

Boletín de la SPAO

SOCIEDAD DE PEDIATRÍA DE ANDALUCÍA ORIENTAL



EDITORIAL. POLIFENOLES Y SALUD. ¿QUÉ HAY DE NUEVO EN PEDIATRÍA? - J. UBEROS

ORIGINALES. ANÁLISIS DE LA VARIACIÓN CIRCADIANA DE MELATONINA Y METABOLITOS DEL TRIPTÓFANO EN NIÑOS CON SÍNDROME DE DOWN. - M^a REYES JALDO Y COLS.

PROTOCOLOS. HIPOTERMIA EN RECIÉN NACIDOS ASFÍCTICOS. A. JEREZ.



Boletín de la SPAO

(ISSN: 1988-3420) Órgano de expresión de la
Sociedad de Pediatría de Andalucía Oriental

Editores Jefe

Antonio Muñoz Hoyos
José Uberos Fernández

Editor Asociado

Antonio Molina Carballo

Director honorífico

Gabriel Galdó Muñoz

Consejo editorial

Gabriel Galdó Muñoz
Carlos Ruiz Cosano
María José Miras Baldo
Manuel García del Río
Eduardo Narbona López
Carlos Roca Ruiz
Juan Manuel Fernández García
Emilio José García García
José María Gómez Vida
Francisco Giménez Sánchez
Francisco Javier Garrido Torrecillas
Antonio Muñoz Hoyos
Antonio Molina Carballo
Julio Ramos Lizana
Custodio Calvo Macías
José Miguel Ramón Salguero
Enrique Blanca
Pilar Azcón González de Aguilar
José Maldonado Lozano
Carlos Trillo Belizón
María del Mar Vázquez del Rey
Antonio Bonillo Perales
Adolfo Sánchez Marengo
Carlos Jiménez Álvarez
Ana Martínez-Cañabate Burgos
Francisco Girón Caro
José Murcia García
Emilio del Moral Romero
María Angeles Vázquez López
José Murcia García
Víctor Bolívar Galiano
Ana María Gómez Vélez

Granada, España
Gran Vía de Colón 21-3º
contacto@spao.info

Normas de Publicación en
http://www.spao.info/Boletin/normas_publicacion.php

Publicación trimestral

CONTENIDOS

Boletín de la SPAO vol 5, 2, 2011

Editorial

Polifenoles y salud. ¿Qué hay de nuevo en pediatría?

J. Uberos. UGC Pediatría, Hospital Clínico San Cecilio. Granada. Págs. 40-2.

Originales

Análisis de la variación circadiana de melatonina y metabolitos del triptófano en niños con síndrome de Down.

María de los Reyes Jaldo Jiménez, Gema Arbol Fernández, Francisco Ignacio Sánchez Osorio, Teresa Rica Tellado, Julio Romero González, José Uberos Fernández, Antonio Molina Carballo. Distrito Metropolitano, Distrito Granada Nordeste. Hospital Virgen de las Nieves. Hospital Clínico San Cecilio. Granada. Págs. 43-9.

Protocolos

Hipotermia en recién nacidos asfícticos. Protocolo de manejo.

A. Jerez-Calero. UGC Pediatría, Hospital Universitario San Cecilio. Granada. Págs. 50-62.

Revisiones

Actualización en rabdomiólisis.

Ana María Ortega Morales. UGC Pediatría, Hospital Universitario San Cecilio. Granada. Págs. 63-70.

Legislación

Formación docente MIR.

F. Moreno. UGC Pediatría, Hospital Universitario San Cecilio. Granada. Págs. 71-7

Cubierta: La ilustración de la portada de este número hace referencia a una miniatura del siglo XIII. Astrónomo elevando el astrolabio. Biblioteca Nacional. París.

Polifenoles y salud. ¿Que hay de nuevo en Pediatría?

José Uberos Fernández

UGC Pediatría. Hospital Clínico San Cecilio de Granada

Editorial

De un tiempo a esta parte se ha ido renovando el interés por los efectos beneficiosos de diversos componentes vegetales incluidos en algunas bayas, frutos y componentes cereales. Desde hace muchos siglos se ha reconocido el efecto cardiovascular beneficioso sobre la salud de vino tinto ingerido con moderación; similares observaciones son extensibles al té verde, fruto de granada o al cranberry americano sobre el que en particular mi grupo y yo hemos ido adquiriendo alguna experiencia. Aunque existen referencias sobre la utilización del cranberry americano por indios nativos para tratar infecciones urinarias, la primera investigación documentada que viene a avalar dicho efecto data de 1923, fecha en que se planteó la hipótesis de que la disminución del pH de los zumos de fruta era el mecanismo implicado en el efecto protector frente a la infección urinaria. Posteriores investigaciones permitieron aclarar y desmentir esta afirmación, comprobándose que tal efecto era consecuencia de un efecto inhibitorio de la adherencia de *E. coli* al uroepitelio, efecto que se conseguiría fundamentalmente a través del contenido en proantocianidinas de tipo A del cranberry (PAC), que ejercerían un efecto de inhibición competitiva, dependiente de la dosis.

La fructosa contenida en los zumos de frutas y también en el cranberry, inhibe la adhesión de las fimbrias tipo 1 (manosa sensibles) a las células uroepiteliales. Diversos estudios, han demostrado que los PAC de cranberry inhiben la adhesión de *E. coli* P-fimbriado al uroepitelio, con efectos

poco relevantes sobre las fimbrias tipo 1 (1;2). *E. coli* es una especie bacteriana con gran diversidad genética, lo que se debe sin duda al intercambio de material genético con otras especies bacterianas del tracto gastrointestinal. Algunas cepas de *E. coli* han adquirido atributos de virulencia que le permiten colonizar y adaptarse a distintos nichos biológicos del huésped, así *E. coli* puede observarse como agente responsable de enfermedad gastrointestinal, infección del aparato urinario, sepsis o meningitis neonatal.

La adherencia de *E. coli* a los epitelios se considera el primer paso en el desarrollo de infección, de forma que la relación existente entre su poder patógeno y la capacidad del tejido para fijarla son dos factores de gran importancia para el desarrollo de enfermedad (3). Las cadenas de oligosacáridos que contienen manosa son un rasgo muy frecuente en las oligoproteínas de la superficie de las células, de ahí que muchas bacterias y entre ellas *E. coli*, hayan desarrollado fimbrias de adherencia a estas moléculas (fimbrias tipo 1) que pueden bloquearse de forma competitiva con la adición de manosa o fructosa al medio. Acompañando a la expresión de las fimbrias tipo 1, algunas cepas de *E. coli* expresan una lectina específica (α -Gal(1 \rightarrow 4) β -Gal) asociada con fimbrias P, que median la adherencia específica de *E. coli* a células uroepiteliales (2). Tanto las fimbrias tipo 1 (manosa sensibles) como las fimbrias P (manosa resistentes) de *E. coli* están reguladas por genes localizados en el cromosoma de la bacteria, y su expresión

puede verse modificada dependiendo de las características del medio de cultivo o de las características del medio interno del huésped. Algunos autores (4), sugieren que el cranberry induce cambios conformacionales en las macromoléculas de superficie de las fimbrias P, reduciendo tanto la longitud como la densidad de las fimbrias. De esta forma, la cambiante expresión de lectinas en la superficie de la bacteria condiciona de un lado la adherencia específica a receptores de las células epiteliales, y de otro la modificación de algunas características físicas de la bacteria (hidrofobicidad) que favorecen o dificultan su acercamiento a la superficie epitelial y por tanto su adherencia.

POLIFENOLES, UNA FAMILIA MUY NUMEROSA.

Cuando nosotros hablamos de los efectos beneficiosos del cranberry, del té verde y últimamente del aceite de oliva, nos estamos refiriendo al efecto de los polifenoles sobre la salud. En el caso del cranberry, además de los PAC, contiene cantidades significativas de flavonoles, isoflavonoides, cumarinas, antocianinas y ácidos fenólicos. Mas de 30 componentes de los que se desconoce la actividad biológica en su mayoría. Los polifenoles que son un componente importante de la dieta no son necesariamente muy activos en el organismo, ya sea porque tienen una menor actividad intrínseca, porque se absorben mal en el intestino, se metabolizan, o se eliminan rápidamente. La mayoría de los polifenoles están presentes en los alimentos en forma de esterres, glicósidos o polímeros que no pueden ser absorbidos en su forma nativa y deben ser hidrolizados por las enzimas intestinales o por la microflora colónica para ser absorbidas (5).

Todos los compuestos en la naturaleza obedecen a un fin, tal vez llegado a este punto valga la pena detenerse y plantear cuál es la finalidad de esta familia de compuestos que se agrupan

bajo la denominación de polifenoles. Se trata de moléculas muy inestables, fácilmente oxidables que brindan a las plantas en que encuentran de una protección adicional frente a la colonización por bacterias y hongos. Se trata por tanto, de un mecanismo de defensa ancestral desarrollado por las plantas para defenderse de infecciones bacterianas y fúngicas. Este mecanismo de defensa resulta compartido con los animales que se alimentan de ellas.

El efecto de los polifenoles sobre el organismo humano y sobre la actividad adherente de las bacterias no es equivalente para todas las moléculas de la familia. Además de los PAC, que han sido más estudiados en los últimos años, otros componentes del grupo de los flavonoles y los ácidos fenólicos han sido objeto de nuestra curiosidad. Nuestros datos (no publicados), demuestran que uno de los componentes del té verde, la (-)-epigalocatequina-galato, disminuye la formación de biofilm por *E. coli* en medios de cultivo enriquecidos para favorecer la expresión de fimbrias tipo P, efecto similar al que observamos tras la incubación de *E. coli* con cranberry. Nosotros hemos realizado una caracterización del jarabe de cranberry utilizado en diversos ensayos clínicos financiados por organismos oficiales y hemos detectamos una concentración de 750 µg/ml de (+)-catequina.

Un ácido fenólico en el que merece la pena detenerse, por tratarse de un metabolito resultante de la degradación de los flavonoles, aunque también se encuentra en forma natural en concentraciones muy elevadas en los cereales es el ácido ferúlico. Se trata del ácido fenólico más abundantemente excretado por orina tras recibir una dieta de cereales (5). Nuestro grupo, ha observado una fuerte asociación entre la excreción de ácido ferúlico y el riesgo de infección urinaria, aspecto que en nuestra opinión merece ser investigado en

profundidad. En diversos estudios in vitro (6), el ácido ferúlico ha mostrado actividad in vitro como inhibidor de la interleucina 8 con efecto proinflamatorio y activador de neutrófilos, en consecuencia diversas medicinas tradicionales han utilizado el rizoma de *Cimicifuga* sp., que contiene altas concentraciones de ácido ferulico e isoferúlico como remedio para diversos procesos inflamatorios (7). Parece razonable pensar que altas concentraciones mantenidas de ácido ferulico en orina pueden favorecer el desarrollo de infecciones urinarias al inhibir los mecanismos proinflamatorios del huésped. Con esta hipótesis hemos realizado diversos estudios comparativos (datos pendientes de publicación) y hemos observado que la excreción de ácido ferúlico esta incrementada en lactantes por debajo de 1 año, este aumento debe estar en relación con el predominio de cereales en la dieta y aunque parezca extraño en nuestra muestra observamos un aumento muy significativo del riesgo de infección urinaria relacionado con este aumento de excreción de ácido ferúlico (8).

REFERENCIAS

1. Foo LY, Lu Y, Howell AB, Vorsa N. The structure of cranberry proanthocyanidins which inhibit adherence of uropathogenic P-fimbriated *Escherichia coli* in vitro. *Phytochemistry* 2000 May;54(2):173-81.
2. Zafriri D, Ofek I, Adar R, Pocino M, Sharon N. Inhibitory activity of cranberry juice on adherence of type 1 and type P fimbriated *Escherichia coli* to eucaryotic cells. *Antimicrob Agents Chemother* 1989 Jan;33(1):92-8.
3. Sellwood R, Gibbons RA, Jones GW, Rutter JM. Adhesion of enteropathogenic *Escherichia coli* to pig intestinal brush borders: the existence of two pig phenotypes. *J Med Microbiol* 1975 Aug;8(3):405-11.
4. Howell AB. Bioactive compounds in cranberries and their role in prevention of urinary tract infections. *Mol Nutr Food Res* 2007 Jun;51(6):732-7.
5. Manach C, Scalbert A, Morand C, Remesy C, Jimenez L. Polyphenols: food sources and bioavailability. *Am J Clin Nutr* 2004 May;79(5):727-47.
6. Hirabayashi T, Ochiai H, Sakai S, Nakajima K, Teresawa K. Inhibitory Effect of Ferulic Acid and Isoferulic Acid on Murine Interleukin-8 Production in Response to Influenza Virus Infections in vitro and in vivo. *Planta Med* 1995;61(3):221-6.
7. Sakai S, Kawamata H, Kogure T, Mantani N, Terasawa K, Umatake M, et al. Inhibitory effect of ferulic acid and isoferulic acid on the production of macrophage inflammatory protein-2 in response to respiratory syncytial virus infection in RAW264.7 cells. *Mediators Inflamm* 1999;8(3):173-5.
8. Uberos J, Nurmi T, Rodríguez-Belmonte R, Fernández-Puentes V, A.Muñoz-Hoyos. Cranberry utility in the prophylaxis of recurrent urinary tract infection of children (II): Urinary excretion of phenolic acids in different age strata. 5th International Conference on Polyphenols and Health, editor. 2011. 17-10-2011.

Análisis de la variación circadiana de melatonina y metabolitos del triptófano en niños con síndrome de Down

María de los Reyes Jaldo Jiménez *, Gema Árbol Fernández*, Francisco Ignacio Sánchez Osorio**, Teresa Rica Tellado*, Julio Romero González***, José Uberos Fernández****, Antonio Molina Carballo****. * Centro de Salud de Peligros. Distrito Metropolitano de Granada. **Distrito Granada Nordeste. ***Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada. ****Hospital Universitario San Cecilio de Granada

Originales

RESUMEN

Introducción: Muchos de los cambios degenerativos observados en pacientes con síndrome de Down (SD) han sido relacionados con los efectos patológicos de radicales libres, y por esta razón es interesante determinar los niveles presentes en estos pacientes de moléculas antioxidantes como melatonina con importantes consecuencias neurotóxicas.

Pacientes y Métodos: El estudio se realizó en 15 niños con SD, comparado con un grupo de control de 15 niños, emparejados para la edad y el sexo. La melatonina fue analizada en suero por radioinmunoanálisis (RIA) a lo largo de un ritmo circadiano y los metabolitos del triptófano (vía Kynurenina) por cromatografía con capa fina.

Resultados: Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los niveles nocturnos y diurnos de melatonina de ambos grupos, con un nivel claramente inferior en el grupo de SD. Igualmente, se encontraron diferencias significativas en los niveles diurnos y nocturnos de sus metabolitos.

Conclusiones: A pesar de que los niños con SD conservan un ritmo de secreción circadiana de melatonina, los pacientes con SD presentan niveles más bajos en plasma de melatonina con respecto a la población control. Estas circunstancias pudieran constituir un riesgo añadido a éstos pacientes de daño por radicales libres.

Abstract

Background: Many of the degenerative changes observed in patients with Down's syndrome (DS) have been associated with the pathological effects of free radicals, and for this reason it is of interest to determine the levels present in these patients of powerful antioxidant molecules such as melatonin with important neuroprotector and neurotoxic consequences.

Patients and Methods: A study was made of 15 children with DS, together with a control group of 15 non-DS children, matched for age and sex. Serum melatonin was analyzed by RIA during periods of light and darkness and tryptophan metabolites (kynurenine pathway) by thin-layer chromatography.

Results: Differences were as per statistics significant in the night and day levels of melatonin of both groups, at a clearly low level in the group of SD. Differences were as per statistics significant in the night and day levels of tryptophan metabolites.

Conclusions: Although the children with SD preserve a secretion rhythm circadian of, patients with DS present levels of plasma melatonin lower than the corresponding levels in the control population. These circumstances constitute an added risk to these patients of damage by free radicals.

Keywords

Down's syndrome, melatonin, kynurenine, tryptophan, secretion rhythm circadian

INTRODUCCIÓN

La cronobiología es una disciplina de la fisiología que estudia los ritmos biológicos incidiendo tanto en su origen como en sus características y sus implicaciones; dentro de este campo, se denomina biorritmo (1), al movimiento uniforme (ritmo) de una actividad vital. Las oscilaciones de los niveles con relación al tiempo dan lugar a la distinción de varios tipos de biorritmos. El ritmo circadiano es el que está acoplado a la alternancia de luz-oscuridad.

En los humanos, la glándula pineal se sitúa en el centro del cerebro, detrás del tercer ventrículo y está constituida por dos tipos de células: los pinealocitos productores de indolaminas (principalmente melatonina) y péptidos (como la arginina vasotocina) y las células neurogliales. La glándula pineal de los mamíferos es un transductor neuroendocrino, que transforma la información lumínica que llega desde la retina al núcleo supraquiasmático del hipotálamo, en melatonina. La síntesis y liberación de melatonina son estimuladas por la oscuridad e inhibidas por la luz. Con el comienzo de la oscuridad, la actividad del enzima N-acetiltransferasa que regula la síntesis de melatonina se incrementa, iniciándose la síntesis y liberación de melatonina, que va a alcanzar su pico hacia la mitad de la noche (2-4 horas de la madrugada), cayendo posteriormente durante la segunda mitad de la noche. Considerando la secreción de melatonina con la edad, observamos que en los lactantes menores de 3 meses, es muy escasa. En los lactancia tardía la secreción de melatonina aumenta y se hace circadiana, de forma que los picos nocturnos son máximos a la edad de 1 a 3 años y posteriormente decrecen de forma gradual (2)

El Síndrome de Down (SD) es la cromosomopatía humana más importante por varios motivos. Por ser la más

frecuente, por ser la primera causa de retraso mental y por ser la mejor conocida. Podría definirse como el conjunto de rasgos físicos y psíquicos que resultan en el ser humano como consecuencia de un desequilibrio en el material genético que altera el programa normal de desarrollo y crecimiento.

La primera referencia escrita sobre este síndrome data de 1846, cuando SÉGUIN describe un grupo específico de individuos con retraso mental, claramente identificables del resto por sus rasgos faciales, denominando la enfermedad "*furfuraceous idiocy*" (3). Veinte años después, JOHN LANGDON H. DOWN redescubre más ampliamente el síndrome clínico al que llamaría "*Mongolian idiocy*" (4). Desde entonces, los conocimientos acerca de este síndrome han ido creciendo en progresión geométrica, pero hasta 1959 no se conoció su mecanismo genético. LEJEUNE demostró que las personas con SD tenían un cromosoma acrocéntrico de más y, por lo tanto, su dotación era de 47 cromosomas en lugar de 46 (5). En la actualidad los progresos en genética molecular y el desarrollo de nuevas técnicas citogenéticas, están permitiendo una progresiva aproximación al conocimiento de la patogenia, están aportando nuevas posibilidades diagnósticas, están facilitando la profilaxis y quizás en un futuro no muy lejano posibiliten algún tipo de tratamiento.

De la revisión exhaustiva de la bibliografía se deduce que después de 1980 se han efectuado muy pocas investigaciones sobre trastornos metabólicos en el síndrome de Down. Muchos de los estudios efectuados con anterioridad a dicho año estaban en relación con la farmacología del 5-hidroxi-triptófano, precursor de la serotonina que se utilizaba entonces para mejorar ciertos síntomas en los niños con SD y hoy totalmente abandonado (6). No se conoce ninguna alteración metabólica totalmente específica o patognomónica del SD.

La melatonina es un componente destacado del sistema de defensa antioxidativa (7)(8). La superóxido dismutasa (SOD-1) es una enzima limpiadora en el sistema antioxidante. La actividad de la SOD-1 está aumentada 1,5 veces en todas las células con trisomía 21. Como efecto secundario hay un aumento de la concentración de superóxido en los polimorfos nucleares, y como efecto inmediato derivado de lo anterior hay un aumento de la actividad de glutatión-peroxidasa, sin que se modifique la actividad catalasa. Por otro lado, se produce un aumento de la peroxidación lipídica de cerebros fibroblastos fetales, lo cual podría explicar en parte la demencia presenil en las personas con SD. El aumento de actividad SOD-1 podría inducir también la disminución de los niveles de neurotransmisores como la serotonina.

La alteración del metabolismo del triptófano en personas con SD fue descrita por primera vez en 1958, publicándose desde entonces numerosos trabajos (9). El hallazgo más constante ha sido la alteración del metabolismo del triptófano en la vía de la serotonina: varios autores ha señalado niveles bajos de serotonina en sangre, y en plaquetas, así como una eliminación disminuida del principal catabolito de la serotonina: el ácido 5-hidroxi-indol-acético. El hecho de que este principal catabolito de la serotonina muestra en líquido cefalorraquídeo una menor concentración en personas con SD, hizo pensar que al igual que en la sangre, existiría un nivel bajo de serotonina cerebral, que contribuiría a la alteración de la función cerebral.

Nuestro grupo, demostró la presencia de secreción rítmica en el cordón umbilical de recién nacidos normales(10), demostrando posteriormente que ésta era inducida por la madre (11), aunque los primeros días tras el nacimiento son especialmente intensos en la producción de melatonina, en

cambio la aparición de una secreción rítmica estable es posterior. En este orden de ideas, sería interesante seguir a un grupo de recién nacidos con SD para analizar cuando aparece y cómo es el ritmo de melatonina. Existe un ritmo de secreción de melatonina de tipo endógeno, sobre el que la luz tiene dos efectos: los ciclos luz-oscuridad modifican el ritmo de su secreción y breves pulsos de luz de suficiente intensidad y duración suprimen bruscamente en el hígado la 6-hidroxi-melatonina, y después de una conjugación con ácido glucurónico o sulfúrico, es excretada en la orina. La excreción urinaria de 6-sulfatoxi-melatonina, principal metabolito de la melatonina, guarda una estrecha correlación con la concentración de melatonina sérica.

Nos planteamos estudiar la variación circadiana de melatonina y metabolitos del triptófano por la vía de la Kinurenina en niños normales y con síndrome de Down.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se seleccionaron dos grupos:

Un grupo de niños controles de referencia. Dicho grupo fue seleccionado entre los pacientes que por causas transitorias y/o banales hubieron de ser ingresados en el Departamento de Pediatría del Hospital Universitario de Granada. Este grupo estuvo constituido por 15 niños, los cuales reunían las siguientes criterios de inclusión (Tabla I):

Ausencia entre los antecedentes familiares de enfermedades hereditarias.

Ausencia en la historia personal de enfermedades orgánicas conocidas, a excepción de las enfermedades propias de la infancia, las cuales siguieron un curso evolutivo favorable.

Haber sido ingresados por patologías de carácter leve o moderado para observación o tratamiento hospitalario, siendo seleccionados para nuestro estudio una vez estabilizada la situación clínica del paciente y antes del alta hospitalaria con el fin de lograr la normalidad clínica y analítica.

Un grupo de pacientes con Síndrome de Down. De un total de 46 personas censadas por la Asociación Síndrome de Down de la Serranía de Ronda en el área geográfica de la Serranía de Ronda, 22 de ellas (47,8%) eran niños menores de 14 años, a los que mediante carta personal se les ofreció la posibilidad de ser incluidos en el Programa de Salud para niños con síndrome de Down. Siendo rechazado por siete de ellos, con lo que el grupo problema consta de 15 niños con SD menores de 14 años (Tabla II)

Se excluyeron aquellos niños cuyos padres o tutores no firmaron el consentimiento informado y aquellos que tuvieran 14 o más años.

MÉTODO

La determinación y medición de la variable melatonina se realizó mediante la técnica de radioinmunoensayo.

Los metabolitos del triptófano vía de la kynurenina se determinaron por cromatografía con capa fina de COPPINI y BENASSI, modificada por NARBONA.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

- Medidas de centralización: media aritmética, mediana.
- Medidas de dispersión: Desviación típica, coeficiente de variación.
- Medidas de forma: sesgo, asimetría y curtosis
- Test de comparación de dos medias para valores apareados.

RESULTADOS

En este análisis se comparan datos pertenecientes a la misma variable en los mismos individuos (determinaciones diurnas y nocturnas) empleando un test de comparación de medias para valores apareados, para valorar si dichas variables presentan un ritmo circadiano en sus niveles diurnos y nocturnos.

Tabla 1. Características clínicas más relevantes del grupo control.

| Caso nº | Edad (meses) | Sexo | Peso (g) | Diagnóstico |
|---------|--------------|------|----------|-------------------|
| 1 | 158 | m | 46000 | Otitis serosa |
| 2 | 108 | m | 28000 | I.R.A. |
| 3 | 80 | f | 25600 | Dermatitis |
| 4 | 84 | f | 20500 | Gastritis aguda |
| 5 | 78 | m | 21500 | G.E.A. |
| 6 | 36 | f | 12000 | G.E.A. |
| 7 | 60 | m | 18200 | Gastritis aguda |
| 8 | 30 | f | 14000 | Estomatitis |
| 9 | 24 | f | 11000 | G.E.A. |
| 10 | 23 | m | 12500 | Bronconeumonía |
| 11 | 3 | m | 5800 | Vómitos |
| 12 | 15 | f | 12800 | I.Q. (menor) |
| 13 | 48 | m | 13000 | Intoxicación leve |
| 14 | 48 | m | 19600 | Bronquitis |
| 15 | 36 | f | 11600 | Gastritis aguda |

Tabla 2. Características clínica más relevantes del grupo de niños con SD.

| Caso nº | Edad (meses) | Sexo | Peso | Patología significativa |
|---------|--------------|------|-------|-------------------------|
| 1 | 24 | m | 11960 | No |
| 2 | 15 | m | 10110 | No |
| 3 | 32 | m | 11500 | Distireosis |
| 4 | 106 | f | 20000 | No |
| 5 | 42 | m | 13670 | No |
| 6 | 84 | f | 18200 | C.I.V. |
| 7 | 84 | f | 25700 | No |
| 8 | 90 | f | 15400 | Ferropenia |
| 9 | 30 | f | 9495 | No |
| 10 | 138 | m | 37700 | No |
| 11 | 78 | f | 20000 | No |
| 12 | 108 | m | 26000 | No |
| 13 | 36 | m | 12900 | Leucemia |
| 14 | 0.5 | m | 1800 | (LLA) |
| 15 | 159 | f | 42700 | No |

Tabla 3. Comparación de medias de los valores diurnos y nocturnos melatonina del grupo control.

| | X1 | X2 | D.M. | E.E. | T exp | p |
|-----------------|-------|-------|-------|------|-------|------|
| Melatonina | 31.46 | 75.26 | -43.8 | 6.7 | -6.53 | *** |
| Kynurenina | 5.64 | 4.24 | 1.4 | 0.25 | 5.63 | *** |
| 3-OH-kynurenina | 14.20 | 9.24 | 4.96 | 0.73 | 6.70 | *** |
| Ác. Kynurénico | 17.63 | 13.99 | 3.64 | 0.81 | 4.46 | *** |
| Ác. Xanturénico | 13.66 | 10.25 | 3.40 | 0.52 | 6.52 | *** |
| Ác. antranílico | 2.09 | 2.12 | -0.02 | 0.04 | -0.65 | N.S. |

Obviamente hay que distinguir dos situaciones distintas:

a) Grupo control /valores diurnos /nocturnos. En la tabla III pueden verse los datos referentes a la comparación de medias de los valores diurnos y nocturnos de las variables del grupo control.

El análisis comparativo realizado con las tasas plasmáticas de melatonina para valorar si existe o no variación circadiana en el grupo control, ofreció un valor de t exp de -6.53 y en consecuencia, como se puede apreciar en la tabla y figura se encontraron diferencias altamente significativas ($p < 0.001$).

Kynurenina. Con relación al metabolito principal de esta vía metabólica del triptófano, encontramos igualmente un a valor de texp de 5.63, con una mauro y significativa eliminación diurna, con un valor de $p < 0.001$.

3-OH-kynurenina. En este caso y como sucedió con el metabolito principal, la tasa de eliminación diurna supera la producción nocturna de una manera altamente significativa.

Ácido kynurénico: Sigue el mismo patrón circadiano de excreción urinaria que los metabolitos que la preceden.

Ácido xanturénico. Este metabolito de la vía alternativa siguió el mismo patrón excretor de los anteriores, con una disminución de sus tasas de excreción durante el período oscuro, con diferencias significativas ($p < 0.001$).

Ácido antranílico. Los patrones de eliminación de este último metabolito de la vía alternativa fueron muy similares con cifras de 2.09 y 2.12 respectivamente, lo que viene a corroborar que el mantenimiento de patrones circadianos es un tema de adaptación endocrino-metabólica sujeto a múltiples variaciones tanto ambientales como internas.

b) Grupo Down. Valores diurnos /nocturnos.

Melatonina: Con relación al grupo de Down, como se puede ver en la tabla IV, en el análisis de variaciones circadianas de la melatonina, si bien mostraron valores de normalidad como se pueden observar en la tabla y figura, con claros incrementos durante la noche, con un valor de t exp de 6.14 y $p < 0.001$, hay que notar que comparativamente la tasa de producción hormonal es claramente inferior al grupo control.

Kynurenina. Se podría decir que la tasa de eliminación urinaria del metabolito principal de esta vía metabólica del triptófano sigue una imagen especular pero inversa a la de la melatonina. Por un lado, hemos encontrado una variación circadiana significativa ($p < 0.001$) y por otro lado, una disminución sustancial con relación al grupo control de la cantidad de este metabolito eliminado. En cierto modo, esto apunta a que en el SD se producen importantes y significativas modificaciones en la metabolización del triptófano.

3-OH-kynurenina. Igualmente, la tasa de eliminación durante las horas diurnas supera de manera significativa a las producción nocturna, con diferencias altamente significativas.

Ácido kynurénico. Se encontraron hechos diferentes al resto de los metabolitos. Por un lado, se ha mantenido el patrón de eliminación circadiana con un valor de texp 5.77, $p < 0.001$ y por otra, una

elevación cuantitativa de tal magnitud que se alcanzaron valores cuatro veces más altos, tanto durante el día como durante la noche, que los correspondientes al grupo control.

Tabla 4. Comparación de medias de los valores diurnos y nocturnos de melatonina del grupo Down.

| | X1 | X2 | D.M. | E.E. | T exp | |
|-----------------|-------|-------|-------|------|----------|------|
| Melatonina | 22.4 | 38.46 | - | 2.61 | - | *** |
| Kynurenina | 3.90 | 3.08 | 16.06 | 0.17 | 6.14 | *** |
| 3-OH-kynurenina | 15.45 | 11.18 | 0.82 | 0.50 | 4.60 | *** |
| Ác. Kynurénico | 80.84 | 58.26 | 4.27 | 3.90 | 8.52 | *** |
| Ác. Xanturénico | 9.80 | 9.10 | 0.7 | 0.83 | 5.77 | N.S. |
| Ác. antranílico | 10.95 | 7.2 | 0.7 | 1.40 | 0.84 | *** |
| | | | 3.74 | | 2.67 | |

Ácido xanturénico. Nuevamente volvemos a encontrar otro dato diferencial entre los niños afectados de SD como es la desaparición del patrón de eliminación circadiana propia de los niños normales.

Ácido antranílico. En cambio, este último metabolito, probablemente como consecuencia de los cambios experimentados por los metabolitos precedentes, y a diferencia del grupo control, nuevamente encontramos un patrón de eliminación circadiano, con una t_{exp} de 2.67 y $p < 0.05$

DISCUSIÓN

Es llamativa la ausencia de trabajos que estudien la vía de la melatonina en sujetos con SD. Hemos encontrado un estudio que refiere diferencias en la eliminación urinaria de 24 horas del principal metabolito de la melatonina, la 6-hidroxi-melatonina, entre 12 sujetos con SD y 8 sujetos control que eran padres o hermanos de los casos (12). En una publicación reciente por nuestro grupo de investigación (13) se ha encontrado diferencias significativas entre los niveles en sangre de melatonina, serotonina y beta endorfinas entre un grupo control de 15 niños menores de 14 años y 15 niños con síndrome de Down menores de 14

años, con niveles inferiores en el grupo con síndrome de Down, tanto en las horas diurnas como en las nocturnas.

En nuestro trabajo hemos podido comprobar como los niños con SD, a pesar de que producen significativamente menos melatonina, conservan el ritmo circadiano de melatonina (tabla IV y figura 2) y los metabolitos también siguen un ritmo de producción de acuerdo al patrón circadiano. En este sentido REITER y cols (14) profundizaron algo más al estudiar casos individuales con varias determinaciones en el transcurso del día, encontrando que la mayoría de las personas con SD estudiadas mantenían un ritmo de secreción en la producción de melatonina.

Con respecto a los metabolitos del triptófano vía de la Kynurenina, se podría decir que la tasa de eliminación urinaria del metabolito principal de esta vía metabólica del triptófano sigue una imagen especular pero inversa a la de la melatonina. Por un lado, hemos encontrado una variación circadiana significativa ($p < 0.001$) y por otro lado, una disminución sustancial con relación al grupo control de la cantidad de este metabolito eliminado. En cierto modo, esto apunta a que en el SD se producen importantes y significativas modificaciones en la metabolización del triptófano.

REITER y cols (14) en un estudio de excreción urinaria del principal metabolito de la melatonina, la 6-hidroxi-melatonina sulfato en períodos de 24 hora en 12 sujetos con SD y 8 controles familiares sanos, encuentran que todos los controles y 10 de los 12 sujetos con SD exhibían una excreción normal con los habituales niveles bajos diurnos y elevados nocturnos, mientras que los dos casos restantes no exhibían ritmo. Sin embargo, no hubo diferencias significativas entre las medias, ni entre las variaciones rítmicas de las medias de los grupos de personas con SD y los controles, lo cual implica que los

mecanismos neuroendocrinos que gobiernan la producción circadiana de melatonina, están preservados en los sujetos con SD. En consecuencia, creemos que nos encontramos nuevamente en un punto crucial de los trastornos íntimos que acontecen en el SD, de tal manera que deberá profundizarse más en su conocimiento porque estamos convencidos que el defecto génico en primer lugar, y sus consecuencias (enzimáticas (superóxido dismutasa) y hormonales (melatonina) posteriormente) son eslabones de un proceso que da lugar a algunas características clínicas del síndrome.

Nuestros resultados coinciden con los de REITER, ya que constatamos en el grupo con SD la existencia de un ritmo circadiano de secreción de melatonina si bien con niveles más bajos que en el grupo control, tanto durante las horas diurnas como durante las nocturnas.

REFERENCIAS

1. Bueno Sánchez M: Los biorritmos en Pediatría. Rev Esp Pediatr 1984, 40: 1-10
2. Bruzezinski A: Melatonin in humans. N Eng J Med 1997, 336: 186-195.
3. Seguin E: Le traitement moral, l'hygiene et l'education des idiots. Paris: JB Ballière 1946.
4. Langdon-Down J: Observations on an ethnic clasification of idiots. London Clinical Lectures and Reports 1866, 3: 259-262.
5. Lejeune J: Le mongolisme, maladie chromosomique. Nature 1959, 3296: 521-523.
6. Patterson D. Genetic mapping in chromosome 21 and its implications for Down's syndorme and other diseases. Somatic Cell Genet 1987, 13: 365-371
7. Chang HM, Huang YL, Lan CT, Wu UI, Hu ME, Youn Se. Melatonin preserves superoxide dismutase activity in hypoglossal motoneurons of adult rats following peripheral nerve injury. J Pineal Res 2008; 44: 172-180.
8. Cabrera J, Reiter RJ , Tan DX, Qi W, Sainz RM, Mayo IC, et al. Melatonin reduces oxidative neurotoxicity due to quinolinic acid: in vitro and in vivo findings. Neuropharmacology 2000; 39: 507-514.
9. Jerome H, Lejeune J, Turpin R. [Study of the urinary excretion of some tryptophan metabolites in mongoloid children.] C R Hebd Seances Acad Sci 1960; 251: 474-476.
10. Muñoz A, Rodríguez T et al: Evaluation of pienal function (aMT levels) in normal and preterms newborns with acude fetal distress. J Endocrinol 1993, 129: 442-445.
11. Jaldo Alba F, Muñoz Hoyos A et al: Light deprivation increases plasma levels of melatonin during the first 72 hours on life n human infants. Acta Endocrinol 1993, 129: 442-445.
12. Ballesta F: Correlaciones clínico-citogenéticas en el síndrome de Down. Síndrome de Down, Artículos y Resúmenes Científicos 1989, 5:1-6
13. Uberos J, Romero J, Molina-Carballo A, Munoz-Hoyos A. Melatonin and elimination of kynurenines in children with Down's syndrome. J Pediatr Endocrinol Metab, March 1, 2010; 23(3): 77-82.
14. Reiter RJ, Barlow-Walden L. et al. Twenty-four hour urinary excretion of 6-hydroxymelatonin sulfate in Down Syndrome subjects. J Pineal Res 1996, 20: 45-50.

Hipotermia en recién nacidos asfícticos. Protocolo de manejo

Antonio Jerez-Calero

U.G.C. Pediatría. Hospital Clínico Universitario San Cecilio. Granada.

Protocolos

INTRODUCCIÓN

La encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal es una patología con una incidencia de 1-2/1000 en el RN a término y representa una importante causa de morbimortalidad y discapacidad ulterior en el niño, asociado a importantes implicaciones médicas, sociales y legales. A pesar del conocimiento cada vez mayor sobre los mecanismos moleculares y metabólicos que acontecen durante y después la asfixia neonatal, los recursos terapéuticos actuales siguen siendo escasos.

Actualmente son cada vez más los estudios que intentan explicar los mecanismos fisiopatológicos implicados en el daño cerebral por hipoxia. A nivel celular, la reducción del flujo sanguíneo cerebral inicia una cascada de fenómenos bioquímicos derivados del “estado energético ineficiente”, durante y después de la agresión que condicionan la muerte celular horas o incluso días más tarde. En el proceso se distinguen varias fases sucesivas: fallo energético primario, fase latente y fallo energético secundario.

El *fallo energético primario* se caracteriza por una reducción en el flujo sanguíneo cerebral, el aporte de O₂, glucosa y otros sustratos, originándose, entre otros efectos, acidosis tisular, alteraciones de la membrana celular, liberación y alteración de la recaptación de aminoácidos excitotóxicos (p.e. glutamato). Estos mecanismos producen, a su vez, un aumento del calcio intracelular y una disregulación osmótica, con edema

citotóxico. La elevación del calcio intracelular desencadena una variedad de mecanismos de muerte celular mediante la activación de lipasas, proteasas, y endonucleasas. En algunas neuronas, el acumulo intracelular de calcio induce la producción de óxido nítrico, aun radical libre que difunde a células adyacentes multiplicando su toxicidad. Algunos factores, tales como la duración y la intensidad de la agresión, influyen en la progresión del daño celular tras la hipoxia-isquemia, de tal forma que el restablecimiento precoz de la circulación y/o oxigenación cerebral puede revertir los efectos deletereos antes descritos. En caso contrario, se llega a la fase de *fallo energético secundario*, que dura varios días (3-10 días).

La patogenia del fallo energético secundario no se conoce tanto como la del primario, pero, entre otros factores, están implicados la activación enzimática de proteasas, lipasas, endonucleasas y fosfolipasas, y la formación de radicales libres de oxígeno. El acúmulo masivo por falta de recaptación neurotransmisores excitatorios, como el glutamato actúa sobre los receptores postsinápticos (NMDA), facilitando la entrada intracelular de calcio y promueve la cascada bioquímica mencionada con anterioridad, que conduce a la muerte neuronal (excitotoxicidad). Por otra parte, el metabolismo anaeróbico celular origina radicales libres de oxígeno (O₂⁻, H₂O₂, OH⁻), que superan las defensas antioxidantes y que originan alteración de la membrana celular y su muerte. Otros mediadores inflamatorios como la Interleukina 1B, el TNF alfa, pueden alterar

la función celular, alterando factores de crecimiento y la síntesis de proteínas. La intensidad de la agresión inicial puede determinar el modo en que se produce la muerte celular: con una agresión grave, el resultado será la necrosis (es un proceso pasivo), mientras que si la agresión es moderada, se producirá la muerte por apoptosis (proceso activo).

El intervalo entre el fallo energético primario y el secundario representa la fase latente, que corresponde a la **ventana terapéutica**, un periodo de tiempo durante el cual una intervención terapéutica puede reducir el daño cerebral (p.e. hipotermia) ya que en esas 6 horas se produce la recuperación del metabolismo oxidativo.

Hasta hace relativamente poco tiempo el manejo de los neonatos asfícticos se limitaba únicamente a los cuidados intensivos de soporte y al tratamiento de las convulsiones. En los últimos años se han realizado múltiples investigaciones sobre terapias específicas para el cerebro, destinadas a bloquear o atenuar los componentes de la cascada de eventos desencadenada por la hipoxia-isquemia. De los diferentes tratamientos neuroprotectores, la hipotermia cerebral moderada (T^a central 33-34 °C) ha sido el único de demostrada efectividad clínica en el momento actual. Existen varios ensayos clínicos y meta-análisis independientes que demuestran que la hipotermia es un tratamiento eficaz y seguro:

- Reduce tanto la mortalidad como la discapacidad en supervivientes asociada a EHI MODERADA o GRAVE (nivel evidencia 1^a).
- El número de neonatos que precisan ser tratados (NNT) para prevenir un caso de muerte o discapacidad está en un rango de 6-9 pacientes (nivel evidencia 1A).
- Es una intervención terapéutica segura cuando se aplica en

unidades neonatales de tercer nivel y siguiendo protocolos estrictos de enfriamiento y recalentamiento (nivel evidencia 1A)

La mayoría de los estudios indican que el máximo beneficio de la hipotermia ocurre cuando el tratamiento se inicia en las **primeras 6 horas** después de la agresión hipóxico-isquémico, aunque se ha observado un efecto neuroprotector limitado cuando la hipotermia comienza hasta 12 horas después. Así, la hipotermia debe comenzar tan pronto como sea posible. Si el tratamiento se inicia después de las 6 horas del nacimiento su efecto beneficioso se verá limitado. El tratamiento con hipotermia corporal total debe prolongarse durante 72 horas. Posteriormente se pasa a la fase de recalentamiento, que debe realizarse lenta y gradualmente (en 8-10 horas), a un ritmo inferior a 0.5 °C de ascenso térmico por hora, para evitar fenómenos convulsivos. En nuestro centro hospitalario disponemos de un sistema de enfriamiento corporal total servocontrolado marca Tecotherm neo[®], dispositivo servocontrolado que permite programar todas las fases del tratamiento en hipotermia. De esta forma, una vez seleccionadas las temperaturas objetivo y la duración de cada fase en los menús correspondientes, se iniciará la terapia comenzando por la fase de enfriamiento y terminando con la de recalentamiento, de manera sucesiva y sin necesidad de control manual. Por supuesto, en caso de que el clínico precise, se podrá suspender o modificar la terapia en cualquier momento.

INDICACIONES PARA LA HIPOTERMIA

Son candidatos los neonatos con sospecha de asfixia perinatal que cumplan los siguientes criterios:

A. RN ≥ 36 semanas de gestación que ingresan en la UCI con al menos **uno** de los siguientes criterios:

- Apgar \leq 5 a los 5 minutos, ó
- Reanimación mantenida, incluyendo intubación endotraqueal o VPP, a los 10 minutos de vida, ó
- pH <7.00 ó EB \leq - 16 mmol/L en cualquier gasometría dentro de los primeros 60 minutos de vida (cordón, venosa, arterial o capilar).

RN que cumplan algún criterio de **A** precisan evaluación neurológica para ver si cumplen los criterios de **B**:

B. Encefalopatía moderada o grave, consistente en:

1. Convulsiones ó
2. Clínica de EHI moderada-grave:
 - Estado de consciencia alterado (respuesta a la estimulación disminuida o ausente) **y**
 - Tono anormal (hipotonía focal o general) **y**
 - Reflejos primitivos anormales (succión débil o ausente o Moro anormal).

La gravedad de la encefalopatía puede ser valorada usando Tabla 1:

Para ser candidato a hipotermia debe cumplir criterios de **A+B**.

CONTRAINDICACIONES DE LA HIPOTERMIA

Las contraindicaciones de la hipotermia son:

- RN de más de 6 horas de vida.
- Peso <1800 g (\leq 35 semanas).
- Posibilidad de cirugía durante los 3 primeros días de vida.
- Lesiones disruptivas o del desarrollo cerebral durante la vida fetal.

- Anomalías indicativas de mal pronóstico a largo plazo como malformaciones congénitas mayores o cromosomopatías (trisomía 13 ó 18).
- Disfunción multiorgánica grave: coagulopatía/trombopenia severas (<35.000) con sangrado, rebelde a terapia sustitutiva con plasma /plaquetas
- RN con aspecto moribundo con franca inestabilidad cardio-vascular ó que realiza varias PCR en 1^a 6 horas ó EEG isoelectrico más allá de las 12-24 horas de vida.

CRITERIOS DE SALIDA UNA VEZ INICIADA LA HIPOTERMIA

- Posibilidad de cirugía durante los primeros 3 días de vida.
- Lesión cerebral de origen disruptivo prenatal o por alteración del desarrollo (es recomendable hacer ecografía transfontanelar en las primeras 24-72 h).
- Sospecha o confirmación de metabolopatía durante los primeros 3 días: alteración metabólica durante más de 24 horas (acidosis o hiperamoniemia).
- Coma persistente tras 24 h y muestre signos de mal pronóstico en el EEGa (considerar de forma individual). Si se toma la decisión de realizar Limitación del Esfuerzo Terapéutico, la hipotermia debe ser interrumpida y el paciente será recalentado antes de cesar los cuidados intensivos.
- Complicaciones graves producidas o agravadas por enfriamiento:
 - Coagulopatía/Trombopenia <50.000 plaquetas con hemorragia activa que no responde a tratamiento
 - Hipertensión pulmonar que precisa FiO₂ >80% Y NO > 20 ppm

- Arritmia cardíaca distinta a bradicardia sinusal

PROTOCOLO DE HIPOTERMIA PROPIAMENTE DICHO

La asfíxia neonatal tiene unos elementos que la preceden en el tiempo, que se han dado en llamar “*situaciones de riesgo para hipoxia-isquemia fetal*”, pudiéndose delimitar siempre circunstancias previas como:

- “Estado fetal preocupante o poco tranquilizador” (alteraciones severas del RCTG: bradicardia mantenida, desaceleraciones tardías, líquido amniótico intensamente teñido,...)

- Desarrollo de un “evento centinela” (sucesos obstétricos como prolapso de cordón, rotura uterina, transfusión fetomaterna grave, desprendimiento de placenta,...) o

- Parto distócico y/o instrumentalizado

Estas circunstancias pondrán en alerta al clínico sobre la posibilidad de que el neonato precise ser incluido en el protocolo de hipotermia corporal total moderada, que se detalla a continuación.

A. Para neonatos nacidos en nuestro centro

1. Reanimación en sala de partos:

- Según protocolo de reanimación.
- En los neonatos asfícticos que cumplan los criterios A+B, ya desde el paritorio iniciar protocolo de hipotermia pasiva.
- Evitar calentar al niño y permitir que baje su T^{re} hasta los 34.5-35.5°C, manteniéndola de forma estable (elevaciones bruscas de T^{re} se asocian a convulsiones e inestabilidad hemodinámica).

- Si T^{re} rectal >35.5 °C: apagar fuente de calor.
- Si T^{re} rectal <34.5 °C: mantener misma fuente de calor.
- Iniciar reanimación con FiO₂ 30%, e ir modificando en función de la SaO₂ (rango 90-93%). Es muy importante EVITAR la HIPEROXIA. Se precisará un pulsioxímetro en sala reanimación neonatal, que se pondrá en zona preductal (mano /muñeca derechas).
- Evitar maniobras de riesgo durante la reanimación inicial y posteriormente, como por ejemplo la administración de bicarbonato o bolos de calcio iv. El bicarbonato estará contraindicado especialmente en pacientes con problemas de ventilación, donde agravará sin duda la acidosis ya existente. Induce importantes fluctuaciones en el flujo sanguíneo cerebral y en la osmolaridad plasmáticas, lo que puede conducir al sangrado intraventricular. Puede asimismo empeorar la acidosis intracelular, provocando daño miocárdico y/o neuronal. La alcalosis desplaza la curva de disociación de la hemoglobina a la derecha, por lo que disminuye la cantidad de oxígeno a los tejidos, agravando la acidosis tisular.
- Evitar administración de bolos de calcio iv.
- Comprobar la temperatura rectal y glucemia del RN al finalizar la reanimación (debe haber siempre un termómetro en la sala de partos).

2. A su llegada a la UCI:

- Valorar si cumple criterios para hipotermia terapéutica (criterios A + B).
- Si cumple criterios:

- Colocar en cuna térmica y dejar ésta abierta y apagada.
- Tomar temperatura inicial y monitorizar a partir de ese momento, evitando que baje de 33°C rectal. Iniciar hipotermia activa con objetivo de T^a: 33-34°C. Registrar temperatura en gráfica de enfermería. Monitorización continua con sonda rectal para alcanzar Temperatura diana en 30 minutos.
- Colocar monitor de función cerebral lo antes posible y mantenerlo durante un mínimo de 72 horas. Su colocación no debe retrasar en ningún caso el inicio de la hipotermia. Patrones de daño neurológico que sugieren iniciar hipotermia:
 - Discontinuo, BS (brote-supresión), CLV (continuo de bajo voltaje o hipovoltado), FT (plano o isoelectrico). (Ver anexo 1).
 - Convulsiones eléctricas repetidas o status epiléptico.

Múltiples estudios refieren que un trazado de base de mal pronóstico (BS, pero sobre todo CLV y FT) más de 24h predicen un mala evolución neurológica. Así como la ausencia de ciclos sueño vigilia ¿(antes de)? tras 36h de la agresión hipóxico isquémica y una depresión mantenida del trazado tras iniciar tratamiento sedoanalgésico y anti-epiléptico.

MANEJO CLÍNICO DEL PACIENTE CON EHI EN HIPOTERMIA

a) Manejo respiratorio:

- La hipotermia no modifica la modalidad respiratoria requerida para el

paciente (VAFO, VMC, CPAP...). Además, es compatible con el uso de óxido nítrico.

- Es necesaria una monitorización estricta de los pacientes (pulsioximetría y monitorización trans-cutánea de O₂ y pCO₂).

- Ventilación: intentar mantener pCO₂ 40-50 mmHg: si respiración espontánea, admitir hiperventilación leve como compensación de acidosis metabólica. Evitar hipocapnia marcada. A temperaturas corporales más bajas hay menor producción de CO₂ (se estima un 10% menos a 33.5° respecto a 37° - 4% por cada °C de descenso térmico-). Recordar corregir temperatura al realizar gasometría, o bien restar 5 mmHg a la PCO₂ obtenida en aparato de gases a 37 C.

- Oxigenación: con la hipotermia, la curva de disociación de Hb se encuentra desviada a la izquierda. Por tanto considerar normoxia con PaO₂ 60-95 mmHg con SatHb 90-94%. Considerar elevar la T^a del paciente si precisa FiO₂ >80%, de 34.5 a 35 °C... o calentar (suspendiendo hipotermia) si fracaso en la oxigenación.

- Ni el pH ni las concentraciones del lactato se ven afectadas por la hipotermia

- Manejo de secreciones: durante la hipotermia las secreciones son más espesas. No se debe modificar la temperatura de la cascada del humidificador. Hacer cambios posturales frecuentes (cada 6 h)

b) Manejo cardíaco y hemodinámico:

- Objetivo: mantener TAM≥40mmHg (para una correcta perfusión cerebral). Evitar hiperperfusión-hipertensión arterial, que pueden favorecer el edema cerebral.

- Uso de drogas vasoactivas (preferentemente dopamina), evitando en lo posible los expansores de volumen.

- Durante la hipotermia, es frecuente la tendencia a bradicardia, sin que en la mayoría tenga repercusión clínica (\downarrow FC 14 lpm por cada $^{\circ}$ C que baja la temperatura). La frecuencia cardíaca normal bajo hipotermia es 100-110 lpm. Si durante la hipotermia aumenta la FC (>120 lpm), se debe descartar estrés o dolor (considerar asociar analgésicos opiáceos).

- No se ha demostrado que la hipotermia se asocia a arritmias.

- Se colocará catéter venoso umbilical para poder determinar la PVC. Siempre que sea posible, colocar también catéter umbilical arterial.

c) Manejo hidroelectrolítico:

- Fluidoterapia basal inicial con restricción hídrica (40-60 ml/kg/d), siempre que TA y PVC sean normales, suplementada con gluconato cálcico 10% 2-3ml/Kg/d y sulfato de Mg 15% 0.2 ml/kg/d. Objetivo= TAM >40 mm Hg para mantener perfusión cerebral.

- En días sucesivos, aportes hídricos diarios según balande hídrico estricto.

- Objetivos electrolíticos: $Ca^{2+} > 7$ mg/dL (iónico $> 0,9$) y $Mg^{2+} > 1,6$ mg/dL (*Se puede pedir Mg en nuestro hospital, en un vale urgente, aunque la determinación la hacen por la mañana, como analítica rutinaria*), Na^{+} 135-145 mEq/L, K^{+} 3,5-5,5 mEq/L.

- Si $Ca^{2+} < 7$ mg/dL (iónico $< 0,9$): aumentar a 3-5 ml/kg/d. evitar bolos de calcio salvo si existe tetania.

- Si $Mg^{2+} < 1,7$ mg/dL, aumentar los aportes endovenosos en la nutrición parenteral y corregir mediante la

administración de bolus lento (2-3 minutos); si Mg^{2+} entre 1,4-1,69 mg/dl, administrar 25-50 mg/kg de SO_4Mg por vía im o ev. Si $<1,4$ mg/dl, administrar 50-100 mg/kg.

- Añadir K^{+} a las 48-72 horas si función renal normal.

d) Manejo de glucemia (control estricto, mínimo cada 3 horas durante las primeras 24 horas). Mantener entre 70-100 mg/dL. Si glucemia <40 mg/dl: bolo de Suero Glucosado 10% iv 2 ml/Kg y reevaluar a los 15 min. Tanto la hipo como la hiperglucemia pueden acentuar la lesión cerebral en el contexto de la EHI. Con la hipotermia existe mayor riesgo de hiperglucemia, que puede requerir disminuir los aportes de glucosa (hasta 3,3 mg/kg/min). No se debe añadir insulino terapia hasta no disminuir aportes de glucosa iv por debajo de esa cifra.

e) Coagulación: la hipotermia alarga los tiempos de coagulación (a $33-34^{\circ}C$ se alargan un 30%). Por tanto, se deben corregir precozmente los trastornos de coagulación. Puede requerir tratamiento con dosis extras de vitamina K, pero sobre todo y ante la menor duda, pedir urgentemente plasma fresco congelado. Suele existir frecuentemente trombopenia, con nadir a las 72 h. Podrá ser necesario trasfundir pool de plaquetas.

f) Infeccioso: el recuento total de leucocitos puede disminuir, sin llegar a leucopenia. Existe más riesgo de infecciones por las secreciones más espesas y abundantes.

g) Renal: los fármacos de excreción renal no se ven modificados por la hipotermia. No influye en los niveles plasmáticos de gentamicina, por lo que no hay que reajustar dosis (sí en caso de Insuficiencia renal aguda por efecto de la asfixia)

h) Nutrición: Recomendable dieta absoluta y NPT durante la hipotermia, como norma general. Sólo algunos estudios ofrecen n. enteral trófica con leche

materna durante la hipotermia a dosis de 1 ml/kg cada 4 horas).

i) Tratamiento de las convulsiones:

- No administrar Fenobarbital profiláctico.

- Tratar “agresivamente” las convulsiones:

- Fenobarbital: 20 mg/kg/dosis y repetir a los 40 minutos si es necesario.

- Si no mejora, clonazepam/midazolam 0.1-0.2 mg/kg y repetir a los 40 minutos si es necesario.

- No dar pauta de mantenimiento.

- Evitar relajantes musculares y midazolam en lo posible.

- En fármacos de eliminación hepática (Fenobarbital...) valorar reducir dosis a mínima dosis eficaz y solicitar niveles lo antes posible.

j) Sedo-analgesia en todos los pacientes. En pacientes en hipotermia, una FC>120 lpm debe considerarse un signo de estrés-dolor. La sedación con mórficos se realizará a dosis menores a las habituales (~50%) por riesgo de intoxicación al estar disminuido el metabolismo hepático.

- Fentanilo en perfusión a dosis de 1 mcg/kg/hora, sin carga inicial. Especial atención al deterioro de conciencia, frecuencia cardíaca y postura.

- No añadir Midazolam si no es como tratamiento de convulsiones o de Hipertensión pulmonar persistente.

k) Realizar analítica al ingreso que incluya: hemograma, función renal, hepática, cardíaca, coagulación, PCR,

ionograma (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+}) (ver Tabla 2). Recordar corregir la temperatura al realizar gasometrías.

l) Hipotermia y postura. Los neonatos pueden adoptar posturas de hiperflexión, por frío y stress (dolor), a ellos merece la pena añadir fentanilo al tratamiento (d:1 mcg/kg/h)

m) Piel. Evitar las úlceras por presión. Cambios posturales frecuentes (cada 6 horas). Si el chaleco abraza el cuerpo del paciente, ponérselo cuando esté lleno de agua y no antes, para evitar daños al recién nacido.

MONITORIZACIÓN DE LA TEMPERATURA

- La temperatura central se monitorizará de forma continua mediante sonda rectal y deberá mantenerse entre 33-34°C (programar en servocontrol de Tecotherm neo® a 33.5 °C, ya que controla la temperatura con un rango de error de 0.5 °C). En otros centros se controla la temperatura esofágica de forma continua (1\3 inferior del esófago). Puede asimismo monitorizarse y de forma intermitente o continua la temperatura cutánea hasta el final del tratamiento (sonda cutánea de Tecotherm neo®). Con éste aparato de hipotermia se puede servocontrolar todo el proceso, desde la fase de inicio del enfriamiento, la de mantenimiento y el recalentamiento progresivo. (Anexo 3). Enfermería realizará un adecuado registro de la temperatura en la gráfica y hoja de constantes; cada 15 min durante el periodo de enfriamiento y recalentamiento y horaria durante la hipotermia.
- En caso de cambios de la temperatura corporal del paciente fuera del rango terapéutico:

- Si temperatura rectal <33°C: (1º) cerrar cuna

térmica, (2º) encender temperatura y controlar manualmente hasta volver a la ideal. Siempre lentamente y evitado sobrecalentar.

- Si temperatura rectal $>34^{\circ}\text{C}$: (1º) retirar ropa, mantas, etc, (2º) controlar temperatura ambiente de la UCI. Esto suele ser suficiente, pero si persiste (por ejemplo durante convulsiones o si existe infección) se puede: (3º) aplicar frío por convección con bolsas de agua fría puestas alrededor del paciente sin contacto con el mismo.
- Recordar (para anticipar cambios bruscos) que las convulsiones suelen producir un aumento de la temperatura y el tratamiento con antiepilépticos (principalmente Fenobarbital) una disminución de la misma.
- **Recalentamiento:** El ritmo no debe ser mayor de $0,5^{\circ}\text{C}/\text{hora}$. Pautar a ritmo de $0.1-0.2^{\circ}\text{C}$ cada 30 minutos, monitorizando de forma continua con EEGa. Si se producen onvulsiones, parar el recalentamiento y volver a enfriar si es necesario, tratando enérgicamente con anticonvulsivos.

NEONATOS TRASLADADOS DE OTROS CENTROS

En los hospitales emisores de pacientes, los pediatras/neonatólogos deberán tener en cuenta las ya descritas *situaciones de riesgo de asfixia neonatal*, circunstancias peri-parto que precederán al nacimiento de un neonato asfíctico. Ante estas situaciones el clínico anticipará las estrategias terapéuticas con la finalidad de evitar maniobras de riesgo y comenzar el protocolizado camino hacia la hipotermia

terapéutica. Hay datos importantes que deberán aportarse al hospital receptor, tales como el tipo de reanimación en sala de partos y gasometría en la primera hora de vida, así como la exploración neurológica, con el objetivo de conocer si cumple los criterios A + B. Monitorizar de forma continua FC y Sat O₂, así como determinaciones frecuentes de glucemia. Realizar, al menos, una gasometría en la 1ª hora de vida. Si el paciente viene sedado, preguntar por su exploración neurológica antes de la sedación. La hipotermia pasiva debe iniciarse en hospital de origen y mantenerse durante el traslado. La temperatura del neonato ha de comprobarse al finalizar la reanimación o durante ella si ésta tiene una larga duración. El rango óptimo de temperatura ideal en estos casos de hipotermia pasiva para el transporte es de $34.5-35.5^{\circ}\text{C}$. Deberán tomar temperatura rectal previamente y durante el transporte cada 15 minutos o monitorización rectal continua. Apagar o encender fuente de calor si $T^{\text{a}} >35^{\circ}\text{C}$ ó $<34.5^{\circ}\text{C}$ respectivamente. Si no basta con apagar incubadora de transporte, poner bolsas de agua fría ó hielo dentro de la ésta, pero nunca en contacto con el paciente. Deben iniciarse drogas vasoactivas, preferentemente dopamina si TAM <40 mmHg. Evitar las cargas iv de volumen, salvo que existan razones para pensar en cuadro de hipovolemia, ya que favorecen las fluctuaciones del flujo sanguíneo cerebral. Iniciar restricción hídrica ($40-60$ ml/kg/día). No será preciso iniciar insulino terapia hasta descender los aportes iv de glucosa a 3.3 mg/kg/minuto. Intentar evitar sedación con midazolam; si no hay más remedio, ofrecer analgesia general en forma de bolos de opiáceos (p.e. fentanilo). Evitar en lo posible bicarbonato iv (sólo si es indispensable, en casos de paciente bien ventilado y en bolus lento).

Tabla 1. Valoración de la gravedad de la encefalopatía.

| Parámetro | 0 | 1 | 2 | 6 | 8 |
|--|--|---|--|---|---|
| Capacidad para despertar y mantener la alerta | Normal | Despierta fácilmente | Despierta con cierta dificultad a estímulos nociceptivos, mantiene la alerta breves segundos | Despierta con gran dificultad a estímulos nociceptivos, vuelve rápidamente al "sueño" | No despierta ante estímulos nociceptivos |
| Actividad espontánea (valoración cuantitativa) | Normal | Excesiva (temblor, mioclonias, sacudidas) | Actividad disminuida | Actividad muy disminuida (sólo ante estímulos nociceptivos) | Actividad ausente o tremor continuo en reposo |
| Actividad espontánea (valoración cualitativa) | Movimientos fluidos, variables y contoneo | No óptimos, pero fluidos y variables | Pobre repertorio de movimientos grales | No valorable la ausencia de variabilidad. Sólo respuestas de retirada | Rígidus o estereotipados. Remedan decorticación o descerebración tras estimulación |
| Postura | Adecuada flexión y aducción de las cuatro extremidades | Pobre flexión y aducción en las extremidades superiores | Pobre flexión tanto en EE.SS como EEII | Postura flácida o tónica pero no opistótonos, descerebración ó decorticación | Postura flácida o tónica sostenida: opistótonos, descerebración o decorticación mantenida |
| Reflejos miotáticos | Normal | Hiperactivos | Débiles | ausentes | |
| Respiración | Normal o taquipnea por acidosis | | Periódica | | Apnea, resp paneusica, neurógena central |
| Convulsiones clínicas | Ausente | | | Aisladas (<1 por hora) | Repetidas o continuas |
| EEGa. Convulsiones eléctricas (no clínicas) | Ausente | | | Aisladas (<1 por hora) | Repetidas o continuas (estado convulsivo) |
| EEGa. Trazado de fondo | Continuo de voltaje normal, ciclos vigilia-sueño | Continuo de voltaje normal. No ciclos vigilia-sueño | Discontinuo (límite inf. Del trazado <5 mV) | Brote-supresión | Continuo de bajo voltaje o hipoactivo (plano) |

Poner un círculo en la casilla correspondiente. Si es posible, con distinto color para cada una de las exploraciones realizadas antes de las 6 horas de vida (a t=1h, 3h, 5 h)

Puntuaciones:

A) No encefalopatía: <2

B) Encefalopatía leve: 2-6

C) Encefalopatía significativa (moderada ó grave): ≥6

La valoración del EEGa corresponde al período que media entre la valoración actual y la previa.

Por Alfredo García-Alix

Graduación de la EHI

| Edad | puntuación |
|-----------|------------|
| 1 hora | |
| 3 horas | |
| 5-6 horas | |

Tabla 2. Analítica a solicitar según horas de hipotermia.

| Estudios | 3-6h (al ingreso) | 12h | 24h | 48h | 72h (tras retirada de hipotermia) | 7-10d |
|--|--|-----|------------|------------|--------------------------------------|------------|
| Hemograma | X | X | X | Si precisa | X | X |
| Coagulación | X | X | Si precisa | Si precisa | Si precisa | Si precisa |
| pH y EAB* | X | X | X | X | X | X |
| Bioquímica** | X | X | X | Si precisa | X | X |
| Tira de orina | X | X | X | X | X | X |
| LCR | | | | | X | |
| Neurofisiología: DEC y/o EEGa EEG estándar | X | X | X | X | X | X |
| | Al menos un EEG convencional | | | | | X |
| Eco abdominal Eco cardiaca | Al menos una evaluación de cada prueba | | | | | |
| Eco cerebral | Al menos una exploración | | | | X | X |
| RM cerebral | | | | | Difusión (4º-5º día) | X |

*recordar cambiar la temperatura fijada en la máquina de gasometría.

** excluye control de glicemia capilar, incluir siempre magnesemia, al menos en la primera.

Anexo 1. Ajuste de los parámetros de tratamiento

(El usuario puede realizar cambios en todos los modos de tratamiento presionando el botón **Opciones**)

“Modo de funcionamiento 1 (SERVO-CONTROL: Funcionamiento automático en función del programa)”

- **Es el mejor modo para realizar la Hipotermia**, ya que es servocontrolado y tiene programadas secuencialmente todas las fases del protocolo; a saber:

Fase I: Pre calentamiento del colchón

Antes de comenzar con el tratamiento para hipotermia, si da tiempo a preparar la recepción del paciente, deberá realizarse un recalentamiento del colchón. La temperatura del colchón puede seleccionarse dentro del rango de 12°C hasta 39°C.

Por ejemplo, un colchón precalentado a **18- 22°C** puede acortar la fase de enfriamiento.

Fase II: Fase de enfriamiento

El sistema selecciona el enfriamiento más rápido posible (tarda aprox 25-30 minutos). La temperatura objetivo se ha fijado en este modo automático en **33,5°C** (comprobar!!).

Fase III: Fase de frío (mantenimiento)

Una vez que se ha alcanzado la temperatura de consigna, el sistema de control entra de forma automática en la **Fase de frío**, en la que se mantiene la temperatura objetivo (**33,5°C**). El sistema compara de forma constante la diferencias entre T^a rectal y la T^a de consigna de 33,5°C. Si a causa de una avería se produjesen divergencias de > 0,5°C entre ambas se activará una alarma. La duración de esta fase es de **72 horas** (aparecerá por defecto).

Fase IV: Fase de recalentamiento

Los valores por defecto del programa son una temperatura objetivo de 37°C y una duración de 7 h. Estos valores pueden ser confirmados por el usuario en el menú durante el comienzo de la fase II o durante el tratamiento. **Es mejor un recalentamiento lento para evitar convulsiones (8-12 horas)!!! (ampliar el nº de horas y presionar “aplicar”)**

Fase V.

Una vez finalizado el recalentamiento, se mantiene constante la temperatura rectal seleccionada (37 C). Este estado se puede mantener de forma prolongada. Podrá interrumpirse esta fase finalizando el programa desde el menú, cuando se seleccione “Finalizar el tratamiento, cerrar el protocolo”.

REFERENCIAS

1. Gluckman PD, Wyatt JS, Azzopardi D, Ballard R, Edwards AD, Ferriero DM, et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: Multicentre randomised trial. *Lancet*. 2005;365:663–70.
2. Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkranz RA, Tyson JE, McDonald SA, Donovan EF, et al. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *New Eng J Med*. 2005;353:1574–1584.
3. Eicher DJ, Wagner CL, Katikanemi LP. Moderate hypothermia in neonatal encephalopathy: Safety outcomes. *Pediatr Neurol*. 2005;32:18–24.
4. Azzopardi D, Brocklehurst P, Edwards D, Halliday H, Levene M, Thoresen M, et al. The TOBY study. Whole body hypothermia for the treatment of perinatal asphyxia encephalopathy: A randomised controlled trial. *BMC Pediatrics*. 2008;8:1–2 [citado 12 MAR 2009]. Disponible en: URL: www.biomedcentral.com/1471-2431/8/17.
5. Azzopardi DV, Strohm B, Edwards AD, Dyet L, Halliday HL, Juszczak E, et al. Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy. *N Engl J Med*. 2009 Oct 1;361(14):1349-1358.
6. Edwards AD, Brocklehurst P, Gunn AJ, Halliday H, Juszczak E, Levene M, et al. Neurological outcomes at 18 months of age after moderate hypothermia for perinatal hypoxic ischaemic encephalopathy: synthesis and meta-analysis of trial data. *BMJ*. 2010;340:c363.
7. Thoresen M. Supportive care during neuroprotective hypothermia in the term newborn: adverse effects and their prevention. *Clin Perinatol*. 2008 Dic;35(4):749-763, vii.
8. Gunn AJ, Hoehn T, Hansmann G, Bühner C, Simbruner G, Yager J, et al. Hypothermia: an evolving treatment for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. *Pediatrics*. 2008 Mar;121(3):648-649; author reply 649-650.
9. Edwards AD, Azzopardi DV. Therapeutic hypothermia following perinatal asphyxia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2006;91:F12731. HIE” program: 2-year experience in a single NICU. *J Perinatol*. 2008;28:171–5.
10. Shah PS. Hypothermia: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Semin Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2010 Mar 6 [cited 2010 Abr 16]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20211588>.
11. Groenendaal F, Brouwer, A. Clinical aspects of induced hypothermia in full term neonates with perinatal asphyxia. *Early Hum Develop*. 85 (2009); 73-76.
12. Anderson ME, Longhofer, TA, Phillips W, McRay DE. Passive cooling to initiate hypothermia for transported encephalopathic newborns. *J Perinatol* 2007. 27, 592-3.
13. Hoehn T, Hansmann G, Bührer C, Simbruner G, Gunn AJ, Yager J, Leven M, Hamrick SE, Shankaran S, Thoresen M. Therapeutic hypothermia in neonates. Review of current clinical data. ILCOR recommendations and suggestions for implementation in neonatal intensive care units. *Resuscitation* 2008 Jul; 78(1):7-12.
14. Jacobs S, Hunt R, Tarnow-Mordi W, Inder T, Davis P. Cooling for newborn with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007. Oct 17;(4):CD003311. update of: *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(4): CD003311.
15. Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkranz RA, Tyson JE, McDonald SA,

Donovan EF, et al. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *N Engl J Med* 2005;353:1574-84.

16. Anderson ME, Longhofer TA, Phillips W, McRay DE. Passive cooling to initiate hypothermia for transported encephalopathic newborns. *J. Perinatol* (2007) 27, 592–593.

17. Hallberg B , Olson L, Bartocci M, Edqvist I, Blennow M. Passive induction of hypothermia during transport of asphyxiated infants: a risk of excessive cooling *Acta Pædiatrica* 2009 (98), 942–946.

18. Hannah C. Glass, David Glidden, Rita J. Jeremy et al. Clinical Neonatal Seizures are independently Associated with outcome in infants at Risk for hypoxic-ischemic Brain Injury. *J. Pediatrics* 2009; 155: 318-323

Actualización en rabdomiolisis

Ana María Ortega Morales
U.G.C. Pediatría. Hospital Clínico Universitario San Cecilio. Granada.

Artículo de revisión

DEFINICIÓN

El término rabdomiolisis se traduce como “disolución del músculo esquelético” y se trata de una vía final de múltiples procesos.

Se define como un síndrome debido a lesiones del músculo esquelético que alteran la integridad del sarcolema liberándose el contenido intracelular de las células musculares en el plasma incluyendo CPK, mioglobina, potasio y fosforo¹.

A lo largo de la historia se ha hecho referencia a este síndrome en múltiples ocasiones, así, incluso, en el Antiguo Testamento se describe una condición con características similares a la rabdomiolisis al relatar una plaga que sufrió el pueblo judío durante su éxodo desde Egipto; posteriormente, se ha valorado la posibilidad de que fuera debido a la intoxicación por cicuta tras comer carne de codorniz²

EPIDEMIOLOGÍA

En EEUU, “National Hospital Discharge Survey” informa unos 26.000 casos al año. La frecuencia con la que se desarrolla IRA tras rabdomiolisis está ampliamente estudiada en la literatura en adultos, pero existen pocos estudios realizados en pacientes pediátricos. A destacar, un pequeño estudio de cohortes pediátricas que revela hasta un 42% de desarrollo de IRA en estos pacientes. Posteriormente, Mannix et al, en un estudio de cohortes con seguimiento durante 10 años publica cifras en torno al 5% de desarrollo de IRA. La diferencia tan

importante entre las dos cifras publicadas puede deberse a que en el primer estudio la cohorte estaba compuesta fundamentalmente por pacientes que presentaban rabdomiolisis secundaria a procesos con una importante respuesta inflamatoria sistémica, por lo que, a priori, era esperable una evolución más tórpida de las complicaciones.^{1 3}

FISIOPATOLOGÍA

En condiciones normales, la membrana de la célula muscular estriada presenta gran cantidad de bombas que mantienen un equilibrio eléctrico que permite un adecuado funcionamiento celular. Una bomba intercambia sodio (que es enviado al exterior de la célula) por potasio consumiendo para ello ATP. La segunda bomba a destacar intercambia Calcio (hacia el exterior de la célula) por sodio, precisando para ello también ATP. El resultado del buen funcionamiento de estas dos bombas mantiene la membrana eléctricamente positiva en su exterior y negativa en su interior permitiendo un gradiente que favorece la función celular. Además, el citoplasma en condiciones normales contiene escasa cantidad de sodio (en torno a 10mEq/L) y calcio y por el contrario, gran cantidad de potasio (150-160mEq/L).

Cuando la célula muscular estriada sufre una agresión ante una situación de isquemia, alteraciones metabólicas o electrolíticas... se produce un descenso del ATP en el sarcoplasma, originando un descenso en la actividad de las bombas descritas anteriormente. Esta alteración da lugar a un aumento del sodio y del calcio

intracelular. El aumento del sodio deriva en un edema intracelular y el aumento del calcio aumentará la actividad de las lipasas y proteasas presentes en el interior de la célula. Estas dos circunstancias avocan en una lesión del sarcolema con la consecuente salida de elementos citoplasmáticos al torrente sanguíneo (CPK, mioglobina, lactato, aldolasa, potasio y fosforo fundamentalmente)⁴

Los mecanismos por los que esta situación puede dar lugar a una IRA no están del todo claros, parece que el aumento de mioglobina en plasma produce una disminución de la perfusión renal, así como obstrucción tubular y efectos tóxicos directos. Se ha observado que las situaciones de hipovolemia, el aumento en la concentración de ácido úrico y el descenso del pH urinario pueden favorecer dicha precipitación. Existen varias series en la bibliografía que pretenden encontrar una relación directa entre los niveles de CPK plasmáticos y mioglobina y un mayor riesgo de evolución a IRA, intentando establecer un punto de corte a partir del cual el tratamiento hospitalario sería necesario; los resultados obtenidos son poco concluyentes⁵. Bien es cierto, que independientemente de los niveles de CPK que habrá que monitorizar para valorar su descenso durante el tratamiento, es preciso tener en cuenta otros factores añadidos como la deshidratación, el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, la presencia de enfermedad neuromuscular asociada...para poder establecer de forma individualizada la pauta de tratamiento.

ETIOLOGÍA⁶

Existen multitud de causas que pueden dar lugar a este síndrome, aunque podemos establecer de forma general como agentes etiológicos más frecuentes:

- Miositis viral benigna (causa más frecuente de 0-9 años)

- Trauma muscular (más frecuente de 9-18 años)
- Ejercicio intenso
- Infecciones
- Trastornos metabólicos
- Enfermedades neuromusculares
- Veneno animal: Insectos, serpientes
- Abuso de drogas / alcohol
- Lesiones por aplastamiento.
- Medicamentos.
- Enfermedades endocrinas (alteraciones tiroideas, cetoacidosis, coma hiperosmolar)
- Miopatías
- Síndrome compartimental
- Inmovilización prolongada
- Temperaturas extremas

1. Trauma.

La relación entre trauma, rabdomiolisis y su posterior evolución a IRA fue descrita por primera vez por Bywaters y Beall en 4 pacientes con lesiones por aplastamiento en el bombardeo de Londres de 1941.

Se han descrito rabdomiolisis secundarias a lesiones eléctricas, abuso de menores⁷, uso excesivo del teclado del ordenador, masaje excesivo, inmovilización prolongada, ahogamiento...⁴

2. Inducida por ejercicio.

Situación descrita en reclutas, atletas o estudiantes. Los niveles de CPK pueden aumentar tras ejercicio vigoroso en individuos sanos y dichas cifras varían en función del tipo de ejercicio, así suelen aparecer niveles más altos en individuos que realizan ejercicios con contracciones musculares excéntricas (durante la extensión muscular) que concéntricas. Existen, además, factores de riesgo que agravan dicha situación como son el bajo nivel de entrenamiento, el ejercicio a gran altura, la pérdida de calor intensa, el uso de ropa restrictiva o la administración

concomitante de medicación anticolinérgica, entre otros.

3. Contracción muscular intensa.

Se trata de contracciones bruscas e intensas como las acontecidas en el seno de un estatus epiléptico, delirium tremens, agitación psicótica, electrocución...

4. Trastornos metabólicos y neuromusculares.

Se han de sospechar en personas con niveles de CPK elevados en reposo, en episodios recurrentes, con antecedentes personales o familiares de intolerancia al ejercicio u orina oscura. Mannix et al en su revisión de 191 pacientes pediátricos objetivó que hasta el 16% de los pacientes con CPK > 6000U/L presentaban trastorno metabólico o neuromuscular de base en contraposición al 6% que presentaban niveles entre 1000-5999U/L.¹

Existen múltiples trastornos metabólicos y neuromusculares en cuyo desarrollo se ha objetivado la presencia de rabdomiolisis, destacan entre ellos las glucogenosis como la Enfermedad de McArdle o Tarui, las distrofias musculares, defectos del metabolismo de los lípidos o de los hidratos de carbono, polimiositis o dermatomiositis...

5. Alteraciones electrolíticas:

Producen un desequilibrio iónico en el sarcolema. Se ha descrito en situaciones de hipo/hipernatremia, hipokaliemia e hipofosfatemia.

6. Infecciosa.⁸

Viral: La miositis vírica es la causa más común de rabdomiolisis en pacientes pediátricos representando hasta el 38% de los casos. Se caracteriza, desde el punto de vista clínico, por mialgias que aumentan con la palpación muscular con localización fundamental en los gemelos, alteraciones

en la marcha y negativa a caminar. Influenzavirus es el agente causal más frecuente aunque puede aparecer tras infecciones por varicela, enterovirus, VEB, virus del Nilo Occidental, Citomegalovirus, adenovirus, VIH... Se produce por infección directa del músculo (demostrado por inmunofluorescencia) dando lugar a necrosis muscular con edema intersticial e infiltrado de neutrófilos y mononucleares.

Infecciones bacterianas: La fisiopatología no está clara. Legionella spp, Francisella spp, Streptococcus pneumoniae, Salmonella spp, y Streptococcus aureus son los organismos más comunes.

7. Fármacos, tóxicos y alimentos.

Se trata de la causa más frecuente de rabdomiolisis en adultos. Descrita tras drogas de abuso y alcohol, antipsicóticos, ISRS (sertralina), estatinas (hipercolesterolemia familiar en adolescentes y niñas postpuberales) y zidovudina. Otros tóxicos menos frecuentes son el veneno de abejas, de serpiente de cascabel y de algunas arañas, la Intoxicación por CO y la ingestión de algunos alimentos como el regaliz (hiperaldosteronismo) o el bicarbonato sódico.

8. Exposición a temperaturas extremas.

Se ha observado tanto en la hipertermia existente en el síndrome neuroléptico maligno, o en la hipertermia maligna, como en situaciones de hipotermia.

9. Asma, diabetes y alteraciones tiroideas.

En el trascurso de un status asmático puede acontecer una situación de rabdomiolisis debido a la suma de las contracciones energéticas de músculos respiratorios, con hipoxia, acidosis metabólica y deshidratación.

En la cetoacidosis diabética y el coma hiperosmolar no se conoce el mecanismo exactamente aunque puede estar en relación con la situación de hiperosmolaridad, hipopotasemia e hipofosforemia.

En crisis hipertiroideas por aumento del consumo de energía.

10. Tras inmovilización prolongada.

Debido a la reperfusión de un músculo previamente isquémico en pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas, coma...

CLÍNICA

En adultos, se describe por su triada característica: debilidad muscular, mialgias y orina de color "del té". En la edad pediátrica, en una revisión de 191 casos, sólo 1 sujeto presentó los 3 síntomas¹.

En niños, la presencia de mialgias es lo más frecuente. Pueden asociar síntomas inespecíficos como debilidad, fiebre, náuseas y vómitos.

Puede presentarse como alteración metabólica severa, estatus epiléptico, coma, shock o PCR; bien de forma primaria en función de causa subyacente (cetoacidosis diabética, sepsis, trauma grave...) o secundaria a IRA.⁶

La insuficiencia renal y la CID son sus temidas complicaciones y son más frecuentes en adultos.

Los episodios recurrentes pueden indicar defectos subyacentes de la estructura muscular o del metabolismo.

COMPLICACIONES

- Alteraciones electrolíticas:
Hiperfosfatemia, hiperpotasemia,

hipocalcemia, hiperuricemia, hipoalbuminemia

- La hiperpotasemia puede dar lugar a arritmias graves incluso a paro cardíaco.
- La hipocalcemia puede producir contracciones musculares, convulsiones y arritmias cardíacas.

- Hipovolemia por tercer espacio.
- Síndrome compartimental debido a la presencia de un músculo lesionado y edematoso en el interior de una fascia no distensible.

- Coagulación intravascular diseminada: Al igual que la IRA, se trata de una complicación tardía que suele acontecer pasadas 12-72h del insulto inicial. Parece que puede ser provocada por la activación de la cascada de la coagulación por las sustancias liberadas del músculo dañado.

- Disfunción hepática: Aparece en el 25% de los pacientes con rhabdomiolisis y es debida a la liberación de proteasas del citoplasma del músculo dañado.²

- Acidosis metabólica por ácido láctico o por uremia.

- Insuficiencia renal aguda (ya comentada anteriormente).

DIAGNÓSTICO

HISTORIA CLÍNICA

Es necesario investigar la historia actual, en la que el paciente referirá mialgias, orina oscura, debilidad, fiebre, malestar... Haremos especial hincapié en los antecedentes de consumo de alcohol, consumo de drogas, medicamentos, golpe de calor, infección, trauma, inmovilización prolongada...para poder detectar las causas más frecuentes.

No se nos debe olvidar indagar en los antecedentes familiares, sobre todo en los casos en los que con la historia actual no se ha llegado al diagnóstico. Preguntaremos por la presencia de orina oscura relacionada con el ejercicio o mala

tolerancia a éste en forma de fatiga precoz o calambres, antecedentes familiares de distrofias musculares o trastornos del metabolismo.

EXPLORACIÓN FÍSICA

Tras una primera aproximación por medio de la anamnesis minuciosa descrita anteriormente, procederemos a la exploración del paciente pudiendo hallar desde signos inespecíficos como dolor muscular o debilidad, a inflamación de grupos musculares, orina color "té" o cambios en la piel debido a necrosis por presión.

Los grupos musculares más frecuentemente afectados son las pantorrillas y la zona lumbar.

En circunstancias más específicas podremos observar lesiones compatibles con descarga eléctrica, individuo en situación de hipotermia o hipertermia, lesiones producidas por aplastamiento o deformidades de huesos largos, entre otras.

DIAGNÓSTICO DE RABDOMIOLISIS

Aparte de la situación clínica referida por el paciente, para poder establecer el diagnóstico de esta entidad es necesario detectar:

- Cifras elevadas de CPK (> 1000U/L según algunos autores⁶ o un aumento de hasta 5 veces su nivel normal en ausencia de elevación significativa de las fracciones cerebral o cardíaca¹). Niveles más bajos pueden considerarse miositis.
- Puede estar acompañado o no de un aumento de las cifras de mioglobina en sangre y orina. Debido a que esta proteína presenta una velocidad de eliminación del torrente sanguíneo

mayor que la CPK, la ausencia de ella en sangre no excluye el diagnóstico de rbdomiolisis

Como se ha expuesto anteriormente, no existe consenso en las cifras de CPK que requieren ingreso y tratamiento aunque se establece de forma general que existe un riesgo bajo de desarrollo de complicaciones con niveles de CPK <15-20.000U/L. Habrá que ser más estrictos y descender el punto de corte en pacientes que asocien una situación de sepsis, deshidratación, acidosis, anemia falciforme o enfermedades metabólicas o neuromusculares asociadas ya que el riesgo de evolución tórpida es mayor.⁵

Es precisa la realización de una analítica sanguínea con hemograma, bioquímica básica y coagulación. En ella podremos encontrar en mayor o menor grado hemoconcentración por hipovolemia asociada, hiperfosfatemia, hiperpotasemia, hipocalcemia, hiperuricemia e hipoalbuminemia. Habrá que monitorizar de forma exhaustiva la función renal. En ocasiones, detectaremos alteraciones en las pruebas de coagulación. Si sospechamos deshidratación asociada o trastornos en el equilibrio ácido-base deberemos realizar una gasometría y si los trastornos electrolíticos son evidentes, habrá que solicitar un Electrocardiograma.

DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO

Como hemos comentado anteriormente, habrá situaciones en las que realicemos el diagnóstico etiológico con una buena anamnesis detallada en la que encontraremos una historia de ejercicio intenso, traumatismo, infección previa, toma de fármacos, abuso de drogas, golpe de calor, inmovilización prolongada, diabetes, alteraciones tiroideas, asma, alimentos...

Realizaremos como primera aproximación un hemograma y bioquímica completos, tóxicos en orina y serologías

virales para detectar las causas más frecuentes.

En caso de datos clínicos compatibles con enfermedades metabólicas o neuromusculares habrá que solicitar un electromiograma, un test de ejercicio isquémico, un estudio genético específico o una biopsia muscular en función de la sospecha inicial.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Habrá que establecer el diagnóstico diferencial con otras situaciones que cursan con "orina oscura":

- Hematuria: "Agua de lavar carne". Al centrifugar la muestra, los glóbulos rojos precipitan.
- Coluria: Bilirrubina en orina. Al agitar la muestra se crea una espuma de color amarillento.
- Medicamentos (rifampicina)
- Alimentos (remolacha, algodón de azúcar...)
- La mioglobina y la hemoglobina teñirán al igual la tira reactiva de orina ya que presentan una cadena común.

TRATAMIENTO

Se establecen dos pilares fundamentales en el tratamiento de la rhabdomiolisis⁶:

- Tratamiento de la causa subyacente.
- Evitar el desarrollo de complicaciones

FLUIDOTERAPIA

La cantidad y el ritmo de infusión del suero inicialmente se establece en 20mL/kg /h en lactantes y hasta 1-2L/h en adolescentes. El tipo de suero a infundir se escogerá en función del grado de trastorno del equilibrio ácido base.

Al producirse la estabilización del paciente, la cantidad de suero de mantenimiento se fijará en torno a 2-3 veces los aportes para su edad teniendo la existencia o no de deterioro de la función renal. Con la fluidoterapia conseguiremos aumentar la perfusión renal y disminuir la producción de cristales.

Será conveniente mantener la hiperhidratación hasta que la orina se encuentre libre de mioglobina, la CPK plasmática presente un nivel por debajo de 1000 o se objetiven signos de sobrecarga de volumen evidentes⁶.

Habrá que monitorizar de forma estrecha la diuresis mediante sondaje, intentando en todo momento alcanzar cifras de, al menos 1-2mL/kg/h.

Existe controversia en la literatura en torno al uso de manitol, ampliamente utilizado en esta patología, ya que no queda demostrado que prevenga la aparición de IRA. En caso de necesitar utilizar el manitol se administraría en forma de bolo de 0.5mg/kg en 30 minutos con posterior infusión a ritmo de 0.1mg/kg/h.

ALCALINIZACIÓN DE LA ORINA

No existe evidencia de su utilidad en la prevención del desarrollo de IRA.¹ Se iniciará cuando la diuresis se haya establecido. Parece ser que cifras de pH > 6,5 inhiben la formación de cristales y mejora la cuantía de la hiperkaliemia. Sin embargo, habrá que monitorizar los niveles de calcio, ya que puede producir precipitación de calcio y fósforo en los tejidos agravando aún más la situación de hipocalcemia.

TRATAMIENTO DE LAS CAUSAS REVERSIBLES

Al mismo tiempo de iniciar el tratamiento habrá que revertir las posibles

causas etiológicas que lo permitan, como el estado de hipotermia o hipertermia, eliminar tóxicos o drogas, evitar el síndrome compartimental...

de hiperkalemia severa o acidosis importante se instaurará un tratamiento sustitutivo mediante diálisis o hemofiltración.⁹

PREVENCIÓN DE LAS COMPLICACIONES

- Se realizará una adecuada corrección de las anomalías de electrolitos con monitorización frecuente de sus niveles:
 - Sólo se debe tratar la hipocalcemia sintomática porque al producirse la rehidratación el calcio sale de la célula muscular y se puede desarrollar una situación de hipercalcemia grave.
 - Corregir la hiperkalemia mediante gluconato cálcico, bicarbonato sódico, insulina, glucosa y/o beta agonistas en nebulización⁶
 - Los trastornos del fósforo no suelen requerir tratamiento.
 - En el caso en que sospechemos un Síndrome compartimental será preciso llevar a cabo una fasciotomía
 - La existencia de una posible coagulación intravascular diseminada suele corregirse de forma espontánea cuando mejora la rabiomiolisis; sin embargo, en los casos en los que existan complicaciones hemorrágicas habrá que administrar vitamina K y plasma fresco.
 - Para evitar la progresión a IRA habrá que manejar de forma adecuada los fluidos y los electrolitos. En caso

REFERENCIAS

1. Mannix R, Tan ML, Wright R, Barkin M. Acute Pediatric rhabdomyolysis: Causes and rates of renal failure. *Pediatrics*, Nov 2006; 118(5):2119-25.
2. Huerta-Alardín AL, Varon J, Marik PE. Bench-to bedside review: Rhabdomyolysis- an overview for clinicians. *Critical Care* 2005, 9: 158-169.
3. Chamberlain MC. Rhabdomyolysis in children: a 3-year retrospective study. *Pediatr Neurol* May-Jun 1991;7(3):226-8.
4. Malinoski DJ, Slater MS, Mullins RJ. Crush injury and rhabdomyolysis. *Crit Care Clin*. 2004;20:171-192.
5. Priscilla M. Clarkson, PhD, and E. Randy Eichner, MD. Exertional Rhabdomyolysis: Does Elevated Blood Creatine Kinase Foretell Renal Failure? *Curr Sports Med Rep*. 2006 Apr;5(2):57-60.
6. Luck RP, Verbin, S. Rhabdomyolysis: a review of clinical presentation, etiology, diagnosis, and management. *Pediatr Emerg Care*. 2008 Apr;24(4):262-8.
7. Peebles J, Losek JD. Child physical abuse and rhabdomyolysis: case report and literature review. *Pediatr Emerg Care*. 2007 Jul;23(7):474-7.
8. Singh U, Scheld WM. Infectious etiologies of rhabdomyolysis: three case reports and review. *Clin Infect Dis*. 1996 Apr;22(4):642-9.

9. Timokhov VS et al. Plasma myoglobin and continuous hemofiltration in patients with rhabdomyolysis and acute kidney failure. *TerapeuticheskiĀ arkhiv* 1997; 69 (6): 40-4.

Formación docente MIR

F. Moreno Madrid
U.G.C. Pediatría. Hospital Clínico Universitario San Cecilio. Granada.

Legislación

RESUMEN

El MIR es considerado en la actualidad como un elemento clave del reconocido prestigio, y alto nivel profesional y científico, de nuestro Sistema Nacional de Salud.

La gran innovación o aportación del sistema ha sido su doble naturaleza legal o jurídica:

1. Laboral, de la que se deriva la obligación de realizar una prestación asistencial, una obligación asistencial.

2. Docente, de la que se deriva el derecho y deber a recibir una formación

A esta doble naturaleza jurídica se responde o se regula en dos decretos:

RD 1146/ 2006, para lo laboral

RD 183/ 2008, para lo formativo

En la primera parte de nuestro trabajo estudiamos los aspectos más relevantes de la relación laboral, en esta segunda parte vamos a estudiar la relación formativa o docente.

El RD 183/2008, por el que se determinan y clasifican las especialidades en ciencias de la salud y se desarrollan determinados aspectos del sistema de formación sanitaria especializada. Tiene un doble objetivo:

1. Avanzar en la implantación del modelo general de formación sanitaria especializada diseñado en la ley 44/2003.

2. Potenciar las estructuras docentes, incidiendo en aquellos aspectos básicos que tanto, desde el punto de vista organizativo como desde el docente asistencial, inciden el proceso de aprendizaje de los especialistas en formación, en la medida en que dicho proceso conduce a la obtención de un título de especialista, que tiene carácter oficial y validez en todo el territorio del Estado.

Se pretende garantizar el principio de igualdad en el acceso al título de especialista, cualquiera que sea la unidad docente, de las múltiples acreditadas para la formación.

En el artículo, se comentan los aspectos de mayor interés y las principales novedades que aparecen en los diferentes capítulos, para finalizar con una valoración personal sobre el sistema MIR.

INTRODUCCIÓN

La formación pregrado del médico se complementa con una formación postgrado, que en la actualidad se exige incluso para el ejercicio de la medicina general y de familia (la Directiva Comunitaria 93/16 establece un periodo necesario de postgrado, para poder ejercer en el sistema público de salud).

El MIR es considerado en la actualidad como un elemento clave del reconocido prestigio, y alto nivel profesional y científico, de nuestro Sistema Nacional de Salud. Prueba de su indiscutible y acreditado prestigio, es que en el momento actual, se ha lanzado por parte diferentes autoridades la propuesta o idea , de realizar un sistema similar al MIR para los profesionales que vayan a ejercer sus funciones en el ámbito de la educación, con la intención de poder trasladar los excelentes resultados conseguidos en el campo de la salud, al de la educación, que constituyen los dos pilares básicos del Estado de bienestar conseguido en las sociedades más desarrolladas.

La gran innovación o aportación del sistema ha sido su doble naturaleza legal o jurídica:

1. Laboral, de la que se deriva la obligación de realizar una prestación asistencial, una obligación asistencial.

2. Docente, de la que se deriva el derecho y deber a recibir una formación

A esta doble naturaleza jurídica se responde o se regula en dos decretos:

RD 1146/ 2006, para lo laboral

RD 183/ 2008, para lo formativo

El médico ejerce aprendiendo, y aprende ejerciendo, no existe otra forma mejor.

En la primera parte de nuestro trabajo estudiamos los aspectos más relevantes de la relación laboral, en esta segunda parte vamos a valorar la relación formativa o docente, que en general es mejor conocida por los MIR y facultativos que la laboral.

La ley 44/2003 de ordenación de las profesiones sanitarias, ha incorporado importantes modificaciones en el panorama de la formación especializada en ciencias de la salud que necesariamente han conducido a un replanteamiento global y progresivo de las disposiciones que hasta su aprobación han venido regulando la materia.

El primer paso en este procedimiento de reforma en el ámbito de la formación especializada lo constituyó el RD 1146/2006 por el que se regula la relación laboral especial de residencia para la formación de especialistas en ciencias de la salud, que por primera vez y de una forma sistemática y pormenorizada, regula los aspectos laborales de la necesaria relación que une a los especialistas en

formación con los centros en los que se están formando, durante el tiempo que dura la impartición del correspondiente programa formativo.

El segundo paso en este proceso de reforma del sistema MIR lo constituye el RD 183/2008, por el que se determinan y clasifican las especialidades en ciencias de la salud y se desarrollan determinados aspectos del sistema de formación sanitaria especializada. Tiene un doble objetivo:

Avanzar en la implantación del modelo general de formación sanitaria especializada diseñado en la ley 44/2003.

Potenciar las estructuras docentes, incidiendo en aquellos aspectos básicos que tanto, desde el punto de vista organizativo como desde el docente asistencial, inciden el proceso de aprendizaje de los especialistas en formación, en la medida en que dicho proceso conduce a la obtención de un título de especialista, que tiene carácter oficial y validez en todo el territorio del Estado.

Se pretende garantizar el principio de igualdad en el acceso al título de especialista, cualquiera que sea la unidad docente, de las múltiples acreditadas para la formación

El RD 183/2008 realiza un importante esfuerzo de sistematización, con conceptos unitarios para todo el sistema, que se manifiesta principalmente en :

- a) Relación global de todas las especialidades, clasificadas según la titulación requerida para su acceso.
- b) Configuración abierta y flexible de las unidades docentes donde se imparte la formación
- c) Regulación de aspectos básicos de los distintos órganos colegiados

y unipersonales que intervienen en el proceso formativo

d) Regulación común para todo el sistema de evaluaciones.

Podemos concluir esta introducción en que el **objetivo fundamental** del RD es garantizar el alto nivel de calidad del sistema de formación sanitaria especializada, para lo que se prevé la aprobación de planes específicos en el seno de cada comisión de docencia y el sometimiento de toda la estructura docente que intervienen en la formación de especialistas a medidas de control y evaluación.

CAPITULO I. DISPOSICIONES GENERALES

Que se han citado ya, con brevedad en la introducción.

CAPITULO II. UNIDADES DOCENTES

Las unidades docentes o centros, se definen como el conjunto de recursos personales y materiales, pertenecientes a los dispositivos asistenciales, docentes, de investigación o de cualquier otro carácter que, con independencia de su titularidad, se consideren necesarios para impartir formación reglada en especialidades en ciencias de la salud por el sistema de residencia, de acuerdo con lo establecido en los programas oficiales de las distintas especialidades.

Su acreditación corresponde al Ministerio de Sanidad y Consumo. Existen unos requisitos específicos de acreditación aprobados con carácter general por los Ministerios de Sanidad y Consumo y de Educación y Ciencia para cada una de las especialidades.

La desacreditación total o parcial, se realiza por el mismo procedimiento, oído el centro afectado y su comisión de docencia. También se contempla la posibilidad de una suspensión cautelar o provisional,

hasta que se subsanen las deficiencias que se hayan podido detectar.

La solicitud de acreditación se realiza por la entidad titular del centro donde se ubiquen.

En la práctica la unidad docente suele ser un hospital, aunque pueden formar parte de ella también los centros de salud.

CAPITULO III. ORGANOS DOCENTES DE CARÁCTER COLEGIADO: COMISIONES DE DOCENCIA.

Les corresponde:

a) Organizar la formación

b) Supervisar su aplicación práctica

c) Controlar el cumplimiento de los objetivos previstos en los programas formativos de las distintas especialidades.

d) Facilitar la integración de las actividades formativas y asistenciales de los residentes, planificando su actividad profesional, conjuntamente con los órganos de dirección del centro.

Su ámbito de actuación corresponde a un centro o unidad docente.

Está formada por representantes de los tutores de la formación y de los residentes.

Su dependencia funcional, composición y funciones, corresponde a las Comunidades Autónomas, dentro de los criterios generales que fije la comisión de recursos humanos del Sistema Nacional de Salud.

Las preside el jefe de estudios.

CAPITULO IV. ORGANOS DOCENTES DE CARÁCTER UNIPERSONAL. EL TUTOR.

Se potencia de una forma notable su importancia en el sistema MIR, siendo el responsable directo e individual del seguimiento formativo del residente, con la misión de planificar y colaborar activamente en el aprendizaje de sus conocimientos y habilidades, supervisando y evaluando todo el proceso formativo.

Como novedad a destacar, se limita a cinco el número máximo de residentes que dependerán de cada tutor.

Sus principales funciones son:

- a) Planificar, gestionar, supervisar y evaluar todo el proceso de formación
- b) Favorecer el autoaprendizaje, la asunción progresiva de responsabilidades, y la capacidad investigadora del residente.
- c) Proponer, cuando proceda, medidas de mejora
- d) Proponer la guía o itinerario formativo de cada especialidad, que debe aprobar la comisión de docencia con sujeción a las previsiones del correspondiente programa. La guía es aplicable a todos los residentes de una misma especialidad que se formen en la unidad docente
- e) Elaborar el plan individual de formación de cada residente en coordinación con los responsables de los dispositivos asistenciales.
- f) Debe ser el referente, interlocutor y garante de los derechos del residente
- g) Debe hacer que el residente cumpla con sus deberes laborales y formativos.
- h) Debe estimular e ilusionar al residente.
- i) Debe ser el mismo durante toda la formación especializada, salvo causas justificadas.

Las Comunidades Autónomas deben adoptar las medidas necesarias para asegurar una adecuada dedicación de los tutores a su actividad docente. También deben facilitar que realicen actividades de formación continuada. En el momento actual de crisis económica y restricción presupuestaria, existe una queja generalizada por parte de los tutores, en que las Comunidades no han realizado ningún desarrollo, ni avance en el reconocimiento y mejora de la actividad del tutor, ya que serían las responsables de concretar estas líneas generales o básicas a las que se refiere el Real Decreto.

CAPITULO V. DEBER GENERAL DE SUPERVISIÓN Y RESPONSABILIDAD PROGRESIVA DEL RESIDENTE.

El deber general de supervisión es obligación de todos los profesionales que presten servicio en las distintas unidades asistenciales, que además están obligados a informar a los tutores.

La responsabilidad progresiva del residente es considerada como un principio **rector** en su formación, en aplicación del mismo, los residentes se someterán a las indicaciones de los especialistas que presten servicios en los distintos dispositivos del centro o unidad, sin perjuicio de plantear a dichos especialistas y sus tutores cuantas cuestiones se susciten como consecuencia de dicha relación.

El sistema formativo supone la asunción progresiva de responsabilidades en la especialidad que se esté cursando y un nivel decreciente de supervisión, a medida que se avanza en la adquisición de las competencias previstas en el programa formativo, hasta alcanzar el grado de responsabilidad inherente al ejercicio autónomo de la profesión sanitaria de especialista.

El RD introduce como novedad la supervisión directa del residente de primer año que:

a) será de presencia física

b) se visarán por escrito las altas, bajas y demás documentos relativos a la actividad asistencial. Con esta regulación, se pretende zanjar de forma clara, un aspecto de la asistencia clínica que ha originado abundante conflictividad, el de la firma de las altas en los servicios de urgencias. Aunque el precepto está redactado de una forma general, queda claro que los MIR de primer año, no pueden visar de forma directa altas en urgencias.

La supervisión a partir del segundo año, es de carácter **decreciente**, aunque el residente podrá recurrir y consultar a los profesionales de la unidad en la que preste sus servicios cuando lo considere necesario, no necesariamente de presencia física.

Podemos distinguir tres etapas en la actividad y formación del MIR:

a) Observación directa e inactiva

b) Intervención directa con presencia física del formador

c) Intervención directa, sin presencia física del formador, que se mantendrá disponible.

CAPITULO VI. EVALUACIÓN

Es uno de los capítulos que se ha regulado con mayor detenimiento y precisión.

Los principales instrumentos de la evaluación formativa son:

a) **Entrevistas periódicas de tutor y residente.**

De carácter estructurado y pactado. Su número no debe ser inferior a 4 al año.

Se deben realizar en momentos adecuados, normalmente en la mitad de un bloque formativo. Se deben recoger los avances y déficits, e incorporar medidas de mejora si se precisan

b) El libro del residente

Es el instrumento en el que se recogen las actividades que realiza cada residente durante su período formativo.

Sus características principales son:

- Carácter obligatorio.

- Es el registro individual de actividades que evidencian el proceso de aprendizaje del residente.

- Debe registrar las rotaciones realizadas

- Es un instrumento de autoaprendizaje para favorecer la reflexión individual y conjunta con el tutor, con la finalidad de mejorar las actividades realizadas por el residente.

- Es propiedad del residente, que lo cumplimentará con ayuda y supervisión del tutor.

- La comisión nacional de la correspondiente especialidad, diseña su estructura básica, que aprobará el Ministerio de Sanidad y Consumo.

- Corresponde a la comisión de docencia garantizar la adaptación individual de su contenido (plan individual de formación) a la guía o itinerario formativo aprobado por ella a propuesta de los tutores.

c) Evaluación anual.

Su finalidad es calificar los conocimientos, habilidades y actitudes de cada residente al finalizar cada uno de los años que integran el proceso formativo.

El informe anual del tutor es el instrumento básico y fundamental para valorar el progreso anual del residente en el proceso de adquisición de competencias, tanto asistenciales como de investigación y docencia.

El informe debe contener:

- Informes de evaluación formativa, incluyendo los informes de rotaciones
- Los resultados de otras valoraciones objetivas que se hayan podido realizar durante el año.
- La participación en cursos, congresos, seminarios o reuniones científicas relacionados con el correspondiente programa
- Informes de evaluación de posibles rotaciones externas
- Informes que se puedan solicitar de los jefes de las distintas unidades asistenciales en las que se esté formando el residente.

d) supuestos de evaluaciones anuales negativas.

1. Por no alcanzar los objetivos formativos fijados, debido a insuficiencias de aprendizaje susceptibles de recuperación

2. Por imposibilidad de prestación de servicios por un periodo superior al 25% de la jornada anual, como consecuencia de la suspensión del contrato o de otras causas legales. Es susceptible de recuperación, o de prórroga

3. Por reiteradas faltas de asistencia no justificadas, o notoria falta de aprovechamiento o por insuficiencias de

aprendizaje no susceptibles de recuperación.

¿EXISTE UNA ALTERNATIVA MEJOR?

Para finalizar esta revisión sobre el sistema MIR, hacemos una reflexión personal.

Por definición todo es susceptible de mejora, de hecho en la ley está previsto la modificación en las pruebas de acceso, la incorporación de criterios de troncalidad, y la regulación de áreas de capacitación específica.

Pero independientemente de las mejoras, que se puedan introducir, ¿existe una alternativa mejor?

El MIR supone una igualdad de oportunidades, constituyendo a nuestro juicio su mayor fortaleza y virtud. En cualquier otra opción o alternativa, el riesgo de discrecionalidad y arbitrariedad sería mayor. Hace posible, real el concepto en la mayoría de las ocasiones utópico, de que cada uno con su esfuerzo, mérito y capacidad llegue hasta donde sea capaz (probablemente sea necesario también algo de suerte).

La mayoría de los intelectuales coinciden en que una de las mayores ambiciones del hombre, lo constituye el poder. Vemos en la sociedad actual, con demasiada frecuencia como se tiende a huir, escapar, de los principios referidos de igualdad y mérito, para favorecer a unas determinadas personas. Si no existiera el MIR, la capacidad de decidir sobre nuestro futuro, sobre una parte fundamental de nuestra vida, correspondería a los órganos de gestión o a los responsables de los distintos servicios de los hospitales.

La grandeza del MIR está en que no tienes que *agradecer* nada a nadie, con independencia de la gratitud que siempre

se debe a quienes nos enseñaron, pero es una gratitud a posteriori, no a priori.

Si tengo la oportunidad de escribir estas modestas líneas en este momento, tengo la certeza y convicción moral que se lo debo:

En primer lugar a mis padres, por todo lo que me ayudaron, mi gratitud aumenta cada día más con su ausencia.

En segundo lugar, a mi esfuerzo, acompañado de algo de suerte.

Y en tercer lugar al MIR, que me permitió poder hacer realidad mis aspiraciones y sueños.

Existe una vieja definición de justicia, proveniente del derecho romano, que la identifica con la voluntad permanente de conceder a cada uno su derecho, y el MIR, sin duda, nos concede ese derecho.

REFERENCIAS

1. A. Palomar Olmedo Los médicos internos residentes, régimen jurídico del MIR. Ed. Dykinson. ISBN 9788498498042. 2009

2. Ley 44/2003, de ordenación de las profesiones sanitarias.

3. Real Decreto 1146/2006 , por el que se regula la relación laboral especial de residencia para formación de especialistas en Ciencias de la salud

4. Real Decreto 183/2008, por el que se desarrollan determinados aspectos del sistema de formación sanitaria especializada.