

BOLETIN

Sociedad de Pediatría de ARAGÓN, LA RIOJA Y SORIA

mayo agosto 2015

volumen 45

número 2

SUMARIO

ARTÍCULO ESPECIAL

Imunizaciones en el niño cardiópata

A. Ayerza Casas, L. Jiménez Montañés, D. Palanca Arias, M. López Ramón, N. García Sánchez

Cribado neonatal metabólico ampliado

M. C. García Jiménez, L. Monge Galindo, P. Roncalés Samanes

CASO CLÍNICO

Síndrome de osteoporosis con pseudoglioma

J. Fleta Zaragoza, F. Ramos Fuentes, G. Bueno Lozano, I. Bueno Martínez, J. L. Olivares López

SESIONES DE LA SOCIEDAD

Resúmenes de la Sesión de Comunicaciones Libres celebrada el 18 de junio en Zaragoza

¿Puede haber otra parasitación tras una parasitosis múltiple?

P. M.ª Barberá Pérez, A. P. Di Giovambattista, E. Javierre Miranda, C. Seral García, N. Sánchez García

Dilatación idiopática de orejuela derecha.

Entidad rara a tener en cuenta

L. Cardiel Valiente, C. Orden Rueda, A. Ayerza Casas, M. López Ramón, D. Palanca Arias, L. Jiménez Montañés

Fiebre, anorexia y hepatoesplenomegalia en lactante de 7 meses

V. Adán, L. Cuadrado, S. Lalieta, C. Rodríguez-Vigil, C. Guerrero, M. Bustillo

Valor del líquido pleural como factor pronóstico del derrame pleural paraneumónico

N. Álvarez García, Y. González Ruiz, A. Siles Hinojosa, R. Escartín Villacampa, J. Elías Pollina, J. Gracia Romero

Afectación cutánea en recién nacido

S. Beatriz Sánchez Marco, L. Troyas Fernández de Garayalde, Z. Galve Pradel

Dolor abdominal de causa poco frecuente

B. Floriano Ramos, S. Feo Ortega, E. Ubalde Sainz

BECAS Y PREMIOS

Beca «Jerónimo Soriano» para ayuda en países desfavorecidos

Guía terapéutica de antibióticos y analgésicos de primera necesidad en el servicio de pediatría del Kamuzu Central Hospital (Lilongwe, Malawi)

A. Montaner Ramón, C. Martínez Faci, M. López Úbeda.





BOLETIN

Sociedad de Pediatría de ARAGÓN, LA RIOJA Y SORIA

Órgano de expresión fundamental
de la Sociedad de Pediatría
de Aragón, La Rioja y Soria

Con la colaboración de



Edita:

Sociedad de Pediatría
de Aragón, La Rioja y Soria

Paseo de Ruiseñores, 2
50006 Zaragoza

Dep. legal:

M. 21. 402-1970

I.S.S.N.:

1.696-358-X

Imprime:

TIPOLINEA, S.A.

Publicación autorizada por
el Ministerio de Sanidad
como Soporte Válido
Ref. n.º 393

Publicación cuatrimestral
(3 números al año)

Fundador:

Luis Boné Sandoval

Dirección:

Carmen Campos Calleja

Secretaria de redacción:

M.^a Gloria Bueno Lozano

Avda. Alcalde Sainz de Varanda, 26, 12-D
50009 Zaragoza
mgbuenol@unizar.es

Sociedad de Pediatría de Aragón, La Rioja y Soria

<http://www.comz.org/spars/spars.html>

Junta directiva:

Presidenta:

Nuria García Sánchez

Vicepresidente 1.º:

Javier Sierra Sirvent

Vicepresidente 2.º:

José María Amal Alonso

Secretario general:

María Pilar Lalana Josa

Secretario de actas:

Juan Pablo García Íñiguez

Tesorero:

Segundo Rite Gracia

Bibliotecaria

y directora del Boletín:

Carmen Campos Calleja

Vocal por Huesca:

María José Calvo Aguilar

Vocal por La Rioja:

M.^a Yolanda Ruiz del Prado

Vocal por Soria:

Ruth Romero Gil

Vocal por Teruel:

Lorena Gracia Torralba

Vocal por Zaragoza:

César García Vera

Vocal de Pediatría

Extrahospitalaria

y de Atención Primaria:

M.^a Ángeles Learte Álvarez

Vocal MIR:

Paula María Barberá Pérez

Consejo de redacción:

Directora:

Carmen Campos Calleja

Secretaria de Redacción:

M.^a Gloria Bueno Lozano

Consejo de Redacción:

F. de Juan Martín

J. Fleta Zaragozano

M. V. Labay Martín

A. Lacasa Arregui

A. Lázaro Almarza

C. Loris Pablo

L. Ros Mar

F. Valle Sánchez

G. Rodríguez Martínez

M.^a Pilar Samper Villagrasa

Presidentes de honor:

E. Casado de Frías

M. A. Soláns Castro

A. Sarría Chueca

A. Baldellou Vázquez

M. Bueno Sánchez

M. Adán Pérez

A. Ferrández Longás

J. Elías Pollina

M. Domínguez Cunchillos

REVISTA INCLUIDA EN EL ÍNDICE MÉDICO ESPAÑOL

mayo
agosto
2015
volumen 45
número 2

BOLETIN

Sociedad de Pediatría de ARAGÓN, LA RIOJA Y SORIA

SUMARIO

ARTÍCULO ESPECIAL

- 41 Inmunizaciones en el niño cardiópata**
A. Ayerza Casas, L. Jiménez Montañés, D. Palanca Arias, M. López Ramón, N. García Sánchez
- 47 Cribado neonatal metabólico ampliado**
M. C. García Jiménez, L. Monge Galindo, P. Roncalés Samanes

CASO CLÍNICO

- 00 Síndrome de osteoporosis con pseudoglioma**
J. Fleta Zaragozano, F. Ramos Fuentes, G. Bueno Lozano, I. Bueno Martínez, J. L. Olivares López

SESIONES DE LA SOCIEDAD

Resúmenes de la Sesión de Comunicaciones Libres celebrada el 18 de junio en Zaragoza

- 58 ¿Puede haber otra parasitación tras una parasitosis múltiple?**
P. M.^a Barberá Pérez, A. P. Di Giovambattista, E. Javierre Miranda, C. Seral García, N. Sánchez García
- 59 Dilatación idiopática de orejuela derecha. Entidad rara a tener en cuenta**
L. Cardiel Valiente, C. Orden Rueda, A. Ayerza Casas, M. López Ramón, D. Palanca Arias, L. Jiménez Montañés
- 60 Fiebre, anorexia y hepatoesplenomegalia en lactante de 7 meses**
V. Adán, L. Cuadrado, S. Laliena, C. Rodríguez-Vigil, C. Guerrero, M. Bustillo
- 61 Valor del líquido pleural como factor pronóstico del derrame pleural paraneumónico**
N. Álvarez García, Y. González Ruiz, A. Siles Hinojosa, R. Escartín Villacampa, J. Elías Pollina, J. Gracia Romero
- 62 Afectación cutánea en recién nacido**
S. Beatriz Sánchez Marco, L. Troyas Fernández de Garayalde, Z. Galve Pradel
- 62 Dolor abdominal de causa poco frecuente**
B. Floriano Ramos, S. Feo Ortega, E. Ubalde Sainz

BECAS Y PREMIOS

Beca «Jerónimo Soriano» para ayuda en países desfavorecidos

- 63 Guía terapéutica de antibióticos y analgésicos de primera necesidad en el servicio de pediatría del Kamuzu Central Hospital (Lilongwe, Malawi)**
A. Montaner Ramón, C. Martínez Faci, M. López Úbeda.



may
august
2015
volume 45
number 2

BOLETIN

Sociedad de Pediatría de ARAGÓN, LA RIOJA Y SORIA

CONTENTS

SPECIAL ARTICLE

41 Immunizations in infants with congenital heart disease

A. Ayerza Casas, L. Jiménez Montañés, D. Palanca Arias, M. López Ramón, N. García Sánchez

47 Newborn screening expands

M. C. García Jiménez, L. Monge Galindo, P. Roncalés Samanes

CLINICAL CASE

55 Osteoporosis with Pseudoglioma Syndrome

J. Fleta Zaragozano, F. Ramos Fuentes, G. Bueno Lozano, I. Bueno Martínez, J. L. Olivares López

SOCIETY SESSIONS

GRANTS AND PREMIUMS



ARAGON - LA RIOJA - SORIA

Inmunizaciones en el niño cardiópata

A. Ayerza Casas⁽¹⁾, L. Jiménez Montañés⁽¹⁾, D. Palanca Arias⁽¹⁾, M. López Ramón⁽¹⁾, N. García Sánchez^(2,3)

⁽¹⁾ Sección de Cardiología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza

⁽²⁾ Centro de Salud Delicias Sur, Zaragoza, España

⁽³⁾ Vocal del Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría
[Bol Pediatr Arag Rioj Sor, 2015; 45: 41-46]

RESUMEN

Los niños con cardiopatías significativas se consideran un grupo de riesgo por las complicaciones que pueden presentar ante ciertas enfermedades. Es por ello, que estos pacientes tienen necesidades especiales en cuanto a la inmunización. En este documento se definen cuáles son las cardiopatías que se consideran de riesgo y qué medidas especiales hay que tener en cuenta respecto a la vacunación de estos pacientes.

PALABRAS CLAVE

Vacuna, cardiopatía congénita, palivizumab, inmunización.

Immunizations in infants with congenital heart disease

ABSTRACT

Infants with severe congenital heart disease are considered a population at risk of potential complications in concomitant medical pathology. These patients have special needs in terms of immunization. This document defines which heart diseases need additional measures and how to manage vaccination in this high-risk population.

KEY WORDS

Vaccine, congenital heart disease, palivizumab, immunization.

INMUNIZACIONES EN EL NIÑO CARDIÓPATA

Las cardiopatías congénitas no son enfermedades raras, ya que afectan aproximadamente al 1% de los recién nacidos vivos⁽¹⁾. Aunque la mayoría de niños presentan problemas leves, hay un porcentaje con cardiopatías significativas que se consideran un grupo de riesgo por las complicaciones que pueden presentar ante ciertas enfermedades. Es por ello, que estos pacientes tienen

necesidades especiales en cuanto a la inmunización que es preciso conocer para realizar un seguimiento adecuado de estos niños de forma conjunta entre los distintos especialistas implicados y su pediatra de Atención Primaria. En este documento intentamos recoger los aspectos más importantes de la inmunización de estos pacientes.

Correspondencia: Ariadna Ayerza Casas

Sección de Cardiología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Infantil Miguel Servet
Paseo Isabel la Católica, 1-3. 50009 Zaragoza
aayerzac@hotmail.com

Recibido: mayo de 2015. Aceptado: junio de 2015

GRUPOS DE RIESGO

En primer lugar, es preciso identificar cuáles son los niños que presentan necesidades especiales debido a su enfermedad cardiológica, los que constituirían el verdadero «Grupo de riesgo», de esta forma podemos clasificar a los niños en dos grupos:

Cardiopatías leves que no precisan seguimiento especial

Las más características son los pequeños cortocircuitos (comunicación interventricular, interauricular, ductus persistente), estenosis valvulares leves, válvula aórtica bicúspide nada o levemente estenótica y prolapso mitral sin insuficiencia. En los informes cardiológicos, se etiquetan como leves o sin repercusión hemodinámica. No tienen ninguna repercusión sobre la salud del niño y su pronóstico es bueno debiendo seguir el calendario vacunal habitual⁽²⁾.

Cardiopatías significativas

Constituido por aquellos niños que presentan cardiopatías estructurales sintomáticas o que precisan tratamiento médico para su control. Habitualmente presentan cortocircuitos amplios o cardiopatías complejas. Se incluyen este grupo todas las cardiopatías cianosantes. Muchos de ellos precisarán reparación quirúrgica o mediante cateterismo.

Se incluyen también los pacientes con disfunción ventricular aunque no sea debida a cardiopatía estructural (ej. secundaria a miocarditis o arritmias) y aquellos con hipertensión pulmonar moderada o grave.

No se incluirían los niños que siguen tratamiento antiarrítmico profiláctico pero que mantienen una adecuada función ventricular sin cardiopatía estructural.

RECOMENDACIONES GENERALES EN PACIENTES CARDIÓPATAS

—En primer lugar es nuestro deber informar a los padres de niños con cardiopatías que las grandes ventajas de la protección con vacunas frente a las infecciones, superan con mucho tanto el riesgo de las reacciones asociadas a las vacunas como a las complicaciones si contraen la infección⁽³⁾.

—Los lactantes con cardiopatías leves deben vacunarse según el calendario habitual⁽²⁾. Se deben administrar las vacunas sistemáticas y además recomendar las vacunas frente a neumococo, varicela y rotavirus al igual que en el resto de la población.

—Los niños que padecen una cardiopatía significativa deberían vacunarse además frente a la gripe. Algunos de ellos precisarán además inmunización pasiva frente al virus respiratorio sincitial. A continuación pasamos a detallar las necesidades especiales de estos pacientes.

INMUNIZACION EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA SIGNIFICATIVA

Vacunas sistemáticas

No hay cambios en cardiópatas por lo que se debe seguir el calendario normal. Hay que tener en cuenta ciertas recomendaciones generales que se detallan en el siguiente apartado.

Vacuna frente a Neumococo

El Comité Asesor de Vacunas de la AEP (CAV-AEP) hace énfasis en la necesidad de vacunar a estos pacientes utilizando esquemas mixtos, que incluyan la vacuna antineumocócica 13-valente (VNC13) y la 23-valente (VNP23)⁽⁴⁾:

Cardiópatas no inmunodeprimidos menores 5 años:

Esquema 3+1 (VNC13). A partir de los 2 años administrar 1 dosis de VNP23 separada por un intervalo mínimo de 2 meses desde la última dosis de VNC13⁽⁴⁾.

Cardiópatas no inmunodeprimidos de entre 6-17 años:

Administrar una dosis de VNC13; Posteriormente aplicar una dosis de VNP23 separada por un intervalo mínimo de 2 meses de la dosis de VNC13⁽⁴⁾.

Cardiópatas inmunodeprimidos/asplenia:

Esquema 3+1 (VNC13). En mayores de 2 años administrar dos dosis de VNP23 (la segunda a los 5 años de la primera).

Para otras pautas de vacunación es recomendable consultar el Calendario de vacunaciones de la Asociación Española de Pediatría: recomendaciones 2015 que anualmente actualiza el CAV-AEP⁽⁴⁾.

Vacuna frente a varicela

El CAV-AEP recomienda su administración a todos los niños con 2 dosis: una a los 12 meses, y otra a los 2-3 años, preferentemente a los 2 años⁽⁴⁾.

En cardiópatas y en sus contactos próximos sanos, las dos dosis de vacuna deben administrarse con el intervalo válido más corto posible, con objeto de proporcionarles una protección rápida y corregir, también a corto plazo, un posible fallo primario de la vacunación.

Si el paciente está en tratamiento con salicilatos temporalmente se recomienda que se administre pasadas 6 semanas de finalizarlo (ej. niños con enfermedad de Kawasaki o tras cierre percutáneo de comunicación interauricular). Además, debe evitarse el uso de salicilatos en el período comprendido entre las dos dosis de vacuna⁽⁵⁾. Si esto no es posible (cardiópatas que precisan antiagregación con salicilatos de forma crónica) actuaremos de la siguiente forma:

- Si no se corre riesgo de exposición al virus causal, conviene ajustarse a la recomendaciones de la ficha técnica, por lo que no se vacunará.
- Si existe este riesgo (situación epidémica de varicela), debería vacunarse, dado que el riesgo de síndrome de Reye nunca se ha demostrado para los virus vacunales y sí para los salvajes⁽⁵⁾.

Vacunación antigripal

El CAV-AEP recomienda la vacunación antigripal en la infancia y la adolescencia en:

- a) cardiópatas a partir de los 6 meses de edad.
- b) convivientes sanos (mayores de 6 meses).
- c) adultos en contacto con niños de riesgo. Es especialmente importante la recomendación de la vacunación antigripal de todos los profesionales sanitarios.

La pauta de vacunación sería: 1 dosis anual en mayores de 9 años; entre 6 meses y 9 años se administrarán 2 dosis la primera vez, con un intervalo de 1 mes y en los años siguientes, si persiste el factor de riesgo, vacunación anual con una dosis⁽⁴⁾.

Vacuna frente a Rotavirus

Aunque desconocemos si existen estudios en niños con cardiopatía, parece razonable aconsejar que se vacunen también frente a rotavirus, ya que esta vacunación se propone para toda la población⁽²⁾. Además, dado que el rotavirus es el principal responsable de gastroenteritis en la edad pediátrica, podría ser una vacuna especialmente beneficiosa en niños cardiópatas, dado que pueden deshidratarse con mayor facilidad, especialmente si toman diuréticos. Se debe considerar que si el niño pudiera precisar algún ingreso por su cardiopatía, estaría más protegido de adquirir esta forma de gastroenteritis como infección nosocomial.

Vacuna frente a Hepatitis A

No es preciso administrarla a los cardiópatas salvo que presenten alguna situación de riesgo como podría ser que

sean candidatos a trasplante o que padezcan además de su cardiopatía Síndrome de Down. La pauta de vacunación serían dos dosis, a partir de los 12 meses de edad, con un intervalo de, al menos, 6 meses entre ellas⁽⁴⁾.

Inmunización pasiva con palivizumab

El virus respiratorio sincitial (VRS) es uno de los principales responsables de infección de las vías respiratorias en menores de dos años de vida. En los niños con cardiopatías congénitas puede descender un cuadro más grave de lo habitual, con necesidad de ingreso hospitalario e incluso en Unidades de Cuidados Intensivos, debido a descompensación cardiológica. Como normas generales para disminuir el riesgo de contraer esta infección se recomienda no llevar a los niños con cardiopatías importantes a las guarderías, evitar aglomeraciones (centros comerciales y espacios cerrados) y extremar medidas de higiene, principalmente el lavado frecuente de manos y limpieza cuidadosa de juguetes, chupetes y biberones, donde puede permanecer el virus. Puesto que por ahora no se dispone de una vacuna frente al virus respiratorio sincitial, algunos niños con cardiopatías graves pueden recibir inmunización pasiva con un anticuerpo específico (palivizumab). Dicha profilaxis en los pacientes cardiópatas a quienes se indique debe comenzar el mes previo al principio de la estación epidémica, se realiza en el hospital y debe mantenerse mensualmente hasta completar toda la campaña estacional⁽⁷⁾.

Recientemente, se han restringido las recomendaciones de uso de Palivizumab en estos pacientes en Estados Unidos⁶, a la espera de que la Sociedad Española de Cardiología Pediátrica y Cardiopatías Congénitas publique un nuevo documento, seguimos aplicando el consenso de 2009⁷ (Tabla I).

CONSIDERACIONES ESPECIALES DE LA VACUNACIÓN EN EL CARDIÓPATA

Cirugía Cardíaca

- **No deben administrarse vacunas unos 20-30 días antes y después de las intervenciones.** Si provocan una reacción febril pueden ocasionar confusión diagnóstica y terapéutica. Además tras las vacunas de virus vivos atenuados (sarampión, rubeola, parotiditis, rotavirus y varicela), el vacunado puede padecer eliminar virus durante varias semanas. Es raro pero posible el contagio con varicela y con rotavirus⁽²⁾.
- Tras la vacuna del sarampión y varicela se ha descrito muy rara vez (3 o 4 casos por 100.000 dosis) trombo-

Tabla I. Recomendaciones de la profilaxis con palivizumab de la infección por VRS en cardiología pediátrica en los siguientes grupos de niños con cardiopatías menores de 24 meses en el periodo de riesgo de la infección (MEDRANO LÓPEZ, *et al.*⁽⁷⁾).

<p>1. CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS</p> <p>Niños con cardiopatías congénitas significativas¹ no corregidas que presentan repercusión hemodinámica².</p> <p>Niños con cardiopatías congénitas complejas parcialmente corregidas (intervención paliativa) que presenten repercusión hemodinámica.</p> <p>Niños con cardiopatías congénitas corregidas que presentan lesiones residuales con repercusión hemodinámica.</p> <p>Niños con cardiopatías congénitas corregidas, con antecedentes de complicaciones pulmonares graves y/o que han precisado ventilación mecánica prolongada.</p> <p>Niños con cardiopatías congénitas corregidas sin lesiones residuales, pero que en el postoperatorio inmediato continúen con repercusión hemodinámica³.</p>
<p>2. HIPERTENSIÓN PULMONAR</p> <p>Niños con hipertensión pulmonar primaria o secundaria moderada o severa.</p>
<p>3. MIOCARDIOPATÍAS</p> <p>Niños con miocardiopatías que requieren tratamiento médico.</p>
<p>4. ARRITMIAS</p> <p>Niños con arritmias severas, recurrentes, que tienen o han tenido repercusión hemodinámica y que precisan medicación crónica.</p>
<p>5. TRASPLANTE</p> <p>Niños con trasplante cardiaco o en lista de trasplante cardiaco.</p>
<p>6. ASOCIADAS A FACTORES DE RIESGO como Síndrome de Down, Delección 22q11 o Inmunodeficiencia</p> <p>Niños con cardiopatía congénita intervenida con o sin defectos residuales y sin repercusión hemodinámica (ej.: cleft mitral con insuficiencia leve).</p> <p>Niños con cardiopatía congénita leve no operados y sin repercusión hemodinámica (ej.: ductus arterioso silente, comunicación interauricular pequeña, comunicación interventricular restrictiva).</p>
<p>¹ Cardiopatías hemodinámicamente no significativas: Comunicación interauricular pequeña, Comunicación interventricular muscular o perimembranosa pequeña, estenosis valvular pulmonar leve o moderada, estenosis o insuficiencia valvular aórtica leve, ductus arterioso permeable pequeño.</p> <p>² Repercusión hemodinámica: clínica de insuficiencia cardíaca, desnutrición (percentil de peso <3 para la edad y sexo), hipoxemia (desaturación, necesidad de O₂ suplementario) y/o que precisa medicación cardiológica.</p> <p>³ Postoperatorio inmediato: si tras 1 mes post intervención continúan con datos de repercusión. Reevaluar criterios mensualmente.</p>

citopenia, que puede durar varios meses y suponer un problema durante la cirugía cardíaca con circulación extracorpórea⁽²⁾.

- En resumen, para evitar riesgos innecesarios es mejor no administrar las vacunas frente a rotavirus en el mes previo a la cirugía; asimismo, las de sarampión (o triple vírica) y varicela pueden retrasarse en aquellos pacientes que tengan prevista cirugía poco después de la edad habitual de vacunación⁽²⁾.
- En las cirugías con circulación extracorpórea o aquellas en las que se administren sangre o hemoderivados debe respetarse el tiempo establecido hasta la vacunación de triple vírica y varicela para evitar pérdida de eficacia vacunal. El tiempo mínimo es 6 meses cuando se transfunde sangre completa y varía para cada producto administrado (Tabla II)⁽⁸⁾. Otras vacunas de virus vivos (fiebre amarilla, tifoidea, gripe nasal) se pueden administrar sin respetar ningún intervalo⁽⁸⁾.

Tabla II. Intervalo recomendado tras el uso de gammaglobulinas, sangre y hemoderivados y la administración de vacuna triple vírica y varicela según el Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría⁽⁶⁾.

Producto inmunobiológico	Intervalo hasta administración de vacuna triple vírica y varicela	Intervalo hasta administración de vacunas inactivadas, rotavirus, gripe intranasal y fiebre amarilla
<i>Inmunoglobulina polivalente:</i>		
• Dosis 400 mg/kg (Inmunodeficiencias)	8 meses	Pueden administrarse sin respetar intervalo
• Dosis 1 g/kg (PTI)	10 meses	
• Dosis 1,6-2 g/kg (Kawasaki)	11 meses	
<i>Anticuerpo monoclonal anti VRS (palivizumab)</i>	Pueden administrarse sin respetar intervalo	Pueden administrarse sin respetar intervalo
<i>Productos biológicos</i>		
• Hematíes lavados	Pueden administrarse sin respetar intervalo	Pueden administrarse sin respetar intervalo
• Concentrado de hematíes	5-6 meses	
• Sangre completa	6 meses	
• Plasma o plaquetas	7 meses	

- Los pacientes cardiopatas que estén recibiendo profilaxis con palivizumab y precisen intervención quirúrgica con circulación extracorpórea deben recibir una dosis adicional tras la intervención, en cuanto se encuentren clínicamente estables^(6,7).

Pacientes trasplantados

En estos niños es fundamental inmunizar previo al trasplante e inmunizar a los convivientes. Dado que constituyen un grupo especial de alto riesgo es recomendable consultar el Documento de consenso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica y el CAV-AEP para la vacunación en inmunodeprimidos^(9,10).

Otras consideraciones

- En pacientes que toman anticoagulantes orales, para disminuir el riesgo de aparición de hematoma, se recomienda administrar las vacunas vía intramuscular utilizando la aguja de menor calibre posible y comprimir posteriormente 2 minutos, sin masajear⁽¹¹⁾.
- Si se retrasa la administración de vacunas, o ante tiempos de hospitalización prolongados, como puede ocurrir en los niños con cardiopatías congénitas, en los que no se administran las vacunas durante largos períodos de tiempo, el pediatra dispone de un Calendario Vacunal Acelerado para que el niño reciba progresivamente las vacunas que le faltan⁽²⁾.
- En pacientes que han recibido inmunoglobulinas debido a que la inmunidad pasiva que producen puede

contrarrestar la respuesta inmunitaria a los antígenos vacunales vivos, se debe respetar un intervalo mínimo antes de la administración de la vacuna triple vírica y varicela. El intervalo dependerá de la dosis administrada (ej. Intervalo de 11 meses tras administración de gammaglobulina en enfermedad de Kawasaki)⁽⁶⁾. Otros intervalos se muestran en la Tabla II.

BIBLIOGRAFÍA

1. Arias López I, Martínez Tallo E, Campo Sampedro F, Cardesa García JJ. Incidencia de las cardiopatías congénitas en la provincia de Badajoz. *An Pediatr (Barc)*. 2008; 69: 23-7.
2. Herranz Jordán B. Control de los niños con cardiopatía congénita en Atención Primaria. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2009; 11(44): 639-655.
3. García-Guereta Silva L, Solana Gracia R. Prevención de infecciones. Vacunas, profilaxis VRS y profilaxis endocarditis bacteriana. En: Santos de Soto J. Manual para padres de niños con cardiopatía congénita. Editorial Ibáñez y Plaza 2006.
4. Moreno-Pérez et al. Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. Calendario de vacunaciones de la Asociación Española de Pediatría: recomendaciones 2015. *An Pediatr (Barc)*. 2015; 82(1): 44.e1-44.e12.
5. Varicela. Documentos de la Asociación Española de Pediatría. Disponible en: www.aeped.es/sites/default/files/documentos/varicela.pdf. Consultado: 22 mayo 2015.
6. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics Bronchiolitis Guidelines Committee. Updated guidance for palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased

- risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics* 2014; 134: e620.
7. Medrano López C. et al. Consenso clínico sobre la profilaxis de la infección por virus respiratorio sincitial y el uso del palivizumab en cardiología pediátrica. *An Pediatr (Barc)*. 2010; 72(6): 432.e1-432. e13.
 8. Coadministración de las vacunas entre sí y con otros productos biológicos. Manual de vacunas en línea de la AEP. Disponible en <http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-2#7>. Consultado: 23 mayo 2015.
 9. Mellado Peña MJ et al. Documento de consenso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica y el Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría para la vacunación en inmunodeprimidos. *An Pediatr (Barc)*. 2012; 75(6): 413.e1-413.e22.
 10. Rubin, L. G., Levin, M. J., Ljungman, P., Davies, E. G., Avery, R., Tomblyn, M., ... & Kang, I. (2013). 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *CID* 2014; 58. e44-100 .
 11. National Center for Immunization and Respiratory Diseases. General recommendations on immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Surveill Summ*. 2011 Jan 28;60(2):1-64. Disponible en: <http://www.guideline.gov/content.aspx?id=25633>. Consultado: 23 mayo 2015.

Cribado neonatal metabólico ampliado

M. C. García Jiménez, L. Monge Galindo, P. Roncalés Samanes

Unidad de Enfermedades Metabólicas, Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Miguel Servet

[Bol Pediatr Arag Rioj Sor, 2015; 45: 47-54]

RESUMEN

PALABRAS CLAVE

Newborn screening expands

ABSTRACT

KEY WORDS

INTRODUCCIÓN

Se conoce como Cribado Neonatal al conjunto de actuaciones encaminadas a la detección sistemática de enfermedades congénitas del metabolismo en el periodo neonatal. Consiste en la búsqueda de los individuos de alto riesgo estudiando a toda la población y que, una vez hallados, requieren a nivel individual pruebas de confirmación y diagnóstico clínico y bioquímico.

El cribado neonatal es una actividad esencial en el contexto de la Salud Pública, dirigida a la identificación presintomática de determinados estados genéticos, endocrinos,

metabólicos o infecciosos que amenazan la salud y la vida de los recién nacidos, mediante el uso de pruebas que les pueden ser aplicadas a todos y para los cuales una actuación sanitaria en los primeros días de su vida, puede conducir a la eliminación o reducción significativa de la morbilidad, mortalidad o discapacidades asociadas.

El cribado neonatal de enfermedades genéticas comenzó en los años 60 cuando el microbiólogo Robert Guthrie y el bioquímico Louis Woolf desarrollaron análisis sencillos y sensibles para la detección, entre otras ami-

Correspondencia: Unidad de Enfermedades Metabólicas. Servicio de Pediatría
Hospital Universitario Miguel Servet
Paseo Isabel la Católica, 1-3. 50009 Zaragoza
igarciaj@salud.aragon.es
Recibido: marzo de 2015. Aceptado: abril de 2015

noacidopatías, de la fenilcetonuria, enfermedad que si no es tratada precozmente, tiene efectos devastadores sobre el desarrollo mental de los niños que la padecen. En España, bajo la iniciativa del Profesor Federico Mayor Zaragoza, se inició el primer programa de cribado neonatal en Granada en el año 1968, que posteriormente se extendió a toda España gracias, entre otras muchas acciones, a la puesta en marcha del Plan Nacional de Prevención de la Subnormalidad, con el apoyo inestimable de su Majestad la Reina D^a Sofía.

Un programa de cribado neonatal ha de estar basado en principios éticos y debe garantizar el acceso equitativo y universal de todos los recién nacidos, la participación informada de los padres, la protección de la confidencialidad y el acceso al diagnóstico, tratamiento y seguimiento de todos los niños afectados por las patologías cribadas.

En los últimos años, el desarrollo de nuevas tecnologías, particularmente la espectrometría de masas en tandem y las plataformas de "alto rendimiento" para el análisis de mutaciones, ha hecho posible que se puedan detectar más de 50 enfermedades genéticas diferentes en una única muestra de sangre en papel del recién nacido.

Es cierto que existen dos categorías de enfermedades genéticas detectables; un grupo relativamente pequeño de ellas bien conocidas y tratables, que satisfacen los criterios clásicos de Wilson-Jungner (Tabla I) para ser incluidas en los programas de cribado neonatal, y otro grupo potencialmente mayor, constituido por enfermedades poco conocidas y algunas sin tratamiento, que sólo cumplen algunos de los criterios. El principal objetivo de la detección del primer grupo es el tratamiento precoz y efectivo del recién nacido afecto. El objetivo, no menos importante, de la detección del segundo grupo sería el avance científico en el conocimiento de la enfermedad,

que redundaría finalmente, en el hallazgo de un tratamiento eficaz. Son pocas las enfermedades que cumplen estos requisitos clásicos adoptados por la Organización Mundial de la Salud para ser objeto de cribado neonatal, pero los avances tecnológicos aplicados al cribado neonatal, asociados al desarrollo en el diagnóstico y la incorporación de nuevos tratamientos que, aunque no sean curativos para ciertas enfermedades, sí mejoran la calidad de vida de los afectados, han abierto nuevas posibilidades para la incorporación de otras "detecciones" en los programas de cribado neonatal, que están sufriendo grandes cambios a nivel mundial.

EVOLUCIÓN DE LOS PROGRAMAS DE CRIBADO

Durante mucho tiempo la detección de estas enfermedades estuvo basada en un test bioquímico diferente para la detección de cada una de las enfermedades. La evolución de esta tecnología ha sido lenta y ha frenado el desarrollo de los programas de cribado durante mucho tiempo. El desarrollo de una nueva tecnología, la Espectrometría de Masas en Tandem, y su introducción en los laboratorios de cribado en el año 1995, modificó de forma drástica la evolución de estos programas. Esta tecnología permite la detección simultánea de más de 40 enfermedades basándose en el análisis de aminoácidos y acilcarnitinas.

En la comunidad internacional, los programas de cribado neonatal han «crecido» de forma diferente. En Estados Unidos, el American College of Medical Genetics (ACGM), en el año 2005, recomendaba incluir en los programas de cribado un panel de 29 enfermedades principales y otras 25 de forma secundaria, y en la actualidad, prácticamente en todos los estados ya se ha adoptado el panel principal.

Tabla I. Criterios de Wilson-Jungner (*Principles and practice of screening for disease*, 1968).

- La enfermedad debe ser un importante problema de salud.
- Debe haber un tratamiento aceptado para los pacientes diagnosticados.
- Debe haber facilidades para el diagnóstico y tratamiento.
- Debe haber un periodo asintomático en la enfermedad.
- Debe haber una prueba disponible para su detección.
- La prueba debe ser aceptable para la población.
- Debe ser conocida la historia natural de la enfermedad.
- Debe haber un acuerdo sobre quién debe ser tratado como paciente.
- El coste del diagnóstico de un caso positivo debe ser económico.
- La detección de un caso debe ser un proceso continuo.

La Comisión de las Comunidades Europeas en su Comunicación al Parlamento, al Consejo, al Comité de las Regiones y al Comité Económico y Social Europeos sobre «Las enfermedades raras: un reto para Europa», fechada el 11 de noviembre del 2008, hace referencia al cribado neonatal del modo siguiente: *El cribado neonatal de la fenilcetonuria y del hipotiroidismo congénito es habitual en Europa y resulta muy eficaz para prevenir las discapacidades de los niños afectados. El desarrollo tecnológico permite hoy en día hacer numerosos análisis a bajo coste, también automatizados, de muy diversas enfermedades raras, especialmente trastornos metabólicos y afecciones genéticas en general. Se recomienda fomentar la cooperación en este campo para obtener los datos en los que puedan basarse las decisiones de los Estados miembros. La Comisión va a llevar a cabo a nivel de la UE una evaluación de las actuales estrategias de cribado poblacional (incluido el cribado neonatal) para enfermedades raras y nuevas enfermedades potenciales a fin de aportar a los Estados miembros datos (incluidos los aspectos éticos) en los que basar sus decisiones políticas.*

En Europa se ha implementado el cribado neonatal expandido en numerosos países como Austria, Bélgica, Dinamarca, Holanda, Polonia, Italia, Portugal, Alemania, etc. En España, prácticamente todas las comunidades autónomas realizan cribado metabólico ampliado aunque con distinto número de enfermedades cribadas, Galicia, Murcia, Andalucía, y Aragón, han sido las comunidades pioneras en su implantación, y ya se han detectado precozmente numerosos niños afectados pero en fase presintomática. El objetivo es seguir adelante intentando conseguir una cartera de servicios consensuada de manera que ningún recién nacido de este país sufra una enfermedad metabólica hereditaria que pudiéndose técnicamente detectar precozmente, no se haga por falta de voluntad política.

TOMA DE MUESTRA

Las muestras de sangre impregnada sobre papel tienen unas características físicas diferentes de las de las muestras líquidas y éstas afectan a la precisión y exactitud de los ensayos empleados. Las imprecisiones están habitualmente por encima del 6%, alcanzando incluso el 10% debido a problemas de homogeneidad en la distribución de la sangre y en función de la composición del papel elegido.

La estandarización se ve afectada por el tipo de papel, el volumen de sangre impregnado, el hematocrito y la parte de la mancha de sangre de donde es tomado un disco para realizar las pruebas. En contrapartida, se trata de muestras que, una vez secas, se mantienen estables

durante largos períodos de tiempo debido a que los procesos de degradación biológica tienen lugar habitualmente por vía húmeda.

Las muestras de sangre seca para el cribado neonatal son obtenidas habitualmente por el personal de los centros sanitarios durante los primeros días de vida. Sin embargo, se trata de un procedimiento fácilmente realizable también por personal no sanitario, si se siguen unas sencillas normas.

Las muestras de sangre seca recogida sobre papel para detectar Errores Congénitos del Metabolismo tienen en la actualidad un amplio uso fuera también de este renovado campo. Las muestras así obtenidas pueden ser utilizadas también, en algún caso con ligeros cambios en su conservación o en el papel empleado, para la detección de anemias, de enfermedades infecciosas, estudios de DNA o para otros análisis.

La sangre debe ser obtenida de la porción medial o lateral de la superficie plana del talón cuando se trata de recién nacidos, aunque también es válida la punción en el dedo si se trata de niños mayores. Debe evitarse siempre el área central del pie, por la eventual posibilidad de dañar nervios, tendones o incluso el cartílago.

La punción debe realizarse sobre el pie convenientemente masajeados para aumentar el flujo sanguíneo y en una zona previamente desinfectada con alcohol al 70%. Con una lanceta estéril, se debe realizar una incisión de aproximadamente 2 mm. de profundidad para que el flujo sanguíneo sea suficiente. Desechada la primera gota de sangre, por contener restos celulares, se dejan fluir las gotas para que caigan sobre el papel, presionando suavemente el pie.

La sangre debe impregnar bien el papel para permitir una adecuada estandarización de las técnicas. Se debe dejar secar a temperatura ambiente y fuera de luz solar directa y asegurar su almacenamiento en condiciones adecuadas si no va a ser procesada en las 24-48 horas siguientes.

El papel empleado para la recogida, suministrado habitualmente por los diferentes centros de cribado neonatal conjuntamente con el resto del material necesario y la ficha de registro, responde a unas características muy especiales de absorción y su uso controlado permite el intercambio de muestras entre laboratorios. Se considera óptimo que las manchas de sangre contengan al menos 75 μ L (13 mm. de diámetro aprox.).

Hay diferentes situaciones que pueden aconsejar la repetición de la toma de muestra o la modificación de la fecha recomendada con carácter general. El «Clinical and

Laboratory Standards Institute» (CLSI) ha elaborado un documento con recomendaciones para los niños de bajo peso, menos de 2.000 g, o con sospecha de patología al nacimiento. También se realizará una segunda toma de muestra en caso de nutrición parenteral o en presencia de cualquier patología que cuestione la validez del resultado. En caso de transfusión sanguínea previa, se recomienda repetición a la semana y al mes post-transfusión.

En España existen distintas formas de actuar a la hora de la toma de muestra (doble muestreo, muestra única, fecha de toma de muestra, recogida de muestra de orina al mismo tiempo que la sangre, etc.). En la actualidad la mayoría de los centros realiza una extracción única de sangre a partir del 3^{er} día de vida (al menos con 48 horas de vida) y preferencialmente antes del 6^o día y solo unos pocos aún realizan doble extracción. Tres laboratorios trabajan con muestras de sangre y orina.

CRIBADO METABÓLICO NEONATAL AMPLIADO USANDO ESPECTROMETRÍA DE MASAS EN TANDEM

La espectrometría de masas permite la identificación y cuantificación de moléculas en base a su peso ó masa molecular.

Las técnicas de espectrometría de masas para el diagnóstico de enfermedades metabólicas fueron desarrolladas a principios de los años setenta. La metodología básica para el cribado de enfermedades metabólicas en un neonato por espectrometría de masas, está basada en la determinación de la concentración de aminoácidos y acilcarnitinas por MS/MS.

Un importante número de laboratorios han adoptado esta tecnología para el cribado neonatal sobre muestras de sangre impregnadas en papel. Con ella se pueden detectar más de 30 ECM (Tabla 2).

El análisis de aminoácidos y acilcarnitinas en las muestras de sangre impregnadas sobre papel mediante Espectrometría de Masas en Tandem (MS/MS) permite la ampliación de los programas de cribado neonatal a una lista de mas de treinta Errores Congénitos del Metabolismo que afectan al ciclo de la urea, aminoácidos, ácidos orgánicos y -oxidación de los ácidos grasos.

CRIBADO NEONATAL DE LAS GALACTOSEMIAS

Las Galactosemias son errores congénitos del metabolismo de la galactosa que pueden ser causados por tres déficits diferentes: La galactosa 1-fosfato uridil transferasa

(GALT), la UDP galactosa 4-epimerasa y la galactokinasa. Todos ellos conllevan acumulación de galactosa en sangre y los dos primeros también de galactosa 1-fosfato (Gal-1-P) en la sangre y tejidos. Se trata de alteraciones que, si no son tratadas precozmente, provocan retrasos graves, cirrosis, cataratas e incluso muerte en el período neonatal y por ello se incluyen en numerosos programas de cribado neonatal (53). Su incidencia es variable, se sugiere que en algunos países de Europa está en torno a 1/35.000 (54) y en España está entre esa cifra y 1/48.000.

Entre los métodos utilizados están los que hacen uso de muestras de orina y se basan en el carácter reductor de los azúcares. El programa de Cribado Neonatal de Galicia, que incluye muestra de orina en papel, realiza un ensayo de este tipo y ha permitido detectar, más de 17 casos en 772.000 muestras (1/45.400).

Los métodos mas comúnmente utilizados consisten en cuantificar la galactosa sobre las muestras de sangre impregnada en papel. Inicialmente se utilizaron métodos microbiológicos para medir tanto la galactosa como la gal-1-fos. Sin embargo, estos métodos están en la actualidad en desuso por las interferencias de los antibióticos y por no ser automatizables. El test de Beutler, que mide la actividad de la GALT, es asimismo poco usado en la actualidad por sus problemas, p. ej en caso de transfusión o de mala conservación de las muestras, y por permitir detectar solamente uno de los tres tipos. Se han desarrollado métodos fluorimétricos que son rápidos, sensibles y específicos, fácilmente automatizables y permiten medir simultáneamente galactosa y gal-1-fosfato y pueden además combinarse con otros ensayos del mismo tipo para el cribado de otras enfermedades.

El cribado de galactosemia puede asimismo realizarse por espectrometría de masas en tandem midiendo hexosas monofosfato en sangre. Se trata de un ensayo rápido y reproducible que está en uso en el centro de cribado de Galicia desde 2002. Tiene el inconveniente de no detectar los déficits de galactokinasa, la forma más infrecuente, pero que combinado con el análisis de la orina da excelentes resultados.

CRIBADO NEONATAL DEL DÉFICIT DE BIOTINIDASA

La deficiencia en Biotinidasa es un desorden autosómico recesivo que usualmente se manifiesta en la infancia, cuyo hecho fisiopatológico central radica en una alteración del metabolismo de la biotina que origina una deficiencia múltiple en carboxilasas. Sus consecuencias metabólicas características son debidas al papel que las carboxilasas juegan en la gluconeogénesis, síntesis de ácidos grasos y

Tabla II. Relación de alteraciones potencialmente detectables en un programa de Cribado Neonatal por Espectrometría de Masas en Tandem (Cocho JA et al.).

Alteraciones de los aminoácidos	Marcadores	Prevalencia
• Fenilcetonuria	Fen Tyr Fen/Tyr	1/13.705
• Jarabe de Arce	Leu, Val	1/31.978
• Tirosinemia I	Tyr	1/58.537
• Acidemia Arginosuccínica (ASA)	Cit.	1/175.613
• Citrulinemia I	Cit	1/175.613
• Citrulinemia II	Cit	ND
• Homocistinuria	Met	1/175.613
• Hipermetioninemia	Met	1/21.952
• Síndrome HHH (hiperomitinemia, hiperamonemia, homocitrulinuria)	Om	ND
• Argininemia	Arg	1/175.613
• OTC (Deficiencia de ornitina transcarbamilasa)	Cit.	ND
• Hiperprolinemia	Pro	1/43.903
• Hidroxiprolinemia	HPr	1/175.613
Alteraciones de las acilcarnitinas:		
Defectos en la beta oxidación mitocondrial de los ácidos grasos y en el metabolismo de Acidos Orgánicos		
• MCD (Deficiencia múltiple de acil- CoA deshidrogenadas, Aciduria glutárica tipo II)	C4, C5, C6, C8, C10	ND
• SCAD (Deficiencia de acil- CoA deshidrogenasa de cadena corta)	C4, C4/C2	1/35.123
• MCAD (Deficiencia de acil- CoA deshidrogenasa de cadena media)	C6, C8, C10:1, C8/C10	1/18.328
• VLCAD (Deficiencia de acil- CoA deshidrogenasa de cadena muy larga)	C14, C14:1, C14:2, C16:1	ND
• LCHAD (Deficiencia de hidroxilacil- CoA deshidrogenasa de cadena larga)	C16OH, C18:1OH C18:2OH	1/43.903
• TFP (Deficiencia de la proteína trifuncional)	C16:OH, C18:1OH	ND
• CPT-I (Deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa I)	C0, C16	ND
• CPT-II (Deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa II)	C16, C18:1, C18:2	ND
• Deficiencia primaria de carnitina (Deficiencia del transporte de la carnitina)	C0	1/175.613
• Deficiencia de la Carnitina Acilcarnitina Translocasa	C16DC	ND
Alteraciones en el metabolismo de Acidos Orgánicos		
• Acidemias Metilmalónicas	C3, C4DC, C3/C2	1/57.560
• Acidemia Propiónica (Deficiencia de propionil-CoA carboxilasa)	C3, C3/C2	1/86.806
• Acidemia Isovalérica (Deficiencia de isovaleril-CoA deshidrogenasa)	C5, C5/C2	ND
• Acidemia Glutárica tipo I (Deficiencia de glutaril-CoA deshidrogenasa)	C5DC	1/36.657
• Deficiencia de 3-metilcrotonil-CoA carboxilasa	C5OH	1/53.538
• Deficiencia de 3-metilcrotonil-CoA carboxilasa (materna)	C5OH	1/175.613
• Deficiencia de 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA liasa	C5OH, C6DC	1/175.613
• Deficiencia mitocondrial de Acetoacetyl-CoA tiosulfotransferasa	Tigilil, C5OH	ND
• Deficiencia de malónil-CoA descarboxilasa	C3DC	ND
• Deficiencia de 2-metilbutiril CoA deshidrogenasa	C5, C5/C2	ND
• Deficiencia de 2,4 dienoil-CoA reductasa	C12:2	ND

catabolismo de aminoácidos. Su espectro clínico es amplio e inespecífico, predominando los signos dermatológicos y neurológicos. El diagnóstico se realiza midiendo la actividad de la biotinidasa.

La deficiencia en biotinidasa ha sido incluida en algunos cribados neonatales ya que el niño afectado no exhibe síntomas al nacer, es una enfermedad que produce severos daños neurológicos, el tratamiento de estos pacientes consiste en la administración oral de dosis farmacológicas de biotina, lo cual evita la aparición de los síntomas y el desarrollo normal del paciente. De forma general se habla de una incidencia de la deficiencia total de biotinidasa de 1:112.300 variando mucho en función de la población que se estudia. En la comunidad Gallega en la que se lleva haciendo el cribado desde mediados de 1987 tienen una incidencia de 1:61.226 para déficit total y 1:27.211 para la deficiencia parcial.

Se requieren estudios poblacionales para evaluar el coste-efectividad del diagnóstico precoz de esta enfermedad debido a la simplicidad y el bajo coste de este cribado comparado con los beneficios de prevención de los severos daños neurológicos que presentan estos pacientes.

CRIBADO NEONATAL DE LAS ALTERACIONES LISOSOMALES

Las alteraciones lisosomales por depósito (LSD) representan un grupo de más de 50 enfermedades distintas resultantes todas ellas de la deficiencia de una proteína lisosomal determinada o de otras que intervienen en la biogénesis lisosomal. Su prevalencia estimada oscila entre 1/50.000 y 1/4000000 aunque su prevalencia combinada se considera que está entre 1/1500 y 1/7000. La detección bioquímica de este grupo de enfermedades es dificultosa debido a la falta de marcadores generales y específicos en sangre y a la heterogeneidad química del material acumulado.

Mediante adaptaciones fluorimétricas de métodos clásicos de enzimología se pueden identificar los pacientes con mucopolisacaridosis tipo I y también varios grupos más como Pompe, Gaucher, Sandhoff, Nieman-Pick y Tay-Sachs. Esta tecnología es ampliamente utilizada para el diagnóstico de las LSD y también por algunas de las iniciativas de cribado neonatal desarrolladas pero tiene la limitación de no permitir fácilmente detecciones múltiples.

Se encuentra en fase de estandarización el cribado para las enfermedades de Pompe, Gaucher, Fabry, Nieman-Pick B y Krabbe.

CRIBADO NEONATAL DE ENFERMEDADES PEROXISOMALES

Dentro del grupo denominado como alteraciones del metabolismo del peroxisoma se encuentran una serie de enfermedades con clínica muy marcada, gran heterogeneidad genética y fenotipo característico cuyo diagnóstico se suele realizar a partir de la elevación de los ácidos grasos de cadena muy larga en plasma por cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas. Se han desarrollado adaptaciones para cribado neonatal que permiten el diagnóstico de pacientes con el síndrome de Zellweger mediante la medida de los ácidos pristánico y fitánico en muestras impregnadas en papel. Más recientemente se han desarrollado aplicaciones por MS/MS que permiten su diagnóstico a partir de los ésteres dimetilaminoetilo de los ácidos grasos de cadena muy larga pero quizá la vía más interesante, por ser susceptible de acoplarse a los actuales programas de cribado por MS/MS es a través de una ampliación de los perfiles de acilcarnitinas a las carnitinas dicarboxílicas de cadena larga (C16 y C18) y a carnitinas de cadena muy larga (hasta C26).

Es posible hacer el cribado neonatal de la adrenoleucodistrofia ligada a X (X-ALD) mediante espectrometría de masas en tándem haciendo uso de una técnica recientemente validada con una serie amplia de pacientes y que será adaptada al trabajo con series grandes de muestras.

INFORMACIÓN A LOS PADRES

Se debe de contestar a las siguientes preguntas:

¿Por qué se les realiza el cribado neonatal a los bebés?

¿Cómo se realiza el cribado?

¿En que momento se realiza?

¿Qué ocurre si el bebé nace en casa, o me voy del hospital antes de las 24 horas?

¿Puedo esperar a realizar el cribado neonatal?

¿Qué significa que el cribado es negativo?

¿Qué significa que se debe de repetir de nuevo el cribado?

¿Qué enfermedades incluye el cribado?

¿Qué ocurre si se confirma que el bebé padece una de esas enfermedades?

OTRAS SITUACIONES RELACIONADAS CON LA PRUEBA DEL TALÓN

El perfil de acilcarnitinas puede mostrar alteraciones que son pueden indicar otra patología distinta de un EIM, como por ejemplo la existencia de una afectación

hepática no secundaria a un error congénito del metabolismo.

En otras ocasiones, la elevación de un metabolito puede ser debida a otros EIM, no incluidos en el programa de cribado. Por ello la alteración inicial de la prueba del talón, debe de ir acompañada de otros estudios metabólicos para evitar «malinterpretar» el resultado obtenido.

DIFICULTADES

- Confirmación de los positivos de distintas enfermedades.
- Diversas situaciones dan falsos positivos y negativos: prematuros, algunas leches, medicaciones.
- Las muestras tomadas más allá del 6º día deben ser evaluadas con diferentes rangos de referencia.

NUESTRA EXPERIENCIA

Hasta septiembre de 2014, se han cribado en Aragón un total de 69.493 niños. Se detectaron 132 niños a los que hubo que repetir el cribado por resultado alterado en la primera determinación; de éstos se diagnosticaron con alguna enfermedad metabólica 27 niños, lo que supone una incidencia de ECM de 1/2573 recién nacidos.

Al realizar los estudios familiares de estos pacientes, se han detectado 9 familiares afectados de ECM. Otras alteraciones detectadas han sido tirosinemias transitorias y deficiencias de Vitamina B12.

En los familiares detectados, un padre afecto de MCAD tenía problemas de hipoglucemias, una madre con MCG había tenido importantes problemas en el embarazo; los pacientes afectados de HPA precisaban seguimiento y una de ellas es una madre que ha precisado tratamiento durante otro embarazo. Los pacientes afectados de MAT I/III no presentaban ninguna sintomatología.

COMENTARIOS

Los programas de cribado neonatal cumplen una importante tarea de prevención en todo el territorio nacional. Sin embargo, en este momento, existe un componente de distorsión territorial muy importante que hace que no exista principio de equidad entre la atención preventiva que reciben nuestros recién nacidos dependiendo de la Comunidad Autónoma donde vean la luz.

La implantación del cribado ha cambiado radicalmente el pronóstico de estos pacientes.

Tabla I. Enfermedades metabólicas detectadas en Aragón entre septiembre 2009-septiembre 2014.

Enfermedad metabólica	N
Hiperfenilalaninemia	6
Fenilcetonuria	2
Tirosinemia	1
Homocistinuria	1
Def. MAT I/III	3
Defectos de la betaoxidación de cadena corta	4
Defectos de la betaoxidación de cadena media	4
Metilcrotonilglicinuria	3
Deficiencia de Isobutil CoA deshidrogenasa	1
Deficiencia de holocarboxilasa	1
Aciduria isovalérica	1

Tabla II. Enfermedades metabólicas detectadas en familiares.

Enfermedad metabólica	N
Defectos de la betaoxidación de cadena media	3
Metilcrotonilglicinuria	1
Hiperfenilalaninemia	2
Deficiencia de MAT I/III	3

25 años después de iniciar el cribado neonatal, hay que replantearse los objetivos y metas clínicas y terapéuticas en estas patologías. El aumento de la supervivencia y la desaparición de los problemas neurológicos en algunas patologías condiciona la aparición de nuevos retos a los que dar respuesta.

El cribado neonatal expandido debe ser incluido en los planes nacionales de enfermedades raras y garantizar el acceso a los test confirmatorios, seguimiento clínico y tratamiento.

La creación de UNIDADES DE REFERENCIA y equipos multidisciplinares para el diagnóstico y seguimiento es indispensable para una asistencia de calidad (optimizar circuitos y conocimientos, disminución gasto sanitario.).

CONCLUSIONES

1. El desarrollo de la espectrometría de masas en tandem (MS/MS) permite detectar hasta 34 enfermedades diferentes con una sola muestra de sangre.

2. En estos 5 años en Aragón se han detectado un total de 27 pacientes afectos de una enfermedad metabólica, todas salvo una en fase presintomática.
3. El temprano diagnóstico de estas enfermedades y el inicio del tratamiento permite un correcto manejo de la enfermedad, evitando sintomatología, descompensaciones e incluso desenlaces fatales.
4. La patología más prevalente ha sido PKU-HFA, SCAD y MCAD.
5. Es preciso adaptar el rango de algunas determinaciones, con el fin de minimizar los falsos positivos.
6. Es necesario adecuar los rangos en pacientes prematuros.
7. Para optimizar el tiempo de la primera visita se contacta telefónicamente con las familias.
8. Como beneficios colaterales, deberíamos considerar también el diagnóstico a familiares de pacientes (PKU, MCC, MCAD...) y la detección de otras alteraciones como la deficiencia de vitamina B12 que se benefician de la instauración de un tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. J. L. Marín Soria; L. Aldamiz-Echevarria; D.E. Castiñeiras Ramos; J. Dalmau Serra; A. Fernández Sánchez; D. González Lamuño; M^a.J. Juan Fita; L.M.Jiménez Jimenez; C. Pérez – Cerdá. Documento de consenso. Programas de cribado neonatal en España: Actualización y propuestas de futuro, 2009.
2. JA Cocho, DE Castiñeiras, MD Boveda, C Colon y JM Fraga. Cribado neonatal de los errores congénitos del metabolismo. Pablo Sanjurjo y Antonio Baldellou eds. 3ª Edición, 2009 Ediciones Ergón SA. Madrid. ISBN: 84-8473-478-1. Depósito Legal: M-24937-2006.
3. Neonatal Guidelines: newborn screening. British Columbia Perinatal Health Program. Vancouver, 2009.
4. Van der Hilst C S, Derks T G, Reijngoud D J, Smit G P, TenVergert E M. Cost-effectiveness of neonatal screening for medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: the homogeneous population of the Netherlands. NHS Economic Evaluation Database (NHS EED) 2008.
5. R. J. Mackay & D. Bratkovic & R. Couper & G. P. Davidson & R. Fahy & J. M. Fletcher & E. Ranieri. Detection of treatable neonatal liver disease by expanded newborn screening. JIMD Short Report #120 (2008) Online. DOI 10.1007/s10545-008-0842-9.
6. S Malvagja, G La Marca, B Casetta, S Gasperini, E Pasquini, MA Donati, E Zammarchi. Falsely elevated C4-carnitine as expression of glutamate formiminotransferase deficiency in tandem mass spectrometry newborn screening. J. Mass Spectrom. 2006; 41: 263–265
7. Augustovski, F; Pichon Riviere, A; Alcaraz, A; Bardach, A; Colantonio, L; Ferrante, D; García Martí, S; Glujovsky, D; López, A; Regueiro, A. Utilidad de la alfa glucosidasa en la Enfermedad de Pompe. Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (www.iecs.org.ar). Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 92, Buenos Aires, Argentina. Diciembre 2006. Fecha de Última Actualización: 12/2006
8. O. A. Bodamer & G. F. Hoffmann & M. Lindner. Expanded newborn screening in Europe 2007. J Inherit Metab Dis (2007) 30:439–444.
9. Zoltan Lukacs & Paulina Nieves Cobos & Eugen Mengel & Ralf Hartung & Michael Beck & Marcus Deschauer & Angelika Keil & René Santer. Diagnostic efficacy of the fluorometric determination of enzyme activity for Pompe disease from dried blood specimens compared with lymphocytes—possibility for newborn screening. J Inherit Metab Dis (2010) 33:43–50.
10. Alex R. Kemper, Wuh-Liang Hwu, Michele Lloyd-Puryear and Priya S. Kishnani. Newborn Screening for Pompe Disease: Synthesis of the Evidence and Development of Screening Recommendations Newborn. Pediatrics 2007;120:e1327-e1334
11. Chien YH, Lee NC, Thurberg BL, Chiang SC, Zhang XK, Keutzer J, Huang AC, Wu MH, Huang PH, Tsai FJ, Chen YT, Hwu WL. Pompe disease in infants: improving the prognosis by newborn screening and early treatment. Pediatrics. 2009 Dec;124(6):e1116-25.
12. Chien YH, Chiang SC, Zhang XK, Keutzer J, Lee NC, Huang AC, Chen CA, Wu MH, Huang PH, Tsai FJ, Chen YT, Hwu WL. Early detection of Pompe disease by newborn screening is feasible: results from the Taiwan screening program. Pediatrics. 2008 Jul;122(1):e39-45. Epub 2008 Jun 2.
13. American Academy of Pediatrics Newborn Screening Authoring Committee. Newborn screening expands: recommendations for pediatricians and medical homes—implications for the system. Pediatrics. 2008 Jan;121(1):192-217.
14. Therrell BL, Buechner C, Lloyd-Puryear MA, Van Dyck PC, Mann MY. What's new in Newborn screening?. Pediatr health 2008;2(4):411-429
15. Clague A, Thomas A. Neonatal biochemical screening for disease. Clin Chim Acta 2002;315:99-110.
16. NCCLS. Obtención de sangre sobre papel de filtro en programas de cribado neonatal; Normativa aprobada. LA4-A3. Vol 17, N° 16. Octubre 1997.
17. NCCLS. Blood Collection on Filter Paper for Neonatal Screening Program - Fourth Addition; Document LA4-A5. November 2003.
18. American Academy of Pediatrics, Committee on Genetics guides in newborn screening. Pediatrics. 1992;89:345-9.
19. Newborn Screening Guidelines for Premature and/or Sick Newborns; Proposed Guideline. CLSI document I/LA31-P. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2008.

Síndrome de osteoporosis con pseudoglioma

J. Fleta Zaragoza⁽¹⁾, F. Ramos Fuentes⁽²⁾, G. Bueno Lozano⁽³⁾, I. Bueno Martínez⁽²⁾, J. L. Olivares López⁽¹⁾

⁽¹⁾ Unidad de Escolares-Adolescentes, Servicio de Pediatría. Hospital Clínico Universitario. Zaragoza, España.

⁽²⁾ Unidad de Genética. Servicio de Pediatría. Hospital Clínico Universitario. Zaragoza, España.

⁽³⁾ Unidad de Endocrinología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Clínico Universitario. Zaragoza, España.

[Bol Pediatr Arag Rioj Sor, 2015; 45: 55-57]

RESUMEN

El síndrome osteoporosis con pseudoglioma en una enfermedad autosómica recesiva debida a un defecto situado en el gen LRP5. Se trata de una osteogénesis imperfecta con afectación ocular. Se presenta el caso de una paciente de 9 años de edad, con retraso motor, ceguera, dolores generalizados y dos fracturas óseas padecidas durante la lactancia y a los 4 años de edad. La exploración muestra retraso ponderoestatural, microftalmia, cataratas, leucoma bilateral, entropión de ambos ojos y microcefalia. El estudio radiológico objetiva osteopenia importante y la RMN cerebral una cisterna magna aumentada de tamaño, como signo no descrito en este síndrome. El estudio genético muestra una alteración del gen LRP5. El tratamiento con bifosfonatos y hormona de crecimiento ha sido satisfactorio.

PALABRAS CLAVE

Síndrome Osteoporosis-Pseudoglioma, fragilidad ósea, osteogénesis imperfecta, ceguera, microcefalia, cataratas, Gen LRP5, bifosfonatos, hormona de crecimiento.

Osteoporosis with Pseudoglioma Syndrome

ABSTRACT

Pseudoglioma osteoporosis syndrome in an autosomal recessive disease caused by a defect in the gene LRP5 located. It is an ocular with osteogenesis imperfecta. We report the case of a 9-year-old with motor retardation, blindness, and generalized aches, who also suffered from two broken bones when he was 4 years old. The scan shows ponderoestatural delay, microphthalmia, cataracts, walle eye bilateral entropion in both eyes and microcephaly. The study objective radiological osteopenia and MRI brain important one enlarged cisterna magna, as a sign not described in this syndrome. The genetic study shows an alteration of the gene LRP5. Treatment with bisphosphonates and growth hormone has been satisfactory.

KEY WORDS

Osteoporosis-Pseudoglioma Syndrome, Bone fragility, Osteogenesis imperfecta, Blindness, Microcephaly, Falls, LRP5 gene, Bisphosphonates, Growth Hormone

Correspondencia: Jesús Fleta Zaragoza

Facultad de Ciencias de la Salud

Domingo Miral, s/n. 500010. Zaragoza

e-mail: jfleta@unizar.es

Recibido: junio de 2015. Aceptado: julio de 2015

INTRODUCCIÓN

El síndrome de osteoporosis con pseudoglioma (OPPG) es una alteración constitucional ósea primaria que se presenta como un síndrome congénito con fragilidad ósea aumentada. Es una enfermedad autosómica recesiva cuyo defecto genético se sitúa en el gen LRP5. Clínicamente corresponde a una osteogénesis imperfecta (OI) con afectación ocular. Los casos publicados en la literatura son muy escasos. Se presenta el caso clínico de una paciente con este trastorno y con otra alteración no descrita en este síndrome, así como su evolución tras el tratamiento con bifosfonatos y hormona de crecimiento.

CASO CLÍNICO

Paciente mujer de 9 años que procede de Rumanía y vive en nuestro país desde hace cuatro años. Tercer hijo de una fratria de tres. Madre con microcefalia y dos primos varones por rama materna invidentes. Embarazo a término, parto eutócico, peso de recién nacido de 3000 gramos y lactancia materna hasta los cuatro meses. Sedestación a los seis meses, primeras palabras al año, primeros pasos a los dos años. Controla esfínteres y tiene un desarrollo psíquico normal. Apetito normal, aunque come con ayuda debido a su defecto visual. Padece dos fracturas en extremidad inferior derecha; una debida a una caída casual y otra jugando, sobre los cuatro años de edad. Padece dolores generalizados con mucha frecuencia y camina con ayuda desde siempre; en su país le administraron calcio durante dos años.

La niña, con retraso pondoestatural, cataratas, ceguera bilateral y microcefalia, fue remitida por la fisioterapeuta de su centro escolar a su pediatra con el fin de valorar el tipo de rehabilitación que se le podría proporcionar en el centro. Su pediatra la envió a nuestro hospital para estudio.

Muy sociable, contacta bien con el ambiente, con regular estado general, microsómica y dismórfica. Estado nutricional deficiente, masas musculares atroficas, escaso panículo adiposo e hipotonía generalizada. Piel morena, con una mancha "café con leche" de 2 por 2 cm, en flanco izquierdo. Microcefalia, pelo moreno de baja implantación. Pabellones auriculares normales. Ceguera bilateral, microftalmía bilateral, cataratas, nistagmus horizontal y entropion en ambos ojos. Diastema dentario y deficiente oclusión dentaria. Tórax, abdomen y genitales normales. Cúbitus valgus, pierna izquierda en ligera flexión y cifoescoliosis; hiperlaxitud articular. Audición normal, habla con soltura y sonríe. Presenta movimientos estereotipados, ocasionalmente, con la cabeza y las manos. Camina con ayuda. Peso 18,1 Kilos (<P3), talla 104 cm aproximada-

mente (<P3), perímetro craneal 48,5 cm (<2DS). IMC: 16,7. Temperatura 36,5°C, TA 108/71.

Las pruebas complementarias y colaboraciones muestran los siguientes resultados. Estudio bioquímico, hemograma, plaquetas, coagulación, función renal, calcio, fósforo, PTH, 25-OH-D3, calcitonina y osteocalcina normales. Anticuerpos antidigestivos normales. Serología negativa a toxoplasma, rubeola y CMV. Aminoácidos en sangre y orina normales. Estudio de enfermedades metabólicas en sangre de la paciente y de su padre normal (alfa-iduronidasa 2,2 y 2,4 micromol/L/h respectivamente) (normal: 2,0-11,7). ECG, ecocardiograma, ecografía abdominal y audiometría normales.

Estudio oftalmológico: entropión de ambos párpados inferiores, pestañas enrolladas, órbitas hundidas, nistagmus horizontal y leucoma corneal de ambos ojos, pupila blanca, cataratas bilaterales. La ecografía de órbitas detecta en la cámara vítrea masas sólidas de posibles restos vítreos organizados. Las córneas blancas pueden ser secundarias a úlceras corneales repetidas y provocadas por las pestañas del entropión.

Radiografías de esqueleto (cráneo, huesos largos, pies, manos, parrilla costal y columna vertebral) en las que se objetivan osteopenia importante con disminución de la altura de los cuerpos vertebrales (platiespondilia), más evidente en columna dorsal media-distal, colapso de los últimos cuerpos vertebrales dorsales; cifosis dorsal con deformidad de la caja torácica; huesos largos de menor tamaño y calibre; epífisis no afectada; aumento de improntas vasculares en cráneo. RMN cerebral: cisterna magna aumentada de tamaño. Microftalmía bilateral. Figura 1.

Edad ósea (mano y muñeca izquierda): 7 años y 6 meses. Densitometría: densidad ósea por debajo de 2 desviaciones estándar de lo que corresponde a su edad y sexo. Estudio genético: cariotipo 46XX; estudio gen LRP5 mediante PCR mutación c.2409-2503+79 del 174 aparentemente en homocigosis.

DISCUSIÓN

El síndrome de osteoporosis con pseudoglioma, también conocido como forma ocular de la OI es un trastorno autosómico recesivo descrito en 1972 (1); desde entonces han sido publicados muy pocos casos (4,10,11). La prevalencia estimada es de 1:20.000.000. Comprende un fenotipo leve-moderado de la enfermedad con ceguera debido a una hiperplasia del vítreo, opacidad corneal y glaucoma secundario. Otras malformaciones descritas en este síndrome son microcefalia, cataratas, talla baja, retraso mental e hipotonía. La osteoporosis produce, con frecuencia, fracturas espontáneas. La patología ocular se debe a un fallo en



Figura 1 Huesos largos de menor tamaño y calibre, con marcada osteopenia.

la regresión de la vascularización primaria del cuerpo vítreo durante el crecimiento fetal. El defecto genético ha sido mapeado en la región 11q12-13 en el gen LRP5 que codifica una proteína relacionada con el receptor de LDL (2, 5). Recientemente han sido descritas dos formas congénitas de fragilidad ósea y afectación ocular: una variante con atrofia óptica, retinopatía y retraso psicomotor severo y otra con microcefalia y cataratas.

Nuestro caso muestra la mayor parte de las malformaciones descritas en este síndrome, especialmente las anomalías esqueléticas y las oculares. Su diagnóstico corresponde a la forma con microcefalia, cataratas e inteligencia normal. El hallazgo del aumento del tamaño de la cisterna magna mediante RMN no ha sido descrito en ningún caso hasta este momento.

El diagnóstico diferencial debe realizarse, fundamentalmente, con todas las formas severas y moderadas deformantes de OI, especialmente las formas clínicas tipo III a VII. En el síndrome de Cole-Carpenter también existe fragilidad ósea y afectación ocular, pero la alteración ocular es una proptosis y cursa además con dismorfia facial. El síndrome de Antley-Bixler cursa con múltiples estigmas malformativos faciales, esqueléticas y urogenitales.

El tratamiento es multidisciplinar. Se requiere la participación de ortopedia y rehabilitación, fundamentalmente (8) y en algunos casos pueden ser efectivos los bifosfonatos y hormona de crecimiento (3,6,7,9). En nuestro caso el tratamiento aplicado con bifosfonatos (Pamidronato) en tandas periódicas de 30 mg y hormona de crecimiento, durante dos años, ha resultado satisfactorio y han disminuido los dolores osteoarticulares y musculares. En este momento la edad ósea se corresponde con la edad cronológica.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bianchine JW, Briard ML, Maroteaux P, Frezal J, Harrison HE. Generalized osteoporosis with bilateral pseudoglioma –an autosomal recessive disorder of connective tissue: report of three families- review of the literature. *Am J Hum Genet* 1972; 24:34A.
2. Gong Y, Slee RB, Fukai N, Rawadi G, Roman S, Reginato AM et al. LDL receptor related protein 5 (LRP5) affects bone accrual and eye development. *Cell* 2001; 107:513-523.
3. Labarta JI, De Murcia S, Ferrández A, Mayayo E. Osteogénesis imperfecta. En: P. Sanjurjo, A. Baldellou. *Enfermedades metabólicas hereditarias*. Madrid: Ergón, 2006.p. 827-844.
4. De Paepe A, Leroy JG, Nuytinck L, Meire F, Capoen J. Osteoporosis-pseudoglioma syndrome. *Am J Med Genet* 1993;45:30-37.
5. Ai M, Heeger S, Bartels CF, Schelling DK, and osteoporosis-pseudoglioma Collaborative Group. Clinical and Molecular Findings in Osteoporosis-Pseudoglioma Syndrome. *Am J Hum Genet* 2005;77:741-753.
6. Zacharin M, Cundy T. osteoporosis pseudoglioma syndrome: treatment of spinal osteoporosis with intravenous bisphosphonates. *J pediatr* 2000; 137: 410-415.
7. Glorieux FH, Bishop NJ, Plotkin H, Chabot G, Lanque G, Travers R. Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med* 1998; 339:947-952.
8. McDowel C, Moore JD. Multiple Fractures in a Child: The Osteoporosis Pseudoglioma Syndrome. *J Bone Joint Surg Am* 1992;74:1247-1249.
9. González I, Gracia R. Osteoporosis en la edad pediátrica. *An Pediatr* 2006;64 (supl 2): 85-91.
10. Shaharao V, Shah I, Mishra P, Muranjan M, Bharucha B. Osteoporosis Pseudoglioma Syndrome. *Indian Pediatr* 1999; 36:313-315.
11. Somer H, Palotie A, Somer M, OICA V, Peltonen L. Osteoporosis-pseudoglioma síndrome: clinical, morphological, and biochemical studies. *J Med Genet* 1988;25:543-549.

¿Puede haber otra parasitación tras una parasitosis múltiple?

P. M.^a Barberá Pérez⁽¹⁾, A. P. Di Giovambattista⁽¹⁾, E. Javierre Miranda⁽²⁾, C. Seral García⁽³⁾, N. Sánchez García⁽²⁾

⁽¹⁾ Servicio de Pediatría, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. ⁽²⁾ Centro de Salud Delicias Sur

⁽³⁾ Servicio de Microbiología, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa

[Bol Pediatr Arag Rioj Sor, 2015; 45: 58]

INTRODUCCIÓN

A pesar de no existir evidencias que sustenten la aplicación de protocolos de cribado a la llegada de niños inmigrantes, es práctica habitual, aceptada por consenso, la realización de los mismos. Muchos de estos niños están asintomáticos, sin embargo la realización de pruebas puede poner de manifiesto enfermedades que precisen tratamiento.

Presentamos el caso de un niño guineano, asintomático a su llegada, en el que el hallazgo de una eosinofilia intensa conduce al diagnóstico de una parasitación inusual en nuestro medio.

CASO CLÍNICO

Niño de 10 años procedente de Guinea Ecuatorial, sin antecedentes de interés salvo paludismo. Examen físico normal. Según el protocolo de atención al niño inmigrante se realiza, entre otras pruebas, analítica y estudio coproparasitario.

En los resultados destaca: Eosinófilos 5.200/mm³. Estudio coproparasitario: *Giardia lamblia*, *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichuriae* y *Entamoeba dispar*. El paciente es tratado con mebendazol y metronidazol. Se solicitó hemograma y estudio de pará-

sitos para comprobar mejoría, pero el paciente no realizó las pruebas.

Ocho meses después, con motivo de un cuadro intercurrente, se le practica analítica en el servicio de urgencias del hospital de referencia y se le indica acudir a centro de salud. En esta visita de control objetivamos cifra de eosinófilos de 1.600/mm³. Ante la persistencia de eosinofilia, aunque de intensidad moderada, se solicita un nuevo estudio coproparasitario, donde aparece un huevo de *Eschistosoma* de morfología similar a *Schistosoma haematobium* y *Schistosoma intercalatum*. Ante este resultado se solicita nueva muestra de heces, estudio de parásitos en orina, resultando negativos, y una ecografía vesical, que es normal. Se trata con prazicuantel, 20 mg/kg/12h.

COMENTARIOS

La realización de cribado a niños inmigrantes y el tratamiento de los procesos detectados, puede suponer un beneficio para su salud, tanto a corto como largo plazo. La presencia de eosinofilia en pacientes procedentes del trópico debe establecer la sospecha hemintiasis.

Dilatación idiopática de orejuela derecha. Entidad rara a tener en cuenta

L. Cardiel Valiente, C. Orden Rueda, A. Ayerza Casas, M. López Ramón, D. Palanca Arias, L. Jiménez Montañés

Unidad de Cardiología pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Infantil Miguel Servet (Zaragoza)

[Bol Pediatr Arag Rioj Sor, 2015; 45: 59]

INTRODUCCIÓN

Los aneurismas de orejuelas auriculares son entidades muy poco frecuentes. Se clasifican en congénitos y adquiridos (principalmente secundarios a traumatismos). Los que afectan a la orejuela izquierda habitualmente se manifiestan en la tercera o cuarta década de vida en forma de taquiarritmias de difícil control y fenómenos tromboembólicos. Los de la orejuela derecha son más raros, con muy pocos casos publicados, la mayoría en adultos. Su diagnóstico es fundamental debido a las posibles complicaciones comentadas (tromboembolia y arritmias).

CASO CLÍNICO

Presentamos a 2 pacientes controladas en la unidad de cardiología pediátrica por dilatación idiopática de orejuela derecha.

Nuestra primera paciente diagnosticada prenatalmente de dilatación aneurismática de orejuela derecha a la 31+6 SEG fue remitida para parto y control postnatal al Hospital Sant Joan de Deu. Se realizó cesárea electiva a la semana 39 sin incidencias durante el parto ni en periodo perinatal. Se inició tratamiento con AAS manteniéndolo actualmente. Sigue controles periódicos de ecocardiografía. En último control, con 18 meses, presentaba una orejuela derecha de 5 cm² sin trombos en su interior. No ha presentado arritmias ni otras complicaciones.

La segunda paciente se diagnosticó prenatalmente en la semana 20. Permaneció ingresada durante 24 horas tras parto eutócico a la 40+1 semanas de gestación para control y monitorización cardíaca sin presentar incidencias. También sigue controles ecográficos. Último control, al año de vida con orejuela de 7 mm de diámetro sin trombos en su interior. Al tratarse de una dilatación de menor tamaño no ha precisado tratamiento con AAS.

COMENTARIOS

Los aneurismas de orejuela derecha son excepcionales y de origen desconocido. Es necesario hacer un diagnóstico correcto, al conllevar una importante morbilidad. Deben descartarse en caso de arritmias de difícil control o fenómenos tromboembólicos.

La evolución natural de estas malformaciones es desconocida. En caso de presentar la malformación aislada sin otros síntomas, el manejo es controvertido. Algunos estudios sugieren una reducción del riesgo de arritmias auriculares tras la escisión quirúrgica; otros defienden que podría considerarse la administración de anticoagulantes orales para reducir el riesgo de fenómenos tromboembólicos sin existir evidencia suficiente. En cualquier caso, los pacientes asintomáticos deben ser evaluados individualmente y de forma frecuente.

Fiebre, anorexia y hepatoesplenomegalia en lactante de 7 meses

V. Adán, L. Cuadrado, S. Laliena, C. Guerrero, M. Bustillo

Hospital Materno Infantil Miguel Servet (Zaragoza)

[Bol Pediatr Arag Rioj Sor, 2015; 45: 60]

INTRODUCCIÓN

La leishmaniosis visceral es una enfermedad zoonótica causada por protozoos del género *Leishmania*. Se transmite a través de la picadura de artrópodos insectos pertenecientes al género *Phlebotomus*. El principal reservorio es el perro. Cursa clínicamente con fiebre, anorexia, pérdida de peso, hepatoesplenomegalia, alteraciones analíticas como anemia, leucocitopenia, trombocitopenia, hipoalbuminemia e hipergammaglobulinemia. El diagnóstico definitivo se realiza mediante observación directa de los amastigotes de *Leishmania* en aspirado de médula ósea.

CASO CLÍNICO

Remiten del Hospital Obispo Polanco de Teruel, para estudio, un lactante de 7 meses por cuadro de anorexia y fiebre de hasta 40 °C de 11 días de duración. Es de origen marroquí y refieren haber viajado a Marruecos hace aproximadamente un mes, permaneciendo allí unos 14 días. En Hospital Obispo Polanco se ha realizado analítica que muestra una leve pancitopenia, marcadores bioquímicos inflamatorios (VSG y PCR) elevados y serologías a Gripe, VRS, CMV y EBV negativas.

A su llegada a nuestro centro presenta buen estado general, palidez mucocutánea y hepatoesplenomegalia. Se realiza análisis, ampliando estudio, que objetiva una pancitopenia más severa,

hipoalbuminemia e hipergammaglobulinemia. Debido a la fuerte sospecha clínica se realiza aspirado de médula ósea en la que se objetiva abundantes parásitos intra y extracelulares compatibles con protozoos del género *Leishmania*. Fue tratado inicialmente con cefepime por vía intravenosa hasta que se obtuvo la confirmación de la presencia de amastigotes. Posteriormente se inició tratamiento con anfotericina B liposomal a 4mg/kg/día durante 7 días. A los 6 días del tratamiento con anfotericina B liposomal el paciente estaba afebril, con mejoría del estado general y de los valores analíticos (hemograma y marcadores bioquímicos) persistiendo hepatoesplenomegalia, por lo que es dado de alta.

COMENTARIOS

La leishmaniosis visceral es una enfermedad zoonótica, endémica en nuestro medio. Al ser endémica en nuestro medio es importante mantener un alto nivel de sospecha ante pacientes con cuadros de fiebre prolongada, hepatoesplenomegalia y alteraciones analíticas como anemia, leucocitopenia, trombocitopenia, hipoalbuminemia e hipergammaglobulinemia. El tratamiento con antimoniales, que suele ser de larga duración, tóxico y con mayor incidencia de fracaso terapéutico ha dado paso a la utilización de nuevos fármacos como la anfotericina B liposomal.

Valor del líquido pleural como factor pronóstico del derrame pleural paraneumónico

N. Álvarez García, Y. González Ruiz, A. Siles Hinojosa, R. Escartín Villacampa, J. Elías Pollina, J. Gracia Romero

Servicio de Cirugía Pediátrica. Hospital Universitario Miguel Servet (Zaragoza)

[Bol Pediatr Arag Rioj Sor, 2015; 45: 61]

OBJETIVOS

Analizar factores pronósticos que determinen la necesidad de cirugía como consecuencia de la evolución desfavorable del derrame pleural asociado a la neumonía comunitaria.

PACIENTES Y MÉTODO

Estudio descriptivo retrospectivo de los pacientes con neumonía comunitaria en edad pediátrica ingresados en un hospital terciario entre 2013 y 2015 que han precisado intervención quirúrgica. Se recogen variables epidemiológicas, clínicas, características bioquímicas y ecográficas del líquido pleural, agente etiológico, cobertura vacunal, complicaciones derivadas del proceso neumónico e intervención quirúrgica realizada.

RESULTADOS

238 pacientes fueron ingresados con diagnóstico de NAC (Neumonía asociada a la comunidad), de los cuales 20 (10M/10V, edad media 4,6 años) precisaron tratamiento quirúrgico. El tiempo de evolución medio al diagnóstico fue de 86 horas. El diagnóstico etiológico se realizó en el 45,5% (agente

más frecuente *S. pneumoniae*). 19 pacientes precisaron drenaje torácico seguido de fibrinólisis (5) y toracoscopia (3), 1 paciente precisó toracoscopia por derrame organizado al diagnóstico. 3 pacientes precisaron toracotomía por desarrollar neumonía necrotizante con fístula broncopleural (2) y neumatocele a tensión sin derrame asociado(1). Un paciente requirió cirugía diferida de neumatocele persistente. Aquellos pacientes intervenidos (toracoscopia o toracotomía) fueron diagnosticados más tardíamente ($p=0.0173$, IC=95%) y presentan en el líquido pleural valores de $pH<7.2$ ($p<0.001$, IC=95%) y glucosa $<50\text{mg/dl}$ ($p=0.023$, IC=95%) siendo esta diferencia significativa frente al grupo con derrame pleural paraneumónico), que evolucionó favorablemente. No se han encontrado diferencias en cuanto a sexo, edad, características ecográficas del líquido y cobertura vacunal.

CONCLUSIONES

Los valores de $pH<7.2$ y glucosa $<50\text{mg/dl}$ se relacionan con la necesidad de tratamiento quirúrgico, por lo que el estudio del líquido pleural permite identificar pacientes con perfil de evolución desfavorable. El retraso en el diagnóstico también supone un factor predictivo de mala evolución en estos pacientes.

Afectación cutánea en recién nacido

S. B. Sánchez Marco, L. Troyas Fernández de Garayalde, Z. Galve Pradel

Centro: Hospital Infantil Miguel Servet (Zaragoza)

[Bol Pediatr Arag Rioj Sor, 2015; 45: 62]

INTRODUCCIÓN

La epidermólisis bullosa (EB) hereditaria es una genodermatosis de muy baja prevalencia, transmitida con diferentes patrones de herencia y causada por una alteración de las proteínas de la unión epidermodérmica, lo que origina una alteración de la cohesión de la dermis con la epidermis, hecho que da lugar a la formación de ampollas, erosiones cutáneas y mucosas en áreas de roce y pequeños traumatismos. El diagnóstico definitivo se realiza mediante biopsia cutánea e identificando las mutaciones responsables de la enfermedad mediante estudio genético. El tratamiento se basa en minimizar los traumatismos y tratar las complicaciones derivadas de la enfermedad.

CASO CLÍNICO

Recién nacido varón de 24 horas de vida que acude trasladado del Hospital San Jorge por presentar cuadro consistente en lesión atrófica junto con aplasia cutis de pie izquierdo, lesiones eritematosas peribucales, en mejilla izquierda y mucosa bucal blanquecina. A lo largo de su hospitalización se produce una generalización de las lesiones en las áreas de roce y mínimos traumatismos, por lo que ante sospecha de epidermólisis ampollosa se contacta con Servicio de Dermatología del Hospital Infantil

Miguel Servet para realización de biopsia cutánea y se solicita estudio genético. Resto de pruebas complementarias normales. El resultado de la biopsia cutánea evidencia la presencia de una dermatitis ampollar subepidérmica con rasgos histológicos e inmunohistoquímicos de Epidermólisis Ampollosa Distrófica, confirmándose en el estudio genético dos mutaciones en el exón 80 y 60 del gen COL7A1 que confirman en diagnóstico de Epidermólisis ampollosa Distrófica Recessiva. Se realiza cura de las lesiones por parte de la asociación DEBRA y el servicio de Dermatología del Hospital universitario Miguel Servet y tratamiento de las complicaciones derivadas de la enfermedad a lo largo de su ingreso. Tras mejoría del cuadro clínico con disminución de lesiones cutáneas se decide alta domicilio y control posterior en hospital de origen.

COMENTARIOS

La epidermólisis ampollosa distrófica recessiva es una enfermedad muy poco frecuente que ocasiona manifestaciones clínicas potencialmente graves. Es fundamental un diagnóstico precoz y un manejo adecuado para la prevención de complicaciones, así como hacer especial hincapié en una educación sanitaria adecuada y apoyo psicológico a los familiares.

Dolor abdominal de causa poco frecuente

B. Floriano Ramos, S. Feo Ortega, E. Ubalde

Hospital Universitario Miguel Servet (Zaragoza)

[Bol Pediatr Arag Rioj Sor, 2015; 45: 62]

INTRODUCCIÓN

La colecistitis aguda alitiásica se define como la inflamación de la vesícula biliar en ausencia de cálculos. Su origen es multifactorial. La colecistitis en niños es una entidad muy infrecuente y de éstas el 30-50% son alitiásicas. La mayoría de los casos descritos en niños están asociados a infecciones sistémicas (fiebre tifoidea, escarlatina, sarampión o VIH, citomegalovirus y virus de Epstein-Barr). También se ha descrito asociada al uso de nutrición parenteral, posquirúrgicos, quemaduras extensas y tras traumatismos. En pacientes sanos, esta forma de colecistitis es aún menos frecuente.

CASO CLÍNICO

Niño de 7 años remitido por su pediatra por dolor abdominal de 24 horas de evolución, localizado en hipocondrio derecho. Fiebre de hasta 40 °C. A la exploración hepatoesplenomegalia de 2 traveses, Murphy dudoso, resto normal. En analítica san-

guínea PCR 27,49, PCT 5,81. Se realiza ecografía abdominal donde se objetiva dilatación y engrosamiento de pared de vesícula biliar. Ingresa en planta donde se inicia antibioterapia y analgesia endovenosa. Se recogen cultivos, objetivándose IgM positiva para Citomegalovirus. Dado de alta con seguimiento en consultas externas, pendiente de colangiografía resonancia

COMENTARIOS

La colecistitis aguda alitiásica es una causa poco frecuente de dolor abdominal en niños. Esto conlleva un bajo índice de sospecha, pero debe ser considerada siempre como una causa de dolor abdominal, principalmente en niños críticamente enfermos. Debemos sospecharla ante clínica de dolor abdominal localizado en hipocondrio derecho, fiebre, leucocitosis y elevación de marcadores de infección. La prueba diagnóstica de elección es la ecografía abdominal. El tratamiento agudo es fundamentalmente médico, mediante antibioterapia y reposo intestinal, reservando el tratamiento quirúrgico para tratar complicaciones.

Guía terapéutica de antibióticos y analgésicos de primera necesidad en el servicio de pediatría del Kamuzu Central Hospital (Lilongwe, Malawi)

A. Montaner Ramón, C. Martínez Faci, M. López Úbeda

Hospital Universitario Miguel Servet (Zaragoza)

[Bol Pediatr Arag Rioj Sor, 2014; 45: 63-64]

INTRODUCCIÓN

Malawi es uno de los países menos desarrollados y más densamente poblados del mundo. Dada la escasez de materias primas y el escaso desarrollo del país, su economía depende en gran parte de la ayuda internacional.

La situación sanitaria de Malawi es propia de uno de los países menos desarrollados del África subsahariana, con alta incidencia de enfermedades infecciosas como malaria, tuberculosis, SIDA y otras enfermedades de transmisión sexual. La situación de Malawi es acorde con su pobreza, con una red sanitaria ínfima clasificada en 3 niveles de atención: primaria, secundaria y terciaria, sin llegar a estar éstas totalmente diferenciadas. En lo que se refiere a la salud materno-infantil, Malawi se encuentra entre los países con peores indicadores en morbilidad y mortalidad.

Esta situación extrema, conlleva la fuga de profesionales de la salud, de forma que las personas con medios para estudiar medicina son disuadidas por los bajos salarios y emigran a Sudáfrica, Kenia o Reino Unido, convirtiendo a Malawi en uno de los 3 países con menos médicos por habitante del mundo (1,6 por cada 100.000 habitantes).

En el año 2005 se inició el proyecto de cooperación Malawi Salud, financiado por el Servicio Aragonés de Salud, que se desarrolla en el Kamuzu Central Hospital de la capital de Malawi (Lilongwe), centro que con parámetros europeos sería considerado terciario. El objetivo de este proyecto es la realización de actividades formativo-asistenciales y la provisión de equipamiento y suministros a dicho centro.

La suspensión hace unos años de la financiación de las actividades de cooperación por parte del Servicio

Aragonés de Salud, ha hecho que este proyecto sea el único que se mantiene en funcionamiento gracias al esfuerzo personal de sus integrantes y a la venta anual de calendarios.

OBJETIVO

Nuestro proyecto se plantea intentando mantener la continuidad y seguir avanzando en la labor asistencial y formativa en el Kamuzu Central Hospital de Lilongwe (Malawi).

El objetivo principal es la mejora de la atención sanitaria de la población pediátrica de Malawi, mediante la colaboración con el sistema sanitario público del país.

En base a las principales patologías atendidas en el servicio, el objetivo primordial tras la evaluación de las necesidades, es facilitar la selección de fármacos y sus cantidades, que serán enviados en años posteriores dada la escasez de recursos y la necesidad de priorizar.

MATERIAL Y MÉTODOS

El proyecto se lleva a cabo en el Servicio de Pediatría del Kamuzu Central Hospital de Lilongwe. Su población diana son los niños (0-16 años) que acuden a urgencias o ingresados. La actividad desarrollada incluye labor asistencial, formativa y la detección de carencias notorias para su suministro.

RESULTADOS

Durante 2015, el proyecto Malawi Salud ha llevado a cabo una nueva misión en el Kamuzu Central Hospital, con el desplazamiento a Malawi de 2 pediatras y 3 enfer-

meros/as durante un periodo de 2 meses (febrero y marzo de 2015), donde se han realizado actividades asistenciales en el departamento de Pediatría de dicho hospital y actividades formativo-docentes del personal sanitario de dicho centro, con el objetivo de intentar mantener una mejora en la asistencia de la población pediátrica en dicho país durante el resto del año, que no solo se refleje durante el periodo de estancia de las personas participantes en el proyecto.

Asimismo, se ha realizado el suministro de material para la administración de oxigenoterapia (mascarillas, tubos endotraqueales), fluidoterapia (jeringas, agujas, sets de infusión), inmovilización traumatológica y para la asistencia a partos (principalmente kiwis), así como la remisión de medicaciones, principalmente ceftriaxona y analgésicos intravenosos.

DISCUSIÓN

La asociación Malawi-Salud es una entidad sin ánimo de lucro que tiene como objetivo general promover el des-

arrollo de las instituciones socio-sanitarias y educativas en Malawi.

El proyecto supone la remisión de profesionales y suministros al hospital público principal de la región central de Malawi, que abarca una población de unos 5 millones de habitantes. La misión principal consiste en trabajar ayudando y mejorando la formación de los profesionales sanitarios conjuntamente con las Escuelas de formación universitaria de Malawi.

El compromiso con el hospital es remitir el consumo anual de ceftriaxona, de la que de otra manera no dispondrían y que cambia radicalmente el pronóstico de los niños que ingresan por meningitis, neumonía o sepsis, apoyando una mejora en la atención y una reducción de la mortalidad infantil.

Gracias a la beca Jerónimo Soriano, el proyecto ha conseguido mantener un año más el suministro de medicación y la continuidad de las estancias en Malawi, para seguir avanzando en la labor asistencial y formativa que allí se lleva a cabo.

