinitis alérgica en la madre ($p=0,014$) y en los hermanos ($p=0,004$), y con la presencia de dermatitis atópica en el padre ($p<0,001$). Así mismo, el diagnóstico de asma en los padres y hermanos se relacionó con el nivel de gravedad del asma ($p<0,001$), aunque la asociación fue mayor con el asma del padre y hermanos ($p=0,000$), que con el asma de la madre ($p=0,081$). Sin embargo, el nivel de gravedad del asma no se asoció significativamente con la rinitis alérgica ni dermatitis atópica o la atopía del propio niño y adolescente.

El tabaquismo paterno también se relacionó significativamente con la gravedad del asma ($p<0,001$) pero sin embargo esta asociación no se encontró en relación con el tabaquismo materno o el de los familiares.

Así mismo, el nivel de gravedad del asma se relacionó con el número de visitas anuales a la consulta de AP por asma, visitas a urgencias del hospital o del CS y el número de crisis de asma en el último año siendo éstas más fre-

TABLA III. DISTRIBUCIÓN DE LOS PRINCIPALES ALÉRGICOS EN LA POBLACIÓN ESTUDIADA.

Alérgico	n (total= 295)	% del total de asmáticos
Acaros	202	68,5
Gramíneas	102	34,6
Epitelio de perro	38	12,9
Epitelio de gato	34	11,5
Malezas	10	3,4
Arboles	6	2
Alternaria	3	1

cuentes y de forma significativa a mayor nivel de gravedad del asma del paciente ($p<0,005$).

Al analizar la lactancia materna en los pacientes asmáticos, se encontró que la mediana de la duración de la lactancia materna fue de 90 días, con 53 pacientes (18%) que no recibieron lactancia materna y un 82% de asmáticos que la iniciaron. Cuando se compararon ambos sexos no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ni en la duración ni en el inicio de la lactancia materna. Al analizar la duración de la lactancia materna según la gravedad del asma no se observaron diferencias significativas (prueba de log-rank, $p=0,08$). Mientras los asmáticos con asma episódico ocasional tuvieron una mediana de duración de la LM de 60 días, los episódicos frecuentes de 90 días y los persistentes moderados y graves de 120 días (Fig. 2). Así mismo, no se encontraron diferencias significativas en la duración de la lactancia materna cuando se compararon las familias con antecedentes atópicos con aquellas que no los presentaban.

En cuanto a los factores de riesgo que se asociaban con el nivel de gravedad del asma mediante regresión logística se encontró que únicamente la presencia de asma en el padre (OR=2,65, [IC 95%: 1,36-5,19], $p=0,03$), asma en los hermanos (OR=3,88, [IC 95%: 2,26-6,64], $p<0,001$) y el antecedente de haber padecido bronquiolitis aguda (OR=1,75, [IC 95%: 1,05-2,9], $p=0,05$) se asociaban con una mayor gravedad del asma. Así mismo y mediante regresión logística el factor único encontrado que predice el acudir a urgencias fue el tener menos edad (OR=1,12, [IC 95%: 1,02-1,23], $p=0,03$).

Finalmente, se analizaron las interconsultas realizadas a otras especialidades (neumología y alergología) y las espirometrías realizadas en los niños asmáticos, encontrándose 28 pacientes (9,5%) derivados a neumología, 90 pacientes (30,5%) a alergología y 86 pacientes (29,2%) fueron estudiados mediante espirometría. Cuando se relacionó el número de visitas a urgencias con las interconsultas realizadas se

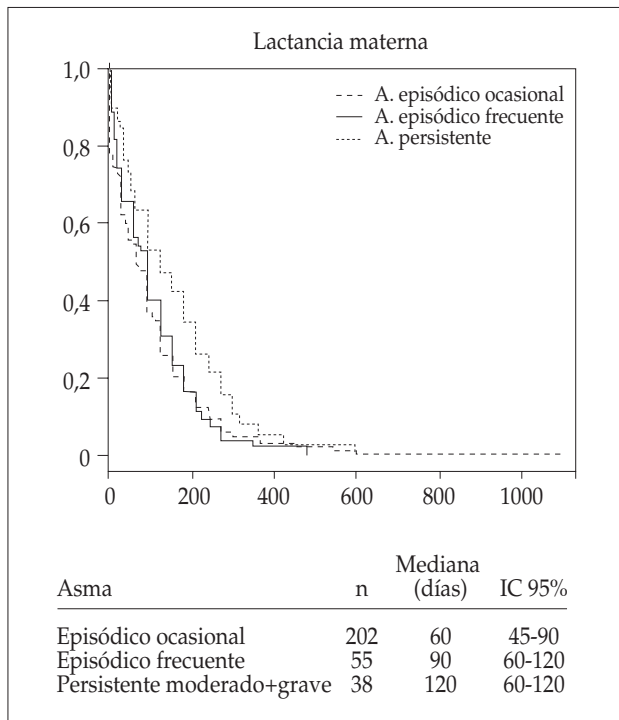


Figura 2. Duración de la lactancia materna (días) según el nivel de gravedad del asma (prueba de log-rank, $p=0,081$).

observó de forma significativa que los pacientes derivados a alergología acudían más a urgencias tanto del CS como del Hospital, recibían más tratamiento de fondo de su enfermedad y eran pacientes de mayor edad ($p<0,02$). Así mismo, no se encontraron diferencias significativas en el número de crisis asmáticas en el último año entre los pacientes derivados a neumología y alergología y los niños que eran seguidos en AP, así como tampoco entre los pacientes con espirometrías realizadas o no.

DISCUSIÓN

La implantación progresiva de los programas de atención al niño asmático en AP está permitiendo un mayor conocimiento e investigación de la enfermedad asmática^(18,20). Existen pocos estudios donde se muestren datos de la historia clínica de los asmáticos desde el primer nivel asistencial pese a tener la peculiaridad de atender prácticamente a toda la población infantil en algún momento de su edad pediátrica tanto en las consultas como en las urgencias de AP⁽³⁻⁷⁾. Aunque nuestro estudio pudiera tener importantes limitaciones por tratarse de un estudio transversal, sin embargo tiene la ventaja de poder abarcar la totalidad de

los niños y adolescentes diagnosticados de asma en cuatro consultas pediátricas de AP.

Los datos confirman una prevalencia alta de asma bronquial por diagnóstico médico del 11,90% en consonancia con otros estudios de la Cornisa Cantábrica como los de Guipúzcoa y Asturias con unas prevalencias descritas por diagnóstico médico del 8,8% y 11,5% en niños de 5 a 13 años de edad^(3,4). Además, cuando se analizan los datos se encuentran diferencias geográficas con variaciones desde un 14,4% hasta el 7,4% dependiendo del cupo estudiado. Los factores responsables de estas diferencias no son conocidos pero pudieran apuntarse distintos factores ambientales y climáticos, proximidad a la costa, humedad, contaminación y densidad industrial, vivienda, etc.

La mayor prevalencia de asma encontrada en los varones estudiados (59% eran varones) es similar a otros estudios publicados⁽³⁻⁷⁾ y está en consonancia con una mayor predilección por el sexo masculino a esta edad que es sobradamente conocida a diferencia de la edad adulta donde predominan las mujeres⁽²⁾.

Es sabido que los antecedentes familiares encontrados de asma, rinitis alérgica y dermatitis atópica en alguno de los padres (30,5%, 40,3% y 27,1%, respectivamente) y en los hermanos (27,8% de asma y 22% de rinitis alérgica) de los pacientes asmáticos supone uno de los primeros datos a conocer en la anamnesis del asma bronquial. En este sentido, los antecedentes paternos de asma son uno de los factores de riesgo asociados al asma infantil más importantes, formando parte de los criterios mayores de los índices predictivos publicados para poder definir que lactantes y preescolares con más de 3 episodios de sibilancias en los primeros años de vida tienen riesgo de desarrollar asma persistente⁽²¹⁻²²⁾.

En relación al tabaquismo pasivo de los niños asmáticos encontrado (55,3%) es una cifra alarmante dado que el tabaco es un factor de riesgo y de mal pronóstico del asma bronquial. Aunque este porcentaje es inferior a las cifras referidas en otros estudios realizados hace más de 15 años en AP⁽²³⁾ (70% de niños asmáticos eran fumadores pasivos), supera a los descritos en las encuestas de salud de nuestra comunidad (33,9% de fumadores en mayores de 16 años de edad en la población general y 40% de niños y adolescentes menores de 15 años expuestos al tabaco en sus domicilios)⁽²⁴⁾, por lo que se hace necesario poner en marcha medidas preventivas desde edades tempranas para evitar que los asmáticos pediátricos sigan el camino de sus progenitores en el hábito tabáquico.

La presencia de dermatitis atópica o rinitis alérgica debe ser investigada en toda historia clínica del paciente asmático dado el paralelismo clínico y epidemiológico de estas tres

enfermedades. Hasta el 80% de los niños que tienen dermatitis atópica van a desarrollar rinitis alérgica o asma bronquial a lo largo de su infancia o adolescencia⁽²⁵⁾. El estudio ISAAC en España demostró que la presencia de dermatitis atópica en los adolescentes de 13-14 años se asociaba a un triple riesgo de rinitis alérgica, un cuádruple riesgo de asma bronquial y un quintuple riesgo del asma alérgico⁽²⁶⁾. Nuestros datos basados en la historia clínica confirman esta asociación (61% de los niños asmáticos presentaron rinitis alérgica y un 48,8% dermatitis atópica).

En el caso de la rinitis alérgica aunque no se trata de una patología grave, sus síntomas pueden afectar a la calidad de vida del paciente, siendo una causa frecuente de absentismo y retraso escolar, migrañas, dificultades de concentración y trastornos del sueño⁽²⁷⁾. En nuestro país, la prevalencia de rinitis alérgica aumenta con la edad, describiéndose según datos del estudio ISAAC en Castellón sobre una cohorte de 1627 escolares de 6-7 años de edad sin rinitis alérgica seguidos hasta los 14-15 años una incidencia acumulada del 20,8%⁽²⁸⁾. Es posible que la falta de diagnóstico médico, la baja frecuentación de los niños en las consultas por su rinitis, el desconocimiento del término y su sintomatología estacional y de poca gravedad sean motivos que expliquen la baja prevalencia de la rinitis alérgica en la población general y en los asmáticos descrita en la mayoría de los estudios^(12,27-29).

La mitad de los asmáticos diagnosticados (55,3%) presentaron bronquiolitis según sus historias clínicas. Aunque está demostrado que los virus son los desencadenantes más frecuentes de las exacerbaciones de asma en los lactantes, niños y adultos, hasta el momento actual no está suficientemente aclarado su papel en la cronicidad del asma. Existen estudios en relación al Virus Respiratorio Sincitial, principal virus implicado en las bronquiolitis de los lactantes, que muestran su relación con el desarrollo posterior de sibilancias recurrentes y asma, aunque también esta asociación tiende a disminuir a largo plazo^(30,31). Es por tanto necesario que quede registrado claramente en la historia clínica pediátrica el antecedente de bronquiolitis en los primeros años de vida y aún más si requirió ingreso hospitalario porque puede ayudar a los pediatras a identificar a los niños susceptibles de síntomas asmáticos posteriores⁽³²⁾.

Una gran parte de la población asmática atendida tuvo asma episódico ocasional (68,5% de la muestra) en consonancia con otros estudios publicados⁽⁵⁻⁷⁾. Un 18,6% fueron etiquetados de asma episódico frecuente y un 12,5% de asma persistente moderado. Solamente un niño presentaba asma persistente grave coincidente con reflujo gastroesofágico. Los resultados del estudio mostraron como el nivel de gra-

vedad del asma del niño se relacionó significativamente con la presencia de rinitis alérgica en la madre y hermanos, presencia de asma en los padres y hermanos y el hábito de tabaquismo paterno. Así mismo, y en la misma línea se confirmó a través del análisis multivariante como el tener un padre o hermanos con asma o bronquiolitis predicen una mayor nivel de gravedad del asma en el niño, confirmando de nuevo la importancia de los antecedentes familiares y personales comentados anteriormente.

Los datos encontrados en relación al 24,7% de los asmáticos que necesitaron acudir a urgencias para tratar sus exacerbaciones asmáticas y al 70% de los asmáticos con alguna crisis de asma en el último año (206 niños, prevalencia de asma activo del 8,3% y una mediana de 2,2 crisis/año), obliga a pensar según la recomendación de la GINA⁽²⁾ que se trataría de un asma no controlada y por tanto sugestivo de tratamiento. Posiblemente al no recoger la GINA las particularidades de los niños, donde los factores desencadenantes virales y alérgicos son más frecuentes que en los adultos, deberíamos evitar hablar de asma no controlado en el caso de niños y adolescentes con 1-2 crisis anuales y sin sintomatología intercrisis⁽³³⁾. Estos datos son similares a otros estudios publicados en Asturias y Extremadura y Mataró⁽⁴⁻⁶⁾, en los que también el 73,3%, 72,3% y 80,8% de los pacientes, respectivamente, presentaron asma activo con síntomas asmáticos en el último año, mostrando por tanto estos resultados el impacto tan tremendo que representa el asma infantil. Esta falta de control del asma puede explicarse en parte porque muchos niños puedan estar infratratados, sean malos cumplidores del tratamiento, baja implantación de las pruebas de función pulmonar en AP, o porque no existan programas de educación sanitaria sobre el asma, ya que como hemos visto, necesitan acudir a urgencias para tratar sus síntomas sin alcanzar el autocontrol que es deseable en su enfermedad. No obstante, es oportuno señalar que aunque los asmáticos con mayor nivel de gravedad de su asma acuden anualmente un mayor número de veces a la consulta de pediatría de AP, este hecho también facilita por otra parte el control y seguimiento de su asma bronquial.

De acuerdo a la mayoría de los estudios los meses en los que son más frecuentes las crisis asmáticas son septiembre y mayo, posiblemente coincidentes con el inicio del curso escolar y la época primaveral⁽³⁴⁾. Así, se ha demostrado como el pico de las tasas de hospitalización por asma en niños escolares canadienses se produce a los 17,7 días de inicio del colegio tras las vacaciones y es coincidente con el aumento de las infecciones respiratorias de vías altas y el mayor aislamiento de virus detectado (fundamentalmente rinovirus) en sus secreciones respiratorias. Posteriormente a este pico

de ingresos hospitalarios, a los 6 días de media, aumentan las hospitalizaciones en los adultos, sugiriéndose que los niños en edad escolar actúan como verdaderos vectores de las viriasis respiratorias y del aumento de las exacerbaciones por asma en los adultos que se observa más tarde^(35,36).

Entre las causas que puedan explicar porque la menor edad fue el único factor de riesgo encontrado que predecía el acudir a urgencias pueden estar la mayor vulnerabilidad de los niños más pequeños, la historia natural más corta de su enfermedad asmática, la dificultad en la administración inhalada de los fármacos y la angustia paterna que les hace reclamar con más frecuencia la ayuda de los servicios de urgencia hospitalaria y de AP.

En relación al tratamiento de base instaurado existe una discordancia en el porcentaje de pacientes sin tratamiento de base (59,6%) y los pacientes con un nivel de gravedad de asma episódico ocasional (68,5%) no sugestivo según las guías nacionales e internacionales de tratamiento de control^(2,16), así como los pacientes diagnosticados de asma persistente moderado (12,5%) y el uso de tratamiento combinado de corticoide inhalado con β_2 de acción larga que fue del 22%. Es probable que exista una falta de conocimiento y de seguimiento de las guías de práctica clínica por parte de los pediatras que impida ajustarse al tratamiento recomendado basado en la evidencia científica disponible⁽³⁷⁾. En nuestro estudio, alrededor del 40% de los pacientes asmáticos están siendo tratados con antiinflamatorios inhalados (combinados o no con β_2 de acción larga) u orales y solamente un 10,5% de los pacientes son tratados con inmunoterapia.

El perfil de sensibilización alérgica de los asmáticos estudiados demuestra una prevalencia de alergia a ácaros del polvo muy elevada (68,5%) en consonancia con otros estudios realizados en AP en la Cornisa Cantábrica⁽³⁸⁾. En segundo lugar destaca por frecuencia el polen de las gramíneas (34,6%) y seguidamente la alergia a epitelios de perro (12,9%) y gato (11,5%). Además, un 39,1% de los alérgicos a los ácaros del polvo lo eran también a los pólenes de las gramíneas. Este perfil encontrado difiere de otros descritos en otras áreas geográficas donde la alergia al polen de gramíneas, árboles, arbustos y alternaria cobra mayor importancia⁽³⁹⁾. Así, es bien conocido en nuestro país que la alergia a los ácaros predomina en las zonas costeras mientras que las sensibilizaciones a las gramíneas, olivo y alternaria son más frecuentes en zonas de interior alejadas de la costa. En la región mediterránea destaca también la alergia al polen de malezas como la Salsola, Artemisia y Parietaria⁽⁴⁰⁾.

En cuanto al porcentaje de atopia en la población asmática estudiada (78,3%) es concordante con otros estudios rea-

lizados en niños escolares. Así, el estudio realizado en Huesca sobre 303 niños aleatorizados de 6 a 8 años de un área urbana demostró que un 70,5% de los asmáticos estaban sensibilizados a neumalérgenos⁽⁴¹⁾. Otros estudios más próximos a nuestra Comunidad también confirman nuestros datos, como el estudio multicéntrico de Guipúzcoa⁽³⁾ en el que se refirió un 76% de población asmática con prick-test positivo, o el estudio de Moreda, Asturias⁽³⁸⁾, realizado en niños de 4 a 13 años con un 68% de asmáticos con sensibilización a neumalérgenos, destacando en ambos estudios los ácaros del polvo como los alérgenos mayoritarios (65,3% y 88,7% de los alérgicos sensibilizados a *Dermatophagoides pteronyssinus*). Entre los estudios hospitalarios destaca el llevado a cabo en Orihuela, Elche y Elda⁽⁴⁰⁾ con datos de 3066 pacientes menores de 15 años controlados y con una prevalencia de atopia entre los asmáticos del 63%. Fuera de nuestro país destacan el realizado en población pediátrica de 3 meses a 16 años en el Hospital de Ankara (Turquía) con un 60,3% de pacientes asmáticos que eran atópicos⁽⁴²⁾, o el tercer Estudio Nacional de Salud y Nutrición de EEUU con un 78% de atópicos entre los asmáticos de 6 a 19 años⁽⁴³⁾.

Uno de los resultados más controvertidos en los últimos años ha sido la posible asociación entre la lactancia materna y su posible efecto protector sobre las enfermedades atópicas y el asma bronquial en la población. Algunos estudios indican este efecto preventivo y protector^(44,45) mientras que otros no confirman tal efecto, o bien, esta protección es parcial y se limita a los primeros años de vida mientras que a largo plazo existe un incremento de los síntomas atópicos entre los que recibieron lactancia materna más prolongada⁽⁴⁶⁻⁴⁹⁾. Nuestros datos con las limitaciones por carecer de grupo control confirman las dudas existentes en este sentido y aunque no existen diferencias significativas se observa una duración de la lactancia materna mayor en los pacientes con mayor gravedad de su asma. Además, la duración de la lactancia materna fue independiente de la carga atópica familiar, aspecto que no confirma la posible tendencia de las familias a prolongar la lactancia con la idea de conseguir prevenir el asma sobre todo en aquellas familias con más antecedentes atópicos. Aunque nadie duda de los efectos nutricionales e inmunológicos entre otros de la lactancia materna, es probable, como señala un estudio retrospectivo recientemente realizado en estudiantes japoneses⁽⁵⁰⁾, que la falta de este efecto protector de la lactancia materna sobre la atopia sea debido a que este efecto es insignificante comparado con todos los factores genéticos implicados.

En cuanto a las derivaciones a atención especializada llama la atención la capacidad de AP en el diagnóstico, tratamiento y control del asma bronquial, existiendo solamente un

30,5% de niños derivados a alergología y un 9,5% a neumología. Probablemente, la disponibilidad creciente de pruebas de identificación de la alergia en AP como pone de manifiesto las directrices de la Organización Mundial de Alergia (OMA) a través del programa GLORIA (Global Resources in Allergy)^(51,52), permitirá aumentar la capacidad diagnóstica en AP y disminuir las interconsultas que se pueden realizar sobre todo aquellas que se realizan exclusivamente por la falta de pruebas alérgicas, aspecto que puede explicar la mayor derivación a alergología en relación a neumología encontrada en el estudio, y que en muchas ocasiones distancian y alejan a los niños de AP en una enfermedad tan prevalente y que necesita un seguimiento educativo tan estrecho.

Finalmente, uno de los resultados esperables fue la baja implantación de la espirometría en AP ya que solamente un 29,2% (86 niños) tenían realizada la espirometría en su historia clínica. No se recogieron los datos de espirometría basales y aquellos pacientes con test de broncodilatación positivo dado el escaso número de espirometrías realizadas, aspecto que pudiera haber modificado la prevalencia de asma diagnosticada encontrada. Por este motivo, es deseable un cambio radical de actitud de los pediatras que permita la universalización de la espirometría como una prueba rutinaria de diagnóstico y seguimiento del paciente asmático en AP^(53,54).

En conclusión, el conocimiento de las características clínico-epidemiológicas de los pacientes asmáticos controlados en AP permitirá mejorar el manejo de esta enfermedad, conocer mejor su impacto real, así como su tendencia futura y gravedad. Nuestro estudio confirma la existencia de una prevalencia alta de asma bronquial por diagnóstico médico de forma similar a las encontradas en la Cornisa Cantábrica. La prevalencia de asma activo que es alrededor del 70% de los asmáticos es una cifra elevada y que aunque concordante con otros estudios hace necesario un seguimiento más estrecho de estos pacientes. La informatización de las consultas y la disponibilidad creciente de métodos de diagnóstico alergológico y de función pulmonar aumentará el número de estudios basados en la historia clínica del paciente asmático en el nivel asistencial primario.

BIBLIOGRAFÍA

1. Van den Akker-van Marle ME, Bruil J, Detmar SB. Evaluation of cost of disease: Assessing the burden to society of asthma in children in the European Union. *Allergy* 2005; 60: 140-9.
2. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative For Asthma. National Institutes of Health. National Heart, Lung, and Blood Institute. Revised 2007. [Consultado 1/11/08]. Disponible en: <http://www.ginasthma.com>.
3. Callén Bleuca M, Alústiza Martínez E, Solórzano Sánchez C, Aizpuru Galdeano P, Mancisidor Aguinalde L, Iglesias Casas P, et al. Prevalencia y factores de riesgo de asma en Guipúzcoa. Estudio multicéntrico caso-control. *An Esp Pediat* 1995; 43: 347-50.
4. Díaz Vazquez CA, Carvajal Urueña I, Domínguez Aurrecoechea B, García Noriega M, García Adaro M, Fernández Frances M et al. Grupo Regional de Trabajo sobre el Asma infantil en Atención Primaria de Asturias. Prevalencia de asma diagnosticado en la población infantil en Asturias. *An Esp Pediatr* 1999; 51: 479-84
5. Morell Bernabé JJ, Cuervo Valdés JJ. Estudio de situación del asma pediátrico en Extremadura. Prevalencia de asma diagnosticado. *Foro pediátrico 2002* [consultado el 01-11-2008]. Disponible en: <http://www.spapex.org/pdf/asmaprev.pdf>.
6. Just-Riera M, Galeano-Amado E. Estudi de Prevalen?a d'asma infantil. *Pediatr Catalana* 2004; 64: 167-70
7. Palomeras Vilches A, Ferrer Pla R, Vila Pablos C, Buñuel Alvarez JC, Cerezo Jiménez A, Díez García S. Prevalencia de asma por diagnóstico médico en un centro de Atención Primaria y factores pronósticos de la utilización de los servicios de urgencia hospitalarios. *Revista Pediatría de Atención Primaria* 2008; 37: 67-80.
8. García-Marcos L, Blanco Quirós A, García Hernández G, Guillén-Grima F, González Díaz C, Carvajal Ureña I, et al. Stabilization of asthma prevalence among adolescents and increase among schoolchildren (ISAAC phases I and III) in Spain. *Allergy* 2004; 59: 1301-7.
9. Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, et al and the ISAAC Phase three Study Group. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 2006; 368: 733-43.
10. Carvajal Ureña I, García Marcos L, Busquet Monge R, Morales Suarez-Varela M, García de Andoin N, Batlles Garrido J, et al. Variaciones geográficas en la prevalencia de síntomas de asma en los niños y adolescentes españoles. *International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) fase III España*. *Arch Bronconeumol* 2005; 41: 659-66.
11. López-Silvarrey Varela A, González Barcala FJ, Paz Esquete JJ, Pérez Castro TR, Valdés Cuadrado L, Castro Iglesias A. Prevalencia de síntomas de asma y rinitis en la población de A Coruña. *An Pediatr (Barc)* 2007; 66: 146-53.
12. Bercedo Sanz A, Redondo Figuero C, Lastra Martínez L, Gómez Serrano M, Mora González E, Pacheco Cumani M, et al. Prevalencia de asma bronquial, rinitis alérgica y dermatitis atópica en adolescentes de 13-14 años de Cantabria. *Bol Pediatr*. 2004; 44: 9-19.
13. Oñate Vergara E, Pérez-Yarza EG, Emparanza Knörr JI, Figueroa de la Paz A, Sardón Prado O, Sota Busselo I, et al. Prevalencia actual de asma en escolares en San Sebastián. *An Pediatr (Barc)* 2006; 64: 224-8.
14. Román Piñana JM, Osona Rodríguez de Torres B, Figuerola Mulet J. Prevalencia actual de asma en Mallorca. Utilidad de la prueba

- de hiperreactividad bronquial y un cuestionario asociado. *An Pediatr (Barc)* 2006; 64: 229-34.
15. Bercedo Sanz A, Gómez Serrano M, Redondo Figuero C, Martínez Herrera B, Rollán Rollán A. Guía clínica de manejo del asma bronquial en niños y adolescentes de Cantabria en atención primaria. Servicio Cántabro de Salud; 2006.
 16. Grupo de trabajo para el Consenso sobre el Tratamiento del Asma Infantil: García-Marcos L (Coordinador), Castillo JA, De Benito J, Escribano A, Fernández M, García de la Rubia S, et al. Consenso sobre el tratamiento del asma en Pediatría. *An Pediatr (Barc)* 2007; 67: 253-73.
 17. Montojo J, Rubio L. Comparación de phadiatop y pruebas cutáneas en 130 pacientes con sospecha de rinitis alérgica. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2003; 54: 540-6.
 18. Castillo Laita JA, Torregrosa Bertet MJ y Grupo de Vías Respiratorias. Protocolo de diagnóstico de asma. El pediatra de Atención Primaria y el diagnóstico de asma. Protocolo del GVR (publicación P-GVR-1). [Consultado 01/11/08]. Disponible en: <http://www.aepap.org/gvr/protocolos.htm>
 19. Jiménez Cortés A, Mora Gandarillas I y Grupo de Vías Respiratorias. Protocolo de identificación de la alergia. El pediatra de Atención Primaria y la Identificación de la alergia. Protocolo del GVR (publicación P-GVR-3). [Consultado 01/11/08]. Disponible en: <http://www.aepap.org/gvr/protocolos.htm>
 20. Planes Regionales de Asma Bronquial en España. [Consultado 01/11/08]. Disponible en http://www.respirar.org/index_respirar.htm
 21. Castro-Rodríguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martínez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent Wheezing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1403-6.
 22. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Bacharier LB, Boehmer SJ, Krawiec M et al. Atopic characteristics of children with recurrent wheezing at high risk for the development of childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 1282-7.
 23. Meana A, Moreno M, Muruzabal C, Tamargo I, Fernández-Tejada E. Asma infantil en una zona de salud: población afecta y características de la misma. *Atención Primaria* 1993; 12: 36-40
 24. Encuesta de Salud en Cantabria 2007. Instituto Cántabro de Estadística (ICANE). [Consultado 01/11/08]. Disponible en: <http://www.icane.es>
 25. Eichenfield LF, Hanifin JM, Beck LA, Lemanske RF, Sampson HA, Weiss ST, et al. Atopic dermatitis and asthma: parallels in the evolution of treatment. *Pediatrics* 2003; 111: 608-16.
 26. Fernández-Mayoralas M, Martín-Caballero JM, García-Marcos Álvarez L. Asociación entre dermatitis atópica, rinitis alérgica y asma en escolares de 13-14 años. *An Pediatr (Barc)* 2004; 60: 236-42.
 27. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008. *Allergy* 2008; 63(Suppl.86): 8-160.
 28. Tornador-Gaya E, Tosca-Segura R, Arnedo-Peña A, Puig-Barberá J, Bellido JB, Pac-Sa MR, et al. Incidencia de rinitis alérgica en escolares entre 1994 y 2002 en Castellón según el estudio ISAAC. *An Pediatr (Barc)* 2007; 66: 154-8
 29. Maurer M, Zuberbier T. Undertreatment of rhinitis symptoms in Europe: findings from a cross-sectional questionnaire survey. *Allergy* 2007; 62: 1057-63.
 30. Sigurs N, Gustaffsson PM, Bjarnason R, Lundberg F, Schmidt S, Sigurbergsson F, et al Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy and asthma and allergy at age 13. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 137-41.
 31. Pérez Frías J. Virus Respiratorio Sincitial y asma. En: González Pérez-Yarza E editor. Diferentes niños, diferentes necesidades. Virus respiratorios y asma. Grupo 2 Comunicación Médica Ed, 2007; 41-52.
 32. Al-Shawwa B, Al-Huniti N, Abu-Hasan M. Respiratory syncytial virus bronchiolitis and risk of subsequent wheezing: a matter of severity. *Pediatr Asthma Allergy Immunol.* 2006; 19: 26-30.
 33. Bacharier LB, Boner A, Carlsen KH, Eigenmann PA, Frischer T, Götz M, et al. The European Pediatric Asthma Group. "Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report". *Allergy* 2008; 63: 5-34.
 34. Equipo Respirar. Colegios saludables para niños con asma. [Consultado 01/11/08]. Disponible en: http://www.respirar.org/portalespadres/colegios_saludables.htm
 35. Johnston NW, Johnston SL, Norman GR, Dai J, Sears MR. The September epidemic of asthma hospitalization: School children as disease vectors. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 557-62
 36. Johnston NW, Johnston SL, Duncan JM, Greene JM, Kebabdzic T, Keith PK, et al. The September epidemic of asthma exacerbations in children: A search for etiology. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 132-8
 37. Baker KM, Brand DA, Hen J. Classifying asthma: disagreement among specialists. *Chest* 2003; 124: 2156-63
 38. Díaz Vazquez CA, Rodríguez García J, Sánchez Iglesias G Perfil de sensibilización a neumoaérgenos en niños con asma y rinoconjuntivitis en una zona de salud de Asturias. *Bol Pediatr* 2003; 43: 3-12.
 39. Subiza J. Pólenes alérgicos en España. *Alergol immunopathol* 2004; 32: 121-4
 40. Moral L, Roig M, Garde J, Alós A, Toral T and Fuentes MJ. Allergen sensitization in children with asthma and rhinitis: marked variations related to age and microgeographical factors. *Alergol et Immunopathol* 2008; 36: 128-33
 41. Fuertes Fernández-Espinar J, Meriz Rubio J, Pardos Martínez C, López Cortés V, Ricarte Díez JI, González Pérez-Yarza E. Prevalencia actual de asma, alergia e hiperrespuesta bronquial en niños de 6 a 8 años. *An Esp Pediatr.* 2001; 54: 18-26.
 42. DibeK Misirlioglu E, Reha Cengizlier M. Skin prick test results of child patients diagnosed as bronchial asthma. *Alergol Immunopathol (Madr)* 2007; 35: 21-24
 43. Arbes SJ, Gergen PJ, Vaughn B and Zeldin DC. Asthma cases attributable to atopy : results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 1139-45.
 44. Oddy WH, Holt PG, Sly PD, Read AW, Landau LI, Stanley FJ, et al. Association between breast-feeding and asthma in 6 year old children: findings of a prospective birth cohort study. *BMJ* 1999; 319: 815-9.

45. Gdalevich M, Mimouni D, Mimouni M. Breast-feeding and the risk of bronchial asthma in childhood: a systematic review with meta-analysis of prospective studies. *J Pediatr* 2001; 139: 261-6.
46. Sears MR, Greene JM, Willan AR, Taylor DR, Flannery EM, Cowan JO, Herbison GP, Poulton R. Long-term relation between breastfeeding and development of atopy and asthma in children and young adults: a longitudinal study. *Lancet* 2002; 360: 901-7.
47. Siltanen M, Kajosaari M, Poussa T, Saarinen KM, Savilahti E. A dual long-term effect of breastfeeding on atopy in relation to heredity in children at 4 years of age. *Allergy* 2003; 58: 524-30.
48. Pesonen M, Kallio MJ, Ranki A and Siimes MA. Prolonged exclusive breastfeeding is associated with increased atopic dermatitis: a prospective follow-up study of unselected healthy newborns from birth to age 20 years. *Clin Exp Allergy* 2006; 36: 1011-18.
49. Miharshani S, Ampon R, Webb K, Almqvist C, Kemp AS, Hector D et al for the CAPS Team. The association between infant feeding practices and subsequent atopy among children with a family history of asthma. *Clin Exp Allergy* 2008;36: 90-100.
50. Karino S, Okuda T, Uehara Y and Toyo-oka T. Breastfeeding and prevalence of allergic diseases in Japanese university students. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 101: 153-9.
51. Organización Mundial de Alergia. Programa GLORIA. [Consultado 1/11/08]. Disponible en: <http://www.worldallergy.org/educational-programs/index.htm>
52. Duran-Tauleria E, Vignati G, Guedan MJ, Petersson CJ. The utility of specific immunoglobulin E measurements in primary care. *Allergy* 2004; 59(Suppl 78): 35-41.
53. García Benito C, García Río F. ¿Qué podemos hacer ante la escasa implantación de la espirometría en atención primaria? *Aten Primaria* 2004; 33: 261-6.
54. Lora Espinosa A. Asistencia al niño y adolescente con asma en atención primaria. Situación actual y propuestas de mejora. *An Pediatr (Barc)* 2003; 58: 449-55.

Original

Uso del Cuestionario de Capacidades y Dificultades (SDQ) como instrumento de cribado de trastornos psiquiátricos en la consulta de pediatría de Atención Primaria

D. MATA ZUBILLAGA¹, Á. SUÁREZ RODRÍGUEZ², C. TORRES HINOJAL³, A. CARRO SERRANO⁴, E. ORTEGA GARCÍA⁵

¹Servicio de Pediatría y Neonatología. Complejo Asistencial de León; ²C.S. La Palomera, León; ³C.S. La Rondilla, Valladolid; ⁴C.S. Eras de Renuera, León; ⁵Unidad de Psiquiatría Infantojuvenil, Hospital de León.

RESUMEN

Los trastornos de salud mental afectan a una parte importante de la población infantil. No son motivos habituales de consulta aún cuando están presentes, y el comportamiento de los pacientes es difícil de valorar dentro de su contexto sociocultural y evolutivo.

Se diseñó un estudio con el fin de valorar la aplicabilidad del cuestionario SDQ como instrumento de cribado de trastornos de salud mental en una consulta de pediatría de atención primaria. Se incluyeron 108 niños pertenecientes a tres consultas distintas de la misma área sanitaria, entre los que se cumplimentó el cuestionario y se recogió información acerca de factores de riesgo. Quedaron excluidos del estudio los pacientes con diagnóstico psiquiátrico previo y/o que consultarán por este motivo. Del total de niños encuestados, 10 presentaron resultado alterado en el test (9,3%) y 9 fueron enviados para valoración al servicio de Psiquiatría Infantojuvenil. Presentaban factores de riesgo 3 pacientes. Se diagnosticó de TDAH a 3 de ellos (2,8%), ninguno con dichos factores.

El cuestionario SDQ podría ser en la consulta de atención primaria un instrumento de cribado útil para sospechar trastornos mentales en la edad pediátrica y optimizar la derivación a las Unidades de Psiquiatría.

Palabras clave: Salud mental; Trastorno comportamiento; Cribado; Test SDQ.

ABSTRACT

Mental health disorders affect a significant portion of the child population. Diagnosis is complex because it is difficult to assess the behavior of patients appropriately in their social context and evolving.

We designed a study to assess the SDQ questionnaire as a screening tool for disorders of mental health in a pediatric primary care consultation. We included 108 children belonging to three different consultations, which included the questionnaire and collected information about risk factors. Of these, 10 had resulted altered, and 9 were sent for psychiatric assessment at the service of children and adolescents. Five patients had risk factors. ADHD is diagnosed in 3 of them, none of these with risk factors. None of the patients had been informed or consulted the pediatrician for changes in behavior.

The questionnaire SDQ represents a useful diagnostic tool in the consultation of pediatric primary care. The screening of patients conducted with the same result of great help in identifying mental disorders, facilitating the diagnosis by the psychiatrist.

Keywords: Mental health; Behavioral disorder; Screening; SDQ test.

Correspondencia: Dr. Daniel Mata Zubillaga. Servicio de pediatría y neonatología. Complejo asistencial de León. C/ Altos de Nava, s/n. 24010 León.

Correo electrónico: usisus@yahoo.es

© 2009 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León

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

INTRODUCCIÓN

Los trastornos de salud mental afectan hasta al 15% de la población infantil⁽¹⁾. El diagnóstico de estas enfermedades supone un reto. Es difícil establecer el límite del comportamiento normal en la edad pediátrica así como analizarlo dentro del contexto sociocultural de cada paciente. Asimismo, hay varios factores implicados en la etiología de estos trastornos, que interaccionan entre sí, y han de ser identificados para realizar un correcto abordaje diagnóstico y terapéutico. Se han desarrollado diversas escalas para la valoración de los pacientes, como las de Rutter⁽²⁾, Conners⁽³⁾, el Child Behavior Checklist (CBCL)⁽⁴⁾ o el Cuestionario de Capacidades y Dificultades (SDQ). En general, son cuestionarios largos y de interpretación laboriosa, por lo que no resultan muy adecuados para ser empleados de manera rutinaria.

La detección y atención tempranas de la patología psiquiátrica es fundamental en el tratamiento de estos niños, mejorando su pronóstico y disminuyendo su morbilidad. En la actualidad no existen herramientas estandarizadas para realizar un cribado adecuado.

Entre todas las escalas conocidas y validadas se ha elegido para realizar el presente estudio el cuestionario SDQ (www.sdqinfo.com) como instrumento para acercarnos a un mejor conocimiento de la conducta en el niño y sus alteraciones.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se diseñó un estudio observacional, descriptivo y prospectivo que incluyó a niños en edad escolar (4-14 años), elegidos sucesivamente y al azar entre los que acudían para su revisión habitual. Los pacientes correspondían a tres centros de salud distintos en el Área Sanitaria de León. Se excluyeron aquellos niños con antecedentes psiquiátricos y/o que consultaban expresamente por este tipo de alteraciones, realizándose así un cribado exclusivamente entre la población sana.

Se entregó el cuestionario (Tabla I) al padre, madre o tutor legal del niño para que lo cumplimentara. El momento elegido para ello fue cuando el paciente acudiera a una revisión de niño sano, al término de la consulta, tras haber sido informado del objetivo del estudio y haber obtenido su consentimiento informado. La cumplimentación por parte del médico y el análisis del resultado fueron llevados a cabo siempre por la misma persona en cada Centro de Salud.

Asimismo se recogieron datos sobre antecedentes de riesgo: patología psiquiátrica en algún familiar de primer grado o diversas situaciones de disgregación familiar.

TABLA I. ITEMS DEL CUESTIONARIO DE CAPACIDADES Y DIFICULTADES (SDQ).

1. Tiene en cuenta los sentimientos de otras personas.
2. Es inquieto/a, hiperactivo/a, no puede permanecer quieto/a por mucho tiempo.
3. Se queja con frecuencia de dolores de cabeza, de estómago, o de nauseas.
4. Comparte frecuentemente con otros niños/as chucherías, juguetes, lápices.
5. Frecuentemente tiene rabietas o mal genio.
6. Es más bien solitario/a y tiende a jugar solo/a.
7. Por lo general es obediente, suele hacer lo que le piden los adultos.
8. Tiene muchas preocupaciones, a menudo parece inquieto o preocupado/a.
9. Ofrece ayuda cuando alguien resulta herido, disgustado o enfermo.
10. Está continuamente moviéndose y es revoltoso/a.
11. Tiene por lo menos un/a buen/a amigo/a.
12. Pelea con frecuencia con otros niños/as o se meten con ellos/ellas.
13. Se siente a menudo infeliz, desanimado o lloroso/a.
14. Por lo general cae bien a los otros niños/as.
15. Se distrae con facilidad, su concentración tiende a dispersarse.
16. Es nervioso/a o dependiente ante nuevas situaciones, fácilmente pierde la confianza en si mismo/a.
17. Trata bien a los niños/as más pequeños/as.
18. A menudo miente y engaña.
19. Los otros niños se meten con él/ella o se burlan de él/ella.
20. A menudo se ofrece para ayudar (a padres, maestros, otros niños).
21. Piensa las cosas antes de hacerlas.
22. Roba cosas en casa, en la escuela o en otros sitios.
23. Se lleva mejor con adultos que con otros niños/as.
24. Tiene muchos miedos, se asusta fácilmente.
25. Termina lo que empieza, tiene buena concentración.

Los pacientes con una puntuación total en el test considerada anormal fueron derivados a la Unidad de Psiquiatría Infantojuvenil del Complejo Asistencial de León para nueva valoración.

RESULTADOS

Se estudiaron un total de 108 pacientes. De ellos 56 fueron varones (52%) y 52 mujeres (48%). La edad media fue de 8 años y 8 meses, siendo de 9 años entre los varones y 8 años y 6 meses entre las mujeres.

El resultado del test SDQ fue normal en 98 niños (90,7%) y se obtuvo resultado dudoso o alterado en 10 pacientes (9,3%).

Entre dichos pacientes, 3 presentaban antecedentes de riesgo, 2 de ellos por ambiente de disgregación familiar y otro por ser hijo adoptado. Los otros 5 no referían ningún factor de riesgo.

De estos 10 pacientes, 9 fueron enviados a la unidad Unidad de Psiquiatría Infantojuvenil para ser nuevamente valorados (8,3%), 5 varones y 4 mujeres. En 6 de los 9 niños valorados se atribuyó las alteraciones en el test a trastornos menores de conducta que no precisaron tratamiento ni seguimiento. Los otros 3 niños (2,8%), que tenían una edad media de 8 años y 4 meses, fueron diagnosticados de trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), no presentando ninguno de ellos antecedentes de riesgo.

Los resultados se esquematizan en la figura 1.

DISCUSIÓN

Diseñado por Robert Goodman en el Instituto de Psiquiatría de Londres⁽⁵⁻⁷⁾ y validado en varias ocasiones⁽⁸⁻¹¹⁾, el SDQ ha sido confirmado como un excelente recurso para realizar el cribado de trastornos de salud mental en la población infantil. En la población estudiada en el presente estudio se ha demostrado su aplicabilidad en la consulta de Pediatría de Atención Primaria de nuestro entorno. El interrogatorio realizado acerca de los antecedentes de los niños, así como los resultados en relación al mismo, demuestran que el test es más útil si se emplea en toda la población infantil, y no debe reservarse para aquellos pacientes en situación de riesgo.

Se trata de un test de fácil manejo, compuesto por 25 ítems, agrupados en 5 grupos según hagan referencia a síntomas emocionales, problemas de conducta, hiperactividad, problemas con compañeros y conducta positiva de socialización. Cada ítem es puntuado con 0, 1 ó 2 puntos según la respuesta "absolutamente cierto", "un tanto cierto" o "no es cierto". La puntuación se invierte en aquellos ítems cuya presencia indican características positivas. La suma de los puntos da una cifra. En nuestro estudio se consideró resultado alterado por encima de 16 puntos y dudoso entre 13 y 16 puntos. Dicho punto de corte es variable según quién cubra el cuestionario⁽¹²⁾. Los pacientes con resultados por encima del punto de corte deben ser evaluados más estrictamente por el mayor riesgo de alguna alteración en salud mental. El número de pacientes con alteraciones en salud mental dentro de la población estudiada es inferior al esperado según lo descrito en la literatura. No obstante se encuentra subestimado ya que se excluyeron del estudio los niños diagnosticados previamente o con una sospecha clínica.

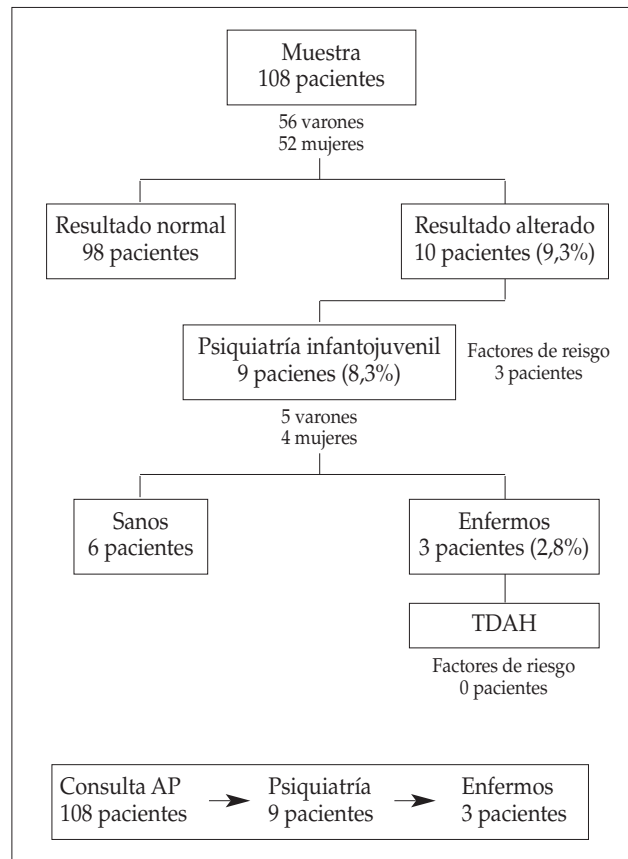


Figura 1. Resultados del cribado realizado en el presente estudio.

El trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDHA) es el único trastorno detectado en la población evaluada por nosotros. Afecta a un 5% de la población infantil⁽¹³⁾, siendo el trastorno de salud mental más frecuente.

La utilización del SDQ dentro del programa de atención al niño sano puede ayudar en una tarea difícil como es la detección precoz de una patología no bien conocida pero de gran trascendencia en el desarrollo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Caraveo-Anduaga JJ. Validez del cuestionario breve de tamizaje y diagnóstico (CBTD) para niños y adolescentes en escenarios clínicos. *Salud Mental* 2007; 30: 42-9.
2. Rutter M, Cox A, Tupling C, Berger M y Yule W. Attainment and adjustment in two geographical areas: 1. Prevalence of psychiatric disorder. *Brit J Psychiatry* 1975; 126: 493-509.
3. Conners CK. Symptom patterns in hyperkinetic, neurotic and normal children. *Child Development* 1970, 41: 667-82.

4. Achenbach TM y Edelbrock C: Manual for the Child Behavior Checklist and Revised Child Behavior Profile. University of Vermont, Burlington, 1983.
5. Goodman R. The Strengths and Difficulties Questionnaire: A Research Note. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 1997; 38: 581-6.
6. Goodman R, Meltzer H, Bailey V. The Strengths and Difficulties Questionnaire: A pilot study on the validity of the self-report version. *European Child and Adolescent Psychiatry* 1998; 7: 125-30.
7. Goodman R. The extended version of the Strengths and Difficulties Questionnaire as a guide to child psychiatric caseness and consequent burden. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 1999; 40: 791-801.
8. Goodman R, Scott. Comparing the Strengths and Difficulties Questionnaire and the Child Behavior Checklist: Is small beautiful? *Journal of Abnormal Child Psychology* 1999; 27: 17-24.
9. Goodman R, Renfrew D, Mullick M. Predicting type of psychiatric disorder from Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ) scores in child mental health clinics in London and Dhaka. *European Child and Adolescent Psychiatry* 2000; 9: 129-34.
10. Goodman R, Ford T, Simmons H, Gatward R, Meltzer H. Using the Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ) to screen for child psychiatric disorders in a community sample. *British Journal of Psychiatry* 2000; 177: 534-9.
11. Goodman R. Psychometric properties of the Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ). *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2000; 40: 1337-45.
12. Rodríguez Hernández PJ. Trastornos psiquiátricos infantiles de etiología neurobiológica y su despistaje en atención primaria. *BSCP Can Ped* 2006; 30: 9-18.
13. Cardo Jalóna E y Servera Barceló M. Trastorno por déficit de atención con hiperactividad. Una visión global. *An Pediatr (Barc)* 2003; 59: 225-8.

Caso clínico

Coagulopatía como presentación inicial de un déficit de alfa 1 antitripsina

C. LOBETE PRIETO, J. MAYORDOMO, S. JIMÉNEZ TREVIÑO, J.J. DÍAZ MARTÍN, C. BOUSOÑO GARCÍA, E. RAMOS POLO

Departamento de Pediatría. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo.

RESUMEN

El déficit de alfa-1 antitripsina es una enfermedad genética causada por la alteración del gen de un inhibidor de la proteasa de los neutrófilos localizado en el cromosoma 14. Su expresividad clínica es variable: hepatitis colestásica neonatal, ictericia, hipertransaminasemia o incluso cirrosis juvenil. El diagnóstico de sospecha se basa en la detección de niveles disminuidos de alfa-1 antitripsina y se confirma mediante fenotipificación de la proteína (electroforesis) y estudio genético.

Presentamos el caso de un lactante de mes y medio que presentó un gran hematoma en la zona de punción de una vacuna. La analítica demostró una alteración de la coagulación asociado a un patrón de hepatitis colestásica. Los niveles de alfa-1 antitripsina fueron de 54 mg/dl y un fenotipo Pi tipo SZ. Se trató con factor VII activado recombinante, suplementos de vitaminas liposolubles y ácido ursodesoxicólico con buena evolución.

La ictericia neonatal puede ser signo de colestasis por lo que debe determinarse la bilirrubina total y conjugada en todo neonato con ictericia persistente.

Palabras clave: Coagulopatía; Déficit de alfa 1 antitripsina; Hígado; Colestasis; Déficit de vitamina K; Niños.

ABSTRACT

Alpha-1 antitrypsin is an inhibitor of the protease of the neutrophils. Alpha-1 antitrypsin deficiency is a genetic dis-

order caused by the alteration of the gene in chromosome 14 which codifies this protein. Clinical manifestations may vary: neonatal cholestatic hepatitis, jaundice, hypertransaminasemia or even childhood cirrhosis. Diagnosis is based on alpha-1 antitrypsin levels and it is confirmed by the phenotype of the protein (electrophoresis) and genetic study.

We describe the case of a six weeks old infant seen in our emergency department due to a haematoma surrounding a vaccine puncture point. Blood analysis revealed a coagulopathy associated to cholestatic hepatitis. The levels of alpha-1 antitrypsin were 54 mg/dl and the phenotype was Pi SZ. He was treated with recombinant factor VIIa, fat soluble vitamins and ursodeoxicolic acid, with a good evolution.

Neonatal jaundice may indicate cholestasis, so in a newborn with persistent jaundice a measurement of the serum total and conjugated bilirubin is mandatory.

Keywords: Coagulopathy; Alpha 1-Antitrypsin deficiency; Liver; Cholestasis; Vitamin K deficiency; Children.

INTRODUCCIÓN

El déficit de alfa-1 antitripsina (AAT) es una enfermedad genética causada por la alteración en el cromosoma 14 del gen de un inhibidor de la proteasa de los neutrófilos⁽¹⁾. La expresividad clínica es variable: hepatitis colestásica neonatal, ictericia, hipertransaminasemia o incluso cirrosis juvenil. La afectación pulmonar (enfisema panacinar)

Correspondencia: Dr. Carlos Lobete Prieto. C/ Joaquín Villa Cañal 3 3º I. 33006 Oviedo
Correo electrónico: carloslobete@hotmail.com

© 2009 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León
Éste es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-No Comercial de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.



Figura 1. Gran hematoma en muslo derecho.

aparece en la vida adulta⁽²⁾. El diagnóstico de sospecha se basa en la detección de niveles disminuidos de AAT y se confirma mediante fenotipificación de la proteína (electroforesis) y estudio genético. El único tratamiento curativo si existe afectación hepática grave es el trasplante hepático⁽³⁾.

CASO CLÍNICO

Lactante de un mes y medio que consulta por "reacción vacunal" exagerada en muslo derecho un día después de recibir la 2ª dosis de la vacunación anti-hepatitis B. Entre los antecedentes, destacable únicamente lactancia materna exclusiva y discreto tinte icterico mantenido desde los primeros días de vida, interpretado como síndrome de Arias. Primer hijo de padres sanos, no consanguíneos.

A la exploración destaca hematoma en torno a zona de punción en muslo derecho, muy aumentado de tamaño con respecto a muslo contralateral (Figs. 1 y 2). Tinte icterico, con hígado palpable 2 cm bajo reborde costal. Resto de la exploración física dentro de la normalidad.

En la analítica realizada al ingreso destaca una Hb de 8,3 g/dL, patrón colestásico (AST 101 U/L, ALT 83 U/L, GGT 67 U/L, bilirrubina total 10,85 mg/dL; bilirrubina directa 6,08 mg/dL) y marcado alargamiento de los tiempos de protrombina y de tromboplastina parcial activado (147 y 289



Figura 2. Hematoma en muslo derecho con punto de inyección de la vacuna en su centro.

segundos respectivamente). Se administran vitamina K y factor VII activado recombinante, con rápida normalización del estudio de coagulación. Además se añade ácido ursodesoxicólico y vitaminas liposolubles como tratamiento crónico.

Con el diagnóstico de coagulopatía por déficit de vitamina K se realiza estudio de hepatopatía, en el que se demuestra unos niveles de AAT de 54 mg/dL. El estudio electroforético del niño y ambos progenitores confirma la sospecha de déficit de AAT, resultando tanto padre como hijo un fenotipo Pi tipo SZ y la madre tipo MS. La biopsia hepática revela la presencia de colestasis moderada y marcada transformación gigante-celular sin glóbulos amilasa PAS positivos.

Es controlado actualmente de forma ambulatoria presentando una absoluta ausencia de síntomas y normalidad en las pruebas de función hepática.

DISCUSIÓN

El déficit de AAT es una enfermedad genética autosómica codominante por alteración en el segmento cromosómico 14q 31-32.3⁽¹⁾. La función de la AAT es proteger del daño pulmonar alveolar al ser el principal inhibidor de la proteasa de los neutrófilos que son reclutados en el pulmón durante infecciones o procesos inflamatorios, por lo que su déficit predispone al desarrollo de enfisema panacinar en la vida adulta. La clínica hepática se debe al acumulo de la AAT anormal polimerizada en el retículo endoplásmico del hepatocito y en el epitelio biliar aunque parece necesario un factor desencadenante aún por identificar^(4,5). Existen otros fenotipos que se caracterizan por unos niveles séricos bajos

de AAT debido a una deficiente síntesis, en los cuales no aparece daño hepático⁽⁶⁾. M es el alelo normal y S es la mutación más frecuente en España pero produce menos patología al secretarse en mayor cantidad con el consecuente menor acumulo hepático. Z es la mutación responsable de más del 95% de los casos de afectación hepática y pulmonar asociada a déficit de AAT. La frecuencia del alelo Z en España se estima en torno a 17 por cada mil y la del alelo S en torno a 104 por cada mil⁽⁷⁾.

Durante la infancia la clínica puede consistir en hepatitis colestásica neonatal, ictericia aislada en lactantes, hipertransaminasemia infantil o juvenil e incluso cirrosis (hasta en un 10% de los casos)⁽⁸⁾.

La clínica y su gravedad dependen fundamentalmente del fenotipo. Los individuos PiZZ son los de peor pronóstico con mayor y más precoz afectación hepática y pulmonar. En los individuos PiSZ como nuestro paciente la afectación hepática no es frecuente, si aparece lo hace en la época neonatal y tiene un excelente pronóstico a partir del año de vida⁽²⁾.

La enfermedad hemorrágica asociada al déficit de AAT aparece en los casos con colestasis, asociada con frecuencia a alimentación exclusiva con lactancia materna, sumándose un déficit en la absorción de las vitaminas liposolubles a la menor cantidad de vitamina K presente en la leche materna. A pesar del daño hepático los niveles de factores de coagulación dependientes de vitamina K (II, VII, IX y X) mejoran rápidamente con la simple administración de vitamina K intramuscular⁽⁴⁾. En nuestro paciente se administró factor VIIa recombinante ante el riesgo hemorrágico agudo en un lactante de tan corta edad.

La ictericia neonatal puede ser un signo de colestasis por lo que en cualquier lactante con ictericia persistente a las 2-4 semanas de vida debe determinarse la bilirrubina sérica total y conjugada^(9,10). Si existe hiperbilirrubinemia directa debe considerarse patológica e investigarse su etiología, puesto que patologías como la atresia de vías biliares se

benefician de una cirugía precoz (menos de 60 días de vida) y es necesario asegurar el crecimiento y el desarrollo en una etapa tan importante de los mismos mediante intervenciones nutricionales: dieta hipercalórica con mayor contenido en triglicéridos de cadena media y vitaminas liposolubles. El ácido ursodesoxicólico mejora los parámetros bioquímicos de colestasis y su clínica⁽¹⁰⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lai EC, Kao FT, Law ML, Woo SL. Assignment of the alpha 1-antitrypsin gene and a sequence-related gene to human chromosome 14 by molecular hybridization. *Am J Hum Genet* 1983; 35: 385-92.
2. Marcus N, Teckman JH, Perlmutter DH. Alpha1-antitrypsin deficiency: from genotype to childhood disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998; 27: 65-74.
3. Perlmutter DH. Alpha-1-antitrypsin deficiency: diagnosis and treatment. *Clin Liver Dis* 2004; 8: 839-ix.
4. Primhak RA, Tanner MS. Alpha-1 antitrypsin deficiency. *Arch Dis Child* 2001; 85: 2-5.
5. Massi G. Pathogenesis and pathology of liver disease associated with alpha 1-antitrypsin deficiency. *Chest* 1996; 110: 251S-5S.
6. Lang T, Muhlbauer M, Strobelt M, Weidinger S, Hadom HB. Alpha-1-antitrypsin deficiency in children: liver disease is not reflected by low serum levels of alpha-1-antitrypsin - a study on 48 pediatric patients. *Eur J Med Res* 2005; 10: 509-14.
7. Blanco I, Fernandez-Bustillo E, de Serres FJ, Alkassam D, Rodriguez MC. Pi*S and Pi*Z alpha 1-antitrypsin deficiency: estimated prevalence and number of deficient subjects in Spain. *Med Clin (Barc)* 2004; 123: 761-5.
8. Stoller JK. Clinical features and natural history of severe alpha 1-antitrypsin deficiency. Roger S. Mitchell Lecture. *Chest* 1997; 111: 123S-8S.
9. Pashankar D, Schreiber RA. Neonatal cholestasis: a red alert for the jaundiced newborn. *Can J Gastroenterol* 2000; 14 : 67D-72D.
10. McKiernan PJ. Neonatal cholestasis. *Semin Neonatol* 2002; 7: 153-65.

Caso clínico

Arco aórtico derecho asociado a arteria subclavia izquierda aberrante y divertículo de Kommerell

C. RODRÍGUEZ FERNÁNDEZ, R. ÁLVAREZ RAMOS, L.J. FERRERO DE LA MANO, S. LAPEÑA LÓPEZ DE ARMENTÍA, R. MORALES SÁNCHEZ

Servicio de Pediatría. Complejo Asistencial de León.

RESUMEN

Los anillos vasculares representan menos del 1% de todas las malformaciones congénitas cardiovasculares y solamente entre un 1-2% de niños con otro tipo de malformaciones cardíacas tendrá asociado un anillo vascular. A pesar de su rareza su conocimiento resulta de gran interés ya que pueden ser causa de síntomas digestivos o respiratorios de repetición rebeldes a tratamientos convencionales. Presentamos dos nuevos casos de arco aórtico derecho asociado a arteria subclavia izquierda aberrante originada del divertículo de Kommerell, una de las variantes más infrecuentes de anillo vascular cuyas peculiaridades anatómicas y clínicas dotan de especial de interés a este tipo de malformación vascular.

Palabras clave: Síndrome del arco aórtico; Arteria subclavia aberrante; Defectos del septum interventricular.

ABSTRACT

The vascular rings represent less than 1% of all congenital cardiovascular malformations and only between 1% and 2% of children with another type of cardiac malformation will have an associated vascular ring. In spite of its rareness, knowledge about it is very interesting since they may be the cause of recurrent digestive or respiratory symptoms associated to aberrant left subclavian artery that are resistant to conventional treatments. We present two new cases of right aortic arch associated to left aberrant artery arising from

Kommerell's diverticulum, one of the rarest variants of vascular ring whose anatomic and clinical characteristics give special interest to this type of vascular malformation.

Key words: Aortic arch syndrome; Aberrant subclavian artery; Interventricular septum defects.

INTRODUCCIÓN

Durante el desarrollo embrionario tiene lugar la formación de un sistema vascular constituido por seis pares de arcos aórticos cuya disposición simétrica variará considerablemente.

En condiciones normales el cuarto arco aórtico persiste en el lado izquierdo formando parte del cayado de la aorta, mientras que en el lado derecho regresa quedando como único vestigio la porción proximal del tronco braquiocefálico. Cuando este proceso tiene lugar de forma inversa, es decir, persiste el cuarto arco aórtico derecho, desapareciendo el izquierdo entre la arteria carótida común y la arteria subclavia izquierda, se constituye una variante anatómica conocida como arco aórtico derecho y arteria subclavia izquierda aberrante (ASIA)⁽¹⁾.

Existen tres tipos de arcos aórticos derechos descritos por Edwards⁽²⁾: tipo I con imagen en espejo de los vasos principales (59%); tipo II asociado a arteria subclavia aberrante (39,5%) y tipo III con arteria subclavia aislada (0,8%).

Dentro del tipo II lo más frecuente es la asociación con una arteria subclavia derecha anómala; sin embargo, la exis-

Correspondencia: Dra. Cristina Rodríguez Fernández. Servicio de Pediatría. Complejo Asistencial de León. Altos de Nava s/n. 24008 León.

Correo electrónico: cryss154@yahoo.es

© 2009 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. Esófagograma con impronta en la cara posterior del tercio superior esofágico que no impide el tránsito del contraste bariado.

tencia de un anillo vascular formado por un arco aórtico derecho y una ASIA se presenta en menos del 0,5% de la población, y solamente en el 0,1% cuando esta ASIA se origina del divertículo de Kommerell (DK)⁽³⁾. La asociación a otros defectos anatómicos es poco frecuente, descrita en solo un 10% de los casos⁽⁴⁾.

CASO CLÍNICO 1

Niña de 8 años residente en España desde hace un año, diagnosticada de comunicación interventricular (CIV) en su país de origen. Presenta ocasionalmente cuadros catarrales de repetición con participación bronquial sin respuesta aparente al tratamiento broncodilatador, ronquidos de predominio nocturno y disfonía. Exploración física: cianosis con el llanto, normocoloración en reposo. ACP: soplo protosistólico II-III/VI en 4º espacio intercostal izquierdo irradiado por borde esternal izquierdo. Pulsos periféricos normales. Radiografía de tórax: ensanchamiento mediastínico con estenosis traqueal y botón aórtico a la derecha. ECG: normal. Ecocardiografía-doppler: CIV membranosa restrictiva con cavidades y función ventricular normales. Esófagograma: compresión extrínseca en cara posterior del tercio superior esofágico (Fig. 1). TAC helicoidal con contraste: arco aórtico derecho con ASIA y DK. Situación actual: estable clínicamente pendiente de evolución para valorar indicación quirúrgica.

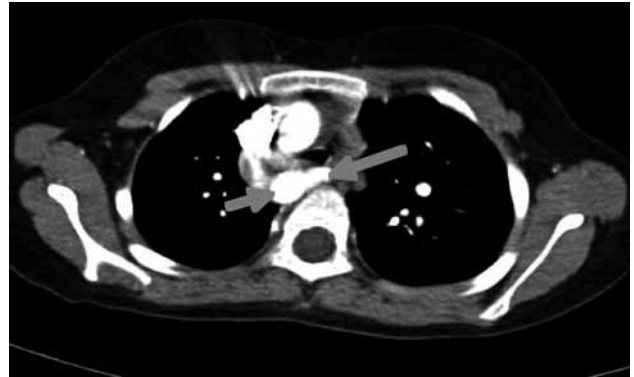


Figura 2. TAC helicoidal con contraste: se objetiva un arco aórtico en el lado derecho (flecha izquierda) con la desembocadura de la ASIA originada a partir de una dilatación aneurismática, el DK (flecha derecha).

CASO CLÍNICO 2

Niña de 7 años con cuadros catarrales de repetición acompañados de dificultad respiratoria y sibilancias sin respuesta a tratamiento broncodilatador convencional. Ingresada en varias ocasiones por atelectasias y neumonías de repetición en el lóbulo inferior derecho. Antecedentes personales: fórmula cromosómica 46 XX, t (4;16); retraso del desarrollo psicomotor leve y CIV perimembranosa. Exploración física: dismorfia craneofacial. ACP: soplo sistólico III/VI en 4º espacio intercostal izquierdo. Pulsos periféricos normales. Radiografía de tórax: botón aórtico y aorta descendente derechos. ECG: normal. Ecocardiografía-doppler: CIV perimembranosa restrictiva. Esófagograma: indentación en la pared posterior de tercio proximal del esófago. TAC helicoidal con contraste: arco aórtico derecho con ASIA y DK (Fig. 2). RMN torácica: atelectasia-condensación en lóbulo medio e inferior del pulmón derecho y región posteromedial del lóbulo inferior izquierdo. Arco aórtico derecho y ASIA. Evolución: estable clínicamente pendiente de valoración quirúrgica en hospital de referencia.

DISCUSIÓN

Los anillos vasculares representan menos del 1% de todas las malformaciones congénitas cardiovasculares y solamente entre un 1-2% de niños con otro tipo de malformaciones cardíacas tendrá asociado un anillo vascular⁽⁵⁾.

Aunque se desconocen las cifras exactas, se estima que un 0,1% de la población podría tener un arco aórtico derecho y en la mitad de los casos asociar una ASIA⁽⁶⁾ que nace

a nivel de la aorta descendente y recorre la cara posterior del esófago y tráquea pudiendo comprimirlos a ese nivel. Ocasionalmente la ASIA se origina a partir de una dilatación aneurismática, vestigio embrionario de la aorta dorsal, conocida como DK, que junto con un ligamento arterioso izquierdo cerraría este anillo vascular de presentación excepcional.

En nuestros pacientes concurren varios aspectos de especial interés: la edad de diagnóstico fue más tardía que los casos encontrados en algunas referencias bibliográficas^(7,8,9) probablemente debido a que este tipo de anillo es menos constrictivo que el doble arco aórtico y por ello presentan un curso más silente. Por otro lado, en ambos casos la radiografía de tórax fue la prueba diagnóstica inicial que identificó la existencia de un botón aórtico derecho. Nos llama la atención que ambos pacientes asocian un defecto de tabique tipo CIV, cuando en las referencias bibliográficas se describe su asociación a defectos cardiacos solamente en un 10%, si bien entendemos que nuestra muestra es escasa.

Creemos que el conocimiento de este tipo de anillos vasculares resulta de gran interés clínico ya que pueden ser causa de neumonías de repetición o el origen síntomas inespecíficos tales como disfagia, estridor o episodios recurrentes de broncoespasmo, síntomas por otro lado frecuentes durante la infancia⁽¹⁰⁾. Sin embargo su persistencia y/o ausencia de respuesta al tratamiento broncodilatador convencional deben alertar sobre su posible existencia, más aún sabiendo que en un porcentaje no desdeñable de casos puede evolucionar hacia la degeneración aneurismática del DK en edad adulta, con alto índice de ruptura y disección aórtica⁽¹¹⁾. La realización de una radiografía de tórax en ausencia de patología pulmonar puede constituir una buena prueba inicial para orientar el diagnóstico y el esofagograma con contraste baritado permitirá la confirmación de la compresión esofágica.

En las últimas décadas el diagnóstico definitivo se realiza a través de pruebas de imagen como el TAC o la RMN, recurriendo en pocas ocasiones a la aortografía⁽¹²⁾. La ecocardiografía es útil para descartar malformaciones cardiacas asociadas, sin embargo no constituye una prueba diagnóstica de elección inicial, ya que no permite discriminar con exactitud las relaciones de los vasos en el espacio retroaórtico.

El tratamiento definitivo es quirúrgico, debiendo realizarse de forma precoz ya que la compresión crónica de la vía aérea conlleva una significativa morbilidad y mortalidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sadler TW. Embriología especial. En: Sadler TW. Embriología Médica de Langman. Madrid: Panamericana, 1993. p.215-221.
2. Ciná CS, Arena GO, Bruin G, Clase CM. Kommerell's diverticulum and aneurysmal right sided aortic arch: a case report and review of the literature. *J Vasc Surg* 2000; 32: 1208-1214.
3. Morel V, Corbineau H, Lecoz A, Verhoye JP, Heautot JF Bassen R, et al. Two Cases of 'Asthma' Revealing a Diverticulum of Kommerell. *Respiration* 2002; 69: 456-460.
4. Achiron R, Rotstein Z, Heggesh J, Bronshtein M, Zimanda S, Lipitz S, et al. Anomalies of the fetal aortic arch: a novel sonographic approach to in-utero diagnosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 20: 553-557.
5. McLaren CA, Elliott MJ, Roebuck DJ. Vascular compression of the airway in children. *Paediatr Respir Rev* 2008; 9: 85-94.
6. Kussman BD, Geva T, McGowan FX. Cardiovascular causes of airway compression. *Paediatr Anaesth* 2004; 14: 60-74.
7. Rauch R, Rauch A, Koch A, Zink S, Kaulitz R, Girisch M et al. Laterality of the aortic arch and anomalies of the subclavian artery—reliable indicators for 22q11.2 deletion syndromes?. *Eur J Pediatr* 2004; 163: 642-645.
8. Rojas Gracia E, Conejo Muñoz L, Cuenca Peiró V, Maese Heredia R, Sadeck A, Ferreiro M, et al. Disfagia y estridor por arco aórtico derecho con divertículo de Kommerell. *An Pediatr (Barc)* 2004; 60: 288-289.
9. Vera de Pedro E, Martínez Ayúcar M, Marín Gonzalo A, Galdeano Miranda JM, Luis García. M. Anillos vasculares completos. *An Pediatr (Barc)* 2008; 69: 52-55.
10. Humphrey C, Duncan K, Fletcher S. Decade of experience with vascular rings at a single institution. *Pediatrics* 2006; 117: 903-908.
11. Fisher RG, Whigham CJ, Trinh C. Diverticula of Kommerell and Aberrant Subclavian Arteries Complicated by Aneurysms. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2005; 28: 553-560.
12. Zachary CH, Myers JL, Egli KD. Vascular ring due to right aortic arch with mirror-image branching and left ligamentum arteriosus: complete preoperative diagnosis by magnetic resonance imaging. *Pediatr Cardiol* 2001; 22: 71-73.

Curso Interactivo de Nefropatología

MODERADOR: MONTSERRAT ANTÓN

Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

INTRODUCCIÓN

La biopsia renal es una herramienta de indudable valor en el diagnóstico de la enfermedad renal que puede además aportar información sobre su pronóstico y evolución. El manejo y procesamiento de la muestra renal en niños ha de ser cuidadoso y está basado en la información clínica disponible y en el tamaño e idoneidad de la muestra de biopsia. Para su adecuada interpretación es preciso conocer la estructura histológica normal del riñón, las técnicas de tinción e inmunohistoquímica y los patrones básicos de lesión glomerular. El estudio del tejido renal al microscopio electrónico confirma los hallazgos de los otros estudios y es esencial para el diagnóstico de algunas enfermedades.

PROCESAMIENTO DE LAS MUESTRAS DE BIOPSIA RENAL. HISTOLOGÍA NORMAL DEL GLOMÉRULO. TÉCNICAS DE TINCIÓN E INMUNOHISTOQUÍMICA

Ponente: ROSA ORTEGA

Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

La introducción de la biopsia percutánea con aguja sobre órganos sólidos en 1939 y su posterior aplicación en el riñón marcó el comienzo de una nueva era en la Nefrología.

La biopsia renal, aunque no es un procedimiento rutinario ni trivial, ha llegado a un alto grado de consenso en muchos de los criterios de buena práctica para la mayoría de los laboratorios especializados.

Tras la extracción, el traslado de la muestra no debe ser demorado y se procederá a su división proporcional para preparaciones de Microscopía Óptica (MO), Inmunofluorescencia (IF) y Microscopía Electrónica (ME). La información clínica, siempre importante, es imprescindible cuando el material no es óptimo: la priorización va a depender de la orientación diagnóstica aportada.

La muestra dirigida al estudio de MO requiere una adecuada fijación, cuidadoso procesamiento y secciones finas, seriadas y teñidas con minuciosidad. La fijación más utilizada se realiza con formol que ha sustituido a otras soluciones tradicionales (Zenker, Bouin...); es importante destacar que el formaldehído tamponado al 4% añade la posibilidad de estudios por inmunohistoquímica, cada vez más demandados. El procesamiento suele ser el de rutina en los Laboratorios de Anatomía Patológica aunque se han ido imponiendo métodos más rápidos para muestras urgentes. La evaluación de las lesiones glomerulares exige secciones muy finas, de aproximadamente 2-3 micras de grosor, aunque técnicas como la de Rojo Congo suelen necesitar cortes más gruesos. Las tinciones empleadas consisten, básicamente en Hematoxilina-eosina (HE), ácido periódico de Schiff (PAS), tricrómico de Masson y Metenammina-Plata que nos permiten el estudio detallado de la estructura, celularidad y membranas basales del tejido renal.

La IF requiere tejido no fijado, utilizando la congelación intensa y rápida y el criostato para secciones igualmente delgadas. Su objetivo es la identificación de inmunoglobuli-

linas o componentes de la vía clásica y alternativa del complemento que intervienen decisivamente en la patogenia de las lesiones fundamentalmente glomerulares. La composición, intensidad y patrón de distribución de los depósitos inmunes serán evaluados para cada anticuerpo. La IF directa es la técnica más utilizada pero también es posible el método indirecto para determinados anticuerpos.

El estudio mediante ME requiere un procedimiento algo más largo y complicado: para la fijación utiliza glutaraldehído/tetraóxido de osmio y para el procesamiento resinas tipo epon o araldita. La tinción de los cortes semifinos se realiza con azul de toluidina y la de los ultrafinos con citrato de plomo y uranilo. Los hallazgos más significativos aportados por esta técnica se refieren a la proliferación o necrosis celular, los cambios estructurales en podocitos y membrana basal o la presencia y localización de diferentes tipos de depósitos.

PATRONES BÁSICOS DE LESIÓN GLOMERULAR

Ponente: ROCÍO CABRERA

Servicio de Anatomía Patológica. HH.UU. Virgen del Rocío. Sevilla.

INTRODUCCIÓN: TERMINOLOGÍA Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Se denomina glomerulopatía (GP) o glomerulonefritis (GN) a un grupo de enfermedades que se caracterizan por una pérdida de las funciones normales del glomérulo renal. Estas funciones son, básicamente, dos:

- Mantener una filtración glomerular adecuada, de forma que el organismo pueda eliminar los productos tóxicos generados en el metabolismo diario.
- Evitar que en este proceso de filtración se pierdan por la orina elementos formes y macromoléculas circulantes necesarios para el individuo.

Así pues, las GN podrían definirse como un conjunto de enfermedades caracterizadas por la presencia de elementos formes y macromoléculas en la orina, con grados variables de insuficiencia renal. Aunque el término GN conlleva la existencia de un proceso inflamatorio y el de GP no, hoy día se suelen usar indistintamente.

Las enfermedades renales glomerulares pueden clasificarse según sus manifestaciones clínicas, su etiología, inmunopatología y las alteraciones morfológicas.

Con respecto a sus manifestaciones clínicas, se han definido varios síndromes (Sd.) glomerulares clínicos, que tienen su traducción en alteraciones morfológicas. Los más usados son:

- **Sd. nefrítico agudo:** Hematuria, azoemia, edema, proteinuria variable, oliguria, edema e hipertensión arterial (HTA).
- **Sd. nefrítico:** Proteinuria masiva (>3,5 g/24 h en adultos y >40 mg/m²/h en niños), hipoalbuminemia, hiperlipemia y lipiduria.
- **Insuficiencia renal:**
 - **Aguda (IRA):** Retención de productos nitrogenados y disminución de la filtración glomerular (FG). Se desarrolla en días.
 - **Subagudas o rápidamente progresivas:** en semanas.
 - **Crónica (IRC):** Azoemia que empeora hasta la uremia en el plazo de meses, con destrucción progresiva e irreversible del parénquima renal.

• **Alteraciones del sedimento urinario:** Proteinuria subnefrótica o Hematuria asintomática, que no entran dentro de las categorías anteriores.

Otro aspecto fundamental a la hora de entender las lesiones morfológicas es la terminología utilizada en la descripción de las lesiones glomerulares:

- **Global:** Que afecta a todo el glomérulo.
- **Segmentario:** Que afecta a una parte del penacho glomerular.
- **Focal:** Que afecta sólo a unos glomérulos.
- **Difuso:** Que afecta a todos los glomérulos.
- **Lobular:** Aspecto que adopta el penacho, por proliferación endocapilar (P.e. en la glomerulonefritis membranoproliferativa o GNMP).
- **Nodular:** Áreas relativamente acelulares de la matriz mesangial (P.e. en la Nefropatía o NP diabética).
- **Esclerosis glomerular:** Obliteración del asa capilar y aumento de la matriz mesangial por una lesión cicatricial producida por proliferación del colágeno tipo IV (colágeno glomerular), entre otras sustancias componentes.
- **Fibrosis intersticial:** Cicatrización producida por colágeno tipo I.
- **Semilunas:** Proliferación de las células epiteliales parietales.
- **Hialina:** Material amorfo, homogéneo, liso, esmerilado, compuesto de material proteináceo, PAS positivo. Puede observarse en glomérulos y en vasos (P.e. en la Glomerulosclerosis segmentaria y focal o GES SGM FCL).
- **Subepitelial:** Región ubicada entre las células epiteliales viscerales y la membrana basal glomerular (MBG).
- **Subendotelial:** Región situada entre las células endoteliales y la MBG.

- **Espigas o spikes o espículas:** Son proyecciones de la MBG que se entremezclan entre los depósitos inmunes subepiteliales (P.e. se ve en la glomerulonefritis membranosa o GN M).
- **Depósito granular:** Es el moteado discontinuo en forma de gránulos que se observa en el estudio de Inmunofluorescencia directa o IFD. (P.e. se ve en la GN membranosa).
- **Depósito lineal:** Tinción lisa continua en el estudio de IFD.

CLASIFICACIÓN DE LAS ENFERMEDADES GLOMERULARES

Las enfermedades glomerulares constituyen una causa muy importante de IRC en el ser humano. Los glomérulos pueden lesionarse por numerosos factores y en el curso de muchas enfermedades sistémicas.

Así, clasificamos como glomerulonefritis (GN) o glomerulopatía (GP) primaria a aquellos procesos en los que el riñón es el órgano primariamente afecto. Son:

- Enfermedad de cambios o lesiones glomerulares mínimos (LGM).
- Glomeruloesclerosis Segmentaria y Focal (GES SGM FCL).
- GN Difusas:
 - GN o GP Membranosa.
 - GN Proliferativa:
 - GN proliferativa endocapilar.
 - GN mesangiocapilar o membranoproliferativa (GNMP).
 - GN extracapilar o rápidamente progresiva (GNRP).
 - GN mesangial proliferativa:
 - . Nefropatía IgA (Enfermedad de Berger).
 - . Nefropatía por depósitos de IgM y C3.
 - . Con otros patrones de depósitos inmunes.
- GN no clasificables.

Las GN primarias han sido consideradas como idiopáticas, aunque existen algunas formas en las que se conoce con bastante precisión su etiología, como son:

- La GN proliferativa endocapilar o postinfecciosa aguda, secundaria a la infección por estreptococo beta-hemolítico, u otros gérmenes.
- La GN de patrón variable, secundarias a la presencia de tumores o infecciones de curso crónico. Las más frecuente es la GN membranosa, aunque se han descrito otros patrones.
- GN que tienen lugar en el contexto de alteraciones genéticas que condicionan defectos en la integridad de los

podocitos (como algunas formas de LGM o esclerosante focal) o de la membrana basal glomerular (como en el Sd. de Alport).

De todas formas, existen dudas sobre los mecanismos intrínsecos que condicionan el desarrollo de la enfermedad, ya que no todos los pacientes con una infección o un tumor presentan una GN. Es muy probable que los condicionantes genéticos del individuo junto a estímulos exógenos, sean los responsables de la aparición de la enfermedad glomerular.

Clasificamos como GP o Enfermedades glomerulares secundarias, a la afectación glomerular tras un proceso sistémico de varias etiologías. Así, tenemos:

- GN 2ª o asociadas a enfermedades inmunológicas:
 - Lupus eritematoso sistémico (LES).
 - Vasculitis sistémicas: granulomatosis de Wegener, Sd. Churg-Strauss, poliangeítis microscópica, púrpura de Schönlein-Henoch, crioglobulinemia mixta esencial.
 - Artritis reumatoide.
 - Sd. Sjögren.
 - Espondilitis anquilosante.
 - GN 2ª a enfermedades metabólicas y heredo-familiares:
 - Diabetes mellitus (DM).
 - Sd. Alport.
 - Enfermedad de Fabry.
 - Enfermedades de células falciformes.
 - GN 2ª a disproteinemias y paraproteinemias (Enfermedad por depósito):
 - Mieloma múltiple.
 - Macroglobulinemia de Waldenström.
 - Amiloidosis.
 - Enfermedad por depósito de cadenas ligeras.
 - Glomerulonefritis fibrilar o inmunotactoide.
 - GN 2ª o asociadas a enfermedades infecciosas:
 - Bacterianas:
 - GN de la endocarditis bacteriana.
 - GN proliferativa endocapilar difusa (aguda postinfecciosa).
 - GN 2ª a la infección de la derivación ventrículo-atrial (NF shunt).
 - GN asociada a abscesos viscerales.
 - Otras infecciones bacterianas (sífilis, lepra, salmonelosis, etc.).
 - Víricas (VIH, VHB y VHC, CMV, VEB, BK, VHZ, sarampión, etc).
 - Protozoos y helmintos (paludismo, esquistosomiasis, leishmaniasis).
- Las GN 2ª son clínica y anatomopatológicamente indistinguibles de las primarias, si bien se asocian a una sintomatología extrarrenal evidente.

ALTERACIONES HISTOLÓGICAS GLOMERULARES

Con respecto a las alteraciones morfológicas, en el estudio de una biopsia renal debemos analizar cada uno de los compartimentos histológicos de los que se compone el cilindro renal (glomérulos, intersticio, túbulos y vasos). La sistematización del estudio de las alteraciones glomerulares ha permitido clasificarlas en patrones de lesiones básicos.

Los distintos tipos de GN se caracterizan por uno o más de las cuatro reacciones tisulares fundamentales que son:

A) Hiper celularidad

Es el aumento de células en el glomérulo. Según el tipo de celularidad y su ubicación en el ovillo glomerular, calificamos la lesión glomerular de:

- **Mesangial:** Cuando las células que proliferan son las mesangiales, sin que se afecten las luces capilares. El mesangio, matriz colágena que sostiene a los capilares glomerulares, y que junto a ellos forma los distintos lóbulos del penacho glomerular, no debe de tener en condiciones normales, más de 3 células mesangiales por área mesangial. Si hay más, hablamos de “hipercelularidad”. Una de las principales causas de “falsa hiper celularidad” es un corte grueso, por eso las secciones histológicas deben realizarse a un grosor de 2-3 micras como máximo.
- **Endocapilar:** La proliferación puede ser de varios tipos celulares (mesangiales, epiteliales, endocapilares, inflamatorias → polimorfonucleares, monocitos o linfocitos) y característicamente obstruyen las luces capilares. Este tipo de trastorno es típico de las enfermedades inflamatorias del glomérulo.
- **Extracapilar o semilunas:** Las células epiteliales parietales junto a células inflamatorias (principalmente monocitos) proliferan en el espacio de Bowman, entre el penacho glomerular y la cápsula del mismo nombre. Esta proliferación epitelial se produce secundariamente a una lesión inmune/inflamatoria, siendo la Fibrina la molécula que desencadena esta respuesta proliferativa, al filtrarse en el espacio urinario a través de las membranas basales rotas. Otras sustancias que se han implicado en la formación de semilunas son el factor tisular, citocinas como la interleucina-1, el factor de necrosis tumoral y el interferón γ .

B) Engrosamiento de la membrana basal

Al microscopio óptico (MO), se manifiesta por diferentes grados de alteración, desde engrosamiento de las paredes capilares (más fácilmente visibles a la tinción de PAS) a reduplicación, pasando por la presencia de depósitos, que

se visualizan mejor con el estudio de inmunofluorescencia directa.

Al microscopio electrónico (ME), se puede observar de dos formas:

- Lo más frecuente es que se vea como depósito de un material amorfo electrondenso, formada por proteínas precipitadas, en su mayoría inmunocomplejos, en los lados endoteliales o epiteliales de la membrana basal o dentro de la propia membrana basal glomerular (MBG). P.e.: GN membranosa.
- Como engrosamiento de la membrana basal propiamente dicha, como ocurre en la glomeruloesclerosis diabética.

C y D) Hialinización y esclerosis

La **hialinización** corresponde al estudio de M.O. a la acumulación de material homogéneo y eosinófilo que, al M.E., revela que este material es extracelular y corresponde a sustancia amorfa, formada por proteínas plasmáticas precipitadas en las estructuras glomerulares. También es posible observar un aumento de la membrana basal o de la matriz mesangial. La hialinosis es una consecuencia de la lesión endotelial o de la pared capilar y representa, típicamente, el resultado final de diversas formas de lesión glomerular.

Todas estas alteraciones, traen como consecuencia un cambio en la arquitectura del penacho glomerular, con obliteración capilar y aumento de la matriz mesangial por una lesión cicatricial producida por proliferación del colágeno tipo IV (colágeno glomerular) entre otras sustancias, dando lugar a la **esclerosis** glomerular. Otras alteraciones posibles son depósitos de fibrina, trombosis intraglomerular o depósitos de materiales anómalos como lípidos, sustancia amiloide, etc.

Existe una gran variedad de patrones histológicos que se corresponden con un mismo síndrome clínico. P.e.:

- a) Sd. nefrótico: puede ser producido tanto por varias GN 1^a como 2^a:
 - GN 1^a:
 - GN membranosa.
 - Enfermedad de cambios mínimos.
 - GES segmentaria y focal.
 - GN membranoproliferativa.
 - NP IgA.
 - GN 2^a a enfermedades sistémicas:
 - NP diabética.
 - Amiloidosis.
 - Lupus eritematoso sistémico.
 - Infecciones (paludismo, sífilis, hepatitis B y C, VIH).
 - Neoplasias (carcinoma o linfoma).
- b) Sd. nefrítico y hematuria:
 - GN membranoproliferativa.

- GN proliferativa endocapilar difusa (aguda).
 - NP IgA (enfermedad de Berger).
- c) Hematuria aislada o con proteinuria no nefrótica:
- NP IgA.
 - Sd. Alport.
 - Enfermedad de la membrana fina.

Así mismo, una única enfermedad puede traducirse en distintos tipos de alteraciones morfológicas. P.e.: Lupus: pueden observarse lesiones puramente mesangiales, lesiones proliferativas endocapilares focales y difusas, cambios de GN membranosa, etc. (esta variabilidad es la que ha dado origen a la Clasificación de Nefritis Lúpica).

Un mismo tipo de lesión histológica puede ser causado por varias enfermedades. P.e.: el patrón de la GN membranoproliferativa puede verse en el lupus, en cuadros infecciosos, hepatitis, crioglobulinemia, etc.

Diferentes enfermedades pueden tener un mismo mecanismo patogénico. P.e.: la GN Extracapilar puede verse en el lupus, GN aguda, púrpura anafilactoide y NP IgA. En todas estas condiciones, el mecanismo de formación de semilunas está relacionado con ruptura de paredes capilares glomerulares con paso de proteínas al espacio de Bowman.

Todo esto nos hace concluir que para el diagnóstico renal es necesaria la integración tanto de la información clínica (incluyendo datos de laboratorio) como de la anatomopatológica con los estudios de inmunofluorescencia y de ultraestructura si es necesario. Es norma en patología que no se realice un diagnóstico final sin la información clínica relevante en cada caso.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-PATOLÓGICAS DE LAS PRINCIPALES GLOMERULONEFRITIS PRIMARIAS

1. Glomerulonefritis aguda

Este grupo se caracteriza anatomopatológicamente por la presencia de alteraciones inflamatorias en los glomérulos. El prototipo es la GN proliferativa aguda postinfecciosa, dándose también en la GN con semilunas. También pueden ocurrir en enfermedades multisistémicas como el LES y la poliarteritis microscópica.

Clínicamente se expresa como un Sd. nefrítico agudo, con hematuria, azoemia, oliguria e HTA leve a moderada. Suele haber proteinuria y edemas no tan acusados como en el Sd. nefrótico.

1.1. GN proliferativa aguda postestreptocócica

A esta lesión se le conoce también como GN proliferativa endocapilar aguda.

Histopatología: Se define como una proliferación celular mesangial, endotelial y de células inflamatorias circulantes que afecta las áreas mesangiales y las luces capilares. La oclusión de luces capilares se debe en parte a las células que proliferan y en parte a edema de células endoteliales. La lesión es usualmente difusa, pero, en algunos casos es segmentaria y focal.

En ocasiones (10% de casos), se acompaña de proliferación extracapilar (semilunas) usualmente afectando pocos glomérulos. Unas pocas semilunas no implican mal pronóstico.

Cuando hay abundantes neutrófilos en el penacho se le llama *exudativa* y está casi siempre asociada a infecciones. En casos de inflamación severa podremos encontrar necrosis del penacho con cariorrexis, fibrina y ruptura de paredes capilares.

Los glomérulos son grandes y cuando pueden verse bien las paredes capilares se demuestra que no están engrosadas y la membrana basal se ve sin irregularidades, delgada, con el PAS y la metenamina plata.

En algunos casos se pueden observar depósitos redondeados, bien definidos, en la parte externa de la pared capilar, son las jorobas o gibas ("humps") que se evidencian mejor con el tricómico de Masson, de color rojo por la fucsina o con la tinción de plata o la tinción azul de toluidina.

La presencia de jorobas apunta fuertemente al diagnóstico de GN post-infecciosa, pero pueden verse en otras GN como la membranoproliferativa y la crioglobulinemia.

En algunos casos de GN post-infecciosa los glomérulos sólo muestran proliferación mesangial. Estos casos, generalmente, corresponden a un proceso tardío, en resolución, de la enfermedad.

El intersticio y los túbulos no suelen presentar alteraciones. Puede haber un poco de edema intersticial y eritrocitos y polimorfos intratubulares. En los vasos tampoco suelen evidenciarse alteraciones histológicas.

IFD: Se observan depósitos gruesos, granulares, a veces irregulares, de C3 e IgG. En muchos casos la tinción con anti-C3 es más intensa y ocasionalmente puede ser el único depósito inmune que se encuentre.

Otras inmunoglobulinas o fracciones del complemento son menos frecuentes. La mayoría de depósitos inmunes están localizados en la parte externa de la MBG (subepiteliales). Se han descrito tres patrones de inmunotinción que frecuentemente se combinan:

- 1) En **guirnalda:** depósitos gruesos, grandes, confluentes en la pared capilar. Algunos autores asocian este patrón con lesiones más severas, mayor proteinuria y peor pronóstico.

- 2) En **cielo estrellado**: depósitos pequeños, espaciados, irregularmente distribuidos en las paredes capilares, muchas veces acompañados de depósitos mesangiales. Se ve frecuentemente en fases iniciales de la enfermedad.
- 3) Patrón **mesangial**: hay pocos depósitos parietales y la mayoría son granulares en el mesangio. Este patrón está asociado con las fases tardías/resolución, de la GN.

M.E.: En el estudio ultraestructural se evidencia el cierre o disminución de luces capilares, edema celular y depósitos electrondensos, inmunes, en el lado epitelial de la membrana basal: las ya descritas jorobas. La MB conserva su estructura normal, sin alteraciones del grosor o del contorno. A veces hay depósitos mesangiales y/o subendoteliales, pero más pequeños y dispersos.

Clínica: La GN post-infecciosa está frecuentemente relacionada a infección por *Streptococcus piógenus* en faringe o piel. Sólo algunas cepas son consideradas nefritogénicas (1, 2, 4, 12, 18, 25, 49, 55, 57, 60). La incidencia de GN varía ampliamente, aún con infecciones por la misma cepa, por lo que se considera que hay factores predisponentes individuales, posiblemente genéticos, importantes en la patogénesis.

La lesión glomerular no está asociada a infección directa por el microorganismo, sino a la formación de complejos inmunes. No se conoce con certeza si los complejos inmunes circulan y luego se depositan en el glomérulo, o si los antígenos atraviesan la MBG y se unen a sitios específicos de la pared capilar, para luego unirse con el anticuerpo y activar el complemento.

Otros agentes infecciosos han sido asociados con GN aguda: *Streptococcus pneumoniae*, *Stafilococcus*, bacilos gram negativos, *Treponema*, micobacterias, *Plasmodium*, virus, etcétera. En estos casos la expresión morfológica suele ser más variable: GN Proliferativa difusa, Mesangial, Endocapilar focal, Extracapilar o Membranoproliferativa.

Hay casos de GN Endocapilar difusa sin evidencia de infección. Podrían ser casos en los que el proceso infeccioso ocurrió mucho tiempo atrás como para detectar evidencia de la respuesta inmune al microorganismo.

La GN post-estreptocócica ocurre más frecuentemente en niños, pero no hay edad en la que no pueda presentarse la enfermedad. Hay un período de latencia entre el inicio de la infección y el desarrollo de la GN, que es en promedio 1 a 2 semanas para la faringitis y 3 a 6 para las infecciones de la piel. Este período de latencia es muy importante para la diferenciación clínica de los episodios de hematuria. En la nefropatía IgA suele ocurrir, cuando está asociada a faringitis, en la primera semana del inicio de la infección (*sinfaringítica*).

El inicio de los síntomas es generalmente abrupto, con hematuria, edema periorbitario e hipertensión. En muchos casos hay oliguria.

La mayoría de niños afectados se recupera espontáneamente, con resolución completa en pocas semanas.

En adultos el pronóstico es un poco menos favorable, algunos pacientes continúan con anormalidades persistentes de la función renal. Proteinuria en rango nefrótico y oliguria severa han sido factores clínicos asociados con peor pronóstico.

1.2. GN proliferativa aguda no postestreptocócica

Es similar a la anterior y ocurre esporádicamente en asociación con otras infecciones bacterianas (p.e. endocarditis estafilocócica, neumonía neumocócica y meningococemia), enfermedades virales (p.e. hepatitis B, hepatitis c, parotiditis, VIH, varicela, mononucleosis infecciosa) e infecciones parasitarias (paludismo, toxoplasmosis). En todas ellas se encuentran por inmunofluorescencia depósitos granulares y jorobas subepiteliales características de la nefritis por inmunocomplejos.

2. GN proliferativa extracapilar o GN rápidamente progresiva (GNRP) con semilunas

Esta alteración es también conocida como GN subaguda y GN maligna.

La glomerulonefritis proliferativa extracapilar o con semilunas no es una enfermedad específica, sino, una manifestación histológica de daño glomerular severo. El nombre "extracapilar" o GN con "semilunas" (en inglés "crescentic") es utilizado para designar la proliferación celular y/o fibrosa que ocupa el espacio de Bowman, surgiendo desde su cápsula. Extracapilar se refiere a que está por fuera de los capilares del penacho glomerular. No hay acuerdo universal sobre el porcentaje de glomérulos que deben tener semilunas para llamarla extracapilar, pero la recomendación actual es que haya un compromiso del 50% o más de glomérulos.

La definición de semilunas es la presencia de al menos dos capas de células que estén llenando total (circunferencial) o parcialmente (circunscrita) el espacio de Bowman.

Las semilunas están formadas por una proporción variable de células epiteliales y monocitos (macrófagos); de acuerdo a la evolución de la semiluna predominan los monocitos (fase inicial) o las células epiteliales (fases posteriores). También pueden identificarse otras células inflamatorias, principalmente linfocitos, y fibroblastos en fases tardías. En casos de GN con segmentos de necrosis del penacho y/o ruptura de la cápsula de Bowman suelen haber más monocitos, y en los casos de enfermedad por complejos inmunes hay más proporción de células epiteliales.

Las semilunas están asociadas a ruptura de paredes capilares y fibrina en el espacio urinario. Esta fibrina y otras proteínas del plasma parecen tener la capacidad de estimular las células epiteliales para que proliferen, además, los mediadores liberados por monocitos y plaquetas contribuirían a la proliferación celular y, probablemente, a la fibrosis posterior.

Las semilunas pueden evolucionar a fibrosis (semiluna fibrosa) o desaparecer (por apoptosis). La fibrosis es mediada por infiltración de fibroblastos desde el intersticio periglomerular a través de espacios en la cápsula de Bowman.

Se puede clasificar la GN Extracapilar de acuerdo a las características inmunopatológicas, aunque el uso de esta clasificación es escaso:

- **Tipo I:** Debida a anticuerpos anti-membrana basal glomerular (MBG).
- **Tipo II:** Por complejos inmunes.
- **Tipo III o pauciinmune:** Sin depósitos de inmunoglobulinas o complemento en glomérulos. Este grupo ha sido a su vez subdividido en:
 - Asociada a anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos (ANCA) (granulomatosis de Wegener, poliangeitis microscópica y Sd. Churg-Strauss).
 - No asociada a ANCA (GN Extracapilar idiopática).
- **Tipo IV:** Ha sido propuesto por algunos autores, para aquellos casos en los que se documenta la coexistencia de enfermedad anti-MBG y ANCA.

La GN extracapilar corresponde a menos del 10% de todas las biopsias con diagnóstico de GN. De acuerdo a los tres tipos definidos la distribución es del 20% en la enfermedad anti-MBG; del 40% por complejos inmunes y del 40% pauciinmune.

Una GN extracapilar con clínica de GNRP se puede ver en la GN postinfecciosa, GN membranoproliferativa, NP IgA, Enfermedad de depósitos densos, etc., pero en estos casos es mejor llamarla de acuerdo a la GP 1ª, agregando el comentario "...con semilunas extensas en % de glomérulos" o "...con semilunas epiteliales o fibrosas o en distintos estadios de evolución en % de glomérulos".

2.1. GN rápidamente progresiva tipo I o enfermedad inducida por anticuerpos ANTI-MBG

2.2. GN rápidamente progresiva tipo III o glomerulonefritis extracapilar pauciinmune

El aspecto histopatológico en el tejido renal es muy similar en la enfermedad anti-MBG y en las GNRP pauciinmunes, por eso se explica conjuntamente.

Histopatología: Hay GN con lesiones necrotizantes focales o difusas y segmentarias o globales. Lo más habitual es que sean segmentarias comprometiendo un número variable de glomérulos. Las lesiones necrotizantes están invariablemente acompañadas de semilunas, aunque éstas también se ven en algunos glomérulos sin necrosis. Las semilunas se asocian a zonas de ruptura de las paredes capilares (más fáciles de evidenciar con la tinción de Metenamina-plata) y depósitos de fibrina en el espacio de Bowman. Las semilunas están formadas por células epiteliales proliferadas y monocitos, a veces con linfocitos y polimorfos.

Cuando no hay colágeno ni otros elementos de tejido fibroso se denomina *semiluna epitelial*.

Al avanzar el proceso migran fibroblastos que sintetizan colágeno que reemplaza progresivamente la semiluna (más fácil de evidenciar con tricrómico o con Metenamina-plata), cuando se mezclan componentes celulares y colágeno se denomina: *semiluna fibroepitelial*.

En estados avanzados, sin proliferación celular y sólo matriz fibrosa y fibroblastos, se denomina: *semiluna fibrosa*.

Estos tres estados nos indican el grado de actividad o cronicidad y por lo tanto, en alguna medida, dan idea de la respuesta al tratamiento.

En el penacho, además de necrosis, puede identificarse colapso capilar, incremento de la matriz mesangial y cariorrexis. Con frecuencia hay destrucción segmentaria o extensa de la cápsula de Bowman; en estos casos es usual encontrar granulomas y células multinucleadas rodeando el glomérulo, estos granulomas no indican un Wegener.

En vasos puede haber vasculitis transmural, con necrosis fibrinoide y/o infiltrado linfocítico y de polimorfos fragmentados (leucocitoclasia). Cualquiera de los vasos puede estar comprometido, siendo las lesiones arteriales las más fáciles de evidenciar.

En intersticio es usual encontrar un notable infiltrado inflamatorio mononuclear, edema y, en estados más avanzados, fibrosis.

En túbulos pueden haber lesiones agudas: necrosis tubular, degeneración del epitelio y tubulitis y lesiones crónicas (atrofia).

En la Enfermedad anti-MBG los anticuerpos pueden también reconocer antígenos en la basal tubular presentando mayor daño tubular e inflamación intersticial.

Los granulomas intersticiales no asociados a glomérulos nos indican que se trata de una G. de Wegener, pero son muy inusuales en riñón; habitualmente tienen un centro necrótico y están rodeados por histiocitos epitelioides y células gigantes multinucleadas. Estos granulomas son más irregulares que los periglomerulares (más redondeados).

En los túbulos pueden identificarse eritrocitos o cilindros eritrocitarios, pero su ausencia no implica que el paciente no haya tenido hematuria. Hay cambios de daño epitelial tubular en hasta el 57% de biopsias: con descamación celular, pérdida del borde en cepillo, vacuolización citoplasmática y dilatación tubular; estos cambios se evidencian principalmente en pacientes con fallo renal agudo.

También pueden evidenciarse otros signos de daño crónico: atrofia tubular y fibrosis intersticial. En un 5% de casos hay franca inflamación tubulointersticial aguda.

Hay fibrosis intimal de arterias, hipertrofia de la capa media y depósitos arteriolares hialinos en una proporción variable de casos.

En el pulmón se observa extensa hemorragia alveolar, capilaritis y variable inflamación intersticial, tanto en enfermedad anti-MBG como en vasculitis sistémicas. El compromiso de otros órganos se caracteriza por la vasculitis de pequeños vasos, con la diferencia de encontrar granulomas en Wegener y marcado infiltrado de eosinófilos en Churg-Strauss.

IFD de la GNRP tipo I o inducida por Ac anti-MBG: Hay depósitos lineales, globales y difusos de IgG, usualmente acompañados de menores cantidades de C3 lineal.

Ocasionalmente hay tinción lineal para IgM o IgA en menor intensidad. Más raro aún es la presencia de anticuerpos de tipo IgA sin IgG. La IgG predominante es de subclase IgG1. Hay tinción lineal de IgG en basales tubulares en más del 50% de casos.

También hay tinción lineal en la membrana basal de capilares alveolares, pero la tinción es más irregular, de menor intensidad y de más difícil interpretación dada su irregularidad, mayores artefactos y más tinción de fondo por plasma extravasado.

IFD de la GNRP tipo III o pauciinmunes: Como su nombre indica, no suelen depositarse Inmunoglobulinas ni complemento. En algunos casos pueden identificarse algunos depósitos débiles, pero si son intensos debemos pensar en enfermedad anti-MBG (lineales), o en enfermedad por complejos inmunes (granulares). En los segmentos necrotizantes puede haber atrapamiento de IgM y C3.

M.E.: En las dos entidades (GNRP anti-MBG y GNRP pauciinmune) los hallazgos son muy similares: rupturas de la MBG y cápsula de Bowman, borramiento focal de procesos podocitarios, fibrina en espacio urinario y en el penacho, así como necrosis fibrinoide.

No debemos encontrar depósitos electrondensos indicativos de enfermedad por complejos inmunes.

En la enfermedad anti-MBG no hay este tipo de depósitos, sólo se evidencia una zona electrolúcida en el lado endotelial de la MBG correspondiente a edema.

Clínica de la GNRP tipo I o inducida por Ac anti-MBG:

La enfermedad anti-MBG es poco frecuente, afecta a personas de cualquier edad, pero es más común en pacientes de 20 a 40 años. Hay mayor frecuencia en hombres que en mujeres.

Usualmente se manifiesta como una GNRP, a menudo acompañada por hemorragia pulmonar. Aunque muchos pacientes presentan enfermedad severa pulmonar y renal, el rango es amplio y en algunos casos puede haber sólo hematuria y proteinuria sin insuficiencia renal ni alteraciones pulmonares. En ocasiones la enfermedad es precedida por un episodio catarral, aunque se desconoce si una infección viral puede ser el desencadenante del cuadro clínico. Aproximadamente una tercera parte de los casos se acompaña de hemorragia pulmonar manifestada con hemoptisis, disnea y roncus, aunque en el seguimiento este porcentaje se incrementa hasta aproximadamente el 50%. La hemorragia pulmonar puede llevar a anemia importante.

La enfermedad renal se caracteriza por fallo renal oligúrico o anúrico, hematuria macro o microscópica y otros síntomas generales inespecíficos. De acuerdo a la retención de sodio y la expansión del volumen de líquidos puede haber HTA.

El tratamiento se basa en altas dosis de esteroides, inmunosupresores y plasmaféresis.

Clínica de la GNRP tipo III o pauciinmune: Usualmente se presenta con un cuadro de GNRP. El inicio suele ser con oliguria, elevación de la creatinina, proteinuria variable, hematuria macro o microscópica e HTA. Ocasionalmente hay Sd. Nefrótico. En algunos pacientes la creatinina sérica puede estabilizarse en niveles altos, pero en otros progresa hasta IRC terminal.

La afectación extrarrenal incluye fiebre, artralgias, mialgias, púrpura, neuropatía periférica, alteraciones respiratorias y signos de vasculitis en tracto digestivo. Hay lesiones cutáneas (púrpura y/o nódulos) en cerca de la mitad de casos.

En el Sd. Churg-Strauss hay afectación extrarrenal por vasculitis en un porcentaje alto de casos.

En la granulomatosis de Wegener hay mayor compromiso del tracto respiratorio superior por lesiones granulomatosas necrotizantes o por vasculitis (80-90%). En el pulmón pueden evidenciarse nódulos (granulomas necrotizantes) y cavidades. Son frecuentes la hemorragia alveolar, la arteritis y la capilaritis (afectación pulmonar en 90%).

En la poliangiitis microscópica hay compromiso del tracto respiratorio superior en una tercera parte de casos y compromiso pulmonar en la mitad.

La presentación clínica del Wegener y de la Poliangiitis microscópica no permite hacer un diagnóstico diferencial;

sólo se hace con la demostración (o ausencia) de granulomas. En muchos casos sin estos últimos no se pueden distinguir con precisión estas dos enfermedades; sin embargo, la relevancia para el manejo no es muy grande dado que el tratamiento es similar.

Aproximadamente el 90% de pacientes responde a un tratamiento inmunosupresor agresivo (usualmente ciclofosfamida y esteroides) con tasas de remisión completa cercanas al 75%. Muchos pacientes presentan recaídas que responden de nuevo al tratamiento en un 70%. En algunos casos severos puede hacerse plasmaféresis pero hay controversia respecto a los resultados.

Indicadores pronósticos de las GNRP: La enfermedad anti-MBG tiene peor pronóstico que la GN por complejos inmune y que la pauciinmune. Alrededor del 50% de los pacientes desarrolla IR Terminal. Después de una remisión completa puede haber episodios de recidiva aún años después del inicial. La enfermedad también puede recidivar post-trasplante, pero si no hay anticuerpos anti-MBG detectables, el riesgo es pequeño.

Con respecto a la GNRP pauciinmune, no hay hallazgos histopatológicos que específicamente indiquen mejor o peor pronóstico, pero, como en todas las glomerulopatías, las lesiones crónicas se correlacionan con daño irreversible y su extensión debería cuantificarse o semicuantificarse: porcentaje de glomerulosclerosis, de semilunas fibroepiteliales y fibrosas, de necrosis, grado de fibrosis intersticial, atrofia tubular y fibrosis arterial intimal. En último término es la evolución de cada caso individual la que determina el pronóstico.

3. GN membranosa (GNM)

La glomerulonefritis membranosa (GNM) es una enfermedad caracterizada por depósitos inmunes subepiteliales y la formación de proyecciones perpendiculares de material similar a la membrana basal glomerular (MBG) en la parte externa de ésta (entre el citoplasma del podocito y la MBG): son los denominados “spikes” o espículas.

La GNM es más comúnmente una enfermedad primaria o idiopática, pero también se presenta como una enfermedad secundaria a otras condiciones, principalmente infecciones, neoplasias y LES. Aproximadamente una cuarta parte de casos son secundarios, siendo mayor el porcentaje en niños y ancianos.

Los hallazgos histopatológicos no permiten una diferenciación entre formas 1ª o 2ª, sin embargo, algunas características microscópicas y hallazgos inmunopatológicos (depósitos de complemento que indiquen activación de la vía clásica: C1q, C4) hacen sospechar formas secundarias.

La GNM es la causa más común de síndrome nefrótico en adultos caucásicos (la GES SGM FCL es la más común en afroamericanos e hispánicos).

Esta enfermedad representa el 21-35% de los casos de Sd. Nefrótico en adultos y 1,5-9% en niños. Muchas series muestran mayor frecuencia de GN Membranosa en hombres, con una relación H:M de 2:1.

Histopatología: Los cambios característicos de la GNM están en las paredes de capilares glomerulares. Se distinguen cuatro estadios:

El **estadio I** es la fase inicial de la GP, está marcada por depósitos granulares subepiteliales, en la parte externa de la MBG, entre ésta y el citoplasma de los podocitos. Inicialmente estos depósitos no generan reacción de la MBG y por lo tanto es muy poco probable que se detecten al M.O. En cortes tangenciales de la MBG, con tinción de Metenamina-plata, puede observarse, en algunos casos, un aspecto moteado o con minúsculos orificios o agujeros (“holes”) que corresponden a las depresiones vistas con M.E. de barrido, originadas por los depósitos subepiteliales.

En esta fase, podemos dar un diagnóstico erróneo de LGM si no disponemos de IFD o de M.E. Son de origen inmune y serán positivos para IgG y, en la mayoría de casos, para C3; además, son electrón-densos.

En el **estadio II** la arquitectura glomerular está conservada y las paredes capilares se ven gruesas. La celularidad no suele estar aumentada (si lo está sugiere una GNM 2ª) y las luces capilares se ven amplias. Hay formación de material con aspecto similar a la MBG (aunque de composición diferente) que se proyecta perpendicularmente a ésta dando el aspecto de puntas o púas o espículas (“spikes”) que están compuesto por colágeno tipo IV, y por laminina, proteoglicanos y vitronectina.

En algunos cortes se evidencian muy bien los espacios o agujeros (“holes”) que producen, en la parte externa de la MBG, los depósitos y el material que los rodea (los “spikes”), con el centro del agujero correspondiendo al depósito inmune. En algunos casos estos “holes” tienen una forma irregular que da un aspecto reticulado a la MBG.

En algunos casos evidenciamos proliferación celular segmentaria, por lo que debemos plantearnos la posibilidad de una GNM 2ª.

En el **estadio III**, el material que forma los “spikes” aumenta y va rodeando completamente los depósitos, se forman así nuevas capas de MBG dejando los depósitos inmersos en esta matriz, es decir, se hacen intramembranosos y con la tinción de plata pueden tomar un aspecto en “cadena” o en “rosario”. Siguen siendo positivos con la inmunotinción, aunque progresivamente se hacen menos electrondensos.

En el **estadio IV** la MBG está irregularmente engrosada, sin la presencia de depósitos electrondensos o agujeros. En esta fase se considera que los depósitos se han reabsorbido dejando ese engrosamiento irregular. En estos casos el diagnóstico se sustenta por la presencia de otras áreas con lesiones en Estadio II o III.

En muchos casos hay una apariencia mixta, con áreas presentando varios estadios. Para clasificar estos casos se requiere una buena observación para determinar el patrón dominante.

Los estadios histopatológicos son progresivos, sin embargo, aunque presentan alguna asociación con la evolución de la enfermedad, no hay una perfecta correlación entre el estadio y el pronóstico. Se informan remisiones en cualquiera de los estadios y progresión a fallo renal aún en casos diagnosticados como Estadio I y II.

Otros cambios descritos en GNM son esclerosis segmentaria, lobulación del penacho, hiper celularidad mesangial, presencia de células inflamatorias y necrosis, sin embargo, en estos casos debe sospecharse una forma secundaria.

En algunos trabajos se ha documentado coexistencia de GNM y nefropatía IgA, GNM y diabetes, y GNM y GN extracapilar. Ocasionalmente hay casos de GNM con semilunas, en estos casos el curso es severo con mal pronóstico; en varios de estos casos se han detectado anticuerpos anti-MBG.

El intersticio, túbulos y vasos muestran cambios inespecíficos. Con frecuencia se observan gotas de reabsorción proteica o un aspecto vacuolado del citoplasma de células tubulares. La fibrosis intersticial y atrofia tubular se correlacionan con la severidad del daño crónico y son un indicador pronóstico, por lo que deberían cuantificarse o semicuantificarse (leve-moderada-severa). Las causas del daño tubulointersticial, como en muchas GP, parecen relacionarse con la alteración de la circulación glomerular y atrofia secundaria. La proteinuria también puede jugar un papel importante en el daño tubular.

IFD: El cuadro inmunopatológico característico es el de depósitos granulares parietales de IgG acompañados, en aproximadamente el 75% de casos, de C3.

La tinción para IgG suele ser más intensa que para C3, viéndose como gránulos gruesos o como gránulos muy finos y densamente agrupados que le dan un aspecto pseudolineal. Observando detalladamente, puede evidenciarse que estos depósitos son epiteliales, es decir, están ubicados en la parte externa de la MBG.

También pueden identificarse, en una minoría de casos, otras inmunoglobulinas, especialmente IgM e IgA. Hay que señalar que si se advierten depósitos de C1q o de C4, esto

obliga a descartar una causa 2ª de GNM; igual sucede si se detectan depósitos mesangiales.

M.E.: Depósitos electrondensos subepiteliales o epimembranosos. Estos depósitos son usualmente difusos y homogéneamente distribuidos, pero pueden encontrarse, en algunos casos, con distribución irregular.

Se evidencian los "spikes" como proyecciones irregulares de la MBG entre los depósitos subepiteliales; con la progresión de la enfermedad estas proyecciones se hacen más largas y gruesas y rodean los depósitos incorporándolos en una MBG mucho más gruesa que la original.

Los depósitos son amorfos; la presencia de depósitos organizados debe alertar de una posible nefritis lúpica. Estos depósitos van perdiendo su densidad electrónica hasta perderse en los estadios más avanzados del proceso. Como en muchas otras enfermedades que cursan con Sd. Nefrótico, hay borramiento de procesos podocitarios. En algunos casos, más frecuentemente secundarios, hay depósitos densos en el mesangio.

Clínica: La presentación más frecuente es la proteinuria en rango nefrótico, con o sin los otros hallazgos del Sd. completo. Un porcentaje variable de casos se presenta como proteinuria asintomática. Hay hematuria microscópica en la mayoría de pacientes, pero la hematuria macroscópica es rara. Excepcionalmente puede presentarse como hematuria aislada.

La función renal puede estar levemente alterada al momento del diagnóstico en muchos casos, pero el fallo renal es poco usual en este momento de la evolución. En una tercera o cuarta parte de los casos se documenta HTA sistémica.

Puede presentarse a cualquier edad, con predilección por las 4ª y 5ª décadas de la vida.

El curso clínico de la GNM es muy variable, en muchos pacientes hay una evolución poco agresiva; aproximadamente un 25% de pacientes tendrá una remisión espontánea parcial o completa, aunque, hasta un 29% de ellos presentará recaídas. Alrededor de un 50% de pacientes no presentará alteración grave de la F.Re. En un pequeño número de casos habrá una pérdida rápida de la función o muerte.

Esta evolución variable hace difícil la interpretación de resultados clínicos de seguimiento y tratamiento.

El tratamiento con esteroides o con clorambucil u otros inmunosupresores ha mostrado resultados contradictorios, no existe en el momento actual un tratamiento universalmente aceptado.

Casos de GNM recurrente post-trasplante han sido informados, pero, no hay series grandes que permitan determinar una incidencia más precisa del porcentaje de recidiva post-trasplante. Dado que los receptores de trasplante renal

son susceptibles a muchas causas de GNM secundaria, debe buscarse una causa subyacente o asociada. Histológicamente no es posible diferenciar la GNM recurrente de la GNM de novo en un riñón trasplantado; para esta diferenciación es indispensable el estudio histológico en el riñón nativo (pre-trasplante).

4. Enfermedad de cambios o lesiones glomerulares mínimas o nefrosis lipoidea (LGM)

El Sd. nefrótico asociado a LGM es una enfermedad de causa desconocida, que afecta predominantemente a niños, y en la que no hay alteraciones histológicas glomerulares evidenciables con la M.O. convencional, o éstas son sutiles.

Su diagnóstico se confirma por la demostración de la fusión de los procesos podocitarios al M.E.

La IFD es típicamente negativa.

Hay formas primaria (idiopática) y secundaria de la enfermedad. Estas formas secundarias pueden ser el resultado de tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos, enfermedades linfoproliferativas (más frecuentemente enfermedad de Hodgkin) y reacciones alérgicas (como a picaduras de abeja).

Es difícil determinar la incidencia exacta de la enfermedad debido a que en niños con síndrome nefrótico no se suele hacer biopsia, a menos que no respondan a esteroides o que sea corticorresistente. Se calcula que 60% a 70% de los niños con Sd. nefrótico tendrán LGM. Es, por tanto, la causa más frecuente de Sd. Nefrótico en este grupo etario.

Es más frecuente en niños que en niñas: 2:1, y la edad promedio de presentación está entre los 3 y 4 años de edad; el 80% de los niños está por debajo de los 6 años.

En adultos corresponde al 10-20% de pacientes con Sd. nefrótico y en esta edad no hay la clara predominancia masculina.

La enfermedad ocurre más frecuentemente en caucásicos que en afroamericanos.

Histopatología: Por definición no hay, o son mínimos, los cambios histológicos glomerulares. Como en cualquier Sd. Nefrótico pueden evidenciarse gotas de reabsorción proteica en el citoplasma de podocitos y estas células pueden aparecer prominentes.

La celularidad es normal. En algunos casos hay hiper celularidad mesangial leve. Es muy discutido si este hallazgo se correlaciona con una menor respuesta a esteroides, algunos trabajos no han encontrado tal relación. Cuando hay hiper celularidad es más probable encontrar depósitos de IgM.

Pueden encontrarse algunos glomérulos globalmente esclerosados, como en cualquier individuo normal. La fór-

mula tradicionalmente usada para determinar el máximo permitido de GES global es: edad, dividido por 2, menos 10. Esta fórmula se aplica a adultos; en niños no debemos esperar más que un ocasional glomérulo esclerosado.

Cualquier lesión segmentaria, por sutil que sea, debe obligarnos a plantear otro diagnóstico, como GES SGM FCL.

En niños no hay alteraciones tubulo-intersticiales. Si hay focos de fibrosis y atrofia debe sospecharse otra lesión (usualmente GES SGM FCL). En adultos normales es frecuente encontrar algún pequeño foco de fibrosis intersticial y atrofia tubular, por lo tanto en ellos esta alteración no es incompatible con LGM.

Igual que en el tubulo-intersticio, en los vasos no hay lesiones.

IFD: Lo habitual es la negatividad para inmunoglobulinas y fracciones del complemento.

M.E.: Los cambios ultraestructurales diagnósticos están entre el podocito y la MBG. La arquitectura de los procesos podocitarios está perdida, no hay hendiduras o diafragmas de filtración. A este hallazgo se le llama simplificación, fusión o borramiento de los procesos podocitarios. El citoplasma de podocitos presenta prolongaciones largas y estrechas desde la superficie: es la "transformación microvellosa".

La alteración de podocitos suele ser difusa, sin embargo, hay casos en los que el hallazgo es focal. No hay una correlación constante entre el grado de lesión ultraestructural y la severidad de la proteinuria. Estos cambios revierten cuando hay respuesta al tratamiento.

Clínica: La principal manifestación es la proteinuria selectiva, usualmente en rango nefrótico, con edema periorbitario. Es inusual la hematuria y cuando se encuentra es microscópica.

Las manifestaciones clínicas en adultos son similares a las de los niños, sin embargo, hay una incidencia más alta de hipertensión, fallo renal y proteinuria no selectiva.

La respuesta a esteroides es alta: más del 90% en niños. Muchos de estos pacientes presentan recaídas que, en general, responden también al tratamiento. Las recaídas tienden a desaparecer antes de llegar a la edad adulta. Los porcentajes de pacientes con remisión completa, recaídas, dependencia de esteroides y no respuesta al tratamiento son muy variables en la literatura. Alrededor del 5% continúa presentando recaídas en la edad adulta y menos del 3% llegan a fallo renal a los 10 años del diagnóstico.

En los pacientes cortico-resistentes, a menudo, se utilizan medicamentos citotóxicos como ciclofosfamida.

En adultos la respuesta a esteroides es menor: 60-90% de casos. Además, suele haber un mayor intervalo de tiempo entre el inicio del tratamiento y la respuesta clínica.

En las formas secundarias el pronóstico depende de la condición subyacente. La enfermedad tiende a desaparecer al resolverse la causa asociada.

Entre los factores pronósticos adversos se han sugerido: frecuencia de recaídas, proteinuria no selectiva, alteración de la función renal e hiperplasia mesangial.

El pronóstico es relativamente bueno, usualmente responden al tratamiento con corticosteroides con desaparición de las lesiones ultraestructurales.

En adultos con Sd. Nefrótico se debe hacer biopsia; en niños, sólo si son corticorresistentes, corticodependientes o hay hallazgos que hagan sospechar una enfermedad diferente.

5. Glomerulosclerosis segmentaria y focal (GES SGM FCL)

La GES SGM FCL es una enfermedad caracterizada morfológicamente por segmentos de esclerosis en algunos glomérulos. Puede ser 1ª o 2ª y se asocia con Sd. Nefrótico, en algún momento de la evolución de la enfermedad, en la mayoría de los casos. Los glomérulos sin lesiones pueden presentar alteraciones de la celularidad mesangial y/o fusión de los procesos podocitarios.

El término esclerosis significa cicatrización y se caracteriza por acumulación de colágeno glomerular (tipo IV). Sin embargo, en la GES SGM FCL, algunas de las lesiones glomerulares segmentarias no son necesariamente esclerosis, sino depósitos de material hialino: *Hialinosis*. De aquí la denominación de *hialinosis focal y segmentaria*.

Algunos autores consideran que las lesiones hialinas son precursoras de las lesiones esclerosantes, sin embargo, parece que en muchos casos la lesión esclerosante comienza así desde el principio, sin una fase de hialinosis.

Las lesiones histológicas de la GES SGM FCL no permiten diferenciar las formas 1ª de las 2ª.

La GES SGM FCL puede presentarse a cualquier edad. Diferentes trabajos indican una predilección por el sexo masculino. Se encuentra en aproximadamente un 7 a 15% de casos de Sd. Nefrótico en niños y 10 a 20% en adultos. Hay una incidencia mayor en afroamericanos y descendientes de africanos.

Pronóstico: mayor incidencia de insuficiencia renal, muy poca respuesta a esteroides, y mayor incidencia de hematuria e HTA.

En la clasificación etiológica de la GES SGM FCL, la forma 1ª (idiopática) es aquella en la que desconocemos, aunque existan diversas hipótesis, la etiología. Las formas 2ª se han dividido en:

- **Familiares/genéticas:** Mutaciones en los genes de podocina, nefrina, alfa-actinina 4, beta integrina, etc.
- **Asociada a virus:** VIH, parvovirus B 19.

- **Inducida por drogas:** Heroína, interferón alfa, litio, etc.
- **Mediada por respuestas adaptativas estructurales-funcionales:**

a) Con masa renal reducida (agenesia, displasia renal, ablación quirúrgica, nefropatía por reflujo, nefropatía crónica del injerto, etc.).

b) Con masa renal normal (HTA, obesidad, procesos vaso-oclusivos, anemia de células falciformes, etc.).

Histopatología: La característica histológica es la esclerosis de segmentos del penacho en algunos glomérulos, con expansión del mesangio y colapso de luces capilares en estos segmentos. La lesión puede ser más pronunciada en el polo vascular o en la periferia del penacho. Al avanzar el proceso la esclerosis se torna global y es indistinguible de la esclerosis 2ª a otras enfermedades. Los segmentos de esclerosis son positivos con las tinciones de PAS y metenamina-plata (colágeno tipo IV).

Parece ser que los glomérulos yuxtamedulares son los más comprometidos por la lesión segmentaria. Los podocitos están, en muchas ocasiones, hipertróficos e hiperplásicos en la superficie del penacho que rodea la lesión esclerosante ("cap lesion" o lesión "en gorro") y con frecuencia aparecen con gotas de reabsorción proteica y lipídica. Los glomérulos sin lesiones esclerosantes pueden aparecer normales o con incremento de la celularidad mesangial y, a veces, hipertróficos (glomerulomegalia).

En algunos casos la lesión no tiene el aspecto de esclerosis (cicatrización por colágeno glomerular) sino de cúmulos homogéneos: **Hialinos**, que son cúmulos de material eosinofílico, cristalino, PAS positivo, fuschinofílicos o verdes con el tricómico, plata negativos e idénticos a la lesión vista en diabetes mellitus.

En los segmentos de esclerosis o de hialinosis, o rodeándolos, pueden haber células espumosas.

De acuerdo a la localización de la lesión en el penacho, al grado de celularidad y al aspecto de las paredes capilares, se han clasificado cinco variantes morfológicas de GES SGM FCL.

Es frecuente encontrar focos de atrofia tubular, fibrosis intersticial e infiltrado inflamatorio, cuyo grado de severidad se correlaciona bien, con la severidad del daño renal y con la progresión a IR Terminal. En los túbulos es frecuente encontrar, como en cualquier otra causa de síndrome nefrótico, gotas de reabsorción PAS positivas.

Con frecuencia hay algún grado de fibrosis intimal arterial y de arterioesclerosis hialina, principalmente en adultos.

IFD: Los glomérulos sin lesión y los segmentos del penacho que no presentan esclerosis o hialinosis no muestran

depósito de inmunoglobulinas o fracciones del complemento. En los segmentos de lesión se identifica, con mucha frecuencia, depósitos de IgM y de C3. Se cree que estos depósitos no representan complejos inmunes ni son patogénicos y que son el resultado de atrapamiento de proteínas plasmáticas. Ocasionalmente se identifican depósitos poco intensos de IgG en los segmentos de lesión. En el citoplasma de podocitos y de células tubulares pueden identificarse Igs. y complemento que representan reabsorción de proteínas filtradas al espacio urinario.

M.E.: Los segmentos de esclerosis muestran incremento de la matriz mesangial y de material similar al de la membrana basal. Los segmentos hialinos se ven homogéneos, electrón densos y, contrario a depósitos inmunes, tienen un borde mal definido, sin la nitidez que muestran los inmunocomplejos; además, el material hialino se encuentra en áreas de esclerosis o de colapso capilar. Los glomérulos sin lesiones segmentarias pueden presentar borramiento de procesos podocitarios en una extensión variable. Es común la transformación microvellosa del citoplasma podocitario y una apariencia laminada de la MBG. Se observan vacuolas lipídicas intracitoplasmáticas.

Variantes histológicas de la GES SGM FCL: Esta clasificación morfológica incluye casos de enfermedad 1ª y 2ª, pero excluye cualquier lesión glomerular que sea consecuencia de otra GP. Aún queda por saber si estos patrones morfológicos conllevan implicaciones significativas con respecto a la etiología, presentación o evolución clínica, patogénesis, pronóstico o tratamiento óptimo.

A) GES SGM FCL sin otra especificación (NOS): Es la forma más común. En esta variante hay lesiones esclerosantes segmentarias que pueden comprometer cualquier parte del penacho, pero, por definición, deben descartarse las otras cuatro variantes. En esta variante puede haber lesiones hialinas, hiper celularidad mesangial, hipertrofia-hiperplasia de podocitos o glomerulomegalia. Todas las otras variantes pueden evolucionar a este tipo.

B) GES SGM FCL variante perihiliar: Para diagnosticar esta variante debemos descartar la variante hiper celular y la variante colapsante. En otras palabras, si hay muchos glomérulos con lesiones perihiliares, pero al menos uno con lesión hiper celular o con lesión colapsante, no debe diagnosticarse como perihiliar, sino como estas últimas respectivamente. Si hay algún glomérulo con "Tip lesion" no excluye esta categoría.

Para hacer el diagnóstico de esta variante se requieren dos requisitos:

1. Al menos un glomérulo con hialinosis perihiliar, acompañada o no de esclerosis.

2. Más del 50% de glomérulos con lesiones segmentarias deben tener esclerosis y/o hialinosis perihiliar.

Este tipo de lesión es la que más se ha relacionado con formas secundarias asociadas a respuestas adaptativas del glomérulo, a pérdida de masa renal o a hipertensión glomerular (obesidad, fallo cardíaco congénito, oligomeganefronia, nefropatía por reflujo, etc.). También puede encontrarse esta variante en la GES SGM FCL 1ª.

C) GES SGM FCL variante celular: Para poder diagnosticar esta variante debe descartarse la variante "Tip" y la variante colapsante; en otras palabras, si hay al menos un glomérulo con "Tip lesión" o con características de colapsante, se excluye esta variante.

Se define por la presencia de al menos un glomérulo con **hipercelularidad endocapilar** que compromete al menos el 25% del penacho y ocluye las luces capilares. Puede afectarse cualquier segmento perihiliar o periférico. Las células endocapilares incluyen células endoteliales, macrófagos y células espumosas. También pueden identificarse polimorfos y linfocitos. Puede haber cariorrexis, picnosis, depósitos hialinos y apoptosis. Algunas veces puede haber fibrina, pero no debe identificarse ruptura de la MBG (en estos casos sospechar un glomerulonefritis necrotizante). Puede haber hipertrofia/hiperplasia de podocitos y sinequias a la cápsula de Bowman. En otros glomérulos pueden haber lesiones de GES SGM FCL (NOS).

D) GES SGM FCL variante "Tip" o "variante de lesión de la punta": Para diagnosticar esta lesión debemos excluir la variante colapsante.

Se define por la presencia de al menos una lesión comprometiendo el dominio tip: el 25% del penacho adyacente al origen del túbulo proximal. En esta lesión pueden evidenciarse adherencias del penacho a la cápsula de Bowman del cuello del túbulo o cerca de éste, o adherencias en la luz del túbulo; confluencia de podocitos en el sitio de lesión; segmentos hialinos; segmentos con hiper celularidad endocapilar (<50% del penacho); segmentos de esclerosis (<25% del penacho). Comúnmente se encuentran células espumosas y podocitos con hipertrofia e hiperplasia. Puede haber hiper celularidad mesangial. En otros glomérulos puede haber lesiones esclerosantes o hiper celularidad endocapilar en sitios diferentes al dominio tip, sin embargo no deben comprometer segmentos perihiliares. Esta variante ha sido asociada, en diferentes trabajos, con un mejor pronóstico (menor riesgo de IR Terminal).

E) GES SGM FCL variante colapsante: Esta categoría excluye todas las otras variantes. Se define por el compromiso de al menos un glomérulo con colapso capilar y notoria hipertrofia e hiperplasia de podocitos. Las paredes capi-

lares presentan retracción y colapso. Las lesiones pueden ser segmentarias o globales y comprometer segmentos periféricos o perihiliares.

El número de glomérulos afectados es muy variable. Este patrón ha sido asociado con GES SGM FCL 1ª asociada a VIH, toxicidad por pamidronato, parvovirus B 19, factores hemodinámicos y otras raras asociaciones.

Esta variante parece tener un curso más agresivo, con proteinuria más severa y más rápida evolución a IR Terminal. Se ha encontrado mayor predilección por pacientes afroamericanos.

Clínica: La principal manifestación es proteinuria severa, usualmente con Sd. Nefrótico completo. Aunque la proteinuria suele ser severa, hay un porcentaje de casos (alrededor del 20%) en los que la proteinuria es menor de 2,5 g/24h, muchos de estos pacientes presentarán Sd. Nefrótico más tarde en la evolución de la enfermedad. Algunos casos se presentan como proteinuria asintomática. La proteinuria tiende a ser no selectiva y en muchos casos es masiva: >10 g/24h.

La hematuria es una característica común, la mayoría de veces microscópica, pero ocasionalmente macroscópica. Con frecuencia hay hipertensión arterial y en algunos casos se detecta IR al momento del diagnóstico. No hay alteración de los niveles de complemento sérico.

Entre el 25% y el 60% de pacientes, de acuerdo a diferentes series, desarrollan IR Terminal a los 10 años del diagnóstico.

Pocos casos presentan respuesta a esteroides. En algunos casos se describe remisión sostenida y en otros hay persistencia de la proteinuria, pero sin alteración de la función renal.

6. Glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP)

Esta glomerulopatía es conocida también como GN mesangiocapilar.

Está caracterizada por engrosamiento de las paredes capilares acompañada de proliferación celular, predominantemente mesangial, en todos o casi todos los glomérulos. El aumento de celularidad y de matriz mesangial produce acentuación del aspecto lobular del penacho (GN lobular). El engrosamiento de las paredes capilares se debe a depósitos subendoteliales y a interposición de células mesangiales, con la formación de nuevo material similar al de la MBG en la parte interna de la pared. En algunos casos la lesión es focal y segmentaria. Existen tres tipos:

- La GNMP tipo I es la más frecuente de las tres, se caracteriza por depósitos subendoteliales, además de las otras alteraciones de la pared capilar y del mesangio.

- La GNMP tipo III se caracteriza por depósitos subepiteliales que acompañan a los subendoteliales; no está claro si este patrón de lesión glomerular es una alteración diferente de la tipo I, o es sólo una variación de la expresión morfológica.

- La GNMP tipo II o Enfermedad de Depósitos Densos (EDD) se caracteriza por depósitos lineales, electrodensos, en la lámina densa de la MBG.

La GNMP puede ser idiopática o 2ª a enfermedades sistémicas e infecciones: hepatitis C, hepatitis B, endocarditis bacteriana subaguda, sífilis, crioglobulinemia, etc. En lupus también puede encontrarse un patrón de GNMP, pero suele tener un compromiso más irregular en los glomérulos.

Histopatología de la GNMP tipo I: Hay un aumento difuso de la celularidad en el penacho, principalmente proliferación de células mesangiales, a veces asociadas a abundantes monocitos y neutrófilos. La lobulación del penacho se hace prominente y las paredes capilares se ven gruesas, con disminución de su luz.

En los capilares, su pared se ve irregular y hay formación de dobles contornos, la parte externa del cual está formada por la MB original y la interna por una nueva MB (o material similar a ella). Entre los dos contornos pueden evidenciarse, algunas veces, depósitos fucsínofilos con el tricrómico o células mesangiales interpuestas. El doble contorno puede ser circunferencial o parcial. Además de células mesangiales, también pueden encontrarse "interpuestas" células inflamatorias mononucleares o aun células endoteliales.

Al progresar la enfermedad disminuye paulatinamente la celularidad y aumenta la matriz acelular, el penacho se solidifica y se evidencian nódulos con un centro acelular.

Hay semilunas en aproximadamente un 10% de pacientes y su número es variable entre casos. Este hallazgo se ha relacionado con un peor pronóstico.

El intersticio, túbulos y vasos muestran cambios inespecíficos que correlacionan con la severidad del daño crónico. La fibrosis intersticial y atrofia tubular son buenos indicadores del daño renal y tienen buena correlación con el pronóstico, por lo cual es recomendable hacer una graduación semicuantitativa o cuantitativa de ellas.

IFD de la GNMP tipo I: hay depósitos de C3, IgG e IgM, siendo más frecuente y constante para C3. Estos depósitos son granulares en las paredes capilares. Muchas veces se ven elongados con un borde externo liso y homogéneo debido a que son subendoteliales y se moldean a la MBG. Depósitos de IgA son menos frecuentes. En muchos de los casos hay también C4 y C1q. En ocasiones se encuentra C3 predominantemente mesangial.

Microscopía electrónica de la GNMP tipo I: se evidencian depósitos electrondensos entre la MBG y las células endoteliales; además, hay depósitos mesangiales. La interposición se refiere a la localización de procesos citoplasmáticos de células mesangiales (o de monocitos) entre la MBG y el endotelio. La formación de nueva membrana basal se evidencia bajo la célula endotelial. Hay borramiento de procesos podocitarios y ocasionales depósitos pequeños electrondensos subepiteliales.

Histopatología de la GNMP tipo II o EDD: El aspecto glomerular es muy variable, en algunos casos hay hiper celularidad y lobulación, muy similar a las de la GNMP tipo I, en otros casos hay pocos cambios glomerulares, a veces hiper celularidad mesangial solamente, otras aspecto de GP M (sin "spikes") y otras de proliferación predominantemente extracapilar.

También pueden encontrarse segmentos necrotizantes, esclerosis segmentaria y polimorfos en el penacho. El hallazgo característico es el engrosamiento de la MBG, con un aspecto rígido y eosinofílico con la H&E. Este engrosamiento es debido a depósitos gruesos, positivos con el PAS, azules con el tricrómico, azul fuerte con azul de toluidina y tiñen débilmente con la tinción de plata. Los depósitos pueden ser continuos, con el aspecto de una cinta, o ser más irregulares e interrumpidos, dando el aspecto de "hilera de salchichas" ("string sausages"). Los depósitos se encuentran en el centro de la MBG y pueden aparecer rodeados por líneas más oscuras con la tinción de plata, formando dobles contornos. Depósitos similares se pueden ver en la cápsula de Bowman y en las basales de túbulos, pero son más focales.

IFD tipo II o EDD: la inmunotinción característica son los depósitos de C3 distribuidos irregularmente a lo largo de la pared capilar, con un patrón liso, granular o discontinuo. Se acompaña de depósitos variables en el mesangio. En algunos casos los depósitos de C3 se ven como dos líneas, rodeando una zona central negativa (los depósitos densos). Pocas veces hay algunos depósitos de otras inmunoglobulinas, especialmente IgM.

Microscopía electrónica de la GNMP tipo II o EDD: lo característico es una capa de material muy denso ocupando la lámina densa de la MBG. Estos depósitos pueden ser lineales y extensos o ser interrumpidos e irregulares, con tramos de MBG de aspecto normal. En ocasiones este material se ve limitado a zonas paramesangiales de la pared capilar. Se observan también algunos depósitos de aspecto similar en el mesangio. Depósitos con las mismas características ultraestructurales se observan en algunos capilares tubulares y cápsula de Bowman.

Histopatología de la GNMP tipo III: Este término ha sido usado para designar dos variantes de la GNMP tipo I:

- 1) La variante tipo III de Burkholder: GN mixta membrano proliferativa y membranosa, con todas las características de la tipo I más depósitos subepiteliales difusos y globales, con "spikes" que indican un componente morfológico de GN membranosa. Las características clínicas y el curso de estos pacientes no difieren de los de la GNMP tipo I, por cual es dudoso que represente una enfermedad diferente.
- 2) La variante tipo III de Strife: GNMP similar a la tipo I, con depósitos extensos subendoteliales y subepiteliales grandes que se conectan entre sí, extendiéndose a través de la membrana basal, con disrupción de la lámina densa. Hay también formación de "spikes". Esta variante es la que más frecuentemente es aceptada como GNMP tipo III. La presentación y curso clínico no difiere mucho de aquellos de la tipo I.

Clínica: Las características clínicas de la GNMP y EDD son similares, no pueden distinguirse de acuerdo a su presentación. Ambas enfermedades afectan predominantemente a niños y adultos jóvenes, aunque pueden presentarse a cualquier edad. Una manifestación clínica común es el Sd. Nefrótico. La proteinuria es casi universalmente presente. A veces se presenta como Sd. Nefrítico con hematuria, edemas, HTA y proteinuria.

La hematuria es muy frecuente y puede ser macroscópica y recurrente. En muchos casos hay elevación del BUN y creatinina, que puede, o no, retornar a valores normales.

La GNMP ocasionalmente es asintomática y se detecta en exámenes realizados como screening.

En ambas, GNMP y EDD, la enfermedad es progresiva, con un curso variable y muy pocos casos de remisión completa. El tiempo de evolución hasta IR Terminal es muy variable. Parece haber un peor pronóstico para pacientes que tienen Sd. Nefrótico.

No hay un tratamiento efectivo; hay esquemas con inmunosupresores, sin embargo, los resultados no son consistentes.

La GNMP puede recurrir después de trasplante renal. El porcentaje de recurrencia es variable de acuerdo a diferentes autores, pero parece estar entre el 20% y 30%.

La EDD es la enfermedad glomerular que más recurre post-trasplante, prácticamente en el 100% de casos, sin embargo la recurrencia puede ser sólo como un hallazgo morfológico, sin producir daño del injerto.

7. Nefropatía IgA o enfermedad de Berger (NIGA)

Se define por depósitos difusos predominantemente de inmunoglobulina A (IgA) en el mesangio glomerular. La NIGA puede ser 1ª o 2ª a otras enfermedades, principalmente enfermedad hepato biliar de cualquier causa.

Otras enfermedades asociadas con NIgA son: enfermedad celíaca, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, síndrome de Sjögren, enfermedades infecciosas o inflamatorias crónicas de mucosas (especialmente de pulmón), enfermedades autoinmunes como espondilitis anquilosante y dermatitis herpetiforme, enfermedades linfoproliferativas, carcinomas de colon, estómago, mama y pulmón.

La púrpura de Schönlein-Henoch, también conocida como púrpura anafilactoide y púrpura reumatoidea está caracterizada por lesiones purpúricas en la piel (principalmente extremidades inferiores y regiones glúteas), artralgias migratorias, hemorragia gastrointestinal y afectación renal. El síndrome se considera una forma de NIgA con prominente compromiso extrarrenal: vasculitis sistémica mediada por complejos inmunes ricos en IgA.

La NIgA es reconocida como la glomerulonefritis primaria más frecuente en todo el mundo y es la causa de IR Terminal en aproximadamente el 10-15% de todos los pacientes que llegan a este estado. La enfermedad es más común en el sur de Europa, Asia y entre nativos americanos. Algunos trabajos sugieren que la prevalencia de NIgA subclínica es mucho más alta de lo que parece.

La NIgA puede presentarse a cualquier edad, pero, aproximadamente el 65% de pacientes están en su 2ª ó 3ª décadas de la vida; la edad media del diagnóstico es a los 28 años; menos del 15% de pacientes están por encima de los 40 años de edad y no es muy común en menores de 10 años.

La relación H:M es de aproximadamente 2:1. Afecta a todas las razas, habiendo una incidencia más alta en nativos americanos.

La NIgA comúnmente recurre en aloinjertos, aunque raras veces es clínicamente significativa, y en riñones de donantes con depósitos de IgA estos desaparecen post-trasplante; estos datos indican algún factor extrarrenal subyacente a la nefropatía.

Histopatología: El aspecto histopatológico de la GP es muy variable, desde glomérulos con aspecto normal hasta cualquier tipo de lesión proliferativa o esclerosante, incluyendo proliferación extracapilar. Las lesiones predominantes son la proliferación mesangial (de células y matriz) y la nefritis proliferativa focal; NIgA es la primera posibilidad cuando se presenta este cuadro histológico en un paciente sin enfermedad sistémica. La GP mesangial es la presentación morfológica en más del 60% de casos; en general hay incremento de células y matriz mesangial en grados variables. La alteración tiende a ser más o menos uniforme en todos los glomérulos, pero en algunos casos hay gran variación entre ellos en una misma biopsia. La expansión mesangial es más notoria con el PAS que con la metenamina-plata

debido a las características de los depósitos mesangiales; el grado de esta expansión es difícil de determinar con precisión, es algo subjetivo y con poca reproducibilidad entre observadores, a menos que se haga por análisis morfométrico. Los depósitos inmunes no suelen verse con microscopía de luz convencional.

En algunos casos las lesiones mesangiales son focales y segmentarias. En otros hay proliferación endocapilar focal y segmentaria, con infiltración de leucocitos (aproximadamente 17% de casos) y en casi un 5% las lesiones proliferativas endocapilares son difusas. En una proporción variable de casos se identifican lesiones esclerosantes segmentarias y focales; puede haber sinequias a la cápsula de Bowman y segmentos con hipertrofia e hiperplasia de podocitos. En unos pocos casos hay segmentos de necrosis del penacho glomerular. Podemos ver semilunas en glomérulos con cualquiera de los tipos de lesión del penacho; en 5-8% de pacientes las semilunas comprometen más del 50% de glomérulos. Se encuentran depósitos subepiteliales frecuentemente asociados a las semilunas. También podemos ver otros patrones de lesión glomerular en NIgA: GN membranoproliferativa, membranosa y lesiones glomerulonefriticas mixtas. Alrededor de un 12% de casos muestran glomérulos normales o mínimamente alterados.

En los túbulos pueden identificarse eritrocitos o cilindros eritrocitarios, pero su ausencia no implica que el paciente no ha tenido hematuria. Hay cambios de daño epitelial tubular en hasta el 57% de biopsias: descamación celular, pérdida del borde en cepillo, vacuolización citoplasmática y dilatación tubular; estos cambios se evidencian principalmente en pacientes con IRA. También pueden evidenciarse otros signos de daño crónico: Atrofia tubular y fibrosis intersticial. En un 5% de casos hay franca inflamación tubulointersticial aguda. Hay fibrosis intimal de arterias, hipertrofia medial y depósitos arteriulares hialinos en una proporción variable de casos.

Ha habido varios sistemas para clasificar las lesiones microscópicas de la NIgA, sin embargo, hasta el momento no hay una clasificación universalmente aceptada; diferentes trabajos muestran correlación variable con el pronóstico.

IFD: Los depósitos mesangiales de IgA son el sello característico de la enfermedad, sin embargo, los depósitos son exclusivos de IgA en sólo un 26% de casos; se suelen acompañar de IgG (37%) o IgM (13%), y pueden estar las tres Igs en el 25% de casos. Por definición, la IgA debe ser dominante o codominante; si hay depósitos de IgG o IgM más intensos que los de IgA debemos pensar en otra glomerulopatía. Hay depósitos de C3 en la gran mayoría de casos

(95%) y ocasionalmente de fracciones relacionadas con activación de la vía clásica: C1q y C4 (12%).

Los depósitos de IgA son mesangiales granulares y difusos en casi todos los pacientes, sin embargo, ocasionalmente son segmentarios. La IgA predominante es la de subclase 1 y en términos de cadenas ligeras predomina la lambda.

En aproximadamente un 25% de casos hay grados variables de depósitos de IgA en paredes capilares.

M.E: Hay depósitos mesangiales electrondensos que se correlacionan con los depósitos inmunes. Muchos de éstos se localizan en la interfase entre el mesangio y las luces capilares, o la unión del mesangio y la MBG: en el paramesangio. Estos depósitos son de tamaño variable; algunos autores creen que los depósitos ubicados más profundos en el mesangio reflejan estadios más avanzados de lesión. Hay depósitos parietales subendoteliales en aproximadamente un 19% de casos, subepiteliales en 12% e intramembranosos en 13% de los casos. Las células mesangiales presentan incremento de mitocondrias y retículo endoplásmico rugoso.

En algunos casos se detecta laminación y fragmentación de la MBG similar a los cambios vistos en Enfermedad de Alport.

Clínica: la hematuria es la manifestación clínica más consistentemente expresada en NigA. Se observa en algún momento de la evolución en más del 95% de pacientes. La microhematuria persistente ocurre en aproximadamente el 78% de casos y la macrohematuria episódica en 54%. La macrohematuria suele presentarse por unos pocos días y se detecta microhematuria entre estos episodios. En otros casos puede haber microhematuria intermitente. En algunas series la macrohematuria es más frecuente en niños, mientras otras series encuentran poca diferencia entre adultos y niños.

Otro signo frecuente es la proteinuria, usualmente <1 g/24 h, aunque un 5-10% tendrán proteinuria severa, o aún desarrollarán Sd. Nefrótico completo.

Hay HTA en un 15% de pacientes y elevación de creatinina en 10%. En 5% de casos se detecta IRC en el momento del diagnóstico.

En muchos casos en los que la NIgA se presenta como macrohematuria episódica, los cuadros se presentan asociados a faringitis; a diferencia de la GN postestreptocócica, en la NIgA los episodios de hematuria suceden con o poco después de la faringitis: *sinfaringítica*; la separación entre el inicio de la faringitis y la hematuria es de días, más que de semanas como en la GN postinfecciosa (*postfaringítica*).

Episodios de gastroenteritis, sinusitis o bronquitis están también asociados con la hematuria. A pesar de haber, al menos en algunos casos, lesiones histológicas de mayor grado en los episodios de macrohematuria, algunos traba-

jos muestran mejor pronóstico para los pacientes con esta manifestación clínica.

En pacientes con NIgA y Sd. Nefrótico se ha propuesto que hay una colisión entre NIgA y la GP de cambios mínimos (LGM). Sin embargo, aunque suele ser imposible en este contexto comprobar dicha coexistencia de enfermedades, el número de tales pacientes excede el esperado según la frecuencia de LGM. Más fácil de comprobar ha sido la colisión de NIgA y GN Membranosa, aunque es un evento inusual. El Sd. Nefrótico en el contexto de una NIgA podría ser el resultado de un proceso fisiopatológicamente diferente.

Aunque inicialmente considerada una enfermedad benigna, sabemos que la NIgA puede llevar a IR Terminal en aproximadamente el 30% de casos a los 20 años del diagnóstico.

La NIgA recurre post-trasplante en aproximadamente el 50% de casos.

No hay una terapia efectiva y bien establecida para la enfermedad. Es importante el control de condiciones subyacentes como la HTA. Los esteroides parecen de poca utilidad, aunque en pacientes en los que hay Sd. Nefrótico se informa una mayor proporción de respuesta. En algunos casos se recomienda amigdalectomía. En muchos pacientes no se da ningún tratamiento, sólo se hace vigilancia y control periódicos.

8. Sd. hereditarios: Sd. Alport y enfermedad de la membrana basal fina (hematuria benigna familiar). Enfermedad de FABRY.

8.1. Sd. Alport

Es un Sd. hereditario en el que hay anomalías del colágeno tipo IV y que se caracteriza por fallo renal progresivo, sordera neurosensorial y alteraciones oculares. Alrededor del 85% de los casos se transmiten como herencia ligada al X (Xq22) debido a la mutación en el gen COL4A5 que codifica la cadena alfa-5 del colágeno tipo 4.

El colágeno tipo IV de la membrana basal glomerular (MBG) está formado, además, por las cadenas alfa-3 y alfa-4 y podemos encontrar mutaciones en los genes que las codifican (COL4A3 y COL4A5, en 2q35-37) en casos de Alport transmitido de manera autosómica (recesiva en el 14% de casos y dominante en el 1%).

Las mutaciones en COL4A3, COL4A4 o COL4A5 producen un defecto en el ensamblaje que impide la formación de colágeno tipo IV y, por lo tanto, no hay el reemplazo normal del colágeno IV fetal. Este colágeno es menos resistente contra proteasas, estrés físico y oxidantes a los que está expuesta la MBG. El colágeno IV del glomérulo normal va sufriendo proteólisis y esta degradación produce engrosa-

miento irregular, grietas y multilaminación. Este daño permite la filtración de eritrocitos y proteínas plasmáticas a través de la MBG. Presumiblemente un defecto leve produciría sólo adelgazamiento de la MBG. La incidencia del síndrome de Alport es de aproximadamente 1 en 5.000 personas.

Clínica: Los hombres son más frecuentes y más severamente afectados que las mujeres, las cuales son heterocigóticas y tienen mosaicismo del producto del gen alterado (en cada célula se inactiva, aleatoriamente, un cromosoma X).

Prácticamente en todos los hombres se desarrolla IR Terminal en algún momento de su vida; en las mujeres no suele ocurrir, ya que en la mayoría de ellas hay anomalías leves, sólo en un 10-15% no hay evidencia clínica de la enfermedad. Puede no haber historia familiar debido a nuevas mutaciones, falta de manifestaciones clínicas en las portadoras y variantes autosómicas recesivas.

En los hombres hay hematuria microscópica persistente desde los primeros años de vida, pueden acompañarse de episodios de hematuria macro luego de infecciones respiratorias. En mujeres usualmente hay hematuria microscópica intermitente. La proteinuria suele presentarse más tarde y se hace progresivamente mayor; hay proteinuria en rango nefrótico en 30-40% de pacientes adultos. La caída en la depuración de creatinina comienza a evidenciarse hacia la segunda década de la vida en hombres y se asocia a proteinuria e hipertensión. Algunos autores la han clasificado en variante juvenil: fallo renal antes de los 31 años, y variante del adulto: fallo renal a partir de los 31 años.

La sordera neurosensorial comienza a desarrollarse hacia la mitad de la segunda década de la vida; inicialmente sólo se detecta por audiometría. En mujeres no suele haber sordera y en algunas familias no se presenta. Hay defectos oculares en 15-30% e incluyen: lenticono anterior (protrusión cónica de la porción central del cristalino en la cámara anterior), cambios pigmentarios de la retina y alteraciones de la córnea.

No hay tratamiento para la enfermedad excepto el trasplante renal. La IR Terminal suele producirse entre la tercera y quinta décadas de la vida. Muchos de los pacientes carecen del antígeno contra el cual el anticuerpo de la enfermedad anti-MBG está dirigido y luego del trasplante el sistema inmune lo detecta produciéndose daño glomerular. Estos anticuerpos se detectan en el 30% de pacientes trasplantados, pero sólo ocurre glomerulonefritis en el 3-4%; es menos frecuente en pacientes que no tenían sordera.

Histopatología: Los cambios microscópicos son inespecíficos y pueden reflejar simplemente el daño crónico glomerular y túbulo-intersticial.

Hay leve aumento de la matriz y celularidad mesangial que pueden ir aumentando progresivamente. En tinciones con Metenamina-plata puede evidenciarse engrosamiento de las paredes capilares y, en algunos casos, multilaminación. La cápsula de Bowman aparece con grados variables de engrosamiento. En estadios más avanzados hay esclerosis global de glomérulos y podemos ver también esclerosis segmentaria, en ocasiones con hialinosis. En hombres jóvenes pueden verse glomérulos pequeños y con pocos capilares dando un aspecto llamado "fetal".

En túbulos podemos encontrar eritrocitos, gotas de reabsorción proteica y otros cambios inespecíficos como atrofia. En intersticio se han descrito clásicamente cúmulos de histiocitos espumosos, con frecuencia cerca de la unión corticomédular, que no son específicos de la enfermedad y pueden verse en cualquier paciente con proteinuria en rango nefrótico. En estadios avanzados hay fibrosis e inflamación crónica. En vasos no hay cambios específicos.

IFD: Usualmente es negativa. Pueden encontrarse depósitos granulares de IgM y C3 en el mesangio y paredes capilares, pero no representan un mecanismo inmunológico de lesión.

IHQ: Para determinar el tipo de herencia se usa la inmunohistoquímica para detectar cadenas del colágeno tipo IV.

M.E.: Es necesaria para el diagnóstico. El cambio característico en hombres consiste en irregularidades difusas de la MBG con variación en el espesor y variable apariencia de la lámina densa, con zonas lúcidas y electrondensas que le dan una apariencia en cesta y multilaminada; puede haber material finamente laminar en las zonas lúcidas. Hay zonas de franco engrosamiento que alternan con otras adelgazadas; se detectan defectos por discontinuidad de la MBG que hace que aparezcan casi juntas la célula endotelial y la epitelial.

En mujeres y hombres jóvenes puede haber un adelgazamiento difuso sin el aspecto multilaminado de los adultos, con cambios similares a los de la enfermedad de membranas basales delgadas. En las membranas basales tubulares y de la cápsula de Bowman puede haber cambios similares. Hay borramiento de los procesos podocitarios en algunos casos.

8.2. Enfermedad de la membrana basal fina (EMBF)

Muchos de los pacientes con esta alteración presentan hematuria, tienen antecedentes familiares de la misma enfermedad y un curso benigno, por lo que se le ha conocido también con el nombre de "**hematuria familiar benigna**", sin embargo, este nombre es poco adecuado y se presta a confusión con otras enfermedades que cursan con hematuria; además, el curso no siempre es benigno. Otros términos que ha recibido la enfermedad han sido: "hematuria esencial benigna" y "hematuria persistente benigna".

Se caracteriza por microhematuria (usualmente persistente), proteinuria leve, función renal normal, adelgazamiento difuso de la MBG y, en muchos casos, historia familiar de hematuria.

La etiología de la enfermedad es desconocida, pero en muchos casos parece haber transmisión genética autosómica recesiva. También hay casos esporádicos. Puede ser que en esta enfermedad estemos agrupando un grupo heterogéneo de condiciones con diferentes causas. La EMBF no es necesariamente una enfermedad específica, sino, una alteración estructural observada en varias enfermedades.

En muchos casos se encuentran alteraciones genéticas en el locus COL4A3/COL4A4, en algunas en el locus COL4A5 (del Alport ligado al X) y en otras no se logra identificar una alteración específica, por lo que puede ser que exista otro tipo de alteraciones en los casos de EMBF. Se han demostrado más de 20 mutaciones en estos locus, que son diferentes en cada familia.

La EMBF es, probablemente, la causa más frecuente de hematuria aislada persistente o recurrente en niños y adultos y su prevalencia varía de acuerdo a diferentes series.

Algunas familias con presentación clínica de hematuria familiar benigna pueden tener una MBG de espesor normal.

Clínica: La característica principal es hematuria microscópica que comienza en la niñez, es usualmente persistente pero puede ser intermitente; en algunos casos hay hematuria macroscópica pero no es lo usual.

No suele haber proteinuria o es mínima; proteinuria mayor de 500 mg/24 horas sugiere otro diagnóstico o peor pronóstico.

La función renal es normal en la gran mayoría de casos; sin embargo, la EMBF no es siempre una enfermedad benigna, en algunos casos, entre 5-15%, hay proteinuria importante, ocasionalmente Sd. Nefrótico, y alteraciones de la función renal; muchos de estos casos tienen asociada una glomerulosclerosis focal y segmentaria.

Histopatología: No hay alteraciones histológicas en la microscopía de luz convencional. Podemos ver eritrocitos en el espacio de Bowman y/o en túbulos. En algunos casos hay asociadas lesiones de GES SGM FCL, lo cual es un factor pronóstico adverso. En otros casos se documenta NPIgA, pero no está muy clara la relación entre las dos enfermedades, podría tratarse de una colisión de dos enfermedades más que de una relación patogénica.

IFD: Es característicamente negativa. Podemos encontrar trazas de algunas inmunoglobulinas o fracciones del complemento, pero nada específico (excepto si hay otra glomerulopatía concurrente).

M.E.: Hay adelgazamiento difuso y global de la MBG; sus contornos son lisos y no hay multilaminación. En algunos casos vemos alguna irregularidad o tramos de MBG con espesor normal. El problema mayor es que no hay un valor determinado, aceptado universalmente, para el grosor de la MBG. Este espesor varía con la edad, siendo progresivamente mayor hasta la edad adulta; es mayor en hombres y hay cambios de acuerdo con el procesamiento del tejido. Cada laboratorio debe determinar su rango de valores "normales" por edad y sexo. La medición debe hacerse desde la superficie externa de la célula endotelial hasta la superficie interna de la célula epitelial visceral, en una microfotografía con un aumento conocido. Algunos autores utilizan un límite de 300 nm y otros de 250 nm para diagnosticar EMBF en adultos. El diagnóstico debe hacerse con mucha cautela en niños, dado el menor espesor de la MBG en estos pacientes.

Si tomamos la media +/- 1,5 veces la desviación típica (SD) del espesor de la MBG en una población normal, los valores más bajos de este rango se pueden superponer con los del espesor de pacientes con EMBF y estos valores bajos se encuentran principalmente en mujeres, lo que nos indica que debemos de ser cautelosos con el diagnóstico.

8.3. Enfermedad de Fabry

También llamada "angioqueratoma corporis diffusum universale". Es una enfermedad metabólica hereditaria ligada al X causada por actividad deficiente de la enzima lisosomal alfa-galactosidasa A (alfa-Gal A). Esta deficiencia resulta en acumulación lisosomal progresiva de glicoesfingolípidos (GSL), derivados del recambio de las células, principalmente en riñones, hígado, pulmones y eritrocitos.

El defecto genético se ubica en Xq22.1 y ocurre en todos los tipos de células, pero el compromiso es diferente en cada órgano. Las manifestaciones clínicas dependen, en gran parte, del acumulo de GSL en el endotelio y, en menor grado, en otros tipos de células.

Hay múltiples mutaciones descritas para este trastorno, algunas más asociadas con variantes renales y otras con variantes cardíacas de la enfermedad, sin embargo, hay una amplia variedad fenotípica y las manifestaciones clínicas no pueden predecirse por el tipo de mutación.

Histopatología: Los cambios más llamativos están en glomérulos; los podocitos están grandes y vacuolados, con aspecto hipertrófico y con el citoplasma distendido por vacuolas que les dan un aspecto espumoso. Se ven vacíos en los cortes convencionales porque los GSL se pierden con el procesamiento rutinario. Si el tejido es pretratado con osmio los GSL se conservan. En material de cortes por congelación (aun fijado en formol) las inclusiones intracitoplasmáticas se

ven birrefringentes, autofluorescentes y sudanofílicas; además son positivas con el PAS. Podemos encontrar también este material en células mesangiales, tubulares y en el intersticio. En el endotelio de arterias y arteriolas hay inclusiones citoplasmáticas y, como característica importante, no suele haber compromiso de células endoteliales renales en la variante cardíaca de la enfermedad, esto ayudaría a diferenciarla de la variante renal, donde son abundantes.

IFD: Negativa o inespecífica.

M.E.: Hay material osmiofílico, laminado, similar a cuerpos de mielina; se encuentran principalmente en podocitos, epitelio de la cápsula de Bowman, epitelio tubular y endotelio, aunque pueden verse en cualquier tipo de células. Los cuerpos similares a mielina tienen una periodicidad de 4 a 10 nm.

Clínica: las principales manifestaciones en homocigóticos son angioqueratomas (en piel), hipohidrosis, crisis de dolor severo en extremidades (acroparestesias), opacidades de la córnea y del cristalino, compromiso cardíaco, manifestaciones cerebrovasculares y disfunción renal.

Las pacientes homocigóticas y las heterocigóticas (mujeres, claro está) pueden permanecer asintomáticas durante toda o gran parte de su vida, pero en algunos casos hay evidentes signos de la enfermedad y afectación severa.

Se han descrito variantes cardíaca y renal. En la primera la afectación es predominantemente del corazón, con poco o ningún compromiso renal y sistémico, a veces sólo con hipertrofia ventricular izquierda. En la variante renal, los riñones son los órganos más afectados y se cree que un porcentaje importante de pacientes con fallo renal terminal de causa desconocida (hasta un 1% del total) pueden tener esta variante de la enfermedad; en muchos nunca se diagnostica.

Las claves clínicas para el diagnóstico son, principalmente, extrarrenales: las lesiones en piel y ojos; por lo tanto, en variantes renales y cardíacas el diagnóstico puede pasar completamente desapercibido; algunos autores sugieren medir la actividad de la enzima a todos los pacientes con fallo renal crónica de etiología desconocida.

El diagnóstico se confirma midiendo la actividad de alfa-Gal A en plasma o leucocitos. En homocigóticos no suele detectarse actividad o ésta es menor del 1%; en heterocigóticas puede haber un porcentaje variable de actividad, pero casi siempre está disminuida.

9. Enfermedad por almacenamiento lisosomal: GP por fibronectina

Es una rara enfermedad genética que se transmite con carácter autosómico dominante, la alteración está identificada en 1q32.

Histopatología: Depósitos mesangiales y en espacios subendoteliales que son positivos con el PAS, dan un aspecto lobulado al penacho y no se suelen acompañar de hiper celularidad.

M.E.: los depósitos son electrondensos, no fibrilares. No son frecuentes los depósitos extraglomerulares.

Clínica: Hay proteinuria, hematuria, hipertensión y pérdida progresiva de la función renal.

10. Nefritis lúpica

Es una enfermedad multisistémica en la que hay producción de autoanticuerpos y formación de complejos inmunes. Los anticuerpos pueden estar dirigidos contra múltiples antígenos nucleares (ANAs), incluyendo ADN, ARN y proteínas nucleares; o contra antígenos citoplasmáticos y de la membrana celular. Los complejos inmunes pueden depositarse o formarse en los tejidos, activando el complemento y liberando citoquinas proinflamatorias que llevan a daño tisular. El diagnóstico de lupus eritematoso sistémico (LES) requiere correlación de hallazgos clínicos y de laboratorio. No existe un único examen que permita confirmarlo y sólo con una biopsia no es posible hacer el diagnóstico. Los criterios diagnósticos revisados son 11 y deben presentarse 4 o más criterios para diagnosticar LES.

El daño renal puede ser secundario a activación del complemento y liberación local de citoquinas proinflamatorias. Algunos antígenos intrarrenales, como componentes de la matriz extracelular y glicoproteínas, pueden servir como blancos del ataque autoinmune. Los depósitos de complejos inmunes circulantes con activación local de inflamación son otro mecanismo reconocido del daño tisular. Además, anticuerpos antifosfolípido pueden promover trombosis o lesión vascular. En las lesiones de tipo GN membranosa (clase V) hay lesión citotóxica del podocito por anticuerpos y complemento.

Hay afectación renal en la gran mayoría de pacientes con LES en algún momento de su evolución: 66-90%. La presencia de depósitos subendoteliales en capilares glomerulares es crucial en la inducción de daño severo y se correlacionan con las lesiones proliferativas endocapilares, la necrosis, cariorrexis y proliferación extracapilar. La enfermedad renal es una de las causas más frecuentes de muerte en LES y es una de las alteraciones que más atención debe recibir por parte del grupo tratante.

Histopatología: Las lesiones glomerulares son altamente variables. La alteración más común es la presencia de depósitos inmunes mesangiales y/o capilares. Las otras lesiones incluyen: incremento de la matriz y/o celularidad mesangial, proliferación endocapilar, engrosamiento de paredes

capilares, necrosis del penacho, proliferación extracapilar (semilunas), cariorrexis, trombos hialinos (cúmulos micro-nodulares, intracapilares, de complejos inmunes) y esclerosis glomerular (segmentaria o global).

Algunas lesiones son sugerentes de nefritis lúpica: trombos hialinos y “asas de alambre” (engrosamiento homogéneo y “rígido” de paredes capilares por cúmulos inmunes subendoteliales), sin embargo, la única alteración considerada por muchos autores como *patognomónica* de nefritis lúpica son los *cuerpos hematoxilínicos*: son inclusiones de color lila con la tinción de hematoxilina-eosina, se ven como células homogenizadas con aspecto degenerado; probablemente representan núcleos degenerados y corresponden a las células LE descritas en la sangre de pacientes con LES; es muy inusual encontrarlos actualmente, por lo que su utilidad es muy limitada (sensibilidad cercana al 2%). La variabilidad en la presencia, combinación y extensión de estas lesiones es la que permite clasificar la nefritis lúpica desde el punto de vista histológico.

Lesiones activas y crónicas: Se han propuesto varios índices de actividad y de cronicidad en NL, sin embargo, su utilidad ha sido cuestionada debido a la falta de reproducibilidad interobservador. Más importante y reproducible es determinar con precisión el número total de glomérulos y cuantificar los que tienen lesiones activas: cuántos con semilunas (y el tipo de éstas), cuántos con necrosis del penacho, con proliferación endocapilar, con esclerosis, etcétera, y si es un compromiso global o segmentario. Además, siempre, determinar, al menos semicuantitativamente (leve, moderada, severa) las lesiones tubulointersticiales y vasculares.

En la clasificación actual las *lesiones glomerulares que definen actividad* son: 1) hiper celularidad endocapilar con o sin leucocitos y con disminución sustancial de las luces capilares; 2) cariorrexis; 3) necrosis fibrinoide; 4) ruptura de la MBG; 5) semilunas celulares o fibrocelulares; 6) depósitos subendoteliales identificables por microscopía de luz convencional (“asas de alambre”); y 7) trombos hialinos.

Las *lesiones glomerulares que definen cronicidad* son: 1) esclerosis glomerular (segmentaria o global); 2) adherencias fibrosas; y 3) semilunas fibrosas.

IFD: Hay tinción para IgG en más del 90% de casos; hay IgA e IgM en menos casos: 60-70%. Se acompañan de C3 y C1q en alrededor de un 80% de casos. C4 es algo menos común y su tinción más débil.

La presencia de las tres inmunoglobulinas con C3 y C1q es conocida como “casa llena” (“full house”) y es muy característico de la NL y muy raro en otras enfermedades. La inmunotinción varía de acuerdo con la clase de NL.

M.E.: Se evidencian depósitos electrón densos con una distribución similar a la de los depósitos inmunes detectados por IF, de acuerdo a la clase. Con esta técnica se hacen más evidentes algunos depósitos subendoteliales pequeños en clases II y V, y hay algunos depósitos subepiteliales en la mayoría de casos, pero son la característica dominante sólo en la clase V. Algunos depósitos pueden tener una organización en “huella digital” (“fingerprint”), se ven como depósitos paralelos, curvados y espaciados regularmente, con aspecto ondulado y con intersecciones; estas estructuras son similares a las descritas en crioglobulinemia y parecen corresponder a crioglobulinas.

11. Nefropatía diabética (ND)

La diabetes mellitus es una de las principales causas de insuficiencia renal terminal. La nefropatía diabética (ND) se presenta en el 25-35% de pacientes con diabetes mellitus insulino-dependientes (DMID) y en un 15-25% de no insulino-dependientes (DMNID); los cambios renales en ambos tipos de diabetes son similares morfológicamente y en cuanto a su fisiopatología. La proteinuria es el principal marcador de la ND y ésta es una de las causas más comunes de síndrome nefrótico.

Histopatología: Las lesiones más iniciales son hipertrofia glomerular, expansión mesangial leve (matriz) y engrosamiento de las paredes capilares, estos cambios son más evidentes con microscopía electrónica. Al progresar las lesiones hay aumento, también, de la celularidad mesangial; este incremento llega hasta la formación de nódulos en el penacho. Los nódulos son de tamaño variable en un mismo glomérulo y afectan de una manera heterogénea los diferentes glomérulos (glomeruloesclerosis nodular diabética). Los nódulos son conocidos como *nódulos de Kimmelstiel-Wilson*. Son esféricos, eosinofílicos, con un área central acelular y pueden estar rodeados por un anillo celular. Tiñen azul o verde con el tricrómico y son positivos con las tinciones de PAS y Metenamina-plata. Los nódulos vistos en la enfermedad por depósitos de cadenas ligeras pueden ser parecidos, pero más homogéneos en tamaño y distribución y tiñen más débilmente, o son negativos, con la tinción de plata; los nódulos de la amiloidosis no tiñen con la plata y son positivos para rojo congo. La IF también ayuda en el diagnóstico diferencial.

En ND los glomérulos presentan incremento (esclerosis) de la matriz mesangial intercapilar, con aumento progresivo del engrosamiento de paredes capilares y posterior evolución a glomeruloesclerosis global.

Otras dos lesiones glomerulares, llamadas exudativas (al igual que la hialinosis arteriolar), son la *gota capsular*

y la *hialinosis glomerular*. La primera es un depósito homogéneo, hialino, en la cápsula de Bowman, suele ser redondeado o elongado y es altamente sugerente de ND, aunque no patognomónico (puede verse muy ocasionalmente en hipertensión y otras lesiones glomerulares nodulares idiopáticas). La hialinosis glomerular resulta de la extravasación de componentes plasmáticos que se acumulan en segmentos periféricos del penacho capilar, es también llamada gorro hialino o gorro de fibrina. En muchos casos con lesiones típicas se evidencian microaneurismas producidos por mesangiólisis.

En túbulos hay cambios inespecíficos: reabsorción de gotitas proteicas, atrofia y daño tubular. Las membranas basales de túbulos atróficos son característicamente muy gruesas, usualmente más que en otras causas de atrofia tubular; este cambio es otra de las alteraciones que pueden hacer pensar en ND.

El cambio de *Armani-Ebstein* (o células de Armani-Ebstein) consiste en depósitos de glucógeno en las células epiteliales tubulares (pars recta del túbulo contorneado proximal y asa de Henle); es muy raro verlo en la actualidad; se presenta en diabéticos descompensados con glicemias superiores a 500 mg/dL y se debe a la glucosuria severa; es una alteración reversible sin manifestaciones funcionales.

En intersticio hay cambios crónicos inespecíficos.

En vasos suele haber lesiones notorias; el cambio más característico es el engrosamiento hialino intimal de arteriolas, a veces nodular. Si es muy prominente debe alertarnos sobre la posibilidad de ND sobre todo en jóvenes. Las lesiones arteriolas pueden comprometer cualquier arteriola; si evidenciamos en un glomérulo determinado hialinosis en la arteriola aferente y en la eferente es *virtualmente patognomónico* de ND. En arterias hay fibrosis intimal (arterioesclerosis), pero no se diferencia de la que se produce en otras enfermedades.

La ND es una enfermedad muy común y cualquier tipo de glomerulopatía puede superponerse a la ND. La necrosis papilar es una complicación que puede presentarse en diabéticos, principalmente en pacientes con glomeruloesclerosis nodular, alteraciones vasculares significativas y pielonefritis.

IFD: El cambio más característico es la presencia de depósitos lineales de IgG y albumina en paredes de capilares glomerulares y, en menor medida, basales tubulares y cápsula de Bowman. La tinción suele ser más débil que en enfermedad anti-MBG y no se acompañan de depósitos de complemento. Esta inmunotinción se cree que es debida a adhesión inespecífica y no a reacción inmunológica. En lesiones hialinas puede haber "atrapamiento" de IgM y C3 como

en otras lesiones focales y segmentarias. Pueden también detectarse positividad lineal para cadenas kappa y lambda.

M.E.: Se hace evidente la expansión mesangial debida primordialmente a incremento de la matriz extracelular; los nódulos se ven de similar aspecto al mesangio, algo electrodensos. La MBG se ve difusamente engrosada, este engrosamiento es progresivo y puede llegar a ser superior a los 1.000 nm. La MBG puede verse con aspecto fibrilar y puede aparecer laminada. Las membranas basales tubulares también muestran este engrosamiento.

Clínica: El hallazgo más temprano de la afectación renal es microalbuminuria que progresa gradualmente hasta proteinuria, usualmente alrededor de los 15 años del inicio de la enfermedad. La ND es más alta en afroamericanos que en caucásicos con diabetes. La HTA y el tabaco incrementan el riesgo de nefropatía en diabéticos.

La microalbuminuria (30-300 mg/24 horas) es un marcador de lesión renal inicial y se asocia con un desarrollo progresivo de mayores lesiones renales y mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares. La detección de una proteinuria más importante (>500 mg/24h) indica el inicio de ND. La ND se asocia con retinopatía, siendo más frecuente ésta última en pacientes con DMID: 90%.

La progresión de las lesiones iniciales en ND depende mucho del control de la glicemia y otros factores de riesgo, de tal manera que el intervalo de tiempo entre las lesiones iniciales y el daño terminal es altamente variable. La ND puede presentarse en injertos renales como recurrencia o como de novo; la ND se desarrolla más rápidamente en el riñón trasplantado que en riñones nativos: en promedio seis años post-trasplante.

11. Amiloidosis

La amiloidosis está definida por el depósito de diferentes proteínas bioquímicamente heterogéneas que adoptan una disposición "plegada-beta" Y son resistentes a la degradación. Estas sustancias comparten características morfológicas, tintoriales y ultraestructurales similares, pero, tienen diferente estructura química. Hay tres formas bioquímicas mayores y varias menores. Aproximadamente el 95% del material que forma el amiloide consiste de fibrillas de proteínas y el 5% restante de componente P y otras glucoproteínas. Las tres principales formas bioquímicas son:

1) **Proteína AL:** formada por cadenas ligeras, principalmente de tipo lambda, o por partes de ellas. Es la amiloidosis que se asocia a proliferación monoclonal de células B o de células plasmáticas; cuando no se identifica proliferación de estas células suele llamarse amiloidosis primaria. Aunque muchos textos denominan tam-

bién “amiloidosis primaria” a aquella que se encuentra en pacientes con este tipo de neoplasias, es preferible llamar a este tipo de amiloidosis “secundaria a” (o “asociada a”) proliferación de células B o de células plasmáticas.

- 2) **Proteína AA:** Se deriva de un precursor en el suero denominado: SAA (asociado al amiloide sérico), una proteína sintetizada en el hígado y que circula unida a las lipoproteínas HDL; es un reactante de fase aguda. Es el amiloide que se deposita en las amiloidosis 2ª a inflamaciones crónicas.
- 3) **Amiloide beta:** Se encuentra en las lesiones cerebrales de la enfermedad de Alzheimer y otros pacientes mayores. En un trabajo reciente, nosotros demostramos depósitos pequeños extracerebrales en pacientes con enfermedad de Alzheimer familiar (manuscrito en preparación).

Otras de las proteínas que producen depósitos de amiloide son: *Transtirretina*: en algunos tipos de enfermedad genética y en la amiloidosis sistémica senil; *Beta2 microglobulina*: (componente de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad) en amiloidosis asociada a hemodiálisis crónica. Otras proteínas producen amiloidosis localizada.

La clasificación de las amiloidosis tiende a basarse en el tipo de proteína depositada, más que en las características clínicas:

- Amiloidosis AL: primaria (sin mieloma) o asociada a mieloma u otras enfermedades linfoproliferativas;
- Amiloidosis AA (o secundaria): en inflamaciones crónicas, neoplásicas, artritis reumatoidea, fiebre mediterránea familiar, etcétera;
- Amiloidosis AF (familiar): varios tipos de amiloidosis asociadas a transtirretina mutada;
- Amiloidosis AE (endocrina): en formas localizadas, p.e. en carcinoma medular y tumores de los islotes pancreáticos;
- Amiloidosis A-Beta2 microglobulina: en hemodiálisis crónica.

Aproximadamente el 90% de casos de amiloidosis sistémica son de tipo AL y de las restantes muchas son AA.

En una tercera parte de casos de amiloidosis AL se encuentra mieloma, en los otros casos suele demostrarse discrasias de células plasmáticas; en ocasiones hay menos del 10% de células plasmáticas en médula ósea, pero éstas muestran expresión predominantemente de una cadena ligera, sugiriendo monoclonalidad.

La amiloidosis tiene una prevalencia estimada de 1 en 60.000 personas; en autopsias 0,8%. Es causa de síndrome

nefrótico en adultos en aproximadamente el 5%, siendo más rara en niños. Hay una leve predominancia masculina para la amiloidosis primaria. En series grandes de biopsias de riñón nativo en pacientes adultos en USA la amiloidosis fue el diagnóstico histológico en el 2% de casos, la mayoría de tip AL; en contraste, en países en desarrollo y en el Mediterráneo la amiloidosis renal es más comunmente de tipo AA. La edad de los pacientes refleja la condición clínica subyacente; los pacientes con amiloidosis AL son típicamente adultos y los que tienen amiloidosis asociada a fiebre mediterránea familiar son niños.

Histopatología: Los glomérulos están afectados en casi todos los casos de amiloidosis AA y en menos de la mitad de AL. El aspecto es similar en ambas enfermedades. Los depósitos pueden ser nodulares o mesangiales irregulares. En algunos casos hay depósitos predominantemente en el mesangio (usualmente en fases más tempranas) y en otros son igualmente extensos en mesangio y paredes capilares; suelen ser más prominentes cerca al polo vascular. La distribución de las lesiones puede ser irregular en el glomérulo y entre glomérulos, pero, en enfermedad avanzada, de larga evolución, suelen estar más homogéneamente distribuidas. Cuando las lesiones son amplias en el mesangio, sin formación de verdaderos nódulos y comprometiendo todo el glomérulo, adoptan un patrón llamado *mesangial difuso*. En paredes capilares pueden estar subendoteliales y/o subepiteliales. En esta última localización tienden a formar espículas perpendiculares a la MBG, dando un aspecto de GN membranosa. Se debe solicitar siempre tinción con Rojo Congo.

En lesiones avanzadas hay remplazo global del penacho, con apariencia de GES, sin embargo con glomérulos más grandes que mostrarán aún algo de positividad para el Rojo Congo; con el tiempo tienden a perderse estos depósitos dejando sólo esclerosis. No suele haber proliferación celular. En casos de poco compromiso glomerular puede ser difícil el diagnóstico y requiere alto índice de sospecha para pedir Rojo Congo y/o M.E.

Las propiedades tintoriales del amiloide son claves para el diagnóstico. Es positivo para Rojo Congo, una tinción fácil de realizar y relativamente específica; la verdadera positividad no es el color naranja intenso, sino, la birrefringencia verde manzana con luz polarizada. Además, hay dicroísmo: una propiedad física que hace que veamos el color verde en determinado momento al cruzar la luz los dos lentes que generan su polarización; esta propiedad no la tiene el colágeno, que muestra refringencia que se ve en cualquier ángulo en el que se desvíe la luz, sólo cambia su intensidad. Si se hace *pre-tratamiento con permanganato de potasio*, el tejido el amiloide AA pierde su afinidad por el Rojo Congo.

En contraste, el amiloide AL es resistente. Esto puede ayudar a detectar el tipo de amiloide.

El amiloide es eosinofílico (rosado) con H&E, débilmente PAS positivo (esto lo distingue del colágeno IV, de la matriz mesangial y de depósitos inmunes, intensamente positivos), negativo con la Metenamina-plata, es púrpura metacromático con el cristal violeta, fluoresce verde amarillento con tioflavina T. Por inmunohistoquímica puede detectarse si se trata de una amiloidosis AA (anticuerpos específicos para AA) o AL.

Los túbulos suelen mostrar cambios inespecíficos, aunque en algunos casos hay engrosamiento de sus basales por depósitos, más en túbulos distales y asa de Henle. Excepcionalmente los depósitos pueden ser predominantes en túbulos. En algunos casos hay cilindros intratubulares que pueden mostrar las propiedades tintoriales del Rojo Congo.

En intersticio suelen detectarse depósitos irregulares, focales, de amiloide, a veces formando masas en la médula.

Los vasos pueden tener depósitos de variable intensidad y extensión, pueden comprometer arterias de todos los tamaños y venas; más frecuentemente afectan arciformes y lobulillares. En algunos casos, principalmente en amiloidosis AL, los depósitos arteriales pueden ser predominantes, con escasos o nada de depósitos glomerulares.

IFD: Atrapamiento de múltiples Igs y Complemento.

M.E.: Todos los tipos de amiloide tienen una característica ultraestructural única: fibrillas no ramificadas, rígidas, con orientación aleatoria, de 8 a 12 nm de diámetro, con periodicidad de 5,5 nm. Cuando hay depósitos extensos en la MBG puede verse destrucción de ella, dobles contornos o fragmentación. Podemos encontrar borramiento de procesos podocitarios.

Clínica: Puede haber compromiso en cualquier órgano, pero los depósitos que más importancia clínica suelen tener están en riñones, corazón e hígado. Otras localizaciones frecuentes son piel, lengua, nervios periféricos, tracto gastrointestinal y bazo. En las formas AL y AA suele haber compromiso diseminado y con frecuencia afectando riñones.

En éstos suele producir proteinuria (80%) de grado variable, alrededor del 35-50% en rango nefrótico y en algunos masiva. Puede detectarse elevación de la creatinina sérica en hasta la mitad de los casos. En ocasiones hay defectos de concentración de la orina debido a depósitos de amiloide túbulo-intersticiales.

Las manifestaciones extrarrenales incluyen disfunción hepática, neuropatía periférica, fallo cardíaco congestivo, arritmias, hepato y esplenomegalia, macroglosia.

En las formas secundarias a inflamación crónica suele ser evidente la enfermedad de base: infecciones, lesiones de

piel, enfermedades del colágeno, enfermedad inflamatoria intestinal, tumores no hematolinfoides, etc.

Cuando tenemos un paciente con proteinuria en rango nefrótico y manifestaciones sistémicas debemos pensar, entre otras opciones, en amiloidosis. El compromiso cardíaco es inusual en amiloidosis AA y frecuente en AL.

El pronóstico depende en gran parte del tipo, de la extensión de la enfermedad y del daño crónico producido. En amiloidosis AL la supervivencia media está entre 9 y 20 años. La de tipo AA puede revertir completamente si desaparece la causa primaria.

En proliferaciones neoplásicas de células productoras de Igs o sus fracciones, las características fisico-químicas de la proteína monoclonal son muy importantes para el tipo de enfermedad que se produce: si hay cadenas ligeras que atraviesan la barrera de filtración glomerular se produce riñón de mieloma: **nefropatía por cilindros** ("cast nephropathy"), pero si éstas son lo suficientemente grandes para no atravesarla, o tienen propiedades químicas que se lo impiden, será más probable que se depositen en tejidos produciendo amiloidosis o enfermedad por depósitos de cadenas ligeras.

Es excepcional que se presenten en un mismo paciente enfermedad por depósitos de paraproteínas (amiloidosis o enfermedad de cadenas ligeras o pesadas) y nefropatía por cilindros.

Por ecografía o en el estudio macroscópico se ven riñones aumentados de tamaño, pálidos y con superficie lisa. La diferenciación cortico-medular está atenuada.

BIBLIOGRAFÍA

- Jennette JC, Olson JL, Schwartz MM, Silva FG. *Heptinstall's Pathology of the Kidney*. 5º ed. Lippincott-Raven, Philadelphia, 1998, p.p. 1149-1205.
- Ferrario F, Rastaldi MP. *Histopathological atlas of renal diseases: Acute post-streptococcal glomerulonephritis*. *J Nephrol*. 2004; 17:747-8.
- Izzedine H, Camous L, Deray G. *New insight on crescentic glomerulonephritis*. *Nephrol Dial Transplant*. 2007; 22:1480-1.
- De Lind van Wijngaarden RA, Hauer HA, Wolterbeek R, Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N, Noel LH, Ferrario F, Waldherr R, Hagen EC, Bruijn JA, Bajema IM. *Clinical and Histologic Determinants of Renal Outcome in ANCA-Associated Vasculitis: A Prospective Analysis of 100 Patients with Severe Renal Involvement*. *J Am Soc Nephrol*. 2006; 17:2264-74.
- Fischer EG, Lager DJ. *Anti-Glomerular Basement Membrane Glomerulonephritis. A Morphologic Study of 80 Cases*. *Am J Clin Pathol*. 2006; 125:445-50.

- Chen M, Yu F, Wang SX, Zou WZ, Zhao MH, Wang HY. Antineutrophil cytoplasmic autoantibody-negative Pauci-immune crescentic glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18:599-605.
- Ferrario F, Rastaldi MP. Histopathological atlas of renal diseases: membranous glomerulonephritis. *J Nephrol.* 2004;17:635-6.
- Saha TC, Singh H. Minimal change disease: a review. *South Med J.* 2006;99:1264-70.
- Hogg R, Middleton J, Vehaskari VM. Focal segmental glomerulosclerosis - epidemiology aspects in children and adults. *Pediatr Nephrol.* 2007 Feb;22(2):183-186.
- Appel GB, Cook HT, Hageman G, Jennette JC, Kashgarian M, Kirschfink M, Lambris JD, Lanning L, Lutz HU, Meri S, Rose NR, Salant DJ, Sethi S, Smith RJ, Smoyer W, Tully HF, Tully SP, Walker P, Welsh M, Wurzner R, Zipfel PF. Membranoproliferative glomerulonephritis type II (dense deposit disease): an update. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:1392-403.
- Yanagihara T, Hayakawa M, Yoshida J, Tsuchiya M, Morita T, Murakami M, Fukunaga Y. Long-term follow-up of diffuse membranoproliferative glomerulonephritis type I. *Pediatr Nephrol.* 2005;20:585-90.
- Kobayashi N, Nishida M, Aoyama M, Yokoi K, Yahata T, Tatsujiro T, Sakata K, Shiraishi I, Itoi T, Hamaoka K. Rapidly progressive IgA nephropathy. *Indian J Pediatr.* 2005;72:257-60.
- Soler MJ, Mir M, Rodriguez E, Orfila A, Munne A, Vazquez S, Lloveras J, Puig JM. Recurrence of IgA nephropathy and henochschonlein purpura after kidney transplantation: risk factors and graft survival. *Transplant Proc.* 2005;37:3705-9.
- Pescucci C, Mari F, Longo I, Vogiatzi P, Caselli R, Scala E, Abaterusso C, Gusmano R, Seri M, Miglietti N, Bresin E, Renieri A. Autosomal-dominant Alport syndrome: natural history of a disease due to COL4A3 or COL4A4 gene. *Kidney Int.* 2004;65:1598-603.
- Gregory MC. The clinical features of thin basement membrane nephropathy. *Semin Nephrol.* 2005;25:140-5.
- Frasca GM, Onetti-Muda A, Mari F, Longo I, Scala E, Pescucci C, Roccatello D, Alpa M, Coppo R, Li Volti G, Feriozzi S, Bergesio F, Schena FP, Renieri A; Italian Renal Immunopathology Group. Thin glomerular basement membrane disease: clinical significance of a morphological diagnosis—a collaborative study of the Italian Renal Immunopathology Group. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20:545-51.
- Strujic BJ, Jeren T. Fabry disease—a diagnostic and therapeutic problem. *Ren Fail.* 2005;27:783-6.
- Tanaka M, Ohashi T, Kobayashi M, Eto Y, Miyamura N, Nishida K, Araki E, Itoh K, Matsushita K, Hara M, Kuwahara K, Nakano T, Yasumoto N, Nonoguchi H, Tomita K. Identification of Fabry's disease by the screening of alpha-galactosidase A activity in male and female hemodialysis patients. *Clin Nephrol.* 2005;64:281-7.
- Bihl GR, Petri M, Fine DM. Kidney biopsy in lupus nephritis: look before you leap. *Nephrol Dial Transplant.* 2006; 21:1749-1752.
- Lewis EJ, Schwartz MM. Pathology of lupus nephritis. *Lupus.* 2005;14:31-8.
- Palma CL, Grunholz D, Osorio G. Características clínicas de pacientes con diagnóstico histopatológico de amiloidosis. *Rev Med Chil.* 2005;133:655-61.

MICROSCOPIA ELECTRÓNICA EN LAS BIOPSIAS RENALES

Ponente: CARLOS PÉREZ-SEOANE

*Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario
Reina Sofía. Córdoba.*

El microscopio electrónico (ME) es una técnica auxiliar en el diagnóstico de patología, tanto tumoral como no tumoral, de todos los órganos y sistemas. Sin embargo, tras la introducción progresiva de la técnica de inmunohistoquímica en los servicios de Anatomía Patológica, aquel ha quedado completamente relegado, y de no ser por su enorme utilidad en el estudio y diagnóstico de enfermedades glomerulares es seguro que habría desaparecido de la medicina asistencial, conservándose únicamente en centros de referencia.

En cuanto al estudio del glomérulo no existen dudas de su necesidad, pero siempre ha estado en discusión el alcance de la misma. En general se estima (Amman y Haas, 2006) que no es necesario realizar estudios ultraestructurales en todas las biopsias renales, pero si conservar material de las mismas fijadas en glutaraldehído para que, si los estudios de microscopía óptica y de inmunofluorescencia no son concluyentes, pueda realizarse inclusión y diagnóstico ultraestructural. Esto es así porque la mayor parte de las enfermedades renales, incluyendo las glomerulares, se pueden diagnosticar con una buena técnica de microscopía óptica y de inmunofluorescencia. Sin embargo, existen varias entidades de las que sólo es posible hacer un diagnóstico concluyente con ME, porque se definen por sus características ultraestructurales. Entre ellas destacan las siguientes por su mayor frecuencia: la *enfermedad de Cambios Mínimos* (fusión difusa de los pies de los podocitos), la *enfermedad de Alport* (irregularidad y desdoblamientos de la lámina densa de la membrana basal glomerular), la *enfermedad de Membrana Basal Delgada* (adelgazamiento difuso de la membrana basal glomerular) y las *enfermedades de depósito*, en especial la Glomerulonefritis Fibrilar y la Inmunitactoide (depósitos densos estructurados rojo congo negativos). En el resto de las enfermedades glomerulares definidas histológica e inmunopatológicamente y en las que, por lo tanto, el ME no es esencial para el diagnóstico, éste aporta sin embargo una información muy precisa que confirma el diagnóstico óptico-inmunofluorescente, comportándose de esta manera como un control de calidad excepcional en nefropatología.

Esta información que confirma los diagnósticos de patología renal se basa en la gran capacidad resolutoria y de magnificación del ME. Ello permite detectar: la presencia y loca-

lización de los depósitos electrón-densos en mesangio y membrana basal, si estos depósitos están o no estructurados y qué tipo de estructuración presentan, el grosor de la membrana basal, patrones morfológicos de la membrana basal (en especial de la GN membranoproliferativa y de la membranosa) y la presencia de estructuras que apoyan el diagnóstico (como cuerpos tubuloreticulares en el Lupus, figuras mielínicas en la enfermedad de Fabry o haces de colágeno fibrilar en mesangio y pared capilar en la glomerulopatía por colágeno tipo III).

En cuanto a la aplicación del estudio ultraestructural en nefropatología pediátrica no existen diferencias básicas con

el grupo de adultos. Pero es muy importante tener en cuenta la edad en el estudio de una posible enfermedad de membrana basal delgada. Se considera que un niño alcanza el grosor definitivo de aproximadamente 300 nm hacia los 5 años. Desde el nacimiento hasta esa edad la membrana evoluciona desde unos 100 nm a 300 nm paulatinamente.

En conclusión, no debe hacerse nefropatología en centros que no dispongan de un microscopio electrónico, o si se hace, debe considerarse como una necesidad ineludible guardar parte del material de biopsia en un fijador adecuado que permita un estudio ulterior de ultraestructura, si ello es necesario, en un centro de referencia.

Noticario



Fundación Ernesto Sánchez Villares
Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León

XII CURSO DE EXCELENCIA FUNDACIÓN ERNESTO SÁNCHEZ VILLARES "CLÍNICA RECURRENTE EN LA CONSULTA DE PEDIATRÍA"

Santander, 27 y 28 de marzo de 2009

Con la asistencia de cien pediatras y médicos residentes de esta especialidad se celebró en Santander, los pasados 27 y 28 de marzo, el "XII Curso de Excelencia en Pediatría". Fue organizado por la Fundación "Ernesto Sánchez Villares" de la Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria y Castilla y León desarrollando el programa "Clínica recurrente en la consulta de Pediatría". Colaboró en su realización el Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas de la Universidad de Cantabria y el Servicio de Pediatría del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.

El curso estuvo dedicado a la revisión de las patologías recurrentes en la consulta de pediatría, cuestiones que ocupan y también preocupan al pediatra en la búsqueda de la mejor atención posible para el niño y el adolescente. Especialistas de reconocido prestigio abordaron un amplio temario relacionado con la clínica recurrente en pediatría como las cefaleas, el asma, los dolores abdominales y las vejigas inestables; hubo un apartado dedicado a las enfermeda-



des raras, al seguimiento de los pacientes prematuros y niños adolescentes obesos y también se tratarán aspectos de la educación socioeducativa domiciliaria para enfermos de larga duración y de la hiperfrecuentación en la consulta pediátrica.

Inauguró el Curso el Excelentísimo Sr. Consejero de Sanidad, Dr. Luis María Truan Silva, quien manifestó el apoyo de su consejería a la actividad de formación continuada realizada e hizo un resumen de las actividades y programas en desarrollo por la Consejería de Sanidad en favor de la salud integral del niño y adolescente en Cantabria. Estuvo acompañado por el Presidente de la Fundación "Ernesto Sánchez Villares", Dr. Alfredo Blanco Quirós y por el Vicepresidente por Cantabria de la Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria y Castilla y León, Dr. Horacio Paniagua Repetto, quienes destacaron y agradecieron la favorable acogida de estos cursos de formación continuada por parte de los pediatras de las tres comunidades autónomas que componen esta sociedad.

H. Paniagua Repetto

© 2009 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León
Éste es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-No Comercial de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

XII CURSO DE ACTUALIZACIÓN EN PEDIATRÍA
"TRASTORNOS DE LA CONDUCTA ALIMENTARIA"

Gijón, 18 de junio de 2009

PROGRAMA

- 12.30 Dimensión del problema y planteamiento diagnóstico inicial
P. Balladares Rodríguez (*Endocrinóloga. Unidad de Anorexia Nerviosa. HUCA. Oviedo*)
- 14.00 Comida de trabajo
- 15.30 Posibles complicaciones y terapia nutricional
C. Menéndez Arias (*Pediatra. Hospital de Cabueñes. Gijón*)
- 16.30 Prevención y tratamiento centrados en el niño y la familia
J.M. Jiménez García (*Psicólogo clínico. Unidad de Hospitalización. Centro de Salud Mental Monteivl. Gijón*)
- 17.30 Entrega de justificante de asistencia

ORGANIZA: Pediatría. CS El Llano (Gijón)

I JORNADAS "ALIMENTACIÓN SALUDABLE
EN LA INFANCIA"

Granda-Siero, 16 de septiembre de 2009

PROGRAMA

- 15.30 Recepción y bienvenida
- 15.45 Presentación de la Compañía
F.J. Echevarría (*Subdirector General de CAPSA*)
- 16.00 Alimentos funcionales: uso y abuso
D. Bousoño García (*Prof. titular de Pediatría. Universidad de Oviedo. Unidad de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. Hospital Central de Asturias*)
- 16.40 Prevención de la obesidad infantil desde Atención Primaria
V. Martínez Suárez (*Pediatra. C.S. El Llano. Gijón. Comité de Nutrición de la Asociación Española de Pediatría*)
- 17.20 Productos saludables dirigidos a público infantil Central Lechera Asturiana
M. Hernández Cabria (*Jefe de Calidad y Nutrición Central Lechera Asturiana*)
- 17.40 Discusión y conclusiones
- 18.00 Visita a planta
- 19.30 Despedida



XXIII CONGRESO NACIONAL
DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA
DE PEDIATRÍA
EXTRAHOSPITALARIA Y
ATENCIÓN PRIMARIA

Oviedo, 8-11 de octubre de 2009

Entre el 8 y el 11 de octubre de 2009 se celebra en Oviedo el XXIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria.

Para obtener información puede visitar la página web:
<http://gestion.pacifico-meetings.com/www/pediatria2009>

CURSO DE ACTUALIZACIÓN EN CIRUGÍA
PEDIÁTRICA PARA PEDIATRAS

Burgos, 8 de octubre de 2009

PROGRAMA

- 09.30 Trasplante en la infancia I
M. López Santamaría
- 10.15 Trasplante en la infancia II
M. López Santamaría
- 11.15 Malformaciones congénitas digestivas
J.M. Gutiérrez Dueñas
- 12.00 Hidronefrosis
E. Ardela Díaz
- 13.00 Abdomen agudo (Protocolo de invaginación intestinal)
F. Martín Pinto
- 14.00 Comida de trabajo
- 16.00 Malformaciones congénitas pulmonares
A. Sánchez Abuin
- 17.00 Cirugía mínimamente invasiva
J. Liras Muñoz
- 18.15 Mesa Redonda: Tratamiento fetal de malformaciones congénitas (hernia diafragmática, gastrosquisis, malf. pulmonares, uropatía
E. Ardela Díaz, J.M. Gutiérrez Dueñas, A. Sánchez Abuin, J. Liras Muñoz, F.J. Domínguez Vallejo