

# ACTA PEDIÁTRICA

ESPAÑOLA

 @actapediatrica

 facebook.com/ActaPediatica

www.actapediatrica.com

## SUMARIO

### e233 Originales

Evaluación clínica y hematológica de pacientes con drepanocitosis esplenectomizados en el Instituto de Hematología e Inmunología de Cuba: 30 años de experiencia  
*S.A. Machín García, et al.*

**e239** Neumonía y glomerulonefritis aguda en la infancia.  
¿Una asociación infrecuente?  
*M.T. Alarcón Alacio, et al.*

**e243** Nutrición infantil  
Factores de riesgo de la mastitis infecciosa durante la lactancia  
*L. Fernández, et al.*

## Y TAMBIÉN...

### e251 Notas clínicas

Daño renal agudo debido a un síndrome de lisis tumoral espontáneo como primera manifestación del linfoma de Burkitt  
*M.J. Sánchez-Soler, et al.*

**e254** Trimetilaminuria o «síndrome de olor a pescado»: ¿una entidad infradagnosticada?  
*C. Iglesias, et al.*

### e258 Bibliografía comentada

**e260** Hace 50 años "Acta Pediátrica Española" publicaba...  
*I. Villa Elízaga*

**e263** Índice de autores

## CONTENTS

### e233 Originals articles

Clinical and hematological evaluation of patients with splenectomized drepanocytosis at the Hematology and Immunology Institute of Cuba: 30 years of experience  
*S.A. Machín García, et al.*

**e239** Pneumonia and acute glomerulonephritis in the childhood, an unusual association?  
*M.T. Alarcón Alacio, et al.*

**e243** Nutrition and children  
Risk factors for infectious mastitis during breastfeeding  
*L. Fernández, et al.*

## ALSO IN THIS ISSUE...

### e251 Clinical notes

Acute kidney injury caused by spontaneous tumour lysis syndrome as first sign of Burkitt lymphoma  
*M.J. Sánchez-Soler, et al.*

**e254** Trimethylaminuria or "the fish odor syndrome": ¿under-diagnosed entity?  
*C. Iglesias, et al.*

### e258 Literature review

**e260** Fifty years ago "Acta Pediátrica Española" published...  
*I. Villa Elízaga*

**e263** Authors Index

# PEDIÁTRICA

ESPAÑOLA

VOLUMEN 74, N° 11 DICIEMBRE 2016

Fundada en el año 1943 por los Dres.: C. Sáinz de los Terreros, S. Cavengt, J. de Bosch Marín y L. Navas Migueloa

Director honorífico: Prof. I. Villa Elízaga

## Director y Editor

J. Dalmau Serra  
Hospital Infantil La Fe (Valencia)

## Subdirector

J.M. Moreno Villares  
Hospital Doce de Octubre (Madrid)

## Coordinadores secciones:

### Dermatología pediátrica

J.M. Hernanz  
Hospital Infanta Leonor (Madrid)

### Nutrición infantil

J. Dalmau Serra

### Formación e información en pediatría

J. González de Dios  
Hospital General Universitario de Alicante

### Bibliografía comentada

M.J. Galiano Segovia  
Centro de Salud Montessori. Leganés (Madrid)

Edita:  Mayo  
EDICIONES MAYO, S.A.

www.edicionesmayo.es  
e-mail: actapediatria@edicionesmayo.es

## Redacción y Administración

Aribau, 168-170, 08036 Barcelona.  
Tel.: 932 090 255.

Coordinación editorial: Mónica Noguero

## Publicidad

Barcelona: Aribau, 168-170  
08036 Barcelona. Tel.: 932 090 255  
Laura Córcoles  
E-mail: lcorcoles@edicionesmayo.es

Madrid: López de Hoyos, 286  
28043 Madrid. Tel.: 914 115 800.  
Carmen Lara  
E-mail: clara@edicionesmayo.es

Diseño: Xavier Noguera


Depósito legal: B 19423-2013  
ISSN 0001-6640

Suscripción anual 95,36 euros.  
(I.V.A. incluido)

España y Portugal.

Otros países 128 euros.

Precio médicos residentes: 73,75 euros.

Control voluntario de la difusión por 

©Ediciones Mayo, S.A.

Reservados todos los derechos. Queda prohibida la reproducción total o parcial de los contenidos, aun citando la procedencia, sin la autorización del editor

## Consejo Editorial / Editorial Board

J. Argemí Renom (Barcelona)

F. Balboa de Paz (Madrid)

A. Bautista Casanovas  
(Santiago de Compostela)

O. Brunser (Chile)

A. Camacho Salas (Madrid)

J. Campos Castelló (Madrid)

A. Carrascosa Lezcano  
(Barcelona)

M. Casanova Bellido (Cádiz)

M. Castro Gago  
(Santiago de Compostela)

M. Cruz Hernández (Barcelona)

A. Delgado Rubio (Madrid)

E. Doménech Martínez  
(Sta. Cruz de Tenerife)

T. Durá Travé (Pamplona)

J.M. Fraga Bermúdez  
(Santiago de Compostela)

M. García Fuentes (Santander)

Á. Gil Hernández (Granada)

J. González de Dios (Alicante)

J. González Hachero (Sevilla)

D. González Lamuño  
(Santander)

M. Hernández Rodríguez  
(Salamanca)

P. Jara Vega (Madrid)

R. Jiménez González  
(Barcelona)

A. Madrazo de la Garza  
(Ciudad de México, México)

S. Málaga Guerrero (Oviedo)

A. Martínez Gimeno (Toledo)

V. Martínez Suárez (Gijón)

A. Martínez Valverde  
(Málaga)

J.A. Molina Font (Granada)

C.M. Montero Brens  
(Santo Domingo)

L. Moreno Aznar (Zaragoza)

J. Narbona García  
(Pamplona)

A. Nieto García (Valencia)

M. Orsi (Buenos Aires,  
Argentina)

J. Peña Guitián  
(Santiago de Compostela)

R. Piñeiro Pérez (Madrid)

A. Polaino-Lorente (Madrid)

I. Polanco Allué (Madrid)

M. Pombo Arias  
(Santiago de Compostela)

C. Ribes-Koninckx (Valencia)

L. Ros Mar (Zaragoza)

S. Ruiz Company (Valencia)

F. Sánchez-Valverde Visus  
(Pamplona)

P. Sanjurjo (Bilbao)

L. Sierrasesúмага (Pamplona)

R. Tojo Sierra  
(Santiago de Compostela)

R. Uauy (Chile)

V. Varea Calderón (Barcelona)

J.C. Vitoria (Bilbao)

I. Vitoria Miñana (Valencia)

Las opiniones y juicios expresados en los artículos publicados en *Acta Pediátrica Española* son de los autores, y no necesariamente del Consejo Editorial, la Dirección de la Revista ni las instituciones patrocinadoras de la misma, por lo que declinan cualquier responsabilidad sobre dicho material. Por otra parte, ni el Consejo Editorial, ni la Dirección de la Revista, ni Ediciones Mayo garantizan o apoyan ningún producto que se anuncie en la Revista, ni garantizan las afirmaciones realizadas por el fabricante sobre dicho producto.

Revista indexada en EMBASE/Excerpta Medica, en el Índice Médico Español, Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC databases), SERLINE, Health Sciences Serials, Science Plus e Índice Bibliográfico Español de Ciencias de la Salud (IBECS)

 ProQuest  
COMPANY

Los originales deben remitirse a: Acta Pediátrica Española.  
Ediciones Mayo, S.A. Aribau, 168-170, 5.º. 08036 Barcelona. Teléfono: 93 209 02 55. Fax: 93 202 0271.  
Correo electrónico: [actapediatria@edicionesmayo.es](mailto:actapediatria@edicionesmayo.es)

# PEDIÁTRICA

ESPAÑOLA

VOLUMEN 74, N° 11 DICIEMBRE 2016  
NÚMERO PUBLICADO ÍNTEGRAMENTE ON LINE

## SUMARIO

### e233 Originales

Evaluación clínica y hematológica de pacientes con drepanocitosis esplenectomizados en el Instituto de Hematología e Inmunología de Cuba: 30 años de experiencia

*S.A. Machín García, A. Martínez Paneque, A. Gutiérrez Díaz, E. Svarch, A. Menéndez Veitía, M. Gil Agramonte, J. Serrano Mirabal, L. López Martí*

### e239 Neumonía y glomerulonefritis aguda en la infancia.

¿Una asociación infrecuente?

*M.T. Alarcón Alacio, M.T. Penela Vélez de Guevara, M.A. Zafra Anta, M.M. Ballesteros García, C. García Vao-Bel, C.D. Grasa Lozano, C. Pérez Fernández*

### e243 Nutrición infantil

Factores de riesgo de la mastitis infecciosa durante la lactancia

*L. Fernández, C. García, M. Carrera, P. Mediano, J.M. Rodríguez, M. Marín*

## Y TAMBIÉN...

### e251 Notas clínicas

Daño renal agudo debido a un síndrome de lisis tumoral espontáneo como primera manifestación del linfoma de Burkitt

*M.J. Sánchez-Soler, M. Alcaraz-Saura, A. García-Lax, C. Vicente-Calderón, J.L. Fuster-Soler*

### e254 Trimetilaminuria o «síndrome de olor a pescado»:

¿una entidad infradiagnosticada?

*C. Iglesias, I. Moya, F. Valera, M.A. Castellar, M. Ugarte*

### e258 Bibliografía comentada

*J.M. Moreno-Villares, M.J. Galiano Segovia*

### e260 Hace 50 años «Acta Pediátrica Española» publicaba...

*I. Villa Elízaga*

### e263 Índice de autores

## CONTENTS

### e233 Originals articles

Clinical and hematological evaluation of patients with splenectomized drepanocytosis at the Hematology and Immunology Institute of Cuba: 30 years of experience

*S.A. Machín García, A. Martínez Paneque, A. Gutiérrez Díaz, E. Svarch, A. Menéndez Veitía, M. Gil Agramonte, J. Serrano Mirabal, L. López Martí*

### e239 Pneumonia and acute glomerulonephritis in the childhood, an unusual association?

¿Una asociación infrecuente?

*M.T. Alarcón Alacio, M.T. Penela Vélez de Guevara, M.A. Zafra Anta, M.M. Ballesteros García, C. García Vao-Bel, C.D. Grasa Lozano, C. Pérez Fernández*

### e243 Nutrition and children

Risk factors for infectious mastitis during breastfeeding

*L. Fernández, C. García, M. Carrera, P. Mediano, J.M. Rodríguez, M. Marín*

## ALSO IN THIS ISSUE...

### e251 Clinical notes

Acute kidney injury caused by spontaneous tumour lysis syndrome as first sign of Burkitt lymphoma

*M.J. Sánchez-Soler, M. Alcaraz-Saura, A. García-Lax, C. Vicente-Calderón, J.L. Fuster-Soler*

### e254 Trimethylaminuria or "the fish odor syndrome":

¿under-diagnosed entity?

*C. Iglesias, I. Moya, F. Valera, M.A. Castellar, M. Ugarte*

### e258 Literature review

*J.M. Moreno-Villares, M.J. Galiano Segovia*

### e260 Fifty years ago "Acta Pediátrica Española" published...

*I. Villa Elízaga*

### e263 Authors Index

# Evaluación clínica y hematológica de pacientes con drepanocitosis esplenectomizados en el Instituto de Hematología e Inmunología de Cuba: 30 años de experiencia

S.A. Machín García, A. Martínez Paneque, A. Gutiérrez Díaz, E. Svarch, A. Menéndez Veitía, M. Gil Agramonte, J. Serrano Mirabal, L. López Martí  
Instituto de Hematología e Inmunología. Boyeros (La Habana, Cuba)

## Resumen

**Introducción:** Desde 1986 se ha introducido en nuestro país la esplenectomía parcial, que logra prevenir la recurrencia de la crisis de secuestro esplénico y disminuir la incidencia de sepsis sobreaaguda postesplenectomía.

**Objetivo:** Comparar desde el punto de vista clínico y de laboratorio los pacientes con esplenectomía total y parcial.

**Pacientes y métodos:** Se estudiaron todos los pacientes con drepanocitosis, seguidos en el Instituto de Hematología e Inmunología, que se hubieran sometido a esplenectomía durante la edad pediátrica.

**Resultados:** Se incluyeron 39 pacientes en cada método de esplenectomía; la mayoría eran varones (60,3%) y predominaba la anemia drepanocítica (69,2%). La edad de aparición de la esplenectomía fue menor en la de tipo parcial (4,7 años;  $p=0,009$ ) que en la total (6,7 años), y el tiempo de seguimiento fue de 12,5 años. El grupo de esplenectomía total presentó un mayor aumento de hemoglobina, leucocitos y plaquetas ( $p=0,039$ ), así como valores elevados de lactato deshidrogenasa ( $p=0,015$ ), hemoglobina plasmática ( $p=0,001$ ) y velocidad de regurgitación tricuspídea ( $p=0,038$ ). La crisis vasooclusiva dolorosa fue más frecuente tras la esplenectomía total ( $75,8 \pm 14,3$  frente a  $39,8 \pm 10,1$ ;  $p < 0,001$ ), al igual que las úlceras maleolares ( $p=0,04$ ). La crisis hepática y la mortalidad fueron también más frecuentes en la esplenectomía total aunque sin significación estadística ( $p=0,007$  y  $p=0,305$ , respectivamente).

**Conclusiones:** La esplenectomía parcial presenta menos complicaciones a largo plazo que la total.

©2016 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados.

## Palabras clave

Esplenectomía parcial, esplenectomía total, drepanocitosis

## Abstract

**Title:** Clinical and hematological evaluation of patients with splenectomized drepanocytosis at the Hematology and Immunology Institute of Cuba: 30 years of experience

**Introduction:** Since 1986 has been introduced in our country partial splenectomy, which prevent the recurrence of splenic sequestration crisis and possible reduce the number of overwhelming septicemia.

**Objective:** Compare clinical and laboratory aspects in patients with total and partial splenectomy.

**Patients and methods:** All patients with sickle cell disease were studied, followed at the Instituto de Hematología e Inmunología, who have had a splenectomy in childhood.

**Results:** 39 patients were included in each method of splenectomy, where a predominance of males (60.3%) and sickle cell anemia (69.2%). Splenectomy age was lower in the partial, 4.7 years than in total splenectomy, 6.7 years (0.009). Follow-up time was 12.5 years. Total splenectomy group had greater increase in hemoglobin, leucocytes and platelets ( $p=0.039$ ), elevated LDH levels ( $p=0.015$ ), plasma hemoglobin ( $p=0.001$ ) and tricuspid regurgitation velocity ( $p=0.038$ ). Vaso-occlusive painful crises was more frequent after total splenectomy ( $75.8 \pm 14.3$  vs.  $39.8 \pm 10.1$ ;  $p < 0.001$ ), as leg ulcer ( $p=0.04$ ). Hepatic crisis ( $p < 0.07$ ) and mortality were higher in individuals with complete splenectomy ( $p=0.305$ ) but without significant statistics.

**Conclusions:** Partial splenectomy has fewer long-term complications that total.

©2016 Ediciones Mayo, S.A. All rights reserved.

## Keywords

Partial and total splenectomy, sickle cell disease

## Introducción

La drepanocitosis es una enfermedad multisistémica compleja<sup>1</sup>. Su prevalencia en Cuba se calcula en alrededor de 3.000 pacientes respecto a la población general<sup>2</sup>.

El medio relativamente desoxigenado y ácido del bazo favorece la falciformación y la oclusión vascular. La oclusión vascular intraesplénica aguda da lugar a una crisis aguda de secuestro esplénico (CSE)<sup>3</sup>. Además, los repetidos episodios de falciformación, sin expresión clínica, llevan a una pérdida gradual de la función fagocítica e inmunológica del bazo, lo que produce un aumento de la susceptibilidad a las infecciones, particularmente por bacterias encapsuladas<sup>4</sup>. Sin embargo los pacientes adultos no presentan infecciones sobreagudas, lo que hace pensar que el remanente esplénico conserva parcialmente su función<sup>5</sup>, por lo que la esplenectomía sólo se realiza en circunstancias específicas, valorando en cada caso el riesgo/beneficio de esta decisión<sup>6,7</sup>.

Recientemente se ha descrito que los pacientes con anemias hemolíticas tienen un mayor riesgo de complicaciones tromboembólicas, particularmente después de la esplenectomía total. El aumento de la frecuencia de estas complicaciones puede ser el resultado del mayor número de eritrocitos anormales y micropartículas circulantes que expresan fosfatidilserina, aumento de leucocitos y plaquetas y otros factores de la coagulación<sup>8</sup>. Además, se han descrito casos de exacerbación de las crisis vasooclusivas dolorosas (CVOD), síndrome torácico agudo (STA), priapismo, úlceras maleolares y litiasis vesicular en pacientes con drepanocitosis después de la esplenectomía total<sup>9</sup>.

En la mayoría de los centros del mundo se practica la esplenectomía total para el tratamiento de la CSE<sup>7,10</sup>.

Desde 1986 se realiza en nuestro país la esplenectomía parcial, que logra prevenir la recurrencia de la CSE y conserva parcialmente las funciones del bazo<sup>11,12</sup>.

Existen muy pocos estudios que comparen ambos métodos en una serie homogénea de casos y durante un tiempo prolongado de seguimiento<sup>13</sup>.

El objetivo de este trabajo era comparar los hallazgos clínicos y de laboratorio en pacientes con drepanocitosis sometidos a una esplenectomía total o parcial.

## Pacientes y métodos

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo y comparativo en pacientes con drepanocitosis sometidos a una esplenectomía parcial o total en edades comprendidas entre 1 y 18 años, seguidos en la consulta de hemoglobinopatías del Instituto de Hematología e Inmunología (IHI) entre enero de 1976 y diciembre de 2015. Se excluyeron los pacientes con información insuficiente en las historias clínicas para el conocimiento del cuadro clínico y hematológico de, al menos, 3 años tras la realización de la esplenectomía.

En nuestra institución se realiza la esplenectomía parcial desde 1986 en todos los pacientes con drepanocitosis y criterio de esplenectomía. El grupo de pacientes con esplenectomía total fue seleccionado de un grupo histórico anterior a esa fecha. En todos los casos se realizó la cirugía mediante laparotomía.

La muestra quedó conformada por 39 pacientes con esplenectomía parcial y 39 con esplenectomía total. Para hacer homogéneos los grupos, sólo se recogieron los datos clínicos hasta los 25 años de edad de los pacientes.

Se analizaron los datos demográficos, el tipo de hemoglobinopatía, el promedio de los años de seguimiento en la consulta y la edad en el momento de la cirugía. Además, se analizó el cuadro clínico de la enfermedad posterior a la esplenectomía: número de CVOD, STA, accidente vascular encefálico (AVE), crisis hepática, crisis de secuestro hepático, episodios de priapismo, infecciones, úlcera maleolar y trombosis. También se estableció el número de admisiones hospitalarias y de transfusiones recibidas. Se determinó la frecuencia de eventos por cada 100 pacientes/año.

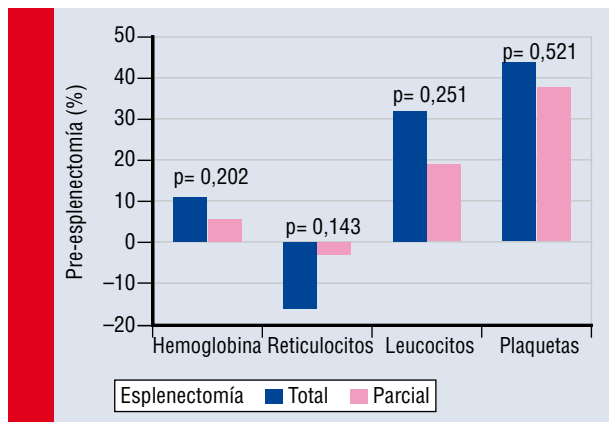
Se registraron los valores de hemoglobina, reticulocitos, leucocitos, neutrófilos y plaquetas, previos a la esplenectomía y 6 meses después de ésta, en estado basal de los pacientes (al menos 3 meses sin transfusiones y 1 mes sin eventos agudos), y se calculó el promedio anual. Además, se determinaron los parámetros de hemoglobina plasmática, lactato deshidrogenasa (LDH), creatinina y alanino aminotransferasa (ALAT), así como la ecocardiografía con medición de la velocidad de regurgitación tricuspídea (VRT) realizados después de la esplenectomía.

Las variables cualitativas se resumieron a partir de sus frecuencias absolutas y relativas. Su análisis se realizó mediante el test de la  $\chi^2$ . Las variables cuantitativas se procesaron utilizando la media y la desviación estándar como medida de resumen, y se empleó para su análisis estadístico el test de ANOVA de comparación de media y la t de Student para el análisis de muestras pareadas. El intervalo de confianza se estableció en el 95%, con un valor de significación estadística de  $p \leq 0,05$  para todas las pruebas realizadas.

Se cumplieron los principios referentes al código de ética de la investigación científica de acuerdo con la declaración de Helsinki. Se garantizó la seguridad y la confidencialidad de la información, aclarando que los datos derivados de la investigación sólo serían utilizados con fines científicos y podrían incluirse en publicaciones. A todos los padres, tutores o pacientes se les pidió el consentimiento informado. El protocolo fue revisado y avalado por el Comité de Ética y el Consejo Científico de la institución.

## Resultados

La esplenectomía fue más frecuente en los pacientes con hemoglobina S homocigota (HbSS) (69,2%), seguida de los pacientes con S $\beta^0$  talasemia (24,4%). Ningún paciente con hemoglobinopatía SC



**Figura 1.** Variación de los parámetros hematológicos antes y después de la esplenectomía

estuvo incluido en el estudio. El promedio de edad de los pacientes en el momento de la cirugía fue superior para la esplenectomía total ( $6,7 \pm 4,01$  frente a  $4,7 \pm 2,44$  años;  $p=0,009$ ); sin embargo, el tiempo de seguimiento postesplenectomía total y parcial ( $11,8 \pm 4,7$  frente a  $12,9 \pm 5,16$  años;  $p=0,323$ ) y la edad en el momento de la evaluación ( $18,4 \pm 5,31$  frente a  $17,7 \pm 5,54$  años;  $p=0,512$ ) no presentaron diferencias significativas.

En la figura 1 se muestra el porcentaje de variación de los parámetros hematológicos después de la cirugía, con respecto a los valores preoperatorios, y se comparan según el tipo de esplenectomía. En los pacientes con esplenectomía total las modificaciones fueron ligeramente mayores que en los pacientes con esplenectomía parcial, pero sin diferencias estadísticamente significativas ( $p > 0,05$ ).

Al comparar los valores absolutos después de la cirugía se observó una tendencia similar, pero sólo el recuento de plaquetas presentó diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ( $p=0,039$ ). No hubo diferencias notables en los valores de creatinina y ALT; sin embargo, el grupo de pacientes sometidos a esplenectomía total presentó unos valores de LDH y hemoglobina plasmática mayores que el grupo con esplenectomía parcial ( $p=0,001$ ) (tabla 1).

En los pacientes con esplenectomía total, la frecuencia de VRT  $\geq 2,5$  m/s fue del 31,8%, ligeramente mayor que en el otro grupo (23,5%;  $p=0,587$ ), pero la media fue significativamente más elevada en el primer grupo ( $2,42 \pm 0,21$  frente a  $2,19 \pm 0,35$  m/s;  $p=0,038$ ).

Las CVOD, el STA, las infecciones, las transfusiones y las admisiones hospitalarias fueron más frecuentes en los pacientes con esplenectomía total, aunque sólo con diferencias estadísticamente significativa en las CVOD ( $p < 0,001$ ) (figura 2)

En la figura 3 se observa la frecuencia de otros eventos clínicos. La crisis hepática afectó al 17,9% de los pacientes con esplenectomía total y sólo al 5,2% con esplenectomía parcial ( $p=0,07$ ), úlcera maleolar (el 15,4 frente al 2,6%;  $p=0,04$ ), li-

**TABLA 1**

**Comparación de los parámetros hematológicos y hemoquímicos después de la esplenectomía total y parcial**

Parámetros	Total		Parcial		p
	Media	DE	Media	DE	
Hemoglobina (g/L)	83,1	12,9	79,2	10,7	0,160
Reticulocitos (%)	13,7	4,3	14,2	5,1	0,692
Leucocitos ( $\times 10^9/L$ )	11,7	2	11,1	2,2	0,302
Plaquetas ( $\times 10^9/L$ )	417,5	64,7	368,2	77,3	0,039
Lactato deshidrogenasa (U/L)	1.245,4	207,3	968,2	285,2	0,015
Hemoglobina plasmática (mg/L)	22,4	8,7	10,6	6,9	0,001
Creatinina (mmol/L)	54,7	14,5	41,1	15,3	0,428
Aspartato aminotransferasa (U/L)	23,6	7,4	25,7	10,8	0,744

DE: desviación estándar.

tias vesicular (el 23,1 frente al 10,3%;  $p=0,13$ ) y priapismo (el 9,1 frente al 0%;  $p=0,12$ ). La crisis de secuestro hepático (12,8%) y el AVE (7,7%) fueron similares en ambos grupos.

Cuatro pacientes fallecieron (5,2%): 3 con esplenectomía total (7,7%) con una media de edad de 16,7 años, 2 como consecuencia de eventos infecciosos (STA y sepsis severa) y 1 por crisis hepática. Sólo 1 paciente del grupo de esplenectomizados parciales (2,6%;  $p=0,305$ ) falleció, a los 22 años de edad, por un AVE.

## Discusión

La causa más común de esplenectomía en la drepanocitosis es la recurrencia de las CSE<sup>14</sup>. La anemia drepanocítica es la variante de drepanocitosis más frecuente y, a la vez, la de mayor expresión clínica<sup>15</sup>, lo que justifica la mayoría de los pacientes esplenectomizados, seguida por la S/ $\beta^0$  talasemia, que es menos habitual pero clínicamente idéntica a la anemia drepanocítica. Por otra parte, el programa nacional de diagnóstico prenatal de la drepanocitosis ha provocado un aumento relativo de su frecuencia en Cuba porque no se detecta en ese estudio, y la pareja no puede decidir la continuidad o no del embarazo<sup>2</sup>.

Es poco común la CSE en individuos con hemoglobinopatía SC. Éstos generalmente son sometidos a esplenectomía debido a un hiperesplenismo u otras complicaciones secundarias al crecimiento del bazo, sobre todo en la etapa adulta<sup>16</sup>.

En nuestro estudio predominó el sexo masculino, de forma similar a otras series de pacientes<sup>12,17</sup>. No se describe la influencia del sexo en la recurrencia de la CSE, y en contraste con nuestros datos, otros grupos han comunicado una proporción similar entre sexos<sup>18</sup>.

Se conoce el riesgo de realizar esplenectomías en niños menores de 2 años, por la posibilidad de que aparezca una infección

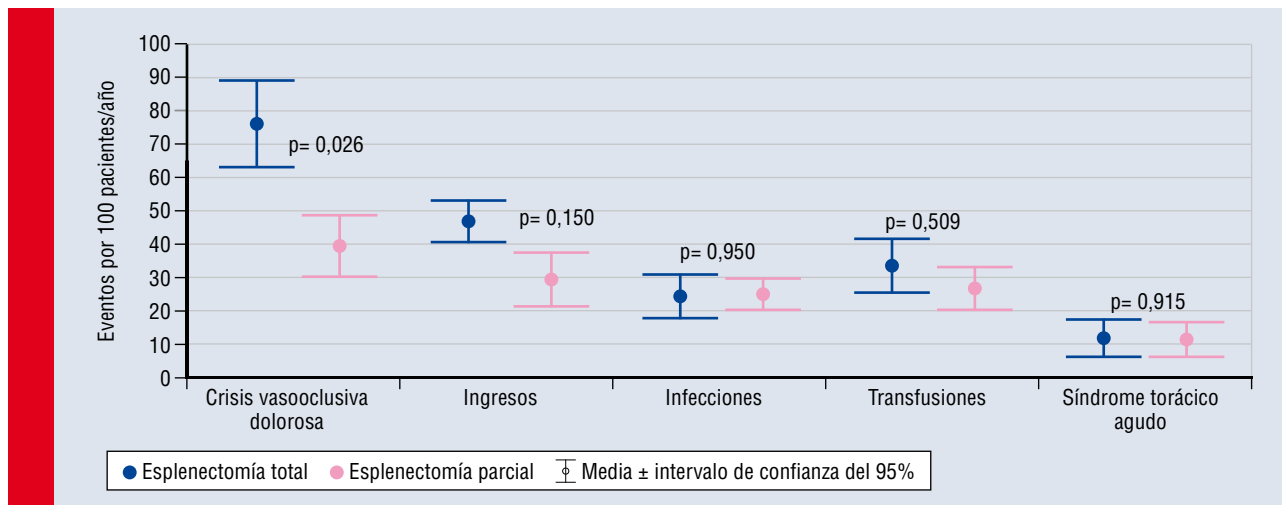


Figura 2. Comparación de los eventos clínicos en los pacientes con esplenectomía total y parcial

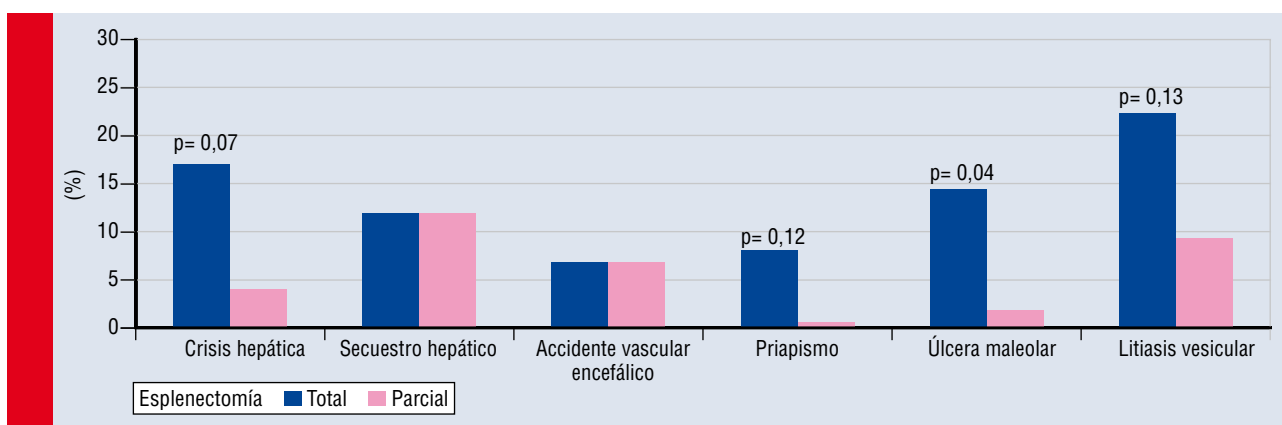


Figura 3. Frecuencia de otros eventos clínicos en los pacientes con esplenectomía total y parcial

sobreaaguda por bacterias encapsuladas, dada la inmadurez de su sistema inmunitario<sup>19</sup>. Sin embargo, en los últimos años, debido a los avances en la inmunoprofilaxis, el empleo profiláctico de las penicilinas y el tratamiento enérgico de las infecciones, cada vez se practican más esplenectomías a edades tempranas<sup>20</sup>.

En nuestro país está estipulado como norma esperar al menos hasta los 2 años; no obstante, se ha realizado antes de este término a pacientes con CSE de repetición a pesar de un régimen de transfusiones crónicas con alto riesgo para su vida.

El tiempo de seguimiento en nuestros pacientes ha sido superior al de los estudios publicados sobre el tema; además, no hemos encontrado muchos datos sobre la comparación de estos dos procedimientos en un único centro<sup>13</sup>.

Los pacientes con esplenectomía total presentaron un aumento mayor de la hemoglobina y del recuento de leucocitos y plaquetas, con respecto a los pacientes con esplenectomía parcial, como se describe en la bibliografía<sup>9,17</sup>.

El recuento de plaquetas fue el que más aumentó tras la esplenectomía total, en comparación con la parcial. La trombocitosis reactiva que se produce en estos pacientes puede contribuir al estado trombofílico de la drepanocitosis. Además, muchas de éstas son células senescentes que no pueden ser retiradas de la circulación y expresan en su membrana marcadores de activación plaquetaria y de la coagulación<sup>8,21,22</sup>.

Resulta interesante la asociación encontrada entre la esplenectomía total y el aumento de LDH y hemoglobina plasmática, marcadores conocidos de hemólisis intravascular fuertemente asociados a la disfunción endotelial del fenotipo hemolítico de la drepanocitosis<sup>23</sup>. El bazo es el principal sitio de destrucción extravascular de los hematíes, y al estar ausente este órgano, la médula ósea y el hígado asumen parte de esta función. Sin embargo, en las anemias hemolíticas, el volumen de hematíes anormales excede la capacidad de estos órganos alternativos y son destruidos en el espacio intravascular<sup>24,25</sup>.

Algunos estudios realizados en pacientes con talasemia indican una asociación de la esplenectomía con el aumento de la hemólisis intravascular, la activación endotelial y el estado trombofílico<sup>26</sup>. Sin embargo, los estudios sobre la asociación de esplenectomía y trombofilia en drepanocitosis son escasos, y en su mayoría extrapolan los resultados encontrados en la talasemia mayor<sup>27,28</sup>.

El aumento de la VRT por encima de 2,5 m/s es frecuente en las anemias hemolíticas, incluida la drepanocitosis. En nuestro centro se ha establecido una prevalencia del 30-35%, independientemente de la edad de los pacientes<sup>29</sup>. Aunque el número de individuos estudiados es escaso, se observa una VRT mayor en los pacientes con esplenectomía total, sin que hayamos encontrado una explicación para ello.

Se describe una elevada frecuencia de la CVOD y del STA posterior a la esplenectomía total<sup>9,17,30</sup>.

La mayor frecuencia de priapismo, úlcera maleolar, litiasis vesicular, VRT aumentada y presencia de otros marcadores de hemólisis en pacientes con esplenectomía total, como se observó en nuestro estudio, hace sospechar que la ausencia del bazo sea un factor que precipite el desarrollo del subfenotipo hemolítico.

Otra evidencia del impacto de la esplenectomía sobre la vasculopatía de la drepanocitosis surge del estudio de Kalpatthi et al.<sup>17</sup>, que comunicaron un 33% de casos de eco-Doppler transcraneal mayor de 170 cm/s en 36 pacientes esplenectomizados.

A pesar de no encontrar diferencias en la frecuencia de infecciones, en los pacientes con esplenectomía total hubo 2 fallecidos por esta causa, lo que podría reflejar una severidad mayor de las infecciones en este grupo de pacientes. El otro paciente falleció a causa de una crisis hepática, que resultó más habitual en los pacientes con esplenectomía total. No tenemos una explicación clara que permita justificar esta asociación, ni hemos hallado evidencias en la bibliografía al respecto.

La mortalidad general en nuestro estudio se corresponde con lo descrito en la bibliografía<sup>30-32</sup>. Aunque fue mayor en la esplenectomía total, no fue estadísticamente significativa y no podemos asegurar que la diferencia sea atribuible directamente al procedimiento quirúrgico.

La técnica de esplenectomía parcial previene la recurrencia de la CSE y disminuye algunas complicaciones de la enfermedad en relación con la esplenectomía total. ■

## Bibliografía

- Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sick cell disease. *Lancet*. 2011; 376(9757): 2.018-2.031.
- Svarch E, Marcheco B, Machín S, Menéndez A, Nordet I, Arencibia A, et al. La drepanocitosis en Cuba. Estudio en niños. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* [serie en internet]. 2011; 27(1) [consultado el 19 de septiembre de 2011]. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892011000100005&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892011000100005&lng=es)
- Brousse V, Elie C, Benkerrou M, Odièvre MH, Lesprit E, Bernaudin F, et al. Acute splenic sequestration crisis in sickle cell disease: cohort study of 190 paediatric patients. *Br J Haematol*. 2012; 156(5): 643-648.
- Di Sabatino A, Carsetti R, Corazza GR. Post-splenectomy and hyposplenic states. *Lancet*. 2011; 378(9.785): 86-97.
- Buffet P, Rees D. The spleen and sickle cell disease: the sick(led) spleen. *Br J Haematol*. 2014; 166(2): 165-176.
- Owusu-Ofori S, Hirst C. Splenectomy versus conservative management for acute sequestration crises in people with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; (9): CD003425.
- Al-Salem AH. Splenic complications of sickle cell anemia and the role of splenectomy. *ISRN Hematol*. 2011; 864257.
- Naik RP, Streiff MB, Lanzkron S. Sickle cell disease and venous thromboembolism: what the anticoagulation expert needs to know. *J Thromb Thrombolysis*. 2013; 35(3): 352-358.
- Piccin A, Smith OP, Murphy C, O'Marcaigh A, Corbally M, McMahon C. Splenectomy in sickle cell anaemia: a cause of further crises? *Br J Haematol*. 2009; 145(1): 144-146.
- Duncan ND, Tennant I, Crawford-Sykes A, Barnett A, Scarlett M, Dundas SE, et al. Open splenectomy in Jamaican children with sickle cell disease. *West Indian Med J*. 2006; 55(1): 37-41.
- Svarch E, Vilorio P, Nordet I, Chesney A, Batista JF, Torres L, et al. Partial splenectomy in children with sickle cell disease and repeated episodes of splenic sequestration. *Hemoglobin*. 1996; 20(4): 393-400.
- Gutiérrez Díaz AI, Svarch E, Arencibia Núñez A, Sabournin Ferrier V, Machín García S, Menéndez Veitia A, et al. Partial splenectomy in sickle cell disease. *An Pediatr (Barc)*. 2014. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2013.11.002>
- Englum BR, Rothman J, Leonard S, Reiter A, Thornburg C, Brindle M, et al. Hematologic outcomes after total splenectomy and partial splenectomy for congenital hemolytic anemia. *J Pediatr Surg*. 2016; 51(1): 122-127.
- Al-Salem AH. Indications and complications of splenectomy for children with sickle cell disease. *J Pediatr Surg*. 2006; 41(11): 1.909-1.915.
- Quinn CT, Rogers ZR, Buchanan GR, McCavit TL. Improved survival of children and adolescents with sickle cell disease. *Blood*. 2010; 115: 3.447-3.452.
- Brown BJ, Fatunde OJ, Sodeinde O. Correlates of steady-state haematocrit and hepatosplenomegaly in children with sickle cell disease in Western Nigeria. *West Afr J Med*. 2012; 31(2): 86-91.
- Kalpatthi R, Kane ID, Shatat IF, Rackoff B, Disco D, Jackson SM. Clinical events after surgical splenectomy in children with sickle cell anemia. *Pediatr Surg Int*. 2010; 26(5): 495-500.
- Alwabari A, Parida L, Al-Salem AH. Laparoscopic splenectomy and/or cholecystectomy for children with sickle cell disease. *Pediatr Surg Int*. 2009; 25(5): 417-421.
- Kaushansky K, Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligsohn U, Prchal JT. Disorders of hemoglobin structure: sickle cell anemia and related abnormalities. En: *William Hematology*. McGraw-Hill Companies, Inc., 2010.
- Leshner AP, Kalpatthi R, Glenn JB, Jackson SM, Hebra A. Outcome of splenectomy in children younger than 4 years with sickle cell disease. *J Pediatr Surg*. 2009; 44(6): 1.134-1.138.
- Anwar F, Abdelaal M, Albaiti A, Felimban S. Transfusion medicine illustrated. Sickle cell disease: splenectomy and thrombocytosis. *Transfusion*. 2008; 48(1): 10-11.



22. Van Beers EJ, Schaap MC, Berckmans RJ, Nieuwland R, Sturk A, Van Doormaal FF, et al. Circulating erythrocyte-derived microparticles are associated with coagulation activation in sickle cell disease. *Haematologica*. 2009; 94(11): 1.513-1.519.
23. Kato GJ, Nouraiie SM, Gladwin MT. Lactate dehydrogenase and hemolysis in sickle cell disease. *Blood*. 2013; 122(6): 1.091-1.092.
24. Crary SE, Buchanan GR. Vascular complications after splenectomy for hematologic disorders. *Blood*. 2009; 114(14): 2.861-2.868.
25. Ataga KI. Hypercoagulability and thrombotic complications in hemolytic anemias. *Haematologica*. 2009; 94(11): 1.481-1.484.
26. Atichartakarn V, Chuncharunee S, Archararit N, Udomsubpayakul U, Aryurachai K. Intravascular hemolysis, vascular endothelial cell activation and thrombophilia in splenectomized patients with hemoglobin E/beta-thalassemia disease. *Acta Haematol*. 2014; 132(1): 100-107.
27. Morris CR. Mechanisms of vasculopathy in sickle cell disease and thalassemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2008; 177-185.
28. Rice HE, Englum BR, Rothman J, Leonard S, Reiter A, Thornburg C, et al. Clinical outcomes of splenectomy in children: report of the splenectomy in congenital hemolytic anemia registry. *Am J Hematol*. 2015; 90(3): 187-192.
29. Espinosa-Martínez E, García-Carabaloso MB, Espinosa-Estrada E, Álvarez-Callejas R, Hernández-Padrón C, Ávila-Cabrera OM, et al. Hipertensión pulmonar en el adulto con anemia drepanocítica. Resultados preliminares. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* [internet]. 2010; 26(3): 206-215 [consultado el 27 de marzo de 2014]. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892010000300004&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892010000300004&lng=es)
30. Wright JG, Hambleton IR, Thomas PW, Duncan ND, Venugopal S, Serjeant GR. Postsplenectomy course in homozygous sickle cell disease. *J Pediatr*. 1999; 134(3): 304-309.
31. Sorrells DL, Morrissey TB, Brown MF. Septic complications after splenectomy for sickle cell sequestration crisis. *Pediatr Surg Int*. 1998; 13(2-3): 100-103.
32. Jugenburg M, Haddock G, Freedman MH, Ford-Jones L, Ein SH. The morbidity and mortality of pediatric splenectomy: does prophylaxis make a difference? *J Pediatr Surg*. 1999; 34(7): 1.064-1.067.

# Neumonía y glomerulonefritis aguda en la infancia. ¿Una asociación infrecuente?

M.T. Alarcón Alacio<sup>1</sup>, M.T. Penela Vélez de Guevara<sup>1</sup>, M.A. Zafra Anta<sup>1</sup>, M.M. Ballesteros García<sup>1</sup>, C. García Vao-Bel<sup>2</sup>, C.D. Grasa Lozano<sup>1</sup>, C. Pérez Fernández<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Fuenlabrada. Madrid. <sup>2</sup>Servicio de Pediatría. Hospital del Tajo. Madrid

## Resumen

**Introducción:** En el desarrollo de la glomerulonefritis aguda están implicados diferentes patógenos; se ha descrito con poca frecuencia la asociación entre neumonía bacteriana y glomerulonefritis aguda.

**Pacientes y métodos:** Estudio retrospectivo de los pacientes ingresados en nuestro hospital entre los años 2005 y 2015 con diagnóstico de glomerulonefritis aguda y neumonía; se excluyeron los que presentaron faringoamigdalitis estreptocócica, infección cutánea o neumonía en el mes previo.

**Resultados:** Tres pacientes presentaron neumonía y glomerulonefritis. Las neumonías fueron lobares e indicativas de infección bacteriana. Las manifestaciones clínicas de glomerulonefritis fueron simultáneas al diagnóstico de neumonía. Los anticuerpos antiestreptolisina (ASLO) se encontraban aumentados en todos los pacientes, y el componente sérico C3 era bajo. Un paciente presentó una bacteriemia por *Streptococcus pneumoniae* serotipo 33, y otro un antígeno positivo de neumococo en orina. Todos los pacientes desarrollaron un síndrome nefrítico agudo. Se llevó a cabo un tratamiento conservador, con una evolución excelente en todos los casos. El complemento se normalizó en todos ellos. El tiempo medio de ingreso fue de 8 días.

**Conclusiones:** Este estudio aporta nuevas evidencias sobre la asociación entre neumonía y glomerulonefritis aguda. Destaca que la glomerulonefritis es simultánea al cuadro infeccioso. Los ASLO pueden no ser específicos de infección por *Streptococcus pyogenes*, o bien estos pacientes habían presentado una glomerulonefritis aguda postestreptocócica poco sintomática que se agravó debido a la infección neumocócica.

©2016 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados.

## Palabras clave

Glomerulonefritis aguda, neumonía, *Streptococcus pneumoniae*

## Abstract

**Title:** Pneumonia and acute glomerulonephritis in the childhood, an unusual association?

**Introduction:** Different pathogens are involved in the development of acute glomerulonephritis; the association between bacterial pneumonia and acute glomerulonephritis has been rarely reported.

**Patients and methods:** Retrospective study of patients admitted to our hospital from 2005 to 2015 with an acute glomerulonephritis and pneumonia diagnosis, excluding those who had in the previous month either streptococcal pharyngeal infection, skin infection or pneumonia.

**Results:** 3 patients had pneumonia and glomerulonephritis. Pneumonias were lobar and suggestive of bacterial infection. The clinical manifestations of glomerulonephritis and pneumonia were simultaneous. The ASO was high and C3 was low in all patients. A patient presented a bacteremia by *Streptococcus pneumoniae* and another one, positive urine pneumococcal antigen. All patients developed an acute nephritic syndrome. Its treatment was conservative; the evolution was excellent in all cases. C3 reached a normal value in all of them. The average hospitalization days were 8.

**Conclusions:** Our study provides new evidences about the association between pneumonia and acute glomerulonephritis. It stands out that glomerulonephritis and the infectious process are simultaneous. ASO could not be specific for *Streptococcus pyogenes* infection, or perhaps these patients had an APSGN oligosymptomatic that was worsened by pneumococcal infection.

©2016 Ediciones Mayo, S.A. All rights reserved.

## Keywords

Acute glomerulonephritis, pneumonia, *Streptococcus pneumoniae*

## Introducción

La glomerulonefritis aguda (GNA) postinfecciosa es una inflamación glomerular que aparece como resultado de episodios inmunológicos desencadenados por infecciones. Se han descri-

to diferentes bacterias, virus y protozoos implicados<sup>1</sup>. La infección cutánea o amigdalar por cepas nefritógenas del estreptococo betahemolítico del grupo A es el desencadenante más frecuente, con una incidencia de 0,3 casos por 100.000 habitantes en los países desarrollados. Dentro de las causas infec-

ciosas menos frecuentes, en nuestro medio destaca la neumonía bacteriana<sup>2</sup>.

La forma más habitual de presentación de la GNA postinfecciosa es el síndrome nefrítico agudo, caracterizado por la aparición brusca de hematuria, proteinuria, edemas, hipertensión y oliguria con deterioro de la función renal en grado variable<sup>3</sup>. Cuando la presentación clínica del síndrome nefrítico es simultánea a una neumonía, es obligado descartar otras patologías. En primer lugar, deberemos tener en cuenta el síndrome hemolítico urémico asociado al antígeno de Thomsen-Friedenreich del neumococo, que cursará además con anemia hemolítica microangiopática y plaquetopenia<sup>4</sup>. En segundo lugar, habrá que barajar la posibilidad de que se trate de una primera manifestación de una glomerulonefritis crónica, como podría ser una nefropatía por IgA (aunque característicamente cursa con normocomplementemia), así como una glomerulonefritis membranoproliferativa o una glomerulopatía C3; en estos casos es importante observar la evolución para establecer el diagnóstico<sup>3</sup>.

## Pacientes y métodos

Realizamos un estudio retrospectivo de los pacientes pediátricos diagnosticados de GNA asociada a neumonía entre enero de 2005 y enero de 2015 en el Hospital Universitario de Fuenlabrada.

Se consideraron criterios de exclusión la presencia de faringoamigdalitis estreptocócica, infección cutánea o neumonía en el mes previo, así como trombocitopenia o anemia hemolítica.

Se definió neumonía como la presencia de síntomas respiratorios asociados con fiebre  $>38$  °C y consolidación en la radiografía de tórax. Se consideraron criterios diagnósticos de GNA la presencia de hematuria macro/microscópica ( $>5$  hematíes por campo), proteinuria ( $>4$  mg/m<sup>2</sup>/h, o índice de proteína/creatinina 0,5 mg/mg en  $<2$  años o  $>0,2$  mg/mg en  $>2$  años), disminución del filtrado glomerular y/o hipertensión arterial. Se realizó un seguimiento de todos los pacientes durante al menos 15 meses.

## Resultados

Durante dicho periodo, 1.838 niños fueron ingresados con el diagnóstico de neumonía y 17 con el diagnóstico de GNA. Tres pacientes presentaron neumonía y glomerulonefritis, lo que supone un 0,16% de los ingresos pediátricos por neumonía y un 17,6% de los ingresos por GNA. Dos de los casos correspondieron a varones (66,7%); el rango de edad era de 2,3-7,3 años, con una media de 4,4 años. Las neumonías fueron lobares en todos los casos, y los parámetros analíticos sugerentes de infección bacteriana. Como dato relevante, cabe destacar que las manifestaciones de GNA fueron simultáneas al diagnóstico de neumonía, con un intervalo medio entre la aparición de fiebre y de hematuria macroscópica de 60 horas. Los anticuerpos

antiestreptolisina (ASLO) se encontraban aumentados en todos los pacientes (media de 1.476 U/mL), en 2 de ellos de forma muy significativa. En los estudios microbiológicos realizados, 1 paciente presentó una bacteriemia por *Streptococcus pneumoniae* serotipo 33 y otro un antígeno positivo de neumococo en orina; el tercer paciente presentó un hemocultivo y un antígeno de neumococo en orina negativo, con serología de *Mycoplasma pneumoniae* también negativa. Todos presentaron un urocultivo negativo y se descartó una infección faríngea por *Streptococcus pyogenes*.

En cuanto a las manifestaciones renales, todos los pacientes desarrollaron un síndrome nefrítico agudo, y el 66,7% presentó una disminución del filtrado glomerular (FG  $<90$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). El tratamiento fue conservador en todos los casos, con restricción hidrosalina asociada o no a furosemida y/o hipotensor. Todos presentaron hematuria macroscópica y proteinuria en rango nefrítico, sin datos de síndrome nefrítico asociado. La alteración de la función renal fue transitoria, con normalización del FG en los pacientes que lo tenían alterado en una media de 14,5 días. Del mismo modo, la media de duración de la hematuria macroscópica y de la proteinuria en rango nefrítico fue de 24,3 y 15,6 días, respectivamente. El tiempo medio de ingreso fue de 8 días (rango: 7-9). Los tres pacientes fueron seguidos posteriormente durante un mínimo de 15 meses en el momento de la inclusión de datos.

Las manifestaciones clínicas y los estudios complementarios realizados, así como la evolución en las consultas, se resumen en las tablas 1 y 2.

## Discusión

La asociación entre GNA y neumonía es poco frecuente, y en la bibliografía se dispone de pocas series de casos en pacientes pediátricos<sup>2,5-8</sup>. Llama la atención la similitud de la presentación clínica de nuestros pacientes con los casos publicados hasta ahora, que coinciden en la simultaneidad de la neumonía y la glomerulonefritis<sup>2,4</sup>, a diferencia de la GNA postestreptocócica (GNAPE), en la que existe un periodo de latencia (10-14 días en el caso de las faringoamigdalitis estreptocócica y 4-6 semanas en el impétigo). El cuadro clínico suele comenzar con fiebre y síntomas respiratorios, y tras 48-72 horas aparece la hematuria macroscópica, motivo más común de asistencia al servicio de urgencias.

Se ha descrito la asociación entre GNA y neumonía causada por diferentes gérmenes, entre los que destacan *S. pneumoniae* y *M. pneumoniae*<sup>1,7</sup>. En nuestra serie, un paciente presentó una bacteriemia por *S. pneumoniae* serotipo 33 (no descrito previamente como nefritógeno), otro presentaba un antígeno de neumococo en orina positivo, y en el tercero ambos resultados fueron negativos, con serología para *M. pneumoniae* también negativa.

Los ASLO suelen estar elevados. En nuestra serie, todos los casos presentaron ASLO aumentados, a pesar de haber exclui-

TABLA 1

Manifestaciones clínicas y pruebas complementarias			
	Caso 1	Caso 2	Caso 3
Edad (años)	2,3	7,3	3,7
Sexo (M/V)	V	M	V
HTA/síndrome nefrítico	Sí/Sí	Sí/Sí	Sí/Sí
Urea (mg/dL)	37	97	75
Creatinina máxima (mg/dL)/FG (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	0,4/125	1,25/38	0,52/79
Proteinuria máxima (mg/m <sup>2</sup> /h)	57	148	79
Leucocitos (10 <sup>3</sup> /μL) (% neutrófilos)	15.100 (39)	17.400 (67)	25.400 (83)
Hemoglobina (g/dL)	10,9	9,9	10,2
Plaquetas (10 <sup>3</sup> /μL)	400.000	221.000	316.000
Proteína C reactiva (mg/dL)	5,2	21,5	6,6
Índice proteína/creatinina (mg/mg)	6	14,3	4,8
C3/C4 mínimo (mg/dL)	8/22,8	28/28	<8/41
ANA/ANCA	Negativos	Negativos	Negativos
ASLO (U/mL)	1.380	2.270	779
Urocultivo	Estéril	Estéril	Estéril
Hemocultivo	<i>S. pneumoniae</i> (serotipo 33)	Negativo	Negativo
Frotis faríngeo	Flora saprofita	Flora saprofita	Test rápido para SGA negativo
Radiografía de tórax	Infiltrado en LID	Infiltrado en LM y LSD	Infiltrado en LII
Ecografía renal	Normal	Normal	Hiperecogenicidad difusa
Antígeno de neumococo en orina	–	Positivo	Negativo
<i>M. pneumoniae</i> IgM/IgG	–	–	Negativo/negativo
Tratamiento con furosemida	No	Sí	Sí
Tratamiento hipotensor	Sí	No	No
Tratamiento antibiótico	Amoxicilina-clavulánico/amoxicilina	Ampicilina/amoxicilina	Ceftriaxona

FG: filtrado glomerular; HTA: hipertensión arterial; LID: lóbulo inferior derecho; LII: lóbulo inferior izquierdo; LM: lóbulo medio; LSD: lóbulo superior derecho; M: mujer; SGA: estreptococo del grupo A; V: varón.

TABLA 2

Resumen de la evolución			
	Caso 1	Caso 2	Caso 3
Creatinina basal (mg/dL)/FG (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	0,3/165	0,43/111	0,34/121
Normalización de FG (días)	–	21	8
Hematuria macroscópica (días)	30	10	33
Microhematuria (meses)	1	4	4
Proteinuria, rango nefrótico (días)	4	8	35
Normalización de la proteinuria (días)	40	13	58
Normalización del complemento (semanas)	8	7	8
Tiempo de seguimiento (meses)	48	15	16

FG: filtrado glomerular.

do a los pacientes con clínica sugerente de infección por *S. pyogenes* el mes previo. Por otra parte, la hipocomplementemia con niveles de complemento sérico C3 bajos es constante en estos pacientes, e indica una activación de éste. Según explica Satoshi, en relación con las glomerulonefritis asociadas a neumonía neumocócica<sup>9</sup>, esto se podría explicar por tres teorías:

1. Los pacientes presentan una GNA por neumococo y los ASLO estaban elevados debido a una infección estreptocócica previa.
2. Los pacientes presentan una GNAPE y una infección neumocócica de forma independiente, sin influencia de una sobre la otra.
3. Los pacientes habían presentado una GNAPE poco sintomática que se hizo más severa debido a la infección neumocócica. En este caso, los ASLO estarían elevados por la infección estreptocócica pasada, pero la nefritis coincidió con la fiebre debido a la infección neumocócica, causante de la fiebre y que, además, agravó la glomerulonefritis previa, perpetuando la activación del complemento. Por otra parte, la hipocomplementemia inducida por la GNAPE podría facilitar la infección neumocócica en estos pacientes.

Como se describe en la literatura científica, los ASLO pueden estar elevados hasta en un 60% de los pacientes pediátricos de 6-12 años de edad, y es un marcador poco específico. Sin embargo, en las distintas series de pacientes con neumonía y GNA se describen varios pacientes con elevaciones muy significativas de los ASLO que nos hacen dudar de esta posibilidad.

El mecanismo patogénico en estos pacientes no está del todo claro, pero se cree que la inflamación glomerular se produce por depósito de inmunocomplejos o antígenos del agente causal, que activan el complemento por ambas vías. En el caso de la GNA asociada a neumonía por neumococo, el intervalo entre el inicio de la infección y el de los síntomas de nefritis es de unos 3 días, un periodo muy corto para la formación de inmunocomplejos y el posterior desarrollo de la afectación renal<sup>1,5,9</sup>. Sin embargo, se ha demostrado en estudios experimentales

realizados en animales la rápida aparición de lesiones glomerulares en pacientes con neumonía<sup>6</sup>.

Por otra parte, al tratarse de un síndrome nefrítico agudo en el contexto de una neumonía, no podemos olvidar el posible papel patogénico del antígeno de Thomsen-Friedenreich (antígeno T). El antígeno T está presente en los glóbulos rojos y el endotelio glomerular, y se encuentra habitualmente cubierto por ácido siálico. La actividad neuraminidasa del neumococo elimina el ácido siálico de las superficies celulares, dejando expuesto el antígeno T. La unión de los anticuerpos naturales al antígeno T da lugar a una agregación plaquetaria y una lesión endotelial. Esto desencadena la anemia hemolítica, la trombocitopenia y la lesión renal por microangiopatía típica del síndrome hemolítico urémico. En los pacientes de nuestro estudio, la posible implicación del antígeno T es poco probable, dado que excluimos a los pacientes con anemia y plaquetopenia<sup>4</sup>.

Por otra parte, aunque en pacientes con neumonía está documentada la presencia en el tejido renal tanto del antígeno capsular del neumococo como de *M. pneumoniae* (mediante técnicas de reacción en cadena de la polimerasa), su papel patogénico aún está por aclarar<sup>10,11</sup>.

Se han documentado varios casos en la literatura científica que hacen referencia a la asociación entre *M. pneumoniae* y afectación renal. Las manifestaciones clínicas renales son variables: glomerulonefritis aguda, síndrome nefrítico, proteinuria leve-moderada o fallo renal agudo<sup>7</sup>. La hipocomplementemia en estos pacientes no fue constante, y fue persistente en más de la mitad de los casos que la presentaron, en relación con el diagnóstico de glomerulonefritis membranoproliferativa. La elevación de los ASLO fue también menos frecuente. Aunque tampoco es bien conocida la patogenia de la GNA asociada a *M. pneumoniae*, se ha postulado que este agente tenga un papel citotóxico directo en el tejido renal, al igual que en otros tejidos, como el respiratorio, aunque no se pueden descartar otras teorías<sup>5</sup>.

Desde el punto de vista de la función renal, en nuestra serie el pronóstico fue excelente en todos los pacientes, con resolución completa clínica y analítica a los 4 meses de evolución, y cabe mencionar que la alteración analítica más persistente fue la microhematuria (tabla 2). Esta evolución es similar a la presentada por estos pacientes en las series de casos publicadas<sup>2</sup>, y también a la que presentan los pacientes con GNAPE.

A día de hoy, son necesarios más estudios para entender el papel tanto de *S. pneumoniae* como de *M. pneumoniae* en la patogenia de la GNA en la infancia. Recomendamos investigar ambos agentes en los pacientes pediátricos con GNA, sobre todo con una presentación clínica simultánea de síntomas respiratorios y en ausencia de historia de infección por *S. pyogenes*.

La principal limitación de nuestro estudio es no haber realizado una biopsia renal, que podría haber sido útil en el diagnóstico. Es una prueba invasiva, que no se efectúa de forma sistemática en casos de GNA con buena evolución, y su rentabilidad diagnóstica para los estudios microbiológicos es escasa. Por otra parte, la excelente evolución posterior de estos pacientes hace improbable que el cuadro clínico se debiera a otro tipo de glomerulopatías, como una glomerulonefritis membranoproliferativa o glomerulopatía C3.

## Conclusiones

Nuestro estudio aporta nuevas evidencias sobre la asociación entre la neumonía, fundamentalmente neumocócica, y la GNA. Cabe destacar que la glomerulonefritis es simultánea al cuadro infeccioso y la presencia de hipocomplementemia transitoria, tal como se ha descrito en otras series. Los ASLO se encuentran frecuentemente elevados en estos pacientes, a pesar de no haber evidencia de infección por *S. pyogenes* previa en muchos de los casos. Esto puede deberse a que estos anticuerpos no sean específicos de infección por *S. pyogenes*, aunque no se pueden descartar otras teorías, como que los pacientes habían presentado una GNAPE poco sintomática que se agravó debido a la infección neumocócica. ■

## Bibliografía

1. Hyman LR, Jenis EH, Hill GS, Zimmerman SW, Burkholder PM. Alternative C3 pathway activation in pneumococcal glomerulonephritis. *Am J Med.* 1975; 58: 810-814.
2. Vila Cots J, Piqueras Marimbaldo I, Arias Constanti V, Camacho Díaz JA, Giménez Llot A, Vila Santandreu A, et al. Glomerulonefritis aguda asociada a neumonía: revisión de 6 casos. *An Pediatr (Barc).* 2011; 74(5): 332-335.
3. Espino Hernández M. Síndrome nefrítico. *An Pediatr Contin.* 2014; 12: 1-9.
4. Fàbregas Martori A, Moraga-Llof F, Nieto Rey J, Figueras Nadal C, Soler Palacín P, Roqueta Mas J. Enfermedad neumocócica invasiva y síndrome hemolítico urémico. *An Pediatr.* 2008; 68: 269-272.
5. Carceller F, De la Torre M, Porto R, Écija JL. Acute glomerulonephritis associated with pneumonia: a review of three cases. *Pediatr Nephrol.* 2010; 25: 161-164.
6. Srivastava T, Warady BA, Alon US. Pneumonia-associated acute glomerulonephritis. *Clin Nephrol.* 2002; 57(3): 175-182.
7. Said MH, Layani MP, Colon S, Faraj G, Clastre C, Cochat P. Mycoplasma pneumoniae-associated nephritis in children. *Pediatr Nephrol.* 1999; 13: 39-44.
8. Schachter J, Pomeranz A, Berger I, Wolach B. Acute glomerulonephritis secondary to lobar pneumonia. *Int J Pediatr Nephrol.* 1987; 8: 211-214.
9. Satoshi H, Akihiro H, Takanari F, Yoshifusa A, Shuichiro W, Osamu U, et al. Post-streptococcal acute glomerulonephritis associated with pneumococcal infection. *Pediatr Int.* 2013; 55: e136-e138.
10. William DK, Takeshio O, Marvin IS. Acute nephritis and pulmonary alveolitis following pneumococcal pneumonia. *Arch Intern Med.* 1978; 138: 806-808.
11. Laso MC, Cadario ME, Haymes L, Grimoldi I, Balbarrey Z, Casanueva EV. Mycoplasma pneumoniae detection with PCR in renal tissue of a patient with acute glomerulonephritis. *Pediatr Nephrol.* 2006; 21: 1.483-1.486.

## REVISIÓN

# Factores de riesgo de la mastitis infecciosa durante la lactancia

L. Fernández<sup>1</sup>, C. García<sup>1</sup>, M. Carrera<sup>2</sup>, P. Mediano<sup>1</sup>, J.M. Rodríguez<sup>1</sup>, M. Marín<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Nutrición, Bromatología y Tecnología de los Alimentos. Universidad Complutense de Madrid.

<sup>2</sup>Centro de Atención Primaria Silvano. Madrid

## Resumen

La mastitis infecciosa es una patología común durante la lactancia y constituye una de las primeras causas de destete precoz. Por tanto, debería considerarse un problema de salud pública relevante, ya que priva a la pareja madre-hijo de los incuestionables beneficios de la lactancia. No obstante, la mastitis humana ha sido hasta la fecha una enfermedad subestimada, ya que su diagnóstico microbiológico no se realiza de forma sistemática, y habitualmente sólo se consideran mastitis los casos agudos que cursan con una sintomatología evidente. En este trabajo se revisa la literatura médica acerca de los posibles factores de riesgo que podrían estar implicados en el desarrollo de mastitis infecciosa, incluidos los aspectos relacionados con el historial médico de la madre y del hijo, el embarazo, el parto, el posparto y la lactancia. En este sentido, el hecho de profundizar en el conocimiento de dichos factores permitirá proporcionar un asesoramiento adecuado durante la lactancia, así como diseñar estrategias para prevenir esta enfermedad, con el objetivo final de que muchas parejas madre-hijo disfruten plenamente de los beneficios que proporciona la lactancia materna.

©2016 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados.

## Palabras clave

Mastitis infecciosa, factores de riesgo, lactancia, epidemiología, salud pública

## Introducción

La mastitis infecciosa es una patología común durante la lactancia y constituye una de las primeras causas de destete precoz<sup>1-4</sup>. Por tanto, esta enfermedad debería considerarse un problema de salud pública relevante, ya que priva a la pareja madre-hijo de los incuestionables beneficios de la lactancia<sup>5-7</sup>. En la tabla 1 se resume el aumento del riesgo de padecer ciertas enfermedades en niños no alimentados con lactancia materna y sus madres.

La incidencia de mastitis durante la lactancia oscila, según los diferentes estudios, entre el 3 y el 33% de las madres lac-

## Abstract

*Title:* Risk factors for infectious mastitis during breastfeeding

Infectious mastitis is a common condition during lactation and constitutes one of the main causes of undesired weaning. This condition should be considered as a relevant public health issue, since it deprives the mother-infant pair from the wide range of health benefits that breastfeeding provides. Nevertheless, human mastitis remains to date widely underestimated because human milk cultures are not routinely performed and only acute mastitis cases with local and systemic symptoms are usually reported. The present work constitutes a review about risk factors for infectious mastitis among breastfeeding women, including some aspects related to medical history of mother and infant, pregnancy, delivery and postpartum, and breastfeeding practices. In this sense, to improve the knowledge about these factors will allow to provide appropriate management during breastfeeding and develop strategies to prevent this condition, so that many child-mother pairs fully enjoy the benefits of breastfeeding.

©2016 Ediciones Mayo, S.A. All rights reserved.

## Keywords

Infectious mastitis, risk factors, breastfeeding, epidemiology, public health

tantes<sup>2-4,8</sup>; sin embargo, hasta la fecha ha sido un problema subestimado<sup>9,10</sup>. Ello se debe, por una parte, a que únicamente se suelen considerar como tales los casos agudos que cursan con una sintomatología evidente y, por otra, al hecho de que no se realicen análisis microbiológicos de leche materna de forma sistemática como método para el diagnóstico de las mastitis. Estos aspectos que han determinado la ausencia de protocolos estandarizados para la toma de este tipo de muestras y de criterios para la interpretación de los resultados. En cualquier caso, ante la ausencia de un diagnóstico etiológico y la frecuente prescripción de un tratamiento inadecuado debido al desconocimiento acerca de este problema entre la comunidad

Fecha de recepción: 13/05/16. Fecha de aceptación: 24/05/16.

**Correspondencia:** M. Marín. Departamento de Nutrición, Bromatología y Tecnología de los Alimentos. Universidad Complutense de Madrid. Ciudad Universitaria. 28040 Madrid. Correo electrónico: mlmarin@ucm.es

TABLA 1

**Aumento del riesgo de padecer ciertas enfermedades en niños no alimentados con lactancia materna y sus madres**

Enfermedad	Aumento del riesgo (%)
Nacidos a término	
Infección aguda de oído (otitis media)	100
Eccema (dermatitis atópica)	47
Diarrea y vómitos (infección gastrointestinal)	178
Hospitalización por infección de las vías respiratorias inferiores en el primer año	257
Asma (con antecedentes familiares)	67
Asma (sin antecedentes familiares)	35
Obesidad infantil	32
Diabetes mellitus tipo 2	64
Leucemia linfocítica aguda	23
Leucemia mieloide aguda	18
Síndrome de muerte súbita infantil	56
Prematuros	
Enterocolitis necrosante	138
Madres	
Cáncer de mama	4
Cáncer de ovario	27

Fuente: Department of Health and Human Services (Estados Unidos)<sup>6</sup>.

médica<sup>3,11,12</sup>, las mujeres con esta patología suelen enfrentarse al dilema de seguir amamantando a su hijo y aguantar el dolor o abandonar de forma precoz e innecesaria la lactancia.

La etiopatogenia de la mastitis se ha relacionado con un desequilibrio de la diversidad bacteriana en la glándula mamaria (disbiosis), que da lugar al sobrecrecimiento de los agentes etiológicos implicados, acompañado de la disminución de otras especies presentes de manera fisiológica en la leche humana, como lactobacilos, lactococos o bifidobacterias<sup>4,9</sup>. Hay varios tipos de mastitis que difieren en su etiología, patogenia, sintomatología y tratamiento (tabla 2). Las mastitis agudas, principalmente causadas por *Staphylococcus aureus*, cursan con un dolor muy intenso, además de una sintomatología evidente, tanto local como sistémica. En cambio, en las mastitis subagudas, cuyos agentes etiológicos son habitualmente estafilococos coagulasa-negativos, como *Staphylococcus epidermidis* y estreptococos del grupo *viridans*, el único síntoma que aparece en muchos casos es un dolor intenso en forma de pinchazos. Por último, las mastitis subclínicas son cuadros generalmente causados por las mismas especies que las subagudas, pero que no han llegado a alcanzar las concentraciones que provocan dolor; dichas mastitis se caracterizan por una falsa sensación de hipogalactia (escasa producción de leche), lo que tam-

TABLA 2

**Tipos de mastitis, agentes etiológicos y sintomatología más representativa**

Tipo	Principales agentes etiológicos	Sintomatología*
Agudas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Staphylococcus aureus</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enrojecimiento y dolor</li> <li>• Aumento del tamaño del pecho</li> <li>• Zonas de induración</li> <li>• Disminución de la secreción de leche</li> <li>• Síntomas similares a la gripe (fiebre, dolores musculares, dolores articulares, escalofríos)</li> <li>• Abscesos</li> </ul>
Subagudas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Staphylococcus epidermidis</i></li> <li>• <i>Streptococcus mitis</i></li> <li>• <i>Streptococcus salivarius</i></li> <li>• <i>Rothia</i> spp.</li> <li>• <i>Corynebacterium</i> spp.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dolor en el pecho (pinchazos, calambres, sensación de quemazón)</li> <li>• Zonas de induración</li> <li>• Disminución de la secreción de leche</li> <li>• Raramente se forman abscesos</li> </ul>
Granulomatosas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Corynebacterium kroppenstedtii</i></li> <li>• Otras corinebacterias</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Masas inflamatorias dolorosas</li> <li>• Consistencia firme</li> <li>• A veces con inflamación cutánea</li> <li>• Pueden evolucionar hacia úlceras, abscesos, fístulas y/o supuraciones crónicas</li> <li>• Deformación del pecho</li> </ul>
Subclínicas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Staphylococcus epidermidis</i></li> <li>• <i>Streptococcus mitis</i></li> <li>• <i>Streptococcus salivarius</i></li> <li>• <i>Rothia</i> spp.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ausencia de dolor</li> <li>• Disminución de la secreción de leche</li> </ul>

\* Todos los tipos de mastitis pueden ser recurrentes y cursar con presencia o ausencia de grietas. Las mastitis subagudas pueden evolucionar a mastitis crónicas.

Adaptada de Fernández y Rodríguez<sup>4</sup>.

bién sucede en los otros tipos de mastitis. Normalmente la producción de leche no está afectada; simplemente, la formación de densas biopelículas bacterianas (biofilms) en el interior de los conductos galactóforos impide su correcta secreción<sup>9,10</sup>.

El hecho de que una mujer sufra mastitis o disfrute de una lactancia placentera está relacionado con una serie de factores, muchos de ellos difíciles de controlar, que pueden predisponer a la presentación de esta patología. Algunos estudios epidemiológicos han investigado los factores de riesgo que podrían estar implicados en el desarrollo de esta enfermedad<sup>2,3,13-20</sup> (tabla 3), si bien la mayoría de ellos se realizó hace más de una década. En este sentido, el hecho de profundizar en el conoci-

## TABLA 3

**Factores de riesgo relacionados con el desarrollo de la mastitis infecciosa durante la lactancia\***

- Historial médico de la madre:
  - Antecedentes de mastitis en la familia
  - Mastitis en lactancias previas
  - Infección urinaria
  - Candidiasis vaginal
  - Infección faríngea
  - Infección de la piel
  - Anemia
- Historial médico del lactante:
  - Hospitalización después del parto
  - Anquiloglosia
  - Candidiasis oral
- Embarazo, parto y posparto:
  - Dolor de pecho/pezones durante el embarazo
  - Parto por cesárea
  - Antibioterapia durante el parto
  - Anestesia epidural durante el parto
  - Primer contacto con el recién nacido después de 60 min
  - Separación madre-hijo >24 h tras el nacimiento
- Lactancia:
  - Puesta al pecho no inmediata tras el nacimiento
  - Problemas en el primer agarre al pezón
  - Subida de la leche después de 24 h posparto
  - Cantidad de leche
  - Lactancia mixta (leche materna y fórmula infantil)
  - Duración de la toma
  - Edad del niño
  - Chupete
  - Pezoneras
  - Biberón
  - Pomadas en los pezones
  - Bombas de extracción
  - Grietas en los pezones
  - Antibióticos orales durante la lactancia
  - Antifúngicos tópicos durante la lactancia

\*Se incluyen los factores de riesgo más relevantes según los estudios de Foxman et al.<sup>2</sup>, Vogel et al.<sup>13</sup>, Kinlay et al.<sup>14</sup>, Amir et al.<sup>15</sup>, Amir et al.<sup>16</sup>, Tang et al.<sup>17</sup>, Mediano et al.<sup>18</sup>, Mediano<sup>19</sup> y Fernández et al.<sup>20</sup>.

miento de dichos factores permitiría diseñar estrategias para la prevención de la mastitis, así como proporcionar un asesoramiento adecuado durante la lactancia. Por ello, en este trabajo se revisan diversos factores de riesgo que podrían estar relacionados con el desarrollo de esta enfermedad, incluidos los aspectos relacionados con el historial médico de la madre y del hijo, el embarazo, el parto, el posparto y de la lactancia.

### Factores relacionados con la historia médica de la madre previa al embarazo

Muchos aspectos relacionados con la historia médica de la madre apenas se han analizado en relación con el riesgo de padecer mastitis, pero, indudablemente, su estudio permitirá

saber desde el inicio del embarazo qué mujeres presentan mayor predisposición a dicha enfermedad, con el fin de establecer programas de prevención adecuados.

El vínculo entre la mastitis y otro tipo de infecciones que la madre haya padecido es un aspecto relevante que cabe tener en cuenta. A este respecto, los estudios sobre los ecosistemas microbianos del cuerpo humano han revelado que si bien cada localización corporal alberga una microbiota específica, estas comunidades están interrelacionadas y en constante intercambio<sup>21</sup>. Esta microbiota repercute de forma tan importante en nuestro organismo que se considera un órgano esencial del cuerpo humano, cuyo desequilibrio puede conducir a diversas patologías<sup>22,23</sup>. En este sentido, el tratamiento antibiótico que se utiliza de forma habitual para combatir muchas infecciones supone una seria amenaza para la microbiota, ya que genera un proceso de disbiosis que determina la selección de bacterias resistentes, las cuales pueden extenderse a distintas localizaciones. Por ello, no resulta sorprendente que ciertos patógenos implicados en infecciones faríngeas o urinarias pudieran estar también relacionados con el desarrollo de mastitis, mientras que los implicados en el desarrollo de mastitis podrían afectar a la garganta o al sistema urinario. Del mismo modo, los antibióticos de amplio espectro que se usan para tratar las mastitis están asociados a una gran variedad de efectos adversos, como la candidiasis vaginal y las infecciones urinarias<sup>24</sup>. También se ha observado que las infecciones de la piel, como los eccemas o la psoriasis, están relacionadas con una alteración en su microbioma<sup>25,26</sup>. De hecho, más del 90% de los pacientes con eccema presentan un sobrecrecimiento de *S. aureus* en la piel que altera el equilibrio de su comunidad microbiana normal<sup>27</sup>. Por tanto, es evidente que las bacterias implicadas en las infecciones cutáneas podrían desempeñar también un importante papel en la mastitis.

Respecto a la posible asociación entre anemia y mastitis, es interesante tener en cuenta que los suplementos de hierro que se prescriben frecuentemente durante el embarazo y la lactancia podrían favorecer la multiplicación y la virulencia de los patógenos implicados en la mastitis infecciosa<sup>28</sup>, de modo que las mujeres con anemia serían más proclives a padecerla. En este sentido, el estudio de las vías de adquisición del hierro por las bacterias destaca como una interesante área de investigación para definir los mecanismos relacionados con la severidad de esta infección<sup>29</sup>.

Varias investigaciones epidemiológicas han destacado que una historia de mastitis en lactancias previas incrementa el riesgo de padecer esta patología<sup>2,14,18</sup>. Las causas para esta recurrencia no están completamente aclaradas, ya que en ella pueden intervenir diversos factores, como el empleo de prácticas inadecuadas durante la lactancia o la selección de bacterias resistentes debido a un tratamiento antibiótico ineficaz en una mastitis previa<sup>30,31</sup>. Por otra parte, una glándula mamaria sana depende de una interacción adecuada entre el hospedador y su microbiota, que puede contener desde microorganismos probióticos hasta otros potencialmente infecciosos<sup>32,33</sup>. A este respecto, el perfil de microorga-



nismos que componen la microbiota de la leche materna es específico de cada hospedador<sup>32,34</sup>, por lo que podría haber mujeres más propensas a padecer mastitis debido, precisamente, a la composición de dicha microbiota. Por otra parte, se está realizando una investigación muy activa sobre los oligosacáridos de la leche humana, cuyo perfil y concentración también son variables entre distintos individuos<sup>35,36</sup>. Estos compuestos podrían influir sobre las comunidades bacterianas actuando como prebióticos, impidiendo la adhesión de patógenos o modulando las respuestas inmunitarias en la glándula mamaria e intervenir, por tanto, en la protección frente a la mastitis<sup>36</sup>.

El hecho de que los antecedentes familiares de mastitis constituyan un factor de riesgo significativo para padecer esta enfermedad<sup>18,20</sup> implica una predisposición genética en su desarrollo aún no estudiada en profundidad en las mastitis humanas, y podría tener gran relevancia en su etiopatogenia. En este sentido, algunos trabajos recientes han revelado que los polimorfismos de un solo nucleótido (*single nucleotide polymorphisms* [SNP]) en los receptores de tipo Toll (*Toll-like receptors* [TLR]) están asociados con una mayor susceptibilidad a un amplio espectro de enfermedades inflamatorias e infecciosas, ya que dichos receptores desempeñan un papel clave en el reconocimiento de patógenos<sup>37,38</sup>. En relación con la mastitis infecciosa, ya se ha descrito la primera asociación entre la mastitis granulomatosa causada por *Corynebacterium kropenstedtii* y un SNP en el gen *NOD2* que altera radicalmente la funcionalidad de los neutrófilos, lo que explica, al menos parcialmente, la presencia de la enfermedad<sup>39</sup>.

Otro aspecto de gran interés sobre el que hay escasa información es la posible relación entre la mastitis y el cáncer de mama. En este sentido, un estudio reciente destaca por primera vez el vínculo entre la disbiosis de la glándula mamaria y el cáncer de mama, lo que sin duda tendrá implicaciones en el diagnóstico y el tratamiento de esta patología<sup>40</sup>.

## Factores relacionados con el embarazo, el parto y el posparto

Entre los factores de riesgo de la mastitis humana relacionados con el embarazo y el parto, el uso de antibióticos está emergiendo como uno de los más relevantes, aunque su importancia no se ha evaluado en la mayoría de los estudios epidemiológicos sobre esta enfermedad. A este respecto, cabe mencionar que el nivel de exposición a antibióticos durante el parto en los países desarrollados es habitualmente muy elevado, ya que suelen administrarse para indicaciones como la cesárea, la prevención de la sepsis por *Streptococcus agalactiae* (estreptococo del grupo B), el parto prematuro o el tratamiento de procesos infecciosos que pueden acontecer durante el embarazo (p. ej., las infecciones genitourinarias)<sup>41</sup>. Cabe resaltar que esta práctica conlleva ciertos efectos secundarios para la madre, como la disbiosis en sus microbiotas intestinal, vaginal y mamaria, y es un factor de riesgo relevante para el desarrollo de mastitis durante la lactancia<sup>9,18,42</sup>.

Durante el último tercio del embarazo la glándula mamaria se coloniza con bacterias (estafilococos, estreptococos, bacterias lácticas, bifidobacterias, etc.) procedentes del intestino materno<sup>33</sup> y, entre ellas, un pequeño porcentaje de estreptococos y estafilococos tienen genes de resistencia a antibióticos. Al aplicar el antibiótico, se genera una disbiosis o desequilibrio de la microbiota mamaria, de modo que desaparecen las bacterias sensibles y se seleccionan las resistentes, que crecen sin competencia y alcanzan concentraciones muy superiores a las normales, lo que conduce a una mastitis infecciosa<sup>9,43,44</sup>.

El empleo de alternativas a los antibióticos (péptidos antimicrobianos, probióticos, etc.) es un campo de investigación que debe considerarse profundamente, dado el alarmante incremento en las tasas de resistencia entre los agentes infecciosos<sup>45</sup>. Algunas de estas alternativas, como el uso de probióticos, utilizados durante el embarazo como una estrategia de prevención o durante la lactancia para el tratamiento de infecciones leves o moderadas, podrían ayudar a reducir las tasas de mastitis<sup>46,47</sup>. En este sentido, varios estudios han demostrado que ciertos lactobacilos aislados de leche humana representan una alternativa más eficaz que los antibióticos para el tratamiento de las mastitis subagudas y subclínicas, y carecen de sus efectos secundarios (candidiasis, gastroenteritis, etc.)<sup>48,49</sup>.

En relación con la administración de anestesia epidural durante el parto, varios autores han debatido su vínculo con las dificultades durante la lactancia<sup>50,51</sup>. Dozier et al.<sup>52</sup> consideran varios mecanismos para explicar dicha asociación, como la influencia negativa de los medicamentos en el establecimiento de una succión eficaz o los niveles bajos de oxitocina tras la anestesia epidural, que comprometerían la interacción entre la madre y el neonato. Si bien estos hechos podrían asociarse con el desarrollo de mastitis, la falta de una evidencia clara indica la necesidad de realizar más investigaciones al respecto<sup>53</sup>.

Tras el nacimiento, las primeras horas son cruciales para que se establezca el vínculo madre-hijo y la lactancia se inicie y progrese adecuadamente<sup>54-56</sup>. Por tanto, cualquier interferencia podría suponer un factor predisponente para la mastitis, incluido el retraso en el primer contacto madre-hijo o su separación prolongada tras el nacimiento, debido a una hospitalización o por cualquier otro motivo<sup>18</sup>. En este sentido, el documento «Diez pasos para una lactancia materna exitosa», que establece los criterios para considerar un centro adscrito a la Iniciativa para la Humanización de la Asistencia al Nacimiento y la Lactancia (IHAN), incluye entre sus recomendaciones que se asegure el contacto piel con piel del recién nacido con la madre tras el nacimiento de forma temprana, continua y prolongada, y promueve los esfuerzos para minimizar la separación entre la madre y el recién nacido en el hospital<sup>57,58</sup>.

## Factores relacionados con la lactancia

El riesgo de padecer mastitis se incrementa en cualquier circunstancia que interfiera en el establecimiento y el desarrollo

de la lactancia, como una posición incorrecta del bebé y un agarre inadecuado, por lo que su valoración es un aspecto importante<sup>59</sup>. Estos factores están relacionados con un incorrecto vaciamiento de la glándula mamaria, que podría intervenir en el desarrollo de dicha enfermedad<sup>60</sup>. Asimismo, el uso de chupetes o biberones puede ocasionar problemas durante la lactancia derivados de una técnica de succión ineficaz, entre otros aspectos, por lo que su uso no se recomienda, al menos mientras el neonato esté aprendiendo a succionar de manera correcta<sup>7,58</sup>. En el caso de que la madre requiera explícitamente utilizar biberones, es necesario informarle sobre los riesgos, entre ellos su asociación con el desarrollo de mastitis<sup>2,18</sup>.

El impacto sobre la lactancia de la anquiloglosia, así como los beneficios de la frenotomía, son temas sobre los que se ha debatido intensamente. Hay que resaltar que las diferentes clasificaciones para valorar esta afección crean confusión entre los profesionales sanitarios<sup>61</sup>, por lo que en la actualidad se intentan establecer sistemas más objetivos y simples<sup>62</sup>. Respecto a la frenotomía, varios autores destacan que este procedimiento repercute en un aumento de la duración de la lactancia<sup>61,63</sup>, mientras que otros no observan una mejora tras esta intervención<sup>64</sup>. La asociación entre anquiloglosia y mastitis se ha establecido en algún estudio epidemiológico, pero esta circunstancia no se valora habitualmente en niños de madres sin dificultades en la lactancia, por lo que podría estar subestimada en este grupo<sup>18</sup>. De hecho, algunos autores señalan que el 50% de los niños con anquiloglosia no experimentan ningún problema<sup>65</sup>.

Respecto a la cantidad de leche, la falsa percepción de hipogalactia es una de las principales causas de abandono de la lactancia<sup>66,67</sup>. No obstante, en la mayoría de estos casos no está afectada la producción sino la secreción, debido a la formación de densas películas bacterianas en el interior de los conductos galactóforos, como se ha mencionado previamente. Este hecho, junto con la larga duración de la toma, puede constituir el único síntoma indicativo de una mastitis subclínica<sup>9,10,44</sup>. Por otra parte, si la cantidad de leche es abundante, el riesgo de retención aumenta cuando el lactante se salta o retrasa alguna toma<sup>13</sup>, situación que proporcionaría condiciones óptimas para el sobrecrecimiento bacteriano.

En los últimos años el uso de bombas de extracción, o sacaleches, ha supuesto una auténtica revolución en el ámbito de la lactancia materna en los países industrializados<sup>68</sup>. Si bien en sus inicios su utilización estuvo ligada a la extracción de leche para alimentar a niños prematuros, actualmente son muchas las razones que conducen a esta práctica, como los problemas en el agarre al pecho, la percepción de tener una cantidad de leche insuficiente o la posibilidad de prolongar la lactancia cuando la madre regresa al trabajo<sup>69-71</sup>. También se recomienda su uso si la cantidad de leche producida es abundante para reducir la presión que ejerce y prevenir su estancamiento<sup>14</sup>. Sin embargo, un uso inapropiado de estos aparatos puede derivar en traumatismos y heridas en el pezón, y se ha asociado a la mastitis en algunos estudios<sup>2,18,68,72</sup>. Además, las bombas de

extracción constituyen una importante fuente de microorganismos si no están adecuadamente esterilizadas<sup>73</sup>.

Otro de los problemas que habitualmente conducen a un abandono precoz de la lactancia es el dolor en los pezones<sup>19,66,74</sup>. Entre las causas que producen dicho dolor, las grietas destacan como un factor significativamente asociado a la mastitis en todos los estudios epidemiológicos realizados hasta la fecha<sup>2,14-18,20</sup>. Muchos de estos estudios sugieren que una técnica inadecuada de lactancia o la presencia de anquiloglosia se relacionan con la aparición de fisuras en el pezón, que constituyen las puertas de entrada a los microorganismos responsables de la infección. Por ello, se considera habitualmente un factor que predispone a la mastitis, cuya prevención reduciría el riesgo de padecer esta enfermedad. No obstante, las toxinas epidermolíticas que producen las especies causantes de mastitis intervienen decisivamente en el proceso de erosión y en la formación de grietas en el pezón<sup>75</sup>. Por esta razón, estas lesiones podrían ser un síntoma clínico de mastitis en vez de un factor predisponente<sup>9</sup>. Como estrategia para aliviar el dolor se recomienda frecuentemente la aplicación de pomadas en los pezones<sup>74,76,77</sup>. Sin embargo, es una práctica poco recomendable en caso de mastitis, ya que proporciona un ambiente propicio para el crecimiento bacteriano y, en el caso de un pezón ya agrietado y colonizado por bacterias, agravaría esta patología<sup>31</sup>. De hecho, su uso está asociado a una mayor incidencia de esta enfermedad en muchos estudios<sup>2,14,15,18</sup>.

La creencia arraigada e injustificada de que las levaduras intervienen como agentes etiológicos en el desarrollo de la mastitis infecciosa o del dolor durante el amamantamiento<sup>78,79</sup> ha propiciado el uso habitual de cremas antifúngicas para su tratamiento<sup>74,80</sup>. Esta medicación se prescribe a menudo para tratar la «candidiasis mamaria», diagnosticada exclusivamente mediante una valoración visual sin un análisis microbiológico, y se ha relacionado con la mastitis en varios estudios<sup>2,15,18,20</sup>. No obstante, más que un factor que predispone a la mastitis, constituye un problema derivado de la prescripción de un tratamiento erróneo, que no mejora el cuadro clínico sino que incluso lo empeora, ya que no se trata adecuadamente la etiología bacteriana<sup>81,82</sup>. En este contexto, es necesario señalar que las levaduras son una causa extremadamente rara de mastitis<sup>19,81,82</sup>.

Sin lugar a dudas, uno de los factores más relevantes asociados a la mastitis es el uso de antibióticos para su tratamiento, que alcanza cifras alarmantes en los países industrializados<sup>2,3,14,83</sup>. Habitualmente, dicho tratamiento se instaura de forma empírica y suele consistir en la prescripción de antibióticos de amplio espectro, lo que ha conducido al incremento de las tasas de resistencia entre los agentes etiológicos responsables y, por consiguiente, a que muchas mastitis deriven en una infección crónica o recurrente<sup>31</sup>. Todos estos hechos avalan la necesidad de establecer un tratamiento adecuado de la mastitis tras un análisis microbiológico que determine el agente causal y su sensibilidad a los antibióticos<sup>31,84,85</sup>. Si bien en la actualidad los cultivos de leche materna no se realizan de

forma sistemática<sup>80</sup>, cada vez más autores se están haciendo eco de esta necesidad, con el fin de evitar el uso indiscriminado de antibióticos<sup>78,85,86</sup>.

## Conclusiones

En este trabajo se han revisado numerosos factores de riesgo relacionados con el desarrollo de la mastitis infecciosa. Este conocimiento permitirá proporcionar un asesoramiento adecuado durante la lactancia sobre las prácticas que se puedan evitar, como la aplicación de pomadas en los pezones o el uso de un tratamiento antibiótico inadecuado. Por otra parte, se podría identificar antes del parto a las mujeres con un riesgo elevado de sufrir esta enfermedad, como las que presentan antecedentes familiares o una historia de mastitis en lactancias previas y, por tanto, diseñar estrategias para su prevención.

Todavía hay muchas cuestiones que responder sobre la mastitis infecciosa, por lo que debemos seguir ampliando el conocimiento en esta materia de salud materno-infantil tan relevante, con el objetivo final de que muchas parejas madre-hijo disfruten plenamente de los beneficios que proporciona la lactancia materna. ■■■

## Bibliografía

1. World Health Organization. Mastitis: causes and management. Ginebra: Department of Child and Adolescent Health and Development, 2000 [consultado el 21 de diciembre de 2016]. Disponible en: [http://www.who.int/maternal\\_child\\_adolescent/documents/fch\\_cah\\_00\\_13/en/](http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/fch_cah_00_13/en/)
2. Foxman B, D'Arcy H, Gillespie B, Bobo JK, Schwartz K. Lactation mastitis: occurrence and medical management among 946 breastfeeding women in the United States. *Am J Epidemiol.* 2002; 155(2): 103-114.
3. Scott JA, Robertson M, Fitzpatrick J, Knight C, Mulholland S. Occurrence of lactational mastitis and medical management: a prospective cohort study in Glasgow. *Int Breastfeed J.* 2008; 3(1): 21.
4. Fernández L, Rodríguez JM, eds. Mastitis, el lado oscuro de la lactancia. Microbiota mamaria: de la fisiología a las mastitis. Madrid: Probisearch, 2014.
5. Ip S, Chung M, Raman G, Trikalinos TA, Lau J. A summary of the Agency for Healthcare Research and Quality's evidence report on breastfeeding in developed countries. *Breastfeed Med.* 2009; 4 Supl 1: S17-30.
6. Department of Health and Human Services (US). The surgeon general's call to action to support breastfeeding. Washington DC: Department of Health and Human Services, Office of the Surgeon General (US), 2011 [consultado el 21 de diciembre de 2016]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21452448>
7. American Academy of Pediatrics. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics.* 2012; 129(3): e827-841.
8. Betzold CM. An update on the recognition and management of lactational breast inflammation. *J Midwifery Womens Health.* 2007; 52(6): 595-605.
9. Delgado S, Arroyo R, Jiménez E, Fernández L, Rodríguez J. Mastitis infecciosas durante la lactancia: un problema infravalorado (I). *Acta Pediatr Esp.* 2009; 67: 77-84.
10. Jiménez E, Delgado S, Arroyo R, Fernández L, Rodríguez JM. Mastitis infecciosas durante la lactancia: un problema infravalorado (y II). *Acta Pediatr Esp.* 2009; 67(3): 125-132.
11. Amir LH, Ingram J. Health professionals' advice for breastfeeding problems: not good enough! *Int Breastfeed J.* 2008; 3(1): 22.
12. Eisenberg SR, Bair-Merritt MH, Colson ER, Heeren TC, Geller NL, Corwin MJ. Maternal report of advice received for infant care. *Pediatrics.* 2015; 136(2): e315-e322.
13. Vogel A, Hutchison BL, Mitchell EA. Mastitis in the first year postpartum. *Birth.* 1999; 26(4): 218-225.
14. Kinlay JR, O'Connell DL, Kinlay S. Risk factors for mastitis in breastfeeding women: results of a prospective cohort study. *Aust N Z J Public Health.* 2001; 25(2): 115-120.
15. Amir LH, Garland SM, Lumley J. A case-control study of mastitis: nasal carriage of *Staphylococcus aureus*. *BMC Fam Pract.* 2006; 7: 57.
16. Amir LH, Forster DA, Lumley J, McLachlan H. A descriptive study of mastitis in Australian breastfeeding women: incidence and determinants. *BMC Public Health.* 2007; 7: 62.
17. Tang L, Lee AH, Qiu L, Binns CW. Mastitis in Chinese breastfeeding mothers: a prospective cohort study. *Breastfeed Med.* 2014; 9(1): 35-38.
18. Mediano P, Fernández L, Rodríguez JM, Marín M. Case-control study of risk factors for infectious mastitis in Spanish breastfeeding women. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2014; 14(1): 195. [La traducción de este trabajo fue publicada en *Acta Pediátrica Española* en 2015; 73(1): 14-18 (parte I); y 73(2): 41-46 (parte II).]
19. Mediano P. Etiología y epidemiología de las mastitis humanas [tesis doctoral]. Madrid: Universidad Complutense de Madrid, 2016.
20. Fernández L, Mediano P, García R, Rodríguez JM, Marín M. Risk factors predicting infectious lactational mastitis: decision tree approach versus logistic regression analysis. *Matern Child Health J.* 2016; 20(9): 1.895-1.903.
21. Costello EK, Lauber CL, Hamady M, Fierer N, Gordon JI, Knight R. Bacterial community variation in human body habitats across space and time. *Science.* 2009; 326(5.960): 1.694-1.697.
22. Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, Fraser-Liggett C, Knight R, Gordon JI. The human microbiome project: exploring the microbial part of ourselves in a changing world. *Nature.* 2007; 449(7.164): 804-810.
23. Muszer M, Noszczyńska M, Kasperkiewicz K, Skurnik M. Human microbiome: when a friend becomes an enemy. *Arch Immunol Ther Exp.* 2015; 63(4): 287-298.
24. Pirotta MV, Garland SM. Genital *Candida* species detected in samples from women in Melbourne, Australia, before and after treatment with antibiotics. *J Clin Microbiol.* 2006; 44(9): 3.213-3.217.
25. Trivedi B. Microbiome: the surface brigade. *Nature.* 2012; 492(7.429): S60-S61.
26. Weyrich LS, Dixit S, Farrer AG, Cooper AJ, Cooper AJ. The skin microbiome: associations between altered microbial communities and disease. *Australas J Dermatol.* 2015; 56: 268-274.
27. Grice EA, Segre JA. The skin microbiome. *Nat Rev Microbiol.* 2011; 9(4): 244-253.
28. Lowy FD. How *Staphylococcus aureus* adapts to its host. *N Engl J Med.* 2011; 364(21): 1.987-1.990.
29. Le Maréchal C, Seyffert N, Jardin J, Hernández D, Jan G, Rault L, et al. Molecular basis of virulence in *Staphylococcus aureus* mastitis. *PLoS One.* 2011; 6(11): e27354.

30. Delgado S, Arroyo R, Jiménez E, Marín ML, Del Campo R, Fernández L, et al. Staphylococcus epidermidis strains isolated from breast milk of women suffering infectious mastitis: potential virulence traits and resistance to antibiotics. *BMC Microbiol.* 2009; 9: 82.
31. Carrera M, Arroyo R, Mediano P, Fernández L, Marín M, Rodríguez JM. Lactancia materna y mastitis. Tratamiento empírico basado en la sintomatología y los agentes etiológicos. *Acta Pediatr Esp.* 2012; 70(6): 255-261.
32. Hunt KM, Foster JA, Forney LJ, Schütte UME, Beck DL, Abdo Z, et al. Characterization of the diversity and temporal stability of bacterial communities in human milk. *PLoS One.* 2011; 6(6): e21313.
33. Fernández L, Langa S, Martín V, Maldonado A, Jiménez E, Martín R, et al. The human milk microbiota: origin and potential roles in health and disease. *Pharmacol Res.* 2013; 69(1): 1-10.
34. Martín R, Heilig HG, Zoetendal EG, Jiménez E, Fernández L, Smidt H, et al. Cultivation-independent assessment of the bacterial diversity of breast milk among healthy women. *Res Microbiol.* 2007; 158(1): 31-37.
35. Smilowitz JT, O'Sullivan A, Barile D, German JB, Lönnnerdal B, Slupsky CM. The human milk metabolome reveals diverse oligosaccharide profiles. *J Nutr.* 2013; 143(11): 1.709-1.718.
36. Bode L. The functional biology of human milk oligosaccharides. *Early Hum Dev.* 2015; 91: 619-622.
37. Trejo-de la O A, Hernández-Sancén P, Maldonado-Bernal C. Relevance of single-nucleotide polymorphisms in human TLR genes to infectious and inflammatory diseases and cancer. *Genes Immun.* 2014; 15(4): 199-209.
38. Skevaki C, Pararas M, Kostelidou K, Tsakris A, Routsias JG. Single nucleotide polymorphisms of Toll-like receptors and susceptibility to infectious diseases. *Clin Exp Immunol.* 2015; 180(2): 165-177.
39. Bercot B, Kannengiesser C, Oudin C, Grandchamp B, Pors JS, Mouly S, et al. First description of NOD2 variant associated with defective neutrophil responses in a woman with granulomatous mastitis related to *Corynebacteria*. *J Clin Microbiol.* 2009; 47(9): 3.034-3.037.
40. Xuan C, Shamonki JM, Chung A, Dinome ML, Chung M, Sieling PA, et al. Microbial dysbiosis is associated with human breast cancer. *PLoS One.* 2014; 9(1): e83744.
41. Martínez de Tejada B. Antibiotic use and misuse during pregnancy and delivery: benefits and risks. *Int J Environ Res Public Health.* 2014; 11(8): 7.993-8.009.
42. Soto A, Martín V, Jiménez E, Mader I, Rodríguez JM, Fernández L. Lactobacilli and bifidobacteria in human breast milk: influence of antibiotherapy and other host and clinical factors. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014; 59(1): 78-88.
43. Delgado S, Arroyo R, Martín R, Rodríguez JM. PCR-DGGE assessment of the bacterial diversity of breast milk in women with lactational infectious mastitis. *BMC Infect Dis.* 2008; 8: 51.
44. Contreras GA, Rodríguez JM. Mastitis: comparative etiology and epidemiology. *J Mammary Gland Biol Neoplasia.* 2011; 16(4): 339-356.
45. Allen HK, Trachsel J, Looft T, Casey TA. Finding alternatives to antibiotics. *Ann NY Acad Sci.* 2014; 1323: 91-100.
46. Fernández L, Arroyo R, Espinosa I, Marín M, Jiménez E, Rodríguez JM. Probiotics for human lactational mastitis. *Benef Microbes.* 2014; 5(2): 169-183.
47. Fernández L, Cárdenas N, Arroyo R, Manzano S, Jiménez E, Martín V, et al. Prevention of infectious mastitis by oral administration of *Lactobacillus salivarius* PS2 during late pregnancy. *Clin Infect Dis.* 2016; 62(5): 568-573.
48. Jiménez E, Fernández L, Maldonado A, Martín R, Olivares M, Xaus J, et al. Oral administration of *Lactobacillus* strains isolated from breast milk as an alternative for the treatment of infectious mastitis during lactation. *Appl Environ Microbiol.* 2008; 74(15): 4.650-4.655.
49. Arroyo R, Martín V, Maldonado A, Jiménez E, Fernández L, Rodríguez JM. Treatment of infectious mastitis during lactation: antibiotics versus oral administration of *Lactobacilli* isolated from breast milk. *Clin Infect Dis.* 2010; 50(12): 1.551-1.558.
50. Loubert C, Hinova A, Fernando R. Update on modern neuraxial analgesia in labour: a review of the literature of the last 5 years. *Anaesthesia.* 2011; 66(3): 191-212.
51. Lind JN, Perrine CG, Li R. Relationship between use of labor pain medications and delayed onset of lactation. *J Hum Lact.* 2014; 30(2): 167-173.
52. Dozier AM, Howard CR, Brownell EA, Wissler RN, Glantz JC, Terullo SR, et al. Labor epidural anesthesia, obstetric factors and breastfeeding cessation. *Matern Child Health J.* 2013; 17(4): 689-698.
53. Montgomery A, Hale TW; Academy of Breastfeeding Medicine. ABM clinical protocol #15: analgesia and anesthesia for the breastfeeding mother, revised 2012. *Breastfeed Med.* 2012; 7(6): 547-553.
54. Carberry AE, Raynes-Greenow CH, Turner RM, Jeffery HE. Breastfeeding within the first hour compared to more than one hour reduces risk of early-onset feeding problems in term neonates: a cross-sectional study. *Breastfeed Med.* 2013; 8: 513-514.
55. Cantrill RM, Creedy DK, Cooke M, Dykes F. Effective suckling in relation to naked maternal-infant body contact in the first hour of life: an observation study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2014; 14: 20.
56. Forster DA, Johns HM, McLachlan HL, Moorhead AM, McEgan KM, Amir LH. Feeding infants directly at the breast during the postpartum hospital stay is associated with increased breastfeeding at 6 months postpartum: a prospective cohort study. *BMJ Open.* 2015; 5(5): e007512.
57. World Health Organization, United Nations Children's Fund. Baby-Friendly Hospital Initiative: revised, updated and expanded for integrated care. Ginebra: World Health Organization, 2009 [consultado el 21 de diciembre de 2016]. Disponible en: [http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241594967\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241594967_eng.pdf)
58. Nyqvist KH, Häggkvist AP, Hansen MN, Kylberg E, Frandsen AL, Maastrup R, et al. Expansion of the Baby-Friendly Hospital Initiative. Ten steps to successful breastfeeding into neonatal intensive care expert group recommendations. *J Hum Lact.* 2013; 29(3): 300-309.
59. Morland-Schultz K, Hill PD. Prevention of and therapies for nipple pain: a systematic review. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 2005; 34(4): 428-437.
60. Goyal RC, Banginwar AS, Ziyu F, Toweir AA. Breastfeeding practices: positioning, attachment (latch-on) and effective suckling-A hospital-based study in Libya. *J Fam Community Med.* 2011; 18(2): 74-79.
61. Kumar M, Kalke E. Tongue-tie, breastfeeding difficulties and the role of frenotomy. *Acta Paediatr.* 2012; 101(7): 687-689.
62. Ingram J, Johnson D, Copeland M, Churchill C, Taylor H, Emond A. The development of a tongue assessment tool to assist with tongue-tie identification. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2015; 100(4): F344-F348.
63. Dollberg S, Marom R, Botzer E. Lingual frenotomy for breastfeeding difficulties: a prospective follow-up study. *Breastfeed Med.* 2014; 9(6): 286-289.

64. Sethi N, Smith D, Korteque S, Ward VMM, Clarke S. Benefits of frenulotomy in infants with ankyloglossia. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2013; 77(5): 762-765.
65. Webb AN, Hao W, Hong P. The effect of tongue-tie division on breastfeeding and speech articulation: a systematic review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2013; 77(5): 635-646.
66. Odom EC, Li R, Scanlon KS, Perrine CG, Grummer-Strawn L. Reasons for earlier than desired cessation of breastfeeding. *Pediatrics.* 2013; 131(3): e726-372.
67. Teich AS, Barnett J, Bonuck K. Women's perceptions of breastfeeding barriers in early postpartum period: a qualitative analysis nested in two randomized controlled trials. *Breastfeed Med.* 2014; 9(1): 9-15.
68. Rasmussen KM, Geraghty SR. The quiet revolution: breastfeeding transformed with the use of breast pumps. *Am J Public Health.* 2011; 101(8): 1.356-1.359.
69. Labiner-Wolfe J, Fein SB, Shealy KR, Wang C. Prevalence of breast milk expression and associated factors. *Pediatrics.* 2008; 122 Supl 2: 63-68.
70. Flaherman VJ, Lee HC. "Breastfeeding" by feeding expressed mother's milk. *Pediatr Clin North Am.* 2013; 60(1): 227-246.
71. Johns HM, Forster DA, Amir LH, McLachlan HL. Prevalence and outcomes of breast milk expressing in women with healthy term infants: a systematic review. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2013; 13: 212.
72. Qi Y, Zhang Y, Fein S, Wang C, Loyo-Berrios N. Maternal and breast pump factors associated with breast pump problems and injuries. *J Hum Lact.* 2014; 30(1): 62-72.
73. Marín ML, Arroyo R, Jiménez E, Gómez A, Fernández L, Rodríguez JM. Cold storage of human milk: effect on its bacterial composition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009; 49(3): 343-348.
74. Amir LH, Jones LE, Buck ML. Nipple pain associated with breastfeeding: incorporating current neurophysiology into clinical reasoning. *Aust Fam Physician.* 2015; 44(3): 127-132.
75. Bukowski M, Wladyka B, Dubin G. Exfoliative toxins of *Staphylococcus aureus*. *Toxins.* 2010; 2(5): 1.148-1.165.
76. Vieira F, Bachion MM, Mota DD, Munari DB. A systematic review of the interventions for nipple trauma in breastfeeding mothers. *J Nurs Scholarsh.* 2013; 45(2): 116-125.
77. Dennis CL, Jackson K, Watson J. Interventions for treating painful nipples among breastfeeding women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; (12): CD007366.
78. Betzold CM. Results of microbial testing exploring the etiology of deep breast pain during lactation: a systematic review and meta-analysis of nonrandomized trials. *J Midwifery Womens Health.* 2012; 57(4): 353-364.
79. Amir LH, Donath SM, Garland SM, Tabrizi SN, Bennett CM, Cullinane M, et al. Does *Candida* and/or *Staphylococcus* play a role in nipple and breast pain in lactation? A cohort study in Melbourne, Australia. *BMJ Open.* 2013; 3(3): e002351.
80. Amir LH; Academy of Breastfeeding Medicine Protocol Committee. ABM clinical protocol #4: mastitis, revised March 2014. *Breastfeed Med.* 2014; 9(5): 239-243.
81. Carmichael AR, Dixon JM. Is lactation mastitis and shooting breast pain experienced by women during lactation caused by *Candida albicans*? *Breast.* 2002; 11(1): 88-90.
82. Hale TW, Bateman TL, Finkelman MA, Berens PD. The absence of *Candida albicans* in milk samples of women with clinical symptoms of ductal candidiasis. *Breastfeed Med.* 2009; 4(2): 57-61.
83. Kvist LJ, Larsson BW, Hall-Lord ML, Steen A, Schalén C. The role of bacteria in lactational mastitis and some considerations of the use of antibiotic treatment. *Int Breastfeed J.* 2008; 3(1): 6.
84. Arroyo R, Mediano P, Martín V, Jiménez E, Delgado S, Fernández L, et al. Diagnóstico etiológico de las mastitis infecciosas: propuesta de protocolo para el cultivo de muestras de leche humana. *Acta Pediatr Esp.* 2011; 69(6): 276-281.
85. Delgado S, García-Garrote F, Padilla B, Rodríguez Gómez JM, Romero B. Diagnóstico microbiológico de la infección bacteriana asociada al parto y al puerperio. En: Padilla B, coord.; Cercenado Mansilla E, Cantón Moreno R, eds. *Procedimientos en microbiología clínica.* Madrid: Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), 2015.
86. Witt AM, Burgess K, Hawn TR, Zyzanski S. Role of oral antibiotics in treatment of breastfeeding women with chronic breast pain who fail conservative therapy. *Breastfeed Med.* 2014; 9(2): 63-72.

# Daño renal agudo debido a un síndrome de lisis tumoral espontáneo como primera manifestación del linfoma de Burkitt

M.J. Sánchez-Soler<sup>1</sup>, M. Alcaraz-Saura<sup>1</sup>, A. García-Lax<sup>1</sup>, C. Vicente-Calderón<sup>2</sup>, J.L. Fuster-Soler<sup>3</sup>  
<sup>1</sup>Servicio de Pediatría. <sup>2</sup>Unidad de Nefrología Infantil. <sup>3</sup>Sección de Oncología y Hematología Pediátricas.  
Hospital Clínico Universitario «Virgen de la Arrixaca». El Palmar (Murcia)

## Resumen

El síndrome de lisis tumoral espontáneo (SLTE) es una causa excepcional de daño renal agudo (DRA) en la infancia. Describimos un caso de DRA secundario a SLTE como primera manifestación de un linfoma de Burkitt. Se trata de un niño de 5 años de edad, con anorexia de 1 mes de evolución, niveles sanguíneos elevados (mg/dL) de urea/creatinina (337/7,21), ácido úrico (30,4) y fósforo (7), y unas cifras de potasio de 6,6 mEq/L, que presenta unos riñones grandes e hiperecogénicos en la ecografía abdominal. Experimentó una mejoría progresiva de la función renal tras el inicio de tratamiento con rasburicasa e hiperhidratación. El día +14 empeoró clínicamente; se repitió la ecografía y se detectó una gran masa retroperitoneal, por lo que se realizó una biopsia. Durante el procedimiento, tras administrar dexametasona (protocolo de intubación), presentó taquicardia ventricular secundaria a hiperpotasemia (9 mEq/L), que revirtió sin cardioversión. Preciso hemofiltración durante 48 horas. Tras el diagnóstico anatomopatológico de linfoma de Burkitt, se inició un tratamiento específico, y actualmente el paciente está en remisión. Ante un caso de DRA con hiperuricemia, hiperfosforemia e hiperpotasemia, debemos sospechar un SLTE, descartar un proceso tumoral oculto y evitar la administración de esteroides, ya que puede resultar catastrófica.

©2016 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados.

## Palabras clave

Linfoma de Burkitt, síndrome de lisis tumoral espontáneo

## Abstract

*Title:* Acute kidney injury caused by spontaneous tumour lysis syndrome as first sign of Burkitt lymphoma

Spontaneous tumour lysis syndrome (STLS) is an extraordinary cause of acute kidney injury (AKI). We report a case of AKI caused by STLS as first sign of Burkitt lymphoma. Five-year-old boy with one month history of anorexia, elevated levels in blood (mg/dL) of urea/creatinine (337/7.21), uric acid (30.4), phosphorous (7); potassium 6.6 mEq/L, and large echogenic kidneys in abdominal ultrasound. Progressive improvement in kidney function was evident after starting rasburicase and hyperhydration therapy. On day +14, abdominal ultrasound was performed because of clinical deterioration and it showed a big retroperitoneal mass, which was biopsied. During the procedure, after dexamethasone administrations (intubation protocol), he suffered ventricular tachycardia, reverted without cardioversion. 48 hours haemodiafiltration was needed. The biopsy showed Burkitt lymphoma, specific treatment was started and the boy is nowadays in remission. In the case of AKI with hyperphosphoremia, hyperkalemia and hyperuricemia suspecting STLS is mandatory and avoid steroid therapy as it could be life threatening.

©2016 Ediciones Mayo, S.A. All rights reserved.

## Keywords

Burkitt lymphoma, spontaneous tumour lysis syndrome, acute kidney injury

## Introducción

El síndrome de lisis tumoral (SLT) es un trastorno metabólico caracterizado por un daño renal agudo (DRA), acidosis metabólica y alteraciones electrolíticas, que incluye hiperuricemia, hiperfosfatemia, hiperpotasemia e hipocalcemia. En 2004, Cairo y Bishop<sup>1</sup> defi-

Fecha de recepción: 2/02/16. Fecha de aceptación: 28/04/16.

**Correspondencia:** M.J. Sánchez Soler. Sección de Genética Médica. Hospital Clínico Universitario «Virgen de la Arrixaca». Ctra. Madrid-Cartagena, s/n. 30120 El Palmar (Murcia). Correo electrónico: mj.sanchezsoler@gmail.com

nieron unos criterios de laboratorio y clínicos que permitían realizar su diagnóstico (tabla 1). Suele desencadenarse tras el inicio de un tratamiento antitumoral, y aunque en los últimos años se han descrito varios casos de producción espontánea en adultos<sup>2-4</sup>, este hecho es extraordinario en los pacientes pediátricos<sup>5</sup>. Su reconocimiento es fundamental, ya que permite un inicio precoz del tratamiento<sup>6</sup>, así como la normalización de la función renal y de las alteraciones electrolíticas. En los casos en que no existe un diagnóstico previo de neoplasia, se debe sospechar un SLTE y buscar un proceso tumoral oculto.

## Caso clínico

Se describe un caso de fallo renal agudo secundario a un SLTE, como primera manifestación de linfoma de Burkitt, en un paciente de 5 años de edad, sin antecedentes familiares de interés, que consulta en el servicio de urgencias por presentar vómitos esporádicos (2-3/semana) y anorexia de 1 mes de evolución. En la exploración física destacaba una palidez generalizada de la piel y las mucosas, un aspecto desnutrido y un adecuado nivel de hidratación. La presión arterial era normal. Fue valorado 5 días antes a causa de unas lesiones cutáneas maculopapulosas pruriginosas generalizadas y vómitos esporádicos, y fue dado de alta con tratamiento sintomático, al constatarse una adecuada hidratación y la ausencia de otros hallazgos patológicos en la exploración física.

Ante la clínica descrita se solicitó una analítica sanguínea (hemograma, gasometría venosa y bioquímica) y se constató la presencia de anemia (hemoglobina de 8,8 g/dL), acidosis metabólica moderada (pH 7,19; HCO<sup>-</sup> 14,8 mmol/L) y datos compatibles con insuficiencia renal (urea 337 mg/dL, creatinina 7,2 mg/dL). Además, el paciente asociaba hiperfosforemia, hiperpotasemia, hiperuricemia e hipocalcemia (tabla 2), y en el sedimento urinario destacaba la presencia de proteinuria (índice proteína/creatinina de 1,56), la ausencia de hematuria y abundantes cristales de ácido úrico.

Ante estos hallazgos, la estabilidad hemodinámica del paciente y la sospecha inicial de una posible nefropatía hiperuricémica como causa del DRA, se inició precozmente tratamiento de soporte (hiperhidratación y administración de rasburicasa), con lo que mejoró progresivamente la función renal, sin precisar terapia de depuración extrarrenal. A su ingreso se solicitó una ecografía abdominal, que mostraba un aumento del tamaño renal y una hiperecogenicidad bilateral aislada, sin evidencia de masas, hallazgos que se mantuvieron en el nuevo control realizado el día +3.

A pesar de la mejoría clínica progresiva, las cifras de ácido úrico persistían elevadas durante la primera semana (uricemia de 17 mg/dL en el día +7) y se produjo un descenso progresivo de las cifras de hemoglobina hasta 5,5 g/dL, por lo que el día +8 el paciente recibió una transfusión de concentrado de hemáties.

**TABLA 1**

### Criterios diagnósticos de Cairo y Bishop de síndrome de lisis tumoral\*

- Criterios de laboratorio:
  - Ácido úrico >476 μmol/L o un 25% más del nivel basal
  - Potasio >6 mmol/L o un 25% más del nivel basal
  - Fósforo >2,1 mmol/L (en niños) o un 25% más del nivel basal
  - Calcio <1,75 mmol/L o un 25% por debajo del nivel basal
- Criterios clínicos:
  - Arritmia
  - Crisis epilépticas
  - Cifras elevadas de creatinina (>1 en mayores de 12 años)

\*Diagnóstico del síndrome: 2 o más criterios de laboratorio + 1 criterio clínico.

**TABLA 2**

### Datos evolutivos de laboratorio

Día de ingreso	Urea (mg/dL)	Creatinina (mg/dL)	Ácido úrico (mg/dL)	Fósforo (mg/dL)	Potasio (mEq/L)	Calcio (mg/dL)
0	337	7,21	30,4	7	6,6	6,5
+1	320	6,79	18,6	5,4		7,8
+2	288	6,32	0,2	8		9,2
+3	227	5,78	–	7		9,4
+4	193	4,46	–	5,8		9,3
+5	158	3,87	5,7	5,8		9,7
+7	115	2,94	17,6			
+8	123	3,07	–	4,6		9
+11	129	2,76	13,2	4,6		10
+14	72	1,71	9,1	4		9,2
+18	35	0,68	2	3,4		8,6
+20	79	0,58	1,8	–		–
+25	50	0,44	1,4	–	–	9,2

Durante la segunda semana de ingreso persistían la anemia, el rechazo de la alimentación, el deterioro del estado general, la disnea y la taquicardia, por lo que se solicitó un nuevo control analítico, en el que se puso de manifiesto una mejoría de los parámetros metabólicos, sin elevación de reactantes de fase aguda (tabla 2). También se realizó una radiografía de tórax, que mostraba un ascenso del hemidiafragma derecho y un derrame pleural del mismo lado, sin ensanchamiento mediastínico.

Ante la sospecha de un proceso tumoral, se repitió la ecografía abdominal, en la que se constató la presencia de una masa retrovesical de bordes mal definidos, hiperecogenicidad renal bilateral, líquido perihepático, esplenomegalia, adenopatías peripancreáticas y derrame pleural derecho moderado y leve izquierdo.

Se programó una biopsia el día +14, y durante el procedimiento (tras la administración de una dosis de dexametasona de 1,8 mg indicada como protocolo de intubación en el quirófano) el paciente sufrió un episodio de taquicardia ventricular coincidiendo con unos niveles de potasio en sangre de 9 mEq/mL. Se iniciaron medidas para tratar de revertir la hiperpotasemia (gluconato cálcico al 10%, salbutamol y bicarbonato) y la taquicardia revirtió sin precisar cardioversión.

El estudio anatomopatológico confirmó el diagnóstico de linfoma de Burkitt, clasificado de estadio III (riesgo intermedio) al asociar un derrame pleural derecho y una infiltración renal bilateral.

El paciente ingresó en la unidad de cuidados intensivos pediátricos para su monitorización, y se inició tratamiento citorreductor con esteroides según el protocolo Inter-B-NHL-2010 el día +15, tras lo cual presentó un empeoramiento del SLT y precisó hemofiltración durante 48 horas.

El día +20 inició una prefase citorreductora «COP» con metilprednisolona, vincristina y ciclofosfamida, y en el control ecográfico realizado a los 10 días se constató una reducción tumoral >20% (masa abdominal indetectable y resolución del derrame pleural). Al cabo de 1 mes recibió un primer curso COPADM, y fue dado de alta a su domicilio sin incidencias. En la evaluación del paciente tras finalizar el tratamiento (3 meses después del diagnóstico) se clasificó como remisión completa.

En la actualidad, 3 años después del diagnóstico, el paciente permanece en remisión completa, sigue revisiones periódicas en los servicios de oncología y nefrología, la función renal es normal y no recibe tratamiento crónico.

## Conclusiones

Este caso clínico pone de manifiesto la necesidad de sospechar y realizar el diagnóstico de SLTE ante la presencia de un fallo renal agudo con hiperfosforemia, hiperpotasemia e hiperuricemia grave. Se debe descartar un proceso tumoral, y revertir precozmente las alteraciones electrolíticas. La administración de corticoides en estos casos debe evitarse, ya que puede tener consecuencias irreversibles y comprometer la vida del paciente; en caso de ser imprescindible su administración (tratamiento citorreductor), se debe realizar bajo una estrecha monitorización para instaurar medidas de depuración extrarrenal, hemodiálisis intermitente o hemodiafiltración de forma precoz, y conseguir así un adecuado control metabólico. ■

## Bibliografía

1. Cairo MS, Bishop M. Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. *Br J Haematol.* 2004; 127: 3-11.
2. Agnani S, Gupta R, Atray NK, Vachharajni TJ. Marked hiperuricemia with acute renal failure: need to consider occult malignancy and spontaneous tumour lysis syndrome. *Int J Clin Pract.* 2006; 60(3): 364-366.
3. Feng Y, Jiang T, Wang L. Hyperuricemia and acute kidney injury secondary to spontaneous tumor lysis syndrome in low risk myelodysplastic syndrome. *BMJ Nephrol.* 2014; 15: 164.
4. Shi SF, Zhou FD, Zou WZ, Wang HY. Acute kidney injury and bilateral symmetrical enlargement of the kidneys as first presentation of B-cell lymphoblastic lymphoma. *Am J Kidney Dis.* 2012; 60(6): 1.044-1.048.
5. Shenoy MT, D'Souza B, Akshatha LN, D'Souza V, Rajan MG. Spontaneous tumor lysis syndrome in an infant: a case report. *Indian J Clin Biochem.* 2015; 30(3): 360-362.
6. Hsu HH, Chan YL, Huang CC. Acute spontaneous tumor lysis presenting with hyperuricemic acute renal failure: clinical features and therapeutic approach. *J Nephrol.* 2004; 17(1): 50-56.



# Trimetilaminuria o «síndrome de olor a pescado»: ¿una entidad infradiagnosticada?

C. Iglesias<sup>1</sup>, I. Moya<sup>1</sup>, F. Valera<sup>2</sup>, M.A. Castellar<sup>3</sup>, M. Ugarte<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Centro de Salud de Cehegín (Murcia). <sup>2</sup>Unidad de Metabolopatías. Hospital Universitario «Virgen de la Arrixaca». Murcia. <sup>3</sup>Centro de Salud de Mula. Murcia. <sup>4</sup>Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares. Universidad Autónoma de Madrid

## Resumen

La trimetilaminuria o síndrome de olor a pescado es un trastorno metabólico, probablemente infradiagnosticado, caracterizado por un déficit de la enzima flavinmonooxigenasa 3. Dicho déficit ocasiona una excesiva acumulación de trimetilamina (TMA) en las secreciones corporales, causando un olor corporal similar al del pescado podrido. El diagnóstico de esta entidad se realiza mediante la cuantificación en orina de TMA y trimetilamina N-óxido, aunque actualmente se solicita directamente el estudio genético. El tratamiento no curativo se basa en dietas restringidas en precursores de TMA y pautas cortas de antibioterapia para paliar el olor corporal.

©2016 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados.

## Palabras clave

Trimetilaminuria, olor a pescado, metabolopatía, infradiagnóstico

## Abstract

*Title:* Trimethylaminuria or "the fish odor syndrome": ¿under-diagnosed entity?

Trimethylaminuria or the fish odor syndrome is a metabolic disorder, probably under-diagnosed, characterized by a failure in flavinmonooxygenase enzyme. This failure provokes abnormal amount of TMA in body secretions, which can confers a body odor resembling rotting fish. The diagnosis of this entity is based on urine quantification of TMA and TMAO, although actually genetic study is directly requested. The non curative treatment is based on restricted diet of TMA precursors and short antibiotic pattern for body odor palliation.

©2016 Ediciones Mayo, S.A. All rights reserved.

## Keywords

Trimethylaminuria, fish odor, metabolic disorder, under-diagnosed

## Introducción

La trimetilaminuria (TM) (MIM 602079) es un trastorno metabólico infrecuente (1/40.000 sujetos), con herencia autosómica recesiva o adquirida, caracterizada por la alteración del sistema enzimático oxidativo microsomal hepático flavinmonooxigenasa 3 (FMO3). Dicho sistema, en sujetos sanos, transforma la trimetilamina (TMA), amina libre maloliente, en un compuesto inodoro, la trimetilamina N-óxido (TMAO)<sup>1</sup>.

Los sujetos con TM presentan una excreción excesiva de TMA en sus secreciones corporales (sudor, saliva, aliento, orina y secreciones vaginales), con la aparición de un desagradable olor corporal, similar al del pescado podrido, que se inicia en la infancia tras la introducción del pescado en la dieta; tanto el desconocimiento médico como el del propio paciente dificultan el diagnóstico precoz, retrasándolo en la mayoría de casos hasta la edad adulta<sup>2</sup>.

No existe tratamiento curativo para esta entidad, y sólo las dietas restringidas en precursores de TMA y pautas cortas de antibioterapia permiten paliar el olor corporal.

## Caso clínico

Presentamos el caso de una lactante de 9 meses que consulta por presentar, tras introducir pescado (merluza) en su dieta, un desagradable olor corporal, como «a pescado podrido».

La paciente no presentaba antecedentes de interés ni consanguinidad familiar y en la exploración sólo destacaba un llamativo olor corporal, no presente en ningún familiar.

Ante la sospecha clínica de TM, se remitió a la paciente a la unidad de metabolopatías<sup>2</sup>, donde, tras una valoración inicial, se extrajo una muestra de orina<sup>3</sup> para el análisis de TMA y TMAO mediante espectrometría. En él se confirmó una excreción aumentada de TMA y TMAO tras la ingesta de pescado, y una normalidad en la relación TMA/TMAO y el porcentaje de TMAO, lo que corroboraba la presencia de TM de variante leve, manifiesta exclusivamente tras la sobrecarga dietética de precursores de TMA o alteraciones de la flora intestinal<sup>4</sup> (tabla 1).

Para confirmar los resultados se realizó análisis del gen *FMO3* en los progenitores y caso índice, identificándose en todos los sujetos analizados la mutación c.472G>A; c.923>G, con dos polimorfismos genéticos sinténicos (p.Glu158Lys; p.Glu308Gly), que habían sido descritos previamente como causa de TM leve o transitoria<sup>3</sup>. También se confirmó que el caso índice presentaba ambos polimorfismos en homocigosis. En algunos sujetos portadores, estas variantes provocan un descenso de la oxigenación de TMA tras una sobrecarga de ésta<sup>5</sup> (tabla 2).

Tras la confirmación diagnóstica se recomendó que la paciente realizase una dieta restringida en pescado, crustáceos, guisantes y huevo, entre otros alimentos, para disminuir su olor corporal.

Se informó a los progenitores de un riesgo de recurrencia en su descendencia del 25% y que todos los descendientes de la paciente serían portadores de la enfermedad<sup>1</sup>.

TABLA 1

### Resultados del estudio bioquímico tras la ingesta de pescado\*

Variable	Valor	VN (1-14 años de edad)
TMA (mmol/mol creatinina)	25,14	0,08-1,51
TMAO (mmol/mol creatinina)	4106,65	15,40-186,90
TMA/TMAO	0,006	0,002-0,043
% TMAO	99,4	98,4-99,8

\*Creatinina de 1,6 mmol/L.  
TMA: trimetilamina; TMAO: trimetilamina-N-óxido; VN: valores normales.

TABLA 2

### Resultados del estudio genético

Parentesco	Mutaciones	
	Cambio de nucleótido	Efecto predecible en la proteína
Caso índice	(c.472G>A; c.923A>G)	(p.Glu158Lys; p.Glu308Gly)
Padre	(c.472G>A; c.923A>G)	(p.Glu158Lys; p.Glu308Gly)
Madre	(c.472G>A; c.923A>G)	(p.Glu158Lys; p.Glu308Gly)

## Discusión

La TM es un trastorno metabólico que puede presentarse de forma hereditaria, autosómica recesiva o adquirida, y es causado por la mutación del gen *FMO3*<sup>6</sup>. Estas mutaciones provocan un defecto en el sistema oxidativo hepático que metaboliza la TMA maloliente, una amina terciaria derivada de la degradación de las aminas cuaternarias de la dieta (colina, lecitina o carnitina)<sup>7</sup>, en la inodora TMAO, provocando una acumulación de TMA<sup>8</sup> (figura 1).

El gen *FMO3* es altamente polimórfico, y se han descrito al menos 40 mutaciones que se asocian a distintas actividades

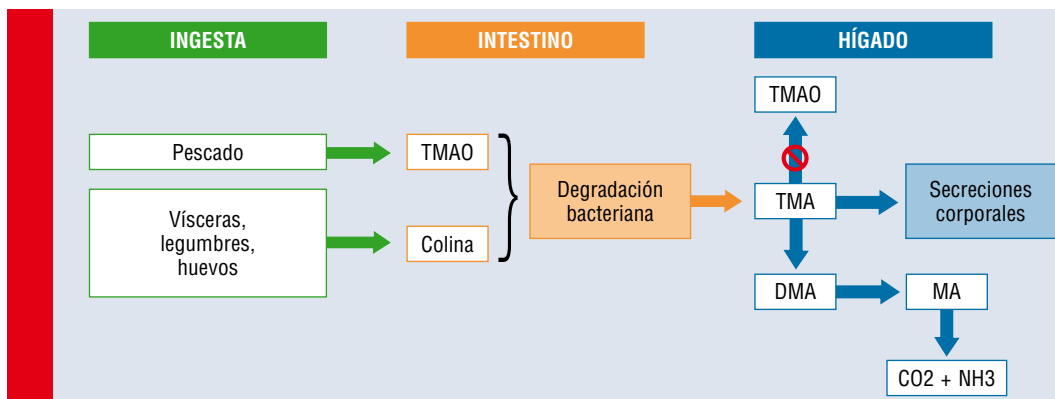


Figura 1. Metabolismo de la trimetilamina. DMA: dimetilamina; MA: metilamina; TMA: trimetilamina; TMAO: trimetilamina-N-óxido. Adaptada de Akerman et al.<sup>6</sup>

enzimáticas, lo que propicia que los sujetos afectados desarrollen la enfermedad con distinta gravedad<sup>9</sup> (tabla 3).

A diferencia de otras metabolopatías, la elevación de TMA en el organismo no parece ser tóxica, aunque no se considera una entidad benigna por los problemas psicosociales que aparecen si no se diagnostica y se trata precozmente<sup>10</sup>.

La incidencia de esta entidad se estima en torno a 1/40.000 sujetos, ya que se calcula que cerca del 1% de la población podría ser portadora de esta afección<sup>11,12</sup>.

La única sintomatología propia de la TM es la presencia de un olor corporal similar al pescado podrido, por la presencia de TMA en las secreciones corporales. Debido al olor, de modo secundario, estos pacientes pueden presentar problemas psicosociales que se inician en la escuela, donde pueden ser víctimas de burlas y sufrir depresión u otras alteraciones<sup>13</sup>.

El diagnóstico se basa en la presencia de olor, el análisis bioquímico de orina (la excreción de TMA, en forma de amina libre, es un 10% mayor respecto al total) y la confirmación mediante análisis molecular del gen *FMO3*<sup>4</sup>.

En función del porcentaje total de TMA excretado en forma de amina libre, se puede clasificar la afectación en: severa (>40%), intermedia (10-39%) o ausente (0-9%)<sup>4</sup>. Estas mediciones se realizan dos veces, de modo separado, tras una dieta normal y tras la ingesta rica en colina, evitando el periodo menstrual, debido a la TM transitoria que puede aparecer durante él<sup>4</sup>.

Existen dos tipos de sujetos afectados de TM: pacientes con un déficit de actividad de la enzima FMO3 (por factores genéticos, hormonales o ambientales), que presentan un incremento de la tasa TMA/TMAO, y pacientes con una sobrecarga de sustrato para la enzima FMO3, debido a una dieta rica en precursores de TMA o alteraciones en la flora intestinal, lo que provoca una excreción urinaria aumentada de TMA, pero, a diferencia de los anteriores, una tasa TMA/TMAO inalterada<sup>4</sup>.

Resulta difícil diferenciar, por un lado, a los pacientes sanos de los heterocigotos, para lo cual se precisa un test de sobrecarga de TMA y, por otro lado, a los pacientes afectados de formas leves de TM primaria de origen genético de los que presentan una TM transitoria (secundaria a ciertas alteraciones, como la hepatitis, la menstruación o la sobrecarga de sustrato por dietas ricas en colina), en cuyo caso es de utilidad el diagnóstico genético molecular<sup>4</sup>.

En el diagnóstico diferencial de esta entidad debemos incluir la dimetilglicinuria y otros cuadros, como la infección urinaria o el cáncer de cérvix, que incrementan la TMA en orina, pero a diferencia de la TM primaria, no alteran la relación TMA/TMAO<sup>4</sup>.

El retraso diagnóstico de esta entidad suele deberse al desconocimiento médico al respecto y a que la mayoría de pacientes son reacios a consultar. Según algunas encuestas, los pacientes tardan entre 5 y 10 años en consultar y hasta 10 años en ser diagnosticados<sup>4</sup>.

No existe tratamiento curativo para la TM, tan sólo dietas restringidas en precursores de TMA (pescado, huevo, vísceras, carnes magras, salmón, bacalao, guisantes, judías, espinacas, coles, alubias, frutos secos y productos de comida rápida, como lasaña, hamburguesas o pizza)<sup>1</sup>, pautas cortas de antibioterapia que disminuyan la producción de TMA por la flora intestinal (neomicina o metronidazol)<sup>1</sup> o desodorantes y jabones con pH 6 que mantienen la TMA secretada en forma menos volátil, lo que facilita su eliminación tras el lavado y permite paliar el olor corporal<sup>4</sup>.

Además, se debe suplementar a los pacientes con complejos vitamínicos que cubran las necesidades diarias, especialmente ácido fólico y riboflavina, ya que el déficit de colina conlleva el uso de folato en la metilación de la homocisteína a metionina y, por tanto, la depleción de los depósitos de ácido fólico<sup>14</sup>.

Actualmente se busca la modificación genética de FMO3 para conseguir una colonización intestinal de microorganismos con FMO3 humana y resolver así la alteración enzimática<sup>11</sup>.

Con este caso clínico pretendemos difundir esta entidad en la comunidad pediátrica, para facilitar un diagnóstico y un tratamiento precoces que permitan paliar los síntomas. ■

TABLA 3

**Mutaciones más frecuentes y su consecuencia**

Clasificación	ADN, cambio de nucleótido	Cambio de aminoácido
Afectación intermedia	c. (472G>A; 923A>G)	p.(Glu158Lys; Glu308Gly)
Afectación severa	c.182A>G	p.Asn61Ser
	c.458C>T	p.Pro153Leu
	c.(472G>A; 560T>C)	p.(Glu158Lys; Val187Ala)
	c.913G>T	p.Glu305.Ter

**Bibliografía**

1. Montoya Álvarez T, Díaz Guardiola P, Roldán JO, Elviro R, Wevers R, Guijarro YG. Trimetilaminuria: el síndrome de olor a pescado. *Endocrinol Nutr.* 2009; 56(6): 337-340.

2. Mazón Ramosa A, Gil-Setasa A, Berrade Zubirib S, Bandrés Echeverrib T, Webersc R, Engelkec UZJ. Trimetilaminuria o síndrome de olor a pescado. Nueva mutación génica y primer caso documentado en España. *Med Clin (Barc)*. 2003; 120(6): 219-221.
3. Koukouritaki SB, Poch MT, Cabacungan ET, Mccarver DG, Hines RN. Discovery of novel flavin-containing monooxygenase 3 (FMO3) single nucleotide polymorphisms and functional analysis of upstream haplotype variants. *Mol Pharmacol*. 2005; 68(2): 383-392.
4. Shephard EA, Treacy EP, Phillips IR. Clinical utility gene card for: trimethylaminuria. Update 2014. *Eur J Hum Genet*. 2015; 23.
5. Zschocke J, Kohlmüller D, Quak E, Meissner T, Hoffmann GF, Mayatepek E. Mild trimethylaminuria caused by common variants in FMO3 gene. *Lancet*. 1999; 354: 834-835.
6. Akerman BR, Lemass H, Chow LM, Lambert DM, Greenberg C, Bibeau C. Trimethylaminuria is caused by mutations of the FMO3 gene in a North American cohort. *Mol Genet Metab*. 1999; 68: 24-31.
7. Mayatepek E, Kohlmüller D. Transient trimethylaminuria in childhood. *Acta Paediatr*. 1998; 87: 1.205-1.207.
8. Romero García A, Bermejo Pastora M, Benito Alonso E, Barros Angueiraby F. Trimetilaminuria primaria o síndrome del olor a pescado: diagnóstico precoz desde atención primaria. *An Pediatr*. 2013; 78(4): 272-274.
9. Hernández D, Addou S, Lee D, Orengo C, Shephard EA. Trimethylaminuria and a human FMO3 mutation database. *Hum Mutat*. 2003; 22: 209-213.
10. Valerie W. The fish odour syndrome. *BMJ*. 1993; 307: 639-640.
11. Mitchell SC. Trimethylaminuria: the fish malodor syndrome. *Drug Metab Dispos*. 2001; 29: 517-521.
12. Al-Waiz M, Ayesh R, Mitchell SC, Idle JR. Trimethylaminuria: the detection of carriers using a trimethylamine load test. *J Inherit Metab Dis*. 1989; 12: 80-85.
13. Doocey C, Poplawski NK, Johnson FJ. Trimethylaminuria: the answer to a fishy question. *J Paediatr Child Health*. 2002; 36.
14. Kim Y, Miller JW, Costa K, Nadeãoe M, Smith D, Selhãoe BJ, et al. Severe folate deficiency causes secondary depletion of choline and phosphocholine in rat liver. *J Nutr*. 1994; 124: 2.197-2.203.

Coordinación:

**Dra. María José Galiano Segovia**

Pediatra. Centro de Salud María Montessori. Leganés (Madrid)

Acta Pediatr Esp. 2016; 74(11): e258-e259

## Milk and dairy products: good or bad for human health? An assessment of the totality of scientific evidence

Thorning TK, Raben A, Tholstrup T, Soedemah-Muthu SS, Givens I, Astrup A.

Food Nutr Res. 2016; 60: 32.527.



Mucho se ha comentado sobre los efectos del consumo de leche y derivados lácteos sobre la salud. En la mayoría de ocasiones se manejan fuentes inconsistentes o poco contrastadas. Y en la práctica se ha traducido en un descenso en el consumo de estos productos y su sustitución, en muchas ocasiones, por bebidas vegetales.

El trabajo comentado tiene como objetivo valorar la evidencia científica, fundamentalmente en metaanálisis de estudios observacionales y ensayos clínicos, sobre la ingesta de lácteos y el riesgo de padecer obesidad, diabetes mellitus tipo 2 (DM2), enfermedad cardiovascular, cáncer y mortalidad por todas las causas.

Los autores revisan el estado de la ciencia en relación con cada una de las enfermedades citadas, y establecen las siguientes conclusiones:

1. Una dieta rica en lácteos reduce el riesgo de obesidad infantil y mejora la composición corporal en los adultos. Parece disminuir el riesgo de padecer DM2, en especial los lácteos fermentados. También ayuda al control del peso cuando se siguen dietas restrictivas.
2. El consumo de 200-300 mL/día de productos lácteos no aumenta el riesgo de padecer una enfermedad cardiovascular. Específicamente, existe una asociación inversa con la hipertensión arterial y el riesgo de accidente cerebrovascular.
3. La ingestión de leche y derivados lácteos tiene un efecto positivo sobre la salud ósea durante la infancia y la adolescencia, pero sólo una eficacia limitada en la edad adulta y en el riesgo de fractura en la ancianidad.
4. De acuerdo con los estudios más recientes, el consumo de lácteos probablemente tenga un efecto protector frente al cáncer colorrectal, el cáncer de vejiga, el cáncer gástrico y el cáncer de mama. No parece estar asociado a una mayor incidencia de cáncer de páncreas, de pulmón o de ovario, y su relación con el cáncer de próstata es poco consistente.

5. No se ha demostrado ninguna asociación entre el consumo de leche y derivados lácteos y la mortalidad por todas las causas.

Es curioso que la carga de la prueba se haya pedido a los alimentos que forman parte de la dieta europea desde hace miles de años y ninguna sobre los productos que los sustituyen (bebidas de soja, almendra o avena). Es más, existe una gran preocupación por la sustitución de los lácteos por estos productos, especialmente en los niños.

Los autores concluyen que los datos científicos apoyan que el consumo de leche y otros lácteos contribuye a cubrir los requerimientos nutricionales y puede proteger frente a las enfermedades no transmisibles más prevalentes, con muy pocos efectos adversos. ■■■

### Lo que aporta este trabajo:

El ruido que rodea el consumo de algunos alimentos hace que, a veces, «el árbol no nos deje ver el bosque». Sin una explicación científica clara, en los medios de comunicación y la literatura científica gris se ha levantado una verdadera campaña contra el consumo de leche y otros derivados lácteos. Muchas veces detrás sólo hay humo. Esta revisión pretende recoger de una forma narrativa, fácil de seguir, las conclusiones que los datos científicos publicados permiten obtener respecto al consumo de leche y sus derivados.

Llama también la atención sobre la liviandad de su sustitución por bebidas vegetales, muchas de ellas ajenas a nuestra cultura y tradición gastronómica. Cuando menos, habría que exigirles resultados similares a los productos lácteos.

**J.M. Moreno-Villares**

Servicio de Pediatría. Hospital Universitario «12 de Octubre». Madrid

# The ins and outs of managing avoidance diets for food allergies

Shaker M, Venter C.

Curr Opin Pediatr. 2016; 28: 567-572.



En esta ocasión la puesta al día de esta buena revista de actualizaciones en pediatría se centra en las alergias alimentarias, y nunca más oportunamente, pues éstas constituyen un problema creciente en todo el mundo (hasta el 10% de los niños las presentan según algunos de los informes recientes).

Junto a la bien tipificada alergia mediada por IgE, en la última década se ha avanzado en el conocimiento y la detección de alergia a alimentos no mediada por IgE (son buenos ejemplos de ella el síndrome de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias, la enteropatía inducida por alimentos, la proctocolitis o la esofagitis eosinofílica). Ya sea uno u otro tipo, conllevan el requerimiento de una dieta restrictiva.

Cuando la restricción abarca varios grupos de alimentos, puede verse comprometido el crecimiento o la ingesta de determinados nutrientes, como el calcio y la vitamina D. Cuanto mayor es el número de alimentos prohibidos, mayor es el riesgo de que se presenten deficiencias nutricionales, de los que en este artículo se comentan algunos casos paradigmáticos (deficiencia de yodo, déficit de ácidos grasos esenciales, xerofthalmia por deficiencia de vitamina A o raquitismo por déficit de vitamina D).

En el seguimiento de los pacientes con alergias alimentarias es preciso un abordaje multidisciplinario. Deben recibir información y consejo sobre los alimentos que hay que evitar, dónde pueden estar presentes y la interpretación del etiquetado, así como sobre las alternativas para alcanzar los requerimientos o cuándo y qué tipo de suplementos se pueden utilizar. Las fami-

lias de estos niños deben conocer también los planes de provocación/introducción de los alimentos prohibidos. Se revisa también la recomendación sobre la vacuna de la gripe en niños con alergia al huevo, y se recomienda el uso de la vacuna intranasal o las vacunas inactivadas no basadas en cultivos. No hay ninguna contraindicación para usar la vacuna triple vírica.

Los autores revisan también el estado actual de la inmunoterapia oral de desensibilización y otras alternativas, como la inmunización epicutánea. Finalmente, hacen una reflexión sobre los resultados de estudios recientes (LEAP, con introducción muy precoz en la dieta de alimentos potencialmente alérgicos), que obligarán en un futuro próximo a la actualización de las guías de introducción de la alimentación complementaria. ■

## Lo que aporta este trabajo:

Los pediatras se enfrentan cada día a más casos y nuevas formas de presentación de la alergia alimentaria. Surgen nuevos métodos diagnósticos, alternativas de tratamiento y medidas de prevención. En la práctica, una alergia alimentaria cambia la vida diaria del niño y su familia. El profesional encargado de su atención debe anticiparse a los posibles problemas y buscar el apoyo de servicios de referencia para los casos más complejos. ¡Ah!, y habrá que estar atentos a las nuevas recomendaciones sobre el momento y la forma de introducir los alimentos en la dieta del lactante.

**M.J. Galiano Segovia**

## Hace 50 años «Acta Pediátrica Española» publicaba...

### *AÑO XXIV ACTA PEDIÁTRICA ESPAÑOLA NÚM. 283*

### **SUMARIO DEL NÚMERO DE DICIEMBRE DE 1966**

#### **FIGURA DE LA PEDIATRÍA**

*El doctor Luciano de la Villa*

#### **ARTÍCULOS ORIGINALES**

##### *Trabajos doctrinales y casos clínicos*

Problemas médico-escolares de los niños superdotados, por el doctor F. Oliver Cobeña

La higiene escolar en el medio rural, por el doctor Adolfo Serigó-Segarra

Problemas médico-sociales de la adolescencia, por el doctor Tena-Núñez

Las anorexias infantiles, por el doctor A. Montero-Rodríguez

Síndrome urémico-hemolítico, artículo reproducido del profesor Felipe de Elizalde

Hace 50 años, *Acta Pediátrica Española* publicó, en el número de diciembre de 1966, diversos trabajos doctrinales y casos clínicos, y un artículo reproducido que trataremos a continuación.

La figura de la pediatría de ese mes estuvo dedicada al Dr. Luciano de la Villa.

El primer artículo original se debió al Dr. F. Oliver Cobeña, inspector jefe de la Inspección Médico-Escolar del Estado de Madrid, sobre «Problemas médico-escolares de los niños superdotados». El segundo trabajo, del Dr. A. Serigó-Segarra, se refirió a «La higiene escolar en el medio rural». El Dr. Tena-Núñez se extendió en un amplio trabajo sobre los «Problemas médico-sociales de la adolescencia». Para finalizar este número, el Dr. A. Montero-Rodríguez explicó su experiencia sobre «Las anorexias infantiles». El artículo reproducido del Prof. Felipe de Elizalde estuvo dedicado al «Síndrome urémico-hemolítico».

En el primer trabajo, «Problemas médico-escolares de los niños superdotados», el Dr. Cobeña afirmaba que suele aceptarse por gran número de personas sensatas que el hombre de talento, el hombre que, además de inteligente, está dotado de sentido creador, encuentra siempre el camino del éxito individual y social.

Lo curioso de esta especie de inapelable sentencia, que en la mayoría de los casos se nutre de observaciones incompletas y demasiado optimistas, es la seguridad con que se consideran inseparables el talento y una meta tan alta como es el verdadero éxito en la vida.

De lo relativo a esta creencia basta con recordar los numerosos casos de hombres inteligentes, y hasta excepcionales, que por causas complejas nunca llegaron a la meta que es ló-

gico esperar cuando la personalidad está enriquecida de sobresalientes cualidades; o sea, otra realidad, más conmovedora si cabe, del éxito, del triunfo tardío que sus aspirantes legítimos no alcanzaron a conocer en el curso de toda una vida.

Actualmente, estas afirmaciones no se prodigan, afirma el Dr. Cobeña, con la reiteración de antaño. Es como si se tuviera una percepción más fina y completa de los profundos y rápidos cambios, y de las influencias, no todas ventajosas, que la civilización nos impone. El mundo de ahora es cada vez más complicado, exigente y, en muchos aspectos, más difícil que en tiempos no muy alejados de nosotros (1966). Aumenta, como dice un investigador notable, el Dr. J.M.R. Delgado, la presión de la mente de especie; o, en otras palabras, una larga serie de condicionamientos que mermen la originalidad, la singularidad del individuo. Nuestro ambiente vital está saturado de fuertes tendencias que moldean con mayor rigidez el pensamiento. No pocas de estas presiones se manifiestan además en desacuerdos con los ritmos de nuestra fisiología.

El Dr. Cobeña continúa este trabajo hablando sobre el tamiz más general para la selección de los niños superdotados y, posteriormente, trata la selección afinada de los superdotados y la inadaptación escolar del niño superdotado.

Termina el trabajo interrogándose sobre la necesidad de clases o centros de superdotados. Y como conclusiones indica los siguientes puntos:

- Es muy importante intensificar con carácter más general el diagnóstico de los niños superdotados, cuya primera selección, *grosso modo*, lleva a cabo por lo común el maestro en las escuelas primarias del Estado. El número de niños superdotados es, con toda seguridad, mayor del que aproximadamente puede calcularse por esta forma de selección.

- Es necesario sistematizar mejor la comprobación objetiva de la inteligencia infantil destacada, en centros especializados o por médicos y psicólogos escolares en el medio escolar corriente.
- La medida de la inteligencia debería completarse de una manera también más general por el estudio de las aptitudes de los niños y, en ciertos casos, por una investigación muy atenta de su sentido creador.
- De cuanto antecede se deduce la alta conveniencia de ajustar la educación de los niños superdotados en clases especiales o de estudio mayor, adecuadamente graduadas.
- De este postulado se desprende la necesidad de incrementar la preparación de los maestros y profesores para ambos tipos de pedagogía especializada.
- La elección profesional del superdotado exige medios orientadores particulares más completos y adaptados a la diversidad de problemas que nos plantea.
- En todos los países cultos se refuerzan actualmente varias formas de propaganda, de acuerdo con sus finalidades específicas. Se trata, en suma, de un consejo profundamente generoso y digno de ser meditado por los familiares de los jóvenes y por ellos mismos.

El segundo trabajo, del Dr. Serigó-Segarra, de Madrid, estuvo dedicado a la higiene escolar en el medio rural, e insistía en la importancia de iniciar un programa de sanidad escolar, de forma muy especial en las áreas rurales.

Los problemas que surgen en estas zonas para desarrollar una eficaz labor médico-escolar son de índole fundamental:

- La dispersión de la población.
- El nivel de subdesarrollo de la misma, más acusado en general que en las áreas urbanas, influye en las posibilidades económicas y educativas de las familias rurales.
- La menor concentración de servicios sociales y sanitarios.
- La carencia de personal especializado, tanto médicos como auxiliares sanitarios, o pedagogos especializados.

Según el censo de 1960, habitaban en los municipios de menos de 5.000 habitantes más de 7 millones de españoles, de los que casi 1.200.000 eran niños de 5-14 años de edad.

El autor continúa hablando de unos puntos que, en mi opinión, los pediatras actuales nos deberíamos plantear:

- Planificación:
  - Conocimiento de la situación.
  - Medios con que se cuenta.
  - Desarrollo del programa.
  - Control del programa.
- Inadaptación escolar:
  - Trastornos y variaciones en el rendimiento escolar.
  - Trastornos de la conducta y de las relaciones sociales con los otros compañeros.
  - Trastornos del estado de salud física o psíquica del escolar, referidos a la alimentación, el sueño, el deporte y las distracciones, los trayectos, la distancia entre la casa familiar y la escuela, que en el medio rural a veces es mucha, y la fatiga del escolar.

- Causas intelectuales, como la dislexia o las dificultades para la aritmética.
- Causas emocionales, fundamentalmente la estabilidad del medio familiar (simplemente como la manifestación del desinterés por la clase, no aceptando la disciplina de la clase ni de su familia).
- Causas pedagógicas, como la irregularidad en la asistencia a clase o la falta de asiduidad.

Por estas causas, el pedagogo debe pedir ayuda y colaboración al médico escolar y la familia.

El tercer trabajo, del Dr. Tena-Núñez, de Madrid, trataba sobre los problemas médico-sociales de la adolescencia. En él se comienza afirmando que cuando existe un problema, o nos planteamos un problema ante algo, es porque psicológicamente hemos pensado antes que debemos dar una solución, o tomar una decisión ante un hecho, con suficiente enjundia para plantearnos el problema e intentar llegar a la mejor solución. Para ello, hemos de pensar, hablando médicamente, de su etiología, sintomatología y tratamiento que, en definitiva, es la solución del problema planteado, sin olvidar, como es lógico, los otros dos apartados: la etiología, o nacimiento del problema, y el diagnóstico, es decir, si se trata o no de un verdadero problema.

En cuanto a la etiología de la adolescencia, el autor afirma que a esta etapa de la vida se llega por un hecho natural y fisiológico, por algo inesperado, por un imperativo del ser. Desde que se nace, transcurren una serie de periodos o de etapas inexorables por las que han pasado, o hemos pasado, y pasarán todos los seres humanos.

Después de explicar la etiología de la adolescencia por el ser único, el autor desarrolla la sintomatología, que es clara y terminante. Para el adolescente van apareciendo como si de dentro de él naciesen unos impulsos nuevos ante los que reacciona de formas distintas, y percibe el mundo que le rodea como algo nuevo y no vivido.

Se observa cómo el sexo contrario ya no es sólo una compañera o compañero de juego y, sin saberlo siquiera, le ve como algo deseado o atractivo.

El Dr. Tena-Núñez va pormenorizando el desarrollo sexual, tanto físico como emocional, en cada uno de los dos sexos, igual que las alteraciones endocrinológicas.

En resumen, las conclusiones a las que llega el autor son las siguientes:

- Hay que hacer un estudio psíquico y somático de todos los individuos en edad de adolescencia.
- Se debe llevar a cabo una separación total y absoluta de los enfermos psíquicos o somáticos.
- Se debe realizar un tratamiento especial para los adolescentes psicópatas o neuróticos.
- Hay que tratar de integrar a los individuos con personalidades anormales dentro de la colectividad estudiantil, dándoles un trato diferente.



El cuarto trabajo, del Dr. A. Montero-Rodríguez, trata sobre las anorexias infantiles.

Después de explicar su experiencia, el autor concluye que, tras utilizar antianoréxicos anabólicos en un grupo de 156 niños, agrupados por diferentes patologías anoréxicas, éstas fueron fundamentalmente postinfecciosas, además de anorexias por neuropatías, por inmadurez, anorexia del hijo único, etc., e indica brevemente sus resultados.

Por último, el artículo reproducido corresponde a la conferencia del Prof. Felipe de Elizalde sobre el síndrome urémico-hemolítico, aunque por la gran extensión de este número de diciembre no voy a resumir.

Según afirmaba Victor Hugo en *Los miserables*, «la verdad es un alimento, como el trigo». Ojalá que estos artículos de «Hace 50 años...» sean un alimento intelectual para los pediatras actuales. ■

- Aguiar García C, 176  
 Alados-Arboledas FJ, 253  
 Alarcón Alacio MT, 154, e239  
 Alba Romero C, 45  
 Alcaina Lorente A, 246  
 Alcalá Minagorre PJ, 16  
 Alcaraz-Saura M, e251  
 Alegría I, 22  
 Aleixandre-Benavent R, 35, 64, 107, 133, 166, e159, 197, 231, 266  
 Alejo-González MP, 50  
 Alija Merillas M, e7  
 Alonso E, 83  
 Alonso Álvarez MA, 189  
 Alonso-Arroyo A, 133  
 Álvarez García N, 172  
 Álvarez Zallo N, e37  
 Álvarez-Muñoz V, e48  
 Andueza Sola J, e37  
 Arias Llorente RP, 261  
 Arias Sánchez MI, e137  
 Arluziaga Gondat M, e186  
 Arriaga-Rivera J, 50  
 Arriola Pereda G, e7  
 Atienza Cuevas L, e1  
 Atín-Arratibel MA, 218  
 Avilés-Martínez KI, e125  
 Badillo Navarro K, 22  
 Bahillo Curieses P, e167  
 Baldellou A, 4  
 Ballester Herrera MJ, e137  
 Ballester-Pérez R, 218  
 Ballesteros García M, 154, e239  
 Barnes-Marañón S, e48  
 Barroso Flores D, e204  
 Bayón Calvo P, e63  
 Beisti Ortego A, e214  
 Béjar Sánchez R, e13, e55  
 Beneit-Montesinos JV, 218  
 Berbegal L, e16  
 Betlloch I, e16  
 Betrián Blasco P, 93  
 Blan Iribarren P, 176  
 Blanca García JA, e55, 160  
 Blanco-Kelly F, e29  
 Bosch Muñoz J, 118  
 Bragagnini Rodríguez P, 172  
 Brasy J, 83  
 Brun Sánchez M, e37  
 Bustos Lozano G, e149  
 Calduch-Losa Á, 166, e159  
 Canteras Jordana M, 246  
 Cañabate F, 83  
 Carrasco Almazor J, e110  
 Carrascosa Romero MC, e119  
 Carrera M, e243  
 Carrera García L, 261  
 Carreras-Blesa C, 93  
 Carrillo Arroyo I, 45  
 Carro Rodríguez MÁ, 68  
 Castellar MA, 158, e254  
 Castillo Serrano A, e119  
 Cazorla-Granados O, e82  
 Chulián Cruz R, e119  
 Climent Grana E, 16  
 Codoñer P, 83  
 Comité Directivo del Día Mundial del Riñón, 77  
 Congost Marín S, e110  
 Cortés Lillo O, 246  
 Cortés Mora P, 127, 160  
 Cortiñas Villazón L, 149  
 Costa Romero M, 261  
 Criado Muriel C, e90  
 Dalmau Serra J, 4, 143, 101, 189  
 de Hoyos López MC, e72  
 de la Cruz-Moreno J, 253  
 de la Morena Campillo A, e222  
 de la Parte Cancho M, 236  
 de León FJ, e16  
 de Pedro del Valle S, e90  
 de Vera McMullan P, e97  
 Delgado Duatis G, e13, e55  
 Delgado Muñoz MD, 45  
 Díaz López L, e186  
 Díaz Méndez C, 29  
 Díaz Rielo S, e189  
 Diego Gayte P, e189  
 Dolz Zaera I, e175  
 Echenique Lara D, e222  
 Escartín Villacampa R, 172  
 Escobar-Cedillo ME, 50  
 Escudero C, 83  
 Espín B, 83  
 Eunide Gourdet M, e137  
 Expósito-Montes JF, 253  
 Fernández L, e243  
 Fernández Atuán R, 172  
 Fernández García L, e48  
 Fernández Luis S, e90  
 Fernández Pérez M, 149  
 Ferreras-Antolín L, 176  
 Flores Antón B, e149  
 Font-Julían CI, 266  
 Fressange-Mazda C, 83  
 Fuertes Rodrigo C, e214  
 Fuster-Soler JL, e251  
 Galán Arévalo S, 68, 236  
 Galbis Soto S, e167  
 Galera Martínez R, 57  
 Galera Sánchez MD, 246  
 Galiano Segovia MJ, e19, e66, 141, e131, 202, 225, 240, e229, e180, e258  
 Gallego Gómez P, 236  
 García C, e243  
 García Alonso MM, e63  
 García-Armenta MB, e125  
 García Blanco L, e37  
 García Gabarra A, 101  
 García-Lax A, e251  
 García Peris M, e102  
 García Vao-Bel C, e239  
 Gil Agramonte M, e233  
 Giralt Muiña P, e137  
 Girón Benitez Ó, e13  
 Gómez Fraile A, 45  
 Gómez Gosálvez F, e204  
 González de Dios J, 35, 64, e21, 107, 133, 166, 197, 231, 266, e159, e204  
 González Gallardo M, 68, 236  
 González García LG, 261  
 González Guerrero M, e48  
 González Hernando C, e63  
 González Mesa E, e82  
 González Ruiz Y, 172  
 Gonzalo-Penela C, 231  
 Gonzalvo Rodríguez C, 149  
 Gramage Tormo J, e222  
 Grasa Lozano CD, e239  
 Grupo de trabajo JUNGLO, 83  
 Guerra Gutiérrez F, 236  
 Guijarro Casas E, 93  
 Gutiérrez Díaz A, e233  
 Guzmán Pina S, 246  
 Hernández Martín D, 68  
 Hernández Milán B, 183  
 Hernández-Valadez N, 50  
 Hidalgo Gordo JI, e189  
 Ibáñez P, 83  
 Ibáñez Criado M, e21  
 Ibáñez Fernández A, 261  
 Iglesias C, 158, e254  
 Iglesias Carbajo AI, 149  
 Ingelfinger JR, 77  
 Jiménez G, e97  
 Jiménez López I, 154  
 Jiménez Molina L, e97  
 Jiménez Rodríguez TW, 209  
 Kalantar-Zadeh K, 77  
 Lafuente-Sanchis A, e195  
 Lalaguna Mallada P, e110  
 Lama More RA, 57  
 Lara Cárdenas DC, e48  
 Lara-Villoslada F, 83  
 Le Ruyet P, 83  
 León Martín A, e137  
 Llorente Cereza MT, e214  
 Loeda Ozores C, e204  
 López Ávila J, e90  
 López Martí L, e233  
 López Pisón J, e175  
 López Rubio E, e97  
 Lorda-Sánchez I, e29  
 Lucas Domínguez R, 35, 64  
 Machín García SA, e233  
 Maldonado J, 83  
 Mantecón Fernández L, 261  
 Manzano Infante MJ, e97  
 Maqueda Castellote E, 22  
 Marín M, e243  
 Marfil Godoy L, 118  
 Martí Carrera E, 45  
 Martí Gil A, 209  
 Martín-Casas P, 218  
 Martínez-Alonso M, 118  
 Martínez del Villar M, 93  
 Martínez-Miravete MT, e16  
 Martínez-Padilla MC, 253  
 Martínez Paneque A, e233  
 Martínez-Pardo L, 253  
 Martínez Redondo I, e175

- Martínez Rodríguez M, e102  
 Martínez Sopena MJ, e167  
 Martínez Suárez V, 189  
 Martín-Tamayo Blázquez MP, e119  
 Matías del Pozo V, e167  
 Mayordomo Morales I, e1  
 Mediano P, e243  
 Melendo Pérez S, 93  
 Menéndez García M, e37  
 Menéndez Veitía A, e233  
 Meneses-Monroy A, 218  
 Meseguer Pascual P, e102  
 Miha I, e189  
 Millán-Bueno MP, 253  
 Millán Jiménez A, e97  
 Miranda-Duarte A, 50  
 Mira-Perceval Juan G, 16  
 Mohedas Tamayo AI, 154  
 Molnar A, e48  
 Mombiedro Arizmendi MC, e167  
 Montalvo Ávalos C, e48  
 Montañón-Dorado CJ, e125  
 Mora Sitjà M, 236  
 Moráis López AB, 57, 127, 160  
 Moreno de Marcos N, e214  
 Moreno Villares JM, e19, 70, 83, 141, 143, 225, e131, e180, 202, 240, e229, e258  
 Moya I, e254  
 Mugerza Vellibre R, e13  
 Muñoz Archidona C, 236  
 Nafría Prada CV, e7  
 Navarro-Molina C, 107  
 Nevot S, 83  
 Núñez Cuadros E, 176  
 Núñez-Ramos R, e7  
 Odriozola Grijalba M, e110  
 Onsurbe Ramírez I, e119  
 Ontalba-Ruipérez JA, 133, 197  
 Ortiz M, e195  
 Ortiz NV, e29  
 Oviedo-Gutiérrez M, e48  
 Palomo Atance E, e137  
 Pangua Gómez M, e7  
 Pascual Bartolomé E, e7  
 Pascual Díez L, e186  
 Pavía Lafuente M, e186  
 Paz Payá YE, 124  
 Penela Vélez de Guevara MT, e239  
 Peña Segura JL, e175  
 Perales Martínez JI, e110  
 Peralta Ibáñez ML, 70  
 Pérez Aragón C, e1  
 Pérez Fernández C, e239  
 Pérez García B, e102  
 Pérez López R, e21  
 Pi G, e195  
 Piñeiro Pérez R, 68, 236  
 Plana Fernández M, e110  
 Plaza AM, 83  
 Prieto Martínez S, 154  
 Prieto Tato L, 22  
 Puente-Campano Fernández LE, e186  
 Quintás Viqueira A, 183  
 Quirós Espigares N, e1  
 Recio Pascual V, e189  
 Redondo Sedano J, 45  
 Rellán Rodríguez S, e167  
 Rius Peris JM, e142  
 Rivas Juesas C, e142  
 Rivera Cuello M, 176  
 Rivero de la Rosa MC, 127  
 Rocamora Romero V, e222  
 Rodríguez JM, e243  
 Rodríguez Campos C, 22  
 Rodríguez de Alba M, e29  
 Rodríguez González L, e226  
 Rodríguez-Herrera A, 83  
 Rodríguez-Vigil C, e175  
 Rubio Santiago J, e1  
 Ruiz J, e204  
 Ruiz Chércoles E, e66  
 Ruiz de Apodaca RF, 16  
 Ruiz Goikoetxea M, e37  
 Ruiz Labarga C, e63  
 Sánchez S, 83  
 Sánchez Marco SB, e175  
 Sánchez-Soler MJ, e251  
 Sánchez-Villares Lorenzo C, e90  
 Sánchez Zaplana H, e204  
 Sanjurjo P, 4  
 Santana Díaz L, 50  
 Santiago-Gutiérrez C, 253  
 Sanz Almazán M, e63  
 Schaefer F, 77  
 Sendagorta A, 22  
 Serrano-Cobos J, 166, 197, 231, 266, e159  
 Serrano Mirabal J, e233  
 Sevilla Ramos P, e7  
 Siles Hinojosa A, 172  
 Solar A, 83  
 Solé Mir E, 118  
 Soler Francés MV, 183  
 Solís Sánchez G, 261  
 Solsona Gadea M, 22  
 Soriano-Guillén L, e29  
 Suárez Rodríguez M, 261  
 Svarch E, e233  
 Torres Montori A, 124  
 Torres Soto E, e214  
 Trujillano Cabello JJ, 118  
 Trujillo-Tiebas MJ, e29  
 Ugarte M, e254  
 Urán Moreno M, e222  
 Valera F, e254  
 Vara Callau M, e110  
 Vázquez Fernández ME, e63  
 Vázquez Olaiz MC, e186  
 Vega Gutiérrez J, 124  
 Vega Gutiérrez MI, 124  
 Vega Mata N, e48  
 Vera Sáez Benito MC, e175  
 Vereas Martínez A, e189  
 Vicente-Calderón C, e251  
 Vidal-Infer A, 35, 64, 107  
 Villa Elízaga I, e21, e44, e68, e106, e133, e182, e200, e217, e231, e260  
 Villamañán Montero A, e175  
 Villanueva Jeremías A, e226  
 Zafra Anta M, 154, e239  
 Zozaya Álvarez E, e214  
 Zúñiga Á, e195

ACTA PEDIÁTRICA ESPAÑOLA quiere expresar su agradecimiento a todos los doctores que han contribuido, con sus críticas constructivas, a elevar el nivel científico de los trabajos enviados a la revista durante el año 2016:

F.J. Alados Arboledas	J. Elías Pollina	M. Juste Ruiz	M. Muñoz Calvo	A. Sánchez Andrés
J. Antón-Pacheco	I. Escobar Rodríguez	R. Leis Trabazo	E. Narbona López	J.I. Sánchez Díaz
G. Ares Mateos	J.C. Espín Jaime	O. Manrique Moral	R. Núñez Ramos	T. Sáinz Costa
J. Argemí Renom	M. Espino Hernández	C. Luna Paredes	M. Oltra Benavent	M. Salom Taverner
A. Bautista Casanovas	M. Fernández Fernández	A. Marco Macián	P. Ortega López	M. Santos Sebastián
S. Belda Hofheinz	J. Figueras Aloy	M.Á. Marín Gabriel	C. Pallás Alonso	R. Simón de las Heras
M.T. Benítez Robredo	C. Garrido Colino	L. Maroñas Jiménez	D. Peláez Mata	C. Suárez Arrabal
A. Camacho Salas	M. Germán Díaz	V. Martínez Suárez	L. Peña Quintana	A. Tagarro García
J. Campistol Planas	A. Gómez Fraile	A. Martínez Gimeno	A. Pereda Pérez	P. Tejada Palacios
I. Carabaño Aguado	P. Gomis Muñoz	A. Méndez Echevarría	S. Pérez Tarazona	M. Tomás Vila
J. Dalmau Serra	L.I. González Granado	E. Monteagudo Montesinos	G. Pin Arboledas	M. Valdivielso Ramos
J. de las Heras Montero	M.I. González Fernández	E. Moreno Gómez	R. Piñeiro Pérez	V. Varea Calderón
M. Díaz Gómez	J. González de Dios	F. Moreno Macián	B. Polo Miquel	I. Vitoria Miñana
E. Donat Aliaga	A. González-Posada	F. Moreno Palomares	J. Prat Bartomeu	B. Zamora Crespo
T. Durà Travé	M.Á. Granados Ruiz	J.M. Moreno-Villares	L.M. Prieto Tato	
F. Echávarri Olavarría	M. Jiménez Busselo	A. Moriano Gutiérrez	E. Román Riechmann	