

BOLETIN

Sociedad de Pediatría de ARAGÓN, LA RIOJA Y SORIA

septiembre diciembre 2004

volumen 34

número 3

SUMARIO

ARTÍCULOS ESPECIALES

Células madre: de dónde vienen, para qué sirven y a dónde van

E. Roche Collado

Flavonoides: compuestos bioactivos de los alimentos

A. Sarría Chueca

ARTÍCULO ORIGINAL

Epidemiología y clínica de la intoxicación por monóxido de carbono en la infancia y adolescencia

J. Fleta Zaragoza, E. Lucas Sáez, C. Fons Estupiñá, A. Ferrer Dufol, J.L. Olivares López

CARTAS AL DIRECTOR

A propósito del TDAH. Problemas de «lateralidad» y tratamientos de problemas de aprendizaje sin evidencia científica

J. López Pisón, M.C. García Jiménez, J. Mengual Gil

SESIONES DE LA SOCIEDAD

Borreliosis. Enfermedad de Lyme

S. Torres, M. Duplá, M.C. García

Malformación pulmonar

V. Jiménez, R. Pérez, J. Remírez, A. Sáinz, A. Marco, J.L. Peña

Plan de mejora de atención al niño asmático en Atención Primaria. Resultados de un año de implantación

I. Moneo, A.L. Garín, T. Bartres, M. Guallart, D. Forés, E. Lambán, M.P. Marín

Síndrome de Gilbert

M.T. Urgel, J. Pons, E. Lucas, A. Lázaro, J. Fleta, J.L. Olivares

El pediatra de Atención Primaria en el TDAH. Planteamiento tras un estudio de población

M.C. García, J. López, M.M. Blasco

Pubertad detenida. A propósito de un caso

A. García, S. Miralbés, M. Dieste, J.I. Labarta, E. Mayayo, J.L. Peña, A. Ferrández

Miofibromatosis múltiple congénita.

A propósito de un caso

M.C. Fons, P. Arnauda, G. Rodríguez, M.P. Samper, M.P. Ventura, J.M. Pérez





BOLETIN

Sociedad de Pediatría de ARAGÓN, LA RIOJA Y SORIA

Revista de Formación Continuada
de Pediatría bajo el patrocinio del



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

Con la colaboración de



Edita:

**Sociedad de Pediatría
de Aragón, La Rioja y Soria**

Paseo de Ruiseñores, 2
50006 Zaragoza

Dep. legal:

M. 21. 402-1970

I.S.S.N.:

1.696-358-X

Imprime:

TIPOLINEA, S.A.

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

Publicación cuatrimestral
(3 números al año)

Fundador:

Luis Boné Sandoval

Dirección:

Gerardo Rodríguez Martínez

Secretaria de redacción:

Pilar Samper Villagrasa
Santa Teresa de Jesús, 21, 3.º
50006 Zaragoza

Sociedad de Pediatría de Aragón, La Rioja y Soria

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

Junta directiva:

Presidente:

Ángel Ferrández Longás

Vicepresidente 1.º:

Juan Elías Pollina

Vicepresidente 2.º:

Nuria García Sánchez

Secretario General:

José Antonio Castillo Laita

Secretario de Actas:

Fernando Guirado Jiménez

Tesorero:

Manuel Ruiz-Echarri Zalaya

Bibliotecario

y Director del Boletín:

Gerardo Rodríguez Martínez

Vocal por Huesca:

Jorge Fuertes Fernández-Espinar

Vocal por La Rioja:

Jesús Felipe González

Vocal por Soria:

José Miguel Galparsoro Arrate

Vocal por Teruel:

Enrique Berdún Chéliz

Vocal por Zaragoza:

Máximo Pérez Gascón

Vocal de Pediatría

Extrahospitalaria:

José Mengual Gil

Consejo de redacción:

Director:

G. Rodríguez Martínez

Secretaria de Redacción:

Pilar Samper Villagrasa

Consejo de Redacción:

L. Alonso Tomás

C. Baselga Asensio

F. Cucalón Manzanos

F. De Juan Martín

J. Fleta Zaragozano

M.V. Labay y Matías

A. Lacasa Arregui

A. Lázaro Almarza

C. Loris Pablo

J.L. Olivares López

I. Pastor Mourón

V. Pérez-Chóliz

L. Ros Mar

F. Valle Sánchez

Presidentes de honor:

A. Martínez Martínez

E. Casado de Frías

L. Boné Sandoval

L. Ros Lavín

J. M.ª Mengual Mur

M. A. Soláns Castro

A. Sarría Chueca

A. Baldellou Vázquez

M. Bueno Sánchez

M. Adán Pérez

REVISTA INCLUIDA EN EL ÍNDICE MÉDICO ESPAÑOL

septiembre
diciembre
2004
volumen 34
número 3

SUMARIO

BOLETIN

Sociedad de Pediatría de ARAGÓN, LA RIOJA Y SORIA

ARTÍCULOS ESPECIALES

- 79 **Células madre: de dónde vienen, para qué sirven y a dónde van**
E. Roche Collado
- 88 **Flavonoides: compuestos bioactivos de los alimentos**
A. Sarriá Chueca

ARTÍCULO ORIGINAL

- 93 **Epidemiología y clínica de la intoxicación por monóxido de carbono en la infancia y adolescencia**
J. Fleta Zaragozano, E. Lucas Sáez, C. Fons Estupiñá, A. Ferrer Dufol, J.L. Olivares López

CARTAS AL DIRECTOR

- 99 **A propósito del TDAH. Problemas de «lateralidad» y tratamientos de problemas de aprendizaje sin evidencia científica**
J. López Pisón, M.C. García Jiménez, J. Mengual Gil

SESIONES DE LA SOCIEDAD

- 100 **Borreliosis. Enfermedad de Lyme**
S. Torres, M. Duplá, M.C. García
- 102 **Malformación pulmonar**
V. Jiménez, R. Pérez, J. Remírez, A. Sáinz, A. Marco, J.L. Peña
- 103 **Plan de mejora de atención al niño asmático en Atención Primaria. Resultados de un año de implantación**
I. Moneo, A.L. Garín, T. Bartres, M. Guallart, D. Forés, E. Lambán, M.P. Marín
- 104 **Diagnóstico diferencial del Síndrome de Gilbert**
M.T. Urgel, J. Pons, E. Lucas, A. Lázaro, J. Fleta, J.L. Olivares
- 105 **El pediatra de Atención Primaria en el TDAH. Planteamiento tras un estudio de población**
M.C. García, J. López, M.M. Blasco
- 107 **Pubertad detenida. A propósito de un caso**
A. García, S. Miralbés, M. Dieste, J.I. Labarta, E. Mayayo, J.L. Peña, A. Ferrández
- 108 **Miofibromatosis múltiple congénita. A propósito de un caso**
M.C. Fons, P. Arnauda, M. Domínguez, G. Rodríguez, M.P. Samper, M.P. Ventura, J.M. Pérez



September
December
2004
volume 34
number 3

BOLETIN

Sociedad de Pediatría de ARAGÓN, LA RIOJA Y SORIA

CONTENTS

SPECIAL ARTICLES

- 79 **Stem cells: where do they come from, what are they used for and where are they going**
E. Roche Collado
- 88 **Flavonoids: bioactive compounds of food**
A. Sarriá Chueca

ORIGINAL ARTICLE

- 93 **Epidemiology and clinical findings of monoxide intoxication in childhood and adolescence**
J. Fleta Zaragozano, E. Lucas Sáez, C. Fons Estupiñá, A. Ferrer Dufol, J.L. Olivares López

LETTERS TO THE EDITOR

- 99 **Attention deficit hyperactivity disorder: «Laterality» abnormalities and treatment of learning problems without scientific evidence**
J. López Pisón, M.C. García Jiménez, J. Mengual Gil

SOCIETY SESSIONS



ARAGON - LA RIOJA - SORIA

Células madre: de dónde vienen, para qué sirven y a dónde van

Enrique Roche Collado

Instituto de Bioingeniería, Universidad Miguel Hernández, Alicante

[Bol Pediatr Arag Rioj Sor, 2004;34: 79-87]

RESUMEN

Las células madre han supuesto una revolución en la Medicina Regenerativa por las posibilidades que ofrecen para la futura terapia de numerosas enfermedades, tales como las neurodegenerativas, lesiones osteo-articulares, afecciones cardiacas y diabetes. Estas células se pueden dividir en dos grandes grupos atendiendo a su origen. Las células madre embrionarias, que son extraídas de la masa interna del blastocisto, tienen una gran potencialidad ya que pueden dar lugar a los más de 200 tipos celulares presentes en el organismo. Las células madre adultas se extraen de tejidos diferenciados que conservan cierta capacidad de regeneración y por tanto una potencialidad más reducida hacia un cierto número de tipos celulares. La Bioingeniería celular intenta obtener in vitro tipos funcionales que puedan ser utilizados en protocolos de trasplantes. A finales de octubre de 2004 el Consejo de Ministros aprobó un Real Decreto que permitía la utilización de líneas celulares derivadas de embriones congelados por más de 5 años, previo consentimiento de los progenitores. La aprobación de este Decreto supone la entrada de España en el grupo de países que han apostado en firme por este tipo de investigaciones. Sólo el tiempo y el trabajo de calidad darán la respuesta.

PALABRAS CLAVE

Células madre, Medicina Regenerativa, clonación terapéutica, enfermedades degenerativas.

Stem cells: where do they come from, what are they used for and where are they going.

ABSTRACT

Stem cells have revolutionized the Regenerative Medicine field for the possibilities which they offer in the treatment of a number of diseases, such as neurodegenerative diseases, osteo-articular lesions, cardiac affections and diabetes. These cells can be segregated into two distinct groups depending on their origin. Embryonic stem cells are isolated from the inner cell mass of the blastocyst and possess a great potential for their capacity to differentiate to the more than 200 cell types which exist in the organism. Adult stem cells are extracted from differentiated tissues and possess the ability to regenerate the tissue it originates from, thus possess a more limited capacity of differentiation. The goal of Cell Bioengineering is to obtain in vitro functional cell types which may be used in transplantation protocols. At the end of October 2004, the Ministry Council approved a Royal Decree which allowed the use of cell lines derived from embryos which have been frozen for more than 5 years, prior compliance of the progenitors. The approval of this Decree supposes the entrance of Spain in the group of countries which have placed a firm trust on this type of investigation. Only time and high work quality will give us the answer.

KEY WORDS

Stem cells, Regenerative Medicine, therapeutic cloning, degenerative diseases.

Correspondencia: Enrique Roche Collado.

Instituto de Bioingeniería, Universidad Miguel Hernández, 03550-San Juan (Alicante). Teléfono: 96-591 9408.

Fax: 96-591 9546. e-mail: eroche@umh.es

Recibido en diciembre de 2004. Aceptado para su publicación en enero de 2005.

INTRODUCCIÓN

La Medicina está conociendo sin lugar a dudas una revolución gracias a la contribución de otras ciencias básicas y aplicadas que están abriendo nuevos caminos en el tratamiento de muchas patologías. Los recientes procedimientos para la preservación de órganos, junto con las nuevas técnicas en transplante y regímenes inmunosupresores están conformando una nueva disciplina con un gran futuro: la Medicina Regenerativa. Todo ello, unido a la mejor infraestructura mundial en materia de donación, hace que España sea un país de referencia en este sentido. Sin embargo, el gran problema del transplante es la escasez de órganos disponibles, lo que hace imposible cubrir todas las necesidades existentes por el momento. Por ello, es necesario encontrar fuentes alternativas de tejidos y en este sentido las células madre se presentan como sólidos candidatos.

Las células madre son células que poseen 2 propiedades muy interesantes para los propósitos de la Medicina Regenerativa ^(1,2):

- a) Capacidad de autoproliferar, lo que permitiría obtener suficiente biomasa inicial sin ningún tipo de limitación.
- b) Capacidad para diferenciarse en tipos celulares concretos bajo determinadas condiciones o manipulaciones del cultivo.

También, las células madre tienen la capacidad de repoblar ciertos tejidos, lo que permitiría reparar determinadas lesiones si se pudieran estimular adecuadamente aquellas células residentes en el tejido dañado.

Todo esto presenta un panorama muy interesante y de una gran trascendencia tanto científica, como clínica. La presente revisión se va a centrar por lo tanto en presentar las características de estas células, sus posibilidades cara el futuro en la terapia de enfermedades degenerativas y la situación actual de España en materia de legislación referente a la utilización y experimentación con células madre.

CÉLULAS MADRE: ¿DE DÓNDE VIENEN?

Las células madre se clasifican en 2 grandes grupos de acuerdo con su procedencia: células madre embrionarias y células madre adultas. Las primeras se obtienen de la llamada masa celular interna del blastocisto, estructura que en el desarrollo humano aparece al día 6. Las segundas son células que se encuentran presentes en algunos tejidos del individuo adulto y por lo tanto son las responsables del recambio celular en dicho tejido, por ejemplo el epitelio intestinal ⁽³⁾, o de su reparación en casos de determinadas agresiones, sería el caso del hígado tras una hepatectomía ⁽⁴⁾.

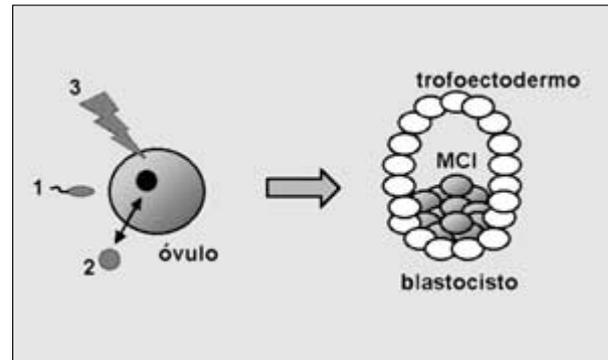


Figura 1. Diversos procedimientos para obtener líneas cultivadas de células madre. Las células madre derivan de la masa celular interna (MCI) del blastocisto. Esta MCI está rodeada por una capa de células que se denomina trofoectodermo. El blastocisto proviene de las divisiones sucesivas del cigoto, resultante de la unión de un óvulo y de un espermatozoide (1). Sin embargo el blastocisto puede obtenerse por otros procedimientos, como por ejemplo a partir de transferencia nuclear a nivel del óvulo (2) o mediante estimulación de su división de forma partenogenética (3).

Las células embrionarias son las que presentan mayor potencialidad o, dicho de otra forma, mayor capacidad para diferenciarse a linajes diferentes. De hecho durante el desarrollo, estas células darán lugar a los más de 200 tipos celulares presentes en el individuo adulto, incluida la línea germinal. Sin embargo, su potencialidad no es total, ya que de ellas no derivan ni la placenta ni los tejidos de sustentación en el útero, que se desarrollarán a partir del trofoectodermo, estructura también presente en el blastocisto y que rodea a la masa celular interna ⁽⁵⁾ (Figura 1).

Existe un tipo celular que alberga la mayor potencialidad, se trata del cigoto, la célula resultante de la fusión del óvulo y el espermatozoide en el momento de la fecundación ⁽⁵⁾. De este tipo celular derivan todas las células del adulto, así como la placenta y los tejidos de sustentación. Sin embargo el cigoto parece que comparte esa potencialidad con el núcleo de las células adultas. Los experimentos de transferencia nuclear a óvulos anucleados parecen confirmar que el núcleo de una célula diferenciada posee una capacidad de diferenciarse mayor que la que exhibe en el tipo celular en donde está ubicado. Efectivamente, el núcleo de una célula de una glándula mamaria de oveja transferido a un óvulo de oveja desprovisto de su núcleo llegó a generar un animal adulto que además era fértil: la oveja Dolly ⁽⁶⁾. Esta oveja era un clon de su progenitor, ya que compartían el mismo material genético. Estos experimentos levantaron un gran revuelo a nivel social y religioso, ya que por primera vez con esta tecnología se abría la posibilidad de generar seres humanos clónicos e incluso «bebés a la carta».

Al margen del debate y la polémica, este hallazgo suponía una auténtica revolución en los cimientos de la

Biología, ya que por primera vez se demostraba que el núcleo de una célula adulta guardaba la potencialidad de generar un ser vivo siempre que fuera transferido al entorno adecuado. Sin embargo, la otra cara de la noticia era que la probabilidad de que eso ocurriera era muy reducida (menos del 1%) ya que existen numerosos problemas técnicos que hacen que hoy en día la técnica completa de clonación no sea afortunadamente una realidad rutinaria en humanos ⁽⁷⁾. En este sentido, Dolly murió sacrificada ya que estaba aquejada de numerosas enfermedades cardiovasculares y osteoarticulares, demostrando que todavía quedan muchos puntos por resolver en este tema y que su aplicación en humanos carece de sentido.

Por otro lado, la transferencia nuclear podría tener una utilidad inmediata en la Bioingeniería de tejidos a partir de células madre embrionarias. El óvulo transferido podría desarrollarse *in vitro* hasta la fase de blastocisto y en ese momento podría aislarse la masa celular interna y generar líneas cultivadas de células madre. La gran ventaja de esto es que las líneas generadas compartirían la misma dotación genética que la del núcleo transferido. Esto permitiría la obtención de tejidos inmunocompatibles con el donante, haciendo por lo tanto innecesaria la administración de inmunosupresores en los protocolos de implantación ⁽⁸⁾.

Sin embargo, para generar blastocistos ni siquiera es necesario el curso de un espermatozoide o de un núcleo transferido. Mediante diversas manipulaciones se pueden modular los patrones de calcio intracelulares e iniciar las rondas de divisiones celulares. En este caso se estaría hablando de un óvulo partenogénico, es decir, sin la colaboración del progenitor masculino. La partenogénesis es un acontecimiento relativamente normal en especies animales menos evolucionadas, siendo un evento muy raro en organismos superiores, ya que el óvulo resultante no sería viable. De todas formas, un óvulo partenogénico puede ser capaz de llegar a desarrollarse hasta la etapa de blastocisto y nuevamente sería posible aislar de allí la masa celular interna y derivar líneas cultivadas de células madre ⁽⁹⁾. Estas células serían inmunocompatibles con la donante del óvulo, lo que claramente indica que este hipotético caso, las mujeres serían las grandes beneficiadas. Además de que este tipo de manipulación demuestra que «los varones son prescindibles», permitiría realizar Bioingeniería celular sin necesidad de entrar en ningún tipo de debate ético.

Durante el desarrollo embrionario, el blastocisto va sufriendo notables cambios morfológicos y funcionales que van configurando las distintas etapas de la ontogénesis del embrión. Ya en la fase posterior de gástrula, comienzan a diferenciarse las 3 capas embrionarias de las que derivarán los órganos presentes en el adulto, a saber: ectodermo, mesodermo y endodermo ^(5, 10). De la capa

ectodérmica se obtendrán las células del sistema nervioso, los epitelios de las mucosas, el esmalte dental, los epitelios sensoriales y la epidermis con sus glándulas como las sudoríparas, sebáceas, mamarias, entre otros. Del mesodermo derivan el tejido adiposo, conjuntivo, hueso, cartílago, sangre, vasos sanguíneos, bazo y tejido muscular liso y estriado entre otros. Finalmente, de la capa del endodermo derivan los órganos del sistema digestivo y respiratorio.

A medida que van diferenciándose los órganos, el embrión va adquiriendo una estructura más compleja, pero más definida a su vez, dando lugar a lo que se conoce como feto. Los tejidos fetales también poseen células pluripotenciales que permiten la morfogénesis de los futuros órganos del adulto. En este estadio, los primordios gonadales del feto también albergan células madre que pueden ser aisladas y cultivadas *in vitro*, presentando una gran capacidad de diferenciarse a una gran variedad de tejidos ⁽¹¹⁾. En estadios más avanzados del desarrollo, el cordón umbilical también posee células madre que podrían tener una gran utilidad en trasplantes de médula ósea, aunque los científicos creen que estas células albergan una mayor plasticidad, haciéndolas un sistema muy interesante y que merece ser estudiado en el ámbito de la Medicina Regenerativa ⁽¹⁰⁾.

Finalmente, el individuo adulto también posee células madre en determinados tejidos y por esta razón se denominan células madre adultas. Tal y como ya se ha mencionado anteriormente, estas células se encuentran en tejidos que siguen disfrutando de una cierta capacidad regenerativa, como es el caso de la piel, el epitelio intestinal, el hígado y quizás el más estudiado de todos: la médula ósea ⁽¹⁰⁾. A diferencia de las embrionarias, las células madre adultas han perdido una gran parte de su potencialidad, es decir, están comprometidas en un linaje determinado y sólo darán lugar *in vivo* a tipos celulares determinados. Esto limita lógicamente su campo de utilización en Medicina Regenerativa, pero por otro lado presentan una enorme ventaja, ya que son inmunocompatibles con el huésped evitando los problemas del rechazo. Además, la utilización de estas células no plantea ningún problema desde un punto de vista ético.

Al margen de todo esto, quizás un hallazgo muy importante ha sido identificar células madre en determinados tejidos en los que los procesos de división son inexistentes una vez diferenciados, tales como cerebro o corazón ⁽¹²⁻¹⁴⁾. La existencia de estas células «durmientes» traía en «jaque» a la comunidad científica, ya que su aislamiento y cultivo *in vitro* ha resultado extremadamente difícil. Además, su descubrimiento ha abierto una nueva puerta a la Medicina Regenerativa, ya que se albergaría la posibilidad de poder aplicar protocolos para la estimulación de la división y diferenciación de estas células, permitiendo la repoblación de zonas dañadas en estos órganos tan vitales ⁽¹⁵⁾.

Sin embargo, la situación ideal desde un punto de vista científico sería la de poder manipular células madre adultas de tal forma que pudieran ser capaces de ampliar su repertorio de células finales diferenciadas. En otras palabras, la cuestión sería obtener otros linajes celulares de determinadas células madre adultas, además del linaje al que están comprometidas. Esto es lo que los científicos denominan transdiferenciación y ejemplos de ello han sido descritos en varias publicaciones en las que por ejemplo células de la médula ósea podían generar células nerviosas o cardíacas, además de los tipos celulares hacia los que estaban comprometidos ⁽¹⁶⁻²⁰⁾. Por otro lado, muchos de los resultados de estos estudios han sido puestos en «tela de juicio» por la insospechada capacidad fusogénica que presentan las células madre adultas, adquiriendo mediante este proceso el fenotipo del nicho de su nueva ubicación ⁽²¹⁻²⁶⁾. Entre estas 2 situaciones posibles, diferentes autores apuntan a diversas posibilidades que podrían explicar la gran variedad de resultados obtenidos ^(27, 28) (Figura 2).

En una primera instancia se podría hablar de procesos de desdiferenciación, es decir, que la célula madre al cambiar su nicho reciba otro tipo de señales que hagan que de alguna forma modifique su compromiso y sea capaz de generar nuevos tipos celulares. Otros autores apuntan que determinados nichos celulares, como la médula ósea,

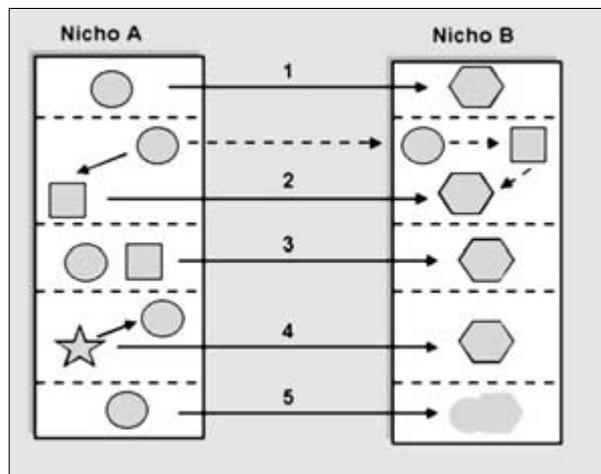


Figura 2. Opciones alternativas que explicarían la plasticidad de las células madre adultas. 1) Una célula madre adulta localizada en un nicho A, al cambiar al nicho B recibe señales de éste que inducen un cambio en su compromiso. 2) En el nicho A la célula sufre un proceso de desdiferenciación rindiendo una célula precursora de la célula presente en el nicho B. Alternativamente, el proceso de desdiferenciación puede producirse en B (líneas punteadas). 3) En el nicho A conviven varias células precursoras y una de ellas tiene la potencialidad de generar células en el nicho B. 4) En el nicho A existe una célula precursora única para las células presentes en el nicho A y en el nicho B. 5) La célula del nicho A puede fusionarse con células en el nicho B y adoptar su fenotipo.

albergan varios tipos de células madre, no sólo las que dan lugar a las células sanguíneas y a las mesenquimales, que derivarán posteriormente a hueso y cartílago, sino que coexisten con otras comprometidas a músculo o sistema nervioso por ejemplo. Sin embargo, otros plantean la situación opuesta indicando que la médula ósea alberga un tipo celular único, algo así como una célula madre adulta totipotencial, capaz de generar cualquier tipo celular presente en el organismo. Cualquiera que sea la situación, ninguno de los diseños experimentales ha logrado definir claramente los supuestos mecanismos que operan en los descritos procesos de transdiferenciación ⁽²⁹⁾. Aunque conceptualmente una amplia plasticidad por parte de las células madre adultas sería lo deseable, las evidencias por el momento siguen indicando que estas células siguen presentando una potencialidad muy limitada y una capacidad proliferativa muy reducida. Son necesarios por lo tanto más experimentos que permitan dilucidar e identificar los mecanismos implicados en los procesos de diferenciación con el fin de encontrar una utilidad en los protocolos de Medicina Regenerativa.

CÉLULAS MADRE: ¿PARA QUÉ SIRVEN?

Por lo expuesto anteriormente, la gran esperanza depositada por la Medicina en las células madre reside en su capacidad para generar «tejidos a la carta» con la esperanza de recuperar funciones perdidas en pacientes afectados por procesos degenerativos. La manipulación *in vitro* de este tipo de células para obtener los tipos deseados no es una tarea fácil. Las células madre adultas presentan en este sentido una mayor facilidad de manipulación si se desea obtener el tejido al que están comprometidas. Así, hoy en día es posible poder obtener piel *in vitro* o cartílago partiendo de las cultivos de las células madre adultas correspondientes ^(10, 30). La cuestión resulta más complicada cuando se trata de células madre embrionarias. En primer lugar los protocolos de diferenciación han sido desarrollados en modelos animales (ratón principalmente) y no toda la tecnología aplicada es susceptible de ser transferida a células madre humanas ⁽³¹⁾. En una segunda instancia, muchos protocolos han mostrado una gran heterogeneidad en los tipos celulares obtenidos, presentando incluso poblaciones remanentes de células indiferenciadas con capacidad de producir teratomas ^(32, 33). Finalmente y en tercer lugar, la mayoría de las líneas de células madre embrionarias presentan en cultivo procesos de diferenciación espontánea hacia linajes ectodérmicos, haciendo que con el tiempo el cultivo pierda su potencialidad ⁽³⁴⁾. Todo esto está indicando que estas células son todavía unas desconocidas y que la investigación básica con ellas es tanto o más necesaria que la investigación de sus posibles aplicaciones ⁽³⁵⁾.

A pesar de todo, los protocolos de diferenciación *in vitro* a partir de células madre embrionarias ya están empezando a definirse, siguiéndose una serie de pasos

que a día de hoy son claves en la Bioingeniería celular. Así, las células madre de ratón son mantenidas en medios de cultivo con alta concentración de glucosa y en presencia de una citokina de la familia de la interleukina-6 denominada LIF (Leukemia Inhibitory Factor)⁽³⁶⁾. La presencia de LIF mantiene el fenotipo desdiferenciado en estas células, permitiendo simplemente su proliferación mediante divisiones simétricas. Sin embargo, las células madre humanas parecen insensibles al LIF humano y para su cultivo es necesario crecerlas sobre capas de fibroblastos inactivados que secretan al medio factores que mantienen la pluripotencialidad de dichas células⁽³⁷⁾.

Para iniciarse los procesos de diferenciación es necesario que las células que están inicialmente creciendo en colonias adheridas a la placa de cultivo formen agregados celulares al ser transferidas a placas bacteriológicas no adherentes. Bajo estas circunstancias, estos agregados denominados cuerpos embrionarios disparan los programas de diferenciación obteniéndose células que expresan marcadores de las 3 capas embrionarias^(38,39) (Figura 3). Los determinantes que inician estos procesos son desconocidos por el momento, pero se piensa que los gradientes en nutrientes y oxígeno establecidos entre el interior y el exterior del cuerpo embrionario, así como las interacciones célula-célula son claves en este sentido⁽⁴⁰⁾.

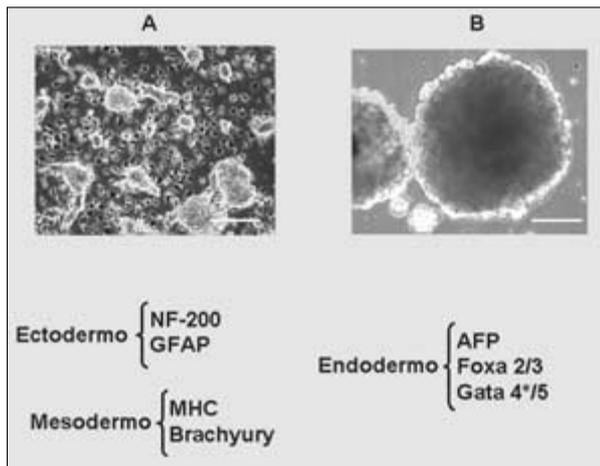


Figura 3. Aspecto de células madre embrionarias RI de ratón en cultivo en monocapa en presencia de LIF (A) y de cuerpos embrionarios derivados de ellas (B). Las células madre embrionarias crecen adheridas a la superficie de la placa formando colonias. En la micrografía puede observarse cómo células que se desprenden de las colonias van adquiriendo una morfología típica de ectodermo. Los procesos de diferenciación se disparan al pasar las células a placas no adherentes y formarse agregados celulares denominados cuerpos embrionarios. En la parte inferior puede observarse un listado de genes marcadores de las 3 capas embrionarias detectados por técnicas de RT-PCR. Gata 4 es también un marcador de mesodermo. Abreviaturas: AFP: alfa-fetoproteína, GFAP: proteína fibrilar ácida de la glía, MHC: cadena pesada de la miosina, NF-200: neurofilamento-200. Las micrografías de transmisión fueron tomadas con un objetivo de 20X.

Una vez pasada la fase de cuerpo embrionario se pueden utilizar diversas estrategias para obtener tipos celulares concretos. Éstas son las siguientes:

- Trampas celulares.
- Métodos coaxiales.
- Métodos direccionales.

Los protocolos existentes hoy en día no se basan en uno solo de estos métodos, sino que utilizan una combinación de varios. Las trampas celulares se basan en transfectar a las células con una construcción que confiere a las células que la expresan una ventaja frente a las restantes. La construcción posee un promotor específico del tipo celular deseado dirigiendo la expresión de un gen de selección como por ejemplo resistencia a un antibiótico o la proteína fluorescente verde. Esta estrategia permite aislar las células que expresan el gen de interés, y el constructo al mismo tiempo, frente al resto de los tipos celulares que son eliminados al añadir el antibiótico al medio de cultivo o son seleccionados en función de la fluorescencia. Las trampas celulares requieren utilizar promotores específicos, ya que de lo contrario se pueden obtener tipos celulares no deseados⁽⁴¹⁾.

Los métodos coaxiales se basan en diseñar medios de cultivo particulares que poseen factores adecuados capaces de inducir procesos de diferenciación hacia tipos celulares concretos⁽⁴²⁾. El problema de estas estrategias es encontrar medios «a la carta» lo suficientemente específicos como para derivar un linaje determinado, misión que no es nada fácil dentro de la gran cantidad existente de factores de crecimiento. En este sentido no sólo hay que considerar la concentración final del factor, sino el momento de la adición al medio de cultivo, el tiempo de exposición de la célula a dicho factor y los efectos sinérgicos en combinación con los restantes factores del medio^(33,43). Con todo esto, los medios diseñados no han permitido todavía el aislamiento de poblaciones celulares puras, por lo que es necesario seguir investigando en este sentido.

Finalmente, los métodos direccionales consisten en inducir de forma constitutiva la expresión de una proteína clave en el proceso de diferenciación de un linaje celular concreto. Por lo general suele ser un factor de transcripción que juega un papel clave in vivo durante el desarrollo embrionario^(10, 44-48). Sin embargo, la existencia de este tipo de proteínas no es evidente en algunas rutas de diferenciación, siendo más bien la combinación de varios factores a distintos niveles los que dirigen el proceso diferenciador en un linaje concreto.

La aplicación de estos sistemas ha generado resultados variables en distintos protocolos de lo que se deduce que todavía hay que seguir diseñando nuevas estrategias para poder obtener tipos celulares precisos. Sin embargo, las células madres abren otras posibilidades adi-

cionales a la generación de tejidos «a la carta». Por ejemplo, las células madre representan un sistema experimental único para poder investigar patrones de expresión génica que ocurren durante el desarrollo, o bien otro tipo de procesos que la Ciencia no ha podido abordar *in vivo*. Las células madre permitirían además probar el efecto de determinadas drogas y/o fármacos sobre células embrionarias, sentando las bases para diseñar sistemas fiables de embriotoxicidad, que a día de hoy no existen. Finalmente, se han acumulado evidencias que apuntan a que determinados tipos de cáncer en ciertos tejidos son debidos a un crecimiento de células madre adultas residentes en el tejido en cuestión.

Por lo tanto, las células madre podrían abrir nuevas posibilidades de investigación no sólo en Bioingeniería de tejidos, sino en otros muchos campos que también se beneficiarían a su vez. Por ello es necesario seguir investigando en este campo para poder sacar el máximo partido dentro de este interesante campo de la investigación biomédica.

CÉLULAS MADRE: ¿A DÓNDE VAN?

El futuro aunque se plantea prometedor no deja de ser incierto. Por un lado están las enormes expectativas desbordadas en la terapia de determinadas patologías, por otro está la gran cantidad de trabajo que queda por realizar tanto a nivel básico, como a nivel aplicado. Resulta evidente que la Bioingeniería de tejidos es uno de los retos futuros que tendrán que afrontar los científicos con las células madre. La obtención de tejidos «a la carta» es el desafío, pero no el único. La implantación del tejido obtenido *in vitro* en un organismo adulto y el control de su funcionamiento serán también obstáculos que deberán tenerse en cuenta.

El paso de la placa de cultivo al organismo no es evidente y por ello no puede abordarse en primera instancia. Ensayos preliminares en modelos animales experimentales se van a hacer necesarios. Sin embargo, la cuestión no es fácil, por un lado la fisiología del animal difiere de la humana y muchas aproximaciones en el modelo no podrán extrapolarse al hombre en su integridad. Por otro lado, los modelos animales para algunas enfermedades son todavía muy incompletos sin llegar a reproducir en su totalidad todas las características de la patología^(49, 50).

Otro punto a considerar será la cuestión del rechazo inmunitario. Sólo las células madre adultas plantean un riesgo cero en este sentido, siempre que el donante y el receptor sean la misma persona. En cualquiera de los restantes supuestos, la inmunosupresión será necesaria. Éste es un campo de investigación muy activo y no es de extrañar que en el futuro nuevas moléculas inmunosupresoras aparezcan en el mercado. También se habla de la posibilidad de generar un cierto «quimerismo» al nivel

del sistema inmunitario. En este sentido, se ha observado que las células madre implantadas en animales experimentales pueden de alguna forma alcanzar la médula ósea y allí, por fenómenos desconocidos generar células inmunitarias que permitirían la aceptación del implante por parte del organismo receptor^(51, 52). La transferencia nuclear también permitiría generar tejidos sin problemas de rechazo. En cualquier caso, la inmunosupresión va a ser uno de los «caballos de batalla» en la futura Medicina Regenerativa⁽⁵³⁾.

Otra cuestión a considerar será la referente a la zona de implantación del material generado. En algunos casos la implantación se hará directamente sobre la lesión y se requerirán técnicas quirúrgicas más o menos avanzadas para ello. Ése sería el caso de las patologías neurodegenerativas, las afecciones cardíacas o las lesiones osteoarticulares⁽⁵⁴⁾. En otros casos, el implante se podrá realizar en zonas alejadas del lugar de la afección, como sería el caso de la diabetes, en la que se ha demostrado por protocolos de trasplante de islotes a partir de donantes cadavéricos que la inyección en vena porta e implantación en hígado es factible⁽⁵⁵⁾. En estos últimos casos habrá que buscar los lugares más idóneos para que el implante pueda ejercer su función y restablecer la función perdida en el organismo.

Muy importante será también controlar la supervivencia del implante. Si las células transplantadas mueren por procesos necróticos o apoptóticos, se producirá una pérdida de la funcionalidad y la aparición de nuevo de la patología. En estas circunstancias, habrá que considerar que el lugar de implantación esté bien irrigado y que exista un aporte adecuado de nutrientes y oxígeno. Alternativamente, se podrán dotar a las células de mecanismos antinecróticos o antiapoptóticos que optimizarán la supervivencia del material transplantado.

Otro riesgo con el que hay que contar es con la formación de tumores del tipo teratoma por parte de las células transplantadas. Desde hace bastante tiempo, se sabe que las células madre embrionarias tienen la capacidad de generar teratomas en ratones inmunodeprimidos⁽¹⁰⁾. Este riesgo existiría en potencia en terapias derivadas de ellas y por ello sería importante contar con mecanismos de bioseguridad. Las células pueden ser transfectadas con el gen que codifica la enzima timidina kinasa del Herpes. Esta enzima puede fosforilar análogos de nucleósidos (acidovir; ganciclovir), que no son sustratos habituales de la kinasa eucariótica. La incorporación de estos análogos al ADN en fase de replicación inhibe la ADN-polimerasa y activa la muerte de la célula que está en división⁽⁵⁶⁾.

Finalmente hay que considerar la existencia de procesos de diferenciación *in vivo*. Es muy probable que las células obtenidas *in vitro* tengan un grado de diferencia-

ción incompleto y que pudieran culminar dicho proceso una vez implantadas en un lugar adecuado. Al menos este fenómeno ha sido observado en modelos animales y podría ser tenido en cuenta en protocolos aplicados en humanos⁽⁵⁷⁾.

Sin embargo, para todo esto es necesario crear un marco legal que permita desarrollar este tipo de investigaciones y favorezca la interacción entre los diversos grupos implicados. En este sentido, el pasado 29 de octubre el Consejo de Ministros aprobó el Real Decreto que regula en España la investigación con células madre obtenidas de embriones humanos, ya que las células adultas no plantean tantos problemas éticos. Se puede decir que dicho Decreto supone el punto final de un largo proceso que permitirá definitivamente las investigaciones con células embrionarias dentro de un marco legal razonable. Además, el Decreto supondrá el punto de partida para la nueva Ley de Investigación Biomédica, prevista para 2005, que legislará aspectos tan importantes como la aplicación de tecnología de transferencia nuclear o la posibilidad de generar *in vitro* embriones con determinadas características, de los que se pudieran aprovechar las células madre de cordón umbilical para tratar con ellas enfermedades de familiares cercanos.

De todas formas, la aprobación del Real Decreto sólo quiere decir que ya se puede investigar, pero no que las enfermedades ya estén curadas, cosa que llegará, es de esperar, de la investigación de calidad. Siendo realistas, la obtención de órganos enteros que puedan recuperar una función perdida en el organismo se antoja como un objetivo difícil y a largo plazo. Por el momento es más prudente pensar que la obtención de tipos celulares concretos que realicen una misión determinada podría ser un objetivo más realista a medio plazo.

Una parte clave de este Decreto, tal y como ya se ha comentado, es la que hace referencia a los tipos celulares con los que se puede investigar. Así, se podrá investigar con líneas celulares derivadas de embriones humanos congelados por más de 5 años y sobrantes de los protocolos de reproducción asistida, contando con el consentimiento de los progenitores que decidirán entre su destrucción o a qué proyecto científico donan el embrión. Los progenitores deberán además declinar todos sus derechos, es decir no podrán percibir ningún tipo de compensación por los beneficios que derivaran de los resultados del proyecto.

Otro aspecto importante hace referencia a la articulación de los diferentes proyectos que van a derivar para que su funcionamiento y generación de resultados sean lo más adecuados posible. Para ello, los proyectos de investigación deberán estar perfectamente controlados indicando los nombres de todos los científicos implicados, los objetivos a alcanzar y la tecnología a utilizar. Se deberá

indicar el origen de las células a utilizar, humanas y/o animales, y qué experimentos se van a realizar con cada una de ellas. La investigación se va a articular dentro de una Red Nacional de Centros, sistema que ya funciona en otros países. La idea sería unificar esfuerzos, rentabilizar fondos e infraestructuras y no repetir líneas de trabajo. La futura Red estaría coordinada por el Instituto de Salud Carlos III y contaría ya con la participación de algunas Comunidades Autónomas: Cataluña, Andalucía y muy probablemente Valencia. Entre las líneas de trabajo se piensa en desarrollar tanto proyectos básicos para conocer mejor la biología de las células madre, como aplicados para intentar desarrollar protocolos de Medicina Regenerativa para algunas patologías concretas. Los resultados obtenidos en los estudios básicos son esenciales para poder avanzar en cuestiones más aplicadas. Además será muy importante llevar investigaciones paralelas con células madre adultas, que complementarían además los resultados obtenidos con las embrionarias.

En una primera instancia y para que la maquinaria funcione, lo más inmediato será generar líneas celulares que puedan ser utilizadas por la comunidad científica. Para ello habrá que descongelar algunos embriones que cumplan los requisitos antes señalados. Por la experiencia acumulada, se estima que un número de 20 embriones sería una cifra razonable para obtener una línea celular, teniendo en cuenta que las estadísticas oficiales señalan la existencia de unos 80.000 embriones congelados disponibles. Hay que señalar que no todos los embriones serían viables y en caso de serlo, las líneas generadas no ofrecerían las características mínimas para una investigación fiable. Sin embargo, una vez establecida una línea celular de calidad se podrá disponer de millones de células. Para ello, será necesario crear bancos de células y registros que controlen, entre otros, el laboratorio destinatario de la línea celular; el proyecto a realizar y los resultados obtenidos al finalizar el mismo. Los bancos, además de generar sus propias líneas celulares, podrán intercambiarlas y compararlas con otras provenientes de otros países.

Quedarán sobre la mesa temas tales como la transferencia nuclear o la posibilidad de generar embriones que puedan servir de donantes a familiares cercanos afectados de alguna enfermedad o incluso de seleccionar embriones libres de taras heredables de sus progenitores. Es de esperar que todos estos puntos queden contemplados en la futura Ley de Investigación Biomédica que verá la luz en 2005. El Decreto es tan sólo el primer paso para esta ley, a la vez que es el marco legal para dar una respuesta a los millones de enfermos de múltiples patologías, indicando de una forma fiable y profesional qué esperanzas pueden albergar en estas investigaciones. Por el momento, los resultados obtenidos con células madre adultas dan un margen razonable a la esperanza, por lo que no habría que pensar lo contrario con las embrionarias.

En resumen, desde noviembre de 2004, España ya forma parte del grupo de países que permiten de forma legal el uso de embriones humanos para investigación científica, entre los que se encuentran Australia, Bélgica, China, Corea del Sur, Finlandia, Francia, Grecia, Holanda, Israel, Reino Unido, Singapur y Suecia. Casos particulares son Alemania, que permite la investigación con líneas importadas, y Estados Unidos, que sólo la permite si es financiada con fondos privados.

Con todo lo expuesto, se puede decir que ya existe un marco legal para lanzar las líneas de trabajo, ahora es el momento de que los investigadores comiencen a trabajar; ya que sólo el trabajo en un entorno adecuado permitirá dar respuesta a los millones de afectados de incurables enfermedades. Si las células madre son el principio del fin de algunas patologías sólo lo dirá el tiempo y la investigación bien hecha.

BIBLIOGRAFÍA

1. Brook FA, Gardner RL. The origin and efficient derivation of embryonic stem cells in the mouse. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 5709-5712.
2. Odorico JS, Kaufman DS, Thomson JA. Multilineage differentiation from human embryonic stem cell lines. *Stem Cells* 2001; 19: 193-204.
3. Podolsky DK. Regulation of intestinal epithelial proliferation: a few answers, many questions. *Am J Physiol* 1993; 264: G179-G186.
4. Thorgeirsson SS. Hepatic stem cells in liver regeneration. *FASEB J* 1996; 10: 1249-1256.
5. Paniagua R, Nistal M, Sesma P, Álvarez-Uría M, Fraile B. *Citología e Histología Vegetal y Animal. Biología de las células y tejidos animales y vegetales*. Madrid: Interamericana-McGraw-Hill; 1994.
6. Campbell KHS, McWhir J, Ritchie WA, Wilmut I. Sheep cloned by nuclear transfer from a cultured cell line. *Nature* 1996; 389: 64-66.
7. Cibelli JB, Campbell KH, Seidel GE, West MD, Lanza RP. The health profile of cloned animals. *Nat Biotech* 2002; 20: 13-14.
8. Lanza RP, Chung HY, Yoo JJ et al. Generation of histocompatible tissues using nuclear transplantation. *Nat Biotech* 2002; 20: 689-696.
9. Cibelli JB, Grant KA, Chapman KB et al. Parthenogenetic stem cells in non-human primates. *Science* 2002; 295: 819.
10. Lanza RP, Blau H, Gearhart J et al. *Handbook of Stem Cells*. San Diego: Elsevier Academic Press; 2004.
11. Shambloott MJ, Axelman J, Wang S et al. Derivation of pluripotent stem cells from cultured human primordial germ cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 13726-13731.
12. Rietze RL, Valcanis H, Brooker GF, Thomas T, Voss AK, Bartlett PF. Purification of a pluripotent neuronal stem cell from the adult mouse brain. *Nature* 2001; 412: 736-739.
13. Muggli P, Lee S, Katsouleas T et al. Progenitor cells from human brain after death. *Nature* 2001; 411: 42-43.
14. Nadal-Ginard B, Kajstura J, Leri A, Anversa P. Myocyte death, growth, and regeneration in cardiac hypertrophy and failure. *Circ Res* 2003; 92: 139-150.
15. Weissman IL. Stem cells: units of development, units of regeneration, and units in evolution. *Cell* 2000; 100: 157-168.
16. Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science* 1999; 284: 143-147.
17. Brazelton TR, Rossi FMV, Keshet GI, Blau HM. From marrow to brain: expression of neuronal phenotypes in adult mice. *Science* 2000; 290: 1775-1779.
18. Mezey É, Chandross KJ, Harta G, Maki RA, McKercher SR. Turning blood into brain: cells bearing neuronal antigens generated in vivo from bone marrow. *Science* 2000; 290: 1779-1782.
19. Alison MR, Poulosom R, Jeffery R et al. Hepatocytes from non-hepatic adult stem cells. *Nature* 2000; 406: 257.
20. De Bari C, Dell'Accio F, Vandenabeele F, Vermeesch JR, Raymackers JM, Luyten FP. Skeletal muscle repair by adult human mesenchymal stem cells from synovial membrane. *J Cell Biol* 2003; 160: 807-809.
21. Terada N, Hamazaki T, Oka M et al. Bone marrow cells adopt the phenotype of other cells by spontaneous cell fusion. *Nature* 2002; 416: 542-545.
22. Ying Q-L, Nichols J, Evans EP, Smith AG. Changing potency by spontaneous fusion. *Nature* 2002; 416: 545-548.
23. Wagers AJ, Sherwood RI, Christensen JL, Weissman IL. Little evidence for developmental plasticity of adult hematopoietic stem cells. *Science* 2002; 297: 2256-2259.
24. Castro RF, Jackson KA, Goodell MA, Robertson CS, Liu H, Shine HD. Failure of bone marrow cells to transdifferentiate into neuronal cells in vivo. *Science* 2002; 297: 1299.
25. Wang X, Willenbring H, Akkari Y et al. Cell fusion is the principal source of bone-marrow-derived hepatocytes. *Nature* 2003; 422: 897-901.
26. Vassilopoulos G, Wang P-R, Russell DW. Transplanted bone marrow regenerates liver by cell fusion. *Nature* 2003; 422: 901-904.
27. Holden C, Vogel G. Plasticity: Time for a reappraisal? *Science* 2002; 296: 2126-2129.
28. Wells WA. Is transdifferentiation in trouble? *J Cell Biol* 2002; 157: 15-18.
29. Wagers AJ, Weissman IL. Plasticity of adult stem cells. *Cell* 2004; 116: 639-648.
30. Yoo JU, Barthel TS, Nishimura K et al. The chondrogenic potential of human bone-marrow-derived mesenchymal progenitor cells. *J Bone Marrow and Joint Surg* 1998; 80: 1745-1757.

31. Smith AG. Embryo-derived stem cells: of mice and men. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2001; 17: 435-462.
32. Pesce M, Schöler HR. Oct-4: Gatekeeper in the beginnings of mammalian development. *Stem Cells* 2001; 19: 271-278.
33. Soria B. In-vitro differentiation of pancreatic b-cells. *Differentiation* 2001; 68: 205-219.
34. Ying Q-L, Stravridis M, Griffiths D, Li M, Smith A. Conversion of embryonic stem cells into neuroectodermal precursors in adherent monoculture. *Nat Biotech* 2003; 21: 183-186.
35. Fuchs E, Segre JA. Stem cells: a new lease of life. *Cell* 2000; 100: 143-155.
36. Heinrich PC, Behrmann I, Haan S, Hermanns HM, Müller-Newen G, Schaper F. Principles of interleukin (IL)-6-type cytokine signalling and its regulation. *Biochem J* 2003; 374: 1-20.
37. Richards M, Fong C-Y, Chan W-K, Wong P-C, Bongso A. Human feeders support prolonged undifferentiated growth of human inner cell masses and embryonic stem cells. *Nat Biotech* 2002; 20: 933-936.
38. Turksen K. Embryonic stem-cells. *Methods and Protocols*. Totowa, New Jersey: Humana Press; 2002.
39. Smith AG. Culture and differentiation of embryonic stem cells. *J Tissue Culture Methods* 1991; 13: 89-94.
40. Roche E, Sepulcre MP, Enseñat-Waser R, Maestre I, Reig JA, Soria B. Bio-engineering insulin-secreting cells from embryonic stem cells: a review of progress. *Med Biol Eng Comp* 2003; 41: 384-391.
41. Roche E, Burcin MM, Esser S, Rüdiger M, Soria B. The use of gating technology in bioengineering insulin-secreting cells from embryonic stem cells. *Cytotechnology* 2003; 41: 145-151.
42. Schuldiner M, Yanuka O, Itskovitz-Eldor J, Melton DA, Benvenisty N. Effects of eight growth factors on the differentiation of cells derived from human embryonic stem cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 11307-11312.
43. Fuchs E, Tumber T, Guasch G. Socializing with the neighbors: stem cells and their niche. *Cell* 2004; 116: 769-778.
44. Gradwohl G, Dierich A, LeMur M, Guillemot F. Neurogenin3 is required for the development of the four endocrine cell lineages of the pancreas. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 1607-1611.
45. Lessard J, Sauvageau G. Bmi-1 determines the proliferative capacity of normal and leukaemic stem cells. *Nature* 2003; 423: 255-260.
46. Reya T, Duncan AW, Ailles L et al. A role for Wnt signalling in self-renewal of haematopoietic stem cells. *Nature* 2003; 423: 409-414.
47. Merrill BJ, Gat U, DasGupta R, Fuchs E. Tcf3 and Lef1 regulate lineage differentiation of multipotent stem cells in skin. *Genes and Development* 2001; 15: 1688-1705.
48. Seale P, Sabourin LA, Girgis-Gabardo A, Mansouri A, Gruss P, Rudnicki MA. Pax7 is required for the specification of myogenic satellite cells. *Cell* 2000; 102: 777-786.
49. Roep BO, Atkinson M. Animal models have little to teach us about type 1 diabetes: I. In support of this proposal. *Diabetologia* 2004; 47: 1650-1656.
50. Leiter EH, von Herrath M. Animal models have little to teach us about type 1 diabetes: I. In opposition of this proposal. *Diabetologia* 2004; 47: 1657-1660.
51. Drukker M, Katz G, Urbach A et al. Characterization of the expression of MHC proteins in human embryonic stem cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 9864-9869.
52. Drukker M, Benvenisty N. The immunogenicity of human embryonic stem-derived cells. *Trends Biotechnol* 2004; 22: 136-141.
53. Hochedlinger K, Jaenisch R. Nuclear transplantation, embryonic stem cells, and the potential for cell therapy. *N Engl J Med* 2003; 349: 275-286.
54. Klug MG, Soonpa MH, Koh GY, Field LJ. Genetically selected cardiomyocytes from differentiating embryonic stem cells form stable intracardiac grafts. *J Clin Invest* 1996; 98: 216-224.
55. Shapiro AMJ, Lakey JRT, Ryan EA, Korbutt GS, Toth E, Warnock GL, Kneteman NM, Rajotte RV. Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a corticoid-free immunosuppressive regime. *N Engl J Med* 2000; 343: 230-238.
56. Culver KW, Blaese RM. Gene therapy for cancer. *Trends in Genet* 1994; 10: 174-178.
57. León-Quinto T, Jones J, Skoudy A, Burcin M, Soria B. In vitro directed differentiation of mouse embryonic stem cells into insulin-producing cells. *Diabetologia* 2004; 47: 1442-1451.

AGRADECIMIENTOS

Trabajo financiado por la Conselleria de Cultura, Educació i Esport de la Generalitat Valenciana (GV04B/666).

Flavonoides: compuestos bioactivos de los alimentos

Antonio Sarría Chueca

Profesor Emérito. Universidad de Zaragoza

[Bol Pediatr Arag Rioj Sor, 2004;34: 88-92]

RESUMEN

Los flavonoides se encuentran entre los compuestos bioactivos de los alimentos que pueden aportar beneficios a la salud. En la presentación que sigue se hace principal referencia a la denominación, presencia, consumo, absorción y metabolismo de los flavonoides.

PALABRAS CLAVE

Flavonoides, fitoquímicos, fitonutrientes, alimentación, nutrición.

Flavonoids: bioactive compounds of food.

ABSTRACT

Flavonoids are bioactive compounds of foods that are able to contribute benefits to the health. In this article, denomination, presence, consumption, absorption and metabolism of flavonoids are revised.

KEYWORDS

Flavonoids, phytochemic, phytonutrients, feeding, nutrition.

INTRODUCCIÓN

Los flavonoides se encuentran entre los compuestos bioactivos de los alimentos. Así se conocen a los componentes que influyen sobre las actividades fisiológicas o celulares y que pueden aportar beneficios a la salud. También se les denomina fitoquímicos, fitonutrientes, o nutrientes no tradicionales. Uno de los grupos más numerosos de estos fitonutrientes son los flavonoides y sus polímeros^(1,2). Hace más de 60 años, Szent-Gyorgy y colaboradores demostraron que algunos extractos de alimentos, que supuestamente contenían flavonoides, poseían propiedades beneficiosas. Aunque no se han confirmado estos iniciales resultados, sin embargo, gran número de investigadores han observado modificaciones en muchos de los sistemas biológicos producidas por los flavonoides, los taninos y otros fitonutrientes. En la presentación que sigue se hace principal referencia a la denominación, presencia, consumo, absorción y metabolismo de los flavonoides.

DENOMINACIÓN

Los flavonoides son una subclase de polifenoles, que se caracterizan por poseer estructuras C6-C3-C6 y dos o más anillos aromáticos, y por tener cada uno, al menos, un hidroxilo aromático, y conectar con un puente de carbono. Para los flavonoides, este puente consta de tres carbonos que se combinan con un oxígeno y dos carbonos de uno de los anillos aromáticos (anillo A) para formar un tercer anillo de 6-miembros (anillo C) (Fig. 1). Por el contrario, los lignanos, otra subclase de polifenoles biológicamente activos, tienen un puente de cuatro-carbonos y dan origen a muchas y diferentes estructuras químicas presentes en la naturaleza. Los flavonoides se dividen, a su vez, en subclases basadas en la conexión del anillo B al anillo C, así como en el estado de oxidación y en los grupos funcionales del anillo C.

La clasificación de los flavonoides en base a sus variaciones estructurales es la siguiente: 1.- Con doble enlace entre las posiciones 2 y 3 : a) flavonas: con H en la posición 3; b) flavonoles: con OH en la posición 3.

Correspondencia: Antonio Sarría Chueca.

Pediatría, Radiología y Medicina Física. Facultad de Medicina. Domingo Miral, s/n. 50009 Zaragoza.

Recibido en diciembre de 2004. Aceptado para su publicación en enero de 2005.

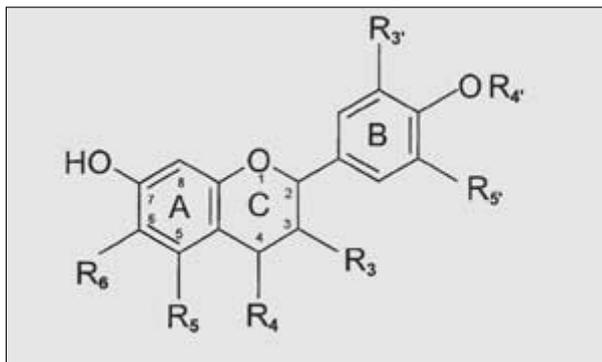


Figura 1. Estructura general y patrón de numeración de flavonoides de los alimentos. Para la mayoría de los flavonoides $R_1=H$, $R_5=OH$ and $R_6=H$. Las excepciones son: biocanina A, $R_1=CH_3$; formononetina, $R_1=CH_3$, $R_5=R_6=H$; gliciteina, $R_5=H$, $R_6=OH$; and hesperitina, $R_1=CH_3$. Otros flavonoides dentro de cada subclase se caracterizan por grupos funcionales únicos en R_3 , R_3' y R_5 .

2.- Sin doble enlace entre las posiciones 2 y 3: a) flavanonas: con H en la posición 3; b) flavanoles: con OH en la posición 3.

3.- Chalconas: con el anillo C abierto.

4.- Isoflavonoides: con el anillo B en la posición 3 (3-fenil-gamma-cromona).

Existen también dímeros de flavonoides, denominados diflavonoides.

Muchos flavonoides de los alimentos se polimerizan en grandes moléculas, bien en las propias plantas o bien como resultado del procesado de los alimentos. Estos polímeros se conocen como taninos, en cierto modo basados en su función, ya que precipitan algunas proteínas y alcaloides para convertir la piel del animal en cuero. Se conocen varias subclases de taninos, tres de ellas son importantes en relación con la alimentación y quizás también con la salud.

Los taninos condensados o proantocianidinas constan de unidades monoméricas de flavanos ligados por medio de carbono-carbono y uniones éter. Se han identificado quince subclases de proantocianidinas, pero sin embargo solo tres parece ser que tengan importancia en alimentos de origen vegetal para humanos, procianidinas ([epi]catequina, polímeros), prodelfinidinas ([epi]galocatequina, polímeros) y propelargonidinas ([epi]afselecina) polímeros o sus mezclas. En estos taninos, las unidades monoméricas están primariamente unidas por medio de uniones 4 → 6 ó 4 → 8 carbono-carbono (unión B), o por medio de uniones 4 → 8 carbono-carbono y 2 → 7 uniones éter (uniones A). Se han identificado otras uniones, aisladas en plantas no alimenticias o constituyendo compuestos menores en algunos alimentos, como en el cacao. Los taninos pueden variar desde dímeros hasta grandes polí-

meros, y se encuentran en una amplia variedad de alimentos, como manzanas, bayas, chocolate, vinos rojos, frutos secos y otros.

Una segunda clase de taninos de los alimentos son los taninos derivados. Estos complejos compuestos se forman principalmente bajo condiciones enzimáticas oxidativas y atmosféricas durante la manipulación de los vegetales y el subsiguiente procesamiento en alimentos, como por ejemplo, vinos rojos, té y café. A causa de la complejidad de los compuestos de esta clase de taninos, ha sido difícil utilizar una estricta denominación química y con frecuencia se les ha asignado nombres populares. Clifford ha propuesto una serie de reglas para denominar muchos dímeros de los taninos derivados. De los téis oolong y negro se derivan las teo flavinas, flavanol-derivados. La característica de las teo flavinas es el anillo benzotropone, un anillo de siete miembros. Los taninos derivados se pueden identificar por métodos HPLC y se encuentran tabulados en bases de datos.

Otra clase de taninos de los alimentos son los taninos hidrolizables, que constan de ácido gálico o ácido elálgico al que se esterifica un poliol no-aromático, como el azúcar o el ácido quínico. Aunque esta clase de taninos se denomina por su facilidad en la división de la unión éster, también pueden producirse otras uniones (C-C, C-O-C) para formar dímeros y complejos superiores, que tienen varios grados de resistencia a la fractura química. Aunque los taninos hidrolizables se encuentran ampliamente en algunos alimentos vegetales, como uvas y vinos, y además aportan importantes cualidades organolépticas, sin embargo han recibido escasa atención en cuanto a sus acciones sobre la salud en los humanos.

FLAVONOIDES DE LOS ALIMENTOS

Aunque los flavonoides están muy presentes en la naturaleza, carecen de una distribución uniforme en el reino vegetal⁽³⁾. En la Tabla I se presenta el contenido en flavonoides y taninos de algunos alimentos. En general estos datos muestran que una *porción* de frutas (manzanas, arándanos), de chocolate negro y de vino rojo tienen un contenido, de moderado a alto, en flavonoides y/o taninos. Sin embargo, una *porción* de brócoli o de zumo de naranja proporciona relativamente bajas concentraciones de estos fitonutrientes. El cacao parece ser efectivo al poseer varios favorables bioactivadores de las enfermedades cardiovasculares⁽⁴⁾.

Una amplia información sobre el contenido en flavonoides de los alimentos se encuentra en web site: <http://www.nal.usda.gov/fnic/foodcomp>.

Tabla I. Flavonoides y taninos: contenido (mg/porción) de algunos alimentos.

Alimento	Proantocianidinas	Antocianidinas	Flavan-3-oles	Flavonoles	Flavanonas	Tearubiginas
Arándano	131	82	1	3	-	-
Brócoli crudo	-	-	0	3	-	-
Chocolate negro	165	-	24	-	-	-
Manzana, con piel	147	-	13	6	-	-
Naranja, zumo	-	-	-	>1	28	-
Té negro, infusión	-	-	6	10	-	116
Té verde, infusión	-	-	304	12	-	3
Vino blanco	2-3	-	12-3	-	-	-
Vino rojo	77-103	9-405	10-20	10	-	-

Tabla II. Estimación del consumo de flavonoides en algunos países (a,b).

País	Población	Ingesta total (mg/día)
Dinamarca	Danish Household Consumption Survey (Historia dietética)	23-46
Finlandia	Finnish Mobile Clinic Health Examination Survey-10054 (Historia dietética)	24
Holanda	Dutch National Food Consumption Survey (Historia dietética)	
	Prospect-EPIC (Cuestionario de frecuencia de ingesta)	73
Japón	115 Mujeres (Historia dietética)	63
USA	US Health Professionals (Cuestionario de frecuencia de ingesta)	
	Framingham Offspring Study (Cuestionario de frecuencia de ingesta)	
	1095. Asian-American Mujeres (Historia dietética)	20-34

a) Los datos de la tabla son tan sólo representativos y no son una revisión exhaustiva.

b) Datos basados en la forma aglicona de los flavonoides.

Procesado de los alimentos

Dos son los más importantes aspectos del procesado de los alimentos en relación con los flavonoides: 1) la transformación y 2) las pérdidas durante el proceso y cocinado.

Otros procesos, habituales en la producción de té comercial alteran también su contenido en flavonoides. Las manipulaciones empleadas en la preparación de té al-instante y listo-para-beber parece ser que disminuyen los niveles de flavonoles o, al mismo tiempo, las de flavanoles y tearubiginas. Importa señalar que algunas de las fluctuaciones en el contenido de flavonoides entre diferentes té pueden ser debidas a las mezclas en relación con el tipo, área de producción y costes. El contenido en flavonoides de las hojas es muy sensible a las condiciones ambientales tales como cantidad de energía luminosa y polutantes.

Los flavonoides son sensibles a otros procesos y procedimientos de manipulación. Por ejemplo, el almacenaje de cebollas origina una pérdida del 25 al 33% de quercetina durante los primeros doce días, pero tan sólo tienen

lugar unas pequeñas pérdidas, posteriormente. Cuando se cocinan con agua, que es un solvente polar, aquellos alimentos que tienen una gran área de superficie o en los que se rompen las paredes celulares dan origen a una sustancial reducción en los niveles de flavonoides. Por el contrario, conjugados de quercetina de la cebolla son bastante estables a altas temperaturas. Estas observaciones sugieren que durante el procesado de los alimentos, las transformaciones enzimáticas son más importantes en cuanto a las modificaciones de los flavonoides que el propio proceso del cocinado ⁽⁵⁾.

CONSUMO DE FLAVONOIDES

En algunos países se ha calculado la ingesta de flavonoides, según individuos (Tabla 2). El consumo del total de flavonoides oscila desde unos 20 mg/d (USA, Dinamarca, Finlandia) a >70 mg/d (Holanda). Estos valores son considerablemente menores que los estimados previamente

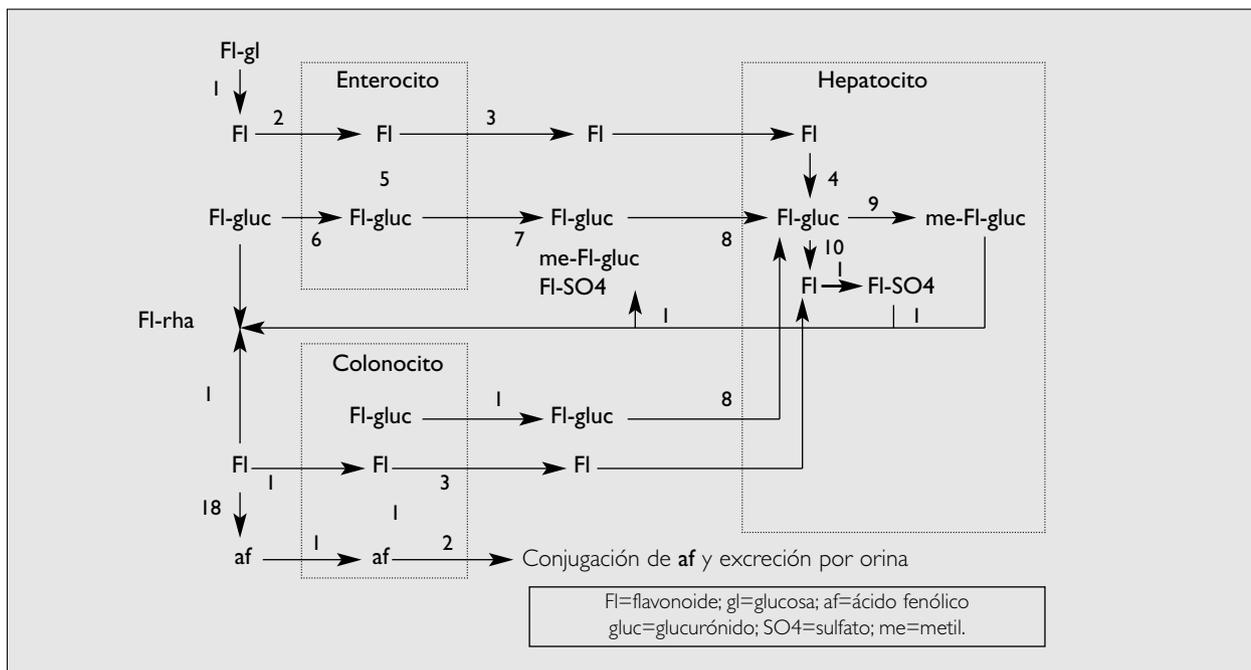


Figura 2. Biodisponibilidad de flavonoides. Pasos y vías.

Tabla III. Biodisponibilidad de los flavonoides. Pasos y vías.

1. La deglucosilación de flavonoides determina su absorción en el intestino delgado. Está catalizada, principalmente, por la enzima lactasa phlorizina hidrolasa.
2. La mayoría de las agliconas se difunden en los enterocitos a diferentes velocidades, cada una de ellas.
3. Difusión de aglicona en sangre.
4. Conjugación hepática de aglicona catalizada por UDP-glucuroniltransferasas, sulfotransferasas y catecol-O-metil transferasas.
5. El enterocito cataliza la completa conjugación de muchos flavonoides.
6. Salida de glucuronidos del enterocito a la luz intestinal.
7. Salida de glucuronidos del enterocito a sangre.
8. Paso de glucuronidos de flavonoides de sangre a hepatocitos.
9. Metilación hepática de glucuronidos de flavonoides por catecol-O-metil transferasa.
10. La beta-glucuronidasa hepática aumenta en presencia de inhibidores de metilación.
11. Sulfatación hepática por sulfotransferasas.
12. Exceción biliar de conjugados de flavonoides.
13. Excreción de conjugados a sangre.
14. Paso de intestino a colon de los conjugados que no pueden hidrolizarse en intestino delgado, seguido de deglucosilación por la microflora.
15. Paso de aglicona liberada al colonocito.
16. Glucuronoconjugación en el colonocito.
17. Paso de glucuronidos del colonocito a sangre.
18. Conversión microbiana de flavonoides en ácidos fenólicos.
19. Paso de ácidos fenólicos del colonocito a sangre.
20. Conjugación de ácidos fenólicos, seguido de excreción por la orina.
No puede usarse como biomarcador de ingesta dietética.

(varios cientos de mg/d), que se basaban en unos limitados análisis de tan sólo unos pocos alimentos. También contribuyó al error el no contar con tablas de composición de alimentos propias de los países.

Los hábitos dietéticos culturales dictan a menudo cuáles son los alimentos consumidos y a su vez la cantidad de flavonoides ingeridos. Conforme se desarrollen más tablas de composición de alimentos para flavonoides y taninos, mejorará la exactitud y la precisión de los datos del consumo de estos polifenoles.

ABSORCIÓN Y METABOLISMO DE LOS FLAVONOIDES

La interpretación de las actividades biológicas de los flavonoides, a partir de los datos obtenidos *in vitro*, requiere conocer su biodisponibilidad, que incluye la absorción y el metabolismo, y que depende de su estructura química y del tipo de conjugación de la molécula. Aunque la biodisponibilidad de los flavonoides parece ser muy variable entre sus diferentes tipos, que oscila desde las antocianinas, poco absorbibles, a los que lo son mucho, como las isoflavonas, en general, las vías utilizadas en la absorción y metabolismo son comunes a todos los flavonoides (Figura 2 y Tabla 3) ⁽⁶⁾.

COMENTARIOS

Estudios científicos realizados en la actualidad ayudan a revelar la información existente en los millares de com-

ponentes, macronutrientes y micronutrientes de los vegetales incluidos en la dieta, pero ciertamente las investigaciones están tan sólo empezando a descubrir algo sobre el gran potencial que estos compuestos pueden tener para la salud humana. La evidencia epidemiológica ha demostrado que la gente que come más alimentos derivados de plantas parece ser que tiene mejor salud y un riesgo más bajo de padecer enfermedades crónicas, tales como las cardiovasculares y algunos tipos de cáncer, aunque no está claro si la protección se produce por comer sustancias más protectoras, pocas de las perjudiciales, ambas cosas, u otras razones.

Los compuestos bioactivos de las plantas pueden actuar en varios lugares del organismo, y sus modos de acción incluyen la modificación de los perfiles hormonales, de lípidos, efectos antiinflamatorios, sobre hemostasia, y otros varios. Se conoce una serie de mecanismos potenciales, usando técnicas *in vitro* y de cultivos celulares, pero es necesario poseer más evidencia de los efectos directos sobre los seres humanos. Hace falta investigar más para conocer y entender la importancia que puede tener la biodisponibilidad de diversos compuestos bioactivos con objeto de desarrollar adecuadas pautas dietéticas.

El actual mensaje dominante es comer abundantes componentes de plantas, y para ello conviene incluir una amplia variedad de frutas, de verduras y hortalizas, consumiendo por lo menos 5 porciones cada día ^(7,8).

BIBLIOGRAFÍA

1. Beecher GR. Overview of dietary flavonoids: nomenclature, occurrence and intake. *J Nutr* 2003; 133: 3248S-3254S
2. Clifford M. A nomenclature for phenols with special reference to tea. *Crit Rev Food Sci Nutr*; 4 (Suppl): 293-397.
3. ILSI North America Technical Committee on Food Components for Health Promotion Scientific criteria for evaluating health effects of food components. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 42 (Suppl); 2002, 651-676.
4. Kris-Etherton PP, Lefevre M, Beecher GR, Gross MD, Keen CL, Retherton TD. Bioactive compounds in nutrition and health-research methodologies for establishing biological functions: The antioxidant and anti-inflammatory effects of flavonoids on atherosclerosis. *Ann Rev Nutr* 2004; 24: 511-538.
5. Manach C, Scalbert A, Morand C, Remesy C, Jiménez L. Polyphenols: food sources and bioavailability. *Am J Clin Nutr* 2004; 19: 727-747.
6. Williamson G. Common features in the pathways of absorption and metabolism of flavonoids. En: Meskin MS, Bidlack WR, Davies AJ, Lewis DS, Randolph RK (eds). *Phytochemicals. Mechanisms of action.* CRS Press, 2004: 21-23.
7. Sarría A. «5 frutas/verduras al día» para niños menores de dos años. *Medicina naturista* 2004; 5: 247-252.
8. Sarría A. Fitoquímicos en la alimentación infantil. XVI Curso de formación pediátrica extrahospitalaria. Sociedad de Pediatría Extrahospitalaria de la AEP, Zaragoza 1999, mayo 2000.

Epidemiología y clínica de la intoxicación por monóxido de carbono en la infancia y adolescencia

Jesús Fleta Zaragozano, Elena Lucas Sáez, Carmen Fons Estupiñá, Ana Ferrer Dufol*, José Luis Olivares López

Departamento de Pediatría. *Unidad de Toxicología. Hospital Clínico Universitario. Zaragoza.

[Bol Pediatr Arag Rioj Sor, 2004;34: 93-98]

RESUMEN

Objetivo. Descripción de las características epidemiológicas y clínicas de una serie de niños y adolescentes que acudieron a urgencias por intoxicación aguda por monóxido de carbono (CO).

Pacientes y métodos. Se revisan las historias clínicas de los niños y adolescentes que acudieron a urgencias al Hospital Clínico Universitario de Zaragoza por intoxicación aguda por CO, desde 1991 hasta 2003. A todos ellos se les monitorizó clínicamente y a 38 (76%) se les determinó niveles de carboxihemoglobina (COHb).

Resultados. El total de intoxicaciones observadas fue de 50 (19 varones y 31 mujeres) de 1 a 18 años de edad. La máxima incidencia fue en meses fríos (enero 10 casos), ocurrieron en habitaciones poco ventiladas y la causa fue inhalación de gas, debido a deficiente combustión de butano, carbón y gas ciudad. La clínica que mostraron fue, fundamentalmente, de tipo neurológico: cefaleas, mareos y alteraciones del nivel de conciencia. No se encontró correlación entre la sintomatología y los niveles de COHb. Fueron ingresados para observación 17 casos (34%). Todos los pacientes evolucionaron favorablemente.

Conclusiones. La intoxicación por CO es muy frecuente en nuestro medio a pesar de las mejoras ambientales llevadas a cabo en los últimos años y afecta con frecuencia a población infantil. Los controles de los sistemas de combustión de gases es la mejor medida preventiva.

PALABRAS CLAVE

Intoxicación aguda, intoxicación involuntaria, intoxicación en la infancia, intoxicación por CO, carboxihemoglobina.

Epidemiology and clinical findings of monoxide intoxication in childhood and adolescence.

ABSTRACT

Objective.- Description of the epidemiological and clinical characteristics of acute carbon monoxide intoxication in adolescents and children coming to an emergency service.

Patients and methods.- There were revised the case reports of adolescents and children coming to the emergency service of University Clinic Hospital of Zaragoza because of acute carbon monoxide intoxication, from 1991 to 2003. All of them were clinically monitored and to 38, carboxihemoglobin levels were determined.

Results.- A total of 50 intoxications (19 males and 31 females) were observed, from 1 to 18 years old. The maximum incidence was in cold months (10 cases in January), occurred in bad ventilated rooms, and the cause of the intoxication was the inhalation of gas, consequent to the deficient combustion of butane, carbon and natural gas.

They showed, mainly, neurological symptoms, such as headache, sickness and fluctuations of the level of consciousness. There were not correlation between symptomatology and level of COHb. 17 cases were hospitalized for observation. All the patients evolutioned favourably.

Conclusions.- CO intoxication is very usual in our area, despite of the environmental improvements in the last years, and affects frequently affect to the children population. Control of combustion systems are the best preventive measure.

KEY WORDS

Acute intoxication, involuntary intoxication, childhood intoxication, CO intoxication, carboxihemoglobin.

Correspondencia: Jesús Fleta Zaragozano.

Departamento de Pediatría. Hospital Clínico Universitario. Avda. San Juan Bosco n.º 15. 50009 Zaragoza.

Recibido en noviembre de 2004. Aceptado para su publicación en enero de 2005.

INTRODUCCIÓN

Las intoxicaciones agudas constituyen una causa importante de morbilidad y mortalidad en la infancia y en la edad adulta. En los últimos años se ha observado un incremento significativo, lo que ha motivado la aparición de mayor demanda asistencial en los servicios de urgencias hospitalarias ^(1,2).

En adolescentes las intoxicaciones voluntarias se deben, fundamentalmente, a ingesta de alcohol, fármacos y drogas ilegales, y las accidentales a inhalación de gases, especialmente por monóxido de carbono (CO) producido por la combustión incompleta de gas emanado de materia orgánica. En niños pequeños las intoxicaciones accidentales más frecuentes son las debidas a ingesta de fármacos, seguido de productos de limpieza, lejía y gases ^(3,4).

En la presente revisión se muestran las características epidemiológicas y clínicas de una serie de casos de niños y adolescentes que acudieron a urgencias del hospital a causa de una intoxicación aguda producida por inhalación de CO.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se han revisado las historias clínicas de todos los niños y adolescentes de 0 a 18 años de edad que acudieron a urgencias del Hospital Clínico Universitario de Zaragoza, por intoxicación aguda por monóxido de carbono, desde 1991 hasta 2003. A la mayoría se les realizó hemograma completo y carboxihemoglobina (COHb) y, en algunos, gasometría y ECG.

RESULTADOS

El total de pacientes intoxicados fue de 50, de edades comprendidas entre 1 y 18 años, 19 varones (38%) y 31 mujeres (62%). La mayor parte de los casos se presentaron

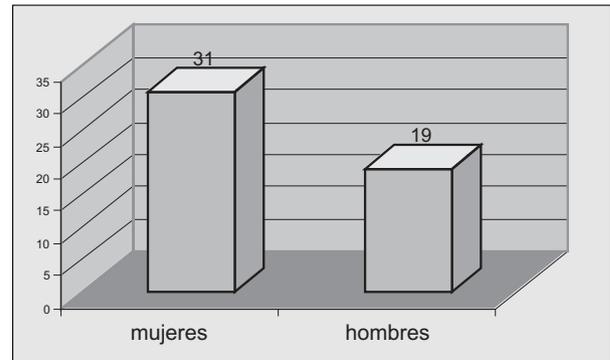


Figura 1. Número de casos según sexo (N=50).

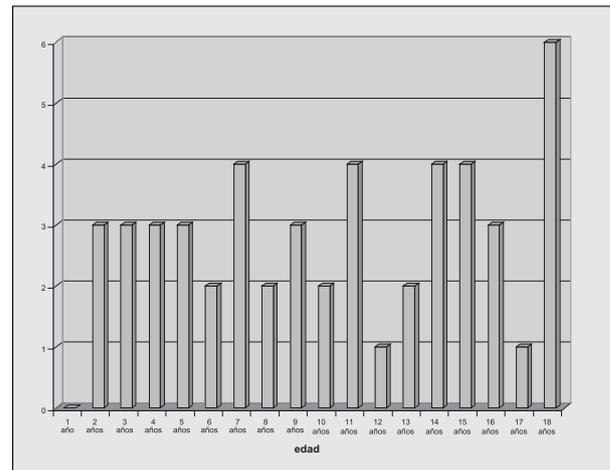


Figura 2. Número de casos por edades (N=50).

Tabla I. Intoxicación por CO. Sintomatología (N=50).

	Casos	%
Cefalea	28	56
Mareos	17	34
Somnolencia	11	22
Vómitos	10	20
Astenia	5	10
Taquicardia	5	10
Disnea	3	6
Náuseas	3	6
Dolor abdominal	3	6
Tos	2	4
Dolor torácico	2	4
Asintomático	5	10

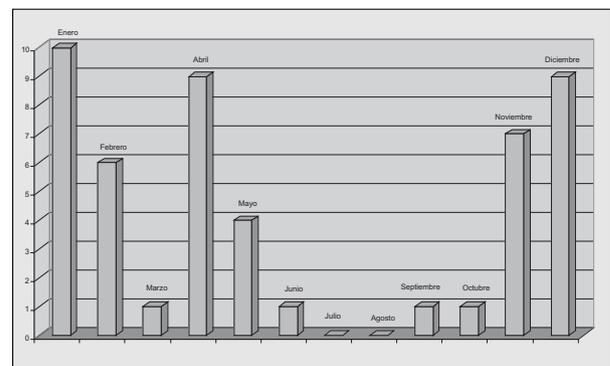


Figura 3. Época del año (N=50).

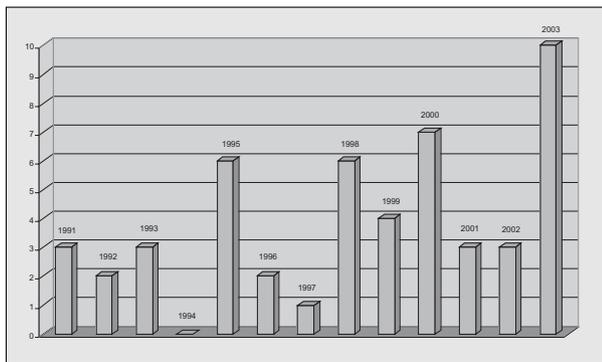


Figura 4. Número de casos por año (N=50).

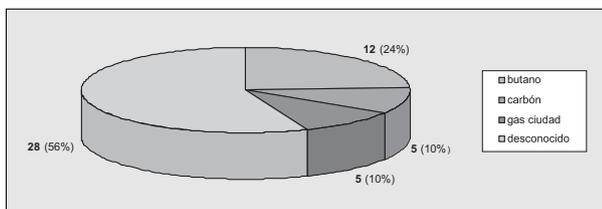


Figura 5. Número de casos según origen del gas (N=50).

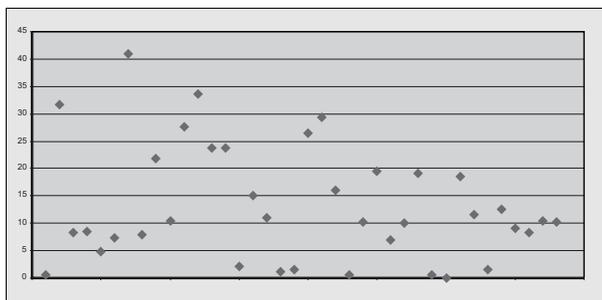


Figura 6. Niveles de COHb en la primera determinación (N=38).

en enero (10 casos), seguido de diciembre (9), abril (9), de noviembre (8) y todos ellos tuvieron lugar en el domicilio o casa de campo, en habitaciones cerradas o poco ventiladas. La fuente de intoxicación fue el calentador de gas butano en 12 casos (24%), estufa de carbón 5 casos (10%) y gas ciudad 5 casos (10%). En 28 casos (56%) no se pudo determinar la fuente de la intoxicación. El mayor número de casos se ha registrado en los últimos 6 años; el año de mayor incidencia fue 2003, con 11 casos (22%).

Todos los pacientes fueron asistidos en urgencias antes de haber transcurrido una hora del inicio de la intoxicación. Presentaron clínica 45 pacientes: cefaleas, mareos

y disminución del nivel de conciencia y algunos de ellos vómitos, palpitations y dolor abdominal, entre otros. Las tasas de COHb fueron determinadas en 38 pacientes (76%), siendo la tasa menor de 0,0% y la mayor de 41,0%. No se encontró relación entre la intensidad de las manifestaciones clínicas con los niveles de COHb. Sólo 5 pacientes, uno de ellos con niveles de COHb de 7,9%, no manifestaron clínica alguna.

En todos los casos se administró O_2 al 100% en mascarilla; 33 fueron dados de alta desde urgencias y 17 (34%) fueron ingresados para observación. En éstos las tasas de COHb, encontradas tras 2-4 horas de tratamiento, se fueron normalizando y ninguno de ellos presentó alteraciones en el ECG, en la gasometría ni en el hemograma. Se les dio alta hospitalaria a las 24 horas, totalmente asintomáticos y ninguno presentó complicaciones. En todos los casos se afectaron, además, padres o hermanos.

En las figuras 1, 2, 3, 4, 5 y 6 se muestra la distribución de los casos estudiados por sexo, edad, mes, año, tipo de combustible quemado y niveles de COHb, respectivamente. En la tabla 1 se muestra la sintomatología que presentaban los pacientes.

DISCUSIÓN

El monóxido de carbono es un gas incoloro, inodoro e insípido, no irritante, capaz de provocar la muerte sin que la víctima se dé cuenta, motivo por el que se le ha conocido también con el sobrenombre de «asesino silente». Es la primera causa de intoxicación por gases y el agente que mayor número de muertes por intoxicación produce. La incidencia en niños representa aproximadamente del 15 al 30% de todos los casos y supone del 1,5 al 2% de todas las intoxicaciones infantiles⁽⁵⁻⁷⁾.

Los 50 casos observados en la presente revisión representan el 0,41% de todas las intoxicaciones que acudieron a urgencias del Hospital Clínico Universitario entre 1991 y 2003, período objeto de estudio y el 18,31% de todas las intoxicaciones por CO. A su vez, los 17 casos ingresados suponen el 34% de las 50 intoxicaciones por CO revisadas en este estudio y el 0,21% del total de ingresos hospitalarios del Departamento de Pediatría del Hospital Clínico Universitario debidos a cualquier causa.

El CO se produce durante la combustión incompleta de materia orgánica y es menos pesado que el aire, por lo que se acumula en capas altas. La mayoría de las intoxicaciones se producen en el domicilio, durante el invierno y es característico que afecten a varios miembros de la familia; constituye la intoxicación familiar o colectiva por excelencia. En la presente revisión se ha constatado afectación familiar en todos los casos, así como una mayor incidencia en los meses fríos del año. La mayor proporción de mujeres de nuestra serie no coincide con las observaciones de otros autores que detectan predominio en varones.

Las principales fuentes de CO son calentadores a gas (butano, propano, ciudad y natural), calentadores de gasoil y gasolina, calentadores de aceite, calentadores y calderas mixtas de agua y calefacción, combustión de madera, incendios, tubos de escape de los automóviles, cigarrillos y disolventes de pintura que contengan cloruro de metilo (diclorometano). No obstante, este gas se encuentra en condiciones normales en la atmósfera, aunque en concentraciones menores de 0,001% ^(8,9).

Cualquiera de los gases enumerados puede eliminar CO cuando la combustión es deficiente y su inhalación se produce cuando la ventilación de la habitación es insuficiente. Este gas tiene especial afinidad por todas las globinas y, como consecuencia, se une a la hemoglobina, mioglobina y a citocromos de las enzimas respiratorias mitocondriales, especialmente a los citocromos P-450 y A3. También produce la peroxidación de lípidos cerebrales. De todas estas propiedades la más importante es la capacidad de unirse a la hemoglobina, ya que su afinidad es de 200 a 250 veces mayor por el CO que por el O₂, lo que produce que este último sea desplazado y aparezca hipoxia ^(8,10).

La alteración de la mioglobina produce trastornos del metabolismo muscular y rabdomiólisis, afectación del metabolismo celular y, como consecuencia, aparece hipoxia tisular. La alteración de los lípidos cerebrales produce pérdida de conciencia ^(11,12).

Los niveles del 2% de carboxihemoglobina (COHb) en sangre son tolerados. A partir de un 4% empieza la sintomatología, aunque no existe una relación directa entre la clínica y los niveles encontrados, como hemos podido confirmar con la serie estudiada por nosotros, tanto en pacientes dados de alta desde urgencias como en los ingresados. Las personas fumadoras suelen estar habituadas y toleran cantidades de hasta un 9% de COHb en sangre. El cuadro producido por la intoxicación puede agravarse cuando existe anemia, concentración ambiental elevada de CO o situaciones que incrementan las necesidades de O₂, como el ejercicio físico y fiebre. Hay que tener en cuenta que el CO atraviesa la barrera placentaria y el feto es muy sensible al mismo ^(5,13).

Desde el punto de vista clínico es preciso distinguir la intoxicación aguda y la crónica. La primera se puede manifestar de forma anodina, con síntomas leves o inespecíficos, como cefalea, vértigo, náuseas, vómitos, tendencia al sueño, letargia, alteraciones visuales, dolor torácico y debilidad muscular. La clínica manifestada por nuestros pacientes fue leve y todos evolucionaron satisfactoriamente en el plazo de 24 horas. Los síntomas graves consisten en afectación neurológica, coma y convulsiones, y en algunos casos pueden provocar hidrocefalia y muerte. A veces el paciente puede presentar una facies rojo cereza característica que ayuda al diagnóstico ⁽¹⁴⁻²³⁾.

En muchos casos de intoxicación (hasta un 40%) aparece un síndrome neurológico tardío, debido probable-

mente, a insuficiente recuperación de la lesión celular, afectación de los núcleos de la base o liberación de CO por los citocromos celulares. Se manifiesta como cefaleas, vértigo, falta de concentración o depresión ^(15,24,25). Puede existir también sufrimiento miocárdico, puesto de manifiesto cuando aparecen trastornos de la repolarización en forma de isquemia subepicárdica o subendocárdica ^(15,26).

La intoxicación crónica puede cursar con lesiones cerebrales debido a la anoxia repetida, sin embargo, no existe intoxicación crónica en el sentido de acumular CO: cuando éste se libera no existe mayor susceptibilidad al CO. En el niño es raro encontrar alteraciones cardíacas, lesiones cutáneas y trastornos musculares. Todos los casos estudiados en la presente revisión evolucionaron favorablemente en 24 horas y no presentaron complicaciones. Tampoco se evidenciaron alteraciones neurológicas tardías, coincidiendo con la mayor parte de los casos aportados en la literatura revisada. Para algunos autores la disfunción mitocondrial desempeñaría algún papel en la patogenia de los signos y síntomas tardíos que presentan los intoxicados por CO ⁽²⁷⁾.

El diagnóstico se sustenta en los datos aportados por la historia clínica. La anamnesis procurará investigar la existencia de un foco contaminante, de mala combustión, hábitos de riesgo, como el tabaco o presencia de síntomas en otros familiares. La determinación de los niveles de COHb en sangre, cuando superan el 2-5%, confirman el diagnóstico ^(5,28,29).

La evolución es favorable en muchos casos pero los decesos son mucho más numerosos que en todas las demás intoxicaciones. Algunas evoluciones prolongadas pueden dejar secuelas en forma de deterioro intelectual, trastornos de la memoria, convulsiones, trastornos sensoriales y síndrome piramidal o extrapiramidal. En algunos casos la tomografía y la resonancia magnética cerebral muestran atrofia cortical y dilatación ventricular ^(26,30).

El tratamiento contempla varios aspectos. En primer lugar es preciso separar al paciente del ambiente tóxico cuanto antes y situarlo en un lugar bien ventilado. Mientras se espera ayuda se pueden iniciar las primeras medidas de auxilio, como desobstrucción orofaríngea con el dedo, posicionamiento en decúbito lateral de seguridad y, si es preciso, la respiración artificial boca a boca o masaje cardíaco ^(31,32).

Si el paciente se encuentra comatoso o con depresión respiratoria es preciso intubarlo y someterlo a ventilación mecánica. Si no es así, se debe colocar una sonda nasal, carpa o mascarilla de O₂ al 100% y mantenerla hasta practicar dos determinaciones de COHb, con un intervalo de 1-2 horas, hasta encontrar niveles menores de 5%. Es importante que el intoxicado guarde reposo estricto y se le practique, según la gravedad, control electrocardiográfico, radiográfico, analítico y mediante técnicas de imagen ⁽²⁶⁻³³⁾.

El empleo de la cámara hiperbárica estará indicado en las siguientes situaciones: niveles de COHb mayores de 40%, enfermo comatoso, presencia de síntomas neurológicos, cardíacos o acidosis metabólica, con independencia de los niveles de COHb, efecto rebote de los síntomas tras aplicación de O₂, y finalmente, en la embarazada, ya que el feto tiene una PaO₂ inferior y los niveles de CO pueden ser un 10-15% mayores que en el adulto, provocando la muerte fetal o malformaciones. La sesión es de una hora, a una presión de 2-3 atmósferas ^(26, 34-38).

En todos los pacientes estudiados en esta revisión se aplicó O₂ al 100% durante un tiempo, determinado por el resultado de los niveles obtenidos del COHb en sangre y la evolución clínica. No fue necesario aplicar otras medidas terapéuticas.

Las medidas preventivas se basan en la revisión periódica de los sistemas de combustión del domicilio, manteni-

miento de una ventilación adecuada e impedir la inhalación los productos de combustión de los motores o vehículos en garajes y espacios cerrados. El empleo de alarmas para detección de CO puede ser una medida efectiva, como han mostrado algunos estudios. Tras el accidente se debe notificar el hecho a los servicios higiénicos municipales correspondientes con el fin de investigar el suceso y revisar las instalaciones según el reglamento existente ^(15, 20, 39, 40).

Como conclusión, podría afirmarse, que se debe sospechar una intoxicación por CO, en un niño y adolescente sin fiebre, con síntomas neurológicos y digestivos de carácter agudo. Para confirmarlo se debe investigar la presencia de una fuente de combustión por gas, la afectación de otros intoxicados y el hallazgo de niveles altos de COHb en sangre. Los controles de los sistemas de combustión de gases en los domicilios deben ser realizados rigurosamente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dueñas A, Pérez JL, Martín JC, Hernández M. Concentraciones de carboxihemoglobina y factores de riesgo de intoxicación por monóxido de carbono. *Med Clin (Barc)* 1998; 110: 237-238.
2. Elias J, García C, Buñuel C, Cenarro T, Castillo JA, Labarta JL, Jiménez A, Gastón M. Accidentes en la infancia: a propósito de los 14.301 casos atendidos durante un año. *An Esp Pediatr* 1991; 35: 385-388.
3. Pou J, Arcas R. Accidentes infantiles. Intoxicaciones. En: Cruz M, editor. *Tratado de Pediatría*. Madrid: Ergón, 2001; 1929-1949.
4. Caballero PJ, Dorado S, Jerez B, Medina M, Brusint B. Vigilancia epidemiológica de la intoxicación aguda en el Área Sur de la Comunidad de Madrid: Estudio VEIA 2000. *An Med Interna* 2004; 21: 18-24.
5. Lavaud J. Intoxicaciones agudas en el niño. En: Douffrages J, editor. *Enciclopedia Médico-Quirúrgica*. Pediatría. Tomo 6. Madrid: Praxis Médica, 1992; 1-20.
6. Kales AN, Christiani DC. Acute Chemical Emergencies. *N Engl J Med* 2004; 350: 800-880.
7. Durá T, Juste M, González R, González J, Castaño C, Raduan FJ, Moya M. Intoxicaciones en la edad pediátrica (0-15 años). Edad preescolar y adolescencia como factores de riesgo. *Acta Pediatr Esp* 1997; 55: 115-120.
8. Cerda M, Paris E. Intoxicaciones más frecuentes. En: Meneghello R, editor. *Pediatría*. Santiago de Chile: Mediterráneo, 1991; 1714-1730.
9. Lavaud J. Intoxication oxycarbonée chez l'enfant. *Rev Pediatr* 1986; 22: 37-45.
10. Walker E, Hay A. Carbon monoxide poisoning. *BMJ* 1999; 319: 1082-1083.
11. Ernst A, Zibrat J. Carbon monoxide poisoning. *N Engl J Med* 1998; 339: 1603-1608.
12. Fisher J. Carbon monoxide poisoning. A disease of a thousand faces. *Chest* 1999; 115: 322-323.
13. Woody RC, Brewster MA. Telencephalia dysgenesis associated with presumptive maternal carbon monoxide intoxication in the first trimester of pregnancy. *Clin Toxicol* 1990; 28: 467-475.
14. Lacey DJ. Neurologic sequelae of acute carbon monoxide intoxication. *Am J Dis Child* 1981; 135: 145-147.
15. Rubio S, García ML. Intoxicación por monóxido de carbono. *Med Clin (Barc)* 1997; 108: 776-778.
16. García S. Intoxicaciones por depresores del sistema nervioso. En: Ruza F, editor. *Tratado de Cuidados intensivos pediátricos*. Madrid: Norma-Capitel, 2003; 2029-2037.
17. Gómez P, Esparza P, Urreta I, García C. Episodio de hipotensión y debilidad de extremidades inferiores en dos hermanos. *An Pediatr* 2003; 58: 203-204.
18. Gómez JA, Lopez-Herce J, Bernabé MC, García E. Intoxicación por monóxido de carbono. Un accidente doméstico a no olvidar. *An Esp Pediatr* 1993; 39: 411-414.
19. Antón M, Alcaraz A, Rey C, Concha A, Fernández J. Acute hydrocephalus in carbon monoxide poisoning. *Acta Paediatr* 2000; 89: 361-364.
20. Revert M, Brotons C, Navarro J, Gutiérrez C, Doz JF, Cervantes M, Bonfill X. Epidemia invernal de intoxicación por monóxido de carbono en Badia. *Atención Primaria* 1995; 16: 261-264.
21. Portoles A, Algarra J, Tarquis P, Vargas E, Jiménez L. Intoxicación por monóxido de carbono. A propósito de trece casos. *Rev Clin Esp* 1992; 191: 317-319.

22. Vázquez M, Carrasco ML, Seijas L, Pinto I, Ramos J, Arregui A. Error diagnóstico inicial en la intoxicación por monóxido de carbono. *An Esp Pediatr* 1996; 44: 632-633.
23. Dueñas A, Ruiz M, Gandía F, Cerda R, Martín JC, Pérez JL, Díaz G. Epidemiology of acute carbon monoxide poisoning in a Spanish region. *J Clin Toxicol* 2001; 39: 53-57.
24. Lee MS, Marsden CD. Neurological sequelae following carbon monoxide poisoning clinical course and outcome according to the clinical types and brain computed tomography scan findings. *Mov Disord* 1994; 5: 550-558.
25. Pracyk JB, Stolp BW, Fife CE, Gray L, Piantadosi CA. Brain computerized tomography after hyperbaric oxygen therapy for carbon monoxide poisoning. *Undersea Hyperb Med* 1995; 22: 1-7.
26. Pinto I. Intoxicación por monóxido de carbono. En: Casado J, Serrano A, editores. *Urgencias y tratamiento del niño grave*. Madrid: Ergón, 2000; 528-531.
27. Miró O, Alonso JR, López S, Beato A, Casademont J, Cardellach F. Análisis ex vivo de función mitocondrial en pacientes intoxicados por monóxido de carbono atendidos en urgencias. *Med Clin (Barc)* 2004; 122: 401-406.
28. Piantadosi CA. Carbon monoxide poisoning. *N Engl J Med* 2002; 347: 1054-1055.
29. López-Herce J, Vázquez P. Importancia del diagnóstico y la prevención de la intoxicación por monóxido de carbono en la infancia. *An Esp Pediatr* 1996; 44: 633-634.
30. Rosemberg DI. Inhalación de humo y envenenamiento por monóxido de carbono. En: Blumer JL, editor. *Cuidados intensivos en Pediatría*. Madrid: Mosby, 1993; 309-312.
31. Weaver LK. Carbon monoxide poisoning. *Crit Care Clin* 1999; 15: 297-317.
32. Piñero E, Rueda S, Cabello J, Ruibal JL. Intoxicación aguda por monóxido de carbono. Importancia de su diagnóstico. Aportación de tres pacientes pediátricos. *An Esp Pediatr* 1993; 39: 457-469.
33. Sheno R, Stewart G, Rosemberg N. Screening for carbon monoxide in children. *Ped Emerg Care* 1998; 14: 399-402.
34. Dumont D. Intoxicación oxycarbonée. *Rev Prat* 1991; 41: 1123-1128.
35. Thom SR. Hyperbaric-oxygen therapy for acute carbon monoxide poisoning. *N Engl J Med* 2002; 347: 1105-1106.
36. Hampson NB, Dunford RG, Kramer CC, Norkofol DM. Selection criteria utilized for hyperbaric oxygen treatment of carbon monoxide poisoning. *J Emerg Med* 1995; 13: 227-231.
37. Liebelt EL. Hyperbaric oxygen therapy in childhood carbon monoxide poisoning. *Curr Opin Pediatr* 1999; 11: 259-264.
38. Hardy KR, Thom DR. Pathophysiology and treatment of carbon monoxide poisoning. *Clin Toxicol* 1994; 32: 613-629.
39. Mateu J. Accidentes e intoxicaciones infantiles (medidas preventivas). *Pediatr Integral* 2001; 6: 55-72.
40. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Use of carbon monoxide alarms prevent poisoning during a power outage-North Carolina, December 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2004; 12: 189-192.

A prosóbito del TDAH. Problemas de «lateralidad» y tratamientos de problemas de aprendizaje sin evidencia científica

Javier López Pisón*, M.^a Concepción García Jiménez**, José Mengual Gil***

*Sección Neuropediatría. Hospital Infantil Miguel Servet (Zaragoza). **C.S. Buñuel (Navarra). ***C.S. Oliver (Zaragoza)

[Bol Pediatr Arag Rioj Sor, 2004;34: 99]

Sr Director:

Una vez publicado en el Boletín de SPARS nuestro trabajo sobre el Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) ⁽¹⁻³⁾, creemos conveniente aclarar algunos aspectos que surgen frecuentemente asociados al TDAH y a los trastornos del aprendizaje.

La «lateralidad» no es una entidad neuropsicológica reconocida. No se han encontrado problemas de aprendizaje ni de conducta asociados a problemas de lateralidad. El zurdo únicamente debe adaptarse a una sociedad pensada por diestros, que son más numerosos.

Sí existe el síndrome de zurdería manual patológica, que asocia trastornos del lenguaje, alteraciones visuoespaciales, debilidad y menor tamaño de extremidades derechas, y ausencia de antecedentes familiares de zurdería. Obedece a lesiones del hemisferio cerebral izquierdo producidas antes de los 6 años de vida ^(4,5). Ante un zurdo, sin antecedentes familiares de zurdería conviene por tanto asegurarse de que no presenta esas alteraciones. Es parte de la exploración neurológica comprobar la lateralidad de mano y pie. La lateralidad de ojo, y mucho menos la de oído, no son fáciles de establecer.

No hay evidencia de mejoras en las habilidades académicas en niños con trastornos de aprendizaje con tratamientos basados en ejercicios o adiestramientos visuales, ejercicios de lateralidad, gáteo, equilibrio o percep-

ción, ni con el uso de lentes coloreadas. Es importante que la validez de cualquier terapia de los trastornos de aprendizaje sea establecida científicamente antes de que pueda ser recomendada como tratamiento ⁽⁶⁾.

Insistimos en que siempre que se plantea el diagnóstico de TDAH se debe realizar una adecuada valoración psicopedagógica, para descartar deficiencias intelectuales e identificar posibles trastornos del aprendizaje asociados, que pueden precisar un tratamiento específico ⁽¹⁻³⁾.

Es inadecuado que los niños sin un diagnóstico establecido sean dirigidos por los colegios a las Asociaciones o a los especialistas, o por las Asociaciones a los especialistas. Lo correcto, creemos que es dirigirlos a su pediatra, que es al que le corresponde afrontar la orientación diagnóstica inicial y orientar a los diferentes servicios públicos existentes, sanitarios, educativos y sociales. Los pediatras del sistema sanitario público no debemos mandar a nuestros pacientes a Centros privados o a Asociaciones que requieren pago por sus acciones. En menores de 6 años deben dirigirse a Atención Temprana, y posteriormente a los departamentos psicopedagógicos de Educación o de los propios colegios si se trata de Colegios Privados. En caso de trastornos de conducta asociados deben dirigirse a las Unidades de Salud Mental Infanto Juvenil, y a las Unidades de Neuropediatría en casos de dudas diagnósticas, especialmente en menores de 5 años ⁽³⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. García MC, López Pisón J, Mengual Gil J. Importancia del diagnóstico y manejo del trastorno por déficit de atención con hiperactividad. Bol Pediatr Arag Rioj Sor 2004; 34: 8.
2. García MC, López Pisón J, Mengual J. Trastorno por déficit de atención con o sin hiperactividad. Bol Pediatr Arag Rioj Sor 2004; 34: 13-26.
3. García MC, López Pisón J, Mengual J. Propuesta de evaluación del trastorno por déficit de atención. Recursos actuales. Bol Pediatr Arag Rioj Sor 2004; 34: 29-34.
4. Orsini DL, Satz P. A syndrome of pathological left-handedness: correlates of early left-hemisphere injury. Arch Neurol 1986; 43: 333-337.
5. López Pisón J, Arana T, Abenia P, Ferrer-Lozano M, Sánchez-Andrés MT, Peña-Segura JL. Hemimegalencefalia y zurdería manual patológica. A propósito de un caso. Rev Neurol 1998; 27: 509-511.
6. American Academy of Pediatrics. Committee on Children With Disabilities, American Academy of Pediatrics (AAP) and American Academy of Ophthalmology (AAO), American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus (AAPOS). Learning Disabilities Dyslexia, and Vision: A Subject Review. Pediatrics 1998; 102: 1217-1219.

Correspondencia: Javier López Pisón*, M.^a Concepción García Jiménez**, José Mengual Gil***.

*Sección Neuropediatría. Hospital Infantil Miguel Servet (Zaragoza). **C.S. Buñuel (Navarra). ***C.S. Oliver (Zaragoza).

Borreliosis. Enfermedad de Lyme

Torres S.*, Duplá M.*, García M.^aC.**

*Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza. **Centro de Salud de Buñuel (Navarra).

[Bol Pediatr Arag Rioj Sor, 2004;34:100-101]

INTRODUCCIÓN

A pesar de ser una enfermedad poco prevalente en nuestro medio, dispone de un tratamiento eficaz que evita las complicaciones posteriores por lo que es fundamental su diagnóstico en una fase precoz. Esto resulta muchas veces complicado puesto que el antecedente de la picadura de la garrapata está ausente en más de la mitad de los casos ya que es indolora y no pruriginosa. Nos plantea además problemas de diagnóstico diferencial con enfermedades dermatológicas en su fase inicial y posteriormente con enfermedades reumatológicas y neurológicas. Por ello una buena historia clínica, valorando la estancia en zonas endémicas o de riesgo nos puede ayudar a sospechar la enfermedad, aunque hay casos de enfermedad de Lyme descritos en áreas no endémicas, como el de nuestra paciente.

CASO CLÍNICO

Niña marroquí de 5 años que consultó por la aparición de una lesión eritematoescamosa anular y no pruriginosa en el brazo derecho, una semana después de su regreso de Marruecos, donde había permanecido durante un mes. No refería contacto con animales ni traumatismo previo en la zona. No existían antecedentes personales ni familiares de interés. La lesión no se acompañaba de sintomatología general, la niña presentaba buen estado general y el resto de la exploración física era normal.

Con estos datos se establecieron los diagnósticos posibles de lesión eczematosa o tiña corporis y se pautó tratamiento con hidrocortisona tópica, ketoconazol tópico y cloxacilina vía oral. Inicialmente la lesión mejoró pero no regresó completamente y además aparecieron lesiones similares a la primaria aunque de menor tamaño en otras localizaciones cutáneas, como la pierna derecha, algunas de las cuales parecían sobreinfectadas, por lo que se añá-

dió al tratamiento inicial amoxicilina-clavulánico vía oral, que tomó durante 6 días. Dada la falta de respuesta completa al tratamiento y la rapidez de diseminación de las lesiones, se plantearon otros posibles diagnósticos diferenciales, entre los cuales se orientó hacia un eritema crónico migratorio y se solicitaron las siguientes pruebas complementarias: hemograma que fue normal, serologías para Leishmania, Rickettsias, Borrelia y Brucella y se remitió a valoración por el servicio de dermatología, siendo diagnosticado de eczema impetiginizado, pautando tratamiento tópico.

Dos meses después del inicio de la primera lesión llegaron los resultados de las serologías, siendo los anticuerpos anti Borrelia Burgdorferi Ig M positivos, los Ig G negativos y el resto de las serologías negativas. Las Ig G se positivizaron un mes y medio más tarde. Se reinterrogó a la familia pero no se constató el antecedente de la picadura de garrapata. Con el diagnóstico de enfermedad de Lyme en fase precoz diseminada, puesto que nuestra paciente había presentado lesiones de eritema migratorio múltiple, se pautó tratamiento con amoxicilina a 50 mg/kg/día fraccionados cada 8h v.o. durante 21 días y las lesiones curaron completamente no presentándose complicaciones ni recidivas posteriormente.

COMENTARIOS

La enfermedad de Lyme es una zoonosis causada por la transmisión de Borrelia Burgdorferi al ser humano, a través de la picadura de una garrapata infectada de la especie Ixodes. Es una enfermedad rara en nuestro medio, cuya incidencia en áreas endémicas como el Noreste, el Medio Oeste y la Costa Oeste de EE.UU. es de 20-100 casos/100.000 habitantes. Además su incidencia entre los 5-10 años es el doble que en el resto de las edades.

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad se dividen en fases precoz y tardía. La precoz puede ser locali-

zada o diseminada. La primera manifestación de la enfermedad precoz localizada es el exantema anular típico denominado eritema migratorio que aparece en el lugar de la picadura. Suele aparecer 7-14 días después de la picadura y puede ser uniformemente eritematoso o aparecer como una lesión en diana con aclaramiento central. A veces es pruriginoso o doloroso. Las localizaciones más habituales corresponden a axilas, ingles, muslos y región periumbilical. En esta fase pueden aparecer síntomas generales inespecíficos como fiebre, mialgias, artralgias, cefalea o malestar general. Sin tratar, el exantema se expande progresivamente, hasta alcanzar un diámetro medio de 15 cm y persiste por lo menos durante 1-2 semanas. Una gran proporción de pacientes desarrolla clínica de enfermedad precoz diseminada. Esta fase se caracteriza por el eritema migratorio múltiple causado por la diseminación hematogena de las espiroquetas hasta varias localizaciones cutáneas. Estas lesiones aparecen días, incluso semanas después de la primera, y suelen ser más pequeñas y con menor tendencia a expandirse. Otras manifestaciones de esta fase pueden ser meningitis asépticas, neuropatías craneales, y rara vez carditis, con diferentes grados de bloqueo. La parálisis facial (indistinguible de la parálisis idiopática de Bell) es relativamente frecuente en niños y puede constituir la manifestación única o inicial de la enfermedad. Suele durar de 2-8 semanas y cura por completo en la mayoría de los casos. La fase tardía de la enfermedad, que comienza semanas o meses después de la infección inicial, se caracteriza por

artritis mono o pauciarticulares, habitualmente de grandes articulaciones (en más del 90% de los casos la articulación afectada son las rodillas), que termina por resolverse la mayoría de las veces, siendo raros los casos de artritis recurrente o persistente. Plantea problemas de diagnóstico diferencial con la artritis idiopática juvenil, la fiebre reumática o la artritis séptica aguda. En esta fase pueden aparecer manifestaciones neurológicas o lesiones cutáneas tardías.

El diagnóstico debe basarse en la historia clínica, epidemiológica y en los hallazgos de la exploración física. La confirmación de la enfermedad se basa en la demostración de anticuerpos frente a *B. Burgdorferi* en el suero del paciente mediante inmunoanálisis ligado a enzima (ELISA).

El tratamiento evita las complicaciones. En la fase precoz, en los mayores de 8 años, el tratamiento es la doxiciclina a dosis de 100 mg/12 horas v.o. durante 14-21 días, y en los menores de 8 años, por el riesgo de coloración permanente de la dentición, amoxicilina a 50 mg/kg/día fraccionados cada 8h v.o. durante 14-21 días. Cuando existan intolerancias o alergias a los anteriores se puede usar cefuroxima o eritromicina. La artritis de la fase tardía se trata igual que la fase precoz, pero durante 28 días. El pronóstico de los niños tras el tratamiento es excelente. Los casos tratados por eritema migratorio rara vez progresan hasta la enfermedad de Lyme tardía.

Malformación pulmonar

Jiménez-Escobar V.*, Pérez R.*, Remírez J.***, Sáinz A.***, Marco A.*, Peña J.L.*

*Servicio de Pediatría. **Servicio de Radiología. ***Servicio de Cirugía Pediátrica. Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza.

[Bol Pediatr Arag Rioj Sor; 2004;34:102]

INTRODUCCIÓN

La malformación adenomatoidea quística (MAQ) presenta una incidencia 1/30.000 embarazos correspondiendo a un 25% de las malformaciones pulmonares de la infancia. Un 87% son diagnosticados mediante ecografías prenatales o en período perinatal con clínica respiratoria y radiografía compatible.

CASO CLÍNICO

Lactante de 2 meses de vida remitido por su pediatra por presentar rechazo a tomas con escasa ganancia ponderal desde hace dos semanas, asociando tos y disnea en los últimos dos días. Como antecedentes reseñables: embarazo controlado con ecografías normales y cuadro de distres respiratorio en período neonatal precisando CPAP, con radiografía compatible con taquipnea transitoria. A la exploración mostró taquipnea y taquicardia, monitorizándose taquicardia persistente de 200 l/m y ritmo sinusal. Exámenes complementarios: el hemograma mostró leucocitosis con fórmula inespecífica; la función tiroidea fue

normal y en la radiografía de tórax se apreció imagen condensativa en hemitórax derecho con presencia de burbujas aéreas que desplazaban mediastino. Se planteó el diagnóstico diferencial entre malformación pulmonar (MAQ) y proceso tumoral (neuroblastoma, blastoma pleuropulmonar). Los marcadores tumorales fueron negativos y la ecografía y TAC torácicos fueron compatibles con MAQ. Se realizó lobectomía de lóbulos superior y medio, tomándose cultivo de componente abscesificado (positivo a *S. aureus*). La anatomía patológica no fue concluyente en la filiación de la lesión de base por el componente inflamatorio. Se estableció el diagnóstico de malformación pulmonar sin tipificar y sobreinfección por *S. aureus*.

DISCUSIÓN

Las MAQ no diagnosticadas prenatalmente o en período neonatal deben sospecharse ante infecciones respiratorias de repetición en una misma localización. El tratamiento en la actualidad es quirúrgico por riesgo de malignización.

Plan de mejora de atención al niño asmático en Atención Primaria. Resultados de un año de implantación

Moneo I.*, Garín A.L.*, Bartres T., Guallart M., Forés D., Lambán E., Marín M. P.

C.S. Fuentes Norte. Zaragoza.* Miembros del Grupo de Vías Respiratorias de la Asociación Aragonesa de Pediatría de Atención Primaria.

[Bol Pediat Arag Rioj Sor, 2004;34:103]

RESUMEN

El asma es la enfermedad crónica más prevalente en la edad pediátrica. Por su propia evolución requiere una supervisión que debe realizar el pediatra de Atención Primaria. Numerosos estudios han demostrado que la educación es un pilar fundamental en el tratamiento integral de estos niños.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se presentan los resultados de un programa de educación de niños asmáticos en un centro de salud tras un año y medio de aplicación.

RESULTADOS

Se han incluido 88 niños de un censo de 105 asmáticos. El 60% (52) eran mayores de 6 años y el 24% (22) eran menores de 2 años. En cuanto a la clasificación del estadio, 74 casos (80%) tenían asma episódica ocasional, 11 casos asma episódica frecuente, 6 casos asma inducida por ejercicio y una niña asma persistente moderada.

En todos los casos se realizó educación sobre factores desencadenantes, medidas ambientales, tratamiento farmacológico y técnicas de inhalación.

El 66% de los niños realizaron al menos 4 visitas programadas.

CONCLUSIONES

- La atención al niño asmático en atención primaria debe hacerse de forma programada.
- La educación sobre la enfermedad al niño y a la familia deben formar parte de esos programas.

Diagnóstico diferencial del Síndrome de Gilbert

Urgel M.T., Pons J., Lucas E., Lázaro A., Fleta J., Olivares J.L.

Servicio de Pediatría. Hospital Clínico Universitario «Lozano Blesa». Zaragoza.

[Bol Pediat Arag Rioj Sor, 2004;34:104]

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Gilbert fue descrito por primera vez en 1901 y consiste en una hiperbilirrubinemia indirecta, crónica, fluctuante y de grado moderado con cifras que oscilan de 1 a 6 mg/dl.

Su importancia radica en que se trata de una patología frecuente que afecta alrededor del 5% de la población general y constituye la segunda causa de hiperbilirrubinemia leve tras las anemias hemolíticas.

CASO CLÍNICO

Varón de 14 años de edad en el que se detecta de forma rutinaria una ictericia leve de piel y mucosas sin otra sintomatología acompañante.

Segundo hijo de padres jóvenes y sanos no consanguíneos. No presentó complicaciones durante el período perinatal.

A la exploración se evidencia una ictericia leve de piel y mucosas siendo normal el resto de la exploración por órganos y sistemas.

Las pruebas complementarias realizadas fueron las siguientes: Hemograma: Hb 14,7 gr/dl, Hto 44,1%, VCM 98,1 fl, Reticulocitos 24.000/mm³, Leucocitos 6.900/mm³, Plaquetas 234.000/mm³. Bioquímica: Bilirrubina total 4,53 mg/dl, Bilirrubina directa 0,59 mg/dl y Bilirrubina indirecta

3,94 mg/dl. Resto de la bioquímica (Glucosa, Albúmina, Transaminasas, Fosfatasa alcalina y Metabolismo del hierro) normales. Test de Coombs: Negativo. Extensión de sangre periférica: Normal. Test del ayuno: Valores basales: Bilirrubina total 2,94 mg/dl, Bilirrubina directa 0,62 mg/dl y Bilirrubina indirecta 2,32 mg/dl. Valores tras dieta de 400 calorías/día durante 24 horas: Bilirrubina total 9,91 mg/dl, Bilirrubina directa 0,66 mg/dl y Bilirrubina indirecta 9,25 mg/dl. Valores tras estimulación con Fenobarbital (2mg/kg/día): Bilirrubina total 3,05 mg/dl, Bilirrubina directa 0,67 mg/dl y Bilirrubina indirecta 2,32 mg/dl.

Ante los datos clínicos y analíticos se confirma el diagnóstico de Síndrome de Gilbert.

COMENTARIOS

El Síndrome de Gilbert está causado por una disminución en la actividad de la UDP-glucoroniltransferasa que condiciona un descenso en la conjugación de la bilirrubina y un aumento de la bilirrubina indirecta.

Es necesario realizar un adecuado diagnóstico diferencial de esta patología con otras causas de ictericia que pueden cursar con hiperbilirrubinemia directa (hepatitis, Síndrome de Dubin-Jonson, Síndrome de Rotor; litiasis biliar y colangitis esclerosante) o con hiperbilirrubinemia indirecta (anemias hemolíticas, tóxicos y enfermedades infecciosas).

El pediatra de Atención Primaria en el TDAH. Planteamiento tras un estudio de población

García M.C.*, López J.***, Blasco M.M.*

*Centro de Salud de Buñuel (Navarra). **Sección de Neuropediatría del Servicio de Pediatría del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza.

[Bol Pediat Arag Rioj Sor, 2004;34:105-106]

INTRODUCCIÓN

En los últimos años, en nuestro medio, está creciendo la demanda de diagnóstico y orientación de niños con problemas de comportamiento en el colegio o con dificultades escolares, fundamentalmente del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) y de los trastornos de aprendizaje, especialmente la dislexia. En el presente trabajo se valora el papel del pediatra de Atención Primaria y los distintos servicios implicados, en su despistaje e intervenciones.

PACIENTES Y MÉTODOS

La población de estudio han sido todos los niños entre 1.º y 6.º de primaria (edades entre 6-12 años, ambas inclusive) que acuden a los colegios de las localidades navarras de Buñuel y Cortes. Se han utilizado para toda la población de estudio el EDAH (test de Conners modificado y adaptado según Farré y Narbona) para profesores. Los casos cuyo EDAH superaba punto de corte (EDAH+) en alguna de las subescalas (déficit de atención, hiperactividad, trastorno de conducta y/o global) se han evaluado para establecer o no el diagnóstico de TDAH según los criterios del DSM-IV. Se han recogido además los Boletines de calificaciones de todo el curso escolar para evaluar el rendimiento en las distintas áreas, el comportamiento y la superación o no de ciclo escolar. Posteriormente se solicitó una valoración psicopedagógica al colegio de todos los niños que cumplían criterios diagnósticos de TDAH según el DSM-IV.

RESULTADOS

El total de niños a los que se propuso el estudio fue de 269, de los cuales contestaron 222 (82,5%). De estos, el EDAH superaba punto de corte en alguna de las tres subescalas en 30 (13,5%). Estos 30 niños se citaron a consulta para evaluarlos con el DSM-IV, 2 de ellos no acudieron a las citas programadas, 17 cumplían criterios para TDAH y 11 no cumplían todos los criterios. La relación niños/niñas es de 5,6/1, siendo 17 el total de niños diag-

nosticados frente a 3 niñas. En cuanto a los tipos de TDAH, un 25% presentan tipo Déficit Atencional, y un 75% tipo Combinado.

En cuanto a los antecedentes familiares referidos por los mismos padres, en 12 niños (60%) alguno de los dos progenitores reconoce sintomatología compatible con TDAH. En un 50% (6 casos) es el padre el que se declara afecto, en un 41% (5 casos) la madre y en un 8% (1 caso) ambos.

Un 95% de los niños TDAH presenta algún tipo de dificultad escolar; de ellos un 45% (9 casos) precisa algún tipo de apoyo escolar: un 25% precisa refuerzo y un 20% adaptación curricular. Se observa que el mayor porcentaje respecto del total de niños que precisan refuerzo escolar o adaptación curricular en los colegios, corresponde a los niños afectados de TDAH, siendo también importante el número de niños EDAH+ no TDAH.

El 75% de los niños TDAH presenta anotaciones en el Boletín escolar de calificaciones del tipo de «se comporta mal», «puede rendir más», «molesta mucho», «no presta atención». En cuanto al desempeño escolar, se observa que las medias en conocimiento del medio, lengua castellana, inglés y matemáticas tanto en niños TDAH, como en EDAH+ no TDAH están por debajo del aprobado, con diferencias estadísticamente significativas comparándolas con el grupo control. Asimismo el rendimiento escolar se encuentra en el nivel «por debajo de sus posibilidades».

Del total de niños que cambian de ciclo en cada grupo, deben repetir un 5,2% en el grupo control, un 55,5% en el grupo de niños TDAH y un 16,5% en el grupo de niños EDAH+ no TDAH.

Se han derivado 14 niños (70%) a valoración por Salud Mental por problemas de conducta distintos al TDAH.

Respecto a la valoración psicopedagógica, se ha solicitado a todos los niños diagnosticados de TDAH. No se ha identificado ningún diagnóstico de trastorno específico de aprendizaje o dislexia.

DISCUSIÓN

El TDAH es un trastorno neuropsiquiátrico descrito ya hace un siglo, que está tomando cada vez más relevancia y generando una importante producción científica. Encierra una importante complejidad, ya que en su espectro sintomático confluyen aspectos orgánicos, sociales y educativos que precisan de un abordaje multidisciplinar.

El pediatra conoce al niño y su familia y debe afrontar problemas de alta prevalencia como el TDAH, particularmente su orientación diagnóstica inicial y la coordinación con otros profesionales de Sanidad, Educación y Servicios Sociales. Creemos que el pediatra de Atención Primaria,

adecuadamente comunicado con los padres y profesores, puede y debe diagnosticar el TDAH, iniciar tratamiento farmacológico si procede y proporcionar pautas de conducta a padres y colegio. No se debe obviar el estudio psicopedagógico en ningún caso, ni la valoración por los equipos de Salud Mental cuando aparezcan problemas de conducta distintos al TDAH ni la valoración neuropediátrica si existen dudas diagnósticas, especialmente en menores de 5-6 años. Para optimizar los resultados es necesario aumentar y mejorar las vías de comunicación entre los padres y los profesionales de Salud, Educación y Servicios Sociales implicados en el diagnóstico, tratamiento y educación de estos niños.

Pubertad detenida. A propósito de un caso

García A., Miralbés S., Dieste M., Labarta J.I., Mayayo E., Peña J.L., Ferrández A.

Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza.

[Bol Pediat Arag Rioj Sor, 2004;34:107]

INTRODUCCIÓN

Se entiende por «pubertad detenida» la detención de la pubertad durante dos años habiéndose iniciado previamente, o una duración del desarrollo puberal de más de cinco años.

CASO CLÍNICO

Niño de 8 años y 9 meses remitido a la consulta de endocrinología por tener un hermano afecto de Síndrome de Klinefelter.

Presenta como antecedentes personales episodios de anorexia y vómitos esporádicos. La talla y el pronóstico de talla son normales (talla alta familiar). Se realiza cariotipo que es normal. Se prosigue seguimiento por obesidad.

A los 10 años y 11 meses comienza desarrollo puberal (testes 4cc) con talla y velocidad de crecimiento (VC)

normales, pero posteriormente presenta un enlentecimiento progresivo de la VC con estancamiento del desarrollo puberal de más de dos años, por lo que se inicia estudio de pubertad detenida. En estudio hormonal de hipotálamo-hipófisis se detectan unas cifras de prolactina de 1024ng/mL (N de 2.5 a 7.5 ng/mL). En RM se observa imagen quística a nivel de silla turca compatible con macroprolactinoma. Tras el tratamiento con agonista dopaminérgico (cabergolina) se normalizan las cifras de prolactina, reinicia desarrollo puberal y recupera velocidad de crecimiento en dos meses.

CONCLUSIÓN

Así como la pubertad precoz es un motivo de consulta frecuente en pediatría, no ocurre lo mismo con la pubertad detenida. Constatar el inicio puberal no descarta una detención en el desarrollo puberal posterior, que obliga a un estudio detallado de hipogonadismo.

Miofibromatosis múltiple congénita. A propósito de un caso

Fons M.C., Arnauda P., Domínguez M.*, Rodríguez G., Samper M.P., Ventura M.P., Pérez J.M.

Servicio de Pediatría. *Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Clínico Universitario «Lozano-Blesa». Zaragoza.

[Bol Pediat Arag Rioj Sor, 2004;34:108]

CASO CLÍNICO

Recién nacida primogénita hija de padres sanos, jóvenes y no consanguíneos, producto de una gestación de 40 semanas sin incidencias. Parto mediante fórceps para alivio de expulsivo. Test de Apgar: 9/9.

Exploración física

Peso 2.640 g (P 10-25), longitud 48 cm (P 25-50), PC 33 cm (P 25-50). Constantes vitales normales. La niña presenta múltiples tumoraciones a nivel de cuádriceps izquierdo, cuádriceps derecho, tobillo derecho y en zonas paraesternal izquierda y subescapular derecha; con tamaños que oscilan desde 0,5 a 5 cm de diámetro. Todas las tumoraciones son de consistencia firme y adheridas a planos profundos. El resto de exploración física sin hallazgos de interés.

Pruebas complementarias

- Mapa óseo: normal.
- Ecografía de las lesiones descritas: nódulos sólidos bien delimitados, con alternancia de regiones hipoeicoicas e hipereicoicas distribuidas de forma concéntrica.
- Ecografía abdominal y transfontanelar sin hallazgos.
- Resonancia magnética corporal total: lesiones nodulares en las zonas descritas en la exploración física, de morfología ovoidea y con origen en el tejido muscular, oscilando entre 1-4 cm de diámetro, de límites bien definidos. Su composición interna pre-

senta tabiques concéntricos y excéntricos y lagunas internas compatibles con áreas necróticas vasculares o quísticas intratumorales. En el muslo izquierdo la tumoración es más aparente y sus características son concordantes con una lesión tumoral fibromatosa difusa.

Confirmación diagnóstica: biopsia de la masa tumoral del cuádriceps izquierdo (lesión originada en tejidos blandos, con un patrón celular bifásico, sin atipias y con inmunotinción débil con actina y negativa con desmina).

Diagnóstico compatible con miofibromatosis múltiple sin afectación visceral.

DISCUSIÓN

La miofibromatosis fue descrita por Stout ⁽¹⁾ en 1954 y, posteriormente, Chung y Enzinger ⁽²⁾ la denominaron miofibromatosis infantil por su edad de aparición. Se caracteriza por la presencia de nódulos fibrosos en la piel, tejido celular subcutáneo, músculos, huesos y/o vísceras internas. Las lesiones pueden ser únicas o múltiples con o sin afectación visceral. El diagnóstico diferencial debe establecerse con otros tumores mesenquimatosos, neurofibromas, leiomiomas y sarcomas de tejidos blandos ⁽³⁾. La incidencia familiar es rara, pero se han descrito casos con un patrón de herencia autosómico dominante. La biopsia permite el diagnóstico definitivo ⁽⁴⁾. Los miofibromas pueden evolucionar hacia la regresión espontánea en el curso de 2 años, excepto en las formas con afectación visceral, las cuales presentan una morbimortalidad importante.

BIBLIOGRAFÍA

1. Shout AP. Juvenile fibromatosis. *Cancer* 1954; 7: 953-978.
2. Chung EB, Enzinger FM. Infantile myofibromatosis. *Cancer* 1981; 48: 1807-1818.
3. Wisewall TE, Davis J, Cunningham BE, Solenberger R, Thomas PJ. Infantile myofibromatosis: the most common fibrous tumor of infancy. *J Pediatr Surg* 1988; 24: 314-318.
4. Fletcher CD, Achu P, Van Noorden S, McKee PH. Infantile myofibromatosis: a light microscopic, histochemical and immunohistochemical study suggesting true smooth muscle differentiation. *Histopathology* 1987; 11: 245-258.

