

Artículos originales

(<http://www.siicsalud.com/main/expinv.htm>)

Las normas de divulgación biomédica acotan las posibilidades de comunicación de los investigadores o los someten a rígidos esquemas editoriales que, en oportunidades, limitan la redacción y, en consecuencia, la posterior comprensión de los lectores. SIIC invita a renombrados médicos del mundo para que relaten sus investigaciones de manera didáctica y amena.

Las estrictas supervisiones científicas y literarias a que son sometidos los Artículos originales aseguran documentos de calidad, en temas de importancia estratégica.

1 - Detección de la Enfermedad Meningocócica por Reacción en Cadena de la Polimerasa



Carmen Muñoz Almagro, Columnista Experta

Sociedad Iberoamericana de Información Científica

Función que desempeña: Responsable Unidad Microbiología Molecular. Hospital Universitario Sant Joan de Déu, Barcelona, España

Otro trabajo de su autoría: Soriano F, Pérez Trallero E, Pallares R, Meseguer MA, Fleites A, Gene A, González A, Linares J, Esteban J, Baquero F, Valdes E, Muñoz Almagro C; Spanish Pneumococcal Infection Study Network. *Streptococcus pneumoniae* endophthalmitis: a study of 36 cases with special reference to antibiotic resistance and treatment options. *Clinical Microbiology and Infection* 12(6):519-26, 2006.

Página de la autora: www.siicsalud.com/dato/dat051/07115003a.htm

(*) Artículo breve escrito por el autor para *Trabajos Distinguidos edición en papel*.



El artículo amplio escrito por el autor para *SIIC En Internet*: se edita en: www.siicsalud.com/dato/dat051/07115003.htm

Abstract

We submit the contribution of molecular techniques to the diagnosis of pediatric meningococcal disease from January 2001 to December 2005. Culture isolation and serogroup of *Neisseria meningitidis* was performed using traditional serology and biochemical methods. With regard to molecular techniques, we first used a traditional PCR with amplification of insertion sequence IS1106. On a second phase, it was substituted for Real Time PCR with detection of gene *CtrA*. Results: During the studied period, 148 meningococcal disease cases were diagnosed (63 female and 85 male), median age 4.7 years. Forty-eight patients were studied only by culture and *N. meningitidis* was isolated only in 22 cases (45.8%). The rest of the cases were studied by culture and PCR, microbiological confirmation being obtained in 78 cases (78%): five only by culture, 38 only by PCR and 35 by culture and PCR. Culture sensitivity in patients who had previously been treated with antibiotics was 13.5%, whereas PCR sensitivity was 67.5%. In patients with fulminant disease (septic shock in the first eight hours after the beginning of the disease), sensitivity was 73.3% for PCR and 33.3% for culture.

Introducción

La enfermedad meningocócica es un grave problema de salud pública. *Neisseria meningitidis* es el agente causal de esta enfermedad que puede presentarse de forma endémica o epidémica. Actualmente, los brotes epidémicos suelen presentarse en los países en vías en desarrollo, donde alcanzan tasas de ataque superiores a los 500 casos por 100 000 habitantes.¹ En los países industrializados en que la enfermedad es endémica, *N. meningitidis* es –dada su prevalencia y alta letalidad,² que puede oscilar entre 4% y 10% de los casos³⁻⁵– la principal causa de muerte por enfermedad infecciosa en niños. La incidencia de la enfermedad meningocócica varía entre países y regiones del mismo entorno. Así, en Europa se calcula una tasa promedio de 1.3 a 1.7 casos anuales por 100 000 habitantes, pero se encuentran variaciones tan amplias como 0.3 casos por

Resumen

Presentamos la contribución de las técnicas moleculares en el diagnóstico de la enfermedad meningocócica pediátrica durante el período enero de 2001 hasta diciembre de 2005. El aislamiento por cultivo y la identificación serológica de subgrupos de *Neisseria meningitidis* se realizó según métodos bioquímicos y serológicos tradicionales. Como técnicas moleculares, inicialmente se utilizó una reacción en cadena de la polimerasa (PCR) tradicional con amplificación de la secuencia de inserción IS1106, que posteriormente fue sustituida por una PCR en tiempo real con detección del gen *CtrA*. **Resultados:** Durante el período de estudio se declararon 148 casos de enfermedad meningocócica (63 niñas y 85 niños), con edad promedio de 4.7 años. Cuarenta y ocho pacientes se estudiaron sólo por cultivo y de éstos se obtuvo el aislamiento de *N. meningitidis* en 22 casos (45.8%), el resto se estudiaron por cultivo y PCR y se obtuvo una confirmación microbiológica en 78 casos (78%): 5 sólo por cultivo, 38 sólo por PCR y 35 por cultivo y PCR. La sensibilidad del cultivo en pacientes pretratados fue del 13.5% mientras que la de la PCR fue del 67.5%. En los pacientes con presentación fulminante de la enfermedad (*shock séptico* en las primeras 8 horas de inicio de la enfermedad), la sensibilidad de la PCR fue de 73.3% y la del cultivo 33.3%.

100 000 habitantes en Italia, o 3.6 casos en Inglaterra o Gales.⁶ En Cataluña, la incidencia anual estimada es de 2.4 casos por 100 000.⁷

Uno de los factores que pueden influir en las diferencias de los casos informados podría ser la falta de uniformidad de los distintos sistemas de declaración utilizados. La probabilidad de que todo caso de enfermedad meningocócica sea notificado y la probabilidad de que todo caso notificado sea verdaderamente una enfermedad meningocócica puede variar si los métodos de diagnóstico no son adecuadamente sensibles y específicos. Es conocida la amplia diferencia entre los casos declarados por sospecha clínica y los casos confirmados en el laboratorio de microbiología. La diferencia se debe fundamentalmente a la baja sensibilidad del cultivo tradicional, dado que *N. meningitidis* es un organismo muy lábil. Esta baja sensibilidad se incrementó en los últimos años debido a la administración generalizada de antibióticos en forma temprana, antes de remitir al paciente al centro hospitalario. Esta intervención es actualmente recomendada,⁸ por tanto es previsible que el número de pacientes remitidos al hospital de referencia con

Participaron en la investigación: Silvia Marín, Juan José García García, Amadeu Gene, Gema Gelabert, Iolanda Jordan, Elisabeth Esteban, Hospital Universitario Sant Joan de Déu, Barcelona, España.

Tabla 1. Características clínicas, epidemiológicas y serogrupos de *N. meningitidis* en pacientes con enfermedad meningocócica atendidos en el Hospital Sant Joan de Déu.

Año	Nº pac.	Tasa anual por 1 000 000 < 18 años	Media edad	Sexo niños (%)	Presentación clínica*			Ingreso en UCIP	Exitus	Presentación de la enfermedad al ingreso N = 144			Serogrupos identificados (n = 62)			
					sepsis (%)	mening. (%)	sepsis con mening. (%)			fulminante	aguda	subaguda	B (%)	C (%)	W135 (%)	A (%)
2001	22	5.7	5.4	14	8	5	8	15	2	5	13	4	6	2	0	0
2002	30	11.1	5.1	15	11	8	11	16	3	2	21	6	13	4	0	0
2003	30	5.9	4.7	23	19	6	5	13	2	4	19	6	7	2	0	0
2004	29	6.8	4.3	14	8	3	18	19	0	4	16	8	10	0	1	1
2005	37	7.5	4.5	19	13	7	17	27	1	3	27	6	16	0	0	0
Total	148	7.4	4.8	85 (57.4)	59 (39.8)	29 (19.5)	59 (39.8)	90 (60.8)	8 (5.4)	18 (12.5)	96 (66.6)	30 (20.8)	52 (83.8)	8 (13)	1 (1.6)	1 (1.6)

*1 caso adicional de artritis meningocócica.

antibioticoterapia ya instaurada se incrementa en los próximos años.

Las técnicas de amplificación molecular permiten la identificación de *N. meningitidis* con elevada sensibilidad y especificidad, incluso en muestras de pacientes previamente tratados con antibióticos. En los últimos años estas técnicas se generalizaron no sólo para la identificación del microorganismo sino también para su caracterización precisa: identificación serológica de subgrupos,⁹ estudio de relaciones clonales¹⁰ y relación de la carga bacteriana con las manifestaciones clínicas de la enfermedad.¹¹

Presentamos la contribución de las técnicas moleculares en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad meningocócica en pacientes pediátricos atendidos en el Hospital Universitario de Sant Joan de Déu, de Barcelona, España.

Período de estudio

Se incluyen todos los pacientes menores de 18 años con diagnóstico clínico de enfermedad meningocócica invasiva atendidos en el Hospital Universitario Sant Joan de Déu desde enero de 2001 hasta diciembre de 2005.

El Hospital Sant Joan de Déu es un hospital de referencia pediátrico (menores de 18 años) con 345 camas, 14 de ellas de cuidados intensivos, ubicado en el área metropolitana de Barcelona. La población pediátrica de esta área se estima en 200 000 habitantes. Debido a su condición de centro de alta tecnología muchos de los pacientes con enfermedad meningocócica son remitidos desde otras áreas geográficas. El Servicio de Urgencias atiende a más de 70 000 niños al año y la sección de Cuidados Intensivos ingresa 1 000 pacientes al año.

Definiciones

Se consideró el diagnóstico de enfermedad meningocócica según la definición y clasificación del *Departament de Salut de Catalunya*,¹² disponible en la web www.gencat.net/salut/depsan/units/sanitat/html/ca/professionals/spvemdo1.htm. En esta clasificación se considera caso sospechoso un cuadro clínico compatible sin confirmación por el laboratorio. El caso confirmado considera el cuadro clínico compatible con aislamiento del microorganismo o detección del ADN de muestras normalmente estériles como sangre, líquidos cefalorraquídeo, pleural, sinovial, pericárdico o líquido vesicular de las lesiones purpúricas.

La enfermedad se clasificó como fulminante, aguda y subaguda según su evolución desde el inicio de los síntomas hasta la presentación del *shock* séptico con asistencia hospitalaria:⁴ fulminante cuando el *shock* aconteció en las primeras 8 horas; aguda, entre 9 y 24 horas, y subaguda, más de 24 horas, sin *shock*.

Identificación de los pacientes

Los pacientes se identificaron por revisión de los sistemas informatizados de resultados analíticos del Hospital y de la codificación de los informes de alta (CMBDAH con CIM-9-MC). En estas dos bases de datos se incluyen de forma sistemática todos los resultados analíticos (tipo de muestra, resultado del

cultivo y de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), sensibilidad antibiótica, serogrupo), así como datos epidemiológicos (edad, sexo, fechas de ingreso y de alta) y clínicos (diagnóstico al ingreso, intervenciones, comorbilidad, evolución clínica, diagnóstico al alta).

Estudios microbiológicos

El aislamiento por cultivo y serogrupo de *N. meningitidis* se realizó según métodos bioquímicos y serológicos tradicionales. La sensibilidad a los diferentes antimicrobianos se analizó con el método E-Test (AB Biodisk). Los criterios de sensibilidad fueron acordes con lo establecido por el *Clinical Laboratory Standards Institute*.¹³

Estudio por técnica de PCR

Durante el período 1999-2000 evaluamos una técnica de PCR con hibridación del producto amplificado en placa ELISA y comprobamos la excelente sensibilidad y especificidad de la técnica.¹⁴ En el año 2001, la PCR se incorporó como estudio rutinario en los pacientes ingresados con sospecha de enfermedad meningocócica. Inicialmente se utilizó como diana un fragmento de la secuencia de inserción IS1106. En enero de 2004 se sustituyó esta PCR tradicional por otra PCR en tiempo real (PCR-TR) con detección simultánea de *N. meningitidis* y *S. pneumoniae* usando sondas TaqMan y *primers* del gen CtrA (específico de *N. meningitidis*) y del gen de la neumolisina (específico de *S. pneumoniae*).¹⁵ Para el diseño de los *primers* se utilizó el software Primer Express 2.0 (Applied Biosystem). La duración de la técnica PCR-TR desde la recepción de la muestra en el laboratorio de microbiología molecular es de 3 horas.

Análisis estadístico

Se determinaron las tasas de incidencia de enfermedad meningocócica según los casos diagnosticados sobre la población pediátrica (menores de 18 años) del Hospital Sant Joan de Déu. La población de referencia de esta misma franja de edad se estimó según datos del censo publicado en la página web del Instituto Catalán de Estadística. Se calculó la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo del cultivo y de la PCR considerando como referencia el diagnóstico clínico de alta hospitalaria. Para el análisis estadístico se utilizó la prueba de chi cuadrado cuando se cumplían las condiciones para su aplicación; en caso contrario se usó la prueba exacta de Fisher. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS 12.0 para Windows.

Resultados

Datos generales

Durante el período de estudio se declararon 148 casos de enfermedad meningocócica en 63 niños y 85 niñas. La edad media de los pacientes fue de 4.7 años, con un intervalo de 1 mes a 17 años. De los 148 casos, 70 residían en el área de referencia del Hospital y fueron incluidos para el estudio de incidencia. El resto de los pacientes fueron remitidos desde otras áreas geográficas. La incidencia media anual por 100 000 niños

menores de 18 años en nuestra área geográfica fue de 7.4 casos al año, destacándose en el año 2002 un pico de 11 casos por 100 000 niños (tabla 1).

Antes del ingreso en nuestro centro hospitalario 59 pacientes habían recibido antibioticoterapia.

La presentación clínica del total de casos atendidos fue: sepsis meningocócica en 59 pacientes (39.86%), meningitis en 29 (19.59%), sepsis con meningitis en 59 (39.86%) y, en un caso (0.67%), artritis meningocócica. Noventa pacientes requirieron ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos: 38 pacientes con clínica de sepsis, 5 con meningitis y 47 con sepsis y meningitis. En 144, la historia clínica reflejaba el tiempo libre de síntomas hasta la presentación del *shock* con requerimiento de asistencia hospitalaria. En 18 de los 144 casos (12.5% del total) la presentación de la enfermedad fue fulminante, con un intervalo libre de síntomas hasta la presentación de *shock* séptico o signos meníngeos menor de 8 horas; en 96 casos (66.67%) la presentación fue aguda, y en 30 (20.83%), subaguda. Globalmente, fallecieron 8 pacientes (tasa de letalidad del 5.4%). Los pacientes con evolución subaguda de la enfermedad fueron los que presentaron la tasa de letalidad más alta (6.6%).

La evolución de los serogrupos de los casos confirmados muestra un amplio dominio del serogrupo B, 83.8% del total de casos; se destaca en los dos últimos años la desaparición del serogrupo C y la presencia de serogrupos no habituales en nuestra área geográfica como el A y el W135.

Confirmación microbiológica de los casos declarados Contribución de la técnica de PCR

A pesar de la disponibilidad de la técnica de PCR para el estudio rutinario de todos los pacientes con sospecha de enfermedad meningocócica, sólo 100 de los 148 fueron estudiados tanto por PCR como por cultivo.

La confirmación microbiológica en nuestro centro de los 48 pacientes estudiados únicamente por cultivo se logró sólo en 22 casos (45.8%) mientras que, en los 100 pacientes en los que se agregó la PCR, el diagnóstico microbiológico se alcanzó en 78 casos (78%). Cinco pacientes tuvieron resultados positivos sólo del cultivo, 38 sólo por PCR y 35 por cultivo y PCR. El incremento del diagnóstico microbiológico en este grupo al añadir la técnica de PCR fue del 38%, $p < 0.01$ (tabla 2). El incremento del diagnóstico al comparar el grupo de pacientes estudiados sólo por cultivo con el estudiado por las dos técnicas fue del 32.2%.

Es de destacar un caso de sepsis meningocócica con meningitis en el que se detectó por PCR coinfección por *N. meningitidis* y *S. pneumoniae*, por cultivo sólo se aisló el meningococo. Estos resultados fueron reproducibles en muestras consecutivas.

Se comparó la sensibilidad de la PCR y el cultivo según el antecedente de toma de antibióticos previa a la extracción de la muestra para estudio microbiológico. De los 100 pacientes estudiados por PCR y cultivo, en 37 existía el antecedente de antibioticoterapia previa a la extracción de las muestras para estudio microbiológico. La sensibilidad del cultivo en los pacientes pretratados fue del 13.5% (5 casos) mientras que la sensibilidad de la PCR fue del 67.5% (25 casos). Respecto de los niños sin tratamiento previo la sensibilidad del cultivo fue del 55.5% (35 de 63 casos) mientras que la de la PCR fue del 76.1% (48 de 63 casos). No se observaron diferencias significativas en la sensibilidad de la PCR según el antecedente o no de antibioticoterapia. Como era de esperar, el menor rendimiento

Tabla 2. Resultados del estudio microbiológico por cultivo y PCR en 100 pacientes diagnosticados de enfermedad meningocócica.

Diagnóstico clínico	Nº pacientes	Diagnóstico microbiológico			
		Cultivo		PCR	
		Resultados positivos	Sensibilidad %	Resultados positivos	Sensibilidad %
Enfermedad meningocócica	100	40	40	73	73
Sepsis meningocócica	41	13	31.7	23	56
Meningitis	16	10	62.5	15	93.7
Sepsis con meningitis	43	17	39.5	35	81.3
<i>Presentación fulminante</i>	15	5	33.3	11	73.3
<i>Presentación aguda</i>	68	28	41.1	50	73.5
<i>Presentación subaguda</i>	16	7	43.7	11	68.7
Pacientes expuestos a betalactámicos	37	5	13.5	25	67.5
Sepsis meningocócica	13	2	15.3	7	53.8
Meningitis	5	2	40	5	100
Sepsis con meningitis	19	1	5.2	13	68.4
<i>Presentación fulminante</i>	3	0	0	2	66.6
<i>Presentación aguda</i>	28	3	10.7	18	64.2
<i>Presentación subaguda</i>	6	2	33.3	5	83.3
Pacientes no expuestos	63	35	55.5	48	76.1
Sepsis meningocócica	28	11	39.2	16	57.1
Meningitis	11	8	72.7	10	90.9
Sepsis con meningitis	24	16	66.6	22	91.6
<i>Presentación fulminante</i>	12	5	41.6	9	75
<i>Presentación aguda</i>	40	25	40	32	80
<i>Presentación subaguda</i>	10	5	50	6	60

del cultivo en los pacientes expuestos fue estadísticamente significativo, $p < 0.002$.

Se comparó la sensibilidad del cultivo y de la PCR según la presentación fulminante (15 casos), aguda (68 casos) o subaguda (16 casos). En un caso no se conocía este antecedente. Es de destacar el incremento significativo de la sensibilidad de la PCR frente al cultivo en las formas fulminantes de la enfermedad, con sólo detección positiva por cultivo en cinco casos: 33.3% frente a 73.3% de la PCR (11 casos), $p < 0.0001$. En las formas de presentación aguda la sensibilidad del cultivo fue del 41.1% (28 casos) y la de la PCR 73.5% (50 casos), $p < 0.0001$. En el grupo con enfermedad subaguda observamos un menor incremento diagnóstico de la PCR: 43.7% cultivo (7 casos) y 68.7% PCR (11 casos) (tabla 2).

Discusión

Los datos que presentamos muestran una clara contribución de la detección por PCR del ADN de *N. meningitidis* para la confirmación microbiológica de los casos declarados de enfermedad meningocócica. El incremento encontrado es similar al comunicado en series anteriores.^{14,16,17} Dadas las características pediátricas de nuestra serie es remarcable el escaso volumen de muestra necesario para obtener este buen rendimiento. Otro aspecto interesante es la rapidez de la prueba. En el caso de la PCR tradicional que utilizamos en los primeros años, la duración de la técnica era de 5 horas, con trabajo manual de 3.5 horas, mientras que la duración por tecnología de PCR-TR se reduce a 3 horas, estando totalmente automatizadas las 2 últimas horas (fases de amplificación y detección del ADN ya extraído). Actualmente, es posible automatizar también la fase de extracción de ADN con robots con capacidad para procesar en pocos minutos un elevado número de muestras.¹⁸

Un hecho muy interesante en la práctica clínica es que el rendimiento de estas técnicas moleculares no queda significativamente reducido a pesar de la exposición previa a betalactámicos. Este hecho explica que la mayor diferencia encontrada entre la sensibilidad de la PCR y la del cultivo se observe en pacientes que habían recibido antibioticoterapia previa al procesamiento de la muestra (13.5% vs. 67.5%).

Algunos de los clásicos inconvenientes publicados sobre las técnicas moleculares eran su costo económico y la falta de universalidad del procedimiento para la detección en una misma serie de trabajo de las principales bacterias causantes de infección sistémica. Respecto del costo económico, en nuestro caso, los reactivos necesarios para el procedimiento por PCR-TR fueron significativamente más económicos que los tradicionales (30 euros vs. 3 euros). Respecto del segundo inconveniente, la detección simultánea de *N. meningitidis* y *S. pneumoniae*, nos permitió cubrir los dos principales agentes bacterianos causantes de sepsis y meningitis en el ámbito pediátrico en nuestro país. Sin embargo, otros agentes como *S. agalactiae*, *E. coli*, *H. influenzae* o *Listeria monocytogenes* deberían ser también estudiados. La detección del gen 16sRNA, común y específico de todas las bacterias, prometía ser una vía interesante hace unos años; lamentablemente, la presencia de ADN residual bacteriano en el material y reactivos de laboratorio dificulta enormemente la utilidad de esta identificación genérica.^{19,20} La sencillez y automatización de la tecnología PCR-TR abre una interesante vía para el estudio de diferentes genes de un amplio número de patógenos. Destaca en nuestra serie la coinfección en un paciente por *N. meningitidis* y *S. pneumoniae*. Las infecciones mixtas son conocidas desde hace años. En 1987 Downs y col. comunicaban que el 1% de las meningitis eran debidas a más de un patógeno²¹ y otros autores encontraron este hecho y señalaron cómo los métodos tradicionales de cultivo pueden subvalorar estas infecciones múltiples.^{22,23}

Observamos una incidencia estable de la enfermedad, la tasa encontrada en nuestra población infantil es ligeramente superior a la informada por otros autores en la población general (adultos y niños) de nuestra área durante la década del '90. Así, Barquet y col. comunicaron una incidencia media anual de 5.47 casos por 100 000, y Cardeñosa y col., de 4.8.²⁴ Dado que nuestro estudio es estrictamente pediátrico y que es un hecho conocido la mayor incidencia en la población infantil podemos corroborar, como otros autores, la disminución de casos de esta enfermedad en los últimos años. Este descenso lo encontramos a pesar de haber mejorado el rendimiento del diagnóstico microbiológico con la introducción de la PCR en nuestra serie. Una de las causas que pueden explicar esta menor incidencia de la enfermedad respecto de años anteriores es la práctica ausencia del meningococo del grupo C en los últimos años. A mediados de los años '90, la introducción de un clon con fenotipo C:2b:P1.2.5 significó un incremento significativo del serogrupo C que hacía temer una expansión de la enfermedad.^{25,26} Este dato derivó en la recomendación universal de la vacunación contra el serogrupo C en nuestro país. Esta estrategia preventiva es, por tanto, la principal causa de la ausencia de este serogrupo. Las técnicas de amplificación molecular que hemos utilizado no permitan la clasificación serológica de subgrupos de las muestras positivas y esta deficiencia es un importante inconveniente para la monitorización de la enfermedad. Es por este motivo que en el año 2006 introdujimos la clasificación molecular serológica de subgrupos en muestra directa utilizando sondas y primers específicos de genes capsulares²⁷ y constatamos también con esta técnica la práctica ausencia del serogrupo C (datos no mostrados).

El procedimiento de PCR-TR permite cuantificar la carga bacteriana en la muestra si introducimos una serie de estándares de concentraciones conocidas. Diversos autores^{11,16} utilizaron este proceder y detectaron altas cargas bacterianas en los pacientes más graves con cifras de hasta 10^7 - 10^8 copias/ml. Con esta elevada concentración de bacterias y considerando que la PCR tradicional (menos sensible que la PCR-TR) puede detectar < 10 copias/ml es totalmente plausible que la sensibilidad no se reduzca a pesar del tratamiento en los pacientes más graves.¹⁰ Por otra parte, el hecho de que la menor carga bacteriana se encuentre en los pacientes más estables podría explicar el menor incremento de la sensibilidad de la PCR en comparación con el cultivo en el grupo de pacientes no tratados con presentación subaguda (43.7% vs. 68.7%).

En conclusión, el estudio del ADN de *N. meningitidis* en muestra directa por técnicas moleculares es un complemento valioso del cultivo bacteriológico y contribuye a la mejora del diagnóstico microbiológico de esta enfermedad.

Los autores no manifiestan «conflictos de interés».

Bibliografía

1. Woods CW, Armstrong G, Sackey SO, Tetteh C, Bugri S, Perkins BA, Rosenstein NE. Emergency vaccination against epidemic meningitis in Ghana: implications for the control of meningococcal disease in West Africa. *Lancet* 355(9197):30-3, 2000.
2. Rosenstein NE, Perkins BA, Stephens DS, Popovic T, Hughes JM. Meningococcal disease. *N Engl J Med* 344(18):1378-88, 2001.
3. Hahne SJ, Charlett A, Purcell B, Samuelson S, Camaroni I, Ehrhard I, Heuberger S, Santamaria M, Stuart JM. Effectiveness of antibiotics given before admission in reducing mortality from meningococcal disease: systematic review. *BMJ* 332(7553):1299-303, 2006.
4. Barquet N, Domingo P, Cayla JA, González J, Rodrigo C, Fernández Viladrich P, Moraga Llop FA, Marco F, Vázquez J, Sáez Nieto JA, Casal J, Canela J, Foz M. Prognostic factors in meningococcal disease. Development of a bedside predictive model and scoring system. *Barcelona Meningococcal Disease Surveillance Group. JAMA* 278(6):491-6, 1997.
5. Domínguez A, Cardenosa N, Panella H, Orcau A, Companys M, Alseda M, Oviedo M, Carmona G, Minguell S, Salleras L; Working Group on the Study of Meningococcal Disease in Catalonia, 1990-1997. The case-fatality rate of meningococcal disease in Catalonia, 1990-1997. *Scand J Infect Dis* 36(4):274-9, 2004.
6. Pollard AJ. Global epidemiology of meningococcal disease and vaccine efficacy. *Pediatr Infect Dis J* 23(12 Suppl):S274-S279, 2004.
7. Departament de Salut. Resum de les malalties de declaració obligatoria a Catalunya durant l'any 2004. *Bull Epidemiol Catalunya XXVI* (número extraordinari):152, 2005.
8. Meningitis Research Foundation. Meningococcal meningitis and septicaemia. *Guidance Notes*. www.meningitis.org/docs/GPleaflet.pdf.
9. Borrow R, Claus H, Guiver M, Smart L, Jones DM, Kaczmarek EB, Frosch M, Fox AJ. Non-culture diagnosis and serogroup determination of meningococcal B and C infection by a sialyltransferase (siaD) PCR ELISA. *Epidemiol Infect* 118(2):111-7, 1997.
10. Birtles A, Hardy K, Gray SJ, Handford S, Kaczmarek EB, Edwards-Jones V, Fox AJ. Multilocus sequence typing of *Neisseria meningitidis* directly from clinical samples and application of the method to the investigation of meningococcal disease case clusters. *J Clin Microbiol* 43(12):6007-14, 2005.
11. Hackett SJ, Guiver M, Marsh J, Sils JA, Thomson AP, Kaczmarek EB, Hart CA. Meningococcal bacterial DNA load at presentation correlates with disease severity. *Arch Dis Child* 86(1):44-6, 2002.
12. Departament de Salut. Definición de cas de les malalties de declaració obligatoria 9 edició. *Direcció General de Salut Pública* 28, 2004.
13. National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). Standards methods for dilution antimicrobial tests for bacterial grow aerobically: approved standard. NCCLS document M7-A5. Villanova PA: NCCLS, 2000.
14. Muñoz Almagro C, Palomeque A, Roca J, Gene A, Palacin E, Latorre C. Diagnóstico de la enfermedad meningocócica por reacción en cadena de la polimerasa. *Med Clin (Barc)* 120(19):721-4, 2003.
15. Frosch M, Edwards U, Bousset K, Krause B, Weisgerber C. Evidence for a common molecular origin of the capsule gene loci in gram-negative bacteria expressing group II capsular polysaccharides. *Mol Microbiol* 5:1251-1263, 1991.
16. Simultaneous approach for nonculture PCR-based identification and serogroup prediction of *Neisseria meningitidis*. *J Clin Microbiol* 38:855-57, 2000.
17. Newcombe J, Cartwright K, Palmer W, McFadden JJ. PCR of peripheral blood for diagnosis of meningococcal disease. *J Clin Microbiol* 34:1637-40, 1996.
18. Øvstebø R, Brandtzaeg P, Brusletto B, Foss Haug KB, Lande Knut, Hoinb EA, Kierulf P. Use of robotized DNA isolation and real-time to quantify and identify close correlation between levels of *Neisseria meningitidis* DNA and lipopolysaccharides in plasma and cerebrospinal fluid from patients with systemic meningococcal disease. *J Clin Microbiol* 42:2980-2987, 2004.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2007



Más información en www.siicsalud.com:
dirección de correspondencia, especialidades en que se
clasifican, otros datos del autor y bibliografía completa.

2 - Medición de las Limitaciones Funcionales de los Niños y Adolescentes con Dolor Crónico: Actualización de la *Child Activity Limitations Interview*



Tonya Palermo, Columnista Experta

Sociedad Iberoamericana de Información Científica

Función que desempeña: Assistant Professor, Oregon Health and Science University, Portland, EE.UU.

Otro trabajo de su autoría: Lewandowski AS, Palermo TM, Peterson CC.

Age-dependent relationships among pain, depressive symptoms, and functional impairment in youth with recurrent headaches. *Headache* 46(4):656-662, 2006.

Página de la autora: www.siicsalud.com/dato/dat051/06d20007a.htm

(*) Artículo breve escrito por el autor para *Trabajos Distinguidos edición en papel*.



El artículo amplio escrito por el autor para *SIIC En Internet*.
se edita en: www.siicsalud.com/dato/dat051/06d20007.htm

Abstract

Disability that results from chronic pain is a separate concept from pain itself and equally important to consider in assessment and management of pediatric pain patients. Limited measures of functional disability in children with chronic pain have been available. The *Child Activity Limitations Interview* was recently developed and validated in school-age children with chronic pain. A pilot study was conducted to describe psychometric properties of a written questionnaire version of the *Child Activity Limitations Interview* in 97 children with chronic pain. A second study was conducted with 39 adolescents (20 with chronic pain and 19 otherwise healthy) to provide additional construct validity on the relationship between subjective perception of functional impairment and objective activity monitoring. Findings demonstrated that the written questionnaire version of the instrument had adequate psychometric properties and may be useful for postal mailings. Additional construct validity was demonstrated through significant relationships between subjective ratings of activity limitations and objective activity monitoring. The measurement of functional limitations due to chronic pain in children and adolescents has emerged as an important area of inquiry and well-validated measures will assist in the evaluation of the efficacy of behavioral and pharmacological treatments for chronic pain in children.

Artículo completo en inglés: www.siicsalud.com/dato/dat051/06d20007i.htm

Introducción

El dolor es un síntoma frecuente en niños y adolescentes, en su forma recurrente y crónica afecta a un 15% a 25% de los jóvenes.^{1,2} Un estudio reciente basado en la población informó que la prevalencia del dolor era de 54% en una muestra de gran tamaño de niños entre 0 y 18 años, la cuarta parte de ellos refirió dolor crónico de más de 3 meses de duración.¹ En los estudios epidemiológicos, las localizaciones del dolor notificadas con más frecuencia por la población pediátrica son la cabeza, el abdomen y los miembros.^{1,2}

Las consecuencias funcionales del dolor en los niños y los adolescentes pueden ser considerables. En especial, el síntoma crónico puede tener gran repercusión sobre la vida diaria de los individuos. Específicamente, aunque muchos niños con enfermedades dolorosas logran sobrellevar la situación de manera satisfactoria, otros que presentan dolor crónico muestran limitaciones físicas, dificultades psicosociales, problemas escolares, perturbación de las relaciones familiares y con sus compañeros, ansiedad y depresión.^{3,4}

La discapacidad secundaria al dolor crónico es un aspecto diferente del dolor en sí mismo e igualmente importante para

Resumen

La discapacidad secundaria al dolor crónico es un aspecto diferente del síntoma en sí mismo, pero de igual importancia para la evaluación y el manejo de los pacientes pediátricos con dolor. Se dispone de una limitada cantidad de mediciones de la discapacidad funcional en niños con dolor crónico. La encuesta *Child Activity Limitations Interview*, fue creada recientemente y validada para pequeños en edad escolar que presentaban dicho síntoma crónico. Se realizó un estudio piloto para describir las propiedades psicométricas de una versión de la entrevista, en forma de cuestionario escrito, con 97 niños con dolor crónico. Un segundo estudio fue realizado con 39 adolescentes (20 con dolor crónico y 19 sanos) para otorgar validez conceptual adicional a la relación entre la percepción subjetiva de los impedimentos funcionales y el control objetivo de la actividad. Los hallazgos demostraron que la versión del cuestionario escrito tiene propiedades psicométricas adecuadas y puede resultar útil para ser enviado por correo. También se demostró su validez teórica al hallarse una relación significativa entre las calificaciones subjetivas de las limitaciones en la actividad y la observación objetiva de ésta. La medición de los impedimentos funcionales en los niños y adolescentes con dolor crónico ha surgido como un área importante a investigar y la disponibilidad de medidas validadas adecuadamente contribuirá a la evaluación de la eficacia de los tratamientos conductuales y farmacológicos para el dolor crónico en la población pediátrica.

tener en cuenta en la evaluación y el manejo de los pacientes pediátricos con ese síntoma.^{3,5} La discapacidad hace referencia a aquellas áreas de la vida de cada individuo que resultan limitadas a causa del dolor (es decir, las cosas que una persona no puede realizar como consecuencia del dolor). En los niños, tal discapacidad puede observarse en diversos contextos, como el hogar, la escuela y las actividades recreativas.³

Hasta hace poco se disponía de un solo instrumento de medición para evaluar la discapacidad funcional en los pequeños con dolor crónico: el *Functional Disability Inventory* (FDI, Cuestionario de Discapacidad Funcional),⁵ que describe la extensión de las restricciones para realizar 15 actividades de la vida diaria, como caminar hasta el baño, permanecer en la escuela todo el día, leer y realizar las tareas escolares. El FDI se utiliza para examinar la discapacidad funcional en estudios sobre niños con dolor abdominal recurrente,⁵ cefalea y artritis.⁶ A pesar de utilizarse con frecuencia, el FDI tiene una cantidad de limitaciones, que hemos señalado previamente. Por ejemplo, el contenido del cuestionario se adaptó a partir de una medida para adultos y se dispuso de escasas evaluaciones psicométricas. Más aun, la validez directa de algunos ítem es cuestionable. El FDI tampoco resulta útil para los estudios que requieren evaluaciones diarias repetidas del desempeño.⁷

Con el propósito de solucionar las limitaciones percibidas en las mediciones disponibles, creamos y validamos un nuevo instrumento para evaluar los impedimentos funcionales en los niños con dolor crónico y recurrente: la *Child Activity Limitations*

Patrocinio: Este estudio fue parcialmente financiado por el *National Institute of Mental Health*, subsidio nº K23MH01837.

Agradecimiento: A los niños y adolescentes que participaron en esta investigación, así como a Irina Fonareva, por su asistencia técnica.

Interview (CALI, Entrevista de Limitaciones en la Actividad Infantil).⁷ Uno de los objetivos principales al desarrollar la CALI fue obtener una medida apropiada y sensible para la población pediátrica con dolor, que tuviera suficiente flexibilidad para emplearse como medición retrospectiva en algún punto temporal así como evaluación prospectiva diaria.

La CALI se creó para examinar las dificultades percibidas por los niños en edad escolar para completar las actividades diarias habituales debidas al dolor. Las versiones inicial y subsiguiente de este instrumento están disponibles para pequeños de 8 años o mayores. Luego de leer a cada encuestado una lista de ítem seleccionados sobre 21 actividades, los niños eligen aquellas 8 que les resultan más difíciles o complicadas para realizar a causa del dolor. Los pequeños y sus padres califican cada actividad en dos dimensiones: importancia y dificultad. La puntuación principal de la CALI es resultado de las calificaciones de la dificultad en una escala de 5 puntos, que varía desde 0, «sin dificultad», hasta 4, «extremadamente difícil». Dichas calificaciones se suman y se obtiene la puntuación total, que varía de 0 a 32; el puntaje más alto indica mayor grado de dificultad.

Examinamos las propiedades psicométricas de la CALI, de manera preliminar, en una muestra de 189 niños con diagnóstico de cefalea recurrente, artritis juvenil idiopática o anemia falciforme.⁷ Se halló que la CALI mostró excelente coherencia interna (alfa = 0.88 en la versión para los niños; alfa = 0.95 en su versión para los padres). La confiabilidad entre la prueba inicial y otra al mes ($r = 0.33$ para el informe infantil) y aquella cruzada entre los participantes ($r = 0.43$) fueron moderadas. Se demostró validez conceptual al hallarse correlación significativa entre las calificaciones de la dificultad informada por los niños y las puntuaciones de la intensidad del dolor ($r = 0.51$, $p < 0.001$). La validez comparada de la CALI se demostró sobre la base de la correlación significativa entre las calificaciones de la dificultad y las puntuaciones en la FDI ($r = 0.48$, $p < 0.001$). De acuerdo con diarios personales realizados de modo prospectivo, se halló que la CALI era sensible a los cambios en el síntoma de dolor de los niños, tal como lo demostró la notable diferencia en las puntuaciones promedio del cuestionario entre los días en que los niños informaban dolor ($M = 8.2$) y aquellos libres de ese síntoma ($M = 1.7$, $p < 0.001$). Las puntuaciones promedio de la dificultad según la CALI aumentaron con el incremento de la gravedad del dolor ($p < 0.001$).

Los propósitos de este trabajo original son: describir la utilización de la CALI desde su publicación; presentar nuevos datos preliminares acerca de una versión en forma de cuestionario escrito y sobre la relación entre la vigilancia objetiva de la actividad y las puntuaciones de la CALI, y discutir las perspectivas en la medición de las limitaciones funcionales debidas al dolor crónico en niños y adolescentes.

Descripción de estudios recientes que emplearon la CALI

Desde su publicación en 2004, la CALI ha sido resumida en OLGA (*On line Guide to Quality of Life Assessment*), incluida en estudios del *Center on Outcomes Research in Rehabilitation* (UWCORR) de la Universidad de Washington y utilizada por investigadores individuales. Se realizaron numerosos esfuerzos para modificar la CALI de la entrevista original a un instrumento escrito, de notificación personal. A continuación se resumen dos trabajos que emplearon una versión escrita, de notificación personal, de la CALI.

Hainsworth y col., en el *Wisconsin Medical College*, utilizaron una versión del cuestionario, a la que denominaron CALQ, para evaluar las limitaciones en la actividad de niños y adolescentes con enfermedades complejas acompañadas de dolor crónico, atendidos en un consultorio multidisciplinario de tratamiento del dolor. El Dr. Hainsworth presentó un resumen de este trabajo en forma de póster, en la *National Conference on Child Health Psychology*, en Gainesville, en 2006. Los investigadores administraron la CALI, la CALQ y el FDI a 60 niños de 8 a 18 años que padecían dolor crónico y evaluaron las propiedades psicométricas de la CALQ. Los autores notificaron coherencia interna sólida ($r = 0.91$) tanto para el informe de los pequeños

como para el de los padres, en la CALQ. La confiabilidad cruzada de los participantes, ya sea de los padres o de los niños ($r = 0.65$), fue más sólida con la CALQ que con la CALI. La validez teórica encontró sustento en la correlación significativa entre las tres mediciones empleadas.

La CALI fue usada también como instrumento de notificación personal en una tesis no publicada acerca del dolor y la discapacidad en niños con distrofia muscular de Duchenne o de Becker, presentada por la Dra. Zebracki, en *Case Western Reserve University*, en Cleveland. Los participantes fueron 53 jóvenes de 8 a 18 años ($M = 14.06$, $DE = 3.12$) y sus padres. Durante el transcurso de visitas de rutina al consultorio de neurología pediátrica, especializado en enfermedades musculares, los participantes completaron medidas validadas sobre el dolor, la CALI y mediciones sobre el desempeño conductual y emocional. De acuerdo con la CALI, las actividades que causaban malestar o dolor con más frecuencia en esta población incluyeron vestirse, sentarse, subir escaleras, girar en la cama, dormir, completar las tareas escolares y movilizarse en autobús o en auto. Los niños y los padres discreparon en el grado de dificultad causado por tales actividades, ya que los últimos informaron impedimento más significativo ($M = 3.79$, $DE = 6.46$) que los primeros ($M = 0.87$, $DE = 2.06$), con $t(51) = -3.49$, $p = 0.001$ y $d = 0.68$. El nivel de importancia de dichas actividades fue descrito como moderado (2.54-2.79 sobre 4.0) tanto por los niños como por sus padres. La coherencia interna de los informes de los padres fue elevada (0.90) y la de los niños, intermedia (0.69). Se halló correlación significativa entre la intensidad del dolor, el desempeño emocional y conductual y las puntuaciones de la CALI.

Nuevos datos preliminares sobre la CALI obtenidos por Palermo y col.

A continuación se describen dos estudios de validación: uno acerca del uso de la CALI como instrumento de evaluación escrito, de notificación personal, y otro sobre la validación de la CALI con una medida objetiva de la actividad física.

Ambos trabajos fueron aprobados por nuestro comité de revisión institucional sobre sujetos humanos y todos los procedimientos respetaron los estándares éticos de la investigación con seres humanos, acorde con la Declaración de Helsinki.

Estudio 1: Propiedades psicométricas preliminares de una versión escrita de la CALI, de notificación personal

Tal como lo señalaron otros investigadores, existe la necesidad de contar con una versión escrita de la CALI, de notificación personal, para situaciones en las cuales no es posible realizar una entrevista, como cuando las entrevistas deben completarse y enviarse por correo. Describamos el uso de una versión escrita, autoadministrada, de la CALI en dos muestras de poblaciones pediátricas con dolor: en niños asistidos en un consultorio multidisciplinario de tratamiento del dolor y en adolescentes con cefalea crónica.

Muestra y métodos: La muestra incluyó 97 niños (68% de sexo femenino), con edades entre 10 y 18 años. Aproximadamente el 45% ($n = 44$) eran examinados y recibían tratamiento en un consultorio de neurología pediátrica debido a cefalea crónica y el 55% ($n = 53$) eran evaluados en un consultorio pediátrico de tratamiento multidisciplinario del dolor. Los participantes completaron, retrospectivamente, cuestionarios de sondeo que incluían una versión escrita, de notificación personal de la CALI (CALI-W) y otros sobre la intensidad del dolor y la depresión. Los niños entregaron las respuestas a los investigadores a través de envío postal.

La CALI-W fue diseñada como un cuestionario escrito, mediante el cual los participantes califican la dificultad encontrada, en 21 ítem en total, de acuerdo con una escala de Likert de 5 puntos. Tales ítem son los mismos incluidos en la versión original del instrumento, en forma de entrevista. La puntuación total oscila de 0 a 84, y los valores más altos indican mayor limitación de la actividad o discapacidad. Además, se solicitó a los niños que indicaran las 8 actividades que les resultaban más difíciles o problemáticas para realizar debido al

dolor crónico. La CALI-W no incluyó la calificación de la importancia de las dificultades.

Los niños también completaron la subescala para la depresión mayor de la *Revised Child Anxiety and Depression Scale* (RCADS).⁸ Se calificó la intensidad habitual del dolor mediante una escala numérica de 11 puntos (intervalo de 0 a 10).

Resultados: Las propiedades psicométricas preliminares de la CALI-W fueron calculadas mediante el programa informático SPSS versión 14.0. Se obtuvo el coeficiente alfa para medir la coherencia interna, la correlación de Pearson para examinar la validez conceptual y los coeficientes de correlación intraclase para evaluar la confiabilidad cruzada entre los participantes.

La coherencia interna fue sólida para ambas versiones, de los niños (alfa = 0.89) y de los padres (alfa = 0.89). La validez conceptual fue ratificada al hallarse relación positiva significativa entre la intensidad habitual del dolor y las puntuaciones de la CALI-W según los pequeños ($r = 0.31$) y los padres ($r = 0.24$). A mayor edad de los niños, las puntuaciones de los padres en la escala mencionada eran más altas, lo que indicó mayor discapacidad ($r = 0.23$); sin embargo, no hubo ninguna relación con la calificación notificada por los niños. Se halló escasa correlación entre los síntomas de depresión y las puntuaciones infantiles en la CALI-W ($r = 0.20$). La confiabilidad cruzada de los participantes fue elevada (0.60) entre los informes de los padres o de los niños según la CALI-W.

Discusión: Las propiedades psicométricas de la CALI-W parecen ser similares a las de la versión original, en forma de entrevista. Es probable que la confiabilidad entre los participantes sea mayor que la notificada para la CALI⁷ debido al aumento del número de ítem. La principal desventaja de la CALI-W, según nuestra experiencia, es que se omitió una cantidad significativa de respuestas de los pequeños en comparación con la versión original de la CALI, como entrevista. En especial, se destaca el efecto de las variaciones estacionales sobre las actividades en la versión escrita. Por ejemplo, cuando los niños no concurrían a la escuela durante el verano, ellos y sus padres con frecuencia escribían «no aplicable» en las actividades relacionadas con la escolaridad, en lugar de proporcionar una calificación de la dificultad. El perfeccionamiento adicional de la versión escrita deberá considerar el tema de la variación estacional y otros factores que pueden influir sobre el número de respuestas omitidas.

Estudio 2: Validación preliminar de la CALI con una medida objetiva del nivel de actividad diurna

El segundo trabajo consistió en la validación de la CALI con una medición objetiva de la actividad. Debido a las limitaciones y a los sesgos potenciales inherentes a la notificación personal, especialmente en pacientes con niveles elevados de angustia, consideramos que la comparación de la CALI con una medida objetiva de la actividad física reforzaría la comprensión de la validez conceptual de la encuesta. Con este propósito realizamos un estudio para evaluar la asociación entre la percepción subjetiva de la discapacidad, mediante la CALI, y la vigilancia ambulatoria de la actividad con la actigrafía. Para realizar la actigrafía, el participante debe usar un sensor de movimiento que monitorea continuamente el grado de actividad durante períodos de 24 horas. Este método se utiliza para medir tanto los niveles de actividad diurna⁹ como los patrones de sueño nocturno.¹⁰

Muestra y métodos: La muestra incluyó 20 pacientes adolescentes con dolor crónico complejo, concurrentes a un consultorio multidisciplinario de tratamiento del dolor, y otro grupo de comparación de 19 adolescentes sanos. Los participantes tenían entre 12 y 18 años ($M = 14.95$), y el 71.2% era de sexo femenino. Los adolescentes con dolor crónico habían presentado ese síntoma durante al menos 6 meses en promedio, e informaron sufrir dolor de intensidad moderada por lo menos 3 veces por semana. Los participantes completaron la CALI-W, mediciones del dolor y de los síntomas depresivos y se monitoreó su actividad durante 7 días.

Para el control ambulatorio de la actividad se empleó el Actiwatch 64 (AW64), un actígrafo sensor de movimiento,

fabricado por MiniMitter Company Inc. (Bend, EE.UU.). Esta unidad pequeña y liviana se colocó en la muñeca del lado no dominante y proporcionó la monitorización continua de la actividad de cada sujeto durante 7 días consecutivos. El movimiento es detectado por un interruptor de mercurio «omnidireccional» que permanece abierto cuando no hay movimiento y cierra el circuito al detectarlo. Cada vez que el interruptor cierra el circuito, se produce un registro contabilizado individualmente. El recuento de los movimientos se obtuvo y se grabó en períodos de 1 minuto. Para asignar una puntuación a los datos sobre la actividad se usó un algoritmo basado en un programa informático (Actiware-Sleep, versión 3.1) que toma en consideración la amplitud y la frecuencia de los movimientos detectados durante lapsos de 1 minuto, el cual fue desarrollado y previamente validado por Webster y col.¹¹ Sobre la base de los objetivos de este estudio analizamos el conteo promedio de la actividad diaria.

Resultados: Se realizaron pruebas *t* para muestras independientes con el fin de comparar las puntuaciones promedio entre los grupos. Se hallaron diferencias significativas en la cuantificación de la actividad promedio entre los adolescentes con dolor crónico ($M = 259.2$) y los sanos ($M = 308.7$), con $t(37) = -2.09$ y $p < 0.04$. De modo similar, hubo diferencias significativas en la puntuación de la CALI-W entre los participantes con dolor ($M = 27.4$) o sin ese síntoma ($M = 2.5$), con $t(38) = 6.37$ y $p < 0.0001$. El conteo promedio de la actividad diaria se correlacionó inversamente de manera significativa con la puntuación de la CALI-W según los niños ($r = -0.42$, $p < 0.008$) y los padres ($r = -0.43$, $p < 0.006$), de modo tal que al aumentar el recuento de la actividad, la calificación de la dificultad en la CALI-W disminuyó. La cantidad de actividad también se correlacionó con variables relativas al dolor. En especial, el conteo de actividad fue mayor cuando se informó menor frecuencia de dolor ($r = -0.44$, $p < 0.005$), menor intensidad del dolor ($r = -0.39$, $p < 0.01$) y menos limitaciones percibidas a causa de ese síntoma ($r = -0.51$, $p < 0.001$). Por último, el conteo de la actividad se correlacionó con los síntomas de depresión ($r = -0.42$, $p < 0.008$), de tal modo que las puntuaciones más altas para los síntomas depresivos se asociaron con disminución del recuento de la actividad.

Discusión: Una medida objetiva de la actividad, la actigrafía, se correlacionó con la puntuación de la CALI-W, hecho que proporcionó datos adicionales sobre la validez conceptual de la CALI. De acuerdo con nuestro conocimiento, no se realizó ningún estudio previo que empleara la actigrafía para evaluar la discapacidad funcional en niños con dolor crónico. De hecho, se emplearon pocas mediciones objetivas de la actividad con el propósito de calcular los impedimentos funcionales. Una excepción destacable es la *Juvenile Arthritis Functional Assessment Scale* (JAFAS),¹² un instrumento de observación conductual creado específicamente para evaluar la discapacidad funcional en niños con artritis reumatoidea juvenil. Esta escala requiere la observación del pequeño mientras realiza 10 tareas simples de la vida diaria que involucran el uso de todas las articulaciones y los grupos musculares. Se necesita que investigaciones futuras examinen la aplicabilidad y la validez de otras mediciones objetivas de la discapacidad funcional en niños con dolor crónico y que establezcan su relación con instrumentos autoadministrados como la CALI.

Discusión y perspectivas

La creación y la validación de medidas sobre la limitación funcional secundaria al dolor en la población pediátrica es importante. La mejoría del desempeño diario es uno de los objetivos fundamentales del tratamiento del dolor crónico y recurrente en los niños. La disponibilidad de instrumentos de medición adecuadamente validados contribuirá a la evaluación de la eficacia de los tratamientos conductuales y farmacológicos. El grupo *Initiative on Methods, Measurement, and Pain Assessment in Clinical Trials* (IMMPACT) recomendó recientemente las seis áreas fundamentales que los ensayos clínicos acerca del dolor crónico en los adultos deberían considerar¹³ y las medidas específicas para evaluar dichas áreas.¹⁴

El funcionamiento físico fue señalado como un resultado importante, que debe ser considerado en todos los estudios sobre el dolor crónico. El grupo *Pediatric Initiative on Methods, Measurement, and Pain Assessment in Clinical Trials* (PedIMMPACT) realizó recomendaciones similares para los ensayos acerca del dolor en los niños (P. J. McGrath, comunicación personal, 24 de julio de 2006). Instrumentos como la CALI pueden permitir a los investigadores medir la esfera del desempeño físico en los trabajos sobre el dolor en niños y adolescentes.

Existen varias indicaciones para la investigación futura acerca de la CALI. Se requiere mayor perfeccionamiento para validar su versión escrita, en forma de cuestionario. En concordancia con los hallazgos de Hainsworth y col., también demostramos que la CALI-W posee coherencia interna, confiabilidad entre los participantes y sólida validez teórica. Sin embargo, una de las desventajas principales de la CALI-W, en comparación con el formato original de entrevista, fue la mayor proporción de respuestas omitidas por los sujetos. En futuros estudios será necesario probar instrucciones y formatos alternativos del cuestionario para incrementar la cantidad de respuestas válidas.

Además, creemos que nuestros datos preliminares apoyan la necesidad de mayor investigación sobre la relación entre la percepción subjetiva de las restricciones de la actividad y las mediciones objetivas del desempeño físico. En nuestro estudio piloto, el conteo de la actividad y las puntuaciones en la CALI permitieron diferenciar los adolescentes con dolor crónico de aquellos sanos. Los hallazgos demostraron una relación significativa entre los resultados de la CALI y el recuento de la actividad diaria, hecho que sugirió cierta concordancia en el nivel de discapacidad funcional establecido con metodología subjetiva u objetiva. Será importante continuar esta línea de investigación en muestras de mayor tamaño para confirmar las relaciones halladas en nuestro estudio piloto. Las investigaciones futuras pueden revelar nuevas indicaciones para el uso de la actigrafía como medida de la discapacidad funcional en niños con enfermedades dolorosas. Esta tecnología se emplea en adultos con fibromialgia y depresión para evaluar los patrones de actividad diurna y durante el sueño.¹⁵ Ese estudio halló que los pacientes con fibromialgia y depresión comórbidas mostraban actividad diurna significativamente reducida, en comparación con los individuos con fibromialgia pero sin depresión. Tales hallazgos destacan el notable papel de la sintomatología depresiva cuando se evalúan los niveles de actividad o discapacidad en los enfermos con dolor crónico.

Otra utilidad adicional de la CALI, propuesta por numerosos grupos de investigación en los EE.UU., es la adaptación del instrumento para evaluar el desempeño de los pacientes pediátricos internados que presentan dolor (W. J. Zempsky, comunicación personal, 12 de julio de 2006). Por lo tanto, se requerirá la elaboración y pruebas piloto de ítem adicionales cuyo contenido sea pertinente al contexto hospitalario. Existe un vacío destacable en la literatura acerca de este tema, ya que no se dispone actualmente de ningún instrumento de medición de la recuperación física para los niños y los adolescentes que sufren dolor agudo en el ámbito hospitalario. Esta constituirá una cuestión importante a ser considerada como objetivo por la investigación venidera.

La autora no manifiesta «conflictos de interés».

Bibliografía

1. Perquin CW, Hazebroek-Kampschreur AA, Hunfeld JA et al. Pain in children and adolescents: a common experience. *Pain* 87(1):51-8, 2000.
2. Roth-Isigkeit A, Thyen U, Stoven H, Schwarzenberger J, Schmucker P. Pain among children and adolescents: restrictions in daily living and triggering factors. *Pediatrics* 115(2):e152-62, 2005.
3. Palermo TM. Impact of recurrent and chronic pain on child and family daily functioning: a critical review of the literature. *J Dev Behav Pediatr* 21(1):58-69, 2000.
4. Bursch B, Walco GA, Zeltzer L. Clinical assessment and management of chronic pain and pain-associated disability syndrome. *J Dev Behav Pediatr* 19(1):45-53, 1998.
5. Walker LS, Greene JW. The functional disability inventory: measuring a neglected dimension of child health status. *J Pediatr Psychol* 16(1):39-58, 1991.
6. Reid GJ, Gilbert CA, McGrath PJ. The Pain Coping Questionnaire: preliminary validation. *Pain* 76(1-2):83-96, 1998.
7. Palermo TM, Witherspoon D, Valenzuela D, Drotar DD. Development and validation of the Child Activity Limitations Interview: a measure of pain-related functional impairment in school-age children and adolescents. *Pain* 109(3):461-70, 2004.
8. Chorpita BF, Yim L, Moffitt C, Umemoto LA, Francis SE. Assessment of symptoms of DSM-IV anxiety and depression in children: a revised child anxiety and depression scale. *Behav Res Ther* 38(8):835-55, 2000.
9. Armitage R, Hoffmann R, Emslie G, Rintelman J, Moore J, Lewis K. Rest-activity cycles in childhood and adolescent depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 43(6):761-9, 2004.
10. Gaina A, Sekine M, Chen X, Hamanishi S, Kagamimori S. Validity of child sleep diary questionnaire among junior high school children. *J Epidemiol* 14(1):1-4, 2004.
11. Webster JB, Kripke DF, Messin S, Mullaney DJ, Wyborney G. An activity-based sleep monitor system for ambulatory use. *Sleep* 5(4):389-99, 1982.
12. Lovell DJ, Howe S, Shear E et al. Development of a disability measurement tool for juvenile rheumatoid arthritis. The Juvenile Arthritis Functional Assessment Scale. *Arthritis Rheum* 32(11):1390-5, 1989.
13. Turk DC, Dworkin RH, Allen RR et al. Core outcome domains for chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *Pain* 106(3):337-45, 2003.
14. Dworkin RH, Turk DC, Farrar JT et al. Core outcome measures for chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *Pain* 113(1-2):9-19, 2005.
15. Korszun A, Young EA, Engleberg NC, Brucksch CB, Greden JF, Crofford LA. Use of actigraphy for monitoring sleep and activity levels in patients with fibromyalgia and depression. *J Psychosom Res* 52(6):439-43, 2002.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2007



Más información en www.siicsalud.com:
dirección de correspondencia, otros datos del autor,
especialidades en que se clasifica y *full text*.

Papelnet SIIC

Resúmenes de artículos originales recientemente aprobados que, por razones de espacio, no pudieron publicarse en la presente edición.

Las versiones completas de Papelnet SIIC pueden consultarse libremente, hasta el 31 de agosto de 2007, en las páginas de www.siic.info que se indican al pie de cada resumen.

Los logotipos que acompañan los títulos son publicados por solicitud expresa de los autores y de las instituciones participantes en los estudios.

a - Calidad de Vida en Jóvenes con Diabetes: Un Desafío para la Comunidad Médica



Ana Lilia Rodríguez Ventura, Columnista Experta de SIIC
Institución: Joslin Diabetes Center, Boston, EE.UU.

La calidad de vida (CV) es un concepto teórico importante para valorar el impacto de la diabetes en múltiples aspectos (por ejemplo: físico, psicológico y social) de la vida de una persona. Se utilizaron diversos tipos de cuestionarios para evaluar la CV en jóvenes con diabetes mellitus tipo 1 (DMT1) que comprenden instrumentos generales y específicos de enfermedad, tanto para la autoevaluación de los pacientes como para los informes de los padres. El uso de múltiples instrumentos probablemente provea una evaluación más completa de la CV. En un estudio reciente de 100 jóvenes con DMT1, encontramos que el conflicto familiar relacionado específicamente con la diabetes fue la única variable asociada significativamente con la CV; el menor grado de conflictividad se correlacionó con una mejor CV. Se comparó la CV entre los niños y adolescentes con DMT1 y una muestra de referencia; la CV no difirió entre ambas muestras, pero el informe de los padres fue significativamente peor en el caso de los pacientes con DMT1 en comparación con la muestra de referencia. Habitualmente, la investigación de los factores asociados con la CV en los jóvenes con DMT1 produjo resultados incongruentes y, por ende, es necesaria la realización de más investigaciones. Los ensayos de CV en jóvenes con sobrepeso y diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) informaron una alteración en la CV. Dada la creciente prevalencia de obesidad y DMT2 entre los jóvenes, las investigaciones sobre la CV son de crucial importancia. La investigación continua sobre la CV en niños y adolescentes con DMT1 y DMT2 es vital para asegurar una atención óptima de los pacientes y sus familias.

Artículo completo: www.siic.info/trabajosdistinguidos/pediatria/105/104.htm
Extensión aproximada: 9 páginas

b - Actualización Sobre la Cistinuria en Pacientes Pediátricos

Patrick Krombach, Columnista Experto de SIIC
Institución: Urologische Klinik, Klinikum Mannheim, Mannheim, Alemania

La cistinuria, un trastorno autosómico recesivo del transportador de aminoácidos del túbulo renal, es la causa de hasta el 10% de los cálculos renales observados en los niños. Los cálculos están formados por cistina, que es relativamente insoluble al pH urinario ácido fisiológico. Se conocen diversos métodos preventivos, pero su efectividad varía de mediocre a mala. Para la metafilaxis médica, los resultados a largo plazo son malos debido a la eficacia insuficiente y a la baja adhesión de los pacientes. Hasta el 70% de los enfermos presentará deterioro renal como consecuencia de la formación recurrente de cálculos y las intervenciones repetidas. Sin embargo, los exámenes de seguimiento regulares y la farmacoterapia óptima en pacientes con elevada adhesión prolongan significativamente los intervalos libres de cálculos y minimizan el número de intervenciones

requeridas, con la consiguiente mejora en su vida social. La metafilaxis médica se basa principalmente en la hiperhidratación y la alcalinización de la orina. Si esto es insuficiente pueden agregarse agentes sulfhidrilos como la tiopronina. La formación recurrente de cálculos conlleva la necesidad de intervenciones urológicas repetidas, con el riesgo de deterioro consecutivo de la función renal; aunque estas intervenciones son hoy en su mayoría mínimamente invasivas. En los adultos, los cálculos de cistina son menos sensibles a la litotricia extracorpórea por ondas de choque (LEOC); así como a algunas litotricias intracorpóreas endoscópicas, como es el caso de los niños. En casos con una gran carga de litos se prefieren la nefrolitotricia percutánea (NLP) o, en casos seleccionados, la nefrolitotomía quirúrgica a cielo abierto. Esta reseña analiza los mecanismos patogénéticos subyacentes y brinda una norma para el diagnóstico, la terapia y la metafilaxis de la cistinuria sobre la base de las recomendaciones del Consorcio Internacional de Cistinuria (ICC) y la Asociación Europea de Urología (EAU).

Artículo completo: www.siic.info/trabajosdistinguidos/pediatria/105/105.htm
Extensión aproximada: 10 páginas

c - Análisis Factorial de la Escala Yale Brown en Niños con Trastorno Obsesivo Compulsivo



Rosa Elena Ulloa Flores, Columnista Experta de SIIC
Institución: Hospital Psiquiátrico Infantil "Dr. Juan N. Navarro" y Grupo Médico Carracci, México DF, México

Se realizó un análisis de componentes principales con rotación varimax de la escala CY-BOCS y de los síntomas de la escala Y-BOCS, versiones en español. Se utilizaron los puntajes de 62 niños y adolescentes y de 135 adultos. El análisis de los reactivos de severidad de la escala CY-BOCS mostró dos factores con valor Eigen superior a 1, que representaban el 69.2% de la varianza. El factor 1 (compulsiones) y el factor 2 (obsesiones). El análisis del listado de síntomas mostró 6 factores que representaban 74% de la varianza (evitación del daño, acumular, simetría/orden, revisar/repetir, contar y obsesiones sexuales), mientras que el de la escala Y-BOCS mostró 4 factores que representaban 63% de la varianza (evitación del daño, acumular, simetría/orden y contaminación/limpieza). Los tres primeros factores, aunque fueron los mismos, incluyeron diferentes síntomas para cada escala. Las diferencias observadas en el análisis de síntomas con estos instrumentos incrementan la evidencia acerca de la existencia de subtipos de TOC de acuerdo con la edad de inicio.

Artículo completo: www.siic.info/trabajosdistinguidos/pediatria/105/106.htm
Extensión aproximada: 4 páginas