



PEDIATRIA CATALANA

SUMARI

EN AQUEST NÚMERO	60	Hi trobareu...
EDITORIAL	61	Reptes bioètics per a la pediatria del segle XXI, després d'una pandèmia <i>M. Esquerda, F.J. Cambra</i>
ARTICLE ESPECIAL	63	Cap a la genètica assistencial interdisciplinària i transversal <i>T. Vendrell, A. Plaja, C. Mediano, I. Valenzuela, AM. Cueto-González, A. Abulí, M. Codina E. Rovira, P. Fernández, I. Cuscó, M. Antolín, G. Tarraso, O. Díez, MJ. Barragán, M. Gallardo, E. García-Arumí, EF. Tizzano</i>
TREBALL ORIGINAL	71	Canvis en les característiques de les intoxicacions en menors de 18 anys <i>J. Salazar-Quiroz, E. Coca-Fernández, M. Tirado-Capistros, E. Turón-Viñas, S. Brió-Sanagustín, S. Boronat</i>
CASOS CLÍNIC	77	Subluxació atlantoaxial: una causa infreqüent de torticoli en pediatria <i>M. Morey-Olivé, M. Cardona-Caro, J. Vila-Soler, V. Rello-Saltor, M. Tobeña-Rué</i>
	81	Anquilòsia com a causa de deshidratació hipernatrèmica neonatal <i>L. Ruiz-Guzmán, S. Sadino-Vallvé, J. Almeda-Ortega, J. Basulto-Marsset, V. Terrazas-Mejía, S. Maya-Enero</i>
QUIN ÉS EL SEU DIAGNÒSTIC?	85	Nen de 5 anys amb tumoració laterocervical intermitent d'un mes d'evolució <i>S. Burgaya, M. Cabral, E. Macià, A. Ramos</i>
	87	Lactant de 4 mesos amb edema unilateral de la cama esquerra <i>MÀ. Pascual-Ibáñez, I. Vives-Oñós, PJ. Plaza-López</i>
	89	Nounada amb hiperlaxitud distal i artrogriposi de colzes <i>A. Asensio Fernández, A. Rodríguez-Palmero Seuma, G. Ginovart Galiana, M. Nicolás López</i>
PROVES DIAGNÒSTIQUES	91	Marcadors biològics: proteïna C reactiva, procalcitonina i proteïna A de resistència al mixovirus <i>J. Marès, J. de la Flor, C. Luaces, S. Hernández-Bou</i>
INFORMES	102	Acompanyament parental a maternitat durant la pandèmia per SARS-CoV-2 <i>M. Albújar, R. Díez, M. Domingo, G. Ginovart, A. Paltrinieri, R. Porta, C. Ruiz</i>
	108	Fonaments bàsics de les vacunes contra la covid-19 <i>A. Sánchez-Vázquez, A. Martínez-Mejías, L. López-Granados, P. Serrano-Marchuet, C. Valdepérez-Baiges</i>
EN CINC MINUTS	112	Breu recull bibliogràfic
ELS PEDIATRES DE CATALUNYA	113	Els pediatres de Catalunya publiquen fora
CARTES AL DIRECTOR	114	Teories conspiranoiques i negacionistes en l'era de la covid-19 <i>M. Creus Verní</i>
	115	Relació del zinc amb l'afectació de les vies respiratòries i la resposta immunològica <i>L. López-Granados</i>
	117	El part a casa. Experiència personal i reflexions <i>D. Rodà</i>
NOTÍCIES	118	Informació de la pàgina web de la SCP
IN MEMORIAM	119	Vicente Varea Calderón
CONTRAPORTADA		Per acabar: imatge amb missatge



la teva **nova web** a internet:

www.scpediatrics.cat



CONeixEMENT,
INVESTIGACIó I FORMACIó
EN LA SALUT DELS INFANTS
I ADOLESCENTS



Notícies

Anul·lació comercialització "Tranxilium
pediátrico 2,5 mg polvo para soluci3n
oral"

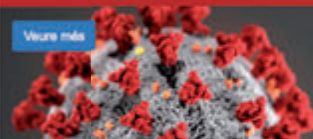
[Veure més](#)

Posicionament de la SCP en reforçar les
mesures de protecci3n individual entre els
joves

[Veure més](#)

Coronavirus

[Veure més](#)



Properes Activitats



La Junta Informa



Notícies



Documentaci3n

Pediatrics Catalana

Ja teniu a la vostra disposici3n el n3mber 1-2021 de la
revista.

[->> consultar i descarregar](#)

I Reuni3n Anual Virtual

Consulteu el programa

Us hi esperem !!!

[->> m3s informaci3n](#)



PEDIATRIA CATALANA



Fundada l'any 1926

ABRIL-JUNY 2021 • VOLUM 81 • NÚM. 2

Director

Carlos Rodrigo Gonzalo de Liria

Caps de Redacció

Araceli Caballero

Pedro Domínguez

Consell de Redacció

Pilar Abad

Roger Esmel

Clara Esteva

Berta Ferran

Pablo González

Anna Habimana

Esther Lera

Maria Margaret Mercadal-Hally

Lluís Mayol

Alba Pérez (*Alemanya*)

Victoria Rello

Adela Retana

Sílvia Ricart

Elena Rodríguez

Olalla Rodríguez

Carles Rodríguez-Galindo (*EUA*)

Consol Sánchez

Eduard Solé

Lluís Subirana

Aina Valls

Comitè Editorial

Lourdes Ausín (*Mort sobtada*)Ferran Campillo (*Salut mediambiental*)Anna Gatell (*Trastorns aprenentatge*)Marcos Linés (*Neonatologia*)Inés Loverdós (*Gastroenterologia*)Carles Luaces (*Urgències*)Antoni Martínez-Roig (*Pediatría social*)Natàlia Mendoza (*Malalties infeccioses*)Andrés Morgensten (*Cures pal·liatives*)Sandra Ortigosa (*Endocrinologia*)Enrique Pérez (*Activitat física i esport*)Mónica Piquer (*Al·lèrgia*)Mario J. Sánchez (*Cures intensives*)Ernesto Sánchez (*Pneumologia*)Pepe Serrano (*Vacunes*)Xavier Solarich (*Immunodeficiències*)Pablo Velasco (*Hematologia*)

Secretària de Redacció

Natàlia Corominas

Junta Directiva de la Societat

Presidència

Valentí Pineda

Vicepresidència de l'àrea científica

Mireia del Toro

Vicepresidència de l'àrea professional

Vicente Morales

Vicepresidència de l'àrea econòmica

Salvador Rigol

Secretaria

Cristina Bonjoch

Vocal 1

Laura Montfort

Vocal 2

Anna Gatell

Vocal 3

Pepe Serrano

Vocal 4

Albert Balaguer

Vocal 5

Ferran Rosés

Vocal 6

Núria Brun

Vocal d'atenció primària

Ma. Amor Peix

Vocal coordinador de residents

Carla Crous

Vocals Vegueries

Barcelona: Montserrat Montraveta*Girona:* Borja Guarch*Lleida:* Núria Visa*Manresa:* Carme Jou*Reus:* Susana Larrosa*Tarragona:* Albert Batista*Tortosa:* Maria Esteller*Vic:* Eudald Sellarès**Edita:** Fundació Catalana de Pediatria. Fundació Privada registrada amb el núm. 904 al registre de Fundacions de la Generalitat de Catalunya.**Redacció, Administració i Publicitat:** Fundació Catalana de Pediatria. Major de Can Caralleu, 1-7. 08017 Barcelona. Tel. 93 203 03 12 Fax 93 212 35 69. E-mail: scpediatria@academia.cat / <http://www.scpediatria.cat>**Correcció de català:** Lurdes Monguillot. **Realització i maquetació:** Pícsel Traç, sl. Sabadell.**Imprimeix:** CODIPRE, Arts Gràfiques. Tel. 93 725 55 14. Costa i Déu, 107. 08205 Sabadell. **Dipòsit legal:** B- 13.887-1958. **ISSN:** 1135-8831.

Suport vàlid M. Sanidad SVR 201. ©1997 Pediatria Catalana. Reservats tots els drets.

PEDIATRIA CATALANA

Butlletí de la Societat Catalana de Pediatria

2021
Abril-Juny
Volum 81 • Núm. 2

EN AQUEST NÚMERO	60	Hi trobareu...
EDITORIAL	61	Reptes bioètics per a la pediatria del segle XXI, després d'una pandèmia <i>M. Esquerda, F.J. Cambra</i>
ARTICLE ESPECIAL	63	Cap a la genètica assistencial interdisciplinària i transversal <i>T. Vendrell, A. Plaja, C. Mediano, I. Valenzuela, AM. Cueto-González, A. Abulí, M. Codina, E. Rovira, P. Fernández, I. Cuscó, M. Antolín, G. Tarraso, O. Díez, MJ. Barragán, M. Gallardo, E. García-Arumí, EF. Tizzano</i>
TREBALL ORIGINAL	71	Canvis en les característiques de les intoxicacions en menors de 18 anys <i>J. Salazar-Quiroz, E. Coca-Fernández, M. Tirado-Capistros, E. Turón-Viñas, S. Brió-Sanagustín, S. Boronat</i>
CASOS CLÍNICS	77	Subluxació atlantoaxial: una causa infreqüent de torticoli en pediatria <i>M. Morey-Olivé, M. Cardona-Caro, J. Vila-Soler, V. Rello-Saltor, M. Tobeña-Rué</i>
	81	Anquiloglossia com a causa de deshidratació hipernatrèmica neonatal <i>L. Ruiz-Guzmán, S. Sadino-Vallvé, J. Almeda-Ortega, J. Basulto-Marset, V. Terrazas-Mejía, S. Maya-Enero</i>
QUIN ÉS EL SEU DIAGNÒSTIC?	85	Nen de 5 anys amb tumoració laterocervical intermitent d'un mes d'evolució <i>S. Burgaya, M. Cabral, E. Macià, A. Ramos</i>
	87	Lactant de 4 mesos amb edema unilateral de la cama esquerra <i>MÀ. Pascual-Ibáñez, I. Vives-Oñós, P.J. Plaza-López</i>
	89	Nounada amb hiperlaxitud distal i artrogriposi de colzes <i>A. Asensio Fernández, A. Rodríguez-Palmero Seuma, G. Ginovart Galiana, M. Nicolás López</i>
PROVES DIAGNÒSTIQUES	91	Marcadors biològics: proteïna C reactiva, procaltitonina i proteïna A de resistència al mixovirus <i>J. Marès, J. de la Flor, C. Luaces, S. Hernández-Bou</i>
INFORMES	102	Acompanyament parental a maternitat durant la pandèmia per SARS-CoV-2 <i>M. Albújar, R. Díez, M. Domingo, G. Ginovart, A. Paltrinieri, R. Porta, C. Ruiz</i>
	108	Fonaments bàsics de les vacunes contra la covid-19 <i>A. Sánchez-Vázquez, A. Martínez-Mejías, L. López-Granados, P. Serrano-Marchuet, C. Valldepérez-Baiges</i>
EN CINC MINUTS	112	Breu recull bibliogràfic
ELS PEDIATRES DE CATALUNYA	113	Els pediatres de Catalunya publiquen fora
CARTES AL DIRECTOR	114	Teories conspiranoiques i negacionistes en l'era de la covid-19 <i>M. Creus Verni</i>
	115	Relació del zinc amb l'afectació de les vies respiratòries i la resposta immunològica <i>L. López-Granados</i>
	117	El part a casa. Experiència personal i reflexions <i>D. Rodà</i>
NOTÍCIES	118	Informació de la pàgina web de la SCP
IN MEMORIAM	119	Vicente Varea Calderón
CONTRAPORTADA		Per acabar: imatge amb missatge

PEDIATRIA CATALANA

Butlletí de la Societat Catalana de Pediatria

2021

April-June
Volume 81 · Num. 2

IN THIS ISSUE	You will find...
EDITORIAL	61 Bioethical challenges for Pediatrics in the 21st century after a pandemic <i>M. Esquerda, F.J. Cambra</i>
SPECIAL ARTICLE	63 Towards interdisciplinary and transversal clinical genetics <i>T. Vendrell, A. Plaja, C. Mediano, I. Valenzuela, AM. Cueto-González, A. Abulí, M. Codina, E. Rovira, P. Fernández, I. Cuscó, M. Antolín, G. Tarraso, O. Díez, MJ. Barragán, M. Gallardo, E. García-Arumí, EF. Tizzano</i>
ORIGINAL ARTICLE	71 Changes in the pattern of poisonings in patients under 18 years <i>J. Salazar-Quiroz, E. Coca-Fernández, M. Tirado-Capistros, E. Turón-Viñas, S. Brió-Sanagustín, S. Boronat</i>
CASE REPORTS	77 Atlanto-axial subluxation: an uncommon cause of torticollis in children <i>M. Morey-Olivé, M. Cardona-Caro, J. Vila-Soler, V. Rello-Saltor, M. Tobeña-Rué</i>
	81 Ankyloglossia and hypernatremic dehydration in a neonate <i>L. Ruiz-Guzmán, S. Sadino-Vallvé, J. Almeda-Ortega, J. Basulto-Marset, V. Terrazas-Mejía, S. Maya-Enero</i>
WHAT IS YOUR DIAGNOSIS?	85 A 5-year-old boy with an intermittent laterocervical bulging mass <i>S. Burgaya, M. Cabral, E. Macià, A. Ramos</i>
	87 Left leg unilateral edema in a four-month-old infant <i>MÁ. Pascual-Ibáñez, I. Vives-Oñós, PJ. Plaza-López</i>
	89 Neonate with distal hypermobility and congenital elbow arthrogryposis <i>A. Asensio Fernández, A. Rodríguez-Palmero Seuma, G. Ginovart Galiana, M. Nicolás López</i>
DIAGNOSTIC TESTS	91 Point of care biological markers: C-reactive protein, procalcitonin, and myxovirus-resistance protein A <i>J. Marès, J. de la Flor, C. Luaces, S. Hernández-Bou</i>
REPORTS	102 Parental access to the neonatal unit and maternity ward during the SARS-CoV-2 pandemic <i>M. Albújar, R. Díez, M. Domingo, G. Ginovart, A. Paltrinieri, R. Porta, C. Ruiz</i>
	108 Basics of Covid-19 vaccines <i>A. Sánchez-Vázquez, A. Martínez-Mejías, L. López-Granados, P. Serrano-Marchuet, C. Valldepérez-Baiges</i>
IN FIVE MINUTES	112 Brief bibliography review
CATALAN PEDIATRICIANS	113 Catalan pediatricians publishing abroad
LETTERS TO THE EDITOR	114 Conspiracy and denialist theories in the Covid-19 era <i>M. Creus Verni</i>
	115 Relation of zinc with the damage of the respiratory tract and the immune response <i>L. López-Granados</i>
	117 Home birth. Personal experience and reflections <i>D. Rodà</i>
NEWS	118 Information available in the CSP webpage
IN MEMORIAM	119 Vicente Varea Calderón
BACK PAGE	To end: image with a message

En aquest número de Pediatria Catalana hi trobareu...

pòrtic ● editorial ● observatori pediàtric ● article especial ● treball original ● treball de revisió ● cas clínic ● cas problema ● quin és el seu diagnòstic? ● formació continuada ● fonaments metodològics ● tècniques diagnòstiques ● novetats terapèutiques ● informe ● protocol ● observatori pediàtric ● comentari bibliogràfic ● en cinc minuts ● els pediatres de catalunya publiquen fora ● carta al director ● notícies ● *in memoriam* ● crítica de llibres ● observatori pediàtric ● tema monogràfic ● altres seccions

- **Editorial.** La pandèmia ha anat molt més enllà dels reptes assistencials. La reflexió sobre els «**Reptes bioètics per a la pediatria del segle XXI, després d'una pandèmia: evolució de cinquanta anys en un hospital terciari a partir de la pediatria**» és molt necessària (pàg. 61).
- **Article especial.** En l'article «**Cap a la genètica assistencial interdisciplinària i transversal**» (pàg. 63) s'analitza l'evolució de la demanda assistencial i les possibilitats diagnòstiques en la consulta de genètica clínica de l'Hospital Vall d'Hebron durant els últims cinquanta anys.
- **Treball original.** De l'Hospital de Sant Pau, una anàlisi dels «**Canvis en les característiques de les intoxicacions en menors de 18 anys. Revisió de casos en un servei d'urgències (2011-2018)**», amb la conclusió que les intoxicacions medicamentoses van ser la causa més freqüent, seguides de les ocasionades per drogues il·lícites (pàg. 71).
- **Casos clínics.** Dos casos de manifestacions freqüents, habitualment intranscendents, que tenen causa o conseqüència perillosa: «**Subluxació atlantoaxial: una causa infreqüent de torticoli en pediatria**» (pàg. 77) i «**Anquiloblòssia com a causa de deshidratació hipernatrèmica neonatal**» (pàg. 81).
- **Quin és el seu diagnòstic.** Continuant amb les sorpreses clíniques, tres reptes diagnòstics: «**Nen de 5 anys amb tumoració laterocervical intermitent d'un mes d'evolució**» (pàg. 85), «**Lactant de 4 mesos amb edema unilateral de la cama esquerra d'un mes i mig d'evolució**» (pàg. 87) i «**Nounada amb hiperlaxitud distal i artrogriposi de colzes**» (pàg. 89), posant èmfasi, com sempre, en el diagnòstic diferencial.
- **Proves diagnòstiques a la capçalera del pacient.** El vuitè capítol d'aquesta atractiva secció està dedicat als «**Marcadors biològics a la capçalera del pacient: proteïna C reactiva, procalcitonina i proteïna A de resistència al mixovirus. Visió de l'atenció primària i d'urgències**» (pàg. 91).
- **Informes.** Posant en evidència la intensa i eficaç activitat dels grups de treball de la Societat Catalana de Pediatria, el Grup d'Estudis Neonatals aborda amb bon criteri i esperit crític el tema «**Acompanyament parental als nomenats de les unitats neonatals i plantes de maternitat durant la pandèmia per SARS-CoV-2**» (pàg. 102), i el Grup de Treball de Vacunes revisa els «**Fonaments bàsics de les vacunes contra la covid-19**» (pàg. 108).
- **En cinc minuts.** Ens porta un breu recull bibliogràfic amb els resums de cinc articles interessants sobre trastorns de conducta alimentària, colelitiasi i altres trastorns de l'arbre biliar en pediatria, ús d'anestèsia local i tòpica als serveis d'urgències pediàtriques, ús de probiòtics en el dolor abdominal funcional i síndrome inflamatori sistèmic per covid-19 (pàg. 112).
- **Els pediatres de Catalunya publiquen fora.** Es comenten articles publicats en revistes internacionals durant els anys 2019 i 2020, en què, com a mínim, un autor treballa en atenció primària o en un hospital de Catalunya (pàg. 113).
- **Cartes al Director.** Una bona demostració que està augmentant la interacció entre els autors i els lectors de *PEDIATRIA CATALANA*: en aquest número es publiquen tres cartes de gran actualitat. Una comenta les teories conspiranoiques i negacionistes en relació amb la covid-19 (pàg. 114); una altra esmenta la relació entre la deficiència alimentària de zinc i la resposta immunològica enfront les infeccions respiratòries, incloent-hi la covid-19 (pàg. 115); i la tercera respon a l'article especial i l'editorial del número 1 d'aquest any sobre el part a casa (pàg. 117).
- **Notícies.** Com en cada número, es presenta la **Informació de la pàgina web de la SCP** (pàg. 118).
- **In memoriam.** El Dr. Javier Martín de Carpi escriu un sentit obituari dedicat al Dr. Vicente Varela Calderón, una de les figures més rellevants de la gastroenterologia pediàtrica catalana i espanyola (pàg. 119).

Carlos Rodrigo

Reptes bioètics per a la pediatria del segle XXI, després d'una pandèmia

Montse Esquerda^{1,2}, Francisco Jose Cambra^{1,3}

¹ Institut Borja de Bioètica. Universitat Ramon Llull. Esplugues de Llobregat (Barcelona). ² Hospital Sant Joan de Déu Terres de Lleida. Lleida. ³ Hospital Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat (Barcelona)

La pandèmia de covid-19 ens va impactar amb tota la seva cruesa el març del 2020, i va posar tota la societat en moviment, amb més intensitat i velocitat a l'àmbit de la medicina i les professions sanitàries. Des d'aleshores no hem tocat terra ferma i seguim en certa manera «en l'aire».

És molt difícil valorar quin impacte ètic tindrà la pandèmia i tot el que s'ha viscut aquests darrers mesos en la pediatria, ja que per poder fer una bona anàlisi cal una certa distància temporal. Però podem esbossar algunes intuïcions, basades en tres eixos: primer, quins reptes ètics arrossegàvem d'abans de la pandèmia; segon, com algun d'aquests reptes pendants han marcat la pediatria durant la mateixa i com n'han aparegut de nous; i tercer, el més important, amb tot allò après per la situació viscuda, on voldríem arribar.

La bioètica ens pot ajudar a fer aquest recorregut. A vegades, quan parlem de bioètica, costa fins i tot poder situar de què estem parlant, i equiparem aquest concepte als quatre principis o a la resolució de casos molt extrems. Però l'àmbit de la disciplina és molt més que això.

La bioètica va néixer en un temps històric determinat, per intentar ajudar a donar respostes a conflictes molt complexos en àmbits clínics o de recerca derivats dels avenços biomèdics, així com el progressiu reconeixement del respecte a l'autonomia de les persones ateses, i ho va fer no tan sols creant un cos de coneixements propis, sinó incorporant una eina que ha estat i seguirà sent clau, com és el diàleg interdisciplinari¹.

Aquesta és una eina clau i diferencial de la bioètica: no és una disciplina basada en coneixement fix, sinó basada en la deliberació entre diferents àmbits, i com més diversos, millor, per poder anar donant «noves respostes a velles preguntes, així com generar noves respostes per les noves preguntes que ens van apareixent».

Partim del supòsit que «no hi ha fets sense valors», ho hem viscut contínuament durant la pandèmia. És a dir, en totes les decisions que prenem, fins i tot en les més tècniques, hi ha valors al darrere. Les millors decisions no són preses per «experts» d'un sol àmbit, sinó per persones de diferents àmbits, explicitant els valors que hi ha darrere cada decisió i les seves conseqüències, i ponderant-los per arribar a respostes raonades i equilibrades.

La teoria dels sistemes complexos ens parla de que hem d'abordar problemes simples, complicats o complexos. Els problemes simples són els que es poden resoldre amb formulacions senzilles; els problemes complicats es poden resoldre mitjançant una suma de problemes simples; aquests dos àmbits, simples i complicats, es poden preveure i planificar. Però molts dels problemes que ens tocarà resoldre són complexos, és a dir, problemes en què és impossible controlar tots els factors que hi intervenen i que tenen dinàmiques no lineals, és a dir, petits canvis poden provocar grans transformacions. Per abordar problemes complexos cal incloure dimensions molt diverses, per analitzar tots els fets i valors en joc.

Però el recorregut de la bioètica no s'acaba en els valors, sinó que aterra amb els deures dels professionals, i aquests es conjuguen amb verbs, que en el cas de la pediatria es podrien resumir en alguns de concrets, com podrien ser *protegir*, *promoure* i *acompanyar*.

Protegir ha estat la paraula clau que podria definir la pediatria durant la pandèmia. Després d'una fase inicial en què es va observar el baix impacte biològic de la covid-19 en infants, hem vist que, de forma indirecta, les decisions preses tenien un impacte altíssim, tant pel que fa a aspectes psicosocials com en l'atenció sanitària mateix.

Hi ha hagut força danys col·laterals en l'atenció pediàtrica, com la disminució de la vacunació, la disminució de l'assistència a hospitals, un diagnòstic més retardat de malalties o limitació d'atenció complexa, com ara trasplantaments². La telemedicina ha arribat (o ha estat imposada) com a alternativa per suplir part de l'atenció, però falta determinar aspectes clau, definir correctament quins processos assistencials es poden fer a distància, concretant

objectius i límits, quins pacients o famílies se'n poden beneficiar tenint en compte l'accessibilitat, i com afecta la relació entre metge i pacient.

Però el gran xoc de la pandèmia en la infància han estat els factors psicosocials: el confinament, la discontinuïtat en l'escolaritat, l'aïllament social o la disminució d'interacció social, l'exposició a violència intrafamiliar, l'increment d'ús de pantalles amb aïllament social, l'estrès familiar o la precarietat econòmica són factors que afecten la salut infantil.

I aquí s'enllaça amb un dels reptes ètics, heretats de l'època pre-pandèmia, com és el de saber fer el salt del model d'atenció biomèdica al biopsicosocial. El darrer terç del segle XX ens va deixar esbossat un canvi de paradigma d'atenció, passant de la mirada biològica a la mirada integral. Coneixem ja que la salut és un concepte altament interdependent en què interaccionen diferents dimensions, però malgrat el desenvolupament teòric ens falten estratègies d'abordatge.

La salut mental ha estat la ventafocs del sistema, potser no tant l'atenció al trastorn mental com la prevenció, la promoció d'una bona salut mental o la incorporació en la formació dels pediatres. Sabem que els problemes en salut mental en la infància provoquen un elevat deteriorament en l'entorn familiar, social, escolar i durant l'evolució en el laboral i econòmic, i que tenen un impacte en la salut, tan física com mental, al llarg de la vida.

No coneixem encara el cost real de la pandèmia en la salut mental i l'acumulació d'estressors infantils viscuts (*advers children events*, ACE), però intuïm que és molt més profund i extens que la demanda que estem rebent ara. La pandèmia no sols ha canviat la forma d'exercir la medicina, sinó que ha representat un canvi en la forma de viure, d'educar els fills i d'interactuar en la societat; ens falta encara determinar la durada i la intensitat del canvi.

Un altre dels aspectes clau que influeixen en la salut són els determinants socials, i la pobresa és segurament un dels factors que afecta més. Durant la pandèmia s'ha incrementat la precarietat de moltes famílies, i aquesta afectació ha estat de forma desigual i ha ampliat encara més l'escletxa socioeconòmica³.

La covid-19 ens ha mostrat de forma crua i directa la complexa interdependència del món actual, i que per controlar una malaltia fa falta no tan sols un bon sistema sanitari, sinó també una societat més justa i equitativa⁴. Cal ampliar la mirada, tant de l'atenció sanitària com de la recerca, per intentar incorporar aquesta visió multifactorial. Ampliar la mirada cap als determinants socials implica incloure-hi tota la societat i, no podia ser menys, l'ecologia i el medi ambient. Podríem dir que la pediatria del segle XXI serà social o no serà.

Seria interessant extreure de la nostra experiència amb la pandèmia la importància de transmetre a la infància el respecte a l'entorn, de tenir cura de la nostra interacció amb la naturalesa, ja que entre altres efectes nocius per al planeta pot propiciar l'aparició de salts en la barrera d'espècie d'agents infecciosos i generar nous brots epidèmics en el futur. També seria desitjable transmetre la importància de la solidaritat i del rigor científic com a arguments indispensables per aconseguir un món més equilibrat.

Queden encara força reptes ètics, amb pandèmia o sense, des d'àmbits molt propers a la recerca i als avenços biomèdics i tecnològics, com la genètica, on tenim propers conflictes ètics relacionats amb l'edició genètica, o plantejar si és ètic fer un cribratge neonatal genètic, la intel·ligència artificial i com s'aplica en medicina; fins a àmbits més professionals i organitzatius, com redefinir el professionalisme per al segle XXI.

Són molts fronts oberts, tots complexos, però tots imprescindibles. Així la bioètica es va construint, acompanyant la medicina, en sintonia i sincronia, per ajudar a situar el rumb en un entorn cada cop d'una complexitat més elevada.

Bibliografia

1. Abel i Fabre F. Bioètica: Orígenes, presente y futuro. Madrid: Mapfre/Institut Borja de Bioètica; 2001.
2. McIntosh J, Esquerda M, Brierley J, Giugni C, McGreevy KS, Cambra FJ, et al. Safeguarding children's right to health in hospital during COVID-19. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020;4(11):800-2.
3. Lachman P. Where to make a difference: research and the social determinants in pediatrics and child health in the COVID-19 era. *Pediatr Res*. 2021;89(2):259-62.
4. Tarazi C, Skeer M, Fiscella K, Dean S, Dammann O. Everything is connected: social determinants of pediatric health and disease. *Pediatr Res*. 2016;79(1-2):125-6.

Cap a la genètica assistencial interdisciplinària i transversal: evolució de cinquanta anys en un hospital terciari a partir de la pediatria

Teresa Vendrell, Alberto Plaja, Carmen Mediano, Irene Valenzuela, Anna Maria Cueto, Anna Abulí, Marta Codina, Eulàlia Rovira, Paula Fernández, Ivón Cuscó, María Antolín, Guillermo Tarraso, Orland Díez, María Jesús Barragán, Mercè Gallardo, Elena García Arumí, Eduardo F. Tizzano

Àrea de Genètica Clínica i Molecular i Grup de Medicina Genètica VHIR. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

RESUM

L'objectiu d'aquest treball és analitzar l'evolució de la demanda assistencial i les possibilitats diagnòstiques, en la consulta de genètica clínica d'un hospital de tercer nivell durant els últims cinquanta anys i també a partir dels seus inicis com a consulta específica de Pediatria.

S'hi analitzen tant els motius de consulta com les proves de laboratori disponibles per arribar al diagnòstic dels pacients valorats durant el període 1968-2018, a la consulta de Genètica Clínica i al Laboratori de Genètica. A partir de 200 consultes anuals, en els primers anys, arribem a l'actualitat, en què se'n fan al voltant de 8.000 (entre primeres, successives i interconsultes), distribuïdes en Genètica Clínica i Assessorament Genètic, fins a un total de més de 32.000 pacients visitats durant aquests cinquanta anys.

Al Laboratori de Genètica, l'evolució abasta des de l'estudi del cariotip convencional fins a l'aplicació de les tecnologies genòmiques actuals, i s'hi fan més de 9.000 estudis anuals de pacients de l'Hospital. Amb la incorporació de noves tecnologies moleculars s'ha canviat el paradigma de l'estudi genètic i s'ha aconseguit un rendiment millor: s'han pogut incrementar els diagnòstics i també s'ha reduït el temps necessari per obtenir-los.

A més de la transformació del genetista que col·labora en el seguiment multidisciplinari dels pacients, s'evidencia un canvi i una diversificació del motiu de consulta i s'estableix el valor de la incorporació, a partir del 2010, de professionals especialitzats en assessorament genètic per donar resposta a aquesta demanda.

Els canvis experimentats en els motius de consulta, els diagnòstics i les proves de laboratori fetes durant tots aquests anys reflecteixen la importància de la incorporació i la interacció, en una mateixa àrea o unitat assistencial, de professionals especialitzats en genètica clínica, assessorament genètic i laboratori de genètica integral (també amb bioinformàtics). El reconeixement de l'especialitat és fonamental per aconseguir l'espai professional i assistencial adequat per a tots aquests especialistes en el camp de la

genètica, amb la perspectiva de la incorporació de la genòmica a la salut pública.

Paraules clau: Genètica clínica. Assessorament genètic. Dismorfologia. Laboratori de genètica. Biologia molecular. Seqüenciació massiva. Genòmica.

HACIA LA GENÉTICA ASISTENCIAL INTERDISCIPLINARIA Y TRANSVERSAL: EVOLUCIÓN DE CINCUENTA AÑOS EN UN HOSPITAL TERCIARIO A PARTIR DE LA PEDIATRÍA

El objetivo de este trabajo es analizar la evolución de la demanda asistencial y las posibilidades diagnósticas en la consulta de genética clínica de un hospital de tercer nivel a lo largo de los últimos 50 años a partir de sus inicios como una consulta específica de Pediatría.

Se analizan los motivos de consulta y las pruebas de laboratorio disponibles para llegar al diagnóstico de los pacientes valorados en el período 1968-2018 en la Consulta de Genética Clínica y el Laboratorio de Genética. A partir de 200 consultas anuales en los primeros años llegamos a la actualidad, en que se realizan alrededor de 8.000 visitas (primeras, sucesivas e interconsultas) distribuidas en Genética Clínica y Asesoramiento Genético (32.000 pacientes visitados hasta la fecha).

En el laboratorio de Genética la evolución abarca desde el estudio del cariotipo convencional hasta la aplicación de las tecnologías genómicas actuales realizando más de 9.000 estudios anuales de pacientes del Hospital.

Además de la transformación del genetista clínico colaborando en el seguimiento multidisciplinar de los pacientes, se evidencia un cambio y diversificación del motivo de consulta y se establece el valor de la incorporación de profesionales especializados en asesoramiento genético (a partir de 2010) para dar respuesta a esta demanda. Con la incorporación de nuevas tecnologías moleculares se ha cambiado el paradigma del estudio genético con un incremento importante del rendimiento y mejoría en el tiempo en obtener resultados diagnósticos.

Los cambios experimentados en los motivos de consulta, los diagnósticos y las pruebas de laboratorio realizadas a lo largo de estos años reflejan la importancia de la incorporación e interacción, en una misma área/unidad asistencial, de profesionales especializados en genética clínica, asesores genéticos y laboratorio de genética integral (incluyendo bioinformáticos). El reconocimiento de la

Correspondència: Eduardo F. Tizzano
Àrea de Genètica Clínica i Molecular, Hospital Universitari Vall d'Hebron
Pg. de la Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona
etizzano@vhebron.net

Treball rebut: 21.08.2020
Treball acceptat: 28.10.2020

Vendrell T, Plaja A, Mediano C, Valenzuela I, Cueto-González AM, Abulí A, Codina M, Rovira E, Fernández P, Cuscó I, Antolín M, Tarraso G, Díez O, Barragán MJ, Gallardo M, García-Arumí E, F. Tizzano E.

Cap a la genètica assistencial interdisciplinària i transversal: evolució de cinquanta anys en un hospital terciari a partir de la pediatria.
Pediatria Catalana. 2021;81(2):63-70.

especialidad es fundamental para conseguir el espacio profesional-asistencial adecuado de todos estos especialistas en el campo de la genética con la perspectiva de la incorporación de la genómica en Salud Pública.

Palabras clave: *Genética clínica. Asesoramiento genético. Dismorfología. Laboratorio de genética. Biología molecular. Secuenciación masiva. Genómica.*

TOWARDS INTERDISCIPLINARY AND TRANSVERSAL CLINICAL GENETICS: A 50-YEAR EVOLUTION FROM PEDIATRICS IN A TERTIARY HOSPITAL

The objective of this work is to analyze the evolution of the demand and the diagnostic capabilities in the clinical genetics service of a tertiary hospital over the last 50 years from its initiation as a specific pediatric consultation. The reasons for consultation are analyzed as well as the laboratory tests available to reach the diagnosis of the patients evaluated in the period 1968-2018 at the Clinical Genetics Service and the Genetics Laboratory.

From 200 consultations/year in the first years, we have reached around 8,000 visits (first, follow-up, and internal consultations) distributed in Clinical Genetics and Genetic Counseling (32,000 patients visited to date).

The Genetics Laboratory evolved from the study of the conventional karyotype to the application of state of the art genomic technologies, carrying out more than 9,000 annual studies from patients followed-up in the hospital.

In addition to the transformation of the role of the clinical geneticist into a member of the multidisciplinary care team, there is evidence of a change and diversification of the reasons for consultation and in the value of incorporating professionals specialized in genetic counseling (starting in 2010) to respond to this demand. With the incorporation of new molecular technologies, the paradigm of the genetic study has changed, with a significant increase in performance and improving time to diagnostic results.

The changes experienced in the reasons for consultation, diagnoses and laboratory tests carried out throughout these years reflect the importance of the incorporation and interaction, in the same healthcare area or unit, of professionals specialized in clinical genetics and genetic counseling, with a comprehensive genetics laboratory (including bioinformatics). Recognition of the specialty is essential to create a space in healthcare and in professional development for all these specialists in the field of genetics, with the ultimate goal of incorporating genomic medicine as part of public health.

Keywords: *Clinical genetics. Genetic counseling. Dysmorphology. Genetics laboratory. Molecular biology. Whole genome sequencing. Genomics.*

Introducció

El camp de la genètica humana ha avançat molt i ha provocat una transformació global de la comprensió dels mecanismes biològics implicats en el desenvolupament de les malalties de l'ésser humà. En la medicina actual hi ha una nova aproximació integral de les malalties de base genètica, que va des dels seus fonaments etiològics i els determinants i modificadors que influeixen en el seu desenvolupament fins a les alternatives d'intervenció terapèutica avançada¹. Per arribar a aquest present hi ha un recorregut tan important com imprescindible per acumular experiència, i descriure'n el desenvolupament i l'evolució és fonamental per a l'enfocament de les perspectives de futur de la medicina, amb un eix central que correspongui a la genètica.

La genètica com a especialitat mèdica no està reconeguda ni reglada a Espanya, tot i que els professionals,

sanitaris i investigadors dedicats a aquesta disciplina sempre han treballat per aconseguir aquest reconeixement, que permetria normalitzar l'aplicació dels coneixements en genètica humana a la pràctica clínica diària i a la formació d'especialistes, com a disciplina imprescindible en el present i en el futur².

La finalitat d'aquest treball és analitzar l'evolució de la demanda assistencial, el valor de la consulta de genètica clínica i l'assessorament genètic, en el marc de la pediatria, i les millores tecnològiques de laboratori en un hospital públic de tercer nivell, durant els últims cinquanta anys. També, i no menys important, reconèixer el mèrit de tots els professionals que, amb la seva feina i dedicació han fet possible la consolidació de l'actual Àrea de Genètica Clínica i Molecular de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron com a estructura transversal, dins d'un marc de complexitat hospitalària.

Context històric

L'evolució de la genètica clínica ha anat paral·lela als avenços científics i a l'aplicació de la tecnologia a l'estudi de les malalties genètiques. Des del coneixement de l'estructura cel·lular i les lleis de l'herència, passant per la possibilitat de visualitzar i analitzar els cromosomes, fins a comprendre l'estructura de la molècula de DNA i la possibilitat de manipular el material genètic (Taula I; inclou cites 3-29).

La transmissió dels trets genètics sempre havia despertat l'interès d'estudiosos i científics, i les lleis de Mendel, que van explicar les bases de l'herència i havien estat publicades l'any 1866, però ignorades durant trenta anys, van tornar a ser descrites pels botànics Hugo de Vries, Carl Correns i Erik Tschermak⁹.

El model de l'estructura de doble hèlix de la cadena de DNA, descrit per Francis Crick i James Watson el 1953¹², i que es basa en els resultats de difracció de raigs X del DNA de Rosalind Franklin, va permetre entendre la transmissió de la informació genètica a través d'aquest material genètic. El descobriment dels enzims de restricció, a la dècada de 1970, va fer possible començar a estudiar l'estructura molecular dels gens, identificar regions específiques de la cadena de DNA, obtenir còpies i seqüenciar aquest material.

L'any 1956 Tjio i Levan van establir que el nombre de cromosomes per a l'espècie humana és de 46¹⁴. Tres anys més tard, Lejeune i els seus col·laboradors van descobrir la causa de la síndrome de Down: trisomia del cromosoma 21¹⁵, i Jacobs i Strong van fer les primeres anàlisis citogenètiques per les síndromes de Turner i Klinefelter.

Pocs anys després de la descoberta de l'estructura de la molècula de DNA, el cardiòleg Victor A. McKusick va fundar una clínica de genètica mèdica a la Universitat John Hopkins i va iniciar una nova etapa amb l'aplicació dels coneixements de genètica a l'estudi de les malalties. Va organitzar la classificació i la descripció de mi-

TAULA I

Etapas cronològiques i història de la genètica humana (1835-2018)

ANY	ESDEVENIMENT	PROTAGONISTES/REFERÈNCIA
1835	Teoria cel·lular: les cèl·lules amb nucli com a unitats bàsiques.	Matthias J. Schleiden, Theodor Schwann ³
1859	<i>L'origen de les espècies. Teoria de l'evolució i selecció natural.</i>	Charles Darwin ⁴
1866	Investigacions sobre l'herència. <i>Assaig sobre els híbrids vegetals</i> . Fonaments del genotip.	Gregor Mendel ⁵⁻⁶
1879	Identificació dels cromosomes, amb noves tècniques de coloració.	Walther Flemming ⁷
1885	Els cromosomes com a base material de l'herència.	August Weismann ⁸
1900	Gens, distribució durant la divisió cel·lular i fecundació. Confirmació de les observacions fetes per Mendel.	Hugo De Vries ⁹
1910	<i>Drosophila</i> . Cromosomes XY i herència.	Thomas H. Morgan ¹⁰
1952	Fotografiar la cadena de DNA emprant cristal·lografia de raigs X.	Rosalind Franklin ¹¹
1953	Model de la molècula de DNA. Els gens determinen l'herència.	James Watson, Francis Crick ¹²
1955	Codi genètic compost de triplets de nucleòtids.	George Gamow ¹³
1956	Nombre de cromosomes humans, 46. Tècnica de xoc hipotònic.	Joe Hin Tjio ¹⁴
1959	Còpia extra del cromosoma 21, causa de la síndrome de Down.	Marthe Gauthier, Jérôme Lejeune ¹⁵
1960	Catàleg de malalties amb herència mendeliana, MIM (<i>Mendelian Inheritance in Man</i>).	Victor A. McKusick ¹⁶
1966	Interpretació del codi genètic i la seva funció en la síntesi de proteïnes. Nobel de Medicina o Fisiologia 1968.	Har Khorana Marshall W Nirenberg ¹⁷
1976	Enzims de restricció. Nobel de Medicina 1978.	Daniel Nathans, Hamilton Smith ¹⁸⁻¹⁹
1985	PCR, reacció en cadena de la polimerasa. Permet amplificar una regió específica de DNA. Nobel de Química 1993.	Kary Banks Mullis ²⁰
1990 2003	Projecte Genoma Humà. 99% del genoma seqüenciat.	Consorti internacional ²¹
2005	Seqüenciació de Nova Generació (NGS).	Voelkerding KV ²²
2012	Teràpia cel·lular i medicina regenerativa. Reprogramació nuclear <i>Induced pluripotent Stem cells</i> (IPS). Nobel de Medicina 2012.	John Gurdon, Shinya Yamanaka ²³⁻²⁴
2013	Aplicació de la tecnologia <i>Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats</i> (CRISPR).	Francis Mojica ²⁵⁻²⁶
2015	Edició gènica. Aplicació en embrions humans.	Fyodor Urnov ²⁷
2018	Teràpia contra el càncer mitjançant la inhibició de la regulació immunitària. Nobel de Fisiologia i Medicina 2018.	James Allison, Tasuku Honjo ²⁸⁻²⁹

lers de malalties amb herència mendeliana en el seu catàleg MIM (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>)¹⁶.

Aquest nou coneixement i els esdeveniments científics van promoure el naixement de moltes unitats i serveis de genètica, entre els anys cinquanta i setanta, en diferents departaments d'hospitals i universitats, amb l'objectiu comú d'estudiar les bases de les malalties genètiques o hereditàries.

Inici de la genètica a l'Hospital Universitari Vall d'Hebron

L'Hospital Universitari Vall d'Hebron (HUVH) de Barcelona va ser inaugurat l'any 1955 com a Residència Sanitària i primer hospital del *Seguro Obligatorio* que es construïa a Espanya. Deu anys més tard va iniciar la seva transformació organitzant l'assistència en serveis i seccions altament especialitzats.

En un context internacional de naixement i consolidació de la genètica com a especialitat mèdica, i de modernització de l'HUVH, la Unitat de Genètica (UG) va iniciar la seva activitat a l'Hospital Infantil l'any 1968, com

a unitat mixta clínica i de laboratori, sota la direcció del pediatre Dr. Jordi Prats. Al cap d'uns mesos, en què es van posar a punt diferents tècniques de laboratori i se'n va confirmar la capacitat diagnòstica, es va iniciar l'activitat amb el suport d'un altre pediatre, el Dr. Enric Sarret, a la consulta de genètica clínica, i una infermera especialitzada, Elisabeth Arantegui, al laboratori.

L'objectiu era oferir l'estudi i la informació als pacients i familiars amb anomalies congènites i malalties hereditàries que hi arribaven derivats per diferents especialistes implicats en el seu seguiment clínic. Malgrat els nombrosos avenços en el camp de la genètica humana, que omplien nombroses publicacions científiques, aquests contrastaven amb el poc coneixement que hi havia sobre les causes de les malalties genètiques i encara més amb la poca informació i suport que tenien les famílies afectades. Així doncs, des de l'inici, i a partir de l'impuls i interès d'aquests pediatres per la genètica clínica i la dismorfologia, l'objectiu va ser no tan sols donar suport diagnòstic, sinó també informar pacients, familiars i professionals, i col·laborar amb altres especialistes clínics.

Consulta de genètica i dismorfologia. Els primers estudis citogenètics

L'aparició de les tècniques de citogenètica que permetien l'estudi dels cromosomes va representar el primer gran impuls per a l'estudi de les malalties genètiques i hereditàries, moltes ja ben descrites per especialistes clínics, però sense etiologia coneguda.

En aquesta primera etapa de la genètica clínica, les tècniques disponibles per al diagnòstic d'aquestes malalties es limitaven a: l'estudi del cariotip, que permetia identificar alteracions en el nombre de cromosomes o anomalies en la seva estructura, com ara delecions i translocacions que, per la seva grandària, es podien observar al microscopi òptic; l'estudi del corpuscle de Barr o cromatina sexual, per determinar el nombre de cromosomes X i l'aplicació de proves diagnòstiques específiques en algunes malalties metabòliques.

Amb els primers estudis de cariotip, l'any 1968, es van diagnosticar un total de vint-i-una anomalies cromosòmiques, la majoria per trisomia del cromosoma 21, encara que el primer cariotip patològic va correspondre a una síndrome de Turner, per monosomia del cromosoma X.

En pocs anys, aquesta activitat va créixer de manera exponencial per l'augment de consultes. Així, el segon any es van doblar les consultes i els cariotips fets i al cap de cinc anys, el 1972, s'havien fet 943 estudis de cariotip i s'havien diagnosticat 245 anomalies cromosòmiques. Aquest augment del nombre de consultes, paral·lel al millor coneixement i interès en el camp de la genètica assistencial, ha estat sempre rellevant i especialment remarcable en els últims anys, amb la incorporació de la consulta d'assessorament genètic (Fig. 1).

Si s'analitzen els diagnòstics de tots aquests anys, s'observa una evolució paral·lela a l'aplicació de noves tècniques. Tant és així que, els primers anys, el percentatge d'anomalies cromosòmiques era elevat (entre el 20 i el 30%), mentre que el diagnòstic de malalties considerades monogèniques, basat en la descripció de les anomalies observades, era molt inferior.

Les primeres síndromes no cromosòmiques o metabòliques diagnosticades van ser les síndromes de Cornèlia

de Lange (1968), Noonan (1970) i Rubinstein-Taybi (1972), totes amb diagnòstic clínic però sense confirmació, ja que la base molecular era desconeguda en aquell moment. Si comparem aquests diagnòstics, observem que en els darrers cinc anys hi ha un increment superior al 30% de diagnòstics confirmats de malalties monogèniques, amb dos casos de síndrome de Cornèlia de Lange per mutació de NIPBL i HDAC8, trenta-quatre casos de Noonan o altres rasopaties per mutacions de gens de la via Ras/MAPK, i cinc casos de Rubinstein-Taybi per mutació/deleció de CREBBP o EP300.

Actualment, la interpretació multidisciplinària de l'anàlisi d'exomes és la tècnica que ha permès resoldre més del 50% dels casos amb sospita de malaltia monogènica (I Cuscó, I Valenzuela i col·l., en preparació).

Tot i que el camp del diagnòstic molecular ha evolucionat i s'ha expandit, especialment durant l'última dècada, amb la definició d'un gran nombre de noves síndromes, nous gens i regions cromosòmiques involucrades en la gènesi dels defectes congènits, la història clínica amb antecedents familiars i l'exploració física minuciosa continua sent la base per poder indicar i interpretar els diferents estudis genètics que portaran al diagnòstic¹.

A més, l'atenció integral també ha d'incloure la comunicació del diagnòstic, tenint en compte les expectatives del pacient i els familiars, i el suport psicològic especialitzat. Tots aquests aspectes estan englobats en el conjunt de l'assessorament genètic.

Integració de la consulta d'assessorament genètic

La Convenció Europea sobre Drets Humans i Biomedicina (Council of Europe, 1997) estableix la necessitat d'assessorament genètic apropiat abans i després de fer una prova genètica. Aquesta necessitat es fa evident quan s'analitzen les disfuncions generades per la falta d'informació correcta i d'un adequat assessorament genètic que es tradueixen en una atenció deficient al pacient i un increment innecessari de la despesa sanitària. En la Llei 14/2007 de Recerca Biomèdica, de la legislació espanyola vigent, a l'àrea de les proves genètiques per a l'ús clínic, s'estableix que quan es faci un estudi o prova de genètica clínica s'ha de garantir un assessorament genètic apropiat. L'octubre del 2014, el Ministeri de Sanitat va aprovar una modificació que incorpora l'assessorament genètic en les prestacions bàsiques dels serveis assistencials. D'aquesta manera, l'atenció als pacients i familiars en l'àrea de genètica del Sistema Nacional de Salut comprèn tant l'anàlisi genètica com aquest assessorament³⁰.

A la consulta de genètica clínica es va percebre la necessitat de categoritzar les consultes d'assessorament genètic, i l'any 2008 es va iniciar una consulta especialitzada que donava suport tant a la consulta de genètica com a altres serveis de l'Hospital, com la Unitat de Medicina Fetal i Diagnòstic Prenatal i la Unitat de Cardiopaties Familiars. L'increment de sol·licituds que van fer altres serveis, amb el reconeixement del seu bene-

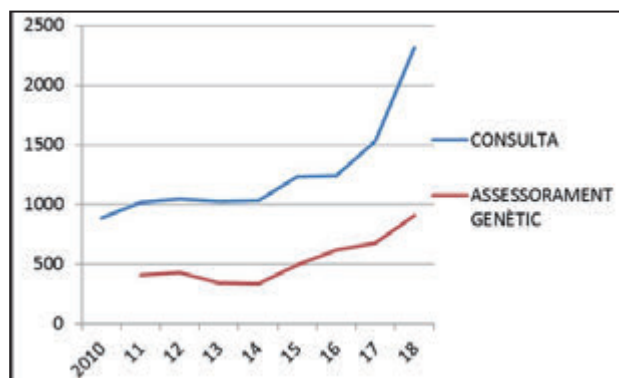


Fig. 1. Increment de les primeres consultes de genètica clínica i assessorament genètic en els darrers vuit anys a partir de la incorporació de la consulta específica d'assessorament genètic.

fici, ha portat al seu creixement constant (Fig. 1). L'assessorament genètic en càncer hereditari es va desenvolupar dins del Servei d'Oncologia com una unitat especialitzada que col·labora estretament en el model transversal d'atenció hospitalària³¹.

En aquest moment som davant el repte de satisfer la demanda creixent d'assessorament a causa de la necessitat de valoració i informació dels resultats d'estudis genètics, que s'han incrementat especialment amb l'aplicació de la seqüenciació massiva³¹.

La incorporació del diagnòstic prenatal

L'aproximació al diagnòstic prenatal amb l'ecografia bi-dimensional, els estudis bioquímics i el cariotip va representar un avenç important per al seguiment obstètric i per a l'inici de l'assessorament genètic durant la gestació, amb la incorporació dels genetistes que fins aquell moment només participaven en el camp de la teratologia. El diagnòstic prenatal és una de les àrees que segueix generant més expectatives en la pràctica clínica, i la seva incorporació als serveis de genètica clínica ha constituït un veritable repte.

A Espanya es va iniciar l'aplicació clínica del diagnòstic prenatal l'any 1978 a la Unitat de Consell Reproductiu de l'Hospital Clínic de Barcelona i a la Fundación Jiménez Díaz de Madrid, amb l'impuls del *Plan Nacional para la Prevención de la Subnormalidad* (Reial decret 2176/1978). L'anàlisi genètica de les mostres prenatales com a rutina diagnòstica es va iniciar en els mateixos centres i serveis que havien desenvolupat la tecnologia per al diagnòstic genètic postnatal i que, per tant, tenien experiència acumulada en aquestes tècniques.

A la UG de l'HUVH s'havien iniciat els cultius de líquid amniòtic i fet els primers diagnòstics prenatales a principis dels anys vuitanta, però no va ser fins l'any 1985, a partir del canvi de la llei d'interrupció de l'embaràs, que es va oferir com a tècnica diagnòstica dins de la salut pública. L'any 1987 es va inaugurar la Unitat de Diagnòstic Prenatal (UDP) dins del Servei d'Obstetrícia.

Amb el propòsit de regular les indicacions de les proves invasives pel diagnòstic citogenètic prenatal, l'any 1996 es va implantar el cribratge bioquímic de segon trimestre, per a totes les embarassades, basat en els valors d'alfa-fetoproteïna (AFP) i fracció beta de l'hormona coriònica (beta-HCG) sumat a l'edat materna. Aquesta prova, feta amb una mostra de sang, seleccionava les embarassades amb una probabilitat superior a 1/270 (valor llindar) de risc gestacional per trisomia 21. Aquest fet, paradoxalment, va generar un nombre més alt de proves, a causa de l'elevat percentatge de falsos positius, ja que es va mantenir també l'edat materna per sobre dels 35 anys com a indicació d'aquest cribratge.

Un altre fet molt significatiu d'aquesta dècada, i que cal tenir present, és la implementació de les tècniques de reproducció assistida, que va comportar un augment en el nombre d'embarassos múltiples i de proves prenatales, ja que pràcticament en gairebé totes les gestacions *in vitro* s'indicava l'amniocentesi.

L'any 2008 es va introduir el test combinat, bioquímic/ecogràfic, de cribratge de primer trimestre a les dotze setmanes. Els valors amb un risc superior a 1/250 es consideren positius i tributaris de prova invasiva, majoritàriament biòpsia de còrion. En aquest cribratge s'inclouen totes les embarassades sense tenir en compte l'edat materna.

La primera dècada d'aquest segle es va caracteritzar per importants i definitius canvis en el camp del diagnòstic citogenètic prenatal. Les noves tecnologies moleculars i en particular la QF-PCR (*Quantitative Fluorescent Polymerase Chain Reaction*), que permet descartar aneuploidies freqüents en menys de 24 hores, van ser introduïdes en el programa de diagnòstic prenatal des de l'inici (2001).

L'evolució del diagnòstic prenatal implica, a partir del 2018, ser centre de referència pel cribratge d'aneuploidies fetals en sang materna, diagnòstic prenatal no invasiu (NIPT), aplicant la tècnica de NGS.

Dismorfologia fetal i registre de malformacions

Els primers registres de defectes congènits van aparèixer a la dècada de 1960, arran de l'epidèmia de la talidomida, i amb l'objectiu d'evitar i controlar l'evolució d'aquests defectes. Més endavant es van assumir altres aspectes, com la investigació etiològica i l'adequació dels sistemes sanitaris per a la prevenció de les malformacions congènites.

En el cas de la UG de l'HUVH, la consideració dels fetus, producte d'interrupció legal de gestació per malformacions, com a font d'estudi i anàlisi va sumar coneixement al diagnòstic fet amb ecografia i citogenètica prenatal i va permetre col·laborar en el Registre de Defectes Congènits de Barcelona (REDCB) i en el de defectes congènits del Vallès (RDCV), ambdós lligats a l'European Registration of Congenital Anomalies and Twins (EUROCAT, <http://www.eurocat-network.eu/>)³².

A partir de la dècada de 1990 es va establir un protocol de col·laboració amb el Servei d'Anatomia Patològica i el d'Obstetrícia per a l'exploració i el diagnòstic etiològic de fetus amb malformacions. La correlació dels resultats de l'exploració prenatal amb les dades de l'estudi de la necròpsia, l'aportació de la genètica clínica i el resultat de l'estudi citogenètic, fet a partir de mostres de líquid amniòtic o de teixit fetal, van permetre en molts casos el diagnòstic per poder donar informació a la parella sobre la causa de les malformacions i el risc de recurrència en futures gestacions. En les dades presentades l'any 2003 s'havien detectat anomalies cromosòmiques com a causa de les malformacions en un 40% dels casos i en un 9% s'havia pogut confirmar una síndrome mendeliana. Tot això va comportar la necessitat d'organitzar la recollida, el registre i l'emmagatzematge de les mostres fetals i, a partir de 2009, vam comptar amb la col·laboració del Biobanc de l'HUVH.

Actualment, la consulta especialitzada d'assessorament genètic treballa de manera conjunta amb el Servei d'Obstetrícia, per als casos d'interrupció de l'embaràs per malformacions o patologia genètica. És un grup

multidisciplinari d'estudi que inclou, a més d'Obstetrícia, Genètica Clínica i Assessorament Genètic, els especialistes d'Anatomia Patològica i el Servei de Diagnòstic per Imatges (Abulí i col·l., en preparació).

Evolució de les proves diagnòstiques en el laboratori

La figura 2 mostra la cronologia de les diferents proves diagnòstiques que s'han dut a terme amb finalitats assistencials.

Del cariotip a la citogenètica molecular

La incorporació de la tinció amb bandes Q, l'any 1968³³ i posteriorment bandes G³⁴ per a l'estudi del cariotip va significar un gran avenç, ja que va permetre una millora important en el diagnòstic d'anomalies cromosòmiques estructurals. La tècnica de bandes Q es va aplicar pocs anys després del seu descobriment i la de bandes G, l'any 1978.

Més endavant i per tal d'aconseguir una caracterització citogenètica més completa dels casos complexos, es van incorporar altres tècniques de bandes: C, R, Nor, DAPI; també de replicació tardana del cromosoma X; d'intercanvi entre cromàtides germanes i de fragilitat cromosòmica, espontània i induïda. L'any 1983, set anys després del seu descobriment³⁵, es van incorporar les noves tècniques d'alta resolució, que en aquell moment van significar el màxim per la citogenètica constitucional postnatal.

Amb la introducció de tècniques de genètica molecular, com ara la FISH (*Fluorescence In Situ Hybridization*), l'any 2003, i les de MLPA (*Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*), l'any 2008, es van poder detectar anomalies críptiques o submicroscòpiques, identificar cromosomes marcadors i reconèixer

les anomalies dels cariotips complexos. La seva aplicació va permetre incrementar la taxa diagnòstica fins al 5,8% de tots els casos estudiats.

L'any 2006 es va iniciar el Programa de Medicina Molecular i Genètica, integrat per la consulta de genètica i els laboratoris de citogenètica i genètica molecular. D'aquesta manera s'ampliava i millorava la capacitat diagnòstica, i naixia una unitat funcional que abastava des del vessant clínic fins al laboratori diagnòstic.

La introducció de la tècnica de biochip (*array*) CGH, anomenat cariotip molecular, que permet detectar guanys i pèrdues de fragments de DNA amb una resolució molt superior a la dels estudis citogenètics convencionals, va incrementar encara més la taxa diagnòstica i es va convertir en l'eina diagnòstica amb més rendiment per a l'estudi etiològic de discapacitat intel·lectual, trastorns de l'espectre autista (TEA) i malformacions congènites. Així, aplicada a l'estudi de discapacitat intel·lectual, la taxa diagnòstica es va incrementar fins al 15-18%.

L'any 2010 es va publicar una declaració de consens que recomana l'ús de la tècnica de biochips com a prova diagnòstica de primera línia, per a persones amb discapacitat intel·lectual o anomalies congènites³⁶. A la UG es van iniciar els primers estudis l'any 2012³⁷ i des del 2016 s'apliquen amb resolució exòmica en gens identificats pel consorci International Standard Cytogenetic Array (ISCA), com d'interès per al diagnòstic de pacients amb discapacitat intel·lectual, malformacions, TEA i un gran nombre de patologies menys freqüents.

De la seqüenciació Sanger a la seqüenciació massiva

Els ràpids avenços en genètica humana propiciats pel Projecte Genoma Humà, i la introducció de noves tècniques de genètica molecular en l'àmbit de la biomedicina i medicina clínica, han donat com a resultat l'expansió dels diagnòstics genètics. En els últims vint

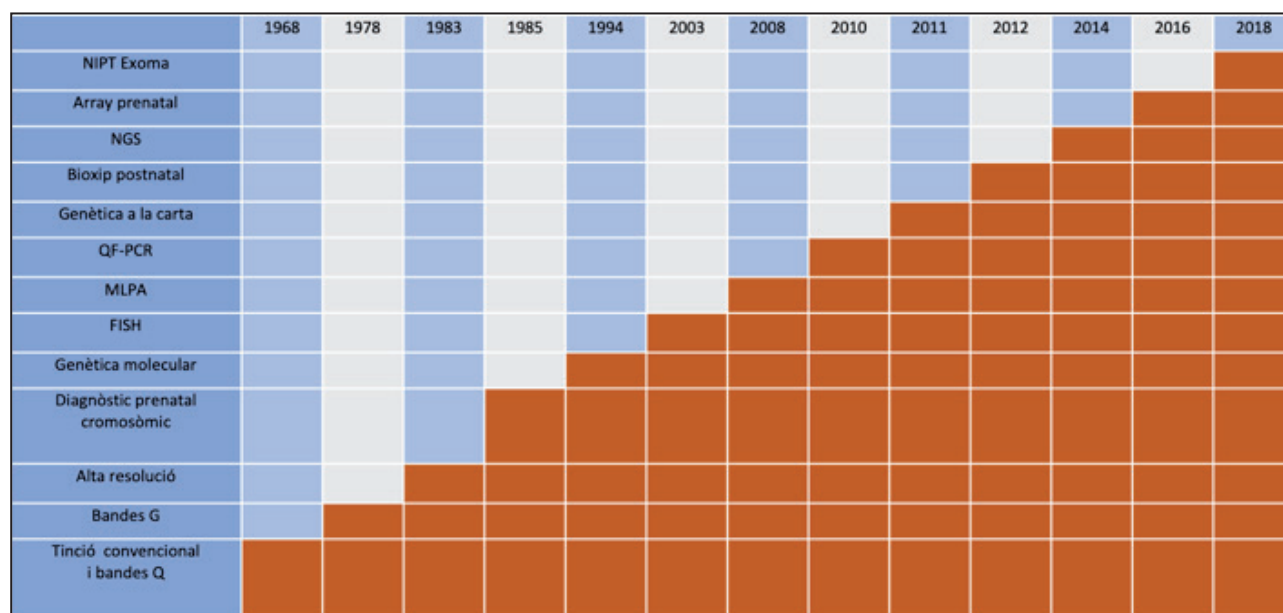


Fig. 2. Cronologia de la incorporació de proves diagnòstiques al Laboratori de Genètica. FISH: *Fluorescence in situ Hybridization*; MLPA: *Multiplex ligation-dependent probe Amplification*; QF-PCR: *Quantitative Fluorescent Polymerase Chain Reaction*; NGS: *Next-generation sequencing*; NIPT: *Non-Invasive Prenatal Test*.

anys s'han identificat els gens responsables de nombrosos defectes monogènics, i aquest fet ha canviat de manera absoluta les possibilitats diagnòstiques a partir de la consulta de genètica. Això ha permès no tan sols diagnosticar i identificar variants patològiques responsables de nombroses síndromes reconegudes pel seu fenotip, sinó també el diagnòstic presimptomàtic d'algunes malalties genètiques familiars.

Gràcies a la incorporació, l'any 2014, de la seqüenciació massiva al laboratori de genètica, se n'ha ampliat de manera transversal l'aplicació per al diagnòstic molecular de diverses malalties genètiques. Aquest fet ha estat tan rellevant que ha impulsat l'aportació conjunta de genetistes clínics, assessors genètics i biòlegs moleculars, amb el suport de bioinformàtica clínica de manera permanent, per col·laborar de manera multidisciplinària, i al costat d'altres especialistes, en totes les avaluacions i interpretacions de les de nombroses variants genètiques que es generen amb aquests estudis.

Si bé l'aplicació de panells de gens coneguts i relacionats amb diferents grups de malalties ha significat un avenç molt important en el diagnòstic, ha estat l'estudi de l'exoma des d'un vessant assistencial el que ha permès identificar la base genètica de moltes síndromes, ampliar-ne les característiques clíniques i relacionar-ne els gens causals. L'aplicació d'aquesta tecnologia i la interpretació de resultats, basades en la clínica, han permès fer el diagnòstic de pacients que havien quedat sense resoldre després d'aplicar altres tècniques de diagnòstic molecular.

El coneixement de la funció d'aquests gens i les conseqüències de la seva alteració ens han dut a l'anomenada genètica reversa, amb la qual, a partir d'una mutació i del seu fenotip associat, es pot arribar al coneixement de la funció d'un gen.

Panorama actual

L'any 2014 neix l'Àrea de Genètica Clínica i Molecular (AGCM), per articular el procés de diagnòstic i atenció als pacients amb malalties genètiques i per elaborar accions d'avaluació dels riscos genètics i reproductius per a una persona, parella o conjunt familiar amb antecedents de malaltia congènita o hereditària.

El fet de poder comptar amb personal facultatiu clínic (genetistes clínics i assessors genètics) i de laboratori (citogenetistes, biòlegs moleculars, bioinformàtics) ha fet possible formar un equip multidisciplinari integral que interactua, de manera transversal, amb els diferents especialistes i serveis clínics i de laboratori de l'Hospital per resoldre casos sense diagnòstic i per establir protocols conjunts de seguiment (Fig. 3).

També s'han establert altres prioritats, com la gestió de casos, que requereix el compromís i les competències d'infermeres i altres especialistes, i l'establiment de protocols àgils per a la transició entre pediatria-adolescència-vida adulta per aconseguir la millor cura i tractament que reben aquests pacients.

La voluntat és posar de manifest el valor de la genètica assistencial com a especialitat col·laboradora transver-

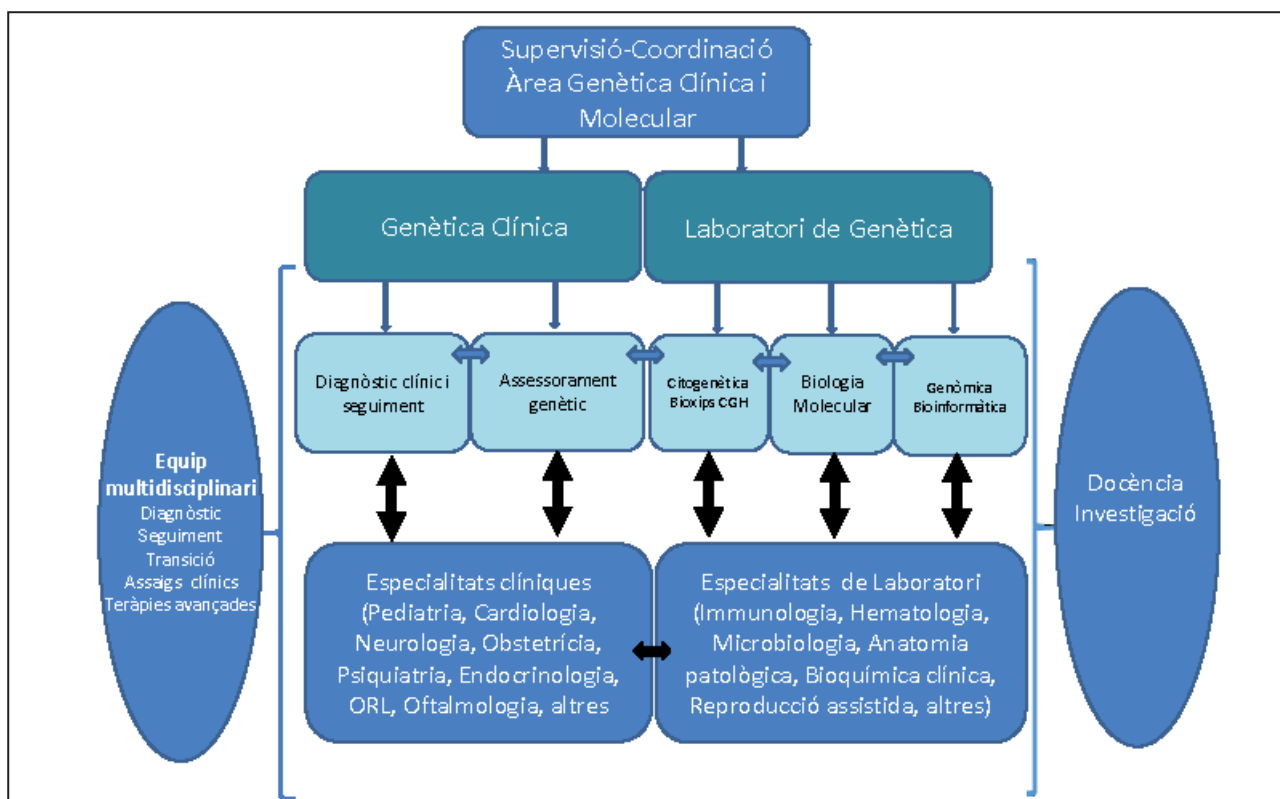


Fig. 3. Estructura i integració de l'Àrea de Genètica en un hospital terciari. A partir de la Genètica Clínica i el Laboratori de Genètica s'estableixen els diferents processos que donen lloc a les interaccions amb les diferents especialitats.

sal i integral (clínica i de laboratori) amb les diferents especialitats. Espanya és l'únic país europeu sense especialitat i això representa un retrocés important en la definició de competències i protocols, i també en una formació adequada. A més, ha relegat el reconeixement de professionals i això ha comportat la inevitable aparició d'intrusismes en certes circumstàncies.

Perspectives i futur

L'Àrea de Genètica (AGCM) continua tenint nous reptes, tan importants com valuós és l'excel·lent potencial humà de què disposa per aconseguir-los. Som davant la possibilitat d'analitzar el genoma humà, d'interpretar i comparar amb altres pacients o poblacions i de generar grans bases de coneixement que seran sens dubte el fonament per avançar en totes les especialitats mèdiques. Per això necessitem comptar amb l'ajuda d'experts en la recollida i la interpretació de dades, i apostar per continuar amb la captació de talent i la capacitat de personal facultatiu idoni per a la genètica en la medicina.

És imprescindible el reconeixement de l'especialitat, que donarà l'espai assistencial tant als genetistes clínics i assessors genètics com als especialistes de laboratori de genètica clínica i biòlegs moleculars, tot incorporant també els bioinformàtics com a col·laboradors. Tots són fonamentals per interpretar les dades genètiques.

No menys necessari serà organitzar i establir programes de formació en pregrau i postgrau de genètica per a tots els professionals de la salut. D'aquesta manera es podrà afrontar el gran repte de la genètica i la genòmica en la salut pública¹, al disposar de la informació genòmica d'una part significativa de la població i extreure, quan sigui necessari, les dades rellevants per al pacient, interpretades, en el context del coneixement de la malaltia, per un equip d'especialistes amb capacitat per transmetre aquesta informació de manera rigorosa i èticament consensuada.

Agraïment

Els autors volen fer públic l'agraïment a totes les persones que han format part de l'equip de Genètica de l'Hospital Vall d'Hebron en aquests cinquanta anys i a tots els membres actuals de l'Àrea de Genètica Clínica i Molecular pel seu entusiasme i interès constant en millorar l'atenció dels pacients afectats de malalties genètiques.

Bibliografia

1. Tizzano Ferrari E. Clinical Genetics today. *Med Clin (Barc)*. 2017;149(2):75-7.
2. Pàmpols T, Ramos FJ, Lapunzina P, Gozalo-Salellas I, Pérez-Jurado LA, Pujol A. A view on clinical genetics and genomics in Spain: of challenges and opportunities. *Mol Genet Genomic Med*. 2016;4(4):376-91.
3. Baluska F, Volkman D, Barlow PW. Eukaryotic cells and their cell bodies: Cell Theory revised. *Ann Bot*. 2004;94(1):9-32.
4. Charles Darwin. On the Origin of Species by Means of Natural Selection, or the Preservation of Favoured Races in the Struggle for Life. London: John Murray; 1859. Accessible a la xarxa [data de consulta: 01-06-2020]. Disponible a: <https://doi.org/10.5962/bhl.title.68064>.
5. Westerlund JF, Fairbanks DJ. Gregor Mendel's classic paper and the nature of science in genetics courses. *Hereditas*. 2010;147(6):293-303.
6. Mendel, G. 1866. Versuche über Pflanzen-Hybriden. -Verhandlungen des naturforschenden Vereines, abhandlungern, brünn. 4:3-47. Accessible a la xarxa [data de consulta: 01-06-2020]. Disponible a: www.esp.org/foundations/genetics/classical/gm-65.pdf.
7. Paweletz N. Walther Flemming: pioneer of mitosis research. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2001;2(1):72-5.
8. Weismann A. Essays Upon Heredity and kindred biological problems. Oxford, Clarendon Press; 1891.
9. De Vries H. Sur la fecondation hybride de l'albumen. *C. R. Acad. Sci (Paris)*. 1899;128:973-5.
10. Morgan TH. Sex Limited inheritance in drosophila. *Science*. 1910;32(812):120-2.
11. Maddox B. The double helix and the 'wronged heroine'. *Nature*. 2003;421(6921):407-8.
12. Watson JD, Crick FH. Molecular structure of nucleic acids. A structure for deoxyribose nucleic acid. *Nature*. 1953;171(4356):737-8.
13. Gamow G, Ycas M. Statistical correlation of protein and ribonucleic acid composition. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1955;41(12):1011-9.
14. Tjio J H, Levan A. The Chromosome Number in Man. *Hereditas*. 1956;42:1-6.
15. Lejeune J, Gauthier M, Turpin R. Les chromosomes humains en culture de tissus. *C. R. Acad. Sci (Paris)*. 1959;248:602-3.
16. McKusick VA. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). Disponible a: Accessible a la xarxa [data de consulta: 01-06-2020]. Disponible a: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>.
17. Raju TN. The Nobel Chronicles. 1968: Har Khorana (b 1922); Robert Holley (1922-23); Marshall Nirenberg (b 1927). *Lancet*. 1999;354(9179):690.
18. Nathans D, Smith HO. Restriction endonucleases in the analysis and restructuring of DNA molecules. *Annu Rev Biochem*. 1975;44:273-93.
19. Smith HO, Birnstiel ML. A simple method for DNA restriction site mapping. *Nucleic Acids Res*. 1976;3(9):2387-98.
20. Mullis KB. Target amplification for DNA analysis by the polymerase chain reaction. *Ann Biol Clin (Paris)*. 1990;48(8):579-82.
21. Chial, H. DNA sequencing technologies key to the Human Genome Project. *Nature Education*. 2008;1(1):219.
22. Voelkerding KV, Dames SA, Durtschi JD. Next-generation sequencing: from basic research to diagnostics. *Clin Chem*. 2009;55(4):641-58.
23. Daley GQ. Cellular alchemy and the golden age of reprogramming. *Cell*. 2012;151(6):1151-4.
24. Yamanaka S. Induced pluripotent stem cells: past, present, and future. *Cell Stem Cell*. 2012;10(6):678-84.
25. Mojica FJM, Díez-Villaseñor C, García-Martínez J, Soria E. Intervening sequences of regularly spaced prokaryotic repeats derive from foreign genetic elements. *J Mol Evol*. 2005;60(2):174-82.
26. Larson MH, Gilbert LA, Wang X, Lim WA, Weissman JS, Lei SQ. CRISPR interference (CRISPRi) for sequence-specific control of gene expression. *Nat Protoc*. 2013;11(1):2180-96.
27. Urnov FD. Genome Editing B.C. (Before CRISPR): Lasting Lessons from the "Old Testament". *CRISPR J*. 2018;1(1):34-46.
28. Urnov FD. Ctrl-Alt-inDel: genome editing to reprogram a cell in the clinic. *Curr Opin Genet Dev*. 2018;52:48-56.
29. Fritz JM, Lenardo MJ. Development of immune checkpoint therapy for cancer. *J Exp Med*. 2019;216(6):1244-54.
30. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Orden SSI/2065/2014, de 31 de octubre, por la que se modifican los anexos I, II y III del Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización. Accessible a la xarxa [data de consulta: 01-06-2020]. Disponible a: <https://www.boe.es/eli/es/o/2014/10/31/ssi2065>.
31. López-Fernández A, Serra-Juhé C, Balmaña J, Tizzano EF. Integración del asesor genético en el modelo asistencial multidisciplinar en genética clínica y cáncer hereditario. *Med Clin (Barc)*. 2020;155(2):77-81.
32. European Commission. European network of population-based registries for the epidemiological surveillance of congenital anomalies. Accessible a la xarxa [data de consulta: 01-06-2020]. Disponible a: <http://www.eurocat-network.eu/>.
33. Caspersson T, Farber S, Foley GE, Kudynowski J, Modest EJ, Simonsen E, et al. Chemical differentiation along metaphase chromosomes. *Exp Cell Res*. 1968;49(1):219-22.
34. Seabright M. Rapid banding technique for human chromosomes. *Lancet*. 1971;2(7731):971-2.
35. Yunis JJ. High resolution of human chromosomes. *Science*. 1976;191(4233):1268-70.
36. Miller DT, Adam MP, Aradhya S, Biesecker LG, Brothman AR, Carter NP, et al. Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. *Am J Hum Genet*. 2010;86(5):749-64.
37. Castells-Sarret N, Cueto-González AM, Borregan M, López-Grondona F, Miró R, Tizzano E, et al. Array CGH como primera opción en el diagnóstico genético: 1.000 casos y análisis de coste-beneficio. *An Pediatr (Barc)*. 2018;89(1):3-11.

Canvis en les característiques de les intoxicacions en menors de 18 anys. Revisió de casos en un servei d'urgències (2011-2018)

Juan Salazar-Quiroz¹, Elisabet Coca-Fernández^{2,3}, Mireia Tirado-Capistros^{1,3}, Eulàlia Turón-Viñas^{2,3}, Sònia Brió-Sanagustín^{2,3}, Susana Boronat¹

¹ Servei de Pediatria, ² Unitat de Cures Intensives Pediàtriques i ³ Sistema d'Emergències Mèdiques aeri pediàtric i neonatal. Servei de Pediatria. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

RESUM

Fonament. Les intoxicacions han sofert canvis al llarg del temps en relació amb l'etiologia, el maneig i les complicacions. Conèixer-ne l'epidemiologia ajuda a generar mesures preventives.

Objectiu. Analitzar les característiques epidemiològiques i clíniques, el pronòstic i la mortalitat de les intoxicacions en un servei d'urgències pediàtriques.

Mètode. Estudi descriptiu, retrospectiu, observacional. Període: vuit anys. Es van incloure menors de divuit anys amb sospita d'intoxicació atesos a urgències que van requerir ingrés hospitalari o observació. Anàlisi feta mitjançant el programa SPSS.

Resultats. Es van incloure cinquanta-dos pacients, dels quals trenta-tres van ser menors de sis anys (63,5%) i dinou majors de dotze anys (36,5%). Tots els successos en els menors de sis anys van ser involuntaris. El 94,7% de les intoxicacions en els majors de dotze anys van ser intencionades, de les quals el 72,2% tenien intenció suïcida. Els tòxics més freqüents van ser els medicaments (63,4%), seguits de les drogues il·lícites (15,4%). El 50% del total d'intoxicacions va presentar alteració del nivell de consciència i el 28,8% va requerir suport respiratori. En l'11,5% es va fer rentat gàstric i en el 30% es va administrar carbó activat. L'alteració del nivell de consciència va ser l'únic factor significatiu ($p<0,05$) associat a l'ingrés a la Unitat de Cures Intensives Pediàtriques (UCIP).

Conclusions. Les intoxicacions predominaren en els menors de sis anys. Del total d'intoxicacions, la medicamentosa va ser la causa més freqüent, seguida de les drogues il·lícites. El factor clínic més relacionat amb l'ingrés a la UCIP va ser l'alteració de la consciència.

Paraules clau: Intoxicació. Drogues il·lícites. Escala de coma de Glasgow. Unitats de cures intensives. Hospitalització. Pediatria.

CAMBIOS EN LAS CARACTERÍSTICAS DE LAS INTOXICACIONES EN MENORES DE 18 AÑOS. REVISIÓN DE CASOS EN UN SERVICIO DE URGENCIAS (2011-2018)

Fundamento. Las intoxicaciones han sufrido cambios a lo largo del tiempo en etiología, manejo y complicaciones. Conocer su epidemiología ayuda a generar medidas preventivas.

Objetivo. Analizar las características epidemiológicas y clínicas, el pronóstico y la mortalidad de las intoxicaciones en un servicio de urgencias pediátricas.

Método. Estudio descriptivo, retrospectivo, observacional. Período: 8 años. Se incluyó a los menores de 18 años con sospecha de intoxicación atendidos en urgencias que requirieron ingreso u observación. Análisis realizado mediante el programa SPSS.

Resultados. Se incluyeron 52 pacientes, de los cuales 33 fueron menores de 6 años (63,5%) y 19 mayores de 12 años (36,5%). Todos los eventos en los menores de 6 años fueron involuntarios. El 94,7% de las intoxicaciones en los mayores de 12 años fueron intencionadas, de las cuales el 72,2% tenían intención suicida. La causa medicamentosa (63,4%) fue la más frecuente, seguida por las drogas ilícitas (15,4%). El 50% del total de intoxicaciones presentaron alteración del nivel de consciencia y el 28,8% precisó soporte respiratorio. En el 11,5% se realizó lavado gástrico y en el 30% se administró carbón activado. La alteración del nivel de consciencia fue el único factor significativo ($p<0,05$) asociado con el ingreso en la unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP).

Conclusiones. Las intoxicaciones predominaron en los menores de 6 años. Del total de intoxicaciones, la medicamentosa fue la causa más frecuente, seguida por las drogas ilícitas. El factor clínico más relacionado con el ingreso a UCIP fue la alteración del nivel de consciencia.

Palabras claves: Intoxicación. Drogas ilícitas. Escala de coma de Glasgow. Unidades de cuidados intensivos. Hospitalización. Pediatría.

CHANGES IN THE PATTERN OF POISONINGS IN PATIENTS UNDER 18 YEARS. A REVIEW OF CASES IN AN EMERGENCY DEPARTMENT (2011-2018)

Background. Poisonings in pediatrics have undergone changes over time in terms of etiology, management, and complications. It is important to know the epidemiology to generate preventive measures.

Correspondència: Juan Salazar Quiroz
Servei de Pediatria. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
C/ Sant Quintí, 89, 5a planta. 08041 Barcelona
jsalazarq@santpau.cat
ORCID: 0000-0002-1249-6635

Treball rebut: 22.10.2020
Treball acceptat: 26.04.2021

Salazar-Quiroz J, Coca-Fernández E, Tirado-Capistros M, Turón-Viñas E, Brió-Sanagustín S, Boronat S.
Canvis en les característiques de les intoxicacions en menors de 18 anys. Revisió de casos en un servei d'urgències (2011-2018).
Pediàtr Catalana. 2021;81(2):71-6.

Objective. To analyze the epidemiology, clinical characteristics, prognosis, and mortality of poisonings in pediatric patients cared for in the emergency department.

Method. This is a descriptive, retrospective and observational study. Period: 8 years. Patients under 18 with suspected poisoning admitted in the emergency department were included. The statistical analysis was performed using the SPSS program.

Results. 52 patients were selected, 33 under 6 years of age (63.5%) and 19 over 12 years (36.5%). All events in children under 6 were unintentional. 94.7% of poisonings in patients over 12 years of age were intentional, of which 72.2% had a suicidal intention. Pharmacologic agents (63.4%) were the most frequently identified ingested substance, followed by illicit drugs (15.4%). 50% of all cases had altered level of consciousness and 28.8% required respiratory support. Gastric lavage was performed in 11.5% and activated charcoal was administered in 30%. Altered level of consciousness was the only significant factor ($p<0.05$) associated with admission to the pediatric intensive care unit (PICU).

Conclusions. Poisoning cases were more frequent in children under 6 years. Pharmacologic agents were the most frequently identified poisoning substances, followed by illicit drugs. Decreased consciousness was the most significant clinical factor leading to admission to the PICU.

Keywords: Poisoning. Illicit drug. Glasgow Coma Scale. Intensive care unit. Hospitalization. Pediatrics.

Introducció

La primera causa de mortalitat en la població infantil a nivell mundial són les lesions, que poden ser tant intencionades com no intencionades¹. Les intoxicacions constitueixen una de les primeres causes de mort per lesió no intencionada a la regió Europea de l'Organització Mundial de la Salut².

Les consultes per sospita d'intoxicació en la població pediàtrica registrades en el nostre medi representen menys de l'1%, segons els estudis fets per la Societat Espanyola d'Urgències de Pediatria (SEUP)^{3,4}. A nivell internacional, un estudi coordinat per la Xarxa d'Investigació d'Emergències Pediàtriques (Pediatric Emergency Research Network, PERN) va obtenir una incidència similar en la majoria dels països participants; no obstant això, en països com els Països Baixos, Hongria, Bèlgica o el Pakistan la incidència va oscil·lar entre l'1% i el 3,5% de les visites a urgències⁵. Entre el 5% i el 10% d'aquestes intoxicacions poden ser per substàncies altament tòxiques⁶, i en alguns casos provoquen situacions de risc vital. Per aquest motiu, es genera preocupació familiar i sanitària quan es presenta un pacient a urgències amb sospita d'intoxicació. La majoria de les intoxicacions succeeixen en menors de sis anys^{3,4}, sobretot entre 1 i 2 anys⁴, i generalment en aquest grup d'edat són intoxicacions no intencionades^{3,4}.

L'àmbit de la llar representa més del 90% de les intoxicacions i poden estar provocades per molts productes domèstics d'ús rutinari, per exemple: medicaments, productes de neteja, cosmètics, alcohol, etc.⁷

L'objectiu d'aquest estudi és analitzar les característiques clíniques i epidemiològiques, la mortalitat i el pronòstic dels pacients que van consultar al servei d'urgències en

un hospital de tercer nivell per sospita d'intoxicació i que van requerir observació o hospitalització.

Mètode

Es tracta d'un estudi descriptiu, retrospectiu i observacional en què es van incloure tots els menors de divuit anys que van consultar a urgències entre gener del 2011 i desembre del 2018 amb sospita d'intoxicació i que van requerir observació o hospitalització. Es van revisar de manera retrospectiva les històries clíniques i es van recollir les dades epidemiològiques i clíniques.

Per a l'estudi es van recollir les variables següents: edat (anys), sexe, tipus de tòxic, voluntarietat i intenció suïcida, dies d'estada hospitalària, mesures de descontaminació gastrointestinal (rentat gàstric i/o carbó activat), alteració del nivell de consciència, necessitat de suport respiratori, presència d'aturada cardiorespiratòria i seqüeles posteriors. Les dades es van registrar en una base de dades Microsoft Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, EUA). Les anàlisis descriptives es van representar en freqüències per a les variables qualitatives; mitjana i desviació estàndard o mediana i rang interquartílic per a les quantitatives segons si tenen una distribució normal o no. Es va fer servir l'oportunitat relativa (OR) per valorar el risc d'ingrés a la Unitat de Cures Intensives Pediàtriques (UCIP) per a les variables qualitatives, i atès que les dades no segueixen una distribució normal, el test de Kruskal Wallis per a les variables quantitatives.

Les dades es van processar amb el programa IBM-SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*, 2000) versió 25.0, i es va considerar un nivell de significança de $p<0,05$. L'ús de la base de dades clíniques es va fer amb els pacients codificats, per tal d'evitar-ne la identificació, i va comptar amb l'aprovació del Comitè d'Ètica de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (Barcelona).

Resultats

Es van documentar un total de cinquanta-dues intoxicacions que van requerir observació o hospitalització, que representen menys de l'1% del total de consultes a urgències entre els anys 2011-2018. La prevalença d'intoxicacions per grup d'edat segueix una corba bimodal, amb trenta-tres menors de sis anys (63,5%) i dinou majors de dotze anys (36,5%). La mitjana d'edat del grup de preescolars va ser de dos anys, amb predomini del sexe femení (57,5%). Respecte a la intencionalitat de la intoxicació, es va observar que en els trenta-tres pacients menors de sis anys (100%) les intoxicacions van ser involuntàries, d'aquestes, divuit (54,4%) van ser causades per medicaments, sis per productes de la llar (18,2%), cinc (15,1%) per drogues il·legals (80% origen intrafamiliar) i la resta per altres tòxics (monòxid de carboni, etc.). D'altra banda, la mi-

tjana d'edat del grup d'adolescents va ser de setze anys, amb predomini també del sexe femení. Es va trobar que en divuit pacients (94,7%) les intoxicacions van ser voluntàries, de les quals tretze (72,2%) tenien intencionalitat suïcida. En aquest grup d'edat, la intoxicació va ser d'origen medicamentós en quinze pacients (78,9%), per drogues il·legals en tres casos (15,8%) i per productes de la llar (àcid) en un cas (5,3%).

Els medicaments implicats més sovint en el global de les intoxicacions ateses (preescolars i adolescents) van ser els psicofàrmacs (que incloïen antipsicòtics, benzodiazepines i anticonvulsius), seguits de paracetamol i ibuprofèn. La clínica més freqüent va ser l'alteració del nivell de consciència en vint-i-sis pacients (50%), seguida de símptomes gastrointestinals en set (13,4%) i respiratoris en dos (3,8%); els disset restants (32,7%) van ser asimptomàtics (Taula I). Dels trenta-cinc pacients (67,3%) que van ingressar a la UCIP, disset (48,5%) van presentar alteració del nivell de consciència i quinze (42,8%) van requerir suport respiratori.

Quant a les mesures de descontaminació gastrointestinal, a sis pacients (11,5%) se'ls va fer rentat gàstric i a setze (30%) se'ls va administrar carbó activat. Respecte a l'evolució en el temps dels canvis en l'ús de les mesures de descontaminació gastrointestinal, no s'objectiva una disminució significativa, però sí una tendència a la disminució en l'ús del rentat gàstric que finalitza amb l'abandonament a partir del 2016. D'altra banda, sí que s'observa un augment de l'ús del carbó activat al llarg del període estudiat (Fig. 1). La mediana d'estada a la UCIP va ser de dos dies (rang: 1-6 dies), i l'estada hospitalària total (UCIP i sala d'hospitalització) de dos dies (rang: 1-10 dies), mentre que a la sala d'hospitalització i a urgències va ser de disset hores (rang: 17 hores-7 dies). No hi va haver mortalitat, però sí que es van descriure complicacions greus: un pacient va presentar una aturada cardiorespiratòria recuperada secundària a la ingesta d'un psicofàrmac (clometiazole) i un altre pacient va presentar ulceracions gàstriques grau IIb per la ingesta d'una solució alca-

TAULA I

Variables clínicoepidemiològiques, tractament i lloc d'ingrés dels pacients amb intoxicació

Variables			N (%)		Total (%)	
			Prescolars (n=33)	Adolescents (n=19)		
Sexe	Dona		19 (57,5)	15 (78,9)	34 (65,3)	
	Home		14 (42,5)	4 (21,1)	18 (34,7)	
Tòxic implicat	Medicaments	Antipsicòtics	4 (12,1)	4 (21,0)	14 (42,4)	33 (63,4)
		Benzodiazepines	3 (9,0)	0		
		Anticonvulsius	2 (6,0)	1 (5,3)		
		Ibuprofèn	0	4 (21,0)	8 (24,2)	
		Paracetamol	1 (3,0)	3 (15,8)		
		Antihipertensius	4 (12,1)	0		
		Polimedaments	0	3 (15,8)	3 (9,0)	
		Altres	4 (12,1)	0	4 (12,1)	
	Drogues	Cànnabis	3 (9,0)	0	3 (37,5)	8 (15,4)
		Alcohol	0	2 (10,5)	2 (25,0)	
		Altres	2 (6,0)	1 (5,3)	3 (37,5)	
	Productes de la llar	Àlcalis	4 (12,1)	0	6 (85,7)	7 (13,5)
		Àcids	1 (3,0)	1 (5,3)		
		Etilenglicol	1 (3,0)	0		
Altres		4 (12,1)	0	4 (7,7)		
Clínica	Asimptomàtics		12 (36,4)	5 (26,3)	17 (32,7)	
	Síntomes gastrointestinals ¹		4 (12,1)	3 (15,8)	7 (13,4)	35 (67,3)
	Síntomes respiratoris ²		2 (6,0)	0	2 (3,8)	
	Alteració de la consciència		15 (45,5)	11 (57,9)	26 (50,0)	
Lloc d'ingrés	Urgències/planta d'hospitalització		12 (36,4)	5 (26,3)	17 (32,7)	
	Unitat de Cures Intensives Pediàtriques		21 (63,6)	14 (73,7)	35 (67,3)	
Tipus de suport respiratori	Ventilació mecànica		3 (9,0)	4 (21,0)	7 (46,6)	15 (28,8)
	Màscara reservori		1 (3,0)	1 (5,3)	2 (13,4)	
	Cànules convencionals		4 (12,1)	2 (10,5)	6 (40,0)	
	Sense suport		25 (75,6)	12 (63,2)	37 (71,2)	
Tractament	Antídote		6 (18,2)	6 (31,6)	12 (23,1)	
	Mesures de suport		27 (81,8)	13 (68,4)	40 (76,9)	

1: vòmits, dolor abdominal, sialorrea. 2: estridor, tos.

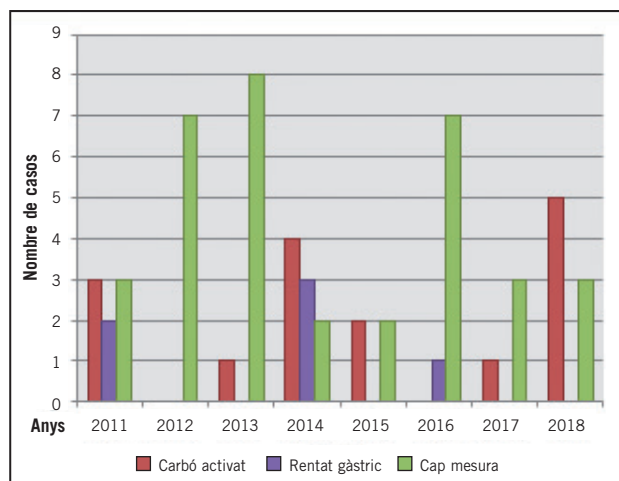


Fig. 1. Mesures de descontaminació gastrointestinal realitzades durant el període 2011-2018.

TAULA II

Anàlisi del risc d'ingrés a la UCIP de diferents variables qualitatives

Variables en estudi	Ingrés UCIP		Total de pacients (N=52)	OR ¹ (IC ²)	p valor
	Sí	No			
Psicofàrmac	11	3	14	2,1 (0,5-8,9)	0,3
Antitèrmic	4	4	8	0,4 (0,09-1,9)	0,2
Antihipertensiu	3	1	4	1,5 (0,14-15,5)	0,7
Polimedaments	2	1	3	0,9 (0,08-11,5)	0,9
Drogues	6	2	8	1,5 (0,28-8,6)	0,6
Càustics	4	2	6	0,9 (0,15-5,8)	0,9
Alteració del nivell de consciència	22	3	25	7,8 (1,9-32,7)	0,004

1: oportunitat relativa. 2: interval de confiança.

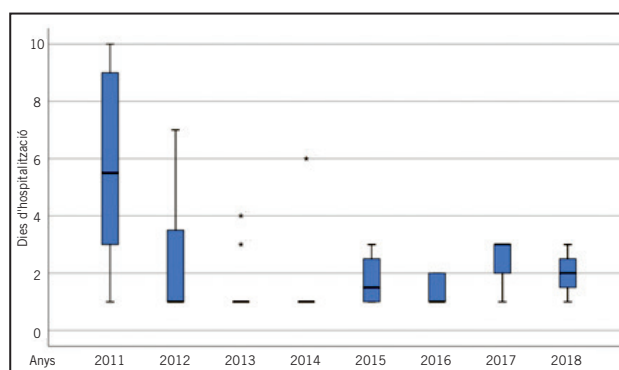


Fig. 2. Diagrama de caixa de dies d'hospitalització durant el període 2011-2018.

lina, resulta en el control fet al cap d'un mes de l'alta hospitalària.

Finalment, quan es va fer l'anàlisi estadística mitjançant OR per a les variables qualitatives (Taula II) es va obtenir que l'alteració del nivell de consciència, mesurada amb l'escala de coma de Glasgow, va ser l'únic factor

de risc significatiu per a l'ingrés a la UCIP ($p < 0,05$). La intoxicació per psicofàrmacs, antihipertensius, drogues i l'autòlisi també van presentar un lleu augment de risc d'ingrés a la UCIP, però aquests no van ser significatius (Taula II). Respecte als dies d'hospitalització i l'evolució anual (Fig. 2), s'evidencia la tendència a un temps d'hospitalització més baix en els últims anys (test Kruskal Wallis: $p = 0,035$).

Discussió

Les intoxicacions representen un percentatge baix dels casos atesos a urgències de pediatria en tots els estudis fets a nivell nacional⁸ i internacional, tot i que, ocasionalment, poden ser greus. Els pacients que consulten a urgències per una possible intoxicació es distribueixen seguint una corba bimodal: menors de 5-6 anys i majors de 12-13 anys⁸⁻¹⁰.

Els preescolars van ser el grup predominant d'atencions a urgències, de manera similar a l'estudi d'Azkunaga i col.⁸ Respecte al sexe predominant, va ser el femení, contràriament al que descriuen els estudis en la literatura³⁻⁴, en què el grup masculí acostuma a ser majoritari. La intoxicació en aquest grup pot ser deguda a l'actitud exploradora dels infants, de manera que pràcticament en tots els casos l'exposició al tòxic és la ingesta involuntària^{3-4,8}.

En el cas dels adolescents, va predominar també el sexe femení i la ingesta voluntària, tal com conclouen altres estudis¹¹⁻¹², que podrien ser explicades per la impulsivitat, l'inici dels trastorns psiquiàtrics¹³ i el consum de tòxics amb finalitat recreativa, que és més freqüent en aquest col·lectiu¹⁴⁻¹⁵.

Les intoxicacions causades per medicaments han canviat amb el temps. Un estudi espanyol del Grup de Treball d'Intoxicacions de la SEUP de l'any 2013³ va trobar que els antitèrmics van ser el grup farmacològic implicat més sovint (amb el paracetamol en primer lloc), seguit dels psicofàrmacs; però l'any 2015 el mateix grup d'estudi⁴ va observar que els medicaments més freqüents havien passat a ser els psicofàrmacs (amb les benzodiazepines en primer lloc). Això queda reflectit en la nostra sèrie, en què el grup dels psicofàrmacs va ser el principal tant en els preescolars com en els adolescents, però a diferència dels resultats del Grup de Treball d'Intoxicacions de la SEUP, les intoxicacions per antipsicòtics van ser més freqüents que les causades per benzodiazepines. Aquest aspecte és preocupant, ja que les benzodiazepines disposen d'un antídote eficaç, mentre que altres psicofàrmacs com els antidepressius o els antipsicòtics només disposen de tractament de suport⁴.

Les intoxicacions per drogues il·legals són molt infreqüents als serveis d'urgències pediàtriques, i representen al voltant de l'1,5% de les intoxicacions totals¹⁵. Habitualment tenen lloc en els pacients de més edat,

que entren en contacte amb les drogues amb una finalitat recreativa¹⁶. Molts estudis han demostrat l'augment de la incidència de les intoxicacions en els preescolars per drogues il·lícites en els darrers anys, tal com es veu en la investigació de Claudet i col.¹⁷, amb un augment de la incidència del 133% entre l'any 2004 i el 2014. Wang i col.¹⁸ també van evidenciar un augment significatiu en menors de deu anys a causa de la legalització del cànnabis amb finalitats recreatives a Colorado (EUA). Al nostre estudi es va trobar que en el grup dels preescolars les drogues il·lícites van representar la tercera causa d'intoxicació després dels productes de la llar, fet que també s'evidencia en la literatura³. Quan es va fer l'anàlisi en els dos grups d'edat, les drogues il·lícites van ser la segona causa d'intoxicació: el cànnabis va ser la primera droga en freqüència, seguida de l'etanol en el grup dels adolescents. Aquest augment en el consum de cànnabis i la percepció de poca gravetat per part de la població adulta s'han traduït en un increment dels casos d'intoxicacions agudes per cànnabis en infants, en relació amb el gran desig exploratori que tenen¹⁹. En un estudi fet per Pélissier i col.²⁰ es va observar que l'origen de les drogues il·lícites en menors de sis anys provenia dels pares gairebé en tots els casos, fet que també s'observa en la nostra sèrie. Claudet i col.²¹ van reportar una gravetat clínica més alta en menors de tres anys intoxicats per cànnabis. Per aquest motiu és important investigar el consum en el nucli familiar per tal de poder prendre les mesures preventives i multidisciplinàries que inclouen la necessitat de valoració social en aquest tipus d'intoxicacions. A diferència dels preescolars, en els adolescents es va afegir l'etanol com a tòxic a causa de la fàcil accessibilitat que hi tenen aquest grup de pacients.

En referència als productes de la llar, els càustics van ser els tòxics més freqüents (inclouen àcids i àlcalis), igual que en altres estudis⁶.

Patel i col.⁹ van mostrar que no hi ha predictors clínics clars que condicionin l'ingrés a la UCIP després d'una intoxicació, però en el cas dels adults s'ha descrit que l'alteració del nivell de consciència (escala de coma de Glasgow) és un factor predictor d'ingrés a la unitat de cures intensives, tal com també s'observa en la nostra sèrie de casos ($p < 0,05$).

Els últims anys, l'ús apropiat del carbó activat com a mesura de descontaminació gastrointestinal ha anat en augment, especialment quan la toxina mostra una afinitat adequada, que no és el cas dels àcids/bases, alcohols, glicols, dissolvents orgànics o metalls²². En la nostra sèrie, amb el decurs dels anys, l'ús del carbó activat s'ha incrementat en detriment del rentat gàstric, que es va emprar per última vegada al nostre centre l'any 2016 per una intoxicació per àcid bòric, que és un tòxic no susceptible de rescat amb carbó activat⁶. El rentat gàstric és un procediment que no està indicat de rutina i, per tant, no fer-lo és un indicador de qualitat d'acord amb les recomanacions actuals²³.

La tendència és cada cop més baixa pel que fa als dies d'hospitalització i molts dels pacients no requereixen ingrés sinó observació a urgències, cosa que es va veure reflectida a la mediana de l'estada a la UCIP, de dos dies, mentre que a urgències i a la planta d'hospitalització aquesta va ser de només disset hores sense necessitat d'intervenció afegida, tal com es reflecteix també en la literatura²⁴⁻²⁵.

Convé mencionar les limitacions pròpies de l'estudi i degudes al seu caràcter retrospectiu, així com a la limitada mostra de pacients, que no permet extrapolar els resultats a la població general i analitzar de manera significativa altres variables rellevants. Tot i això, moltes de les troballes obtingudes concorden amb el que s'ha descrit en la literatura.

En conclusió, aquest estudi posa de manifest que la major part dels infants intoxicats que van consultar al nostre centre tenien menys de sis anys, amb predomini del sexe femení. La causa més freqüent va ser la medicamentosa, seguida de les drogues il·lícites. Els antipsicòtics, el paracetamol i l'ibuprofèn van ser els tòxics més habituals, i el cànnabis la droga il·lícita més freqüent. Els dies d'hospitalització en el context de les intoxicacions han disminuït significativament al llarg dels anys. La variable clínica que es va associar estadísticament amb més probabilitat d'ingrés a la UCIP va ser l'alteració del nivell de consciència. Finalment, és important conèixer el patró epidemiològic de les intoxicacions pediàtriques en el nostre medi per tal de poder establir mesures preventives amb èxit.

Bibliografia

1. Norton R, Kobusingye O. Injuries. *N Engl J Med*. 2013;368(18):1723-30.
2. European Child Safety Alliance. Poisonings. Accessible a la xarxa [data de consulta: 6-11-2020]. Disponible a: <https://www.childsafetyeurope.org/injurytopics/poisoning/index.html>.
3. Azkunaga B, Mintegi B, Salmón N, Acedo Y, Del Arco L y Grupo de Trabajo de Intoxicaciones de la Sociedad Española de Urgencias de Pediatría. Intoxicaciones en menores de 7 años en España. Aspectos de mejora en la prevención y tratamiento. *An Pediatr (Barc)*. 2013;78(6):355-60.
4. Zubiaur O, Salazar J, Azkunaga B, Mintegi S y Grupo de Trabajo de Intoxicaciones de la SEUP. Ingesta de psicofármacos: causa más frecuente de intoxicaciones pediátricas no intencionadas en España. *An Pediatr (Barc)*. 2015;83(4):244-7.
5. Mintegi S, Azkunaga B, Prego J, Qureshi N, Dalziel SR, Arana E, et al. International Epidemiological Differences in Acute Poisonings in Pediatric Emergency Departments. *Pediatr Emerg Care*. 2019;35(1):50-7.
6. Mintegi S, Azkunaga B, Bizkarra I, Del Arco L. Epidemiología de las intoxicaciones en Pediatría. A: Mintegi S, Grupo de Trabajo de Intoxicaciones de la Sociedad Española de Urgencias de Pediatría, ed. Manual de intoxicaciones en Pediatría (3a ed.). Madrid: Ergon; 2012. p. 3-8.
7. Mintegi S, Esparza MJ, González JC, Rubio B, Sánchez F, Vila JJ, et al. Recomendaciones sobre la prevención de intoxicaciones. *An Pediatr (Barc)*. 2015; 83(6):440.e1-440.e5.
8. Azkunaga B, Mintegi S, Bizkarra I, Fernández J; Intoxications Working Group of the Spanish Society of Pediatric Emergencies. Toxicology surveillance system of the Spanish Society of Paediatric Emergencies: first-year analysis. *Eur J Emerg Med*. 2011;18(5):285-7.

9. Patel MM, Travers CD, Stockwell JA, Geller RJ, Kamat PP, Grunwell JR. Analysis of Interventions Required in 12,021 Children With Acute Intoxications Admitted to PICUs. *Pediatr Crit Care Med*. 2017;18(7):e281-9.
10. Geith S, Ganzert M, Schmoll S, Acquarone D, Deters M, Sauer O, et al. Intoxications in Children and Adolescents in Germany. *Klin Padiatr*. 2018;230(4):205-14.
11. Lam LT. Childhood and adolescence poisoning in NSW, Australia: an analysis of age, sex, geographic, and poison types. *Inj Prev*. 2003;9(4):338-42.
12. Lee VR, Connolly M, Calello DP. Pediatric Poisoning by Ingestion: Developmental Overview and Synopsis of National Trends. *Pediatr Ann*. 2017;46(12):e443-e448.
13. García E, Trenchs V, Martínez L, Ferrer N, Luaces C. Episodios repetidos de intoxicación: signo de alarma de situaciones de riesgo. *An Pediatr (Barc)*. 2017;87(5):284-8.
14. Margarit A, Martínez L, Martínez A, Trenchs V, Picouto MD, Villar F, et al. Características epidemiológicas de las tentativas de suicidio en adolescentes atendidos en urgencias. *An Pediatr (Barc)*. 2016;85(1):13-7.
15. Azkunaga B, Crespo E, Oliva S, Humayor J, Mangione L. Intoxicaciones por droga ilegal en niños de corta edad en los servicios de urgencias pediátricos españoles. *An Pediatr (Barc)*. 2017;86(1):47-9.
16. Azkunaga B, Mintegi S, Del Arco L, Bizkarra I. Cambios epidemiológicos en las intoxicaciones atendidas en los servicios de urgencias pediátricos españoles entre 2001 y 2010: incremento de las intoxicaciones étificas. *Emergencias*. 2012;24:376-9.
17. Claudet I, Mouvier S, Labadie M, Manin C, Michard-Lenoir AP, Eyer D, et al. Unintentional Cannabis Intoxication in Toddlers. *Pediatrics*. 2017;140(3):e20170017.
18. Wang GS, Le Lait MC, Deakyne SJ, Bronstein AC, Bajaj L, Roosevelt G. Unintentional Pediatric Exposures to Marijuana in Colorado, 2009-2015. *JAMA Pediatr*. 2016;170(9):e160971.
19. Pinedo Painous R, Garrido Romero R, Valls Lafon A, Muñoz Santanach D, Martínez Sánchez L. Intoxicación por cannabis en menores de 3 años. *Emergencias*. 2018;30(6):408-11.
20. Pélissier F, Claudet I, Pélissier-Alicot A, Franchitto N. Parental Cannabis Abuse and Accidental Intoxications in Children: prevention by detecting neglectful situations and at-risk families *Pediatr Emerg Care*. 2014;30(12):862-6.
21. Claudet I, Le Breton M, Bréhin C, Franchitto N. A 10-year review of cannabis exposure in children under 3-years of age: do we need a more global approach?. *Eur J Pediatr*. 2017;176(4):553-6.
22. Zellner T, Prasa D, Färber E, Hoffmann-Walbeck P, Genser D, Eyer F. The Use of Activated Charcoal to Treat Intoxications. *Dtsch Arztebl Int*. 2019;116(18):311-7.
23. Martínez L, Trenchs V, Azkunaga B, Nogué-Xarau S, Ferrer N, García E, et al; Grupo de Trabajo de Intoxicaciones de la Sociedad Española de Urgencias de Pediatría. Impacto de acciones de mejora desarrolladas a partir de indicadores de calidad en el tratamiento de las intoxicaciones agudas pediátricas. *Emergencias*. 2016;28(1):31-7.
24. Nalliah RP, Anderson IM, Lee MK, Rampa S, Allareddy V, Allareddy V. Children in the United States make close to 200,000 emergency department visits due to poisoning each year. *Pediatr Emerg Care*. 2014;30(7):453-7.
25. Pawłowicz U, Wasilewska A, Olański W, Stefanowicz M. Epidemiological study of acute poisoning in children: a 5-year retrospective study in the Paediatric University Hospital in Białystok, Poland. *Emerg Med J*. 2013;30(9):712-6.

Subluxació atlantoaxial: una causa infreqüent de torticoli en pediatria

Míriam Morey-Olivé, Maria Cardona-Caro, Jorgina Vila-Soler, Victòria Rello-Saltor, Marc Tobeña-Rué

Servei de Pediatria. Hospital Universitari Infantil i de la Dona Vall d'Hebron. Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona

RESUM

Introducció. La torticoli és motiu de consulta freqüent en pediatria. D'entre les múltiples etiologies, la predominant és la musculoesquelètica. Presentem un cas d'una entitat poc coneguda, la subluxació rotatòria atlantoaxial (SRAA), que pot aparèixer de manera aïllada o secundària a processos inflamatoris locals, a infeccions o a cirurgies del tracte respiratori superior, coneguda també com la síndrome de Grisel.

Cas clínic. Presentem el cas d'una nena de set anys que consulta per torticoli dolorosa d'aparició sobtada i nàusees. En l'exploració destaca marcada desviació de cap i coll a l'esquerra en flexió, i contractura muscular paravertebral. S'orienta inicialment com una contractura cervical i se li dona l'alta amb tractament antiinflamatori oral. Vint-i-quatre hores després reconsulta per empitjorament clínic, amb vòmits intensos, per la qual cosa es fa una tomografia computada cranial que objectiva una subluxació atlantoaxial entre C1-C2. Se sol·licita una ressonància magnètica cranial, que descarta altres lesions associades; l'analítica no mostra signes d'infecció i els marcadors de malalties inflamatòries resulten normals. S'orienta com una SRAA primària.

Presenta persistència de la torticoli, de manera que requereix reducció amb col·locació d'una ortesi d'halo (*halo jacket*), que tampoc resulta eficaç. Tenint en compte la mala evolució i l'evidència d'hiperlaxitud articular, se sospita col·lagenopatia, que després d'un estudi exhaustiu no es va poder filiar. Set mesos després del debut, tot i el tractament intensiu amb fisioteràpia, la pacient persisteix lleument simptomàtica.

Comentaris. En una torticoli no reductible, amb dolor intens i espasme contralateral del múscul esternocleidomastoideu, cal sospitar una SRAA i sempre haurem de descartar-ne causes secundàries.

Paraules clau: Torticoli. Subluxació. Articulació atlantoaxial. Síndrome de Grisel.

SUBLUXACIÓN ATLANTOAXOIDEA: UNA CAUSA INFRECUENTE DE TORTÍCOLIS EN PEDIATRÍA

Introducción. La torticollis es un motivo de consulta frecuente en pediatría. Entre las múltiples etiologías que pueden causarla, la predominante es la musculoesquelética. Presentamos un caso de

una entidad poco conocida, la subluxación rotatoria atlantoaxoidea (SRAA), que puede aparecer de manera aislada o secundaria a procesos inflamatorios locales, a infecciones o a cirugías del tracto respiratorio superior, conocida también como síndrome de Grisel.

Caso clínico. Presentamos el caso de una niña de siete años que consulta por torticollis dolorosa de aparición súbita y náuseas. En la exploración destaca marcada desviación de la cabeza y cuello hacia la izquierda en flexión, y contractura muscular paravertebral. Se orienta inicialmente como una contractura cervical, y se da de alta con tratamiento antiinflamatorio oral. Veinticuatro horas después reconsulta por empeoramiento clínico, con vómitos intensos. Se realiza tomografía computerizada craneal, que descarta lesiones ocupantes de espacio, pero objetiva una subluxación atlantoaxoidea entre C1-C2. Se solicita resonancia magnética craneal, que descarta otras lesiones asociadas; analítica sin signos de infección, y marcadores de enfermedades inflamatorias que resultan normales. Se orienta como una SRAA primaria.

Presenta persistencia de la torticollis, por lo que requiere reducción con colocación de una ortesis de halo (*halo jacket*), que tampoco resulta eficaz. Dada la mala evolución y la evidencia de hiperlaxitud articular, se sospecha colagenopatía, que tras un estudio exhaustivo no se pudo filiar. Siete meses después del debut, pese a tratamiento intensivo con fisioterapia, la paciente persiste levemente sintomática.

Comentarios. En una torticollis no reductible, con dolor intenso y espasmo contralateral del músculo esternocleidomastoideo, hay que sospechar una SRAA y siempre tendremos que descartar causas secundarias.

Palabras clave: Torticollis. Subluxación. Articulación Atlantoaxoidea. Síndrome de Grisel.

ATLANTOAXIAL SUBLUXATION: AN UNCOMMON CAUSE OF TORTICOLLIS IN CHILDREN

Introduction. Torticollis is a frequent reason for consultation in paediatrics. There are multiple causes of torticollis, most commonly of musculoskeletal origin. We report a case of rotatory atlantoaxial subluxation (RAAS), a rare cause of torticollis in children, which can appear as an isolated finding; or as a consequence of local inflammatory processes or infections, or resulting from surgical interventions on the upper respiratory tract (Grisel syndrome).

Case report. We report the case of a seven-year-old girl with a sudden painful torticollis and nausea. Head and neck deviation to the left in flex position and paravertebral contracture were found at physical exam. Firstly, a diagnosis of cervical contracture was considered and she was discharged home with oral anti-inflammatory treatment. Twenty-four hours later, the patient consulted again

Correspondència: Míriam Morey Olivé
Servei de Pediatria. Hospital Infantil Vall d'Hebron
Pg. de la Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona
mmorey@vhebron.net

Treball rebut: 23.10.2020
Treball acceptat: 23.02.2021

Morey-Olivé M, Cardona-Caro M, Vila-Soler J, Rello-Saltor V, Tobeña-Rué M.
Subluxació atlantoaxial: una causa infreqüent de torticoli en pediatria.
Pediatria Catalana. 2021;81(2):77-80.

because of clinical worsening and intense vomiting. A CT scan was performed that ruled out space-occupying lesions but showed an RAAS between C1-C2. The results of blood analysis (including markers of infection) and markers of different inflammatory diseases were normal, and brain MRI showed no other associated lesions. The patient was then diagnosed as having primary RAAS. She had persistent torticollis, and a reduction and halo jacket insertion were performed, without improvement. Due to the unfavourable course and the detection of articular hyperlaxitude a collagen-related disease was suspected but, after an exhaustive study, this could not be confirmed. Seven months after the start of the problem the patient still remains slightly symptomatic.

Comments. RAAS should be suspected in a case of no reducible torticollis with intense pain and contralateral sternocleidomastoid muscle spasm. Secondary causes must always be ruled out.

Keywords: Torticollis. Joint dislocation. Atlanto-axial joint. Grisel syndrome.

Introducció

La torticoli és una causa freqüent de consulta a les urgències de pediatria. L'etiologia predominant és la musculoesquelètica, i la torticoli posicional benigna és l'entitat més habitual. No obstant això, hi ha moltes altres patologies que poden debutar com una torticoli, com ara les infeccions locals, els tumors a la fosa cerebral posterior o les distonies medicamentoses, entre altres. En el nostre cas parlarem d'una entitat poc coneguda, la subluxació atlantoaxial (entre C1 i C2), una patologia que en la majoria de casos és de causa primària, benigna i autolimitada. De totes maneres, es tracta d'una entitat que pot ser secundària a altres processos locals i que si no es tracta pot condicionar una deformitat cervical greu i permanent. Un diagnòstic precoç permet tractar a temps la subluxació i evitar així deformitats cròniques.

Cas clínic

Presentem el cas d'una pacient de set anys sense antecedents d'interès que consulta a urgències per torticoli esquerra dolorosa de 6 hores d'evolució, acompanyada de nàusees intenses.

No refereixen febre, disfàgia o odinofàgia, ni la ingesta de fàrmacs o tòxics. No hi ha evidència de quadre infecciós intercurrent en els dies previs. El dolor s'inicia de manera sobtada sense traumatisme previ aparent. La pacient es troba afebril, i en l'exploració física únicament destaca desviació de cap i coll cap a l'esquerra, en posició de flexió, junt a contractura muscular paravertebral (Fig. 1). La torticoli és no reductible més enllà de la línia mitjana a causa del dolor.

Tenint en compte l'absència de signes d'alarma, el quadre s'orienta inicialment com una contractura cervical, i es dona l'alta a domicili amb tractament antiinflamatori oral.

Vint-i-quatre hores després de l'alta, la pacient reconulta per empitjorament del dolor, amb persistència de



Fig. 1. Posició de la pacient a l'inici del quadre.

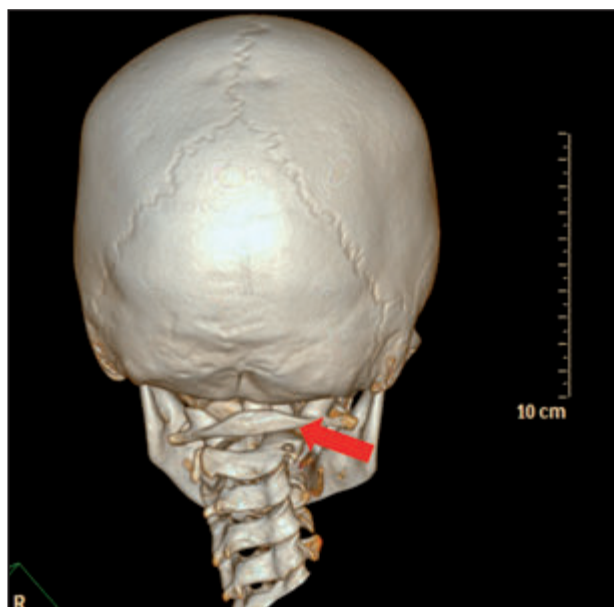


Fig. 2. Reconstrucció de la TC en 3D (visió posterior) que mostra subluxació rotatòria atlantoaxial de 60° (fletxa vermella).

la incapacitat a la mobilització cervical i nombrosos vòmits de contingut gàstric. L'exploració neurològica és estrictament normal. Es fa una anàlítica, que resulta de baix risc d'infecció i es decideix ingressar la pacient per controlar el dolor i completar l'estudi. Davant la falta de millora i els intensos vòmits associats, es fa una tomografia computada (TC) cervical.

La TC descarta lesions ocupants d'espai al sistema nerviós central, així com lesions òssies. No obstant això,

mostra una marcada angulació lateral dreta i rotació del cap respecte a la columna cervical, i s'observa una subluxació rotatòria atlantoodontoidea (SRAA) d'uns 60° amb subluxació atlantoaxial d'articulacions interapofisials C1-C2 de predomini dret, així com atlantooccipital esquerra (Fig. 2). Es tracta d'una SRAA de tipus III, segons la classificació de Fielding i Hawkins¹⁻², ja que presenta desplaçament rotatori bilateral amb desplaçament anterior de més de 5 mm.

En molts casos la SRAA pot ser secundària a altres causes (com ara infeccions en l'àrea otorrinolaringològica) o bé a processos inflamatoris locals, per la qual cosa es va decidir fer una ressonància magnètica (RM) cervical i es van demanar marcadors de malalties inflamatòries (factor reumatoide, anticossos antinuclears, velocitat de sedimentació globular). En la RM cervical no es van objectivar altres alteracions concomitants i els marcadors van resultar normals, de manera que es va catalogar inicialment com una SRAA primària.

Quant al tractament, davant la persistència de la clínica després de deu dies amb tractament conservador, es va reduir la subluxació sota sedació i control per RM. Poques hores després de la reducció, la pacient va tornar a subluxar-se amb reaparició de la clínica, i per això es va decidir finalment reduir la deformitat a quiròfan i col·locar posteriorment un arnès d'halo durant vuit setmanes.

Passat aquest temps, es va retirar l'ortesi i pocs dies després els símptomes es van reproduir. Atesa la recidiva, s'insisteix en els antecedents familiars de la pacient, entre els quals destaca hiperlaxitud marcada en diversos membres de la família materna i valvulopatia no filiada en un tiet matern. Es fa també una exploració física exhaustiva de la pacient en què destaca hiperlaxitud articular marcada (barem Brighton 8/9), lleu hipertelorisme i lleu macrocefàlia. No presenta laxitud cutània, estries, úvula bífida, escleres blaves o altres troballes suggestives de patologia de teixit connectiu. Tot i que no presenta criteris de malaltia d'Ehler Danlos, davant la sospita de col·lagenopatia se sol·liciten ecocardiografia i radiografia seriada esquelètica, que resulten normals. Posteriorment es fa un exoma a la pacient en què no es troba cap variant patogènica ni troballes casuais.

Tot i l'absència de confirmació genètica, la clínica de la pacient s'orienta com una SRAA probablement secundària a una patologia del teixit connectiu no filiada. Per tal d'evitar haver de recórrer a l'artrodesi, es va decidir fer un abordatge conservador amb fisioteràpia intensiva, i set mesos després de l'inici de la clínica la pacient presenta una pràctica recuperació de la deformitat.

Discussió

La SRAA és una condició poc freqüent que es veu principalment en població pediàtrica, especialment en més

petits de dotze anys. Característicament, el pacient presenta torticoli d'inici sobtat i ofereix resistència a la mobilització del cap condicionada pel dolor. El cap es troba inclinat cap un costat i rotat cap a l'oposat, amb el coll lleugerament flexionat (en posició Cock-Robin). També associa espasme del múscul esternocleidomastoïdal contralateral a la deformitat, amb el mentó apuntant característicament a la zona contracturada. És característica la incapacitat a la mobilització del cap i el coll més enllà de la línia mitjana¹.

S'ha associat l'aparició de SRAA amb traumatismes menors, processos inflamatoris locals o procediments quirúrgics de cap i coll. El 1930, Grisel va descriure la SRAA relacionada amb processos inflamatoris locals (com infeccions o cirurgies de l'àrea ORL), i d'aquí deriva el terme síndrome de Grisel per definir les SRAA secundàries a causes inflamatòries².

L'etiologia exacta no està completament establerta. Els factors predisposants podrien incloure certes característiques anatòmiques del pacient (com la hiperlaxitud lligamentosa i d'estructures capsulars), així com condicions subjacents que condicionin inflamació dels teixits circumdants³.

El diagnòstic de SRAA sol ser difícil i en molts casos tardà. El diagnòstic és fonamentalment clínic, però es pot determinar amb estudis d'imatge, com la radiografia convencional (generalment en l'abordatge inicial), la tomografia computada o la reconstrucció per TC en 3D o RM⁴⁻⁵. La tècnica d'elecció és la TC, tot i que alguns estudis suggereixen utilitzar la RM, ja que també permet fer el diagnòstic i la reducció manual de la deformitat, així com avaluar estructures lligamentoses sense risc de radiació ionitzant⁴⁻⁵.

Cal destacar que a més de la persistència de la deformitat, altres complicacions associades menys sovint, però potencialment greus, són la compressió bulbo-medul·lar i el compromís de l'artèria vertebral, per la qual cosa és important fer una avaluació neurològica minuciosa inicial⁶.

La classificació de la SRAA generalment es fa segons la durada dels símptomes: es cataloga com a aguda quan els símptomes estan presents menys de vuit setmanes, i com a crònica quan els símptomes s'allarguen més de tres mesos. D'aquesta classificació en dependrà el tractament⁵.

Una altra forma de classificació és la de Fielding i Hawkins, que divideix les SRAA en quatre tipus: el tipus I consisteix en subluxació de la faceta unilateral amb lligament transversal intacte i sense desplaçament anterior de l'atles o de menys de 3 mm; el tipus II consisteix en subluxació de la faceta unilateral amb desplaçament anterior de 3 a 5 mm; el tipus III, amb desplaçament rotatori bilateral i desplaçament anterior de més de 5 mm, i finalment el tipus IV, que implica rotació amb desplaçament posterior de l'atles. La forma més freqüent i potencialment menys greu és la de ti-

pus I, mentre que les de tipus III-IV tenen més risc de complicacions i és més habitual que requereixin un tractament més agressiu¹⁻².

El tractament conservador (antiinflamatoris, repòs i collaret cervical tou) serà d'elecció en casos aguts amb simptomatologia lleu-moderada, amb independència de la causa. També és fonamental el tractament correcte de la causa subjacent. La majoria de casos resolen amb aquest abordatge. En cas contrari, el tractament d'elecció és controvertit, ja que en casos persistents o crònics els autors difereixen pel que fa als temps de tractament i els tipus d'abordatge.

En cas que la clínica persisteixi més de dues setmanes o en SRAA cròniques, la majoria d'estudis suggereixen l'abordatge mitjançant ingrés i tracció cervical². En cas de persistència de la simptomatologia més de quatre setmanes, se suggereix col·locar una ortesi d'halo (*halo jacket*) prèvia tracció cranial o reducció de la deformitat sota sedació. El tractament quirúrgic (fusió C1-C2) es reservarà per als casos que presentin compromís neurològic, desplaçaments importants o persistència de la deformitat de més de tres mesos (SRAA crònica)¹.

És important un tractament precoç, ja que en cas de no tractar-se es poden produir canvis locals que portaran a una fixació atlantoaxial i a una deformitat irreversible¹.

Bibliografia

1. Sferopoulos NK. Atlantoaxial rotatory subluxation in children: A review. *J Radiol Med Imaging*. 2018;2:1009.
2. Neal KM, Mohamed AS. Atlantoaxial Rotatory Subluxation in Children. *J Am Acad Orthop Surg*. 2015;23(6):382-92.
3. Spiegel D, Shrestha S, Sitoula P, Rendon N, Dormans J. Atlantoaxial rotatory displacement in children. *World J Orthop*. 2017;8(11):836-45.
4. Hannonen J, Perhomaa M, Salokorpi N, Serlo W, Sequeiros RB, Sinikumpu J. Interventional magnetic resonance imaging as a diagnostic and therapeutic method in treating acute pediatric atlantoaxial rotatory subluxation. *Exp Ther Med*. 2019;18(1):18-24.
5. Ishii K, Chiba K, Maruiwa H, Nakamura M, Matsumoto M, Toyama Y. Pathognomonic radiological signs for predicting prognosis in patients with chronic atlantoaxial rotatory fixation. *J Neurosurg Spine*. 2006;5(5):385-91.
6. Natividad-Pedreño M, Tapia-Celada F, Vázquez-Alegría N, Cobo-Valenzuela N. Subluxación rotatoria C1-C2. Síndrome de Grisel. *Rev Med Jaen*. 2010;2:22-3.

Anquiloglòssia com a causa de deshidratació hipernatrèmica neonatal

Luis Ruiz-Guzmán^{1,2}, Susana Sadino-Vallvé³, Jesús Almeda-Ortega^{4,5}, Julio Basulto-Marset⁶, Violeta Terrazas-Mejía³, Silvia Maya-Enero⁷

¹ Unitat d'Intervenció en Atenció Primària d'Anquiloglòssia (UDIADEN). EAP Disset de Setembre. Servei d'Atenció Primària Delta del Llobregat, Direcció d'Atenció Primària Costa de Ponent, Institut Català de la Salut. El Prat de Llobregat (Barcelona). ² Gavà Salut Familiar. Gavà (Barcelona). ³ Equip de pediatria. Centre d'Atenció Primària Manso, Institut Català de la Salut. Barcelona. ⁴ Unitat de Suport a la Recerca. Direcció d'Atenció Primària Costa de Ponent, Institut Català de la Salut. Cornellà de Llobregat (Barcelona). ⁵ IDIAP Jordi Gol. Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona. ⁶ Facultat de Ciències de la Salut i el Benestar. Universitat de Vic, Universitat Central de Catalunya (UVic-UCC). Vic (Barcelona). ⁷ Secció de Neonatologia. Servei de Pediatria. Hospital del Mar. Barcelona

RESUM

Introducció. L'anquiloglòssia és una malformació lingual que pot causar dificultat en els moviments de la llengua i de la mandíbula dels nadons, i que provoca dolor als murgons de la mare, una succió dèbil i una inadequada transferència de llet durant les preses al pit. Això pot ocasionar una pèrdua de pes i un deslletament precoç si no es detecta i no es tracta. Presentem el cas de dos nadons amb anquiloglòssia i dificultats en la lactància materna que es van complicar amb una deshidratació hipernatrèmica.

Observació clínica. Ambdós nadons van patir una deshidratació hipernatrèmica sense signes d'infecció als deu dies de vida. Tots dos tenien anquiloglòssia, no tractada en el primer cas, i no diagnosticada en el segon. L'anquiloglòssia del segon cas es va diagnosticar posteriorment, arran de la presentació del primer. La frenectomia feta al primer cas va permetre la relactació completa, cosa que no es va aconseguir en el segon.

Comentaris. Les dificultats que el tel sublingual curt pot provocar a la lactància poden ocasionar una deshidratació hipernatrèmica greu. És important detectar l'anquiloglòssia per poder fer un seguiment estret d'aquests nadons i tractar els casos simptomàtics. L'exploració del tel sublingual hauria de ser sistemàtica en l'exploració física inicial de tots els nounats.

Paraules clau: Anquiloglòssia. Lactància materna. Hipogalàctia. Deshidratació. Hipernatrèmia. Nadó.

ANKYLOGLOSSIA COMO CAUSA DE LA DESHIDRATACIÓN HIPERNATRÉMICA NEONATAL

Introducción. La anquiloglosia es una malformación lingual que puede causar dificultad en los movimientos de la lengua y de la mandíbula de los recién nacidos, provocando dolor en los pezones de la madre, una succión débil y una inadecuada transferencia de leche durante las tomas al pecho. Ello puede ocasionar una pérdida de peso y un destete precoz si no se detecta y no se trata. Presentamos el caso de dos recién nacidos con anquiloglosia y dificultades en la lactancia materna que se complicaron con una deshidratación hipernatrémica.

Observación clínica. Ambos sufrieron una deshidratación hipernatrémica sin signos de infección a los diez días de vida. Ambos tenían anquiloglosia, sin tratar en el caso 1 y sin diagnosticar en el caso 2. La anquiloglosia del segundo caso se diagnosticó posteriormente, tras la presentación del primero. La frenectomía realizada en el primer caso permitió la relactación completa, que no se logró en el segundo.

Comentarios. Las dificultades que el frenillo sublingual corto puede provocar en la lactancia pueden ocasionar una deshidratación hipernatrémica grave. Es importante detectar la presencia de anquiloglosia para poder realizar un seguimiento estrecho de estos recién nacidos y tratar los casos sintomáticos. La exploración del frenillo sublingual debería de ser sistemática en la exploración física inicial de todos los neonatos.

Palabras clave: Anquiloglosia. Lactancia materna. Hipogalactia. Deshidratación. Hipernatremia. Recién nacido.

ANKYLOGLOSSIA AS A CAUSE OF NEONATAL HYPERNATREMIC DEHYDRATION

Introduction. Ankyloglossia is a lingual malformation that may cause difficulty in tongue and mandibular movements in the newborn resulting in nipple pain in the mother, weak suction and inadequate milk transfer during breastfeeding, which may lead to weight loss and an early cessation of breastfeeding if undetected and untreated. We report the case of two tongue-tied neonates with breastfeeding difficulties that presented with neonatal hypernatremic dehydration.

Case report. Both infants experienced a hypernatremic dehydration, with no signs of infection, at 10 days of life. Both had ankyloglossia, which was untreated in case 1 and undiagnosed in case 2. The undetected ankyloglossia of case 2 was diagnosed *a posteriori* after the identification of case 1. The frenotomy eventually performed in case 1 enabled complete re-lactation, which was not achieved in case 2.

Comments. Breastfeeding difficulties caused by tongue-tie may lead to severe hypernatremic dehydration. It is important to detect the presence of ankyloglossia in all affected newborns so that symptomatic cases can be closely monitored and treated. Screening for ankyloglossia should be routinely performed at the initial physical examination of all neonates.

Keywords: Ankyloglossia. Breastfeeding. Hypogalactia. Hypernatremia. Dehydration. Newborn.

Correspondència: Luis Ruiz Guzmán
EAP Disset de Setembre
C/ Empúries, s/n. 08820 El Prat de Llobregat
luruizguz@gmail.com

Treball rebut: 29.06.2020
Treball acceptat: 08.03.2021

Introducció

La pèrdua de fins al 10% del pes de naixement es considera normal els primers dies de vida i és deguda, entre altres causes, a l'adaptació a l'ambient aeri venint d'un ambient hídric (cosa que fa augmentar les pèrdues per evaporació), a l'eliminació de l'excés d'aigua del fetus i a una mala tècnica de lactància o a una tècnica deficient durant els primers tres dies de vida¹. L'establiment d'una adequada producció de llet pot trigar uns dies, tot i que aquest temps s'escurça si es permet el contacte precoç entre mare i nadó, i fer preses freqüents i amb una succió adequada². Els primers dies postpart, la mare produeix calostre en petites quantitats, adequades a la capacitat gàstrica del nadó i a la seva necessitat de nutrients. La lactogènesi II, coneguda com a «pujada de llet», sol començar al cap de tres o quatre dies. El dolor i l'estrès matern poden dificultar l'establiment de la lactància, així com la posició incorrecta al pit i un aferrament inadequat². L'anquiloglossia (o tel sublingual curt) pot dificultar que el nadó s'agafi al pit, i provocar dolor a la mare, una succió dèbil i una inadequada aportació de llet; això afecta la nutrició del lactant, i li ocasiona una pèrdua de pes excessiva i un deslletament precoç³⁻⁴. A la llarga, l'anquiloglossia també pot provocar problemes dentals i de la parla, problemes per a la deglució de sòlids, roncs, apnees i dificultat per a la respiració nasal a causa d'un paladar ogival³⁻⁴.

Presentem dos casos d'anquiloglossia neonatal que il·lustren la possible relació entre les dificultats per a l'alimentació i la deshidratació hipernatrèmica.

Observació clínica

Cas 1

Primera filla d'una mare sana i sense antecedents d'interès, nascuda a terme mitjançant un part instrumentat amb espàtules. Apgar 9-10-10, pes de 3.300 g. Després d'un puerperi sense incidències, es va donar l'alta als tres dies de vida amb un pes de 2.900 g (pèrdua de pes >10%) i lactància materna exclusiva. Als deu dies va ser portada al pediatre per una somnolència marcada, motiu pel qual va ser derivada al servei d'urgències: presentava una afectació de l'estat general (hipoactiva tot i que reactiva), pèrdua de pes del 24% (pesava 2.400 g) i una deshidratació greu (fontanel·la anterior enfonsada, ullerosa i amb signe del plec). Les anàlisis de sang mostraven una acidosi metabòlica (pH 7,23, pCO₂ 45,8 mmHg, bicarbonat 17,2 mmol/L, excés de base -7,5 mmol/L) i una hipernatrèmia greu (176 mmol/L), sense signes d'infecció. Els cultius de sang, de líquid cefalorraquidi (LCR) i d'orina van ser negatius. Es va iniciar una reposició intravenosa de líquids, amb bona resposta clínica i normalització de l'exploració física i neurològica. Es va donar l'alta cinc dies després amb un pes de 2.740 g i

lactància artificial. Als vint-i-cinc dies de vida i amb 3.070 g, es va derivar a una consulta de lactància. Durant les preses se sentien espetecs, hi havia obstrucció nasal i els mugrons de la mare s'envermellien. Es va observar un tel sublingual de tipus 3 segons la classificació de Coryllos⁵, amb anquiloglossia i amb una puntuació de l'aspecte segons Hazelbaker⁶ de 6, així com una retrognàtia i la presència d'un call de succió (Fig. 1). Es va proposar la relactació a la mare: se li van donar consells per millorar la posició al pit, es va tractar amb domperidona, i es va començar a treure llet amb un tirallets i a posar-se el nadó al pit amb mugroneres, perquè no s'agafava bé. Amb tot, va aconseguir una relactació completa en un mes. Es va practicar una frenectomia al nadó als dos mesos, amb la qual cosa va millorar la succió. L'alimentació complementària es va iniciar als sis mesos, amb una bona tolerància als sòlids. El desenvolupament als vuit mesos era normal.

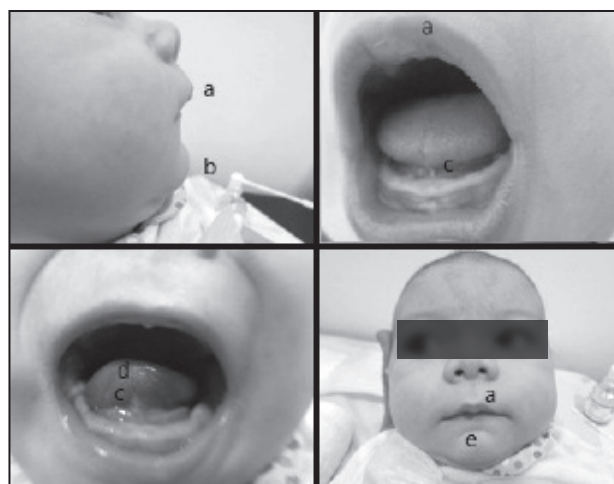


Fig. 1. Manifestacions clíniques del cas 1: call de succió (a), retrognàtia (b), tel sublingual submucós (c) amb anquiloglossia: la llengua no puja cap al paladar (d). A nivell de la cara, s'observa una asimetria (e).

Cas 2

Primera filla d'una mare sana i sense antecedents d'interès, fruit d'una gestació a terme sense incidències. Apgar 9-10-10, pes de 2.950 g. Després d'un puerperi immediat normal, se li va donar l'alta als tres dies de vida amb un pes de 2.680 g (pèrdua del 9,1%) i lactància materna exclusiva a demanda. Als nou dies de vida la va veure el pediatre. Pesava 2.530 g (pèrdua del 14% del pes), es veia francament deshidratada i amb un aspecte general regular, però reactiva. Les anàlisis de sang mostraven una hipernatrèmia (152 mmol/L), sense signes d'infecció. Els cultius van ser negatius. Va rebre fluidoteràpia intravenosa amb una bona resposta clínica i neurològica. Es va donar l'alta als vint-i-un dies de vida, amb lactància artificial. El dia posterior a l'alta el seu pediatre va proposar a la mare la relactació, que va començar als vint-i-vuit dies amb extraccions freqüents i tractament amb domperidona oral. Tot i corregir la posició al pit, les molèsties i l'envermelliment als mugrons persistien. Un mes des-

prés el nadó rebia lactància materna pràcticament exclusiva, amb una presa nocturna de 120 mL de llet adaptada. Va continuar així fins que la mare va decidir deixar la lactància als nou mesos. Als sis mesos es va introduir l'alimentació complementària, amb escopinades freqüents i problemes amb la deglució. Als quatre anys i, arran del diagnòstic del cas 1, se la va citar per fer una exploració. El desenvolupament era normal i s'observava una retrognàtia, un retorçiment de la boca quan l'obria, un paladar ogival, un solc a la llengua i una rotació dels incisius centrals inferiors (Fig. 2). Es va diagnosticar d'un tel tipus 3 segons Coryllos⁵ amb component submucós. El logopeda va detectar també trastorns de la parla.

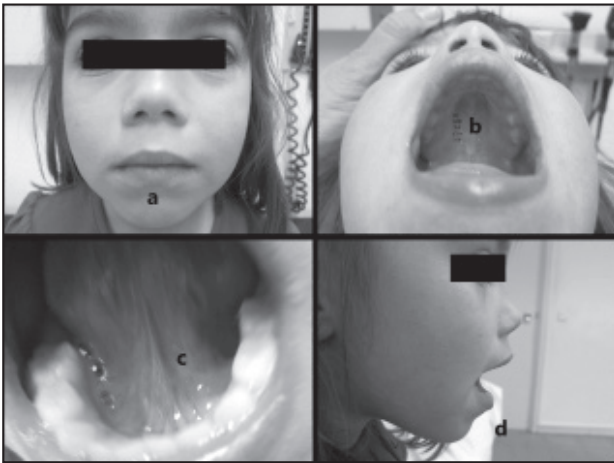


Fig. 2. Manifestacions clíniques del cas 2: asimetria facial (a), paladar ogival (b), tel sublingual submucós (c) i retrognàtia (d).

Discussió

Els dos casos presentats mostren moltes similituds i donen suport a la hipòtesi que l'anquiloglòssia pot condicionar una mala tècnica de lactància i una deshidratació hipernatrèmica neonatal¹. Un aferrament pobre, l'alletament amb horaris prefixats, les pressions familiars i socials, i l'anquiloglòssia s'han associat amb el fracàs de la lactància i la deshidratació neonatal^{1,4}. El dolor durant les preses i les dificultats per a l'extracció de llet que pot ocasionar l'anquiloglòssia poden provocar una pèrdua de pes considerable al nounat fins i tot quan la tècnica de lactància és adequada^{3,4}. La hipogalàctia primària és molt rara, i la producció de llet sol augmentar ràpidament millorant la tècnica de lactància i la postura al pit, com demostren els casos presentats. Tots dos casos eren primers fills de mares sense experiència en alletament, sense suport familiar proper i amb un gran desig d'alletar. Els dos nadons van ingressar per una deshidratació hipernatrèmica als deu dies de vida i les dues mares van poder relactar. Els dos casos tenien un tel sublingual curt i no tenien altres causes aparents de deshidratació. La frenectomia del primer cas va permetre una relactació completa. En el segon, les molèsties maternes van continuar, cosa que va precipitar el deslletament als nou mesos. En ambdós

casos, la presència d'anquiloglòssia i el retard de l'ajuda a la lactància van tenir un paper important en la deshidratació dels nadons. El tipus de tel sublingual era similar en tots dos casos segons la tipificació de Coryllos⁵ i el diagnòstic del segon cas va ser més clínic en no poder utilitzar el mètode de Hazelbaker⁶, destinat a lactants. La utilització de protocols de diagnosi més actuals, com el *Test de la Lengüeta*⁷ o el *Bristol Tongue tie Assessment Tool* en nadons i lactants, i el *Test de la Lengua* per a infants més grans⁸⁻⁹, permetrien identificar de manera objectiva l'anquiloglòssia, que possiblement té una incidència més gran de la suposada¹⁰. Probablement, si l'hospital on van néixer hagués format part de la xarxa Iniciativa Hospital Amic dels Nens, aquesta situació no s'hagués produït.

En resum, es recomana tenir en compte l'anquiloglòssia com a causa d'una deshidratació neonatal greu en nadons amb dificultats en la lactància perquè, a més, el tractament (la frenectomia) és senzill. Cal explorar tots els nadons buscant si tenen o no un tel sublingual curt i tractar els que siguin simptomàtics segons protocols adequats.

Agraïments

Volem agrair al Dr. Alejandro Allepuz, a la Dra. Natalie Garcia, a la Dra. Esther Grunnis i al DUI Norberto Murillo els seus comentaris, aportacions i revisions.

Bibliografia

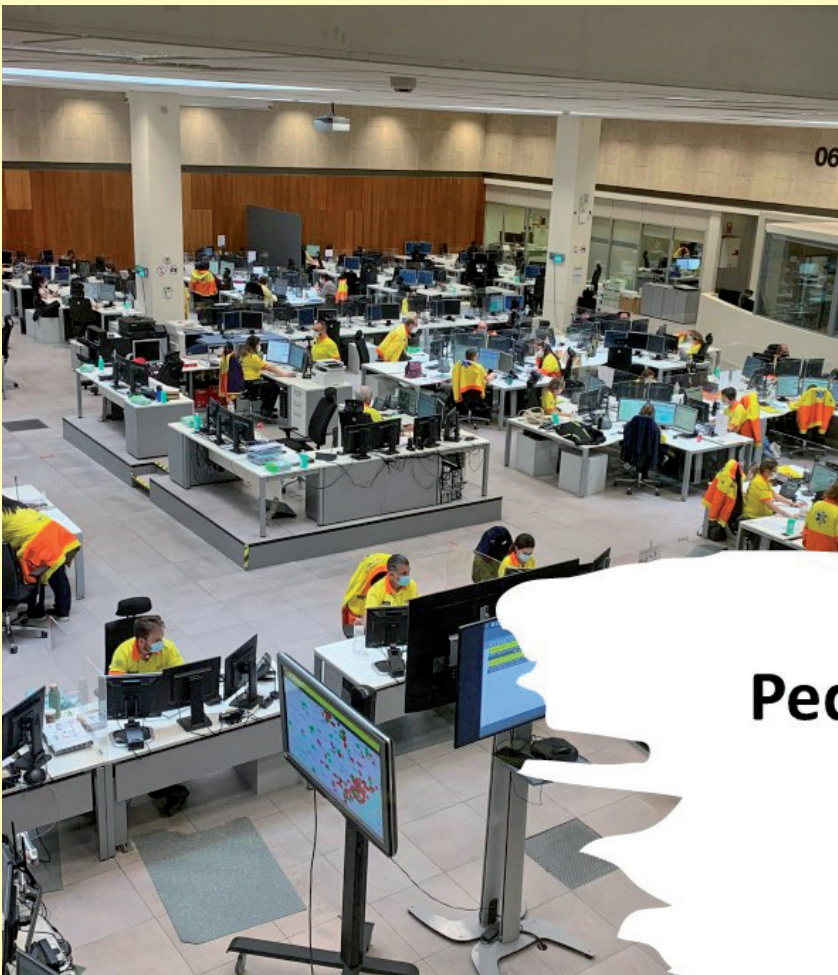
1. Mujawar NS, Jaiswal AN. Hypermnatremia in the Neonate: Neonatal Hypermnatremia and Hypermnatremic Dehydration in Neonates Receiving Exclusive Breastfeeding. *Indian J Crit Care Med*. 2017;21(1):30-3.
2. Lactancia materna. Documento de Consenso. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Accessible a la xarxa [data de consulta: 6-11-2020]. Disponible a: https://www.aeped.es/sites/default/files/11-sego_doc_de_consenso.pdf.
3. Rowan-Legg A. Ankyloglossia and breastfeeding. *Paediatr Child Health*. 2015;20(4):209-18.
4. Kumar M, Kalke E. Tongue-tie, breastfeeding difficulties and the role of Frenotomy. *Acta Paediatr*. 2012;101(7):687-9.
5. Coryllos EW, Genna CW, Salloum AC. Congenital tongue-tie and its impact on breastfeeding. *American Academy of Pediatrics*. Section on breastfeeding; 2004. Accessible a la xarxa [data de consulta: 28-9-2020]. Disponible a: https://www.researchgate.net/publication/301346077-Congenital_tongue-tie_and_its_impact_on_breastfeeding.
6. Walsh J, Tunkel D. Diagnosis and Treatment of Ankyloglossia in Newborns and Infants: A Review. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017;143(10):1032-9.
7. Lopes de Castro Martinelli R, Queiroz Marchesan I, Lauris JR, Marques Honório H, Jordão Gusmão R, Berretin-Felix G. Validade e confiabilidade da triagem: "teste da linguinha". *Rev CEFAC [revista eletrônica]*. 2016;18(6):1323-31.
8. Ingram J, Johnson D, Copeland M, Churchill C, Taylor H, Emond A. The development of a tongue assessment tool to assist with tongue-tie identification. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2015;100(4):F344-8.
9. Araujo MDCM, Freitas RL, Lima MGS, Kozmhinsky VMDR, Guerra CA, Lima GMS, et al. Evaluation of the lingual frenulum in newborns using two protocols and its association with breastfeeding. *J Pediatr (Rio J)*. 2020;96(3):379-85.
10. González Jiménez D, Costa Romero M, Riaño Galán I, González Martínez MT, Rodríguez Pando, Lobete Prieto C. Prevalencia de anquiloglòssia en recién nacidos en el Principado de Asturias. *An Pediatr (Barc)*. 2014;81(2):115-9.



Projecte de col·laboració amb el 061/SEM

L'objectiu principal és incorporar al pediatre expert en el maneig del pacient no crític dins del seu equip per potenciar la capacitat de resolució amb una visió finalista, crear i unificar protocols de resposta, garantir l'atenció als infants que no tenen pediatria per guanyar equitat, augmentar la seguretat i qualitat en la resposta i formació interna de l'equip.

Si teniu interès amb el projecte adreceu-vos a la secretaria de la Societat scpediatria@academia.cat i es contactarà amb vosaltres.



**Pediatria Primària
al 061**

Cas 2021.5

Nen de 5 anys amb tumoració laterocervical intermitent d'un mes d'evolució

Sílvia Burgaya, Mireya Cabral, Esperança Macià, Anna Ramos

Equip de Pediatria. EAP Manlleu. CAP Manlleu. Manlleu (Barcelona)

Nen de 5 anys que acut a la consulta de pediatria d'atenció primària per aparició de tumoració indolora a la zona laterocervical dreta en parlar o cridar, d'un mes d'evolució, sense tos, dificultat respiratòria, congestió facial ni molèsties en empassar. No explica traumatismes ni cirurgies prèvies. Com a antecedents patològics només destaca una disfonia de tres mesos d'evolució l'any anterior a l'aparició de la tumoració que es va resoldre espontàniament.

En l'exploració física s'observa una tumoració d'uns 3 o 4 cm de diàmetre, no dolorosa a la palpació, de consistència elàstica, no mòbil ni eritematosa, localitzada a la zona laterocervical inferior dreta que només s'objectiva quan parla o tus (Fig. 1). En deixar de parlar, la tumoració desapareix completament. La resta de l'exploració per aparells és anodina.

Com a exploracions complementàries es fa una ecografia cervical que resulta diagnòstica (Fig. 2).

Quin és el seu diagnòstic?

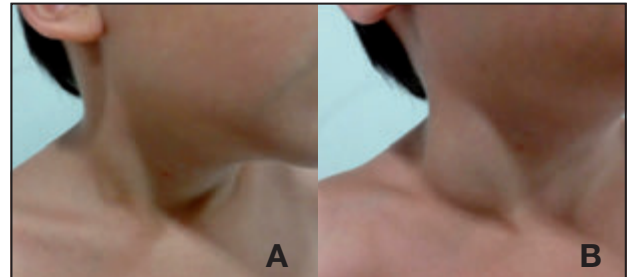


Fig. 1 Exploració en repòs del pacient (A) i mentre parla o es fan maniobres de Valsalva (B).

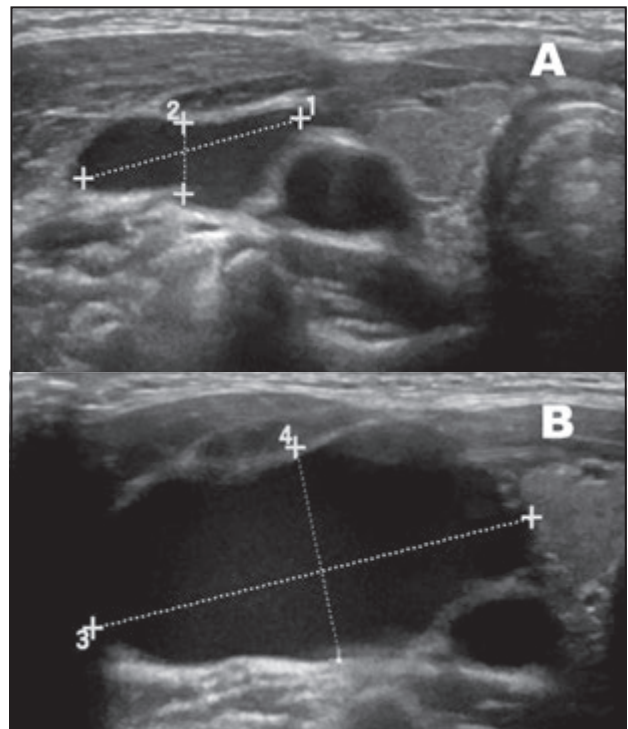


Fig. 2. Ecografia cervical. S'observa dilatació de la vena jugular interna dreta sense signes de trombosi. En repòs mesura 15 x 15 cm (A), i amb maniobres de Valsalva, 30 x 15 cm (B).

Correspondència: Sílvia Burgaya Subirana
C/ Castellot, 17. 08560 Manlleu
sburgaya.cc.ics@gencat.cat

Treball rebut: 07.07.2020
Treball acceptat: 26.01.2021

Burgaya S, Cabral M, Macià E, Ramos A.
Nen de 5 anys amb tumoració laterocervical intermitent d'un mes d'evolució.
Pediàtr Catalana. 2021;81(2):85-6.

Discussió

El diagnòstic diferencial de les masses cervicals és molt ampli, però en el pacient presentat es redueix, ja que caldria enfocar el diagnòstic a les masses que apareixen amb les maniobres de Valsalva. Entre aquestes maniobres tenim el laringocele, el faringocele, el diverticle laringi extern, l'hèrnia pulmonar cervical (pneumocèle cervical), els tumors i quists mediastínics superiors, l'higroma quístic amb extensió al mediastí superior i les flebèctasis¹⁻⁵. Tot i que la causa més freqüent sol ser el laringocele, no va ser el cas del pacient. L'ecografia cervical, tal com es descriu a la literatura, va ser diagnòstica ja que mostrava una dilatació de la vena jugular interna dreta que augmentava amb les maniobres de Valsalva i no mostrava signes de trombosi.

Diagnòstic final: Flebèctasi de la vena jugular interna.

Comentari

La flebèctasi de la vena jugular interna és una dilatació fusiforme de les venes jugulars cervicals que es manifesta clínicament amb una tumoració habitualment asimptomàtica, localitzada a l'àrea supraclavicular i al marge anterior del múscul esternocleidomastoideu. Es tracta d'una massa tova, no dolorosa ni pulsàtil, generalment unilateral, i que com a característica principal apareix o augmenta de mida en relació amb les maniobres de Valsalva. Desapareix completament en repòs. Pot afectar qualsevol vena de la regió cervical, però és més freqüent a la vena jugular dreta, com en el cas presentat¹⁻⁵. Tot i que habitualment és asimptomàtica, pot anar acompanyada de manifestacions menors, com ara acúfens pulsatius, quan la flebèctasi és tangencial al pavelló auricular; bronzit causat pel flux turbulent en el segment dilatat; disfonia o afonia atribuïbles a la compressió del nervi laringi recurrent; sensació de disconfort durant la deglució, la tos o l'exercici físic; molèsties a l'espatlla; debilitat injustificada a la mà dreta, i dolor a la base de la llengua²⁻³.

Les dilatacions venoses van ser descrites per primera vegada el 1928 per Harris, però no va ser fins als anys setanta que es van començar a conèixer gràcies a les tècniques d'imatge i de la cirurgia laríngia i cervical^{1-3, 5}. Tot i així, continuen sent una entitat poc coneguda²⁻⁴. Encara que se'n desconeix l'etiologia exacta, hi podrien

estar implicats diversos factors, com ara anormalitat anatòmica de la vena, compressió mecànica o traumàtica de la vena, defectes estructurals congènits de la paret de la vena, o ser idiopàtiques¹⁻⁴. Tot i que s'han descrit formes de flebèctasi en adults, afecta majoritàriament els infants i és més freqüent en el sexe masculí¹⁻⁴.

L'ecografia durant la maniobra de Valsalva hauria de ser la primera prova a fer, ja que estableix el diagnòstic amb facilitat i precisió, és poc invasiva i no emet radiacions. De totes maneres, l'estàndard de referència per al diagnòstic de la flebèctasi de la vena jugular és l'ecografia Doppler color, ja que permet confirmar la presència o l'absència del flux sanguini, la seva direcció i la presència de trombe intraluminal¹⁻³. L'exploració ha de ser bilateral, comparativa, en repòs i durant la maniobra de Valsalva³. Alguns estudis suggereixen utilitzar un diàmetre anteroposterior de més de 15 mm com a punt de tall per diagnosticar de flebèctasi jugular interna en la pràctica diària².

Atès que es tracta d'una patologia benigna, la millor opció terapèutica és el maneig conservador amb controls periòdics per veure'n l'evolució. La cirurgia es reserva per casos amb complicacions associades, com trombosis, síndrome de Horner, aturada cardíaca o hemorràgia massiva secundària a traumatismes¹⁻⁵.

Pel que fa a l'evolució, encara que és freqüent un increment del volum els primers anys després del diagnòstic, la dilatació es va reduint amb el creixement de l'infant i l'enfortiment de la musculatura de la zona³.

Bibliografia

1. Lévano Vázquez J, Muñoz Muñiz R, Campos Segovia A, Martínez-Villasante Alemán A, Arias Novas B. Flebectasia de la vena yugular interna. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2017;19:63-6.
2. González Mieres C, Fuentes Carretero S, Pradillos Serna JM, Ardela Díaz E. Flebectasia yugular interna. *Arch Argent Pediatr*. 2018;116(6):e810-5.
3. Guerrero Fernández J, Guerrero Vázquez J, García Ascaso MT, Olmedo Sanlaureano S, Luengo Casasola JL. Flebectasia de la vena yugular interna. *An Pediatr (Barc)*. 2005;63(1):77-88.
4. Dharmapuri Yaadhavakrishan R, Navaneethan N. Jugular phlebectasia: clinical scenario in India. *Indian J Otorhinolaryngol Head Neck surg*. 2015;67(1):13-7.
5. Figueroa-Sanchez JA, Ferrigno A, Benvenuti-Regato M, Caro-Orsorio E, Martínez HR. Internal jugular phlebectasia: a systematic review. *Surg Neurol Int*. 2019;10(106).

Cas 2021.6

Lactant de 4 mesos amb edema unilateral de la cama esquerra d'un mes i mig d'evolució

M. Àngels Pascual-Ibáñez¹, Isabel Vives-Oñós¹, Pedro José Plaza-López²

¹ Servei de Pediatria i ² Servei de Medicina Nuclear. Hospital QuirónSalud Barcelona. Barcelona

Lactant de 4 mesos que consulta per edema intermitent de la cama esquerra des de fa un mes i mig, que se soluciona de forma espontània en 1-2 dies, i que ha motivat diverses consultes a urgències d'un altre centre, on se li han practicat radiografia d'ambdues extremitats inferiors i ecografia de malucs, totes dues normals.

És un tercer fill nascut sa. Com a antecedent, expliquen èctasi pièlica prenatal sense cap altra alteració. Fa lactància materna i fins al moment no ha presentat cap problema.

Els pares expliquen que l'edema apareix sobtadament i ocupa tota la cama, és més important al peu, que queda rígid i sembla que molesta al nen, que es mostra irritable durant l'episodi.

Durant la visita a la consulta, el lactant mostra un bon estat general, constants normals, bon desenvolupament i una exploració física totalment normal, ja que en aquest moment no presenta edema d'extremitats.

El dia abans de la visita havia estat valorat a urgències del nostre centre. En l'exploració física destacava només un discret edema de l'extremitat esquerra, sense compromís vascular, amb la resta normal (Fig. 1). Es va fer una ecografia de parts toves de la zona afectada que es va informar com a moderat engruiximent i trabeculació del teixit cel·lular subcutani del peu esquerre, sense vessament articular.

Quin és el seu diagnòstic?



Fig. 1. Edema unilateral de cama esquerra, més evident al dors del peu.

Correspondència: M. Àngels Pascual-Ibáñez
Pl. Alfonso Comín, 5. 08023 Barcelona
angels_pascual@yahoo.es

Treball rebut: 10.11.2020
Treball acceptat: 16.02.2021

Pascual-Ibáñez MA, Vives-Oñós I, Plaza-López PJ.
Lactant de 4 mesos amb edema unilateral de la cama esquerra d'un mes i mig d'evolució.
Pediàtr Catalana. 2021;81(2):87-8.

Discussió

L'exploració del nen mostra un lactant sa que en el moment de la visita no presenta edema de l'extremitat afectada, però la família es mostra inquieta ja que han consultat en diverses ocasions a urgències, en l'últim mes i mig quan s'ha presentat la simptomatologia aguda.

En l'anamnesi la família nega antecedents familiars similars.

Els símptomes són intermitents, i durant el període asimptomàtic les extremitats del nen tenen un aspecte i una mobilitat normals.

Aquesta simptomatologia sense afectació vascular, ja que l'extremitat manté bona perfusió, amb coloració i temperatura normals, juntament amb l'edema amb fòvea que desapareix totalment de forma espontània, fa pensar en una alteració de la circulació profunda, limfàtica, ja que podem descartar per la clínica i l'evolució del procés, patologies agudes com cel·lulitis, traumatismes o trombosis venoses profundes.

Se sol·licita al Servei de Medicina Nuclear programar una gammagrafia limfàtica (Fig. 2), que ens confirma el diagnòstic.

Diagnòstic final: Limfedema congènit primari.

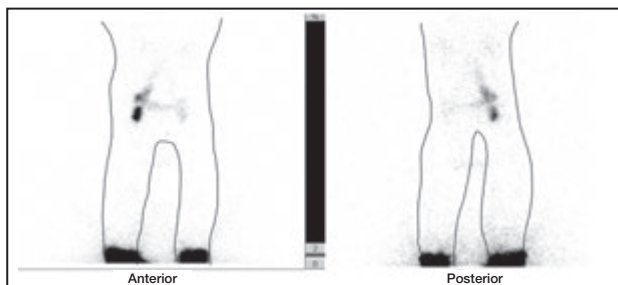


Fig. 2. Imatge de la limfogammagrafia 45 minuts després de la injecció. Significatiu retard del drenatge limfàtic a l'extremitat inferior esquerra (vista anterior i posterior).

Comentari

El limfedema és l'acumulació de fluid ric en material proteic a l'interstici, secundari a anomalies en el sistema de transport limfàtic. Independentment de l'etiologia, es pot manifestar com a edema tou amb fòvea que pot progressar a un edema organitzat, ja sense fòvea i amb creixement irreversible de l'extremitat, fibrosi progressiva, obstrucció dels vasos limfàtics i cel·lulitis de repetició¹⁻³.

N'hi ha de dos tipus: el limfedema primari és degut a alteracions congènites del sistema limfàtic que es poden manifestar des del naixement, a partir de la pubertat o més tard. Està considerat una malaltia rara per

l'OMS i pot ser hereditari (herència autosòmica dominant, malaltia de Milroy⁴); el limfedema secundari o adquirit, molt més freqüent, que és conseqüència del dany als vasos limfàtics per trauma, tractament d'una neoplàsia, cirurgia o infecció.

La limfogammagrafia isotòpica és la prova diagnòstica d'elecció. Es tracta d'un mètode fàcil, reproduïble i segur. Consisteix a injectar via intradèrmica o subdèrmica als espais interdigitals de l'extremitat que es vol estudiar una macromolècula amb un traçador, del qual se'n fa el seguiment. Es practica a totes dues extremitats per utilitzar la contralateral com a model de normalitat, atesa la variabilitat del sistema limfàtic.

En aquest cas, la limfogammagrafia mostra drenatge limfàtic de l'extremitat inferior dreta normal, amb alteració greu del drenatge limfàtic de l'extremitat inferior esquerra, amb absència de visualització dels ganglis limfàtics inguinals i ilíacs esquerres.

Reinterrogant els pares, recorden que l'àvia i un tiet per part paterna sempre «han patit de les cames», i que tenien una extremitat «inflada» de forma habitual. El limfedema congènit primari pot tenir causa hereditària (malaltia de Milroy).

El tractament del limfedema és conservador, individualitzat i per sempre⁵. Actualment no hi ha tractament curatiu. Els objectius principals es basen a disminuir-ne el volum, reduir els símptomes i evitar les complicacions.

La teràpia del limfedema comprèn una sèrie de mesures que es complementen entre si: sessions de drenatge limfàtic manual i benes compressives a les extremitats inferiors durant els primers anys de vida i, posteriorment, mitges de compressió fetes a mida, així com el tractament precoç de les complicacions. No hi ha un tractament definitiu i aquestes mesures preventives i de suport han de ser de per vida.

Bibliografia

1. Puigdemívol C, Alonso B. ¿Qué es el linfedema? Datos epidemiológicos, etiopatogenia y factores de riesgo. A: Puigdemívol C, Alonso B, ed. Guía de Práctica Clínica. Orientación Diagnóstica y Terapéutica del Linfedema. Madrid: Capítulo Español de Flebología y Linfología (CEFYL) / Editores Médicos SA; 2017. Accessible a la xarxa [data de consulta: 19-09-2020]. Disponible a: https://www.mision-compresion.es/upload/publicaciones/PDF3_Guia-linfedema-segunda-edicion-2017_439.pdf.
2. Asociación Española de Linfedema. ¿Qué es un Linfedema? Accessible a la xarxa [data de consulta: 14-10-2020]. Disponible a: <https://aelinfedema.org/pacientes>.
3. Carreira Sande N, Rodríguez Blanco MA, Martín Morales JM, González Alonso N, Dosil Gallardo S, Cea Pereiro C. Linfedema primario precoz: una entidad a tener en cuenta. An Pediatr (Barc). 2010;73(6):366-75.
4. Urbaneja Rodríguez E, Garrote Molpeceres R, Pino Vázquez MA, González García H. Linfedema congénito secundario a enfermedad de Milroy. An Pediatr (Barc). 2017;86(3):169-70.
5. Pereira N, Koshima I. Linfedema: actualización en el diagnóstico y tratamiento quirúrgico. Rev Chil Cir. 2018;70(6):589-97.

Cas 2021.7

Nounada amb hiperlaxitud distal i artrogriposi de colzes

Ana Asensio Fernández¹, Agustí Rodríguez-Palmero Seuma², Gemma Ginovart Galiana³, Marta Nicolás López³Unitats de ¹ Pediatria Hospitalària, ² Neuropediatria i ³ Neonatologia. Servei de Pediatria. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona (Barcelona)

Nounada que ingressa a les poques hores de vida per hiperlaxitud distal marcada amb artrogriposi d'ambdós colzes i genolls, i luxació congènita bilateral de malucs. Nascuda per part eutòcic a les 38,3 setmanes d'edat gestacional amb somatometria normal, fruit d'una gestació controlada amb ecografies prenatales normals.

Entre els antecedents familiars, destaca la presència de consanguinitat de segon grau dels progenitors i èxitus de germanes bessones als dos dies de vida en el context de prematuritat extrema al seu país d'origen.

En l'exploració física feta a la Unitat de Maternitat va destacar hipotonia generalitzada amb hiperlaxitud de canells i peus, i contractures als colzes que en limitaven l'extensió completa (Fig. 1 i 2). A més, presentava dits de mans i peus llargs, orelles d'implantació baixa amb rotació en sentit posterior, luxació de malucs i tòrax carinat. La resta de l'exploració neurològica era normal.

Com a exploracions complementàries es van fer ecografies transfontanel·lar, abdominal i cardíaca, que van descartar malformacions associades; el fons d'ull va ser normal, i en l'anàlítica destacava l'elevació de la creatina-cinasa (1.980 U/L, valor de normalitat <145 U/L) al 4rt dia de vida, amb la resta de la bioquímica i l'estudi metabòlic bàsic normals. El diagnòstic precoç neonatal va ser normal.

Actualment la pacient té cinc mesos, s'ha mantingut estable en la seva evolució, amb millora progressiva de les dificultats que presentava per la deglució i que van requerir alimentació per sonda orogàstrica inicialment fins als deu dies de vida.

Quin és el seu diagnòstic?



Fig. 1. Hiperlaxitud distal del canell.



Fig. 2. Flexió completa del peu (posició neutra de la pacient).

Aquest treball va ser presentat com a pòster a la V Jornada de Neonatologia de la Sociedad Española de Neonatología (virtual; octubre 2020).

Correspondència: Ana Asensio Fernández
Servei de Pediatria. Hospital Germans Trias i Pujol
Ctra. de Canyet, s/n. 08916 Badalona
a.asensiofernandez@gmail.com

Treball rebut: 10.12.2020
Treball acceptat: 23.02.2021

Asensio A, Rodríguez-Palmero A, Ginovart G, Nicolás M.
Nounada amb hiperlaxitud distal i artrogriposi de colzes congènita.
Pediatr Catalana. 2021;81(2):89-90.

Discussió

Es tracta d'una nounada, filla de pares consanguinis, que presentava des del naixement una hipotonia global amb hiperlaxitud marcada de mans i peus amb artrogriposi de colzes i luxació bilateral de malucs, sense afectació d'altres òrgans.

El quadre clínic presentat orienta inicialment a una afectació del col·lagen VI com a primera opció diagnòstica, tenint com a altres opcions diagnòstiques altres alteracions del teixit connectiu, com la síndrome de Marfan neonatal.

Donades les diverses possibilitats etiològiques, es va fer un exoma clínic, que va permetre identificar la variant c.350_351del (p.V117Gfs*34) en homozigosi en el gen *COL6A1*, classificada com a patogènica, que va confirmar la sospita clínica de distròfia muscular congènita d'Ullrich (DMCU).

La pacient va ser donada d'alta als 13 dies de vida. Actualment té cinc mesos, rep seguiment multidisciplinari, és portadora d'arnès de Pavlik, s'alimenta per via oral i no presenta cap complicació.

Diagnòstic final: Distròfia muscular congènita d'Ullrich.

Comentari

Les miopaties relacionades amb el col·lagen VI són de les miopaties congènites més freqüents, amb prevalences que varien entre 0,68 i 2,5 per cada 100.000 habitants¹; són la primera miopatia més freqüent als Estats Units i la segona al Japó².

Són causades per mutacions en alguns dels gens (*COL6A1*, *COL6A2* i *COL6A3*) que codifiquen per les cadenes alfa principals del col·lagen tipus VI. Poden seguir un patró d'herència tant dominant com recessiu³⁻⁴.

Formen un espectre ampli de diferent gravetat de fenotip: el de tipus Ullrich és el més greu, d'inici normalment neonatal, amb marcada hiperlaxitud, contraccions articulars i limitacions motores importants; el més lleu és el de la miopatia de Betlem, que sol aparèixer al final de la primera dècada amb hiperlaxitud distal²⁻⁴.

La presentació clínica clàssica de la DMCU és la d'un lactant o infant petit amb debilitat i fatigabilitat muscular relativament difusa, associada a una marcada

hiperlaxitud distal i retraccions articulars de colzes i canells, que tenen tendència a la progressió.

Acostuma a associar luxació congènita de malucs, torticoli i cifoescoliosi, que causen un retard en el desenvolupament motor, caigudes freqüents i postures anormals dels membres. Els pacients amb fenotip greu no aconsegueixen la marxa autònoma. Desenvolupen afectació respiratòria per disfunció del diafragma, per la qual cosa requereixen sovint suport ventilatori i presenten amb freqüència un trastorn de la deglució. Associen també trastorns cutanis amb hiperqueratosi i cicatrius queloides. No presenten afectació cardíaca ni del sistema nerviós central, de manera que no mostren deteriorament cognitiu^{1,3}.

En l'analítica, l'elevació de la creatinina-cinasa pot donar suport al diagnòstic, però la seva normalitat no exclou el diagnòstic, ja que poden estar normals o lleugerament elevades (menys de quatre cops el valor de la normalitat)². La ressonància magnètica muscular té molt valor diagnòstic per detectar un patró d'afectació específic (aspecte en bandes). La biòpsia muscular pot mostrar signes miopàtics no específics i una marcada absència o disminució del col·lagen VI en la immuno-histoquímica, però tot i així en el cas de mutacions dominants pot no aparèixer²⁻³. Donada la invasivitat de la prova i el desenvolupament de les tècniques de diagnòstic molecular, la biòpsia ha quedat més en desús a favor de l'estudi genètic, que és finalment el que confirma el diagnòstic.

L'abordatge dels pacients ha de ser multidisciplinari, fent èmfasi en la fisioteràpia precoç i en la prevenció i el tractament de totes les complicacions associades possibles.

Bibliografia

- Quijano-Roy S, Gómez-García de la Banda M. Distrofias musculares congénitas. *Rev Med Clin Condes*. 2018;29(5):530-43.
- Suárez B, Lozano-Arango A, Aráneda D, Cortés Fanny, Hervias C, Calzagno G, et al. Miopatías relacionadas a colágeno VI. Cuando sospecharlas, cómo identificarlas. Aporte de la resonancia magnética muscular. *Rev Chil Pediatr*. 2018;89(3):399-408.
- Bushby K MD, Collins J, Hicks D. Collagen Type IV Myopathies. A: Halper J, ed. *Progress in Heritable Soft Connective Tissue Diseases. Advances in Experimental Medicine and Biology*, vol 802. Dordrecht: Springer; 2014. 185-199. Accessible a la xarxa [data de consulta 15-09-2020]. Disponible a: https://doi.org/10.1007/978-94-007-7893-1_12.
- Yonekawa T, Nishino I. Ullrich congenital muscular dystrophy: clinicopathological features, natural history and pathomechanism(s). *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86(3):280-7.

Marcadors biològics a la capçalera del pacient: proteïna C reactiva, procalcitonina i proteïna A de resistència al mixovirus. Visió de l'atenció primària i d'urgències

Josep Marés Bermúdez¹, Josep de la Flor i Brú², Carles Luaces Cubells³, Susanna Hernández-Bou³

¹ Institut Pediàtric Marès-Riera. Blanes (Girona). ² CAP El Serral, Institut Català de la Salut. Sant Vicenç dels Horts (Barcelona). ³ Servei d'Urgències Pediàtriques. Hospital Universitari Sant Joan de Déu. Esplugues de Llogregat (Barcelona)

Introducció

La febre és un dels motius de consulta més freqüents en l'atenció primària (AP) pediàtrica i el principal motiu de consulta als serveis d'urgència hospitalaris (SUH) pediàtrics. Quan un pediatre d'AP o els SUH atenen un infant amb febre, practiquen una anamnesi detallada i una exploració física exhaustiva amb què pretenen trobar ràpidament el que coneixem com a focus de la febre. L'evidència d'un focus que justifiqui la febre facilita la tasca al professional, permet oferir explicacions concretes als pares i, eventualment, indicar una teràpèutica específica¹. Al contrari, quan el focus no és evident, el procés conegut com a síndrome febril sense focalitat aparent (SFSF) comporta entrar en un terreny menys definit, en el qual no hi ha un consens universal d'actuació, però que des de la instauració de la vacunació sistemàtica contra gèrmens capsulats tendeix a ser manejat amb pràctiques més conservadores²⁻³. Hi ha consens general en acceptar que la febre documentada en el grup etari de 0 a 28 dies requereix una conducta diagnòstica agressiva intrahospitalària, fins i tot davant la presència de focalitat (bronquiolitis...), atesa l'alta incidència d'infecció bacteriana invasiva greu (IBG), conducta consistent en general en la pràctica de cultius i protecció antibiòtica fins a disposar dels resultats. El grup d'entre 1 i 3 mesos sense focalitat aparent requereix també en general d'avaluació hospitalària, tot i que la incidència d'IBG és marcadament inferior. Entre el 10% i el 15% presenten IBG i el 5% bacterièmia⁴. No obstant això, en aquest grup l'avaluació analítica pot definir uns criteris de poc risc per a IBG (criteris de Rochester), cosa que fa recomanable una espera de cultius sense protecció antibiòtica⁵. També en aquest grup es pot adoptar una conducta expectant

i de seguiment estret si hi ha bon estat general i s'objectiva una focalitat clara (refredat, gastroenteritis lleu, bronquiolitis lleu, otitis mitjana aguda, evidència de grip...).

Molta més discussió genera la conducta que cal adoptar en el grup etari de 3 a 24 mesos amb SFSF, amb bon estat general i aspecte no tòxic. En aquest grup, fins al 30% de quadres febrils no presenten focalitat en la visita inicial –que en la nostra pràctica cada cop és més precoç, fet que dificulta el diagnòstic– i hi ha un risc significatiu de bacterièmia oculta (BO) entre l'1,5% i el 4% en infants amb temperatura documentada superior a 39°C. Aquest risc és molt inferior (0,5%) en infants immunitzats correctament davant pneumococ i *Haemophilus influenzae* tipus b (Hib). Si bé la major part de pediatres pràctics han manejat tradicionalment aquesta situació sobre la base de la conducta expectant i el control evolutiu posterior, aplicant el principi de la segona oportunitat, segons el qual hi haurà la possibilitat d'un diagnòstic concret posterior si l'infant empitjora, aquesta pràctica no està exempta de riscos: un de cada mil d'aquests infants desenvoluparà una meningitis, i s'ha recomanat clàssicament que es practiqués un hemograma, i en cas de trobar una xifra de leucòcits superior a 15.000 x mm³ s'obtingués un hemocultiu i s'iniciés protecció amb antibiòtic (ATB). Altres alternatives proposades han estat l'obtenció directa d'un hemocultiu amb protecció ATB (ceftriaxona) o sense, amb control evolutiu al cap de 24 hores. S'han proposat altres paràmetres considerats suggestius de BO: nombre de neutròfils superior a 10.000 x mm³, nombre de bandes superior a 500 x mm³ i una velocitat de sedimentació globular (VSG) superior a 30. Aquests criteris, que mai van tenir un gran seguiment

Correspondència: Josep de la Flor
CAP El Serral
08620 Sant Vicenç dels Horts
josepdfb@hotmail.com

Treball rebut: 12.11.2020
Treball acceptat: 14.05.2021

Marès-Bermúdez J, de-la-Flor-Brú J, Luaces-Cubells C, Hernández-Bou S.
Marcadors biològics a la capçalera del pacient: proteïna C reactiva, procalcitonina i proteïna A de resistència al mixovirus. Visió de l'atenció primària i d'urgències.
Pediàtr Catalana. 2021;81(2):91-101.

a la pràctica, s'han anat abandonant, atesa l'escassa sensibilitat i especificitat⁶. Manca elaborar pautes específiques d'atenció a infants vacunats davant pneumococ i Hib, tot i que sembla raonable l'abstenció inicial de qualsevol mesura que no sigui l'observació i el seguiment posterior.

Posteriorment han rebut atenció els biomarcadors/reactants de fase aguda, com la proteïna C reactiva (PCR), la procalcitonina (PCT) i, més recentment, la proteïna A de resistència al mixovirus. La resposta de l'organisme a les infeccions es caracteritza per una complexa interacció de mediadors proinflamatoris i antiinflamatoris que es poden detectar en sang, així com els seus precursors o els productes de la seva degradació. D'alguns se'n coneixen el perfil temporal –si s'eleva amb la infecció i disminueixen amb la recuperació–, la sensibilitat als estímuls inflamatoris i l'especificitat en relació amb les infeccions bacterianes. La tecnologia actual permet determinar-los en format de test de diagnòstic ràpid (TDR) a la capçalera o punt d'atenció al pacient (*point of care test*-POC).

La visió de l'atenció primària

Proteïna C reactiva

La proteïna C reactiva (PCR), que no s'ha de confondre amb les sigles idèntiques de la reacció en cadena de la polimerasa, és una proteïna de reconeixement de patrons moleculars associats a patògens (immunitat innata), que se sintetitza al fetge en resposta a nivells alts d'IL-6, a partir de les 4-6 hores de l'inici de la inflamació o agressió tissular, i va doblant valors cada 8 hores fins arribar a un pic a les 36. Actua com a modulador immunitari, promovent la síntesi de complement per la via clàssica i afavorint la fagocitosi. No tan sols reconeix polisacàrids microbians, sinó també cèl·lules necròtiques, subunitats de cromatina i ribonucleoproteïnes presents en llocs de dany tissular. La PCR, amb un nivell de tall de 32 mg/L, s'ha mostrat amb similar precisió diagnòstica que la procalcitonina (PCT), considerada generalment més sensible i específica, un concepte provinent, però, d'estudis en què hi ha un biaix de gravetat, amb una alta taxa d'IBG més greu, com ara sèpsia o meningitis⁷⁻⁸. La PCR pot presentar una finestra silent d'unes 8 hores, fet que pot comportar una limitació en la valoració de processos febrils molt inicials, tan freqüents en la pràctica diària.

S'estableixen de manera orientativa els següents nivells de tall en la probable etiologia del procés infecciós:

- <30 mg/L: infecció probablement vírica.
- De 30 a 70 mg/L: infecció d'etiologia dubtosa. Algunes infeccions víriques (adenovirus, grip, SARS-Cov-2) poden augmentar els valors.
- 70 mg/L: infecció probablement bacteriana.

També es proposa la PCR com un paràmetre complementari útil en la diferenciació etiològica de la pneumònia adquirida a la comunitat (PAC)⁹⁻¹¹ i en la classificació de les infeccions urinàries en probablement altes (>70 mg/L) o baixes (<70 mg/L).

La possibilitat de practicar PCR a la consulta d'AP és de gran utilitat per fer una valoració més precisa de la SFSF en el grup etari amb més risc de BO (infants de 3-24 mesos) i en la valoració etiològica de la sospita clínica de PAC, amb la disminució conseqüent de la derivació hospitalària innecessària, i permet optimitzar el maneig a l'AP, i evitar la indicació de proves complementàries i la prescripció, molts cops empírica, d'antibiòtics. Davant un infant de 3-24 mesos amb SFSF, amb bon estat general, amb clínica no suggestiva d'infecció bacteriana, en què el judici clínic suggereix la probabilitat d'una infecció viral, la determinació de la proteïna C reactiva en sang capil·lar amb un valor de menys de 30 mg/L permetrà adoptar una actitud expectant amb gran seguretat. En canvi, en la mateixa situació clínica, un resultat de més de 70 mg/L obliga a derivar el pacient a un centre hospitalari per tal d'ampliar l'estudi complementari davant la possibilitat d'una infecció bacteriana oculta.

Cal subratllar que la PCR no estableix cap diagnòstic: és exclusivament una eina complementària per al professional, que l'ha de valorar en el context de la clínica del pacient i sota el seu judici clínic.

Les tècniques de determinació ràpida de la PCR en sang capil·lar són molt còmodes per a l'infant, tenen un baix cost i al cap de pocs minuts permeten disposar del resultat, a partir del qual es poden prendre decisions pràctiques en el mateix acte mèdic¹²⁻¹³. Hi ha disponibles tècniques que permeten una determinació semiquantitativa del valor de PCR en rangs (<10, 10-40, 40-80 i >80 mg/L), mitjançant immunocromatografia en sang capil·lar amb sensibilitat i especificitat de més del 95% i amb resultats en cinc minuts. També és possible la determinació quantitativa, per a la qual cal disposar d'un petit autoanàlitzador (Fig. 1 i 2).

A l'algorisme 1 (Fig. 3) es presenta la proposta d'utilització pràctica de la determinació de PCR o PCT en sang capil·lar en la consulta d'AP.

Procalcitonina

La recent i esperada aparició d'un TDR per a procalcitonina (PCT), de presumible utilització en AP i SUH, representa disposar d'una tècnica potencialment molt útil i resolutiva per al pediatre pràctic, ja que millora les limitacions de la PCR: la PCR té una finestra silent d'unes 8 hores, el temps que tarda el fetge a començar a sintetitzar-la, i no arriba a valors màxims fins al cap de 24 o 36 hores, mentre que la PCT és d'aparició més precoç, més específica, i amb uns nivells que guarden relació amb la gravetat de la infecció.



Fig. 1. Autoanalitzador automatitzat Afinion® d'Abbot-Alere per determinar la PCR en sang per punció capil·lar. Font: observació personal.



Fig. 2. Introducció del kit amb la sang capil·lar en l'autoanalitzador Afinion®, que la processa automàticament sense necessitat de manipulació. El resultat s'obté al cap de cinc minuts. Font: observació personal.

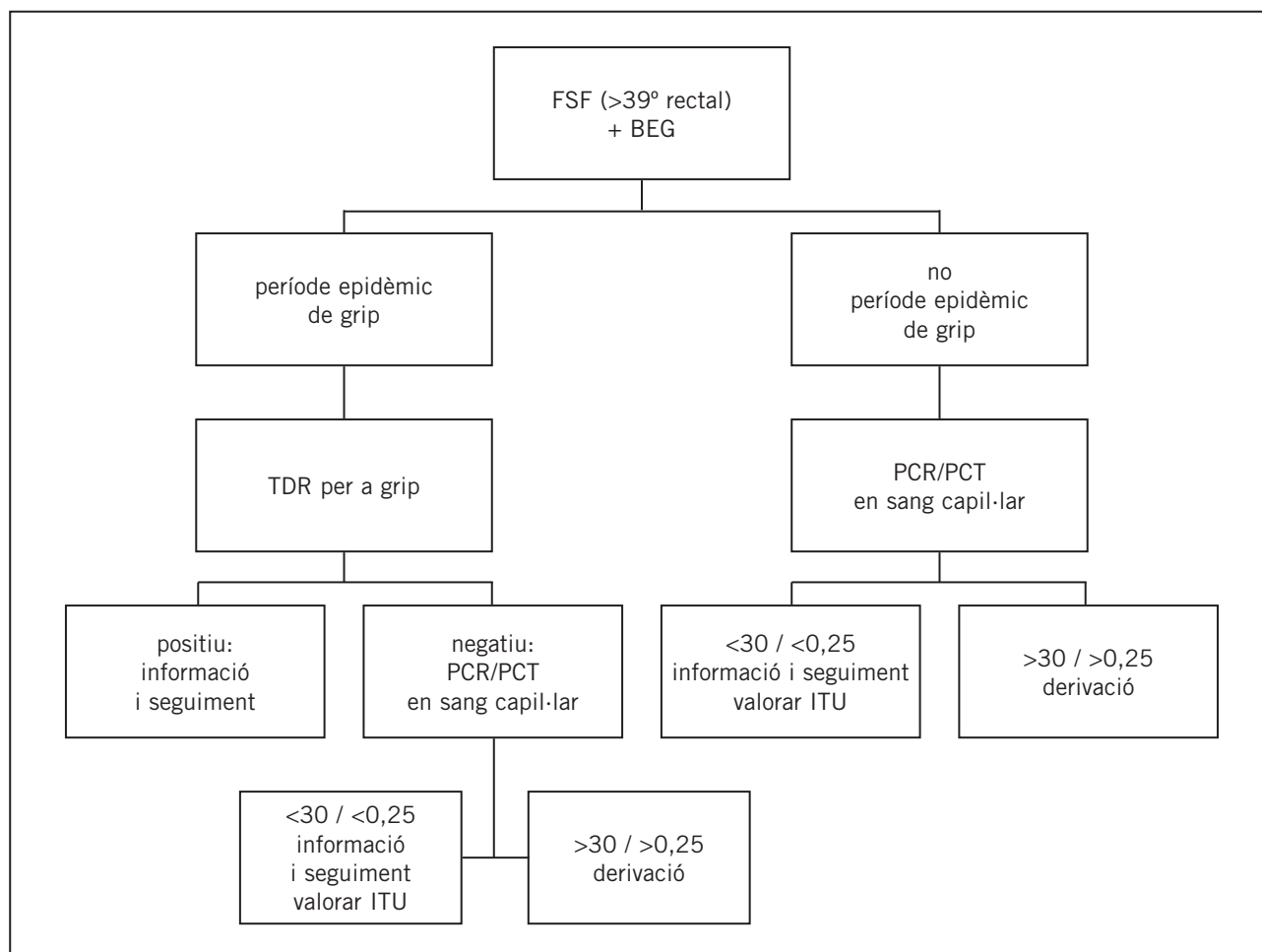


Fig. 3. Algoritme 1: Utilització pràctica de la determinació de PCR/PCT en sang capil·lar per valorar un infant de 3-24 mesos amb febre sense focus i bon estat general (BEG). FSF: febre sense focus; TDR: test de diagnòstic ràpid; PCR: proteïna C reactiva; PCT: procalcitonina; ITU: infecció de tracte urinari. Valors de PCR i PCT expressats en mg/L i ng/mL, respectivament.

La PCT és un polipèptid de 116 aminoàcids, precursor de la calcitonina, i que per efecte de la convertasa de les cèl·lules C de la glàndula tiroides es fracciona en diversos components, un dels quals és la calcitonina,

que té un paper en l'homeòstasi del calci. Normalment, la PCT és indetectable en sang, atès que es fracciona abans de ser secretada. Però la PCT té una funció dual, perquè a més de com a prohormona es

comporta també com a citocina, que s'eleva, junt amb altres mediadors, en les infeccions sistèmiques, raó per la qual s'ha anomenat *hormocina*.

La PCT s'allibera de diversos teixits en resposta a les toxines microbianes i a diversos mediadors proinflamatoris específics dels processos bacterians, com ara IL1b, IL-6 i TNF- α , amb una clara correlació entre la seva concentració i l'extensió i la gravetat de la infecció bacteriana. A la inversa, els nivells de PCT disminueixen per efecte de les citocines com l'IFN-gamma, que s'alliberen en resposta a les infeccions virals.

Entre els avantatges de la PCT tenim una elevació precoç, els seus nivells circulants disminueixen cada 24 hores aproximadament a la meitat quan la infecció es controla pel sistema immunitari i la teràpia antibiòtica, ajuda a predir el risc de mortalitat en infeccions greus, no s'afecta per l'ús d'antiinflamatoris i en no dependre dels leucòcits, s'eleva també en les infeccions en els pacients neutropènics.

La concentració de PCT circulant en individus sans es manté per sota de 0,1 ng/ml i no s'afecta per les infeccions víriques ni per la colonització bacteriana, però el nivell augmenta ràpidament amb les infeccions bacterianes, a les quals, per efecte de les toxines, tant en grampositius com en gramnegatius, s'estimula la producció de PCT en diversos teixits i, a més, s'inactiva l'enzim convertasa, amb què s'inhibeix la proteòlisi de la PCT, i aquesta s'allibera immediatament al torrent sanguini –al contrari, aquest procés es bloqueja a les virasis–. Tot això permet que la PCT es detecti en sang en unes 3 hores, amb un nivell màxim a les 12, nivell que persisteix diversos dies. Té una vida mitjana plasmàtica d'entre 24 i 30 hores. La PCT està considerada com el marcador més específic i precoç per detectar la sèpsia¹⁴. Els nivells sèrics es corresponen amb la gravetat de l'afecció i amb la resposta al tractament, fet que li atorga gran valor diagnòstic i pronòstic en les infeccions bacterianes i la sèpsia¹⁵. Nivells alts orienten a l'existència d'una infecció sistèmica, greu i/o bacteriana, en lloc de viral o inflamatòria. Serveix, a més, com a auxiliar en el monitoratge de l'evolució i el tractament d'infants amb infeccions bacterianes, com a auxiliar de diagnòstic en casos amb febre sense focalitat aparent¹⁶⁻¹⁷, fins i tot en pacients immunodeprimits, neutropènics, oncològics i trasplantats¹⁸, així com en el monitoratge d'estats inflamatoris no infecciosos. La confirmació precoç de la probable etiologia vírica en lloc de la bacteriana implica un millor maneig en la utilització d'antibiòtics, evitant-los en quadres febrils sense focalitat, i un ús més racional de la derivació a urgències hospitalàries i de la petició d'exàmens complementaris.

Instrument i tècnica d'ús

L'instrument que permet determinar la PCT és l'AFIAS-1, acrònim d'*Automated Fluorescent Immunoassay System* (Fig. 4), que també serveix per determinar altres



Fig. 4. Dispositiu AFIAS per determinar la PCT.

paràmetres per immunofluorescència, com la PCR i els anticossos IgM i IgG davant SARS-CoV-2.

La prova utilitza la tècnica sandvitx d'immunodetecció: l'anticòs detector en tampó s'uneix a l'antigen en la mostra, i forma complexos antigen-anticòs que migren en la matriu de nitrocel·lulosa per tal de ser capturats per l'anticòs immobilitzat fixat sobre la tira de prova. Com més antigen presenti, més alta serà la intensitat del senyal i l'AFIAS mostrarà la concentració de PCT en la mostra.

El procediment és molt senzill, i els resultats estan disponibles al cap de 12 minuts (Taula I).

TAULA I

Resultats i interpretació de la PCT

Valor (ng/ml)	Interpretació
< 0,1	Normal
0,1 - 0,25	Virasi improbable infecció bacteriana
0,25 - 0,5	Possible infecció bacteriana
0,5 - <2	Probable infecció bacteriana
≥ 2 - <10	Infecció bacteriana, possible sèpsia
≥ 10	Probable sèpsia

Rang de treball és de 0,1 a 100 ng/ml

En infeccions localitzades, la PCT pot arribar a 0,5 ng/ml. En un estat de sèpsia bacteriana la PCT comença a augmentar entre 3 i 6 hores després que s'hagi produït l'estímul, arriba a la concentració màxima entre les 12 i 36 hores següents, amb valors fins i tot superiors a 10 ng/ml, i quan l'estímul desapareix, comença a

decaure; té una vida mitjana d'entre 25 i 30 hores. Aquest augment de molts cops el seu valor normal la converteix en un marcador ideal per a sèpsia bacteriana. Quan la sèpsia no és d'origen bacterià, els nivells es mantenen en el rang inferior ($<0,1$ ng/ml), i això resulta molt útil en un diagnòstic diferencial d'exanemes en infeccions virals i estats al·lèrgics.

Quan s'obtenen nivells d'entre 0,25 i 0,5 ng/ml, no es pot excloure la infecció bacteriana (rang dubtós, equivalent al de 30-70 mg/l en la PCR) i es recomana fer una altra determinació entre les 6 i les 24 hores següents, controlant la semiologia, o bé practicar una prova més específica, com ara el Febridx® (vegeu més endavant). És convenient repetir la PCT cada 24 hores en pacients amb risc de desenvolupar sèpsia.

Generalment, les concentracions de PCT persistentment elevades o els increments plasmàtics continuats assenyalen que la infecció no es resol, que no està sota control i/o que les mesures terapèutiques no són efectives. En sentit contrari, el retorn de la PCT a nivells basals ens indica que el procés infecciós s'està resolent i que el tractament és efectiu. Un avantatge del tractament guiat per la PCT és evitar la prescripció innecessària d'antibiòtics o la durada excessiva de l'antibioticoteràpia.

Proteïna A de resistència al mixovirus en determinació conjunta amb PCR

Tant la PCR com la PCT comparteixen la limitació de la valoració dels rangs quantitatius intermedis: uns valors de PCR entre 30-70 mg/L, i de PCT entre 0,25-0,50 ng/ml poden correspondre a una infecció tant vírica com bacteriana. És comú observar aquests valors en infeccions causades per adenovirus, i en menys quantitat per virus de la grip. Així mateix, les dades disponibles sobre sèries pediàtriques mostren que el SARS-CoV-2 pot augmentar també els valors d'aquests marcadors (especialment la PCR), sense que això comporti, necessàriament, l'existència de sobreinfecció bacteriana¹⁹. L'obligació d'assolir en AP la màxima sensibilitat per tal de minimitzar els falsos negatius fa que aquests rangs es manegin habitualment com si es tractés d'infeccions bacterianes, tot i reduint l'especificitat, de manera que augmenten els falsos positius.

Recentment s'ha introduït un nou marcador biològic, la proteïna A de resistència al mixovirus (MxA), que augmenta específicament en infeccions virals²⁰⁻²⁴, en les quals té lloc una resposta cel·lular que inclou la secreció d'interferons tipus I. Aquests interferons formen part de la immunitat innata i tenen efecte immunomodulador, antiproliferatiu i antiviral. Si bé l'interferó tipus I s'ha proposat com un marcador d'infecció viral, no té un bon comportament com a test diagnòstic, ja que té una reduïda vida mitjana en sang. L'activitat antiviral dels interferons tipus I és mediada per la inducció de diverses proteïnes, entre les quals hi ha la MxA²⁵.



Fig. 5. Dispositiu integrat de determinació conjunta de PCR i MxA, mostrant un valor positiu per a PCR i negatiu per a MxA, suggestiu d'infecció bacteriana. Font: observació personal.

S'ha comercialitzat un TDR (FebrIDx®, de RPS diagnòstics, distribuït a Espanya per Monlab) que analitza conjuntament en una mostra de sang capil·lar valors semiquantitatius de PCR i de MxA. En estudis comparatius s'ha demostrat que l'anàlisi conjunta d'ambdós marcadors augmenta la sensibilitat i l'especificitat de qualsevol dels dos per separat. Si bé la major part d'experiències s'han desenvolupat en patologia respiratòria de l'adult, s'han publicat dades molt prometedores també en infants²⁶.

La positivitat de la prova per a PCR s'estableix en el nivell de 20 mg/l, i la de MxA en el nivell de 40 ng/ml. Una prova positiva a PCR i negativa a MxA és suggestiva d'infecció bacteriana. Una prova positiva a MxA és suggestiva d'infecció vírica, independentment del valor alt o baix de la PCR, de manera que aporta un plus d'especificitat als casos de PCR o PCT en rang intermedi que corresponen en realitat a infeccions virals. En la nostra experiència, quan l'hem utilitzat com a rescat en casos de PCT en rang intermedi, els resultats gairebé sempre han mostrat un patró viral, i han modificat decisivament la conducta diagnosticoterapèutica.

La mostra s'obté còmodament en sang capil·lar, amb un dispositiu integrat llanceta-casset amb la tira de nitrocel·lulosa on es fa la immunocromatografia (Fig. 5), i els resultats estan disponibles al cap de 10 minuts.

Fins ara no s'han fet estudis comparatius amb PCT.

La visió d'urgències

El pacient febril representa un repte important per al pediatre d'urgències. La troballa d'un aspecte rellevant en l'anamnesi o l'exploració física permet una orientació diagnòstica i, en conseqüència, la indicació d'un tractament el més específic possible. No obstant això, en moltes ocasions aquest escenari no és el més habitual, i ja sigui per l'absència del focus de la febre o per l'edat del pacient, és necessari fer exàmens complementaris que en la mesura del possible permetin obtenir un diagnòstic precís o orientar la possible etiologia del procés febril. En el marc de l'orientació de l'etiologia de la febre, el

primer i gran repte per al pediatre d'urgències és plantejar-se si el pacient té una infecció viral o una infecció bacteriana susceptible de rebre tractament antibiòtic. Com ja s'ha descrit anteriorment, la immensa majoria dels processos febrils estan causats per infeccions virals lleus, però un petit percentatge és degut a una infecció bacteriana potencialment greu (IBPG), en què el pronòstic depèn, en part, de la precocitat i d'un tractament antibiòtic adequat²⁷. Per això, des de fa uns anys s'ha fet un esforç considerable en l'estudi de marcadors biològics capaços d'identificar de manera fiable i precoç l'existència de quadres bacterians potencialment greus.

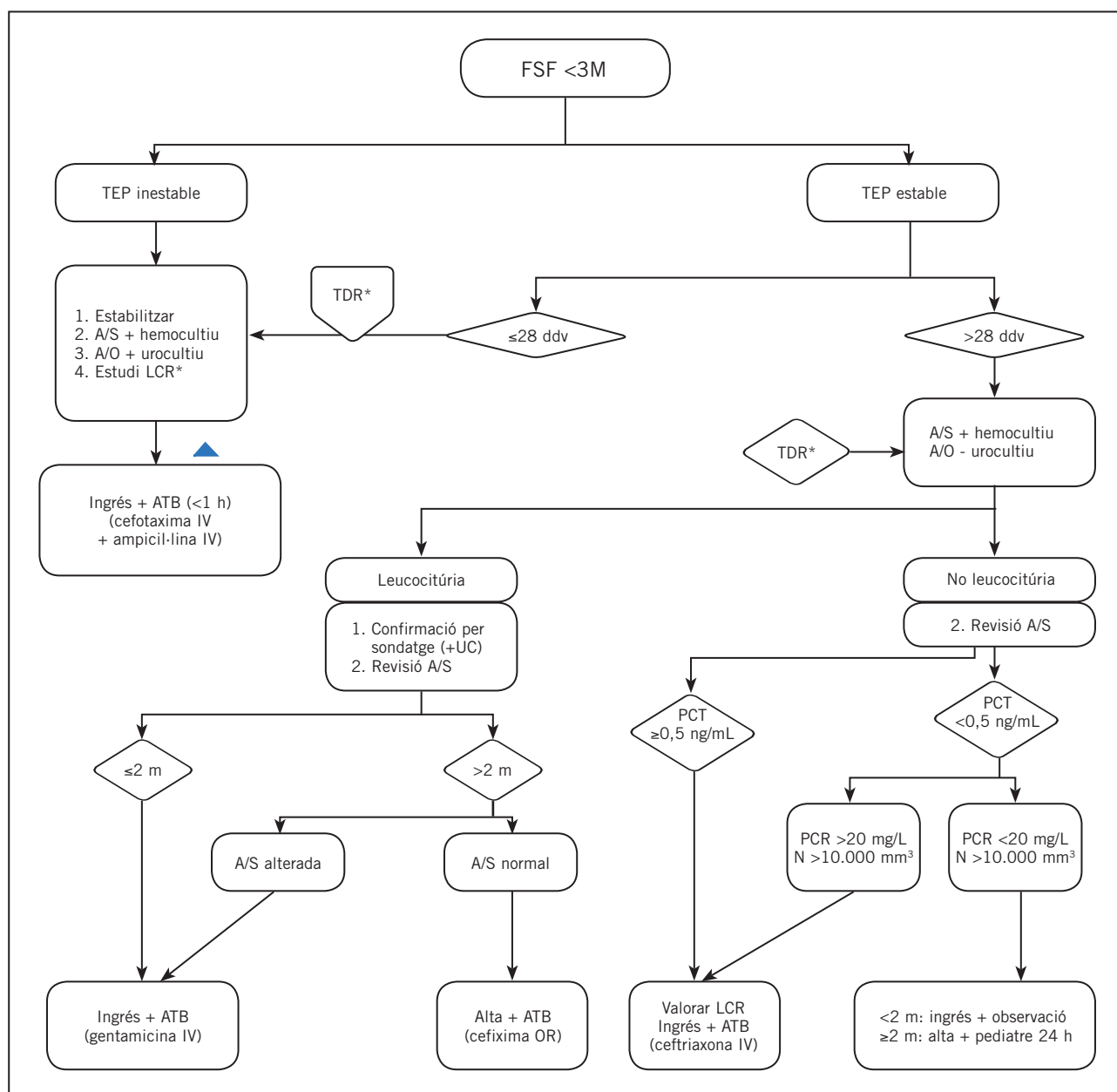


Fig. 6. Algoritme 2. Maneig del lactant febril de menys de tres mesos. FSF: febre sense focus; TEP: triangle d'avaluació pediàtrica; A/S: analítica sang; A/O: analítica orina; UC: urocultiu; ddv: dies de vida; TDR: test de diagnòstic ràpid; ATB: antibiòtic; N: neutròfils.

* Si el TDR és positiu (grip...) i el pacient té més d'un mes, es pot considerar no fer l'analítica de sang i considerar només l'anàlisi d'orina.

▲ L'estudi de l'LCR és recomenat per sota de 28 dies de vida.

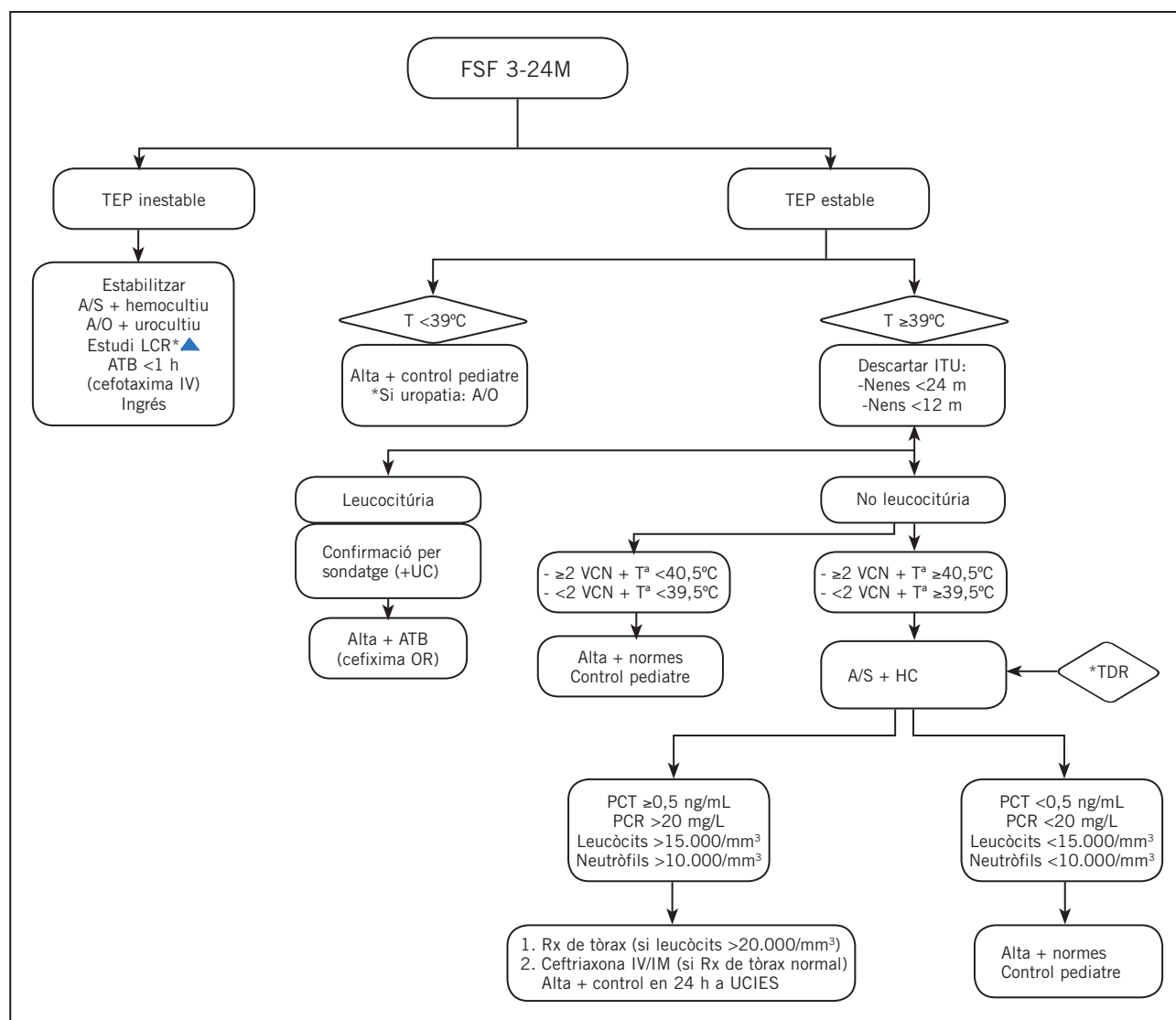


Fig 7. Algoritme 3: Maneig del lactant febril de 3-24 mesos.

FSF: febre sense focus; TEP: triangle d'avaluació pediàtrica; A/S: analítica de sang; A/O: analítica d'orina; UC: urocultiu; TDR: test de diagnòstic ràpid; ATB: antibiòtic; VCN: vacuna antipneumocòccica; HC: hemocultiu.

* Si el TDR és positiu (grip...), es pot considerar com a diagnòstic definitiu i no fer més proves.

▲ L'examen de l'LCR es fa segons el criteri clínic.

Si bé l'objectiu d'identificar aquests quadres és una constant, és cert que, a més de l'estat general, l'edat del pacient és una dada clau en la indicació més o menys exhaustiva d'aquests marcadors. De forma global, es pot afirmar que són pràcticament obligats en els lactants febrils menors de tres mesos, independentment d'altres troballes a l'anamnesi o l'exploració. Entre els 3 i 24 mesos la indicació és més discutible i s'haurà de conjugar amb el que s'hagi observat en la resta del context clínic. Superats els 24 mesos, els protocols vigents aconsellen un enfocament menys agressiu, i si l'estat general i l'exploració del pacient són normals, la conducta expectant és la recomanada²⁸.

En l'actualitat, la PCR i la PCT són els marcadors biològics o reactants de fase aguda més utilitzats als SUH per orientar cap a una possible etiologia vírica o bacte-

riana del procés febril. El seu ús ja està àmpliament difós des de les publicacions, per exemple, de PCR de Peltola et al.²⁹ l'any 1983 o sobre PCT de Fernández et al. els anys 2001 i 2003³⁰⁻³¹. Cal afegir que actualment ja hi ha l'opció de fer aquests tests a la capçalera del malalt i evitar la punció venosa utilitzant la tècnica coneguda com el *point of care*, amb uns resultats superposables a aquesta punció, però amb menys molèsties per al pacient i una resposta més ràpida³²⁻³³.

Les característiques principals de la PCR i la PCT s'han descrit prèviament en l'apartat d'AP d'aquest article, i per això a continuació se'n descriuen les indicacions principals i el rendiment en algunes situacions clíniques en un SUH.

Tot seguit es comenten els principals quadres clínics que s'atenen habitualment en els SUH en els quals

l'aplicació dels biomarcadors esmentats han mostrat un rendiment útil en el procés diagnòstic i/o terapèutic i són d'ajuda al pediatre d'urgències.

Síndrome febril sense focus

En el lactant febril orientat com a SFSF, tots dos biomarcadors estan inclosos en la majoria d'algoritmes diagnòstics. Les referències a la literatura són abundants. Cal destacar treballs com el de Gómez et al.³⁴, en què es proposa una estratègia diagnòstica esglaonada; així, un cop descartada la infecció urinària, per ser la IBPG més freqüent en aquests pacients, els valors de PCT i PCR determinen de manera fiable el nivell de risc de patir infecció bacteriana invasiva (IBI). Prèviament, aquest autor refereix en una publicació el millor rendiment diagnòstic de la PCT respecte de la PCR per als lactants menors de tres mesos amb bon aspecte afectats amb una IBI³⁵. Kuppermann et al.³⁶ també publiquen l'anomenada Regla PECARN amb un objectiu similar i, encara que amb punts de tall diferents, descriuen que la normalitat dels biomarcadors permet reduir la indicació de punxions lumbars, l'administració d'antibiòtics i les hospitalitzacions. Com a possible limitació d'aquests biomarcadors se n'ha descrit la dubtosa utilitat en pacients de menys de 21 dies, en els quals es recomana sistemàticament un abordatge diagnosticoterapèutic més agressiu³⁷.

La utilitat de la PCR ha estat patent i indubtable durant els últims anys per al maneig del lactant febril sense focus³⁸. Tot i la seva utilitat, una elevació més tardana i menys capacitat per diferenciar entre infecció i inflamació en relació amb la PCT han fet que en alguns algoritmes hagi perdut protagonisme en benefici d'aquesta última. No obstant això, el fet que es pugui fer amb la tècnica de *point of care* o test ràpid en facilita l'aplicació. Hernández-Bou et al. fan un estudi amb 283 pacients febrils d'entre 1 i 24 mesos i mostren una correlació excel·lent entre els valors obtinguts de PCR per punció venosa amb els obtinguts per la tècnica del test ràpid i proposen un punt de tall més alt de 10 mg/L per identificar la malaltia bacteriana^{33, 39}.

Més recentment també s'han reportat sèries de pacients febrils avaluats amb PCT amb la tècnica del *point of care* amb molt bons resultats³². En conseqüència, si a la fiabilitat discriminativa de la PCT li afegim la possibilitat de fer-la mitjançant aquesta tècnica ràpida, sens dubte estem davant un biomarcador de gran utilitat pràctica en el lactant amb febre sense focus per dilucidar entre etiologia vírica o bacteriana.

Als algoritmes 2 (Fig. 6) i 3 (Fig. 7) es presenta una proposta d'actuació en aquests pacients febrils amb la incorporació dels dos biomarcadors⁴⁰.

A més de l'ajuda al diagnòstic clínic, la PCT també pot ser un bon predictor del xoc sèptic i la mortalitat en els pacients que requereixen ingrés a la unitat de cures intensives, tal com demostren Bustos et al.⁴¹ quan

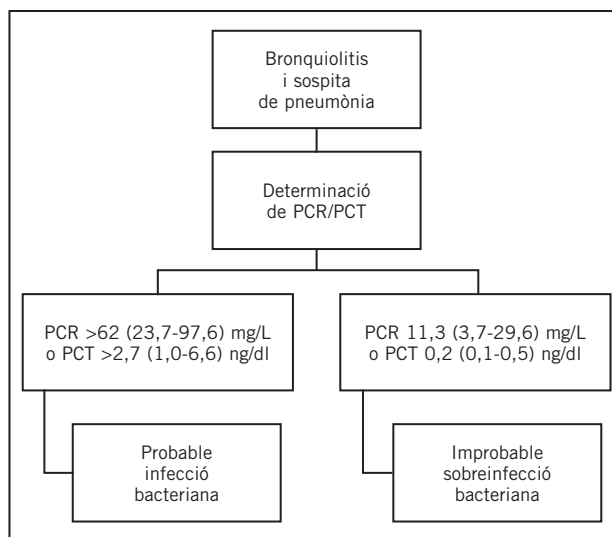


Fig. 8. Algoritme 4: Utilitat dels biomarcadors en la sospita de sobreinfecció per pneumònia bacteriana en els pacients amb bronquiòlitis.

analitzen els valors de la PCT, la PCR i el lactat a l'ingrés a la unitat de cures intensives en 81 pacients. Bobillo et al.⁴², en una revisió bibliogràfica, conclouen de manera similar a la sèrie de Bustos et al., i destaquen, a més del rendiment diagnòstic, el valor pronòstic de la PCT.

Infeccions respiratòries

L'ús d'aquests biomarcadors en les infeccions respiratòries presenta controvèrsies en els seus resultats. En la revisió de Bobillo et al.⁴² es descriuen sis publicacions sobre el tema. En quatre, els autors confirmen la utilitat de la PCT per distingir les pneumònies bacterianes, i no ho fan en les altres dues.

Una infecció en què la detecció de la sobreinfecció bacteriana és d'enorme interès és la bronquiòlitis, ja que s'ha descrit una excessiva utilització d'antibiòtics en aquest quadre víric. De la mateixa manera que en les pneumònies, les publicacions no són concloents. Laham et al.⁴³, i més recentment Alexandre et al.⁴⁴, coincideixen en la utilitat de la PCR i la PCT amb més sensibilitat i especificitat per aquesta última, per identificar sobreinfecció bacteriana en infants amb bronquiòlitis. A l'algoritme 4 (Fig. 8) es mostra el risc probable de pneumònia bacteriana en aquests pacients, segons els valors de PCT o PCR que presenten⁴⁴. Contràriament, Ericksen⁴⁵ no troba correlació entre els valors de PCT i bronquiòlitis amb la presència de coinfecció bacteriana.

Infecció del tracte urinari

La infecció de tracte urinari (ITU) és la IBPG més freqüent en els primers anys de vida. En aquest escenari, el repte del pediatre d'urgències se centra a discernir si està davant d'una ITU de vies baixes o enfront d'una

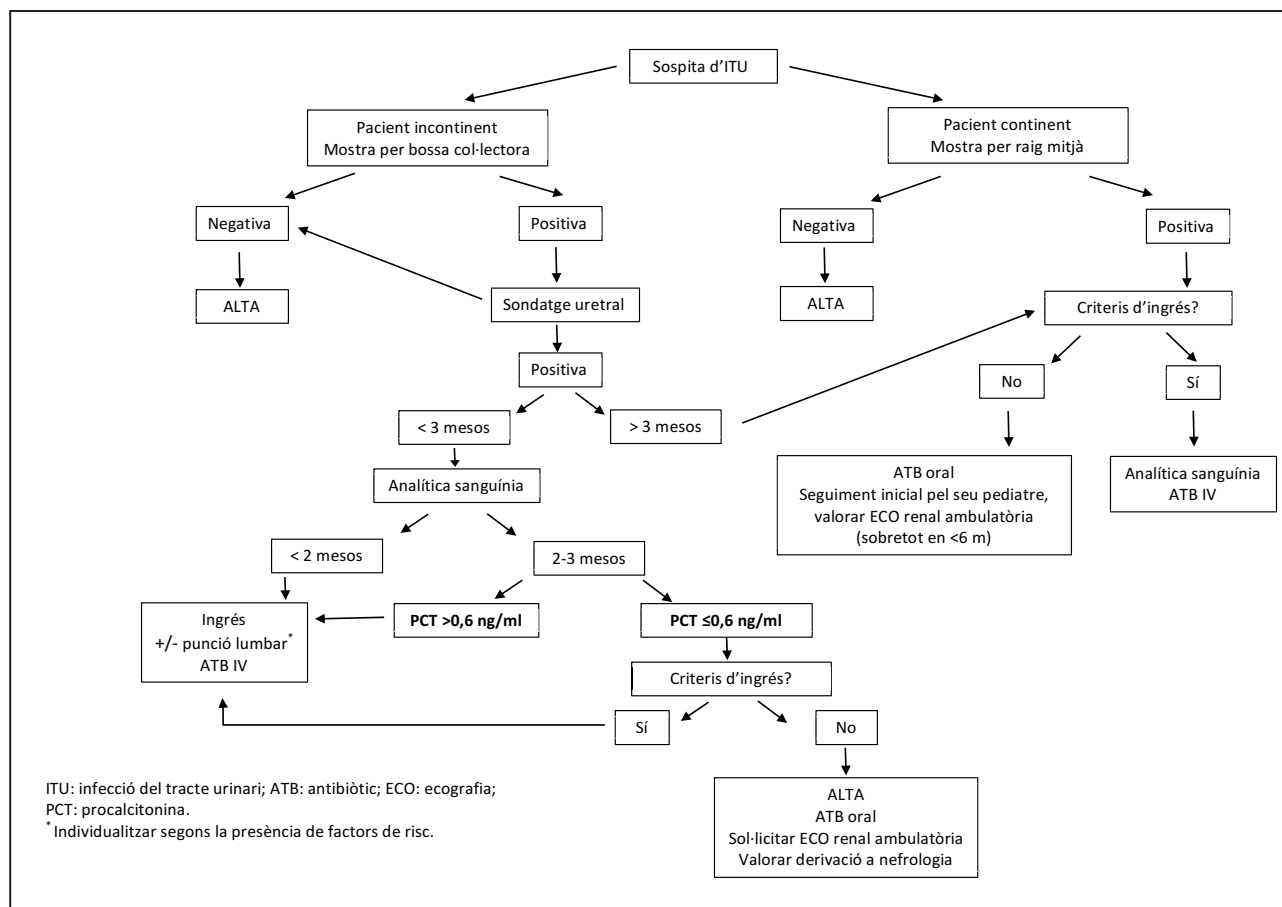


Fig. 9. Algoritme 5: Esquema diagnosticoterapèutic de la infecció urinària. Aquest algoritme no té en compte la situació derivada de l'epidèmia per SARS-CoV-2, per a la qual caldrà, probablement, elaborar algoritmes adaptats.

pielonefritis (PNA), de manera que, a la seva major gravetat, s'hi afegeix la possibilitat d'una bacterièmia. En aquest context, a la literatura hi ha diversos treballs revisats. A l'article de Bobillo et al.⁴² es demostra la capacitat de la PCT per detectar les ITU que cursen amb PNA o dany renal. Són també rellevants les publicacions de Leroy et al.⁴⁶⁻⁴⁷, en què la PCT ofereix un valor predictiu més alt que la PCR o el recompte leucocitari com a marcador de PNA o de l'existència d'un reflux urinari important. Hernández-Bou et al.⁴⁸ fan un estudi que inclou 350 lactants de 29 a 90 dies amb ITU confirmada per identificar possibles factors de risc, entre els quals la febre, de presentar bacterièmia. Entre els resultats destaquen que no es pot descartar la bacterièmia en pacients afebrils i que els infants amb ITU i bon aspecte general amb valors de PCT més petits de 0,7 ng/ml presenten un risc molt baix de bacterièmia i se'n pot considerar el tractament i el maneig ambulatori. A l'algoritme 5 (Fig. 9) es mostra un esquema diagnosticoterapèutic per al maneig de pacients amb ITU.

La punció lumbar ha estat clàssicament una exploració indicada en infants de menys de tres mesos diagnosticats d'ITU. No obstant això, Poletto et al.⁴⁹ estudien la

coexistència de meningitis bacteriana en infants febrils afectats d'ITU. Fan una revisió sistemàtica que inclou 4.191 pacients, onze dels quals són diagnosticats de meningitis. Conclouen que els pacients amb ITU i de baix risc (bon aspecte, edat de més de 21 dies, PCT <0,5 ng/ml i PCR <20 mg/L) no haurien de ser tributaris de la punció lumbar. Uns resultats similars ha reportat també Hernández-Bou⁵⁰.

Diagnòstic diferencial de les meningitis

L'aparició de les vacunes contra els microorganismes productors de meningitis ha provocat una reducció important d'aquesta patologia en els SUH. Si bé de vegades el quadre clínic i les característiques del líquid cefalorraquidi (LCR) poden ser concloents, en altres casos el diagnòstic diferencial entre etiologia vírica i bacteriana pot ser més complex. Per això s'han publicat diversos barems que combinen dades clíniques i analítiques amb la idea d'establir un punt de tall que diferenciï de manera inequívoca les dues etiologies⁵¹. El grup de meningitis de la Societat Espanyola d'Urgències de Pediatria, de forma molt recent, reporta una sèrie de 1.009 pacients (917 meningitis vírica i 92 meningitis bacteriana) i proposen unes variables pre-

dictores de meningitis bacteriana: valors de PCT >1,2 ng/ml, LCR amb proteïnes >80 mg/dl, >1.000 neutròfils/mm³, i PCR >40 mg/L. La influència d'aquestes variables no es homogènia i presenten una ponderació que va des de 3 punts per a la PCT, 2 punts per a les proteïnes del LCR i un punt per a la resta de variables. Una suma igual o superior a un punt presenta una sensibilitat del 100% i una especificitat del 83,2% per al diagnòstic de meningitis bacteriana⁵².

Pacient oncològic

El pacient oncològic amb afectacions hematològiques importants (neutropènia...) també es pot beneficiar de l'ús de biomarcadors durant les complicacions agudes de la seva patologia de base. L'objectiu principal davant episodis febrils aguts en aquests pacients és detectar el risc de bacterièmia, infeccions certes o possibilitat de sèpsia. Una metaanàlisi recent⁵³ confirma la utilitat de la PCR i la PCT amb més rendiment per a aquesta última per aconseguir un diagnòstic correcte. En els pacients afectats de leucèmia limfoblàstica aguda amb risc de bacterièmia en un episodi febril agut també s'ha demostrat la capacitat de la PCT per ajudar al diagnòstic diferencial⁵⁴. Finalment, cal mencionar que s'ha descrit la utilitat de la PCT per predir una possible bacterièmia en pacients portadors d'una via central, un fet molt comú en aquest grup de pacients⁵⁵.

Conclusions

L'ús de biomarcadors és, en l'actualitat, una eina imprescindible en el maneig del pacient amb febre i sospita d'infecció als SUH. Indiscutiblement, l'actuació final sobre el pacient s'ha de fonamentar en un criteri clínic adequat, més enllà d'uns resultats analítics aïllats, però és indubtable que els valors detectats per aquests reactants de fase aguda són de gran ajuda per a l'orientació diagnòstica i terapèutica d'aquests pacients.

Bibliografia

- McCarthy P. Fever without apparent source on clinical examination. *Curr Opin Pediatr*. 2005;17(1):93-110.
- Bandyopadhyay S, Bergholte J, Blackwell CD, Friedlander JR, Hennes H. Risk of serious bacterial infections in children with fever without a source in the post-Haemophilus influenzae era when antibiotics are reserved for culture-proven bacteremia. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2002;156(5):512-7.
- Herz AM, Greenhow TL, Alcántara J, Hansen J, Baxter RP, Black SB, et al. Changing epidemiology of outpatient bacteremia in 3 to 36 month old children after the introduction of the heptavalent conjugated pneumococcal vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25(4):293-300.
- Baraff LJ, Bass JW, Fleischer GR, Klein JO, McCracken Jr GH, Powell KR, et al. Practice guidelines for the management of infants and children 0-36 months of age with fever without a source. Agency for Health Care Policy and Research. *Ann Emerg Med*. 1993;22(7):1198-210.
- Jaskiewicz JA, McCarthy CA, Richardson AC, White KC, Fisher DJ, Dagan R, et al. Febrile infants at low risk for serious bacterial infection. An appraisal of the Rochester criteria and implications for management. Febrile Infant Collaborative Study Group. *Pediatrics*. 1994;94(3):390-6.
- Berssan S, Gómez B, Mintegi S, Da Dalt L, Blazquez D, Olaciregui I, et al. Diagnostic performance of the lab score in predicting severe and invasive bacterial infections in well-appearing young febrile infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31(12):1239-44.
- Andreola B, Berssan S, Callegaro S, Liverani A, Plebani M, Da Dalt L. Procalcitonin and C-reactive protein as diagnostic markers of severe bacterial infections in febrile infants and children in the emergency department. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26(8):672-7.
- Isaacman DJ, Burke DL. Utility of the serum C-reactive protein for detection of occult bacterial infection in children. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2002;156(9):905-9.
- Flood RG, Badik J, Aronoff SC. The utility of serum C-reactive-protein in differentiating bacterial from non bacterial pneumonia in children: a meta-analysis of 1230 children. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27(2):95-9.
- Galetto-Lacour A, Alcoba G, Posfay-Barbe KM, Cevey-Macherel M, Gehri M, Ochs MM, et al. Elevated inflammatory markers combined with positive pneumococcal urinary antigen are a good predictor of pneumococcal community-acquired pneumonia in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(11):1175-9.
- Bhuiyan MU, Blyth CC, West R, Lang J, Rahman T, Granland C, et al. Combination of Clinical Symptoms and Blood Biomarkers Can Improve Discrimination Between Bacterial or Viral Community-Acquired Pneumonia in Children. *BMC Pulm Med*. 2019;19(1):71.
- Oh YK, Joung HA, Han HS, Suk HJ, Kim MG. A three-line lateral flow assay strip for the measurement of C-reactive protein covering a broad physiological concentration range in human sera. *Biosens Bioelectron*. 2014;61:285-9.
- Cheng X, Pu X, Jun P, Zhu X, Zhu D, Chen M. Rapid and quantitative detection of C-reactive protein using quantum dots and immunochromatographic test strips. *Int J Nanomedicine*. 2014;9:5619-26.
- Müller B, White JC, Nylén ES, Snider RH, Becker KL, Habener JF. Ubiquitous expression of the calcitonin-I gene in multiple tissues in response to sepsis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(1):396-404.
- Schuetz P, Albrich W, Christ-Crain M, Chastre J, Mueller B. Procalcitonin for guidance of antibiotic therapy. *Expert Rev Ant Infect Ther*. 2010;8(5):575-87.
- Fernández A, Luaces C, Pou J. Procalcitonina en la valoración del niño con fiebre sin foco. *An Pediatr Contin*. 2004;2:97-100.
- Hatherill M, Tibby S, Sykes K, Turner C, Murdoch I. Diagnostic markers of infection: comparison of procalcitonin with C reactive protein and leucocyte count. *Arch Dis Child*. 1999;81(5):417-21.
- Massaro KS, Costa SF, Leone C, Chamone DA. Procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) as severe infection markers in febrile neutropenic adults. *BMC Infect Dis*. 2007;7:137.
- Götzinger F, Santiago-García B, Noguera-Julian A, Lanaspá M, Lancella L, Francesca I, et al., on behalf of the ptbnet COVID-19 Study Group. COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020;4(9):653-61.
- Joseph P, Godofsky E. Outpatient Antibiotic stewardship: A growing frontier combining Myxovirus resistance protein A with other biomarkers to improve antibiotic use. *Open Forum Infect Dis*. 2018;5(2):ofy024.
- Self WH, Rosen J, Sharp SC, Filbin MR, Hou PC, Parekh AD, et al. Diagnostic accuracy of Febrile Dx: A rapid test to detect immune responses to viral and bacterial upper respiratory infections. *J Clin Med*. 2017;6(10):94.
- Samburski R, Shapiro N. Evaluation of a combined MxA and CRP point-of-care immunoassay to identify viral and/or bacterial immune response in patients with acute febrile respiratory infection. *Eur Clin Respir J*. 2015;2:28245.
- Shapiro N, Self WH, Rosen J, Sharp SC, Filbin MR, Hou PC, et al. A prospective, multi-centre US clinical trial to determine accuracy of Febrile Dx point-of-care testing for acute upper respiratory infections with and without a confirmed fever. *Ann Med*. 2018;50(5):420-9.
- Toivonen L, Schuez-Havupalo L, Rulli M, Ilonen J, Pelkonen J, Melen K, et al. Blood MxA protein as a marker for respiratory virus infections in young children. *J Clin Virol*. 2015;62:8-13.
- Zav'yalov VP, Härmäläinen-Laana H, Korpela TK, Wahlroos T. Interferon-inducible Myxovirus Resistance proteins: potential biomarkers for differentiating viral from bacterial infections. *Clin Chem*. 2018;65(6):739-50.
- Engelman I, Dubos F, Lobert P, Houssin C, Degas V, Sardet Anne, et al. Diagnosis of viral infections using Myxovirus Resistance Protein A (MxA). *Pediatrics*. 2015;135(4):e985-93.
- Calvo Rey C. ¿Infección vírica o bacteriana? ¿Estamos cerca de la solución? *Evid Pediatr*. 2016;12:58.
- Gómez B, Mintegi S. Fiebre sin foco. *Pediatría Integral*. 2018;XXII:211-8.

29. Peltola H, Holmberg C. Rapidity of C Reactive Protein in detecting potential septicemia. *Pediatr Infect Dis*. 1983;2(5):374-6.
30. Fernández A, Luaces C, Valls C, Ortega J, García JJ, Mira A, et al. Procalcitonina para el diagnóstico precoz de la infección bacteriana invasiva en el lactante febril. *An Esp Pediatr*. 2001;55(4):321-28.
31. Fernández López A, Luaces Cubells C, García García JJ, Fernández Pou J. Procalcitonin in the pediatric emergency departments for the early diagnosis of invasive bacterial infection in febrile infants: results of a multicenter study and utility of rapid qualitative test for this marker. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22(10):895-903.
32. Waterfield Th, Maney JA, Hanna M, Fairley D, Shileds MD. Point-of-care testing for procalcitonin in identifying bacterial infections in Young infections: a diagnostic accuracy study. *BMC Pediatr*. 2018;18(1):387.
33. Hernández-Bou, Trenchs V, Vanegas MI, Valls AF, Luaces C. Evaluation of the bedside Quikread go CRP test in the management of febrile infant at the emergency department. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017;36(7):1205-11.
34. Gómez B, Mintegi S, Bressan S, Da Dalt L, Gervais A, Lacroix L, et al. Validation of the "Step-by-Step" Approach in the management of Young febrile infants. *Pediatrics*. 2016;138(2):e20154381.
35. Gómez B, Bressan S, Mintegi A, Da Dalt L, Blazquez D, Olaciregui I, et al. Diagnostic value of procalcitonin in well appearing Young febrile infants. *Pediatrics*. 2012;130(5):815-22.
36. Kuppermann N, Dyan O, Levine D, Vitale M, Tzimenatos L, Tunik MG, et al. Febrile Infant Working Group of the Pediatric Emergency Care Applied Research Network (PECARN). A Clinical Prediction Rule to identify infants 60 days and younger at low risk for serious bacterial infections. *JAMA Pediatr*. 2019;173(4):242-51.
37. Gómez B, Díaz H, Carro A, Benito J, Mintegi S. Performance of blood biomarkers to rule out invasive bacterial infection in febrile infants under 21 days old. *Arch Dis Child*. 2019;104(6):547-51.
38. Payda-Darian N, Kimia A, Monuteaux M, Michelson KA, Landschaft A, Maulden AB, et al. C-Reactive protein or erythrocyte sedimentation rate results reliably exclude invasive bacterial infections. *Am J Emerg Med*. 2019;37(8):1510-5.
39. Vanegas Grisales MI, Hernández-Bou S, Trenchs Sainz de la Maza V, García Esteban C, Luaces Cubells C. Utilitat d'una prova ràpida per determinar la proteïna C reactiva en el maneig del lactant amb febre sense focus a urgències. *Pediatr Catalana*. 2016;76(3):107-11.
40. Luaces C. Urgencias en Pediatría. Protocolos diagnóstico-terapéuticos Hospital Universitario Sant Joan de Déu (6a ed.). Barcelona: Ediciones Ergon, 2020 (en premsa).
41. Bustos R, Padilla O. Valor predictivo de la Procalcitonina en niños con sospecha de sepsis. *Rev Chi Pediatr*. 2015;86(5):331-6.
42. Bobillo-Pérez S, Rodríguez J, Jordan I. Is Procalcitonin useful in Pediatric Critical care patients?. *Biomarker Insights*. 2018;13:1177271918792244
43. Laham J, Breheny P, Gardner B, Bada H. Procalcitonin to predict bacterial coinfection in infants with acute bronchiolitis: a preliminary analysis. *Pediatr Emerg Care*. 2014;30(1):11-5.
44. Alexandre C, Guitart C, Balaguer M, Torrús I, Bobillo-Pérez S, Cambra FJ, et al. Use of procalcitonin and C-reactive protein in the diagnosis of bacterial infection in infants with severe bronchiolitis. *Eur J Pediatr*. 2021;180(3):833-42.
45. Ericksen R, Guthrie C, Carroll T. The use of procalcitonin for prediction of pulmonary coinfection in children with respiratory failure associated with viral bronchiolitis. *Clin Pediatr (Phila)*. 2019;58(3):288-94.
46. Leroy S, Fernández A, Roy N, Romanello C, Bouissou AG, Gurgoze MK, et al. Association of procalcitonin with acute pyelonephritis and renal scars in Pediatric UTI. *Pediatrics*. 2013;131(5):870-9.
47. Leroy S, Romanello C, Galletto-Lacour A, Bouissou F, Fernández-López A, Smolkin V, et al. Procalcitonin is a predictor for high-grade vesicoureteral reflux in children: Meta-Analysis of individual patient data. *J Pediatr*. 2011;159(4):644-51.
48. Hernández-Bou S, Trenchs V, Alarcon M, Luaces C. Afebrile very Young infants with urinary tract infection and the risk for bacteremia. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33(3):244-7.
49. Poletto E, Zanetto L, Velasco R, Da Dalt L, Bressan S. Bacterial meningitis in febrile Young infants acutely assessed for presumed urinary tract infection: a systematic review. *Eur J Pediatr*. 2019;178(10):1577-87.
50. Hernández-Bou S, Trenchs V, Cano I, Girona M, Luaces C. Neonates With Urinary Tract Infection: Is a Lumbar Puncture Always Indicated? *Pediatr Infect Dis J*. 2020;39(9):849-53.
51. García S, Echevarri J, Arana-Arri E, Sota M, Benito J, Mintegi S, Meningitis group of RISEUP-SPERG. Outpatient management of children at low risk for bacterial meningitis. *Emerg Med J*. 2018;35(6):361-6.
52. Mintegi S, García S, Martín MJ, Durán I, Arana-Arri E, Fernández CL, et al. Clinical prediction rule for distinguishing bacterial from aseptic meningitis. *Pediatrics*. 2020;146(3):e20201126.
53. Arif T, Phillips R. Updated systematic review and meta-analysis of the predictive value of serum biomarkers in the assessment and management of fever during neutropenia in children with cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2019;66(10):e27887.
54. Vyles D, Gnagi F, Bullocch B, Muenzer J, Hu C. Procalcitonin as a marker of bacteremia in patients with fever and acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Emer Care*. 2016;32(9):590-3.
55. Damman J, Arias P, Kerner J, Zhang KY, Dehghan M, Krishann G, et al. Procalcitonin as predictive marker for bacteremia in children with a central line and fever. *Hosp Pediatr*. 2019;9(6):434-9.

Acompanyament parental als nounats de les unitats neonatals i plantes de maternitat durant la pandèmia per SARS-CoV-2

Mar Albújar, Rosario Díez, Mònica Domingo, Gemma Ginovart, Anna Paltrinieri, Roser Porta, Cèsar Ruiz, pel Grup d'Estudis Neonatals de la Societat Catalana de Pediatria

Grup d'Estudis Neonatals (GEN) de la Societat Catalana de Pediatria

RESUM

Fonament. Des de l'inici de la pandèmia per SARS-CoV-2, la majoria d'unitats neonatals d'arreu del món han aplicat protocols de restricció de la presència de mares i pares, amb l'objectiu de protegir el personal sanitari i els nounats.

Objectiu. Avaluar els efectes col·laterals derivats de la poca presència de mares i pares al costat dels seus nadons a les unitats neonatals, i els relacionats amb les restriccions a les plantes de maternitat.

Mètode. Revisió de la literatura. S'ha consultat Pubmed i Google Scholar utilitzant com a paraules clau 'SARS-CoV-2' i 'covid-19' combinades amb 'neonatal', 'NICU' i 'parents', 'family centered care' i 'neurodevelopmental care'. S'han consultat dominis en què es recullen resums actualitzats de l'evidència científica disponible sobre la pandèmia per SARS-CoV-2: www.dontforgetthebubbles.com i el web de la Societat Espanyola de Neonatologia (www.seneo.es). La veu de les famílies s'ha cercat mitjançant les pàgines de les associacions que els representen i a les xarxes socials.

Resultats. El model de cures centrades en el desenvolupament i la família, que ha demostrat efectes positius sobre la salut dels nadons ingressats i el neurodesenvolupament dels prematurs, es veu amenaçat si es limita la presència parental. La restricció també ha demostrat tenir efectes adversos sobre la lactància materna i la salut psicològica dels pares i mares. Les dades disponibles fins ara posen de manifest un comportament benigne de la infecció covid-19 en nadons.

Conclusions. En un moment crucial per a la implantació del model de cures centrades en el desenvolupament a les unitats neonatals catalanes, i amb les dades disponibles, és imprescindible redissenyar les polítiques d'acompanyament parental als nadons ingressats.

Paraules clau: SARS-CoV-2. Cures centrades en el desenvolupament i família. Unitat neonatal. Maternitat.

ACOMPANIAMIENTO PARENTAL A RECIÉN NACIDOS EN LAS UNIDADES NEONATALES Y PLANTAS DE MATERNIDAD EN RELACIÓN A LA PANDEMIA POR SARS-CoV-2

Fundamento. Desde el inicio de la pandemia por SARS-CoV-2, la mayoría de unidades neonatales de todo el mundo han aplicado protocolos de restricción de la presencia parental, con el objetivo de proteger al personal sanitario y a los propios recién nacidos.

Objetivo. Evaluar los efectos colaterales derivados de la menor presencia de los padres junto a sus bebés en las unidades neonatales, y los relacionados con las restricciones en las plantas de maternidad.

Método. Revisión de la literatura. Se ha realizado búsqueda en Pubmed i Google Scholar utilizando como palabras clave 'SARS-CoV-2' y 'covid-19' en combinación con 'neonatal', 'NICU' y 'parents', 'family centered care' y 'neurodevelopmental care'. Se han consultado dominios donde se recogen resúmenes actualizados de la evidencia científica disponible sobre la pandemia por SARS-CoV-2: www.dontforgetthebubbles.com y la web de la Sociedad Española de Neonatología (www.seneo.es). La opinión de las familias se ha buscado en las páginas web de las asociaciones que las representan y en las redes sociales.

Resultados. El modelo de cuidados centrados en el desarrollo y la familia, que ha demostrado efectos positivos sobre la salud de los recién nacidos ingresados y el neurodesarrollo de los prematuros, se ve amenazado si se limita la presencia parental. La restricción también ha demostrado tener efectos adversos sobre la lactancia materna y la salud psicológica de los progenitores. Los datos disponibles hasta ahora ponen de manifiesto un comportamiento benigno de la infección por covid-19 en recién nacidos.

Conclusiones. En un momento crucial para la implantación del modelo de cuidados centrados en el desarrollo en las unidades neonatales catalanas, y con los datos disponibles, es imprescindible rediseñar las políticas de acompañamiento de los padres a sus hijos recién nacidos ingresados.

Palabras clave: SARS-CoV-2. Cuidados centrados en el desarrollo y familia. Unidad neonatal. Maternidad.

POICIES ON PARENTAL ACCESS RESTRICTION IN NEONATAL UNITS AND MATERNITY WARDS DURING THE SARS-CoV-2 PANDEMIC

Background. Since the beginning of the SARS-CoV-2 pandemic, most neonatal units around the world have restricted parents' access, aiming to protect the staff and the babies against the infection.

Objective. To evaluate the side effects of the limitation of parents presence with their babies in neonatal units and those related to restrictions on maternity wards access.

Method. Literature review. A search using 'SARS-CoV-2' and 'COVID-19' as keywords combined to 'neonatal', 'NICU', 'parents', 'family centered care' and 'neurodevelopmental care'. Consultation of websites containing updated and summarized scientific literature about the pandemic and its consequences in newborns has also been performed: www.dontforgetthebubbles.com and www.seneo.es. The voice of the families has been mainly obtained through the websites of their associations and the social networks.

Correspondència: Roser Porta
C/ Rosselló, 160, 3r 2a. 08036 Barcelona
roserporta1966@gmail.com

Treball rebut: 26.01.2021
Treball acceptat: 26.04.2021

Albújar M, Díez R, Domingo M, Ginovart G, Paltrinieri A, Porta R, Ruiz C, pel Grup d'Estudis Neonatals de la Societat Catalana de Pediatria. Acompanyament parental als nounats de les unitats neonatals i plantes de maternitat durant la pandèmia per SARS-CoV-2. *Pediatr Catalana*. 2021;81(2):102-7.

Results. The family-centered care model has shown positive effects on the health of sick newborns and on premature infants' neurodevelopment. This model of care is under threat if parental access is limited. It has been shown that these restrictions have also adverse effects on breastfeeding and on caregivers' psychological wellbeing. Data from different neonatal series report a benign course of COVID-19 infection in neonates and preterm babies.

Conclusions. At a crucial moment for the implementation of the developmental centered care model in Catalan neonatal units, and with the available data, it is essential to redesign the policies regarding parents who accompany their babies admitted to the units.

Keywords: SARS-CoV-2. Family centered developmental care. Neonatal unit. Maternity ward.

Unitat neonatal

Introducció

El març del 2020, la irrupció de la pandèmia per SARS-CoV-2 va motivar la restricció de les visites de familiars als malalts hospitalitzats, amb l'objectiu de disminuir el risc de contagis intrahospitalaris, tant de pacients com de personal sanitari. La majoria de les unitats neonatals (UN) del nostre país encara estan dissenyades en forma d'una sala única on diversos pacients comparteixen espai. Els equips neonatals, de manera unànime i seguint les directrius pròpies de cada centre, sense dades epidemiològiques ni base científica i basant-nos en el desconeixement, la por i la prudència, vam aplicar mesures d'intensitat diversa de restricció d'entrada de progenitors i familiars.

Justificació del document

Durant les darreres dues dècades s'ha viscut un canvi de paradigma en el model de cures dels prematurs i nounats malalts. Les UN del nostre entorn hem implantat el model de cures centrades en el desenvolupament i la família (CCDF) en què mares i pares ja no són visitants, sinó cuidadors principals¹⁻³.

Les mesures restrictives han generat malestar i desconcert en les famílies i preocupació dels professionals pels efectes col·laterals no ponderats inicialment. També és rellevant l'estrès moral que comporta veure com s'han ensorrat en poc temps moltes fites i s'han posat en perill els canvis de cultura assolits després d'anys d'aprenentatge.

Un any després de l'inici de la pandèmia, amb diversos estudis epidemiològics al nostre abast sobre el comportament de la infecció per SARS-CoV-2 en nadons, la disponibilitat més alta de tests diagnòstics i la dotació de material de protecció suficient, s'imposa un replantejament de les mesures que limiten l'entrada de mares i pares a les UN. Nombroses institucions científiques, grups professionals⁴⁻⁷ i grups de progenitors⁸⁻⁹ han fet sentir la seva veu en publicacions mèdiques i en mitjans.

Com a Grup d'Estudis Neonatals, tenim el deure de reflexionar i elaborar recomanacions.

Efectes adversos de la restricció de la presència parental a les unitats neonatals

Les CCDF s'han incorporat a les UN basant-se en l'ètica i l'evidència científica que la presència de la família promou un neurodesenvolupament millor del nadó i aconsegueix uns resultats més bons en salut a curt i llarg termini¹⁰.

La restricció de la presència de pares i mares a les UN va en detriment de:

- La construcció del vincle físic, emocional i afectiu entre el nadó i la seva família, i dificulta l'adquisició de les competències parentals, ja que no els permet ser els cuidadors principals dels seus fills^{1-4, 7, 11}.
- Els estímuls positius que els progenitors proporcionen als seus fills (pell a pell, contenció, veu, olor, tacte...), que actuen com a efecte protector sobre l'estrès i el dolor inherents a l'ingrés i que milloren el neurodesenvolupament^{3-4, 12-13}.
- L'alletament matern: aliment específic d'espècie, que s'associa a una disminució de les infeccions, de l'enterocolitis necrosant i d'altres patologies pròpies de la prematuritat, com la retinopatia del prematur i, a més, facilita l'adquisició del rol de mare^{4, 14-17}.
- La comunicació entre progenitors i professionals i la participació de la família en la presa de decisions¹⁸⁻¹⁹.
- El rol protector que tenen els progenitors envers esdeveniments adversos, atès que estan plenament implicats en la seguretat del seu fill²⁰.
- La durada de l'ingrés hospitalari. La restricció de la presència parental a les UN allarga el temps d'estada hospitalària i, per tant, encareix el cost i els riscos de l'hospitalització^{3, 7, 21-22}.

Comportament de la infecció per SARS-CoV-2 en nadons

Diversos estudis²³⁻²⁵ confirmen que en la població neonatal el comportament de la infecció és habitualment benigne. Les dades publicades procedents del registre nacional de la Societat Espanyola de Neonatologia (seNeo)²⁶ sobre infecció postnatal demostren que els nadons infectats a la comunitat o a la UN van ser pocs, i en general van presentar manifestacions clíniques lleus, de tipus respiratori o gastrointestinal i febre. Els casos de més gravetat es van donar en dos prematurs que van presentar pneumònia i en un nadó amb bronquiolitis per coinfecció amb rinovirus. Tots els casos van presentar una bona evolució. En els nadons amb infecció nosocomial, el personal sanitari va ser el vehicle d'infecció en el 42,9% dels casos.

Quan les mesures estrictes de protecció i higiene són respectades, la taxa de transmissió horitzontal del SARS-CoV-2 de mares positives és molt baixa (1-2%). I en els positius, la malaltia esdevé clínicament evident en la meitat dels pacients.

Punt de vista dels progenitors i estrès moral dels professionals

Els pares i les mares han viscut les noves mesures adoptades a les UN des de l'inici de la pandèmia amb resignació, frustració i augment de l'angoixa que ja comporta la seva situació vital.

Han deixat sentir la seva veu a nivell nacional²⁷⁻²⁸ i internacional^{8-9, 29}, reivindicant la importància del vincle (percebut com a insuficient en molts casos), de l'al·letament matern i de la participació en les cures, que s'han vist dificultats per les mesures restrictives, i defensant el dret dels seus fills a estar acompanyats i el seu dret com a progenitors a acompanyar-los durant tot l'ingrés³⁰⁻³¹.

Entre el col·lectiu de professionals sanitaris s'ha generat una situació d'estrès moral motivada pel sentiment d'estar disminuint la qualitat assistencial d'excel·lència que comporten les CCDF per mantenir un «risc zero utòpic» i per la por que les fites assolides durant els últims anys triguin massa a recuperar-se o no s'arribin a recuperar mai del tot^{4-7, 32}.

Sala de parts i allotjament conjunt en plantes de maternitat

Introducció

Desenvolupar una guia per a les mares embarassades i els seus nadons a l'inici de la pandèmia per SARS-CoV-2 va ser particularment problemàtic atès que se'n sabia poc més enllà d'això: el virus era molt contagiós i hi havia formes molt greus de la infecció amb mortalitat elevada. La consideració de les embarassades i els seus fills acabats de néixer com a grups de risc especial va fer que es proposessin mesures d'aïllament molt estrictes entre mare i fill, que arribaven a aconsellar la separació en els casos de covid-19, fins i tot en dones oligosintomàtiques i asintomàtiques³³⁻³⁴. A mesura que hem tingut coneixement científic de com afecta aquest virus les gestants i els nadons (formes clíniques lleus en absència de factors de risc), les organitzacions científiques han fet recomanacions a favor de mantenir el vincle entre mare i nadó, i han aconsellat fer pell amb pell i iniciar lactància materna a la sala de parts, així com mantenir l'allotjament conjunt durant l'estada hospitalària³⁵⁻³⁷.

És important que els equips assistencials d'obstetrícia i neonatologia, de forma coordinada, proporcionin aquesta informació als progenitors, explicant els riscos

coneguts sobre la possibilitat de transmissió postpart en cas de mares amb covid-19 i les mesures per evitar-ho, respectant les seves decisions.

Model de part i postpart respectat propugnat pel Departament de Salut

A principis de l'any 2019 es va publicar l'actualització del *Protocol d'atenció i acompanyament al naixement* basat en una atenció respectuosa a la maternitat³⁸, dins d'un model de relació assistencial deliberatiu, donant suport a les dones perquè prenguin les decisions després de ser correctament informades. En aquest document es reivindica la funció de l'altre progenitor, donant importància a la presència d'una persona acompanyant participant en el treball del part al costat de la dona, en el part i en l'atenció al nadó al néixer, i durant tota l'estada a la planta de maternitat, ja que en la vivència compartida s'inicia una corresponsabilització que permet comprendre millor aquest moment vital. Al cap de pocs mesos de l'inici de la pandèmia, el Departament de Salut va publicar la *Guia d'actuació enfront de casos d'infecció pel nou coronavirus SARS-CoV-2 en dones embarassades i nadons*³⁶, que ha tingut diverses actualitzacions, l'última l'octubre del 2020, basada en les noves aportacions científiques que han anat sortint. En aquesta guia, el principi d'actuació que es proposa és el model basat en una atenció respectuosa a la maternitat mantenint les mesures de protecció necessàries. La dona pot estar acompanyada per la persona que ella decideixi sempre que se segueixin totes les mesures de protecció establertes. Dona l'opció que en el cas que la persona acompanyant tingui símptomes compatibles amb infecció per SARS-CoV-2 o sigui un cas confirmat no se substitueixi si les condicions permeten l'acompanyament amb les mesures de protecció corresponents. En cas de nadons asintomàtics, recomana l'allotjament conjunt de mare i nadó mantenint les mesures de protecció i control de la infecció. I en les situacions en què l'estat clínic de la mare no permeti fer-ho, recomanen que el nadó es mantingui a la planta de maternitat amb la presència d'un cuidador o cuidadora principal sa.

Recomanacions de la Societat Espanyola de Neonatologia (seNeo) sobre l'allotjament conjunt

Des de l'inici de la pandèmia, la seNeo ha estat proactiva en publicar i versionar les recomanacions per al maneig del nou-nat en relació amb la infecció per SARS-CoV-2³⁵ mitjançant un document basat en la bibliografia que anava sortint. I també creant una base de dades estatal en què les diferents unitats neonatals han anat recollint variables sobre la gestant amb SARS-CoV-2 i el seu nadó. La darrera versió publicada en el protocol del Ministeri de Sanitat, el juny del 2020, manté la recomanació d'afavorir l'allotjament conjunt mare-nadó a la planta de maternitat, si l'estat clínic de

la mare i del nadó ho permet, amb les mesures de protecció establertes, junt amb un acompanyant escollit per la mare.

Dades sobre la seguretat de l'allotjament conjunt

Fins on sabem respecte de la transmissió postnatal de mare a fill del SARS-CoV-2, no hi ha evidència que doni suport a la hipòtesi que l'allotjament conjunt i la lactància materna siguin factors de risc per a la transmissió postnatal del SARS-CoV-2 de mares infectades als seus nadons.

Les organitzacions científiques han fomentat l'allotjament conjunt i la lactància materna en mares infectades amb SARS-CoV-2, sempre que s'utilitzin les precaucions adequades per prevenir-ne la transmissió a través de les secrecions respiratòries, si l'estat clínic de la mare ho permet.

Els últims mesos s'han publicat estudis que avaluen la seguretat de la pràctica de l'allotjament conjunt de nadons a terme o pretermes tardans i les seves mares infectades amb el SARS-CoV-2 asimptomàtiques o amb símptomes lleus-moderats^{25, 39-43}. La conclusió d'aquests treballs ha estat que la transmissió maternoinfantil del SARS-CoV-2 durant l'allotjament conjunt sembla improbable, i no tenen un risc més alt en comparació amb els nadons que estan separats si se segueixen les mesures de prevenció adequades. En aquests estudis, l'educació i l'aplicació constant i rigorosa de les recomanacions durant l'ingrés van ser fonamentals. Cal tenir en compte que aquests nadons marxaran d'alta, fins i tot precoç, amb els seus progenitors com a cuidadors en la majoria de casos.

Les guies internacionals han fet la recomanació a favor de mantenir la lactància materna. Tot i que s'ha informat de mostres de llet materna positives per SARS-CoV-2 mitjançant RT-PCR, no està clar el risc de transmissió per aquesta via. Les mostres que són positives no contenen necessàriament virus viables i transmissibles⁴⁴⁻⁴⁶. En el context de la infecció materna per covid-19, el nadó pot rebre protecció passiva d'anticossos contra el virus. En mares amb afectació clínica moderada-greu una alternativa segura seria extreure la llet materna i que un cuidador se l'administrés amb ampolla.

Respecte de la seguretat dels medicaments antivirals, disposem d'informació sobre la transferència de medicaments materns a la llet materna. Pel que fa al remdesivir, és poc probable que els nadons absorbeixin quantitats clínicament importants del fàrmac de la llet materna. No s'han notificat reaccions adverses greus a medicaments en nadons que van rebre tractament amb remdesivir intravenós pel virus de l'Ebola.

Recomanacions del GEN

Les recomanacions següents han estat elaborades i consensuades entre tots els autors del document, sobre la base de l'evidència científica disponible en l'actualitat, de les experiències viscudes i compartides per professionals de la neonatologia arreu del món i incorporant el punt de vista de les famílies. S'ha pretès també un enfocament des del punt de vista de la bioètica.

- Les mesures de contingència per a la prevenció de la infecció per SARS-CoV-2 en nadons durant i després del part han de ser elaborades i revisades d'acord amb l'evidència científica disponible.
- Cal prioritzar l'acompanyament de la mare i el contacte pell amb pell en el postpart immediat, tant en parts vaginals com en cesàries.
- S'ha de promoure l'allotjament conjunt a les plantes de maternitat si la mare és asimptomàtica o no presenta símptomes greus.
- S'ha de promoure l'al·letament matern, i iniciar-lo durant la primera hora de vida sempre que l'estat de la mare i el nadó ho permetin, amb les mesures d'higiene recomanades.
- Les exploracions i els controls rutinaris es faran dins l'habitació d'allotjament conjunt.
- Els progenitors de nadons ingressats a la UN, com a cuidadors principals, i les associacions que els representen, haurien de poder prendre part en les decisions sobre mesures de contingència.
- Cal posar a l'abast de tot el personal i acompanyants els equips de protecció individual i les mesures d'higiene adequades.
- S'ha de prioritzar l'entrada de tots dos progenitors a la UN.
- S'ha de promoure l'allotjament conjunt, sempre que l'estructura hospitalària ho permeti (per exemple, en plantes de pediatria), de famílies i nadons ingressats a la UN que estiguin en bones condicions i no necessitin supervisió continuada. A banda dels beneficis psicosocials, aquesta mesura permet disposar de més espai dins la UN i més facilitats per mantenir les distàncies de seguretat.
- Cal fer tests diagnòstics (PCR) periòdics als progenitors de nadons de llarga estada.
- Cal fer tests diagnòstics (PCR) periòdics al personal sanitari amb cura de nadons.
- En cas de mare o pare amb PCR positiva però asimptomàtic o amb història d'infecció passada, cal fer sempre serologies per SARS-CoV-2. La positivitat de la IgG exclou el risc de contagi i evita separacions innecessàries en cas que el nadó hagi d'ingressar a la UN.

- En casos en què la sobreocupació de la UN impliqui la prudent limitació del nombre de progenitors a l'espai físic comú, s'haurien d'establir criteris flexibles per tal de minimitzar la durada de la limitació.
- En casos en què, per gravetat o per contagiositat, els progenitors no puguin estar amb al seu fill:
 - Cal animar-los a buscar un familiar o persona de confiança que no hagi tingut contacte de risc amb ells, amb PCR negativa, que pugui acompanyar el nadó.
 - Cal establir circuits per afavorir el vincle, de mutu acord i preservant la confidencialitat: imatges, vídeos, comunicació amb l'equip assistencial, al menys un cop per torn.
 - Cal involucrar els progenitors en decisions sobre cures bàsiques: per exemple, escollir la roba de vestir.
- S'han d'oferir recursos de suport psicològic a mares i pares, sobretot als que siguin positius o malalts que no puguin acompanyar el bebè: servei de psicologia, associacions de famílies, etc.
- En casos excepcionals de situació crítica del nadó, cal valorar permetre l'entrada puntual dels progenitors positius amb l'equip de protecció. Això seria especialment rellevant en situacions de final de vida del nadó. Si la infraestructura de la UN ho permet, s'ha de proporcionar a la família un espai d'aïllament i intimitat, i preveure l'entrada d'altres familiars per acompanyar el nadó.
- Cal intensificar les mesures higièniques preventives als espais d'ús comú (sales de pares, lactari).
- S'ha de considerar com a població prioritària per rebre la vacuna enfront el SARS-CoV-2 els pares de prematurs nascuts abans de les 32 setmanes i/o amb un pes inferior a 1.500 g. En aquests nadons, la durada de l'ingrés és igual o superior a tres setmanes, i són nadons considerats de risc per infeccions respiratòries. La immunització dels seus cuidadors principals enfront la covid-19 és una mesura protectora enfront infeccions i disminueix el risc de restricció de l'acompanyament a l'UCI. L'al·letament matern no contraindica la vacunació en personal d'alta exposició o que tingui un alt risc de complicacions per la covid-19⁴⁷. Els progenitors de nadons ingressats de llarga estada, com a cuidadors principals de pacients vulnerables, entrarien en aquesta categoria.

Aquestes recomanacions estarien subjectes a canvis en funció de l'aparició de noves evidències o de situacions epidemiològiques particulars (com pot ser, per exemple, l'aparició d'un brot de covid-19 entre el personal sanitari d'una UN).

Agraïment

A Laura Castells i Marcos Linés, coordinadors del Grup d'Estudis Neonatals, per la seva tasca de revisió, i a Josep Perapoch per inspirar l'elaboració del document.

Bibliografia

1. Westrup B. Newborn Individualized Developmental Care and Assessment Program (NIDCAP) - family-centered developmentally supportive care. *Early Hum Dev.* 2007;83(7):443-9.
2. Roué JM, Kuhn P, Lopez Maestro M, Maastrup RA, Mitancher D, Westrup B, et al. Eight principles for patient-centred and family-centred care for newborns in the neonatal intensive care unit. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2017;102(4):F364-F368.
3. Griffiths N, Spence K, Loughran-Fowlds A, Westrup B. Individualised developmental care for babies and parents in the NICU: Evidence-based best practice guideline recommendations. *Early Hum Dev.* 2019;139:104840.
4. Montes MT, Herranz-Rubia N on behalf of the NeNe Nursing Group. Neonatal Nursing in the COVID-19 pandemic: can we improve the future?. *J Neonatal Nurs.* 2020;26(5):247-51.
5. Breindhal M, Zachariassen G, Christensen PS, Henriksen TB. Dilemmas and priorities in the neonatal intensive care unit during the COVID-19 pandemic. *Dan Med J.* 2020;67(4):A205121.
6. Serra-Moranta AM, Sayol-Torres L, Torner-Simó N, Bermúdez Serrano S, Céspedes Domínguez MC. Reflexions d'un equip de residents durant la rotació a Neonatologia, planta de puerperi, en època de covid-19. *Carta al director. Pediatr Catalana.* 2020;80(2):85-6.
7. Boronat N, Escartí A, Vento M. We want our families in the NICU! *Pediatr Res.* 2020;88(3):354-5.
8. Sears, F. We lost our daughter to NEC during the COVID-19 crisis. Accessible a la xarxa [data de consulta: 24-2-2021]. Disponible a: <https://necociety.org/2020/05/05/>.
9. Zero separation. Together for better care! Keep preterm and sick babies close to their parents Accessible a la xarxa [data de consulta: 24-2-2021]. Disponible a: <https://www.glance-network.org/campaign>.
10. Arnaez J, Montes MT, Herranz-Rubia N, García-Alix A. The impact of the Current SARS-CoV-2 Pandemic on Neonatal Care. *Front Pediatr.* 2020;8:247.
11. Welch MG, Firestein MR, Austin J, Hane AA, Stark RI, Hofer MA, et al. Family nurture intervention in the neonatal intensive care unit improves social-relatedness, attention and neurodevelopment of preterm infants at 18 months in a randomized controlled trial. *J Chil Psychol Psychiatry.* 2015;56(11):1202-11.
12. Anderzen-Carlsson A, Lamy ZC, Tingvall M, Eriksson M. Parental experiences of providing skin-to-skin care to their newborn infant—part 2: a qualitative meta-synthesis. *Int J Qual Stud Health Well-being.* 2014;9:24907.
13. Baley J, Committee on Fetus and Newborn. Skin-to-Skin Care for Term and Preterm Infants in the Neonatal ICU. *Pediatrics.* 2015;136(3):596-599.
14. Patel AL, Kim JH. Human milk and necrotizing enterocolitis. *Semin Pediatr Surg.* 2018;27(1):34-8.
15. Manzoni P, Stolfi I, Pedicino R, Vagnarelli F, Mosca F, Pugni L, et al. Human milk feeding prevents retinopathy of prematurity (ROP) in preterm VLBW neonates. *Early Hum Dev.* 2013;89Suppl1:S64-S68.
16. Ginovart G, Gich I, Verd S. Human milk feeding protects very low-birth-weight infants from retinopathy of prematurity: a pre-post cohort analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(23):3790-5.
17. Miller J, Tonkin E, Damarell RA, McPhee AJ, Suganuma M, Middleton PF, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Human Milk Feeding and Morbidity in Very Low Birth Weight Infants. *Nutrients.* 2018;10(6):707.
18. Craig J W, Glick C, Phillips R, Hall S L, Smith J, Browne J. Recommendations for involving the family in developmental care of the NICU baby. *J Perinatol.* 2015;35Suppl1:S5-8.
19. O'Brien K, Robson K, Bracht M, Cruz M, Lui K, FiCare, Study Group and FiCare Parent Advisory Board. Effectiveness of Family Integrated Care in neonatal intensive care units on infant and parent outcomes: a multicentre, multinational, cluster-randomised controlled trial. *Lancet Child Adolesc Health.* 2018;2(4):245-54.
20. Valls i Soler A, López de Heredia I, Fernández Colomer B. Estado de la Seguridad del paciente neonatal (2015). Accessible a la xarxa [data de consulta: 24-2-2021]. Disponible a: <https://www.seguridaddelpaciente.es/es/proyectos/financiacion-estudios/practica-clinica/estado-de-la-seguridad-del-paciente-neonatal/>.
21. Mosqueda R, Castilla Y, Perapoch J, De la Cruz J, López-Maestro M, Pallás C. Staff perceptions on Newborn Individualized Developmental Care and Assessment Program (NIDCAP) during its implementation in Two Spanish neonatal unit. *Early Hum Dev.* 2013;89(1):27-33.
22. Peters KL, Rosychuk RJ, Hendson L, Coté JJ, McPherson C, Tyebkhan JM. Improvement of short- and long-term outcomes for very low birth weight infants: Edmonton NIDCAP trial. *Pediatrics.* 2009;124(4):1009-20.

23. Flaherman VJ, Afshar Y, Boscardin J, Keller RL, Mardy A, Pahl MK, et al. Infant Outcomes Following Maternal Infection with SARS-CoV-2: First Report from the PRIORITY Study. *Clin Infect Dis*. Doi:10.1093/cid/ciaa1411. Epub 2020 Sep 8.
24. Trevisanuto D, Cavallin F, Cavicchiolo ME, Borellini M, Calgaro S, Baraldi E. Coronavirus infection in neonates: a systematic review. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 2021;106(3):330-5. Epub 2020 Sep 17.
25. Gale C, Quigley MA, Placzek A, Knight M, Ladhani S, Draper ES, et al. Characteristics and outcomes of neonatal SARS-CoV-2 infection in the UK: a prospective national cohort study using active surveillance. *Lancet Child Adolesc Health*. 2021;5(2):113-121.
26. Fernández Colomer B, Sánchez-Luna M, De Alba Romero C, Alarcón A, Baña Souto A, Camba Longueira F, et al. Neonatal infection due to SARS-CoV-2: an epidemiological study in Spain. *Front Pediatr*. 2020;8:580584.
27. Farga B. Des de Som prematurs demanem que es flexibilitzin les restriccions. Accessible a la xarxa [data de consulta: 24-2-2021]. Disponible a: <https://www.instagram.com/tv/C13bqGfKf3/?igshid=rc09lrcfj144>.
28. Taula rodona: Prematuritat en temps de COVID. Accessible a la xarxa [data de consulta: 24-2-2021]. Disponible a: https://www.facebook.com/watch/live/?v=682655079317684&ref=watch_permalink.
29. Muniraman H, Ali M, Cawley P, Hillier J, Heathcote A, Ponnusamy V, et al. Parental perceptions of the impact of neonatal unit visitation policies during COVID-19 pandemic. *BMJ Paediatrics Open* 2020;4:e000899.
30. Carta Europea dels Drets dels Nens i les Nenes Hospitalitzats. Resolució A2-25/86, 13 de maig del 1986. Parlament Europeu. Accessible a la xarxa [data de consulta: 24-2-2021]. Disponible a: http://webs01.santpau.es/collage/images/potter/tempFiles/potterTmpFile_uuid_227220/Carta%2Beuropea%2Bde%2Blos%2Bni%25C3%25B1os%2Bhospitalizados.pdf
31. Convenció sobre els drets del nen adoptada per l'Assemblea General de les Nacions Unides (20 de novembre de 1989). Accessible a la xarxa [data de consulta: 24-2-2021]. Disponible a: http://www.fasi.cat/impli-cat/documents/convencio_drets_infancia.pdf.
32. Prentice TM, Gillam L, Davis PG, Janvier A. Always a burden? Healthcare providers' perspectives on moral distress. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* Ed. 2018;103(5):F441-F445.
33. Sulaski A. AAP issues guidance on infants born to mothers with suspected or confirmed COVID-19. Accessible a la xarxa [data de consulta: 24-2-2021]. Disponible a: <https://www.globalchildrensurgery.org/wp-content/uploads/2020/04/74-AAP-infants-born-to-mothers-with-COVID.pdf>.
34. Wang L, Shi Y, Xiao T, Fu J, Feng X, Mu D, et al. Chinese expert consensus on the perinatal and neonatal management for the prevention and control of the 2019 novel coronavirus infection (First edition). *Ann Transl Med*. 2020;8(3):47.
35. Recomendaciones para el manejo del recién nacido en relación con la infección por SARS-CoV-2. Sociedad Española de Neonatología. Accessible a la xarxa [data de consulta: 24-2-2021]. Disponible a: <http://www.seneo.es/index.php/recomendaciones-covid-19-seneo>.
36. Falguera G, González E, Espart L, Coll E, Martínez C, Escuriel R, et al. Guia d'actuació enfront de casos d'infecció pel nou coronavirus SARS-CoV-2 en dones embarassades i nadons. Barcelona: Subdirecció General de Vigilància i Resposta a Emergències de Salut Pública; 2020. Accessible a la xarxa [data de consulta: 24-2-2021]. Disponible a: <https://scientiasalut.gencat.cat/handle/11351/4786>.
37. Manejo de la mujer embarazada y el recién nacido con COVID-19. Versión 17 junio de 2020. Ministerio de Sanidad. Accessible a la xarxa [data de consulta: 24-2-2021]. Disponible a: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Documento_manejo_embarazo_recien_nacido.pdf.
38. Protocol d'atenció i acompanyament al naixement (2a ed., gener de 2020). Departament de Salut. Generalitat de Catalunya. Accessible a la xarxa [data de consulta: 24-2-2021]. Disponible a: https://salutpublica.gencat.cat/web/contenut/minisite/aspcat/promocio_salut/embaras_part_puerperi/protocol-part-i-puterperi/protocol_part_i_puerperi.pdf.
39. Kaufman DA, Puopolo KM. Infants Born to Mothers With COVID-19-Making Room for Rooming-in. *JAMA Pediatr*. 2021;175(3):240-2
40. Blumberg DA, Underwood MA, Hedriana HL, Lakshminrusimha S. Vertical Transmission of SARS-CoV-2: What is the Optimal Definition?. *Am J Perinatol*. 2020;37(8):769-72.
41. Walker KF, O'Donoghue K, Grace N, Dorling J, Comeau JL, Li W, et al. Maternal transmission of SARS-CoV-2 to the neonate, and possible routes for such transmission: a systematic review and critical analysis. *BJOG*. 2020;(11):1324-36.
42. Cojocar L, Crimmins S, Sundararajan S, Goetzinger K, Elsamadicy E, Lankford A, et al. An initiative to evaluate the safety of maternal bonding in patients with SARS-CoV-2 infection. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020;1-7. Epub 2020 Sep 20.
43. Marín Gabriel MA, Reyne Vergeli M, Caserio Carbonero S, Sole L, Carrizosa Molina T, Rivero Calle I, et al. Neo-COVID-19 Research Group. Maternal, Perinatal and Neonatal Outcomes With COVID-19: A Multi-center Study of 242 Pregnancies and Their 248 Infant Newborns During Their First Month of Life. *Pediatr Infect Dis J*. 2020;39(12):e393-e397.
44. Groß R, Conzelmann C, Müller JA, Stenger S, Steinhart K, Kirchhoff F, et al. Detection of SARS-CoV-2 in human breastmilk. *Lancet*. 2020;395(10239):1757-8. Erratum in: *Lancet*. 2020;396(10253):758.
45. Chambers C, Krogstad P, Bertrand K, Contreras D, Tobin NH, Bode L, et al. Evaluation for SARS-CoV-2 in Breast Milk From 18 Infected Women. *JAMA*. 2020;324(13):1347-8.
46. OMS. Lactancia materna y COVID-19. Breve científico. 23 de junio de 2020. Accessible a la xarxa [data de consulta: 25-06-20]. Disponible a: <https://www.who.int/publications/i/item/10665332639>.
47. Recomanacions de vacunació contra la COVID-19. Informació per professionals de la salut (3a actualització 5 gener 2021). Departament de Salut, Generalitat de Catalunya. Accessible a la xarxa [data de consulta: 24-2-21]. Disponible a: <https://salut.sindicat.net/media/salut/uploads/2021/01/05/recomanacions-vacunacio-covid-19.pdf>.

Fonaments bàsics de les vacunes contra la covid-19

Almudena Sánchez-Vázquez, Abel Martínez-Mejías, Lucía López-Granados, Pepe Serrano-Marchuet, Cinta Valldepérez-Baiges, pel Grup de Treball de Vacunes de la Societat Catalana de Pediatria

Grup de Treball de Vacunes de la Societat Catalana de Pediatria

RESUM

A començaments de l'any 2020 s'estén arreu del món una pandèmia provocada pel SARS-CoV-2, un virus respiratori emergent procedent de la Xina i causant de la malaltia coneguda com a covid-19. D'aleshores ençà, l'obtenció d'una vacuna ha esdevingut una cursa contrarellotge arreu del món. Equips d'investigació d'universitats i farmacèutiques assagen vacunes basades en diferents tecnologies, algunes ja utilitzades històricament i altres de nova generació. Actualment n'hi ha centenars en diferents fases d'investigació. Això, juntament amb el gran impacte que genera la malaltia a la societat, fa que estiguem sotmesos a una allau constant d'informació sobre les vacunes contra la covid-19. Aquest treball de revisió pretén aclarir alguns conceptes que ens permetin ser crítics amb la informació rebuda i, al mateix temps, aclarir termes i generalitats sobre els diferents tipus de vacunes, la seva regularització, producció i efectes secundaris.

Paraules clau: Pandèmia. Vacunes. Covid-19. SARS-CoV-2.

FUNDAMENTOS BÁSICOS DE LAS VACUNAS CONTRA LA COVID-19

A comienzos de 2020 se extiende por el mundo una pandemia provocada por el virus SARS-CoV-2, un virus respiratorio emergente procedente de China y causante de la enfermedad conocida como covid-19. A partir de entonces, la obtención de una vacuna se ha convertido en una carrera contrarreloj alrededor del mundo. Equipos de investigación de universidades y farmacéuticas ensayan vacunas basadas en diferentes tecnologías, algunas ya utilizadas históricamente y otras de nueva generación. Actualmente hay centenares en diferentes fases de investigación. Esto, junto con el gran impacto que genera la enfermedad en la sociedad, hace que estemos sometidos a un alud constante de información sobre las vacunas contra la covid-19. Este trabajo de revisión pretende aclarar algunos conceptos que nos permitan una lectura crítica de la información y aclarar simultáneamente términos y generalidades sobre los diferentes tipos de vacunas, su regularización, producción y efectos secundarios.

Palabras clave: Pandemia. Vacunas. Covid-19. SARS-CoV-2.

BASICS OF COVID-19 VACCINES

Early in 2020, a pandemic caused by a new respiratory virus named SARS-CoV-2 -causing the COVID-19 disease- extended around the world from China. From that moment on a global race for the vaccine commenced at universities and the pharmaceutical industry using different methods and technologies, including both traditional and new generation strategies. Nowadays, hundreds of them are under different phases of development. This, along with the strong social impact of the disease, floods social media with information about the progresses of the different working groups. This paper sheds light on concepts that allow one to scrutinize such information critically and clarify terms and generalities about different vaccines, their regularization, production and side effects.

Keywords: Pandemic. Vaccines. COVID-19. SARS-CoV-2.

Introducció

A començaments de l'any 2020 s'estén arreu del món una pandèmia per un virus respiratori emergent procedent de la Xina, anomenat SARS-CoV-2, causant de la malaltia coneguda com a covid-19. El SARS-CoV-2 pertany a la família dels *Coronaviridae*. És un virus d'RNA monocatenari i té quatre proteïnes estructurals: la proteïna S —que forma les espícules característiques dels coronavirus—, la de l'embolcall (proteïna E), la de membrana, amb funció de proteasa (Mpro), i la nucleocàpside (proteïna N). Les que tenen més capacitat antigènica, capaces d'induir la formació d'anticossos neutralitzants (NAb) i resposta cel·lular tipus T, candidates, doncs, a constituir la base per a vacunes immunògenes, són la proteïna S —especialment el domini d'unió al receptor, RBD—, la Mpro i l'ARN polimerasa dependent d'RNA (RdRp).

La proteïna S és clau per a la infectivitat del virus, ja que determina el seu tropisme per les cèl·lules humanes, constitueix el domini d'unió del virus al receptor cel·lular, permet la fusió de la membrana viral amb la cel·lular i, d'aquesta manera, l'entrada del genoma viral a l'interior de la cèl·lula infectada. El receptor de

Els membres del Grup de Treball de Vacunes de la Societat Catalana de Pediatria se citen al final d'aquest article.

Correspondència: Almudena Sánchez-Vázquez
CAP Les Hortes
C/ Nou de la Rambla, 169. 08004 Barcelona
asanchez@eapoblesec.com

Treball rebut: 14.12.2020
Treball acceptat: 28.04.2021

Sánchez-Vázquez A, Martínez-Mejías A, López-Granados L, Serrano-Marchuet P, Valldepérez-Baiges C.
Fonaments bàsics de les vacunes contra la covid-19.
Pediatr Catalana. 2021;81(2):108-11.

membrana cel·lular al qual s'uneix prioritàriament la proteïna viral S és l'enzim convertidor de l'angiotensina 2 (ACE2).

Desenvolupament de vacunes enfront de la covid-19

Una vacuna ideal enfront de la covid-19 hauria de complir els requisits següents ¹: ser segura, efectiva amb una o dues dosis, protectora en grups prioritaris (majors de 65 anys, persones amb comorbiditats i immunocompromeses), amb una protecció duradora, capaç de reduir la transmissió comunitària de la malaltia i susceptible de ser produïda en grans quantitats, en un temps relativament breu i a un preu assequible.

Sota aquestes premisses, l'obtenció d'una vacuna ha esdevingut una cursa contrarellotge arreu del món. Equips d'investigació d'universitats i farmacèutiques han assajat vacunes basades en diferents tecnologies, algunes ja utilitzades històricament i altres de nova generació. Actualment n'hi ha centenars en diferents fases d'investigació i se n'han comercialitzat poques. S'han administrat milions de dosis arreu del món, només a Espanya més d'onze milions.

Ha sorprès molt a la població general i també en sectors sanitaris, l'escurçament dels temps d'investigació i autorització que ha tingut lloc amb les vacunes contra la covid-19. Això ha estat possible, d'una banda, gràcies a la gran incidència de la malaltia, que permet avaluar l'eficàcia més fàcilment que amb malalties infreqüents. D'una altra banda, l'aportació crematística dels governs, que no ha tingut precedents. A més, però, en la fabricació de les vacunes contra la covid no es partia de zero: els estudis preclínic per a la fabricació de vacunes contra el SARS-CoV o el MERS van aportar part del treball, ja que en els estudis preclínic s'identifiquen els antígens immunitzants, es fan els cultius cel·lulars o de teixits pertinents, es duen a terme proves preliminars amb animals, se'n decideix la formulació, el vehicle, les proteïnes transportadores, els adjuvants, conservants i altres excipients, i es desenvolupen els procediments de fabricació.

Guanyar temps amb les vacunes contra la covid també va ser possible fent coincidir les fases 1 i 2 dels assajos clínics: en la fase 1 els assajos es fan en grups de trenta a cent voluntaris sans per tal d'avaluar la seguretat i la immunogenicitat; en la fase 2 es fan en grups de diversos centenars per confirmar dosis, identificar la necessitat de dosis de reforç i els intervals òptims entre dosis; i en la fase 3 s'identifica l'eficàcia sobre milers d'individus.

Pel que fa a l'autorització de les vacunes, com de qualsevol producte sanitari, estem acostumats a esperar-la durant anys. En condicions habituals, els organismes reguladors internacionals, l'Agència Europea del Medicament (EMA) en el nostre cas, són els encarregats

d'autoritzar-les. Revisen totes les dades sobre els estudis clínics practicats per tal de garantir-ne la innocuïtat, la qualitat i l'eficàcia en la població destinatària. Les normes i els procediments per obtenir una autorització de comercialització s'estableixen en la Directiva 2001/83/CE del Parlament Europeu i del Consell del 6 de novembre de 2001 i al Reglament (CE) número 726/2004 ².

Tot i això, els organismes reguladors preveuen autoritzacions per a situacions excepcionals com la que estem vivint actualment, les anomenades «autoritzacions condicionals de comercialització». Les vacunes de Pfizer i Moderna han sol·licitat aquesta autorització a l'EMA ³, ja que compleixen el criteri de donar resposta a una amenaça per a la salut pública reconeguda per l'OMS. Si bé les dades en què es basa un dictamen per a una autorització condicional de comercialització poden ser menys complertes, la relació benefici-risc, tal com està definit a l'article 1, apartat 28 bis de la Directiva 2001/83/CE, ha de ser positiva ⁴. Aquest tipus d'autoritzacions no pretenen ser definitives, sinó que, un cop s'hagin subministrat les dades pendents, s'han de poder substituir per una autorització de comercialització no condicional.

Atès que les vacunes són productes biològics, com a molècules complexes i amb la variabilitat inherent dels sistemes biològics, cada lot de producció s'ha de considerar únic. Conseqüentment, estan sotmeses a una verificació exhaustiva de les Autoritats Nacionals Reguladores –en el nostre cas, l'Agència Espanyola del Medicament–, que revisen lot a lot abans de donar l'aprovació per a la comercialització, garantint que tinguin la qualitat i seguretat corresponents ⁵.

I és que el criteri més important per validar una vacuna, ja que s'administra en individus sans, és el perfil de seguretat.

La seguretat d'una vacuna s'estudia durant tot el seu desenvolupament, des de l'avaluació *in vitro* al laboratori fins a l'autorització per ser comercialitzada. Els resultats obtinguts als assajos clínics seran els que constin a la fitxa tècnica, però serà el seguiment postcomercialització, un cop aplicada la vacuna a un gran nombre de persones, el que permetrà conèixer les taxes reals de reaccions adverses o efectes d'una baixíssima incidència.

Tipus de vacunes enfront de la covid-19

Els diferents tipus de vacunes desenvolupades contra la covid, amb una breu descripció dels seus avantatges i limitacions, s'exposen a continuació:

Vacunes inactivades

Aquestes vacunes es basen en la inoculació de virus sencers que han estat inactivats –és a dir, se'ls ha pri-

vat de la seva capacitat replicativa— mitjançant diferents procediments, físics o químics. Hi ha una àmplia experiència en l'ús d'aquest tipus de vacunes (la vacuna Salk contra la poliomielitis, i les de la ràbia, l'hepatitis A o l'encefalitis japonesa).

Aquestes vacunes tenen l'avantatge que presenten totes les proteïnes virals perquè el sistema immunitari les reconegui, amb la qual cosa mostren respostes immunològiques intenses i es poden produir en grans quantitats.

Són vacunes inactivades adjuvades amb hidròxid d'alumini les vacunes xineses CoronaVac (Sinovac Life Sciences) i BBIBP-CorV (Sinopharm)⁶, totes dues emprades a diferents països d'Àsia i Amèrica Llatina.

Vacunes vives atenuades

Aquestes vacunes gaudeixen d'una àmplia experiència d'ús. Avalades per vacunes tan esteses com la vacuna contra el xarampió, la rubèola i la parotiditis, la varicel·la, la febre groga o la vacuna Sabin contra la poliomielitis, se sap que són vacunes molt eficaces, amb una resposta immunitària forta i perllongada en el temps, ja que els virus inoculats, a diferència de les vacunes inactivades, mantenen el seu potencial replicatiu. L'inconvenient d'aquestes vacunes és que són reactògenes, i en pacients seriosament immuno-compromesos els virus podrien conservar virulència suficient com per provocar la malaltia. Actualment hi ha tres vacunes vives atenuades en fase d'avaluació preclínica⁶.

Vacunes d'àcids nucleics

Les vacunes d'àcids nucleics són vacunes en desenvolupament des de la dècada dels noranta, però fins ara no n'hi havia cap en ús. Les vacunes d'àcids nucleics tenen l'avantatge de millorar la resposta cel·lular tipus T, són rendibles i de fabricació ràpida. Es basen en la inoculació de DNA o mRNA que codifica per una proteïna viral antigènica, envoltat de nanopartícules lipídiques que impedeixen que es degradi ràpidament. Aquest fragment de DNA o mRNA, un cop inoculat, ingressa a la cèl·lula humana. La maquinària de la cèl·lula humana s'encarregarà de transcriure la proteïna viral codificada i l'expressarà en superfície, i així es provoca la resposta immunitària conseqüent contra la proteïna. Actualment no hi ha cap vacuna basada en DNA en fase 3 de desenvolupament, només en fases 1 i 2. La dificultat principal que mostren les vacunes basades en DNA és la penetració del material dins del nucli de la cèl·lula humana, cosa que no necessiten les vacunes d'mRNA. Les vacunes extensament administrades a Europa i Amèrica, la BNT162b2 de Pfizer i la mRNA-1273 de Moderna, estan basades en aquesta tecnologia.

Vacunes de vectors virals o recombinants

Es basen en la inoculació d'un virus, al material genètic del qual s'afegeixen els gens que codifiquen per a proteïnes antigèniques del SARS-CoV-2 (generalment el gen S, que codifica per a la proteïna homònima). Aquest virus està degudament inactivat. Aquesta tècnica té dos inconvenients: en primer lloc, disposa de poca experiència. S'ha emprat per al desenvolupament de dues vacunes contra l'Ebola, la GamEvac-Combi, autoritzada a Rússia per usar-la en situació d'emergència i una altra de Johnson&Johnson, Ad26. ZEBOV-GP, autoritzada per la Comissió Europea al 2020. En segon lloc, si hi ha una immunitat prèvia al virus vector, aquesta pot induir una resposta específica de manera que només es presenti una petita quantitat d'antigen CoV al sistema immunitari de l'hoste. En canvi, com a avantatges cal destacar que podrien provocar respostes robustes i la pauta podria ser d'una única dosi. Són exemples de vacunes amb adenovirus inactivat com a vector les ja comercialitzades vacuna russa Gam-COVID-Vac, la ChAdOx1-S de la Universitat d'Oxford / Astra-Zeneca, l'Ad5-nCoV de CanSino Biological Inc (Beijing Institute of Biotechnology) i l'Ad26. COV2.S de Janssen Pharmaceutical Company². Hi ha una altra vacuna, amb virus del xarampió atenuat com a vector, que està en fase 1 de desenvolupament (TMV-083 de l'Institut Pasteur).

Vacunes de subunitats

Són vacunes basades en la inoculació de proteïnes virals amb capacitat immunògena. Se'n disposa d'una àmplia experiència, per exemple algunes vacunes antigripals, les vacunes antimeningocòcciques B o la vacuna contra l'hepatitis B. Com que només s'inoculen uns pocs components, disminueixen els efectes secundaris. Però, alhora, en disminuir la complexitat antigènica respecte a la del virus sencer, la resposta immunitària pot ser més dèbil i poden ser necessàries més dosis perquè la immunització sigui correcta i molts cops necessiten l'addició d'adjuvants.

Actualment, les vacunes de subunitats contra el SARS-CoV-2 estan en fases 1 i 2 de desenvolupament⁶.

Vacunes de partícules similars a virus (VLP)

Les partícules d'aquestes vacunes són partícules pseudovirals, embolcalls sense material genètic a l'interior. Constitueixen un tipus particular de vacunes basades en proteïnes, que es componen de les proteïnes de la càpside viral. Provoquen respostes immunitàries intenses a causa de la complexitat antigènica, amb molt bona seguretat ja que no disposen de material genètic. En són un exemple les vacunes contra el virus del papil·loma humà. En la actualitat només hi ha una vacuna contra la covid-19 basada en VLP, i està en fase 1 de desenvolupament⁶.

La pandèmia de SARS-CoV-2, declarada per l'OMS el març del 2020, ha tingut conseqüències tràgiques: més de 131 milions de casos confirmats i gairebé tres milions de morts en poc més d'un any. La investigació i el desenvolupament tècnic, però, també han estat extraordinaris. S'ha transformat en present dècades d'investigació sobre els coronavirus coneguts i sobre determinats prototipus de vacunes, i s'ha obert la porta a moltes altres línies de tractament i prevenció de diferents malalties. El capítol pendent ara és la vacunació dels infants.

Agraïment

A l'Andrés Alcolea i l'Alba Rodríguez, pels consells de redacció.

Membres del Grup de Treball de Vacunes de la Societat Catalana de Pediatria: Cynthia Crespo (CAP Montclar, SAP Baix Llobregat Centre). Abel Martínez Mejías (Servei de Pediatria, Consorci Sanitari de Terrassa). Coral Moreno Eguilaz i Cinta Valdepérez Baiges (Equip de Pediatria Territorial del Garraf). Mariona Roger Azemar (Departament de Pediatria ambulatoria, Hospital Universitari Dexeus). Almudena Sánchez Vázquez (CAP Les Hortes, Barcelona). Coordinació: Pepe Serrano Marchuet (Equip de Pediatria Territorial del Garraf). Coordinació adjunta: Lucía López Granados (Office de la Naissance et de l'Enfance; Brussel·les, Bèlgica).

Bibliografia

1. Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, Angus B, Becker S, Bellij-Rammerstorfer S, et al. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2020;396(10249):467-78.
2. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. La EMA recibe la solicitud de autorización condicional de las vacunas contra la COVID-19 de BioNTech/Pfizer y Moderna. Madrid: AEMPS 2015. Accessible a la xarxa [data de consulta: 04-01-2021]. Disponible a: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/laaemps/2020-laaemps/la-ema-recibe-la-solicitud-de-autorizacion-condicional-de-las-vacunas-contra-la-covid-19-de-biontech-pfizer-y-moderna/?lang=ca>.
3. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. Madrid: AEMPS 2015. Accessible a la xarxa [data de consulta: 03-01-2021]. Disponible a: <https://www.aemps.gob.es/legislacion/espana/medicamentosUsoHumano/farmacovigilancia.htm>
4. Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 6 de noviembre de 2001 por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano <https://www.boe.es/doue/2001/311/L00067-00128.pdf>
5. World Health Organization. Manual de entrenamiento: concesión de licencias, liberación de lotes y disponibilidad de laboratorios. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2003. Accessible a la xarxa [data de consulta: 04-01-2021]. Disponible a: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/67916><https://apps.who.int/iris/handle/10665/67916>
6. Dong Y, Dai T, Wei Y, Zhang L, Zheng M, Zhou F. A systematic review of SARS-CoV-2 vaccine candidates. *Signal Transduct Target Ther*. 2020;5(1):237.

Trastorns de conducta alimentària



Hornberger LL, Lane MA; Committee on Adolescence. Identification and Management of Eating Disorders in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2021;147(1):e2020040279.

Atès l'augment en la incidència dels trastorns de conducta alimentària (TCA) en edat pediàtrica durant les darreres dècades, és clau saber-los diagnosticar i derivar quan és necessari. Aquest article inclou una revisió dels TCA diagnosticats més comunament en infants i adolescents. A més, descriu l'avaluació que cal portar a terme en pacients amb sospita de TCA i repassa de forma general les estratègies de tractament. El funcionament correcte d'un equip multidisciplinari amb els pacients amb trastorns de conducta alimentària serà clau per a la seva evolució, començant per la detecció precoç.

Colelitiasi i altres trastorns de l'arbre biliar en pediatria



Goldman D. Gallbladder, gallstones and diseases of the gallbladder in children. *Pediatr Rev*. 2020;41(12):623-29.

L'augment en la prevalença d'obesitat en la població pediàtrica comporta un augment en la incidència de colelitiasi i altres trastorns derivats de la bufeta i l'arbre biliar. Atesa la baixa freqüència que té en pediatria, és important tenir un índex de sospita elevat, especialment davant de pacients amb obesitat, alteracions del metabolisme del colesterol o anèmia hemolítica crònica de qualsevol etiologia que consulten per dolor abdominal, típicament a hipocondri dret o hemiabdomen superior. L'article serveix de recordatori, revisa les diferents anomalies anatòmiques de la bufeta biliar, repassa la fisiopatologia de les diferents entitats que predisposen a l'augment de la colelitiasi i resumeix l'abordatge diagnòstic i terapèutic en pediatria.

Ús d'anestèsia local i tòpica als serveis d'urgències pediàtriques

Mace SE, Whiteman P, Avarello JT, Ojo A, Rose E, Valente J, et al. Local and Topical Anesthetics for Pediatric Patients in the Emergency Department. *Pediatr Emer Care*. 2020;36:593-601.

Un bon maneig del dolor és essencial per a una pràctica clínica correcta. Aquest article fa referència a l'ús d'anestèsia tòpica i/o local als serveis d'urgències pediàtriques durant els procediments diagnòstics i/o terapèutics, fet que aconseguirà més cooperació dels pacients i les seves famílies i una taxa d'èxit més alta dels procediments. L'article fa un resum dels diferents agents de què es pot disposar als serveis d'urgències, ja siguin locals o tòpics, i de quines són les principals indicacions i recomanacions d'aplicacions, així com els efectes adversos més freqüents.

Ús de probiòtics en el dolor abdominal funcional: revisió sistemàtica

Trivić I, Niseteo T, Jadrešin O, Hojsak I. Use of probiotics in the treatment of functional abdominal pain in children—systematic review and meta-analysis. *Eur J Pediatr*. 2021;180(2):339-51.

Revisió sistemàtica que té com a objectiu avaluar els possibles beneficis d'administrar probiòtics en pacients pediàtrics amb dolor abdominal funcional. S'estima que el dolor abdominal en pediatria presenta una prevalença del 13%, i en el 90% d'aquests casos no se'n pot identificar la causa orgànica. Tot i que es tracti d'una entitat benigna, la qualitat de vida del pacient se'n pot veure afectada. En aquest treball es compara l'ús de placebo amb les soques *Lactobacillus rhamnosus* strain GG (LGG) i *Lactobacillus reuteri* DSM 17938. Conclouen que l'administració de probiòtics (independentment de la soca) no confereix una desaparició completa del dolor, no disminueix la freqüència dels episodis ni l'absentisme escolar en comparació amb placebo. Tot i això, observen que hi ha una disminució en la intensitat i en el nombre total de dies amb dolor en els pacients que reben tractament amb *L. reuteri* DSM 17938.

Síndrome inflamatòria sistèmica per covid-19



Bautista-Rodriguez C, Sanchez-de-Toledo J, Clark BC, Herberg J, Bajolle F, Randanne PC, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children: An International Survey. *Pediatrics*. 2021 Feb;147(2):e2020024554.

Revisió retrospectiva de l'afectació per síndrome inflamatòria sistèmica per covid-19 en 183 infants de trenta-tres països d'Europa, Amèrica i Àsia. Mostren una gran varietat de presentacions clíniques que van des de formes semblants a la malaltia de Kawasaki i xoc fins a formes més lleus de febre i inflamació. Els autors troben una associació entre una durada més curta dels símptomes abans de l'ingrés amb una evolució pitjor.

Pablo González Álvarez,
Elena Rodríguez Barber,
Maria M. Mercadal-Hally



“Els pediatres de Catalunya publiquen fora”



Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19

Zhang Q, Bastard P, Liu Z, Le Pen J, Moncada-Vélez M, Chen J et al, fins a 100 autors, entre els quals **Soler P¹, Martín-Nalda A¹**

¹ Hospital Universitari Infantil i de la Dona Vall d'Hebron. Barcelona
Science. 2020;23:370(6515):eabd4570.

Grups de recerca internacionals estudien els mecanismes immunològics que poden intervenir en la major gravetat i mortalitat de la COVID-19, donada la variable presentació clínica d'aquesta. Es va comparar el genoma de 659 pacients amb pneumònia potencialment mortal amb 534 amb infecció asimptomàtica o benigna. En 23 (3,5%) pacients del primer grup de 17 a 77 anys, ambdós sexes i diferents ètnies, es van trobar defectes genètics coneguts o nous en 8 dels 13 locus implicats en la inducció i amplificació del receptor Toll 3 i el factor regulador 7 del interferon, dependents del interferon tipus 1. Consideren que l'administració d'interferon podria ser beneficiosa, en pacients seleccionats, en les etapes inicials de la infecció per SARS-CoV-2.

The challenge of the laboratory diagnosis in a confirmed congenital Zika virus syndrome in utero: A case report

Sulleiro E, Frick MA¹, Rodó C, Espasa M, Thorne C, Espiau M¹, Martín-Nalda A¹, Suy A, Giaquinto C, Melendo S¹, Rando A, Alarcón A², Martínón-Torres F, Pumarola T, Soler-Palacín P¹, Soriano-Arandes A¹

¹ Hospital Universitari Infantil i de la Dona Vall d'Hebron. Barcelona.
² Hospital Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat (Barcelona)

Medicine (Baltimore). 2019;98(20):e15532

Cas clínic d'una nena de 2 anys, nascuda d'una mare amb infecció confirmada pel virus Zika (VZ) durant l'embaràs. Al néixer presentava microcefàlia i alteracions neurològiques compatibles amb la síndrome de VZ congènita, malgrat que les proves VZ-RNA i IgM van ser negatives, així com les IgG efectuades seriadament en el curs de 18 mesos. Als 21 mesos va presentar seroconversió. Es considera que com a conseqüència de la infecció prenatal es van danyar els òrgans intraúter, la infecció activa va finalitzar abans del part, i el sistema immune de la nena va ser incapaç de donar les respostes considerades necessàries per la confirmació del diagnòstic microbiològic.

Development of secondary microcephaly after delivery: possible consequence of mother-baby transmission of Zika virus in breast milk

Siqueira-Mello A, Paula A, Paschialicchio A, Rodrigues MM, Gazeta RE, Moron AF, Soriano-Arandes A¹

¹ Hospital Universitari Infantil i de la Dona Vall d'Hebron. Barcelona
Am J Case Rep. 2019;20:723-5

S'han identificat altres formes de transmissió del virus Zika, apart de la picadura de mosquits del gènere Aedes, com la transmissió vertical per semen, secreció vaginal i llet materna. Es presenta un cas de un nadó normal, nascut d'una mare, que en un embaràs anterior havia tingut un nen afectat de microcefàlia greu. Aquest segon nadó va desenvolupar microcefàlia al mes de vida. Havia rebut lactància materna exclusiva i es va detectar el virus Zika en la llet materna.

Clinical experience with brivaracetam in a series of 46 children

Visa-Reñé N¹, Raspall-Chaure M², Paredes-Carmona F¹, Sala-Coromina J², Macaya-Ruiz A²

¹ Hospital Arnau de Vilanova. Lleida. ² Hospital Universitari Infantil i de la Dona Vall d'Hebron. Barcelona.

Epilepsy Behav. 2020;107: 107067

Estudi observacional retrospectiu amb els objectius d'analitzar la eficàcia del tractament als 12 mesos i la seguretat als 3, 6 i 12 mesos. Es van incloure 46 pacients menors de 18 anys diagnosticats d'epilèpsia focal o generalitzada. La taxa de resposta va ser del 65%, i es van observar efectes adversos, principalment mareig i irritabilitat en el 43%, fet que va condicionar la retirada de la medicació en 16 pacients (34%)

Cardio-renal outcomes with long-term Agalsidase Alfa Enzyme replacement therapy: A 10-year Fabry Outcome Survey (FOS) analysis

Ramaswami U, Beck M, Hughes D, Kampmann C, Botha J, Pintos-Morell G¹ et al, FOS Study Group

¹ Hospital Universitari Infantil i de la Dona Vall d'Hebron. Barcelona
Drug Des Devel Ther. 2019;13:3705-15

Publiquen les dades de 10 anys de teràpia de reemplaçament amb l'enzim agalsidasa alfa. Es van realit-

zar al menys 3 medicacions de la taxa de filtrat glomerular (TFG) i la masa ventricular esquerra indexada a l'altura (MVEI), des de l'inici del tractament. En els pacients que tenien resultats normals inicials les taxes van mantenir-se estables. Amb funció renal baixa i hipertrofia ventricular esquerra, la TFG va experimentar lleugera disminució i/o increment de la MVEI.

Quantification of urinary derivatives of Phenylbutyric and Benzoic acids by LC-MS/MS as treatment compliance biomarkers in Urea Cycle disorders

Andrade F, Vitoria I, Martín-Hernández E, Pintos-Morell G¹, Correcher P, Puig-Pina R et al, fins a 20 autors, entre els quals **Del Toro M¹**

¹ Hospital Universitari Infantil i de la Dona Vall d'Hebron. Barcelona
J Pharm Biomed Anal. 2019;176:112798

Les sals dels àcids fenilacètic i fenilbútic s'usen en el tractament de la hiperamonèmia causada pels trastorns del cicle de la urea. Un nou mètode de mesura de la fenilacetilglutamina en orina ajuda a avaluar el compliment del tractament, de manera que s'optimitza i monitoritza millor la teràpia.

Safety and efficacy of intravenous belimumab in children with systemic lupus erythematosus results from a randomized placebo-controlled trial

Brunner H, Abud-Mendoza C, Viola DO, Calvo I, Levy D, Anton J¹ et al, Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) and the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG)

¹ Hospital Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat (Barcelona)
Ann Rheum Dis. 2020;79(10):1340-8

Estudi efectuat per 2 grups d'estudi reumatològic internacionals, PRINTO i PRCSG. Valoren la eficàcia, seguretat i farmacocinètica de belimumab en 93 pacients de 5 a 17 anys afectes de lupus eritematos sistèmic inicial. La farmacocinètica i el risc-benefici són consistents amb els estudis d'adults, amb dosi recomanada de 10 mg/Kg cada 4 setmanes.

**Adela Retana Castán
Maria M. Mercadal-Hally**

Teories conspiranoiques i negacionistes en l'era de la covid-19

Veritat és allò que m'interessa que sigui veritat.

Joan García del Muro Solans

Sr. Director,

El model racionalista i empíric il·lustrat ha entrat en crisi, i amb ell el model científic. Podríem dir que la ciència com a dogma ha mort. Amb la teoria falsacionista de Karl Popper hem hagut d'entendre que no hi ha certeses absolutes i que cal acceptar un sistema científic que avança a partir de l'escepticisme i dels dubtes. Popper reivindica la possibilitat que noves troballes puguin refutar idees prèviament considerades com a veritats absolutes i considera que quan això passa i és acceptat per la comunitat científica el que es produeix és un canvi de paradigma. Per tant, ja no es pot continuar sacralitzant la ciència com a base ineludible i fiable sobre la qual se sustenten decisions de tots tipus; cal que tots acceptem les seves limitacions i ens acostumem a viure en una incertesa permanent.

En la postmodernitat, les grans veritats sobre el món ja no expressen objectivitats de cap tipus, el subjecte mateix és qui defineix els fets en funció de la seva pròpia visió del món, aquesta és la seva veritat. Dins d'aquest discurs postmodern, la confluència d'una colla de factors culmina un definitiu adéu a la veritat i dona pas a la postveritat. En aquest context, comparades amb el pes de les emocions, els fets (o les dades científiques) són irrellevants. No hi ha veritat o mentida, simplement es defensa el que un sent. Experts i científics esdevenen irrellevants; de fet, «la gent està farta d'experts», només «cal escoltar les emocions»¹. Els fets i les dades objectives deixen de tenir importància. A partir d'ara, la veritat ja no és fruit d'una recerca, sinó que és el resultat d'una creació que té com a objectiu convèncer apel·lant a les emocions.

En el camp de la salut visualitzem cada cop amb més freqüència el significat de la postveritat en la ciència: emoció i creença enfront d'evidències. L'actual pandèmia per la covid-19 demostra que, en un moment d'incertesa i de por, proliferen les teories conspiranoiques i la desinformació amb una velocitat de propagació similar a la que té el virus mateix. De fet, les persones són molt hàbils a l'hora de negar l'evidència o l'opinió dels experts a favor de les creences que els resulten més convenientes, i, tot i que pot semblar paradoxal, les persones amb més formació són les millors a l'hora de racionalitzar les seves creences².

Arreu del món hi ha grups ben organitzats, adeptes a les teories pseudocientífiques, amb experiència i amb tècniques eficaces per propagar unes teories que van adreçades a la població més vulnerable i, per tant, més receptiva. Ara bé, qui hi ha darrere d'aquests grups? Són molt interessants les aportacions que l'informàtic

Marcelino Madrigal³ fa al respecte en el seu blog, on explica que la propagació de les teories de la conspiració, les campanyes de desprestigi i atac als governs, als científics i a les institucions sanitàries a costa del coronavirus s'està donant a escala mundial i provenen d'una barreja de grups antisistema, d'ultradreta, seguidors de pseudociències i moviments alternatius. La desconfiança cap als polítics i les institucions per la gestió de la crisi sanitària ha facilitat l'acceleració i la transversalitat de tots aquests corrents.

Podríem dir que ara mateix estem tant en una epidèmia sanitària com en una epidèmia informativa o, tal com ha popularitzat l'OMS, *infodèmia*. És tanta la quantitat d'informació que circula al voltant de la covid-19 que resulta difícil discernir el gra de la palla. Per això és important recordar el que recull l'article 15 de la Declaració Universal sobre Bioètica i Drets Humans de la UNESCO⁴: «Els beneficis resultants de tota investigació científica i les seves aplicacions s'haurien de compartir amb el conjunt de la societat»; per tant, tots els que ens dediquem d'una manera o una altra a la ciència tenim la responsabilitat social de transferir el coneixement més enllà de l'àmbit estrictament acadèmic. No fer-ho no comporta només desatendre una responsabilitat, sinó que, a més, posa en perill els avenços aconseguits. Si tenim en compte que el coneixement rigorós està en crisi i que vivim en una societat hiperconnectada, la circulació de notícies falses s'accelera i se soscava encara més la ja menystinguda base racional i científica de la societat. Com a professionals de la salut, és responsabilitat nostra conèixer les fonts abans de donar validesa a una determinada notícia i evitar compartir dades no contrastades o de procedència poc fiable, i és important també sortir de la nostra zona de confort i ensenyar a la ciutadania a tenir un pensament crític. Hem de tenir clar que la desinformació també pot significar un problema de salut rellevant.

Margaret Creus Verni

ABS Agramunt. Agramunt (Lleida)

Bibliografia

1. García del Muro Solans J. Good bye, Veritat. Una aproximació a la Postveritat. Lleida: Pagès Editors; 2018.
2. López Sánchez G. ¿Cómo sabemos que el coronavirus es real y no un gran engaño? ABC Ciencia; 06-09-2020. Accessible a la xarxa [data de consulta: 08-09-2020]. Disponible a: https://www.abc.es/ciencia/abci-como-sabemos-coronavirus-real-y-no-gran-engano-202009060146_noticia.html.
3. Madrigal M. Conspiraciones, 5G y Twitter. El Blog de Marcelino Madrigal. Buscando rastros de humanidad en la tecnología; 18-06-2020. Accessible a la xarxa [data de consulta: 08-09-2020]. Disponible a: <https://www.mmadrigal.com/conspiraciones-5g-y-twitter/>.
4. UNESCO. Conferència General. Declaració Universal sobre bioètica i drets humans. Unescocat; 2006. Accessible a la xarxa. Disponible a: http://www.ub.edu/comissibiioetica/sites/default/files/documents/normativa/tb_unesco_bioetica_ddhh_2005.pdf.

Relació del zinc amb l'afectació de les vies respiratòries i la resposta immunològica

Sr. Director,

El zinc (Zn) és un oligoelement amb un important paper catalític i metabòlic que forma part del lloc actiu de prop de tres-cents enzims. Hi té un paper estructural fonamental mediat per la constitució de proteïnes «dits de zinc» i està implicat en la transcripció del genoma.

La deficiència crònica de la ingesta de Zn va acompanyada d'un creixement retardat en infants, que és un dels signes més típics. A més, es poden observar danys en el sistema immunitari que es manifesten per un augment del risc d'infeccions microbianes, víriques i de paràsits. El dèficit greu es troba en pacients amb nutrició parenteral no enriquida amb Zn. L'Autoritat Europea de Seguretat Alimentària (EFSA) reconeix els efectes fisiològics beneficiosos del Zn, la seva contribució a mantenir la integritat de la pell, les ungles i els cabells, al creixement i al metabolisme hormonal, proteic i dels carbohidrats¹.

El dèficit de zinc és més acusat en determinats grups de la població (infants en diferents condicions, dones embarassades i lactants, persones ancianes o vegetarians amb una dieta poc variada) i en determinades situacions (desnutrició, baixos ingressos, zones rurals).

La quantitat diària recomanada (QDR) de Zn és difícil de definir, ja que hi ha mecanismes de regulació homeostàtica que tenen com a funció mantenir l'estat

habitual de les reserves i la capacitat de mobilitzar els minerals jugant amb l'absorció i l'excreció dels elements. A la Taula I es mostren les quantitats recomanades per l'Institut Nacional de Salut dels Estats Units.

Pel que fa a les fonts alimentàries, el Zn es troba present en quantitats importants en la carn i productes derivats, els ous, el peix, els cereals i els productes a base de cereals, en els llegums, així com en la llet i els productes làctics. A més, el rendiment de l'absorció de Zn en la dieta depèn de la presència de lligands com els fitats (d'origen vegetal) i de certes proteïnes alimentàries que provenen de la carn, dels cereals i dels productes làctics.

De forma general, el Zn participa en la protecció contra la ruptura de la barrera mucosa de les vies respiratòries superiors, així com per mantenir la integritat de les cèl·lules endotelials del teixit pulmonar. Inhibeix la replicació viral per efecte directe sobre la membrana i per inhibició d'enzims específics. En el cas de la covid-19, inhibeix l'ARN polimerasa, desplaçant els ions de magnesi del centre actiu. Aquestes propietats han estat ben demostrades en animals i ex vivo en cultiu cel·lular. Segons publicacions recents, analogies amb altres virus com ara el SARS-Cov-1 o el MERS-Cov impliquen que el Zn tindria les mateixes propietats sobre el SARS-Cov-2 *in vivo* en humans²⁻⁶.

Si es tenen en compte aquests coneixements, es poden extrapol·lar al SARS-Cov-2 les propietats ben documentades del Zn per estimular la defensa immunitària durant les infeccions víriques; i de la mateixa manera, l'efecte inhibitori del Zn sobre les citocines proinflamatòries com IL-6 i TNF, la protecció contra la limfopènia i l'estimulació de la maduració dels limfòcits B i dels receptors de tipus Toll implicats en la immunitat innata⁷. L'evidència avançada fa referència als efectes beneficiosos d'una administració de Zn en pacients amb patologies respiratòries freqüents, com el refredat comú, en què l'element ha demostrat un efecte preventiu, a més de reduir la gravetat i la durada de les infeccions pulmonars tant en adults com en infants⁷⁻⁸.

Cal fer esment que les persones amb risc de desenvolupar la infecció per covid-19 tenen també un risc més alt de ser deficientes en Zn. Es tracta de persones grans, de pacients amb malalties cròniques, etc. Per tant, no és estrany que, des de l'inici de la pandèmia, alguns autors suggerissin l'administració de Zn (20 a 40 mg/dia) a persones d'edat avançada per optimitzar la seva resposta immunitària i evitar l'efecte catastròfic del virus en absència de tractament i vacuna¹⁰. Altres autors

TAULA I

Quantitats diàries recomanades de zinc

Etales de la vida	QDR
Nadons fins als 6 mesos	2 mg
Nadons de 7 a 12 mesos	3 mg
Nens d'1 a 3 anys	3 mg
Nens de 4 a 8 anys	5 mg
Nens de 9 a 13 anys	8 mg
Adolescents (nois) de 14 a 18 anys	11 mg
Adolescents (noies) de 14 a 18 anys	9 mg
Adults (homes)	11 mg
Adults (dones)	8 mg
Adolescents embarassades	12 mg
Dones embarassades	11 mg
Adolescents en període de lactància	13 mg
Dones en període de lactància	12 mg

QDR: quantitat diària recomanada, mg: mil·ligrams.

Font: Institut Nacional de Salut dels Estats Units

(<https://ods.od.nih.gov/factsheets/Zinc-DatosEnEspanol/>).

van suggerir immediatament administrar Zn de forma preventiva a pacients grans i a pacients amb malalties cròniques^{2, 9-10}.

Com a conclusió, en les condicions actuals de la pandèmia s'ha de garantir a tota la població una ingesta alimentària suficient de Zn, mitjançant el consum d'aliments rics en Zn, inclosos la carn, els ous, el peix, els cereals, els llegums, així com la llet i productes làctics. Resulta útil prioritzar les millors fonts alimentàries, eventualment amb el consell d'un dietista durant una avaluació completa.

Les persones amb un alt risc d'infecció, però encara no afectades clínicament per aquesta malaltia es poden beneficiar com a mesura preventiva d'un suplement durant un període de 3 a 4 setmanes amb dosis moderades (5-10 mg de Zn/dia, encara que cal adaptar-ho segons correspongui).

Lucía López-Granados

*Office de l'Enfance et de la Naissance.
Brussel-les (Bèlgica)*

Bibliografia

1. Agostoni C, Bresson JL, Fairweather-Tait S, Flynn A, Golly I, Korhonen H, et al, EFSA – European Food Safety Authority. Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to zinc and maintenance of normal skin (ID 293), DNA synthesis and cell division (ID 293), contribution to normal protein synthesis (ID 293, 4293), maintenance of normal serum testosterone concentrations (ID 301), "normal growth" (ID 303), reduction of tiredness and fatigue (ID 304), contribution to normal carbohydrate metabolism (ID 382), maintenance of normal hair (ID 412), maintenance of normal nails (ID 412) and contribution to normal macronutrient metabolism (ID 2890) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. EFSA J. 2010;8(10):1819. Accessible a la xarxa [data de consulta: 15-01-2021]. Disponible a: <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/1819>.
2. Wessels I, Rolles B, Rink L. The potential impact of zinc supplementation on COVID-19 pathogenesis. *Front Immunol.* 2020;11:1712.
3. Skalny AV, Rink L, Ajsuvakova OP, Aschner M, Gritsenko VA, Alekseenko SI, et al. Zinc and respiratory tract infections: Perspectives for COVID 19. *Int J Mol Med.* 2020;46(1):17-26.
4. Razzaque M. COVID-19 Pandemic: Can Maintaining Optimal Zinc Balance Enhance Host Resistance? *Tohoku J Exp Med.* 2020;251(3):175-81.
5. Pormohammad A, Monych NK, Turner RJ. Zinc and SARS CoV 2: A molecular modeling study of Zn interactions with RNA dependent RNA polymerase and 3C like proteinase enzymes. *Int J Mol Med.* 2020;47:326-34.
6. Mayor-Ibarguren A, Robles-Marhuenda Á. A Hypothesis for the Possible Role of Zinc in the Immunological Pathways Related to COVID-19 Infection. *Front Immunol.* 2020;11:1736.
7. Wang C, Zhang R, Wei X, Lv M, Jiang Z. Metalloimmunology: The metal ion-controlled immunity. *Adv Immunol.* 2020;145:187-241.
8. Lassi ZS, Moin A, Bhutta ZA. Zinc supplementation for the prevention of pneumonia in children aged 2 months to 59 months. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;12(12):CD005978.
9. Alexander J, Tinkov A, Strand TA, Alehagen U, Skalny A, Aaseth J. Early nutritional interventions with zinc, selenium and vitamin D for raising anti-viral resistance against progressive COVID-19. *Nutrients.* 2020;12(8):2358.
10. Hunter J, Arentz S, Goldenberg J, Yang G, Beardsley J, Mertz D, et al. Rapid review protocol: zinc for the prevention or treatment of COVID-19 and other coronavirus-related respiratory tract infections. *Integr Med Res.* 2020;9(3):100457.

El part a casa. Experiència personal i reflexions

Sr. Director,

Soc pediatra i vaig decidir donar a llum la meua tercera filla a casa, acompanyada d'una llevadora. La publicació de l'article titulat «El part a casa a Catalunya: una opció en evolució i transformació. Cap a on volem anar?»¹ a la revista *Pediatría Catalana* m'ha motivat a compartir unes reflexions que considero necessàries. Fa anys, el part a casa (PAC) em semblava una temeritat. Ho confesso: el meu desconeixement era tal que no sabia diferenciar una llevadora del PAC d'una doula, ni un part planificat del que s'esdevé sense planificació. No era conscient que la majoria de parts domiciliàries planificats són atesos per professionals sanitàries formades per cuidar de la salut de mares i nadons²; que arriben al domicili amb una exhaustiva preparació i planificació del part i que estan equipades per assumir de forma inicial les principals emergències obstètriques i neonatals.

Les motivacions que porten les dones a parir a casa són moltes i diverses, però en general, cal considerar que el PAC no és el caprici d'una dona desinformada³ (o informada de forma esbiaixada), sinó que es tracta de la decisió conscient i meditada que neix dels valors i principis que cada dona considera més adients, assumint uns avantatges i uns riscos presents en qualsevol activitat sanitària.

En el meu cas volia ser atesa per algú conegut i de confiança, ja que l'atenció hospitalària aguda és *per se* més impersonal, i pot succeir allò de «depèn de qui et toqui». Per a mi també era important poder compartir aquest moment tan especial amb els meus altres fills i evitar la separació familiar que comporta un ingrés de com a mínim entre 12 i 24 hores. El PAC em donava la tranquil·litat de saber que la llevadora em coneixia a mi i a la meua família i que ella no hauria d'assumir altres parts simultànies al meu. Les dues teníem clar que la idea no era parir a casa de totes totes, cap de les dues estàvem disposades a córrer cap risc innecessari i teníem ben parlat i preparat com actuaríem en cas de necessitar un trasllat hospitalari, alhora que jo acceptava conscientment cada ítem dels plats de la balança riscos-beneficis.

El PAC no s'hauria de considerar un retrocés en els avenços en seguretat aconseguits en l'actualitat. Fa anys no hi havia controls prenatals, no hi havia les intervencions mèdiques actuals, moltes de les quals es poden fer a casa (accessos vasculars, ventilació amb

bossa i mascareta, administració de fàrmacs, etc.). No obstant això, al PAC li queda molt recorregut a fer per garantir la màxima seguretat possible. Malgrat els canvis recents que han aconseguit humanitzar el part hospitalari, o que mirem cap a una altra banda, cal partir de la certesa que sempre hi haurà dones que desitgen un PAC i, per tant, cal reconèixer, regularitzar i integrar en el sistema sanitari aquesta opció per oferir a les mares i criatures la màxima seguretat. Considero que els pilars bàsics per avançar en aquesta direcció serien: crear un registre de l'activitat obstètrica hospitalària i domiciliària planificada i no planificada per tal de poder informar de forma veraç i actualitzada del risc real de cadascuna de les opcions de part; regularitzar el PAC de manera que hagi de ser atès per com a mínim una llevadora experta i vetllar pel manteniment de les seves competències en emergències obstètriques i neonatals mitjançant una formació continuada; informar les dones de forma clara i explícita dels riscos als quals s'exposen elles i les seves criatures; crear un protocol de coordinació entre nivells assistencials: els trasllats necessaris han de ser àgils i coordinats entre la llevadora, el SEM i el centre receptor.

Alhora, cal que els professionals hospitalaris acceptin la llibertat de decisió de les dones sense dur a terme un judici de valor, encara que les decisions de la pacient no encaixin amb els seus valors o creences. Si es treballa en una direcció conjunta i interdisciplinària potser arribi el dia en què el PAC estigui ben integrat dins del sistema sanitari, tal com succeeix en altres indrets del món, i així puguem evitar riscos i desenllaços no desitjats per ningú.

Diana Rodà

CAP Can Rull. Consorci Sanitari Parc Taulí, Sabadell

Bibliografia

1. Alcaraz-Vidal L, Sàrries-Zgonc I, Lainez-Villanova B, Casadevall-Castañé L. El part a casa a Catalunya: una opció en evolució i transformació. Cap a on volem anar?. *Pediatr Catalana*. 2021;81(1):7-13.
2. Orden SAS/1349/2009, de 6 de mayo, por la que se aprueba y publica el programa formativo de la especialidad de Enfermería Obstétrica-Ginecológica (Matrona). *Boletín Oficial del Estado*, nº 129, 28/05/2009; 44697-729. Accessible a la xarxa [data de consulta: 20-08-2020]. Disponible a: <https://www.boe.es/eli/es/o/2009/05/06/sas1349>.
3. Alcaraz-Vidal L, Escuriel R, Sàrries-Zgonc I, Robleda G. Planned homebirth in Catalonia (Spain): A descriptive study. *Midwifery*. 98 (2012) 102977. doi: 10.1016/j.midw.2021.102977.



Informació pàgina web SCP

Durant els darrers mesos, la Junta ha informat dels temes que s'esmenten a continuació.
Per obtenir-ne la informació completa, podeu accedir a la pàgina web de la Societat:
www.scpediatría.cat

Primer diccionari de medicina il·lustrat. Ara en format web i app

Publicat: 08/02/2021

La nova versió de "GestióEmocional.cat" permet avaluar la salut emocional d'infants i adolescents

Publicat: 15/02/2021

Eleccions Junta Directiva AEP

Publicat: 20/02/2021

Proposta de col·laboració Societat Catalana de Pediatria /061 Salut Respon

Publicat: 20/02/2021

Renovació parcial reglamentària de la Junta Directiva

Publicat: 05/03/2021

Recomanacions de vacunació COVID-19 a les persones que planifiquin una gestació, persones gestants o en l'al·letament matern

Publicat: 10/03/2021

Documents relacionats amb la vacuna contra la covid-19

Publicat: 10/03/2021

Guies i protocols en relació al SARS-CoV-2 a pediatria

Publicat: 03/04/2021

Casos de COVID-19 a Catalunya en edats pediàtriques (actualitzats a 30 de març del 2021)

Publicat: 11/04/2021

Posicionament de la SCP en reforçar les mesures de protecció individual entre els joves

Publicat: 14/04/2021

Anul·lació comercialització "Tranxilium pediàtrico 2,5 mg polvo para solución oral"

Publicat: 17/04/2021

Vicente Varea Calderón (1949-2020)



El passat mes de setembre, després de gairebé un mes batallant contra la covid, va morir a la seva Saragossa natal, Vicente Varea Calderón. Figura destacada i referent de la gastroenterologia pediàtrica nacional, Vicente deixa una petjada indeleble en diverses generacions de professionals que van viure en primera persona la passió que posava en totes les seves accions.

De naturalesa inquieta, els que el vam conèixer sabem que cercava de manera permanent l'excel·lència professional, però sempre des de la humilitat i l'empatia cap al pacient i la seva família.

Va desenvolupar al llarg de tota la seva vida professional una àmplia tasca assistencial, docent i investigadora. El Vicente Varea que arriba als anys setanta a Barcelona amb la seva dona –Sara, la companya ideal i necessària de cada episodi vital–, després d'haver cursat la carrera a la Facultat de Medicina de Saragossa, troba a l'Hospital Sant Joan de Déu, encara en discret creixement, el vehicle perfecte per desenvolupar les seves dues grans passions professionals: la pediatria i la gastroenterologia. Al costat del que des d'aquell moment sempre va valorar com el seu gran mestre, Salvador Beltrán, el Vicente aprofundeix en les possibilitats que ofereix l'endoscòpia digestiva en infants, un camp fins aleshores gairebé desconegut en el nostre entorn i els avenços del qual li permeten iniciar estudis pioners en diferents patologies escassament valorades en infants, com ara la gastritis crònica pel llavors anomenat *Campilobacter pylori*. Tot això va ajudar al jove Vicente a entrar en contacte amb els fòrums europeus d'experts en què va defensar les seves troballes. D'aquests anys de coneixement i desenvolupament de la gastroenterologia pediàtrica se'n va benefi-

ciar tot un seguit de professionals d'aquest camp, que acudien a formar-se amb ell i que encara recorden amb afecte tot el que deuen a aquest Vicente, mestre en les tècniques endoscòpiques.

Però el Vicente era alguna cosa més que un mestre capacitat i experimentat; era un company proper i afable, sempre interessat en el desenvolupament professional, però també personal, de tothom que s'hi apropiava. I va ser aquesta tasca de recerca de la col·laboració i de l'avenç d'una branca tan estimada de la pediatria que el va portar a presidir la Societat Espanyola de Gastroenterologia, Hepatologia i Nutrició Pediàtrica (SEGHNP), que ell havia ajudat tant a desenvolupar entre els anys 1996 i 2000. L'any 2000, com a professor associat de la Universitat de Barcelona, aconseguí una altra fita considerable: estableix el primer programa de màster en Gastroenterologia, Hepatologia i Nutrició Pediàtrica a Espanya, que ajuda, encara més si fos possible, a perpetuar aquest esperit d'extendre ponts entre professionals que tant va animar durant tota la seva trajectòria.

Quan a l'any 2014 el Vicente es va jubilar –de l'Hospital, ja que de l'activisme científic i professional en el nostre camp mai no ho va fer, ni probablement mai no hauria arribat a fer-ho–, després de dotze anys de cap de la Secció de Gastroenterologia, Hepatologia i Nutrició Pediàtrica de l'Hospital Sant Joan de Déu, ens va deixar com a regal l'equip professional i humà que havia contribuït a formar, a especialitzar-se i a fer créixer. Un regal enorme per a tots els que ens vam formar i vam treballar amb ell, però un regal també d'alta exigència. És difícil mantenir els estàndards tan alts quan qui marxa ha aconseguit el que Vicente va aconseguir.

Ens ha deixat, com tants altres, massa aviat, massa injustament, massa abruptament. El recordarem sempre bondados, afectuós i alegre, sempre envoltat d'amics, sempre vital. Descansa en pau, Vicente.

Javier Martín de Carpi

L'ATENCIÓ PEDIÀTRICA A CATALUNYA

90 anys
de la Societat Catalana de Pediatria



Xavier Demestre
Editor

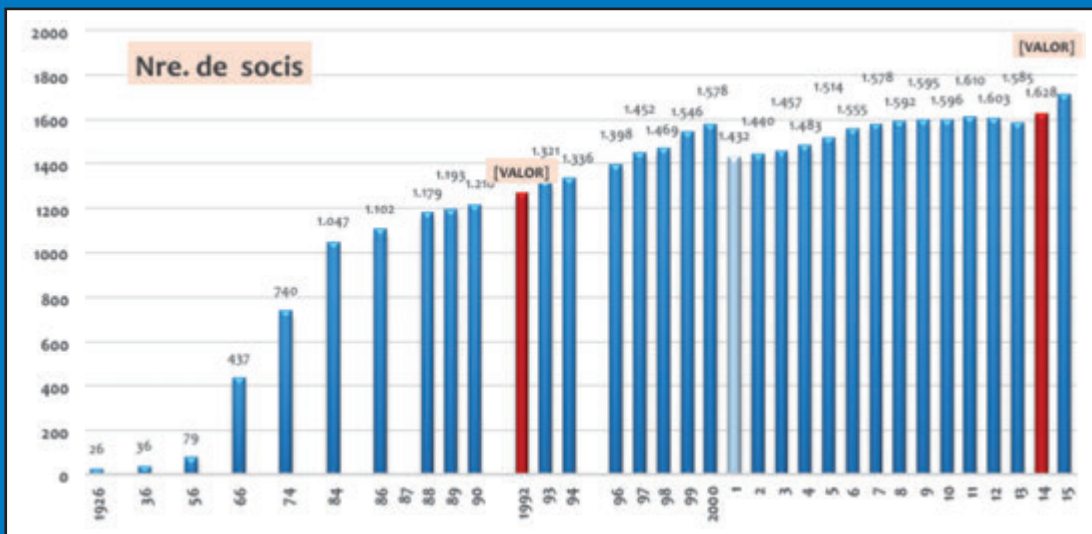


Ja el tens?

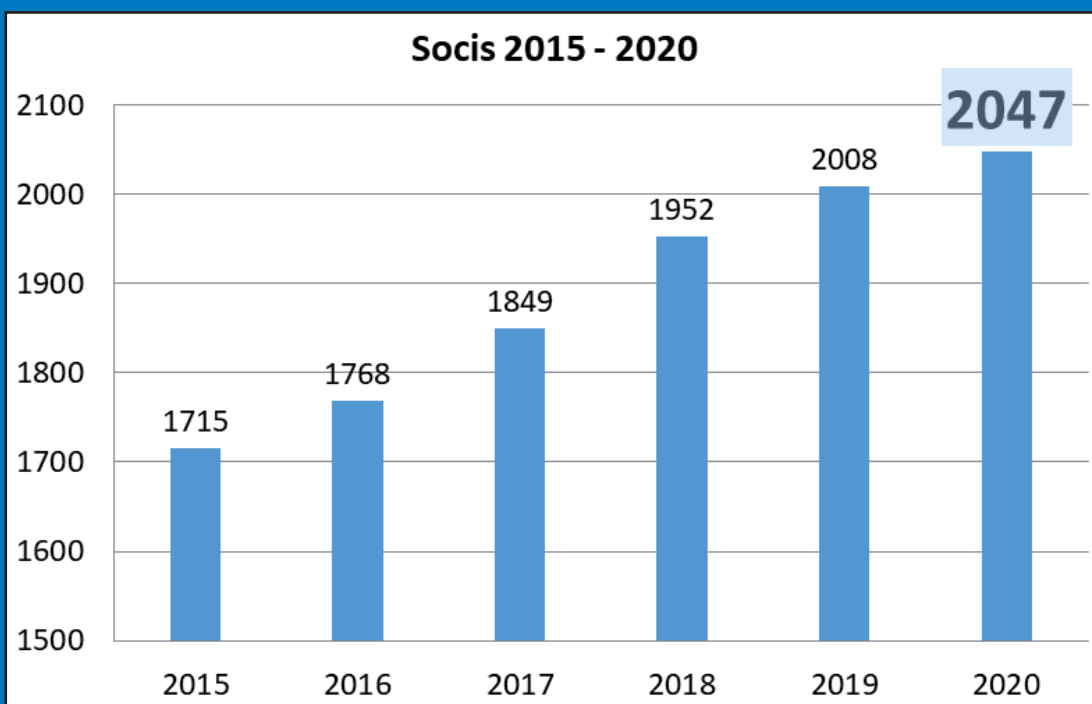
Últims exemplars...

Si hi estàs interessat contacta amb
secretaria scpediatria@academia.cat

Dels 26 socis fundadors l'any 1926...



...la Societat Catalana de Pediatria
supera els 2.000 socis



Per acabar...



Sitges: passeig, església i escultures

Al final del passeig de la Ribera de Sitges hi ha dues escultures de Ramon Cuello i Riera del 2009. Representen dues persones molt vinculades a la ciutat, en Santiago Rusiñol i en Ramon Casas. Al fons, i enlairada en un turó que presideix el passeig i la platja, es pot veure l'església de sant Bertomeu i santa Tecla, iniciada el segle XVII i amb posteriors i nombroses modificacions.

Antoni Martínez-Roig

