



## CARTAS AL EDITOR

## Estenosis pulmonar supraválvular como causa probable de muerte súbita en el lactante

### Supraválvular pulmonary stenosis as a probable cause of sudden death in an infant

Sr. Editor:

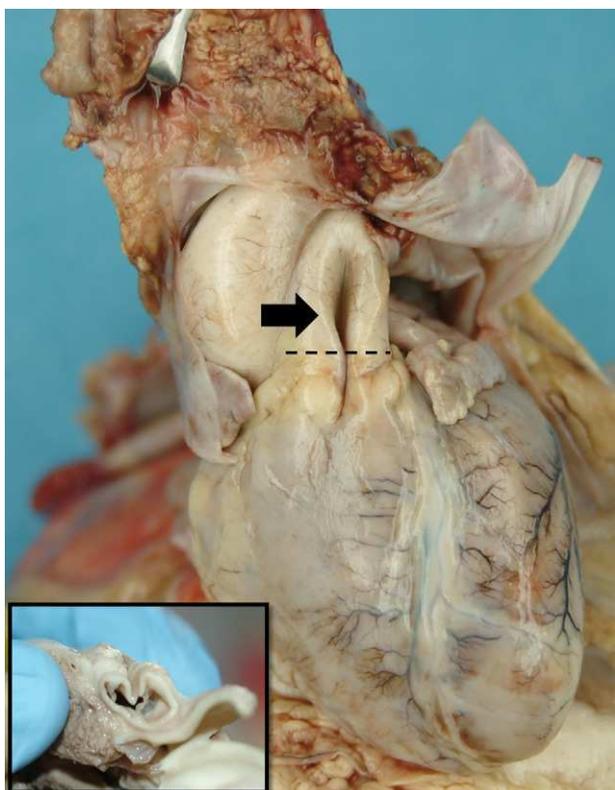
La muerte súbita supone, a pesar de las campañas para evitarla, una de las principales causas de mortalidad infantil en nuestro medio durante el primer año de vida<sup>1</sup>. Se define como la muerte inesperada de un lactante, que permanece inexplicada tras una minuciosa investigación (incluyendo necropsia, revisión de la historia clínica y del lugar del fallecimiento). Mostramos el caso de una paciente en el que la autopsia reveló una aparente causa cardiológica de muerte súbita, no registrado previamente en la literatura<sup>2,3</sup>.

Lactante mujer de 5 meses de edad, sin antecedentes personales ni familiares previos de interés, a la que sus cuidadoras encontraron desde un tiempo indeterminado sin signos vitales. Se inician maniobras de reanimación cardiopulmonar (RCP) básicas durante 10 min y a la llegada de los servicios de emergencias se continúa con maniobras de RCP avanzada, incluyendo intubación orotraqueal, canalización de vía intraósea y 4 dosis de adrenalina. Tras 10 min se revierte la parada cardiorrespiratoria y se traslada a nuestro centro para continuación de cuidados. A su ingreso en la unidad de cuidados intensivos pediátricos la exploración física no evidencia ninguna alteración, incluida la exploración cardíaca que fue normal, excepto midriasis bilateral arreactiva y una puntuación en la escala de coma de Glasgow (GCS) de 3. Se realiza análisis de sangre en el que se objetiva una coagulopatía severa (tiempo protrombina 50%, tiempo cefalina 85 s, control 29s), junto con signos metabólicos de disfunción multisistémica (glucosa 301 mg/dl, GOT 567 U/l, GPT 265 U/l, GGT 77 U/l, LDH 1119 U/l, ácido úrico 10,6 mg/dl, CPK 1.700 U/l, CPK-MB 427 U/l, troponina cardíaca I [CTnI] 0,12 ng/ml), todo ello compatible con un síndrome posresucitación. Se realizan pruebas de imagen cerebrales (tomografía computarizada y resonancia magnética) en las que se observan imágenes compatibles con edema cerebral difuso supra-

tentorial, con extensas lesiones hipóxico isquémicas con afectación del córtex supratentorial, ganglios basales, tálamos y tronco encéfalo. Durante el tiempo de su ingreso la paciente muestra signos clínicos compatibles con muerte encefálica. Se produce el fallecimiento pocas horas después por bradicardia extrema e hipoxemia grave. Se recogen muestra de sangre, orina y líquido cefalorraquídeo para estudio metabólico, así como biopsia hepática y muscular para estudio de enfermedades mitocondriales, siendo todas negativas.

En la necropsia se evidencia como hallazgo inesperado en el tronco de la arteria pulmonar un pliegue longitudinal que se extiende por el tracto de salida del VD en sentido ascendente con una longitud de 17 mm (fig. 1). En las secciones transversales se observa un pliegue endoluminal, que condiciona un estrechamiento de la luz arterial (diámetro: 0,6 cm [normal = 1,25 mm]). Histológicamente, la pared arterial presentó desorganización de las fibras elásticas de la túnica íntima con incremento de fibras colágenas (fig. 2). Se observaron además signos histológicos de hipoxia crónica a nivel del timo, intenso edema encefálico y pulmonar y necrosis tubular aguda con signos congestivos en diferentes vísceras.

La estenosis pulmonar es una cardiopatía congénita poco habitual (aproximadamente 5-8%)<sup>4</sup>, siendo la más frecuente la estenosis pulmonar valvular. Aparece en aproximadamente en el 83% de los pacientes con síndrome de Beuren-Williams, la arteriopatía familiar por déficit de elastina o la estenosis supraválvular aórtica esporádica<sup>5,6</sup>. Lo habitual en estos casos es la estenosis periférica de la arteria pulmonar, pero las arterias pulmonares centrales pueden tener estenosis localizadas o ser hipoplásicas<sup>7-9</sup>. Algunas estenosis pulmonares supraválvulares localizadas también han sido descritas<sup>10,11</sup> y algunos pacientes pueden desarrollar un complejo patrón de estrechamientos en diferentes niveles. En nuestro paciente, la característica principal ha sido el hallazgo de una obstrucción supraválvular única de características severas, sin asociar estenosis periféricas ni de otros lechos vasculares. Tampoco existían antecedentes clínicos ni hallazgos físicos que orientasen a la existencia de un síndrome específico. El déficit de fibras elásticas que demuestra el estudio histológico del vaso recuerda al patrón descrito en el déficit de elastina. Dicha enfermedad supone la delección del gen de la elastina (ELN), situado en la región 7q11.23. Se ha relacionado con enfermeda-



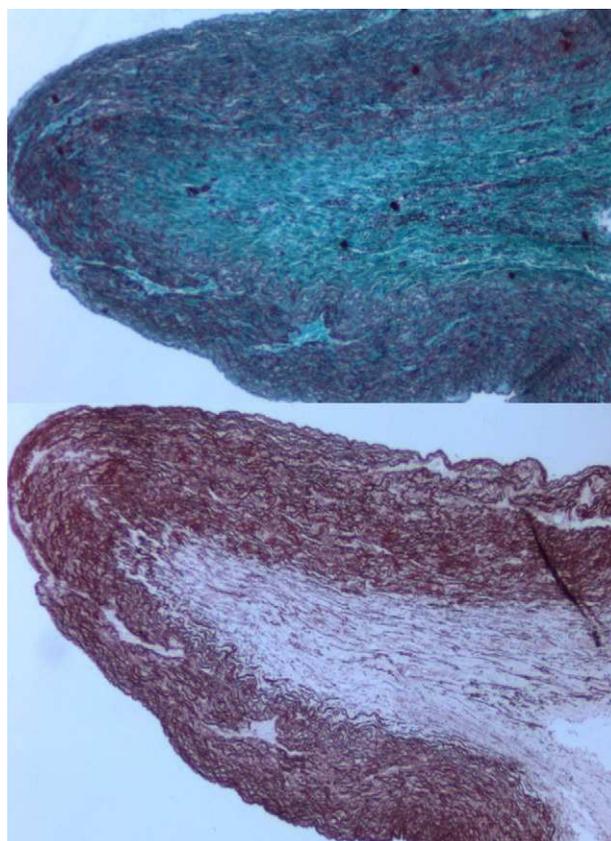
**Figura 1** Visión frontal macroscópica del corazón del paciente. En él se visualiza el pliegue longitudinal situado en la raíz de la arteria pulmonar (flecha) y una sección transversal en la salida de la arteria pulmonar (recuadro inferior izquierdo).

des como cutis laxa y la estenosis aórtica supra- valvular. En esta última, el hallazgo histológico típico es la alteración de las fibras elásticas de los grandes vasos, lo que produce una estenosis morfológica y funcional, similar a la hallada en este paciente. No obstante, el estudio genético de dicho gen no se pudo realizar y la historia clínica no aportó datos indicativos de cardiopatía descompensada, como fallo de medro, infecciones respiratorias de repetición o dificultad para realizar tomas. No obstante, el hallazgo de signos de isquemia crónica en el timo apoyaría que la estenosis pulmonar producía una hipoxia crónica en la paciente.

Por tanto, presentamos el caso de una paciente con un episodio de muerte súbita, en cuya investigación se encuentra una causa cardiológica probable descubierta gracias a la realización de la autopsia. En todos estos pacientes es necesaria la correcta investigación de las causas de su fallecimiento.

## Bibliografía

1. American Academy of Pediatrics Task Force on Sudden Infant Death Syndrome. The Changing Concept of Sudden Infant Death Syndrome: Diagnostic Coding Shifts, Controversies Regarding the Sleeping Environment, and New Variables to Consider in Reducing Risk. *Pediatrics*. 2005;116:1245-55.
2. Råsten-Almqvist P, Rajs J. Cardiovascular malformations and sudden death in infancy. *Am J Forensic Med Pathol*. 2004;25:134-40.



**Figura 2** Tinción con tricrómico de Masson (imagen superior) y tinción específica de fibras elásticas (inferior) a la altura de la estenosis pulmonar. Se evidencia fibrosis colágena (superior) y disminución de fibras elásticas en la pared de la arteria pulmonar.

3. Valdés-Dapena M, Gilbert-Barness E. Cardiovascular causes for sudden infant death. *Pediatr Pathol Mol Med*. 2002;21:95-211.
4. Park KM, editor. *The pediatric cardiology handbook*. 4.ª ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2010.
5. Wessel A, Pankau R, Kececioğlu D, Ruschewski W, Buersch JH. Three decades of follow-up of aortic and pulmonary vascular lesions in the Williams-Beuren Syndrome. *Am J Med Genet*. 1994;52:297-301.
6. McDonald AH, Gerlis LM, Somerville J. Familial arteriopathy with associated pulmonary and systemic arterial stenoses. *Br Heart J*. 1969;31:375-85.
7. Zalstein E, Moes CAF, Musewe NN, Freedom RM. Spectrum of cardiovascular anomalies in Williams-Beuren syndrome. *Pediatr Cardiol*. 1991;12:219-23.
8. Kim YM, Yoo SJ, Choi JY, Kim SH, Bae EJ, Lee YT. Natural course of supra- valvular aortic stenosis and peripheral pulmonary stenosis in Williams' syndrome. *Cardiol Young*. 1999;9:37-41.
9. Wren C, Oslizlok P, Bull C. Natural history of supra- valvular aortic stenosis and pulmonary artery stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 1990;15:1625-30.
10. Milo S, Fiegel A, Shem-Tov A, Neufeld HN, Goor DA. Hour-glass deformity of the pulmonary valve: a third type of pulmonary valve stenosis. *Br Heart J*. 1988;60:128-33.
11. Stamm C, Anderson RH, Ho SY. Clinical anatomy of the normal pulmonary root compared with that in isolated pulmonary valvular stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31:1420-5.

I. Mastro-Martinez<sup>a,\*</sup>, F. Casco<sup>b</sup>, R. Novoa-Carballal<sup>a</sup> y A. Serrano-Gonzalez<sup>a</sup>

<sup>a</sup> *Unidad Cuidados Intensivos Pediátricos, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid, España*

<sup>b</sup> *Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid, España*

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [ignaciomastromartinez@hotmail.com](mailto:ignaciomastromartinez@hotmail.com) (I. Mastro-Martinez).

doi:10.1016/j.anpedi.2012.01.006

## Elevación de creatinfosfocinasa e intento de autólisis durante el tratamiento con isotretinoína

### Increase in creatine phosphokinase and a suicide attempt during isotretinoin treatment

Sr. Editor:

A pesar del perfil de seguridad de la isotretinoína, existen casos de efectos adversos graves poco conocidos, como son la rabdomiólisis y las alteraciones psiquiátricas.

Presentamos el caso de un varón de 16 años, sin antecedentes personales de interés, con un acné nódulo-quistico grave, que tras un control analítico con parámetros dentro de la normalidad inició tratamiento con isotretinoína a dosis de 20 mg/día. Tras descartar efectos adversos clínicos o analíticos, aumentamos la dosis a 40 mg/día. Durante el tratamiento el paciente presentó dos efectos adversos graves. El primero, que ocurrió 2 meses después de iniciar la dosis de 40 mg, fue un intento de autólisis con gas, que los psiquiatras valoraron de gran intencionalidad debido al método utilizado. Además, los familiares del paciente referían que este presentaba un humor más depresivo desde que había iniciado el tratamiento con isotretinoína y por esta razón retiraron el fármaco sin consultar previamente con el médico prescriptor, sospechando ya una posible asociación causal. A raíz del episodio se detectaron unos niveles de creatinina (CPK) de 2.157 U/L que se atribuyeron inicialmente al episodio autolítico, ya que el paciente permaneció tumbado en el suelo alrededor de 20 min. En los controles analíticos de las semanas posteriores los niveles de CPK fueron oscilando desde 449 U/L hasta llegar a 7.000 U/L. El paciente no era deportista ni había realizado ejercicio intenso, no refería toma de otros fármacos ni tóxicos y no presentaba dolor muscular ni orinas oscuras. Remitimos al paciente a urgencias para realizar análisis de tóxicos pero el paciente se fue antes de ser atendido. A pesar de tener que descartar otros procesos antes de atribuir la causa a la isotretinoína, la clara relación temporal de ambos procesos con la introducción del fármaco y la descripción de casos similares publicados nos hacen pensar que puedan tratarse de efectos adversos de la isotretinoína. Por ello, y por la gravedad de estos efectos adversos, retiramos la medicación y seguimos vigilando y estudiando al paciente. Asimismo realizamos conjuntamente con el Servicio de Farmacia de nuestro hospital una comunicación al Sistema Español de Farmacovigilancia, notificándose al Centro Autonómico del SEFV-H correspondiente.

La isotretinoína fue introducida en la década de los años ochenta y desde entonces ha revolucionado el manejo del acné vulgar<sup>1,2</sup>. La mayoría de los pacientes presentan efec-

tos adversos leves y dosis-dependientes, que suelen ser bien tolerados y en la mayoría de casos no obligan a la suspensión del tratamiento, como son la queilitis, el eccema o la astenia<sup>3</sup>. Existen controversias sobre la asociación de isotretinoína y alteraciones psiquiátricas, sobre todo depresión y riesgo de autólisis<sup>4</sup>. Estos efectos adversos psiquiátricos están plasmados en la ficha técnica del fármaco y son clasificados como raros ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ) y muy raros ( $\leq 1/10.000$ ). Sin embargo, es de vital importancia informar a los pacientes, padres o cuidadores de los posibles efectos adversos psiquiátricos, sobre todo en caso de que existan antecedentes de depresión. Debemos recalcar que delante de un cambio de humor se debe retirar el fármaco y consultar sin demora con el médico prescriptor. Puede que la simple retirada del fármaco no sea suficiente para tratar los síntomas, por lo que deberemos realizar un seguimiento estrecho del paciente o consultar a servicios especializados cuando sea necesario. Menos conocida es su asociación con la elevación de CPK, de la cual existen pocos casos publicados<sup>5-11</sup>.

En resumen, presentamos un caso de elevación de CPK e intento de autólisis en un paciente en tratamiento con isotretinoína, dos efectos secundarios graves y potencialmente letales. Todavía no existe suficiente evidencia para atribuir directamente estos procesos al fármaco; sin embargo, debemos conocer su posible asociación para detectarlos precozmente y poder actuar en consecuencia.

Igualmente, consideramos importante que estos casos sean comunicados a los servicios de farmacovigilancia.

## Bibliografía

1. Jones H, Blanc D, Cunliffe WJ. 13-cis retinoic acid and acne. *Lancet*. 1980;2:1048-9.
2. Farrell LN, Strauss JS, Stranieri AM. The treatment of severe cystic acne with 13-cis-retinoic acid. Evaluation of sebum production and the clinical response in a multiple-dose trial. *J Am Acad Dermatol*. 1980;3:602-11.
3. Rademaker M. Adverse effects of isotretinoin: A retrospective review of 1743 patients started on isotretinoin. *Australas J Dermatol*. 2010;51:248-53.
4. Chia CY, Lane W, Chibnall J, Allen A, Siegfried E. Isotretinoin therapy and mood changes in adolescents with moderate to severe acne: a cohort study. *Arch Dermatol*. 2005;141:557-60.
5. Kaymac Y. Creatine phosphokinase values during isotretinoin treatment for acne. *Int J Dermatol*. 2008;47:398-401.
6. Landau M, Mesterman R, Ophir J, Mevorah B, Alcalay J, Harel A, et al. Clinical significance of markedly elevated serum creatine kinase levels in patients with acne on isotretinoin. *Acta Derm Venereol*. 2001;81:350-2.
7. Guttman-Yassky E, Hayek T, Muchnik L, Bergman R. Acute rhabdomyolysis and myoglobinuria associated with isotretinoin treatment. *Int J Dermatol*. 2003;42:499-500.