

11, 12 y 13 de junio 2015
63 Congreso AEP
BILBAO



Palacio de Congresos y de la Música – Euskalduna Jauregia
2015eko ekainaren 11, 12 eta 13an • 63 KONGRESU AEP
BILBAO Euskalduna Jauregia

Libro de ponencias y comunicaciones

Sesiones científicas oficiales



SESIÓN PLENARIA - SESIÓN MIR

JUEVES 11 DE JUNIO - 9:45-10:30 H - SALA A1

ALIMENTACIÓN INFANTIL Y REPERCUSIÓN EN LA SALUD DEL ADULTO

Moderador: Antonio Nieto García. *Vicepresidente de la AEP*

LOS ALIMENTOS TRANSGÉNICOS Y LA SALUD DE LOS CONSUMIDORES

Mercedes Renobales Scheifler
Catedrática de Bioquímica y Biología Molecular de la Universidad del País Vasco / Euskal Herriko Unibertsitatea. Euskadi

La ingeniería genética es la última de las tecnologías que los seres humanos venimos utilizando para mejorar las plantas que nos sirven de alimento: selección de caracteres de interés, mutagénesis inducida por tratamientos con productos químicos mutagénicos o por irradiación con compuestos radioactivos, cruzamiento interespecífico forzado con rescate del embrión, modificación del número de cromosomas, multiplicación *in vitro* por clonación, entre otras muchas. Todas ellas introducen una diversidad de cambios en el genoma de la planta, aunque la gran mayoría de dichos cambios no se conozcan ni estén caracterizados. En concreto, la mutagénesis inducida introduce más modificaciones genéticas que la ingeniería genética.

Hasta ahora no se ha cuestionado la inocuidad de los alimentos preparados a partir de variedades mejoradas por las tecnologías consideradas *convencionales*, a pesar de la existencia de casos de variedades que resultaron tóxicas para los consumidores una vez comercializadas y que están documentados en la literatura científica. La legislación actual europea (Directiva 2001/18) obliga a realizar una evaluación de la inocuidad para los consumidores y para el medio ambiente de cada una de las variedades mejoradas por ingeniería genética –los cultivos *transgénicos*– antes de que se pueda autorizar su comercialización. En la Unión Europea la Autoridad Europea para la Seguridad Alimentaria (EFSA, European Authority for Food Safety) es la responsable de llevar a cabo dicha evaluación. En todos los países en los que los cultivos transgénicos están autorizados la legislación exige una evaluación *ex ante* de su inocuidad para los consumidores y para el medio ambiente. Aunque los diferentes sistemas de evaluación pueden diferir en algunos detalles, en esencia son muy similares.

Las principales organizaciones científicas de todo el mundo han afirmado que los cultivos transgénicos y los alimentos derivados son, por lo menos, tan inocuos como los correspondientes convencionales, y que no presentan

ni más ni diferentes riesgos que los convencionales, e incluso en algunos casos pueden ser mejores. Un ejemplo de estos últimos es el maíz resistente a insectos, o maíz MON810, cuyo cultivo está autorizado en la UE y es el que se cultiva en España. Esto es debido a la práctica ausencia de fumonisinas (micotoxinas cancerígenas producidas por hongos que contaminan el maíz dañado por los insectos) en comparación con las concentraciones presentes en el maíz convencional y ecológico.

El futuro próximo nos puede proporcionar cultivos transgénicos con claras ventajas para la salud de los consumidores como el trigo sin gluten apto para las personas celíacas, patatas que no producen acrilamida al freír (comercializada en 2014 en EE.UU.), y otros que se encuentran en diferentes fases del proceso de comercialización.

En esta presentación examinaremos en detalle los puntos principales de la evaluación de la inocuidad para los consumidores según el documento de la EFSA, así como datos recientes publicados en revistas científicas sobre lo que, a día de hoy, se conoce sobre los cultivos transgénicos desde el punto de vista de la inocuidad para los consumidores.

BIBLIOGRAFÍA

- Guidance for risk assessment of food and feed from genetically modified plants. EFSA Journal 9(5), 2150-2187, 2011. Accesible en: <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/2150.htm> (visitada el 6 de abril de 2015).
- Scientific Opinion on the assessment of allergenicity of GM plants and microorganisms and derived food and feed. EFSA Journal 8(7), 1700-1868, 2010. Accesible en: <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/1700.htm> (visitada el 6 de abril de 2015).
- Listado de organizaciones que apoyan el consenso científico sobre los organismos modificados genéticamente y sus opiniones. Accesible en: <http://skepforum.org/richard-green-on-the-scientific-consensus-and-gmos/>
- <https://www.isaaa.org/kc/Publications/htm/articles/Position/fao.htm#int> (visitadas el 6 de abril de 2015). Enlaces a las páginas web de cada una de las organizaciones comprobados el 6 de abril de 2015).

- Batista *et al.* Microarray analyses reveal that plant mutagenesis may induce more transcriptomic changes than transgene insertion. PNAS 105(9), 3640-2645, 2008.
- Nicolia *et al.* An overview of the last 10 years of genetically engineered crop safety research. Critical Reviews in Biotechnology 34(1), 77-88, 2014 (doi:10.3109/07388551.2013.823595). Accesible en: <http://informahealthcare.com/doi/abs/10.3109/07388551.2013.823595> (visitada el 6 de abril de 2015).
- Bakan *et al.* Fungal growth and Fusarium mycotoxin content in isogenic traditional maize and genetically modified maize grown in France and Spain. J. Agric. Food Chem. 50 -728-731, 2002.
- Rosell *et al.* Cereals for developing gluten-free products and analytical tools for gluten detection. Journal of Cereal Science 59, 354-364,2014.
- Información sobre los cultivos transgénicos autorizados en la UE: http://ec.europa.eu/food/dyna/gm_register/index_en.cfm (visitada el 6 de abril de 2015).
- Snell *et al.* Assessment of the health impact of GM plant diets in long-term and multigenerational animal feeding trials: A literature review. Food and Chemical Toxicology 2012;50:1134-48.
- Marasas *et al.* Fumonisin disrupt sphingolipid metabolism, folate transport, and neural tube development in embryo culture and in vivo: a potential risk factor for human neural tube defects among populations consuming fumonisin contaminated maize. J Nutr. 134: 711-6.

SESIÓN PLENARIA - SESIÓN MIR

VIERNES 12 DE JUNIO - 8:30-9:15 H - SALA A1

ESTRATEGIA PREVENTIVA PARA DISMINUIR LA EXPOSICIÓN A CONTAMINANTES

Moderador: Antonio Jurado Ortiz. *Presidente del Comité Científico Ejecutivo de los Congresos AEP*

ESTRATEGIA PREVENTIVA PARA DISMINUIR LA EXPOSICIÓN A CONTAMINANTES

Nicolás Olea Serrano

Catedrático de la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada. Director científico del Instituto de Investigación Biosanitaria ibs. Granada

El debate en torno a la hipótesis de un efecto hormonal atribuido a ciertos contaminantes ambientales ha llevado a los foros de discusión científica varios aspectos de la toxicología que no habían sido suficientemente explorados, por ejemplo, la redefinición de bajas dosis aparentemente desprovistas de efecto, una explicación para las curvas dosis-respuesta paradójicas –en forma de U y de U invertida– y, fundamentalmente, lo impredecible del efecto combinado atribuible a varios compuestos químicos actuando a través de mecanismos de acción similar.

El estudio de la exposición materno infantil a múltiples contaminantes ambientales se posiciona entre las prioridades de trabajo de muchos grupos de investigación. Dos argumentos soportan este interés: i) el reconocimiento de ventanas de susceptibilidad o periodos en el desarrollo en que se presume una especial sensibilidad al efecto de los contaminantes, ii) la evidencia de la exposición real, puesta de manifiesto por la medida directa de los contaminantes en orina y sangre tanto placentaria, materna o infantil. Ambos aspectos están siendo considerados en la cohorte Infancia y Medioambiente (INMA) que señala la alimentación y la cosmética como fuentes de exposición de mayor interés en este colectivo.

Gracias al desarrollo de tests biológicos de efecto hormonal –estrogénico, androgénico, tiroideo, entre otros– es posible ensayar sobre un modelo de respuesta hormonal, extractos de tejidos y fluidos biológicos que contienen mezclas complejas y que actúan de forma combinada, ya sea sumatoria, antagónica o sinérgica. En la cohorte INMA, la estimación de la carga (anti-)estrogénica, (anti-)androgénica y tiroidea se realiza de forma rutinaria en los extractos placentarios y ha demostrado su utilidad para clasificar de forma correcta la exposición individual.

Las consecuencias en salud infantil de la exposición a los disruptores endocrinos han sido demostradas en varios sistemas hormonales. Por ejemplo, la asociación entre xeno-estrógenos xeno-antiandrógenos y el riesgo de cript-

torquidia/hipospadia ya que responde a las dos premisas de la hipótesis, el efecto combinado de los contaminantes no predecible por sus concentraciones individuales y la susceptibilidad particular del embrión/feto en desarrollo durante la gestación.

Tan solo una aproximación holística a exposición materno infantil que considere el efecto biológico combinado de los contaminantes ambientales, incluyendo alimentos, cosméticos y fármacos, junto a los factores de riesgo habituales proveerá la información necesaria para actuar preventivamente sobre la exposición inadvertida de la población materno-infantil.

INTRODUCCIÓN

El avance iniciado con la revolución industrial proporcionó al hombre occidental los medios tecnológicos necesarios para la fabricación de multitud de compuestos químicos de síntesis, cuya expansión invadió todos los aspectos de su vida cotidiana. En los años 40, con la segunda revolución industrial basada en el empleo del petróleo, se inició la producción masiva de nuevas sustancias químicas y consecuentemente su liberación al medio ambiente. En la actualidad se estiman en más de 150.000 compuestos químicos registradas en Europa para su uso comercial, y se registran cientos de sustancias nuevas cada año. En 2001, las principales industrias estadounidenses asumieron haber liberado al aire, al agua y en vertederos, cerca de 2.795 millones de kilogramos de sustancias químicas, aunque esta cifra representa, probablemente, tan sólo una parte de lo que realmente se elimina. El aire, el agua, el suelo y la comida, en definitiva el hombre y su entorno, quedan expuestos a estas sustancias en todas las etapas de su producción y uso, desde el momento de su fabricación hasta los procesos de distribución, utilización y degradación final. Además, la exposición se produce tanto de forma conocida y programada, como no intencionada, accidental o simplemente inadvertida.

En la actualidad, prácticamente la totalidad de la población europea presenta concentraciones detectables de algunos compuestos contaminantes ambientales. La información disponible sobre exposición humana a estos contaminantes es relativamente reciente, y demuestra que ésta es muy variable en su magnitud, pero se entrevén implicaciones clínicas, sanitarias, ambientales y sociales que son conocidas tan sólo parcialmente. Estos argumentos, por si

mismos, justifican la implicación de distintos profesionales en el estudio de la exposición ambiental.

La exposición de las personas a estos contaminantes se viene produciendo de un modo especialmente claro desde hace unos 60 años, con oscilaciones de gran interés. Tras los aumentos en las concentraciones corporales de algunos compuestos en particular, observados en muchas poblaciones entre los años cincuenta y sesenta, algunos compuestos químicos han sufrido descensos importantes en su presencia medioambiental en las últimas décadas; paradigma de estas situaciones es el caso del plaguicida diclorodifenilo (DDT), y más recientemente, el del plomo. No obstante, existen compuestos de aparición más reciente, como los polibromodifenil éteres (PBDE), los polibromobifenilos (PBB), o el bisfenol A, empleados en múltiples bienes de consumo, cuyas concentraciones están aumentando, a juzgar por los programas de biomonitorización establecidos en algunos países.

DISRUPCIÓN ENDOCRINA

Un gran número de las sustancias químicas, sintetizadas por el hombre y liberadas al medio ambiente, así como algunas naturales, tienen efecto sobre el sistema endocrino en la especie humana y en especies animales. En algunos casos se trata de compuestos bien conocidos por su capacidad para acumularse y persistir en las cadenas tróficas, como es el caso de los contaminantes orgánicos persistentes. Otros, sin embargo, parecen no acumularse, pero su presencia en el entorno como contaminantes (agua, aire, alimentos, utensilios) es tan frecuente, que la exposición diaria está asegurada. Además, muchos de ellos presentan gran estabilidad e inercia para reaccionar químicamente, por lo que reúnen las características óptimas para haber sido, y ser, empleados en grandes cantidades y con gran libertad, sin especial protección medioambiental. En algunas ocasiones se trata de compuestos a los que los ensayos habituales de toxicidad no habían atribuido efecto importante. Este tipo de compuestos químicos son conocidos en España como Disruptores Endocrinos, nombre adoptado tras su definición en EE.UU. por el grupo liderado por Theo Colborn, fallecida muy recientemente, por consenso en la primera Conferencia Nacional de Disruptores Endocrinos celebrada en Granada en 1996.

El término disruptor endocrino (Endocrine Disrupting Chemicals/EDCs) define hoy día a un grupo de sustancias químicas de muy diferente origen, estructura y uso. Se trata de sustancias exógenas al organismo, naturales o sintéticas, que interfieren con la producción, liberación, transporte, metabolismo, unión, acción biológica o eliminación de las hormonas responsables del mantenimiento de la homeostasis y regulación del desarrollo.

Entre las alteraciones sobre la salud de distintas especies animales (peces, reptiles, pájaros, mamíferos) e incluso del hombre, que han sido evidenciadas tras la exposición a este grupo de contaminantes, se incluyen: disfunciones tiroideas, alteraciones en el crecimiento, au-

mento de la incidencia de problemas relacionados con el tracto reproductor masculino, disminución de la fertilidad, pérdida en la eficacia del apareamiento, anomalías del comportamiento, alteraciones metabólicas evidentes desde el nacimiento, desmasculinización, feminización y alteraciones del sistema inmune, e incluso aumento en la incidencia de diferentes tipos de cáncer. La hipótesis patogénica subyacente explica que estas sustancias químicas se comportan como hormonas, alterando la homeostasis normal del sistema endocrino, o lo que es lo mismo, produciendo un desequilibrio en el balance de estrógenos, andrógenos, progestágenos y hormonas tiroideas, a través de mecanismos de acción diversos.

En general, estos productos químicos se utilizan en preparaciones complejas, es decir, que contienen muchas impurezas, isómeros y congéneres, lo que hace muy difícil el estudio de su metabolismo y seguimiento a través de los ecosistemas. No sólo se ha detectado actividad hormonal en los productos considerados activos (p. ej. los pesticidas), sino también en los productos "inertes", como los agentes dispersantes (p. ej. los etoxilatos de alquifenoles).

La investigación de los efectos de los disruptores endocrinos está resultado mucho más compleja de lo que era previsible, y ha desvelado determinados aspectos de la biología del desarrollo hasta ahora desconocidos. Estos compuestos, por ejemplo, son capaces de intervenir, tanto en la morfogénesis mamaria como durante la formación del aparato genital masculino y femenino. Es precisamente durante el periodo en el que ocurre este desarrollo crítico, cuando la exposición a xenohormonas ambientales puede determinar la aparición de efectos irreversibles, generalmente no manifestados hasta la edad adulta. Aunque sutiles, estos efectos pueden derivar en graves consecuencias para el individuo y para la población general. Estas características particulares hacen a los disruptores endocrinos distintos a otros tóxicos medioambientales, y condicionan cualquier aproximación a la relación de causalidad buscada entre exposición y enfermedad. Esta forma especial de toxicidad se debe a que:

1. El momento de la exposición es decisivo para determinar el carácter, la gravedad y la evolución posterior del efecto. Los efectos son distintos sobre el embrión, el feto, el organismo perinatal o el adulto. Si actúan durante un periodo crítico, como los estadios tempranos de la vida, caracterizados por una rápida diferenciación celular y organogénesis, producen lesiones irreversibles.
2. Los efectos pueden no aparecer en el momento de la exposición. El efecto puede no estar presente en el nacimiento y permanecer latente durante años, evidenciándose en la madurez del individuo, o en la descendencia en lugar de en los individuos expuestos.
3. No existe un umbral de concentración preciso para el desarrollo del efecto toxicológico, y desde luego, ese nivel de concentración es muy inferior al reconocido como límite de seguridad para otros aspectos toxicológicos, distintos de la disrupción endocrina.

4. Es posible la acción combinada de los disruptores, que pueden adquirir, al actuar conjuntamente, un efecto paradójico, ya sea sinérgico, antagónico o simplemente aditivo.

La principal vía de entrada de estos contaminantes es la dieta, no solo por el consumo de productos vegetales contaminados, sobre todo con pesticidas y fitosanitarios, sino por la ingesta de productos de origen animal (concretamente de las partes más grasa de estos alimentos para el caso de los contaminantes liposolubles), y por el agua de bebida, vehículo de multitud de contaminantes. Aunque existen otras fuentes de exposición entre las que se incluyen principalmente la cosmética, la farmacológica a través de los medicamentos y el campo de los plásticos y las resinas sintéticas, todas sus aplicaciones en prácticas y utensilios. Esta diversidad de fuentes, junto a la gran variedad de compuestos químicos, dificulta extraordinariamente la aplicación de medidas de prevención.

CENSO DE DISRUPTORES ENDOCRINOS

El establecimiento de un censo de sustancias químicas bajo sospecha de presentar características disruptoras endocrinas tendría consecuencias muy positivas para la investigación al respecto en dicho campo, pudiendo orientar hacia programas de investigación más competentes facilitando la generación de información. Actualmente la información sobre disruptores endocrinos es “anecdótica” y está basada en datos publicados con muy diferentes fines e intereses. Al menos se conocen 13 listas de disruptores endocrinos, realizadas por diferentes administraciones y organizaciones. La lista alemana, junto a la sueca, inglesa, americana, noruega y japonesa, compiten con las producidas por diversas organizaciones no gubernamentales.

La Comisión Europea, a demanda de su Parlamento (SACO 100EN, 1998), contrajo el compromiso de elaborar un censo de compuestos químicos disruptores endocrinos. El encargo de la Dirección General de Medioambiente (DG ENV) pasó a las consultoras internacionales que, finalmente, presentaron en Mayo de 1999 una lista con aproximadamente 560 compuestos químicos para los que se había establecido en publicaciones de carácter científico, su interferencia con algún sistema hormonal en particular. Una vez recibida la aprobación del Comité de Expertos de la DG ENV, la lista fue reajustada tras conocerse la información particular dada por la industria en dos campos muy particulares: volumen de producción y persistencia medioambiental. De esta manera, el censo inicial de 560 compuestos químicos quedó reducido a 29 sustancias, que junto a algunos de sus congéneres, hacen un total de sesenta sustancias. La lista recoge, fundamentalmente plaguicidas organoclorados (DDT, DDE, endosulfán, aldrín, endrín, dieldrín, toxafeno, metoxicloro); PCBs y PBBs empleados ampliamente hasta épocas

recientes como aislantes eléctricos y estabilizantes de pinturas y plastificantes; bisfenol-A y sus derivados, presentes en empastes dentales y en el recubrimiento plástico de las latas de conservas; alquifenoles y ftalatos, utilizados en la fabricación de plásticos, incluido el PVC, entre otros. Junto a éstos, los derivados del tributil estaño completan el censo (**Tabla 1**).

No cabe duda de que esta lista prioritaria propuesta fue, cuanto menos, incompleta, inexacta y confusa. Recoge como hemos mencionado, fundamentalmente compuestos organoclorados, polibromados y perfluorados suficientemente caracterizados, largamente estudiados por su persistencia y toxicidad, y en la mayor parte de los casos, sometidos a una regulación estricta. Pero no contemplaba la larga serie de compuestos con capacidad de interferir el sistema hormonal y que al no ser persistentes ni estar clasificados como carcinogénicos, mutagénicos o teratogénicos no tienen una regulación particular tan estricta. Tan solo aquellos que a su carácter de disruptor endocrino unen el ser reprotóxicos –tóxicos para la reproducción– están marginalmente regulados.

El objetivo de la lista era proveer a la comunidad científica de un conjunto de familias de compuestos químicos a los que dedicar una atención especial y generar la información necesaria para su inclusión definitiva o su exclusión de un censo de compuestos que deberían de ser regulados en cuanto a uso y exposición. La lista propuesta difícilmente cumple con este propósito y el trabajo a realizar por los científicos no será demasiado productivo si el compuesto químico elegido ya está prohibido.

Es realmente llamativo comprobar que algunas de las listas de sustancias químicas clasificadas como disruptores endocrinos y, más específicamente, como xenobióticos estrogénicos, incluyen pesticidas y productos químicos de empleo en agricultura junto a fitoestrógenos y micoeestrógenos, productos naturales contenidos en algunos organismos vegetales, y a productos farmacéuticos empleados en el tratamiento hormonal de enfermedades muy diversas, tanto en medicina como en veterinaria. Incluso, en algunos casos, esas listas también contienen hormonas naturales y sus productos de degradación, que, de manera natural, se encuentran en la excreción urinaria de los individuos normales. Este hecho puede confundir al consumidor, al mostrar productos industriales como una parte más del censo de productos naturales y farmacológicos. Sin embargo, mientras que los productos naturales han estado en contacto con la especie humana durante años, y los productos farmacológicos está bajo una estricta regulación, los disruptores endocrinos de origen industrial tan solo han empezado a regularse, y siempre bajo la aplicación del principio de precaución y últimamente bajo la regulación europea REACH [Registration, Evaluation, Authorization of Chemicals; Regulación 1907/2006, Artículo 33(1)].

Tabla 1. Algunos ejemplos de grupos de compuestos químicos que actúan como disruptores endocrinos, incluyendo posibles fuentes de exposición humana y las acciones, alternativas y consejos recomendados

Grupo de compuestos químicos disruptores endocrinos	Ejemplo de fuente de exposición	Alternativas, consejos y recomendaciones
Pesticidas organoclorados (Antiguos como el DDT)	Residuo ambiental y alimentario	Prevenir la exposición alimentaria: Limitar consumo de leche y grasas animales contaminadas
Pesticidas organoclorados (Nuevos como el endosulfán)	Agricultura intensiva	Producción ecológica
Antifúngicos en agricultura (Vinclozolina)	Vinos	Exigir su prohibición en vinos
Bifenilos policlorados (PCBs)	Transformadores eléctricos Aislantes eléctricos	Exigir la retirada de transformadores eléctricos antiguos y aislantes
Bifenilos polibromados (PBBs) y PBDEs	Retardadores de la llama en textiles	Exigir su prohibición en ropa y artículos manufacturados. Controlar los residuos en vertederos
Perfluorados (PFOS, PFOA)	Recubrimientos en sartenes y utensilios de cocina	Restringir su uso y advertir de su empleo continuado.
BPA-Policarbonato	CDs, lentes, plásticos en cocina, ordenadores automóbiles, cristaleras...	Exigir la regulación de su empleo y su eliminación incontrolada en vertederos
	Biberones	No emplear micro-ondas. No verter agua hirviendo. Usar biberones de otros plásticos
BPA-Resinas epoxi	Papel y cartón reciclados en envases alimentarios. Tickets de caja. Pegamentos	Exigir la regulación de la composición del papel reciclado. Asegurar su retirada en tickets
Ftalatos	Ablandador del plástico en chupetes y mordedores.	Controlar su prohibición en plásticos para la infancia
	Cosmética	Regular su uso y exigir la declaración de la composición porcentual en cosméticos
Parabenes	Cosmética	Regular su uso y exigir la declaración de la composición porcentual en cosméticos
Benzofenonas Canfenos Cinamatos	Filtros UV empleados en cosmética y envases de plástico	Regular su uso y exigir la declaración de la composición porcentual en cosméticos

EFFECTO COMBINADO, EXPOSICIÓN A BAJAS DOSIS Y PATRONES DE DOSIS-RESPUESTAS NO LINEALES

La exposición humana a contaminantes químicos ambientales tiene un rasgo que lo hace especialmente complejo. Excepto en situaciones agudas, accidentales, los seres humanos no se ven expuestos a un único contaminante a altas concentraciones, sino a mezclas complejas y heterogéneas de sustancias en muy bajas dosis que pueden interactuar entre sí produciendo diferentes combinaciones de efectos, desde los antagónicos a los

aditivos y/o sinérgicos. Un ejemplo paradigmático es la exposición a disruptores endocrinos ya que, como se ha mencionado anteriormente, son compuestos que presentan una acción agonista o antagonista de las hormonas pudiendo interferir de forma combinada en el equilibrio del sistema endocrino y su homeostasis. Si este es el caso, el efecto combinado de la exposición a una mezcla compleja de estas sustancias podría provocar un impacto mayor que el producido por la suma de las concentraciones individuales de cada uno de los contaminantes. Además, se sospecha que si los efectos adversos observados

en relación a la exposición a contaminantes químicos con acción hormonal de carácter persistentes, se deben a mecanismos de disrupción endocrina, estos podrían ser más marcados ante concentraciones bajas o moderadas en comparación con efectos producidos a concentraciones más elevadas del compuesto.

De hecho, la respuesta biológica a disruptores endocrinos (o curvas dosis-respuesta) podrían tener forma de "U" invertida, como observan diferentes en el que se analiza la relación entre la exposición a contaminantes orgánicos persistentes y el riesgo de desarrollar diabetes, no mostrándose el patrón tradicional de dosis-respuesta, sino que el incremento del riesgo es mayor para niveles medios de los contaminantes analizados.

A pesar de estas evidencias y dada la complejidad de estudiar la exposición a múltiples compuestos, los estudios toxicológicos clásicos así como los estudios epidemiológicos que evalúan generalmente la exposición a sustancias químicas individuales no están aproximándose de manera adecuada a la estimación de la exposición. Por esto, caracterizar la exposición humana a contaminantes químicos ambientales con rigor supone un esfuerzo holístico de integración de diferentes campos que merece una especial atención y que debería centrarse en el desarrollo de marcadores de efecto combinado.

EJEMPLOS DE EXPOSICIÓN HUMANA Y SUS CONSECUENCIAS

La exposición de los seres vivos a los disruptores endocrinos es universal, ya que se encuentran repartidos por todo el mundo como consecuencia de su empleo generalizado. Contribuye a ello su baja biodegradabilidad de muchos de ellos, el transporte a otros lugares por el aire, el agua y la bioacumulación en la cadena trófica para aquellos que son persistentes. Además, aquellos compuestos que tienen carácter lipofílico acaban acumulándose en la grasa y son transmitidos a la descendencia a través de la madre durante la gestación y después durante la lactancia.

Los compuestos químicos que son disruptores endocrinos se encuentran presentes en ciertos productos de uso cotidiano. Por ejemplo, en el revestimiento de las latas de conserva; en el plástico con el que están fabricados los biberones; en el espermicida que llevan incorporados los preservativos; en el producto dental que se usa como sellador blanco para prevenir la caries; en algunos materiales de uso sanitario como incubadoras o sondas; en detergentes industriales que han contaminado los sedimentos de los ríos; en filtros solares empleados en envases plásticos y en cosméticos; en cosméticos como conservantes; en textiles y manufacturados derivados como trajes, vestidos y ropas; en pesticidas de empleo agrícola y doméstico; en productos industriales como retardadores del fuego o como repelentes del agua. La lista es interminable lo que hace pensar que la exposición humana es masiva y universal.

Las formas de exposición y las vías de entrada de los contaminantes hormonales son muy diversas, pero debido a su acumulación en la cadena alimentaria, la vía digestiva es la principal ruta de exposición para el hombre. Tanto es así que la composición de las mezclas lipofílicas encontradas en los tejidos humanos varía de acuerdo con las diferencias regionales en el uso de estos compuestos y con los hábitos dietéticos de las poblaciones expuestas. Para la mayoría de los productos químicos persistentes-lipofílicos mencionados hay un patrón de incremento de la carga corporal con la edad. Ello es probablemente la consecuencia de tres factores: 1. La acumulación de los productos a través del tiempo; 2. La mayor exposición en personas de mayor edad debido a que vivieron en periodos de gran uso de derivados organoclorados; 3. El metabolismo más lento y la imposibilidad de detoxificación a través de lactancia o embarazo en individuos de mayor edad.

Debido a la lipofilidad de muchos de estos disruptores endocrinos, los compartimentos comúnmente analizados para estimar la carga corporal de los mismos son los que tienen un importante componente lipídico: tejido adiposo y leche materna. Otros compartimentos en los cuales se han encontrado residuos de disruptores endocrinos son fluidos tan variados como sangre de cordón umbilical, líquido amniótico, placenta, líquido seminal, hígado y pulmón, y en general cualquier órgano que se haya examinado. No obstante, la distribución de aquellos disruptores endocrinos que no tiene afinidad por las grasas, puede ser completamente distinta, por lo que son sangre/suero y orina los fluidos biológicos de uso para investigar la exposición.

Los datos epidemiológicos parecen demostrar que los desórdenes de carácter reproductivo han incrementado durante los últimos cuarenta años. Una caída significativa, próxima al 50%, del contaje espermático en el hombre se ha descrito para el periodo 1940-1990. Las alteraciones en el desarrollo del sistema genitourinario, entre ellas el criptorquidismo, o no descenso testicular, frecuente en el hombre y asociado con el cáncer de testículo y con infertilidad, son cada vez más frecuentes. Se ha sugerido la hipótesis de que la exposición a disruptores endocrinos pudiera estar ligada al incremento de estas patologías.

En la mujer, el incremento de ciertas patologías asociadas con nuestro tiempo, como es el cáncer de dependencia hormonal, ya sea mama u ovario, y el alza en la incidencia de los nuevos casos de esterilidad ligada a endometriosis, entre otras, podrían estar relacionados también con la exposición inadvertida a los disruptores endocrinos. De hecho, son múltiples los trabajos que con más o menos éxito han tratado de establecer la relación entre pesticidas organoclorados y cáncer de mama. La exposición a los compuestos químicos con actividad hormonal no tiene por qué tener la misma repercusión sobre todos y cada uno de los individuos expuestos. Destacan, como un momento crítico, las etapas embrionaria, fetal y la primera infancia.

Se cree que la exposición uterina, tiene consecuencias de tal magnitud que difícilmente se sospecharían en estudios realizados sobre individuos adultos. Esta asociación confiere a la exposición materna unas peculiaridades muy particulares y coloca a la mujer en edad fértil en el centro de atención de la mayor parte de los estudios en disrupción endocrina.

El problema de la exposición humana a los disruptores endocrinos y las consecuencias sobre salud puede ser investigado desde diferentes aspectos y con propósitos muy distintos. Resaltan, entre estas diferentes aproximaciones, los estudios clínico-epidemiológicos que tratan de establecer relaciones entre exposición a disruptores endocrinos y la frecuencia de presentación de una determinada enfermedad. Este proceso parece sencillo, pero requiere la definición de instrumentos para la medida de la exposición y de las variables que una vez cuantificadas permitan clasificar a los pacientes de acuerdo a su grado de exposición.

La medida de exposición a disruptores endocrinos es, más que nada, compleja. De una parte porque la información sobre la producción, uso y aplicaciones de los compuestos químicos incluidos bajo esta denominación es muy escasa. De otra, porque no se dispone de tests adecuados para su identificación y catalogación, ya que estos sólo se han desarrollado para actividades hormonales estrogénicas y androgénicas. Además, porque la medida de compuestos químicos de forma aislada puede que no dé la información requerida sobre el efecto biológico que es necesario investigar. Por último, porque el censo de disruptores endocrinos parece no estar acabado.

APLICACIÓN DEL PRINCIPIO DE PRECAUCIÓN, BIOMONITORIZACIÓN Y VIGILANCIA DE LA SALUD

Los orígenes del principio de precaución se hallan en la legislación medioambiental alemana en la década de los setenta. El principio fue recogido posteriormente en tratados y convenciones internacionales como la Declaración de Bergen para el Desarrollo Sostenible (1990), el Tratado de Maastricht de la Unión Europea (1992), la Declaración de Río sobre Medioambiente y Desarrollo (1992) o la Convención de Barcelona (1996). En EE.UU., el principio fue discutido formalmente por vez primera en la Conferencia de Wingspread, en 1998.

El principio de precaución establece que «cuando una actividad o compuesto representa una amenaza o un daño para la salud humana o el medio ambiente, hay que tomar medidas de precaución incluso cuando la relación causa-efecto no haya podido demostrarse científicamente de forma concluyente». Esta declaración implica actuar aun en presencia de incertidumbre, derivar la responsabilidad y la seguridad a quienes crean el riesgo, analizar las alternativas posibles y utilizar métodos participativos para la toma de decisiones.

Aunque no dispone de una definición generalmente aceptada, el principio de precaución puede describir-

se operativamente como la estrategia que, con enfoque preventivo, se aplica a la gestión del riesgo en aquellas situaciones donde hay incertidumbre científica sobre los efectos que en la salud o el medio ambiente puede producir una actividad determinada.

El principio de precaución tiene su analogía poblacional y ecológica en uno de los fundamentos de la ética médica –el principio de no maleficencia, *primum non nocere*–, y contiene muchos de los atributos de la buena praxis en salud pública, como son la prevención primaria y el reconocimiento de que las consecuencias imprevistas e indeseables de la actuación humana no son infrecuentes. Cuando se dispone de evidencias demostradas de riesgo para la salud o el medio ambiente, se aplican medidas preventivas; cuando no existe esa certeza pero hay indicios de posibles efectos perjudiciales, deben instaurarse acciones de forma anticipada (medidas de precaución) para evitar el potencial daño.

La toma de decisiones en el ámbito de la salud pública suele basarse en la determinación cuantitativa del riesgo, de manera que la restricción de actividades potencialmente peligrosas se produce, con frecuencia, una vez que los estudios científicos han establecido una asociación presumiblemente causal entre dichas actividades y su impacto adverso sobre la salud.

Los productos químicos sintéticos que pueden interferir en el sistema endocrino están ampliamente distribuidos en el medio ambiente, y hay un alto grado de incertidumbre sobre el qué, el cuándo y el cómo de su potencial efecto sobre la salud. El conocimiento científico tiene limitaciones para conocer y comprender tanto los aspectos relacionados con la exposición como los relativos a la variabilidad de la respuesta en individuos y poblaciones. Sin embargo, esta falta de evidencia científica no significa que dichos compuestos no puedan suponer un riesgo para la salud humana. Aun así, su comercio y utilización están autorizados y, por tanto, los seres humanos siguen expuestos a ellos. Además, los efectos de los disruptores endocrinos pueden aparecer a dosis bajas, ser acumulativos e incluso sinérgicos, y depender más del tiempo o momento de la exposición que de la dosis. Esto significa que exposiciones bajas, o quizás únicas, durante etapas críticas del desarrollo (embarazo, infancia) podrían producir efectos permanentes en el organismo.

Para ello, es necesario conocer y comprender los mecanismos de acción y efectos biológicos de los compuestos químicos ambientales, estableciendo curvas dosis-respuesta que ilustran como el sistema biológico responde a una sustancia o conjunto de sustancias químicas para determinar la dosis de referencia, o concentración desprovista de riesgo, para estos compuestos tan particulares. Por otra parte, también son necesarios los correspondientes estudios epidemiológicos que puedan establecer relaciones entre exposición y efectos en salud, sumando así pruebas a la evidencia de los efectos tóxicos de determinadas sustancias químicas.

La aplicación del principio de precaución pasa por la divulgación de la información científica disponible a todos

los estamentos implicados, el fomento de la toma de decisiones basada en la limitación de los niveles de exposición (manejo de la exposición de forma más restrictiva y prudente), la formulación de objetivos con alcance y evaluación a largo plazo y la búsqueda de alternativas más seguras.

El objetivo final de los planes de acción de los organismos de protección de la salud es que las concentraciones finales que llegan a los individuos estén por debajo de la dosis de referencia establecida como límite de seguridad a partir de los datos obtenidos de las curvas dosis-respuesta y la caracterización de los efectos biológicos, donde tanto compuestos puros como mezclas complejas son investigadas para evaluar la carga hormonal independiente como el efecto combinado. En este sentido, la biomonitorización humana permite tanto identificar grupos de riesgo como determinar la eficacia de intervenciones de reducción de la contaminación con sustancias químicas ambientales, siendo por ello una herramienta útil en las estrategias de vigilancia ambiental y de la Salud.

BIBLIOGRAFÍA (DEL GRUPO MEDICINA MEDIOAMBIENTAL DEL IBS.GRANADA EN EXPOSICIÓN INFANTIL)

- Amaya E, Gil F, Freire C, Olmedo P, Fernández-Rodríguez M, Fernández MF, Olea N. Placental concentrations of heavy metals in a mother-child cohort. *Environ Res.* 2013 Jan; 120:63-70. doi: 10.1016/j.envres.2012.09.009. Epub 2012 Nov 9. PubMed PMID: 23140988.
- Campoy C, Jimenez M, Olea-serrano MF, Moreno Frias M, Cañabate F, Olea N, Bayes R, Molina-Font JA, Analysis of organochlorine pesticides in human milk: preliminary results. *Early Human Development.* 2001;65:183-190.
- Casas L, Fernández MF, Llop S, Guxens M, Ballester F, Olea N, Irurzun MB, Rodríguez LS, Riaño I, Tardón A, Vrijheid M, Calafat AM, Sunyer J; INMA Project. Urinary concentrations of phthalates and phenols in a population of Spanish pregnant women and children. *Environ Int.* 2011 Jul;37 (5):858-66.
- Cerrillo I, Granada A, MJ López-Espinosa, Olmos B, Jimenez M, Araque P, Olea N, Olea-Serrano MF. Endosulfan and their metabolites in fertile women, placenta, cord blood and human milk. *Environ Res.* 98: 233-239, 2005.
- Fernández MF, Araque P, Kiviranta H, Molina-Molina JM, Rantakokko P, Laine O, Vartiainen T, Olea N. PBDEs and PBBs in the adipose tissue of women from Spain. *Chemosphere.* 66:377-383, 2006.
- Fernández MF, Olmos B, A Granada, MJ López-Espinosa, JM Molina-Molina, JM Fernández, M Cruz, F Olea-Serrano, N Olea. Human Exposure to Endocrine Disrupting Chemicals and Prenatal Risk Factors for Cryptorchidism and Hypospadias: A Nested Case-Control Study. *Environ Health Perspect* 115: 8-14, 2007.
- Fernández MF, Parera J, Arrebola JP, Marina LS, Vrijheid M, Llop S, Abalos M, Tardon A, Castaño A, Abad E, Olea N. Levels of polychlorinated dibenzo-p-dioxins, dibenzofurans and dioxin-like polychlorinated biphenyls in placentas from the Spanish INMA birth cohort study. *Sci Total Environ.* 2012 Dec 15;441:49-56. doi: 10.1016/j.scitotenv.2012.09.075. Epub 2012 Nov 4. PubMed PMID: 23134768.
- Freire C, Abril A, Fernández MF, Ramos R, Estarlich M, Manrique A, Aguirre A, Ibarluzea J, Olea N; Urinary 1-hydroxypyrene and PAH exposure in 4-year-old Spanish children. *Sci Total Environ.* 2009;407(5):1562-9.
- Freire C, López-Espinosa MJ, Fernández M, Molina-Molina JM, Prada R, Olea N. Prenatal exposure to organochlorine pesticides and TSH status in newborns from Southern Spain. *Sci Total Environ.* 2011 Aug 15;409(18):3281-7.
- García Rodríguez, J., García Martín, M., Noguera Ocaña, M., Luna del Castillo J.D., Olea Serrano, N., Lardelli Claret, P.: Exposure to xenoestrogens and cryptorchidism: Geographical evidence of a possible association. *Environ. Health Perspect.* 104:1090-1095, 1996.
- Indiveri P, Horwood J, Abdul-Sada A, Arrebola JP, Olea N, Hill EM. Analytical methodology for the profiling and characterization of androgen receptor active compounds in human placenta. *Reprod Toxicol.* 2014 Aug;47:102-10. doi: 10.1016/j.reprotox.2014.06.004. Epub 2014 Jun 24. PubMed PMID: 24972338.
- Jiménez-Díaz I, Molina-Molina JM, Zafra-Gómez A, Ballesteros O, Navalón A, Real M, Sáenz JM, Fernández MF, Olea N. Simultaneous determination of the UV-filters benzyl salicylate, phenyl salicylate, octyl salicylate, homosalate, 3-(4-methylbenzylidene) camphor and 3-benzylidene camphor in human placental tissue by LC-MS/MS. Assessment of their in vitro endocrine activity. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2013 Oct 1;936:80-7. doi: 10.1016/j.jchromb.2013.08.006. Epub 2013 Aug 8. PubMed PMID: 24004914.
- Jiménez-Díaz I, Zafra-Gómez A, Ballesteros O, Navea N, Navalón A, Fernández MF, Olea N, Vilchez JL. Determination of Bisphenol A and its chlorinated derivatives in placental tissue samples by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2010 Dec 15;878(32):3363-9.
- Lopes B, Arrebola JP, Serafim A, Company R, Rosa J, Olea N. Polychlorinated biphenyls (PCBs) and p,p'-dichlorodiphenyldichloroethylene (DDE) concentrations in maternal and umbilical cord serum in a human cohort from South Portugal. *Chemosphere.* 2014 Nov;114:291-302. doi: 10.1016/j.chemosphere.2014.04.111. Epub 2014 Jun 2. PubMed PMID: 25113215.

- López-Espinosa MJ, Granada A, Carreno J, Salvatierra M, Olea-Serrano F, Olea N. Organochlorine Pesticides in Placentas from Southern Spain and Some Related Factors. *Placenta*. 2007; 28(7):631-8.
- López-Espinosa MJ, Silva E, Granada A, Molina-Molina JM, Fernández MF, Aguilar-Garduño C, Kortenkamp A, Olea-Serrano MF, Olea N. Assessment of the total effective xenoestrogen burden (TEXB) in extracts of human placentas. *Biomarkers*, 2009; 14(5):271-7.
- López-Espinosa, MJ, López-Navarrete, E, Rivas, A, Fernández, MF, Nogueras, M, Campoy, C, Olea-Serrano, F, Lardelli, P, Olea, N. Organochlorine pesticides exposure in children living in Southern Spain *Environmental Research* 2008; 106(1):1-6.
- Mariscal-Arcas M, López-Martínez C, Granada A, Olea N, Lorenzo-Tovar ML, Olea-Serrano F. Organochlorine pesticides in umbilical cord blood serum of women from Southern Spain and adherence to the Mediterranean diet. *Food Chem Toxicol*. 2010 May;48(5):1311-5.
- Olea N., Olea-Serrano, MF., A., Lardelli, P., Rivas, A., Barba-Navarro, A.: Inadvertent exposure to xenoestrogens in children. *Toxicol. Industrial Health* 15: 151-158, 1999.
- Olea, N., Pulgar, R., Pérez, P., Olea-Serrano, F., Rivas, A., Novillo-Fertrell, A., Pedraza V., Soto, A., Sonnenschein C. Estrogenicity of resin-based composites and sealants used in dentistry. *Environ. Health Perspect.*, 104:298-305, 1996.
- Pandelova M, Piccinelli R, López WL, Henkelmann B, Molina-Molina JM, Arrebola JP, Olea N, Leclercq C, Schramm KW. Assessment of PCDD/F, PCB, OCP and BPA dietary exposure of non-breast-fed European infants. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess*. 2011 Aug;28(8):1110-22.
- Puertas R, López-Espinosa MJ, Cruz F, Ramos R, Freire C, Pérez-García M, Abril A, Julvez J, Salvatierra M, Campoy C, Olea N. Prenatal exposure to mirex impairs neurodevelopment at age of 4 years. *Neurotoxicology*. 2010 Jan;31(1):154-60.
- Ribas-Fito N, Ramon R, Ballester F, Grimalt J, Marco A, Olea N, Posada M, Rebagliato M, Tardon A, Torrent M, Sunyer J. Child health and the environment: the INMA Spanish Study. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 5:403-10. 2006.
- Vilahur N, Bustamante M, Byun HM, Fernández MF, Santa Marina L, Basterrechea M, Ballester F, Murcia M, Tardón A, Fernández-Somoano A, Estivill X, Olea N, Sunyer J, Baccarelli AA. Prenatal exposure to mixtures of xenoestrogens and repetitive element DNA methylation changes in human placenta. *Environ Int*. 2014 Oct;71:81-7. doi: 10.1016/j.envint.2014.06.006. Epub 2014 Jun 28. PubMed PMID: 24980756; PubMed Central PMCID: PMC4122792.
- Vilahur N, Fernández MF, Bustamante M, Ramos R, Forns J, Ballester F, Murcia, M, Riaño I, Ibarluzea J, Olea N, Sunyer J. In utero exposure to mixtures of xenoestrogens and child Neuropsychological development. *Environ Res*. 2014 Jul 31;134C:98-104. doi: 10.1016/j.envres.2014.07.002. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 25086706.
- Vilahur N, Molina-Molina JM, Bustamante M, Murcia M, Arrebola JP, Ballester F, Mendez MA, Garcia-Esteban R, Guxens M, Santa Marina L, Tardón A, Sunyer J, Olea N, Fernández MF. Male specific association between xenoestrogen levels in placenta and birthweight. *Environ Int*. 2013 Jan;51:174-81. doi: 10.1016/j.envint.2012.10.004. Epub 2012 Dec 21. PubMed PMID: 23262415.

SESIÓN PLENARIA

SÁBADO 13 DE JUNIO - 8:45-9:30 H - SALA A1

LA POBREZA INFANTIL EN ESPAÑA. UN SALTO HACIA ATRÁS CON SOMBRAS FUTURAS Y POSIBLES SOLUCIONES

Moderador: Serafín Málaga Guerrero. *Presidente de la AEP*

LA POBREZA INFANTIL EN ESPAÑA. UN SALTO HACIA ATRÁS CON SOMBRAS FUTURAS Y POSIBLES SOLUCIONES

Luis Rajmil

Pediatra. Técnico Superior en la Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS). Colaborador en el IMIM-Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques. Barcelona

*Muchas de las cosas que necesitamos pueden esperar.
Los niños no.
A ellos no podemos responder "Mañana".
Su nombre es "Hoy".*

Adaptado de: *Gabriela Mistral (1889-1957)*

Los indicadores de pobreza y exclusión social en España se han disparado en los últimos años, afectando de manera desproporcionada a la población infantil si se compara con cualquier otro grupo poblacional. Así, entre 2008 y 2012 el porcentaje a riesgo de pobreza ha aumentado de uno de cada 5 a uno de cada 3 menores¹. Las desigualdades en el nivel de ingreso económico entre el quintil de mayor y menor renta ha aumentado un 20% en el mismo período, y las dificultades de acceso a las necesidades básicas como alimentación y vivienda afectan sobre todo a familias con niños y niñas en situación de vulnerabilidad². La precariedad laboral y el desempleo afectan a más de la mitad de los de menos de 25 años, y a una proporción importante de padres y madres de familias vulnerables. Uno de cada 6 menores vive en hogares con todos sus miembros desempleados. El número de familias con menores que acuden a organizaciones no gubernamentales en busca de ayuda para cubrir sus necesidades básicas se ha triplicado desde 2007.

Las condiciones de vida perinatal, el entorno familiar, del barrio y el colegio en que crecen, se educan y desarrollan los menores, y el acceso a las necesidades básicas juegan un papel fundamental en la salud actual y futura de la población infantil. Numerosos estudios de cohortes de recién nacidos han puesto de manifiesto la importancia de los determinantes sociales (las causas de las causas según los epidemiólogos sociales) en los resultados en salud, en el rendimiento académico y en la integración

social del futuro adulto. Una revisión sistemática de estudios de cohortes³ confirmó que los determinantes sociales son factores claves asociados con problemas de salud y alteraciones del desarrollo. Se han demostrado gradientes sociales en salud (a mejor nivel socioeconómico mejor salud) en la mayoría de problemas de salud infantil⁴. Además, cuanto más precoz es la exposición más grave e irreversible es el impacto en la salud.

Existen escasos estudios relacionados con el impacto en la salud infantil de la crisis económica iniciada en 2008^{5,6}, si bien hay evidencia de una peor salud general y salud mental en los menores de familias vulnerables que requieren ayuda para mantener su vivienda o que han sido desahuciados⁷. Además, según estudios de crisis previas hay suficiente información para afirmar que el grado de pobreza infantil alcanzado en España dejará efectos indelebles en la salud de los niños a lo largo de su vida.

Sin embargo este salto hacia atrás en la evolución del estado de bienestar y que genera sombras futuras en la actual generación infantil no ha sido igual en todos los países de Europa. Así, la evolución de la pobreza infantil ha sido similar en Reino Unido⁸, y peor aún en Grecia⁵, mientras que en otros países ha tenido muy poco impacto. Los estados que apuestan por mantener e incrementar la inversión en protección social de la infancia tienen mayor probabilidad de amortiguar los efectos negativos en salud infantil tanto a corto como a largo plazo. Por el contrario, los países con políticas de recorte de presupuestos en educación, salud, y protección social de la infancia presentan peores resultados en salud. En España, la inversión en políticas públicas para la infancia fue de 1,4% del producto interior bruto en el año 2012, siendo de 2,2% en la Unión Europea en el mismo año⁹.

Por todo lo expuesto, es necesario adoptar medidas urgentes para revertir el proceso de deterioro de las condiciones de vida y salud infantil. Desde las decisiones de política sanitaria, hasta las sociedades científicas (por ejemplo la Sociedad Española de Salud Pública y Administración Sanitaria (SESPAS, http://www.sespas.es/sespas_comunicados.php), la sociedad civil en general, así como los pediatras como responsables directos de la atención a la infancia deberían adoptar las soluciones para revertir este proceso. Los niños no pueden esperar a "mañana". Su nombre es "hoy".

BIBLIOGRAFÍA

1. UNICEF Office of Research. Children of the Recession: The impact of the economic crisis on child well-being in rich countries. Innocenti Report Card 12. Florence: UNICEF Office of Research; 2014. Disponible en: <http://www.unicef-irc.org/publications/pdf/rc12-eng-web.pdf>
2. Encuesta de Condiciones de vida. Instituto Nacional de Estadística. Disponible en: http://www.ine.es/inebmenu/mnu_nivel_vida.htm
3. Pillas D, Marmot M, Naicker K, Goldblatt P, Morrison J, Pikhart H. Social inequalities in early childhood health and development: a European-wide systematic review. *Pediatr Res* 2014;76:418-24.
4. Marmot M. Social determinants of health inequalities. *Lancet* 2005;360:1099-104.
5. Rajmil L, Fernández de Sanmamed MJ, Choonara I, *et al.* Impact of the 2008 Economic and Financial Crisis on Child Health: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health* 2014;11:6528-6546.
6. Flores M, García-Gómez P, Zunzunegui MV. Crisis económica, pobreza e infancia. ¿Qué podemos esperar en el corto y largo plazo para los “niños y niñas de la crisis”? Informe SESPAS 2014. *Gac Sanit*. 2014;28(S1):132-6.
7. Novoa AM, Ward J, Malmusi D, *et al.* Condicions de vida, habitatge i salut. Mostra de persones ateses per Càritas Diocesana de Barcelona. Barcelona; Càritas Diocesana de Barcelona; 2013. Available from: http://www.sophie-project.eu/pdf/salut_habitatge.pdf
8. Taylor-Robinson D, Whitehead M, Barr B. Great leap backwards. The UK's austerity programme has disproportionately affected children and people with disabilities *BMJ* 2014;349:g7350 doi:10.1136/bmj.g7350
9. Cantó Sánchez O, Ayala Cañon L. Políticas públicas para reducir la pobreza infantil en España: análisis de impacto. Madrid: UNICEF Comité Español; 2014.

MESA REDONDA

SÁBADO 13 DE JUNIO - 10:00-11:30 H - SALA E

ANTIBIOTERAPIA DE SEGUNDA ELECCIÓN EN INFECCIONES COMUNITARIAS

Moderador: Juan Bravo Acuña. *Pediatra. Centro de Salud El Greco. Madrid*

CONTROVERSIAS EN EL TRATAMIENTO DE LA FARINGOAMIGDALITIS AGUDA

Juan Bravo Acuña

Pediatría. Centro de Salud El Greco. Madrid

A pesar de que la faringoamigdalitis aguda es una patología frecuente en las consultas pediátricas y de que existen numerosas guías acerca de su diagnóstico y tratamiento, siguen existiendo controversias acerca del manejo de este cuadro infeccioso. Recientemente se ha publicado una revisión¹ que consulta esas guías, entre ellas el Consenso Español de 2011², y recoge y resume esas controversias:

- En algunos países se ha registrado un aumento del número de complicaciones supuradas, entre ellas los abscesos retrofaríngeos, lo que algunos estudios han relacionado con el menor uso de antibióticos o con una virulencia mayor de las cepas de *Streptococcus pyogenes*.
- En cuanto a las complicaciones no supuradas como la fiebre reumática o la glomerulonefritis postestreptocócica, los datos de incidencia de la primera demuestran que no ha desaparecido totalmente y en el caso de la glomerulonefritis, aunque la incidencia sí ha descendido, parece que los casos pueden ser más graves y con más secuelas renales.
- Si nos detenemos en el diagnóstico, es un hecho que la clínica, aunque puede ayudarnos, no nos permite diferenciar la etiología viral o bacteriana de la faringoamigdalitis y tampoco permite asegurar que la causa sea el estreptococo β -hemolítico del grupo A (EBHGA). El cultivo del frotis faríngeo se considera el patrón oro del diagnóstico, aunque tiene limitaciones puesto que la sensibilidad depende, entre otras variables, de la técnica de recogida. Actualmente, los test de detección rápida de antígenos del estreptococo (TDRA) han mejorado tanto que se considera que la especificidad es del 95-99% y la sensibilidad ha aumentado hasta cifras cercanas al 99%, por lo que se puede poner en duda la necesidad de realizar un cultivo. Lamentablemente, ni el cultivo ni los TDRA diferencian entre infección aguda y colonización por EBHGA, lo que hace recomendable no utilizar test diagnósticos en niños con clínica clara de infección de etiología viral.

- Acerca del tratamiento, sabemos que la utilización de antibióticos reduce el riesgo de otitis media y de absceso retrofaríngeo así como de la fiebre reumática, mientras que los datos referidos a la prevención de la glomerulonefritis no son claros, quizás debido a su escasa incidencia³. Por otra parte los antibióticos confieren beneficios modestos en cuanto al alivio de los síntomas de la faringoamigdalitis en niños y adultos, aunque en algunos estudios estos beneficios no son tan claros. Otro motivo para tratar a los niños con faringoamigdalitis puede ser el control de la infección, sobre todo en colegios y guarderías, puesto que se sabe que a las 24 horas tras el inicio del tratamiento antibiótico el 80% de los cultivos faríngeos son negativos.
- Ante estos datos, la actitud más coste-eficiente ante un niño con una faringoamigdalitis parece ser el uso de un TRDA combinado con un cribado clínico para determinar la presencia del EBEGH y tratar si es positivo, como recomienda el Consenso Español². Aunque no todas las guías consultadas coinciden en la actitud.
- En cuanto a qué antibióticos usar en el tratamiento, la penicilina oral sigue siendo el tratamiento de elección, pero en los casos de alergia u otras situaciones especiales puede estar indicado usar otros antibióticos. De ello hablaremos en otras de las ponencias de la mesa redonda.

BIBLIOGRAFÍA

1. Van Brussele D, Vlieghe E, Schelstraete P, De Meulder F, Vandeputte C, Garmyn K, Laffut W, Van de Voorde P. Streptococcal pharyngitis in children: to treat or not to treat? *Eur J Pediatr*. 2015;173:1275-83.
2. Piñeiro Pérez R, Hijano Bandera F, Álvarez González F, Fernández Landaluce A, Silva Rico JC, Pérez Cánova C, Calvo Rey C, Cilleruelo Ortega MJ. Consensus document on the diagnosis and treatment of acute tonsillopharyngitis. *An Pediatr (Barc)*;75: 342e1-342e13.
3. Del Mar CB, Glasziou PP, Spinks AB. Antibiotics for sore throat. *Cochrane Database Syst Rev*.

ALERGIA A LA PENICILINA EN INFECCIONES COMUNITARIAS

Fernando Baquero Artigao

Hospital Universitario Infantil La Paz. Madrid

Los antibióticos betalactámicos constituyen la primera causa de reacción alérgica medicamentosa en niños, y, de ellos, la penicilina es el más frecuente. Sin embargo, a pesar de que el 10% de la población refiere ser alérgica a la penicilina, tan solo el 10-15% son realmente alérgicos. La administración de antibióticos en procesos virales que después desarrollan un exantema (como el exantema súbito) o el rash que se produce en la mononucleosis infecciosa tras la administración de amoxicilina conducen al sobrediagnóstico de alergia a betalactámicos en muchos niños. Es, por tanto, fundamental la realización de una correcta anamnesis describiendo detalladamente el cuadro clínico y el tiempo transcurrido desde la administración del fármaco, e interrogando sobre la toma previa de ese fármaco u otros de estructura antigénica similar. Ante la sospecha clínica debe enviarse al niño a una consulta de alergia para realización de pruebas *in vitro* (determinación de IgE específica mediante radio o enzimoimmunoanálisis (RAST/CAP), medición de triptasa y test de activación de basófilos) e *in vivo* (pruebas cutáneas). En general, la especificidad de estas pruebas es alta, pero su sensibilidad es baja, por lo que con frecuencia hay que recurrir a las pruebas de provocación o exposición controlada.

Las reacciones alérgicas se pueden clasificar en dos grupos:

- a) Reacciones alérgicas inmediatas** (mediadas por IgE): suelen aparecer en la primera hora tras la toma del antibiótico y se manifiestan por urticaria con o sin angioedema, anafilaxia, sibilancias o edema laríngeo.
- b) Reacciones no inmediatas** (mediadas por linfocitos T o inmunocomplejos): suelen ser erupciones morbiliformes, maculopapulosas, y en casos más graves, exantemas pustulosos o bullosos como el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica.

En el caso de **alergia inmediata**, la reactividad cruzada entre penicilinas y cefalosporinas es del 10%. La reactividad cruzada con cefalosporinas de primera generación (cefazolina, cefadroxilo, cefalexina) está bien documentada, mientras que es más rara con las cefalosporinas de segunda, tercera y cuarta generación con estructura química alejada (1-2%). La reactividad cruzada con los carbapenémicos también es muy baja (0,9%). Sin embargo, dada la potencial gravedad de la reacción, debe evitarse el uso de cefalosporinas y carbapenémicos en estos pacientes. Pueden emplearse los monobactámicos (aztreonam) ya que la reactividad cruzada es excepcional y muy débil.

En el caso de **reacciones no inmediatas**, el riesgo de reactividad cruzada tras la administración de cefalosporinas es mínimo, por lo que estos fármacos son de primera elección si es necesaria la administración de un betalactámico. La excepción serían los exantemas pustulosos o bullosos graves, en donde la actuación debe ser similar a la tomada en el caso de alergia inmediata.

En la **Tabla 1** se resume el tratamiento antibiótico de elección en las principales infecciones comunitarias en caso de reacción inmediata o no inmediata a la penicilina.

Tabla 1. Tratamiento de las principales infecciones comunitarias en niños alérgicos a penicilina

INFECCIÓN	PRINCIPALES BACTERIAS	TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO REACCIÓN ALÉRGICA NO INMEDIATA	TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO REACCIÓN ALÉRGICA INMEDIATA
FARINGOAMIGDALITIS AGUDA	<i>S. pyogenes</i>	- Cefadroxilo 30 mg/kg/día en 2 dosis o - Cefuroxima-axetilo 30 mg/kg/día en 2 dosis	- Josamicina 30-50 mg/kg/día en 2 dosis o - Midecamicina 30-50 mg/kg/día en 2 dosis o - Clindamicina 20-30 mg/kg/día en 3 dosis
ABSCESO PERIAMIGDALINO	<i>S. pyogenes</i> <i>Anaerobios</i>	- Clindamicina 30-40 mg/kg/día cada 6h i.v	- Clindamicina 30-40 mg/kg/día en 3 dosis i.v

INFECCIÓN	PRINCIPALES BACTERIAS	TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO REACCIÓN ALÉRGICA NO INMEDIATA	TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO REACCIÓN ALÉRGICA INMEDIATA
ADENITIS CERVICAL AGUDA	<i>S. aureus</i> <i>S. pyogenes</i>	Tratamiento ambulatorio: - Cefadroxilo 30 mg/kg/día en 2 dosis o - Cefuroxima-axetilo 30 mg/kg/día en 2 dosis Tratamiento hospitalario: - Cefazolina 100 mg/kg/día cada 12h i.v. o - Clindamicina 30-40 mg/kg/día cada 6h i.v.	Tratamiento ambulatorio: - Clindamicina 20-30 mg/kg/día en 3 dosis Tratamiento hospitalario: - Clindamicina 30-40 mg/kg/día cada 6h i.v.
OTITIS MEDIA AGUDA	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i>	- Cefpodoxima 10 mg/kg/día en 2 dosis o - Cefitibuteno 9 mg/kg/día en 1 dosis o - Cefuroxima-axetilo 30 mg/kg/día en 2 dosis	- Azitromicina 10 mg/kg/día en 1 dosis o - Claritromicina 15 mg/kg/día en 2 dosis
MASTOIDITIS AGUDA	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>S.aureus</i>	- Cefotaxima 100 mg/kg/día cada 6-8 h i.v.	- Levofloxacino: 20 mg/kg/día en 2 dosis i.v. en < 5 años; 10 mg/kg/día en 1 dosis i.v. en ≥ 5 años
SINUSITIS AGUDA	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i>	- Cefpodoxima 10 mg/kg/día en 2 dosis o - Cefitibuteno 9 mg/kg/día en 1 dosis o - Cefuroxima-axetilo 30 mg/kg/día en 2 dosis	- Azitromicina 10 mg/kg/día en 1 dosis o - Claritromicina 15 mg/kg/día en 2 dosis
CELULITIS PRESEPTAL	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>S. aureus</i> Anaerobios	- Cefotaxima 100 mg/kg/día cada 6-8 h i.v.	- Levofloxacino: 20 mg/kg/día en 2 dosis i.v. en < 5 años; 10 mg/kg/día en 1 dosis i.v. en ≥ 5 años
NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD	<i>S. pneumoniae</i> <i>S. aureus</i> <i>S.pyogenes</i> Anaerobios	Tratamiento ambulatorio: - Cefuroxima-axetilo 30 mg/kg/día en 2 dosis Tratamiento hospitalario: - Cefotaxima 100 mg/kg/día cada 6-8 h i.v.	Tratamiento ambulatorio: - Claritromicina 15 mg/kg/día en 2 dosis Tratamiento hospitalario: - Levofloxacino: 20 mg/kg/día en 2 dosis i.v. en < 5 años; 10 mg/kg/día en 1 dosis i.v. en ≥ 5 años

INFECCIÓN	PRINCIPALES BACTERIAS	TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO REACCIÓN ALÉRGICA NO INMEDIATA	TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO REACCIÓN ALÉRGICA INMEDIATA
PIELONEFRITIS	<i>E. coli</i> <i>Proteus spp.</i> <i>Klebsiella spp.</i>	Tratamiento ambulatorio: - Cefixima 8 mg/kg/día en 1-2 dosis o - Ceftibuteno 9 mg/kg/día en 1 dosis Tratamiento hospitalario: - Gentamicina 5 mg/kg/día cada 24h i.v. o - Cefotaxima 100 mg/kg/día cada 8h i.v.	Tratamiento ambulatorio: - Gentamicina 5 mg/kg/día cada 24h. i.m. Tratamiento hospitalario: - Gentamicina 5 mg/kg/día cada 24h. i.v.
INFECCION URINARIA BAJA	<i>E. coli</i> <i>Proteus spp.</i> <i>Klebsiella spp.</i>	- Cefixima 8 mg/kg/día en 1-2 dosis o - Ceftibuteno 9 mg/kg/día en 1 dosis o - Nitrofurantoina 5-7 mg/kg/día en 3-4 dosis o - Fosfomicina trometamol 2 g dosis única (>6 años) o 3g dosis única (>12 años)	- Nitrofurantoina 5-7 mg/kg/día en 3-4 dosis o - Cotrimoxazol 8-12 mg/kg/día en 2 dosis o - Fosfomicina trometamol 2 g dosis única (>6 años) o 3g dosis única (>12 años)
IMPETIGO CELULITIS	<i>S. aureus</i> <i>S. pyogenes</i>	Tratamiento ambulatorio: - Cefadroxilo 30 mg/kg/día en 2 dosis o - Cefuroxima-axetilo 30 mg/kg/día en 2 dosis Tratamiento hospitalario: - Cefazolina 100 mg/kg/día cada 12h i.v. o - Cefuroxima 150 mg/kg/día cada 8h i.v. o - Clindamicina 30-40 mg/kg/día cada 6h i.v.	Tratamiento ambulatorio: - Clindamicina 20-30 mg/kg/día en 3 dosis. Tratamiento hospitalario: - Clindamicina 30-40 mg/kg/día cada 6h i.v.
INFECCIÓN DE MORDEDURA	<i>P. multocida</i> <i>S. aureus</i> Anaerobios	- Cefuroxima-axetilo 30 mg/kg/día en 2 dosis + clindamicina 20-30 mg/kg/día en 3 dosis	- Cotrimoxazol 8-12 mg/kg/día en 2 dosis + clindamicina 20-30 mg/kg/día en 3 dosis

INFECCIÓN	PRINCIPALES BACTERIAS	TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO REACCIÓN ALÉRGICA NO INMEDIATA	TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO REACCIÓN ALÉRGICA INMEDIATA
SEPSIS	<i>N. meningitidis</i> <i>S. pneumoniae</i>	- Cefotaxima 200 mg/kg/día cada 6h i.v. o - Ceftriaxona 100 mg/kg/día cada 12h i.v.	- Aztreonam 150 mg/kg/día cada 8h i.v. + Vancomicina 60 mg/kg/día cada 6h i.v.
MENINGITIS	<i>N. meningitidis</i> <i>S. pneumoniae</i>	- Cefotaxima 300 mg/kg/día cada 6h i.v. + Vancomicina 60 mg/kg/día cada 6h i.v.	- Aztreonam 150 mg/kg/día cada 8h i.v. + Vancomicina 60 mg/kg/día cada 6h i.v.

ANTIBIOTERAPIA EN ITU: SITUACIÓN ACTUAL

Josefa Ares Álvarez

Centro de Salud de Lerez. Pontevedra

Cuando el tracto urinario es colonizado por microorganismos, habitualmente bacterias, proliferan y ocasionan síntomas, decimos que el paciente presenta una infección del tracto urinario. Es una de las infecciones bacterianas más frecuentes en la infancia, con una elevada prevalencia, 2-8%. En los tres primeros meses de vida predomina en los niños (20% frente a un 7,5% de las niñas). Y a partir de los 6 meses en las niñas (5% versus 1%)^{1,2}. La conclusión general de varias revisiones es que una de cada 10 niñas y uno de cada 30 niños menores de 16 años tendrá al menos una ITU³.

Su pronóstico es favorable, pero existe el riesgo de que se produzcan secuelas a largo plazo (cicatrices y daño renal permanente, HTA, proteinuria, complicaciones durante el embarazo e incluso fallo renal). Son frecuentes las recurrencias, se estima que hasta un 12-30% en los primeros 6-12 meses después de la primera ITU². Se citan diferentes factores que pueden influir tanto en la tasa de recidivas como de complicaciones, algunas motivo de intenso debate y con escasas evidencias, nefropatía obstructiva, hidronefrosis (HN), reflujo vesicoureteral (RVU), disfunción del vaciado vesical (DVV)¹.

Las ITUs están relacionadas con una serie de problemas que han sido fuente de intenso debate, desde el diagnóstico hasta el seguimiento a largo plazo. Nos centraremos en las dificultades en relación a las decisiones terapéuticas, que tienen que ver con:

- La necesidad o no de iniciar el tratamiento ante la sospecha de ITU sin confirmación bacteriológica.
- La elección empírica del tratamiento, que deberá hacer frente a una creciente tasa de resistencia de los uropatógenos más frecuente.
- La selección de la vía de administración más adecuada.

- La valoración de una serie de factores que aumentan el riesgo de complicaciones y dificultan la respuesta al tratamiento.
- El establecimiento del régimen antibiótico en base al perfil de resistencias.
- Los problemas surgidos con el desabastecimiento de presentaciones pediátricas de fármacos de primera línea.

Intentaremos a lo largo de la exposición dar respuesta a estas cuestiones con el objetivo de encontrar la mejor decisión terapéutica tanto con fármacos de primera línea, como otros considerados alternativos.

¿CUÁNDO INDICAR EL TRATAMIENTO?

La efectividad del tratamiento antimicrobiano en las ITUs ha sido ampliamente demostrada. Se estima que la mortalidad en la etapa pre-antibiótica era de un 20% en contraste con la situación actual en la que un tratamiento adecuado evita la mayoría de las complicaciones (abscesos, sepsis, fallecimiento)⁶.

Los principales objetivos del inicio del tratamiento de la ITU en niños son el rápido alivio y recuperación de los síntomas, la prevención de complicaciones agudas, como la sepsis de origen urológico, nefritis bacteriana focal aguda y abscesos renales y la prevención de un daño renal permanente.

Numerosos estudios han intentado relacionar las complicaciones a largo plazo, con parámetros clínicos, analíticos y con el tiempo transcurrido hasta el inicio del tratamiento.

Aunque se han observado importantes discordancias en los estudios, en uno de ellos se observó que intervalos de menos de 3 días suponían, al menos, la mitad del riesgo de desarrollar un daño renal permanente que aquellos con intervalos ≥ 4 días (OR 0.37, 95% CI 0.18-0.75, $p=0.006$)⁴.

De cualquier manera se debe considerar, que la mejoría clínica que el paciente obtiene tras el inicio del trata-

miento antibiótico es motivo suficiente per se, para evitar demoras en el tratamiento, especialmente en niños con aspecto de mayor gravedad¹.

Se recomienda iniciar el tratamiento antibiótico de forma **precoz al no existir seguridad en retrasar el inicio del tratamiento** [recomendación de buena práctica clínica]⁴.

En la consulta de atención primaria surgen al menos dos problemas en el manejo de los pacientes menores de dos

años o no continentes. El primero en relación al método de recogida de orina para cultivo y en segundo lugar la dificultad para el examen microscópico del sedimento cuando el diagnóstico de sospecha tiene que ser rápido y lo más fiable posible. En la **Tabla 1** vemos las características analíticas en las que basaremos nuestra sospecha, y la conveniencia o no de hacer valoración analítica, cultivo y si ha de ser urgente o se puede demorar.

Tabla 1. Pruebas diagnósticas para ITU

Tira reactiva en orina en mayores de dos años		
Nitritos	Esterasa leucocitaria	Probabilidad de ITU
(+)	(+)	Muy probable (CPP \geq 20)
(+)	(-)	Probable (CPP $>$ 10)
(-)	(+)	Poco probable (CPP=4,2)
(-)	(-)	Improbable (CPN \leq 0,20)
Tira reactiva en menores de dos años:		
- Escaso valor por dilución de la orina		
- Precisa otros métodos con examen microscópico de orina		
- En lactantes la bolsa perineal presenta alta tasa de falsos positivos, intentar siempre que sea posible sondaje vesical o punción suprapúbica especialmente en lactantes de riesgo		
- El principal valor de la tira en orina recogida con bolsa sería para descartar ITU si ambos, EL y N, fueran negativos (CPN \leq 0,20)		
Estudio del sedimento urinario en menores de dos años		
- De elección para orientar el diagnóstico		
- La presencia de bacterias con tinción de Gram tiene un CPP $>$ 10 y el CPN $<$ 0,20		
- La presencia de piuria ($>$ 10 leucocitos/campo) tiene un CPP = 6		
- En lactantes con fiebre sin foco de corta evolución ($<$ 12 horas) y resultado negativo se aconseja repetir la prueba por la alta frecuencia de falsos negativos (9%)		

Suárez Rodríguez MA, García Vera C. <http://www.aepap.org/grupos/grupo-de-patologia-infecciosa>

- En menores de tres meses con fiebre sin foco, pacientes con riesgo moderado-elevado de sufrir una ITU tras la realización de tira reactiva con bolsa perineal (**Tabla 2**) o pacientes con riesgo de enfermedad grave se hará un **examen microscópico (Gram si es posible)** o en su defecto tira de orina **y cultivo urgente en una muestra por punción suprapúbica o sondaje** [Grado de recomendación (GR) B]⁴.
 - En menores de dos años o pacientes no continentes, **no se deberá iniciar un tratamiento antibiótico si solo se ha recogido orina con bolsa perineal para cultivo.** Si se indica tratamiento antibiótico y el cultivo por bolsa es positivo proceder primero a la recogida de orina por un método más fiable para confirmar la ITU^{3,4}.
 - En niños mayores de dos años o continentes, la **recogida al vuelo de la parte media del chorro miccional** es una muestra adecuada para realizar análisis microscópico (según disponibilidad) o tira de orina. El inicio del tratamiento previa recogida de muestra para cultivo deberá realizarse si la **probabilidad de ITU es alta o moderada (Tabla 2)** [GR B]⁴.
- La GPC del NICE⁵ permite el inicio del tratamiento **sin recogida previa para cultivo en niños \geq 3 años con EL y N positivos o bacterias en la microscopía directa con/sin tinción de Gram.** Si existe riesgo elevado o moderado de enfermedad grave, factores de riesgo urológico o una historia de ITUs previas, se deberá proceder igualmente a la recogida de muestra para cultivo.

- La presencia de **bacteriuria con/sin piuria y síntomas específicos**, se considera diagnóstico de ITU y tras recogida de muestra para cultivo se iniciará el tratamiento. Si solo se detecta piuria en el examen microscópico, se valorará iniciar tratamiento empírico en función de la situación clínica del paciente [GR B]⁴.

Bacteriuria asintomática (BA): ¿Tenemos que tratarla?

La BA es la presencia de bacterias con escasa virulencia en la vejiga, que son incapaces de activar la respuesta inflamatoria del paciente (ausencia de leucocituria y síntomas). En ocasiones puede haber una presencia significativa de bacterias, con aparición de leucocituria pero sin sintomatología asociada. En la actualidad ya no se entiende la BA como un factor de riesgo de daño renal^{3,4,5}. Por lo tanto:

- No se recomienda la realización en pacientes asintomáticos de urocultivos y/o análisis sistemáticos de orina periódicos, ni cultivos de control tras el tratamiento en ausencias de síntomas, ni en niños con anomalías estructurales y/o funcionales [GR D]⁴.
- Y **no está indicado el tratamiento antibiótico** (salvo en el embarazo o procedimientos invasivos del sistema urológico)⁴.

ELECCIÓN INICIAL DEL ANTIBIÓTICO

La prescripción de un antibiótico en un niño con sospecha de ITU, se realiza generalmente de forma empírica. La confirmación de la infección, con el aislamiento de la bacteria causante y su perfil de sensibilidad a los antibióticos, se obtendrá normalmente a las 48-72 horas de la sospecha diagnóstica.

La decisión de iniciar un tratamiento antibiótico empírico se tomará de forma individualizada, en base a la probabilidad de presentar dicha infección y determinada por factores demográficos y clínicos.

- Relacionados con el huésped: edad, sexo, alteraciones urológicas previas, uso de profilaxis antibiótica (PA) o exposición previa a antibióticos.
- Relacionados con la infección: localización, grado de afectación y gravedad de la enfermedad.
- Relacionadas con el germen: uropatógenos habituales, o atípicos, patogenicidad y perfil de resistencias a los antibióticos.

¿Cómo influye la edad y el sexo del paciente en la elección del tratamiento?

Existe amplia discordancia entre los diferentes estudios realizados hasta la fecha en relación al desarrollo de cicatrices renales y edad del paciente⁴. Sin embargo, la edad supone:

- Un importante factor de riesgo para las complicaciones agudas, como la bacteriemia o la sepsis urológica, en particular en los menores de dos meses.

- Y mayor riesgo de alteraciones hidroelectrolíticas, hiponatremia e hiperkaliemia en los pacientes de menor edad.

Los diferentes tramos de edad presentan características particulares, que modificarán la elección del antibiótico, el modo de administración y el tratamiento de soporte.^{4,5,6}

- **Los menores de 3 meses:** Son excluidos generalmente de los estudios randomizados y controlados. Ellos tienen un riesgo de un 10-20% de bacteriemia lo cual es una indicación de **hospitalización y tratamiento parenteral** hasta que se haya resuelto [Recomendación de buena práctica clínica]⁴. El manejo de estos pacientes será el de fiebre sin foco con riesgo de enfermedad bacteriana grave⁶.
- Los **menores de un mes** tienen un manejo diferente porque en ellos la ITU es, a menudo, secundaria a una diseminación hematogena más que a una infección ascendente y el tratamiento será el de un cuadro séptico¹.
- Veremos cómo recién nacidos y menores de dos meses presentarán un perfil microbiológico algo diferente al de otras edades que implica también un régimen antibiótico diferente. Con mayor frecuencia a lo esperado vamos a encontrar bacterias Gram positivas, en particular el ***Enterococcus faecalis***^{3,4}.
- **En los menores de 24 meses**, la ITU se tratará siempre como si tuvieran una PNA, independientemente de la sintomatología que presenten⁴.
- **En los mayores de dos años** el manejo y tratamiento se basará en los síntomas que manifiesten¹.

Con respecto al sexo, aparecen discordancias similares a las que se registran con la edad, sin embargo, algunas revisiones destacan también un perfil microbiológico diferente (**Tabla 2**). **Los niños tendrán más frecuentemente infecciones por bacterias no *E. coli*:** *Proteus* (cistitis y uretritis) por la colonización del prepucio, y *Enterococcus* sobre todo menores de 4-6 años.

¿La localización de la infección determina el tipo de tratamiento?

La localización de la infección tiene una gran relevancia clínica, tendrá implicaciones en la elección del antibiótico, vía de administración, duración del tratamiento y seguimiento a largo plazo.

Mientras la PNA puede acarrear secuelas importantes, como la aparición de una cicatriz renal y en algunos casos un daño renal permanente, la cistitis, por lo general, es una condición benigna y sin complicaciones posteriores.

La primera requiere un tratamiento más agresivo, una investigación más exhaustiva y un seguimiento a largo plazo. Las cistitis en general no van a requerir un manejo más allá del tratamiento agudo a excepción de que se asocie con DVV con/sin RVU o cistitis recurrentes (tres o más episodios)³. Sin embargo en la práctica clínica diaria, la diferenciación entre ellas puede llegar a ser muy difícil en los niños más pequeños⁴.

Tabla 2. Frecuencia de uropatógenos entre niños y niñas⁷

	<i>E. coli</i>	<i>Enterobacter</i>	<i>Enterococcus</i>	<i>Klebsiella</i>	<i>P.mirabilis</i>	<i>P.aeruginosa</i>
Niñas	83	1	5	4	4	2
Niños	50	5	17	10	11	7
Valor p	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

Pielonefritis aguda/ITU febril:

Diferentes estudios abalan el tratamiento por **vía oral** en los mayores de dos-tres meses de edad sin factores de riesgo [GR A], durante 7-10 días, [Recomendación de buena práctica clínica]^{3,6}. Es tan efectiva como el tratamiento parenteral durante 10 días o el secuencial de 3-4 días por vía parenteral seguida por 7-11 días de tratamiento oral^{4,8}.

El antibiótico seleccionado deberá tener un perfil de baja resistencia antimicrobiana, adecuado al patrón de sensibilidad y resistencias locales y alcanzar adecuadas concentraciones en el parénquima renal:

- Cefalosporina de 3ª generación (Tabla 4).
- Una cefalosporina de segunda generación son una alternativa a las cefalosporinas de 3ª generación si su sensibilidad es mayor del 80-90% para *E. coli*⁴.
- Amoxicilina-clavulánico. Esta decisión evitaría la posible resistencia del *Enterococcus* a todas las cefalosporinas en un niño menor de 4-6 años.

Alternativas en el caso de no poder utilizar betaláctamicos y dependiendo, como veremos, del perfil de resistencias antimicrobianas del área:

- TMP-SMX
- Ciprofloxacino

Será imprescindible un seguimiento estrecho en colaboración con la familia, para asegurar un buen control de la enfermedad en los 2-3 primeros días de tratamiento.

Los antimicrobianos orales que son eliminados por la orina pero que no alcanzan concentraciones séricas terapéuticas, como el ácido nalidíxico, nitrofurantoina o fosfomicina, no deberían usarse en el tratamiento oral de una ITU febril porque las concentraciones séricas y los niveles tisulares que alcanzan pueden ser insuficientes para el tratamiento de una PNA o una sepsis urológica⁵.

Si el tratamiento oral no se puede garantizar (vómitos, rechazo, no disponer del fármaco adecuado por vía oral), presenta algún factor de riesgo urológico (Tabla 3) o el estado general del paciente así lo aconseja se iniciará el tratamiento por **vía parenteral**:

- Cefalosporina de tercera generación, seguida de un tratamiento oral hasta completar 10 días [GR A]^{3,4,9} (Tabla 4).

- En recién nacidos y menores de tres meses el tratamiento de la ITU será siempre parenteral. Se iniciará el tratamiento AB con una combinación de una cefalosporina de tercera generación y ampicilina o aminoglicósido y ampicilina⁴. [GR A].
- Ceftriaxona y Gentamicina permiten administrarse por **vía intramuscular (IM)** en una sola dosis^{5,6}. Pueden ser una alternativa al tratamiento hospitalario en un paciente mayor de tres meses, con una PNA/ITU febril no complicada, cuando el tratamiento oral no sea posible. La duración del tratamiento será la misma que con las pautas anteriores. Si se sospecha infección por germen diferente a *E. coli* (extensión de Gram con cocos positivos), se asociará amoxicilina por vía oral. Será necesario asegurar la adherencia al tratamiento en régimen ambulatorio.

Infección del tracto urinario inferior (Tabla 5)

En un paciente afebril con clínica de cistitis o cistouretritis se debe garantizar que el tratamiento alcance concentraciones elevadas en orina. Su elección debería guiarse por el patrón de sensibilidades locales de los uropatógenos más frecuentes e indicar, siempre que sea posible, aquel con menor espectro bacteriano:

- Trimetoprima-sulfametoxazol: Como veremos presenta una elevada resistencia frente al *E. coli*, que supera los estándares recomendados para iniciar con el tratamiento de forma empírica. Si el patrón de resistencias locales es inferior al 20% podría ser una opción de primera línea.
- Nitrofurantoina: Presenta un buen perfil antimicrobiano, salvo para *P. mirabilis*. No recomendable en una cistouretritis en un niño.
- Cefalosporinas de 1ª-2ª generación, en general presentan una buena sensibilidad antimicrobiana frente a *E. coli* (>80-90%)⁴.
- Fosfomicina: activa frente al 95% de las cepas de *E. coli*. También son sensibles las cepas de *E. coli* y *Klebsiella* productores de beta-lactamasas de espectro extendido con resistencia a cefalosporinas, aminoglicósidos, cotrimoxazol, ácido nalidíxico y quinolonas.
 - Fosfomicina cálcica está disponible en suspensión.

- Fosfomicinatrometamol: mantiene niveles terapéuticos durante 3 días, lo que favorece el cumplimiento y reduce la selección de resistencias.

Los ciclos cortos para el tratamiento de las ITUs bajas no complicadas son adecuados y con suficiente evidencia para su recomendación⁴ [GRA]. Regímenes de 7 ó más días no ofrecen ventajas y sí inconvenientes (más efectos adversos, aparición de resistencias o mayor coste)⁶.

¿Cuándo está indicado el tratamiento hospitalario?

La gravedad de la presentación y el riesgo del paciente para desarrollar una complicación importante, serán los principales factores para el tratamiento hospitalario (**Tabla 3**). Considerar el ingreso o un manejo ambulatorio pero con una estrecha vigilancia si⁶.

- Fiebre elevada ($\geq 38,5^{\circ}\text{C}$) en niños/as de 3-6 meses.
- Persistencia de la fiebre tras 48 horas de tratamiento.
- Factores de riesgo de presencia de germen no habitual (antibioterapia o hospitalización reciente, cateterismo, profilaxis antibiótica).
- Historia familiar de RVU o ecografía prenatal con hidronefrosis congénita.
- Infecciones urinarias febriles de repetición.
- Elevación importante de los reactantes de fase aguda.

¿Influyen los factores de riesgo en la selección de los antibióticos?

Ya hemos visto como en la selección de la vía de administración del o la decisión de hospitalización, juegan un papel decisivo la presencia de una serie de condiciones previas del paciente. Estas mismas influirán en la selección del antimicrobiano. En ocasiones, aspectos clínicos de la infección van a promover la investigación de estos factores, hasta este momento desconocidos, y suscitarán también determinadas estrategias terapéuticas posteriores:

- **Las malformaciones del tracto urinario** se han relacionado no solo con un mayor riesgo de daño renal permanente tras una ITU, sino también con un mayor riesgo de bacteriemia durante una PNA^{4,6,7,8}. Muchos de estos pacientes además reciben profilaxis antibiótica con mayor posibilidad de patógenos no habituales.
- **La disfunción en el vaciado vesical y el estreñimiento** deberían ser analizados en todo niño que hayan tenido más de una ITU, e intentar evitarlo con hábitos adecuados y entrenamiento (ingesta adecuada de líquidos, evitar retrasar el vaciado, favorecer el tránsito intestinal). Por sí solo no hay datos que sugieran la indicación de PA. Sin embargo asociado con RVU (frecuente), puede empeorar el pronóstico, incluyendo un mayor riesgo de daño renal^{5,6}.

Tabla 3. Factores de riesgo

Alteraciones del tracto urinario:

- Hidronefrosis
- Uropatía obstructiva
- RVU grado IV-V
- DVV

Enfermedad grave o sepsis

Oliguria, Elevación de creatinina

Masa abdominal o vesical

Mala respuesta al tratamiento AB en 48 horas

Infección por gérmenes diferentes a *E coli*

Imposibilidad del tratamiento oral

ITUs de repetición:

- ≥ 2 PNA ó
 - 1 episodio de PNA + ≥ 1 episodio de cistitis ó
 - ≥ 3 episodios de cistitis o infección del tracto urinario bajo
-

Tabla 4. Antibióticos para el tratamiento de PNA

Vía	Antibiótico	Dosis mg/k/día (nº de dosis)
IV	Ceftriaxona	75 (1 dosis) (iv o im)
	Cefotaxima	150 (3 dosis)
	Amoxicilina-clavulánico	100 (3-4 dosis)
	Cefuroxima	75-100 (3 dosis)
	Gentamicina	7 (1 dosis) (iv o im)
	Tobramicina	5 (1 dosis)
	Ceftazidima*	150 (3 dosis)
	Ciprofloxacino*	20-30 (3 dosis)
ORAL	Cefixima	16 el primer día (1 dosis) 8 (1 dosis) hasta completar
	Ceftibuteno	9 (1 dosis)
	Cefpodoxima	10 (dos dosis). (USA: en ITU solo >12 años)
	Amoxicilina-clavulánico	50 (3 dosis)
	Cefuroximaaxetilo	15-30 (2 dosis)
	Cefaclor	50 (2 dosis)
ORAL en alérgicos a betalactámicos	Trimetoprima-Sulfametoxazol	8 (2 dosis)
	Ciprofloxacino*	20-40 (2 dosis)

* AB de 3ª línea para ITUs complicadas o situaciones especiales (además de Amikacina, carbapenémicos)

La presencia de alguno de estos factores hace recomendable:

- Iniciar el tratamiento lo más precoz posible, principalmente para evitar las complicaciones agudas.
- Ingreso hospitalario para un mejor control e iniciar el tratamiento por vía parenteral con cefalosporinas de tercera generación o aminoglucósidos independientemente de la edad, tolerancia oral, o ausencia de gravedad clínica. No existe evidencia científica que avale esta decisión, ya que son pacientes excluidos sistemáticamente de los estudios de este tipo.
- Mantener un alto índice de sospecha para infecciones provocadas por gérmenes resistentes a los tratamientos habituales, sobre todo en pacientes con alteraciones anatómicas, instrumentación previa de la vía urinaria o cateterismo.
- La mayoría de los tratamientos estándar empíricos sugeridos no proporcionan una adecuada cobertura frente a gérmenes como *Enterococcus*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus* *apofiticus*.
- **Profilaxis antibiótica de ITUs:** El RVU y la hidronefrosis han sido los motivos principales del tratamiento profiláctico, por el temor al daño renal de las infecciones.

A pesar de ser ampliamente cuestionada ha sido una pauta estándar durante décadas, y el número de pacientes con quimioprofilaxis es muy elevado. El papel que juega en la actualidad es fuente de intenso debate en pediatría. Estudios prospectivos y revisiones sistemáticas recientes han intentado evaluar la idoneidad de esta práctica en el RVU, con resultados dispares².

Sin suficientes pruebas que justifiquen el uso de profilaxis antibiótica de rutina en pacientes con RVU e HN es necesario hacer una valoración individual del paciente y considerar la PA en:

- RVU de alto grado: III-V en niñas [GRB] y IV-V en niños [GR consenso] durante un año o hasta cistografía⁴.
- HN de alto grado con sospecha de obstrucción hasta que se confirme el diagnóstico y se realice tratamiento adecuado de la obstrucción [GR C]⁴.
- S recomienda su valoración en los niños con ITUs recurrentes^{4,6}.

En la selección de la PA se tendrá en cuenta: que sea efectiva frente a la mayoría de los uropatógenos, que cause los mínimos efectos secundarios, que evite la inducción de resistencias bacterianas y que ocasione el menor impacto posible sobre la microbiota.

Se recomienda su administración por la noche y la dosis será la tercera-cuarta parte de la dosis terapéutica habitual (**Tabla 6**).

Cotrimoxazol y nitrofurantoina han sido los antimicrobianos más ampliamente utilizados como PA.

- El TMP-SMX fue el más usado pero debido a su alta tasa de resistencias, se fue retirando de la mayoría de las pautas de quimioprofilaxis. Veremos cómo se está recuperado su actividad frente a *E. coli*.
- La nitrofurantoina presenta con frecuencia efectos secundarios digestivos y peor palatabilidad que ocasiona su rechazo. En niños, a diferencia de los adultos, es un fármaco seguro y eficaz. Se considera una alternativa al TMP-SMX.

- En niños pequeños hay que utilizar cefalosporinas (1ª o 2ª generación) ó amoxicilina.

El mayor riesgo de la PA es la inducción de resistencias de las enterobacterias y de ITUs provocadas por estos gérmenes. La profilaxis con cefalosporinas tiene una mayor probabilidad de asociarse a episodios de ITU causados por enterobacterias productoras de BLEE (betalactamasas de espectro extendido, con resistencia a cefalosporinas, aminoglucósidos, cotrimoxazol, ácido nalidíxico y quinolonas).

El incumplimiento de la pauta de PA incrementa todavía más el riesgo de resistencia a los antibióticos. Asegurar la adherencia manteniendo un contacto estrecho con ellos y explicando adecuadamente la importancia del cumplimiento terapéutico.

Tabla 5. Antibiótico oral, dosis y duración del tratamiento de las ITUs bajas no complicadas

Antibiótico	Dosis diaria(mg/k/d)	Duración
Cefalexina	25-50 (3-4 dosis)	3-5 días*
Cefaclor	50 (2-3 dosis)	3-5 días*
Cefuroximaaxetilo	20-30 (2 dosis)	3-5 días*
Cefpodoximaaxetilo	8-10 (2 dosis)	3 días*
Ceftibuteno	9 (1 dosis)	3 días
Cefixima	8 (1 dosis)	3 días
TMP-SMX	6-12 (TMP) (2 dosis)	3 días*
Amoxi-clavulánico	40-50 (AMOX) (3 dosis)	3-5 días*
Nitrofurantoina	3-5 (2 dosis)	3-5 días*
Fosfomicina	50-100 (3-4 dosis)	3-5 días*
Fosfomicina-trometanol	2 gr (6-12 años) (1 dosis)	1 día
	3 gr (>12 años) (1 dosis)	1 día

* En mujeres adultas de tres días con amoxi-clav, cefuroxima o nitrofurantoina son menos efectivos que tres días con cefalosporinas de tercera generación o quinolonas.

Tabla 6. Antibióticos para profilaxis

Antibiótico	Dosis	Aclaraciones
TMP/TMP-SMX	3 mg/k/dosis de TMP	>2 meses
Nitrofurantoina	1-2 mg/k/dosis	>2 años
Amoxicilina	10-15 mg/k/dosis	Menores de dos meses o en cualquier otra situación en la que no se pueda usar los anteriores
Cefalexina	10-15 mg/k/dosis	
Cefaclor	12-15 mg/k/dosis	
Cefuroxima	7,5-10 mg/k/dosis	

Tabla 7. Porcentajes de las bacterias aisladas en muestras de orina en niños^{2,4}

	Edlin 2013 ¹⁰ Niños/as	Ochoa 1995-2001*	Marrero Pérez 2005**	Hernández 1995-2000***	Martínez Suárez 2001****
<i>E. coli</i>	79%	68%	63,2%	78%	57%
<i>Enterococcus</i>	17%-5%		4,9%		11%
<i>Proteus</i>	11%-4%	6,2	8,5%	9%	6%
<i>Klebsiella</i>	10%-4%			4%	
<i>P aeruginosa</i>	7%-2%	4,2%	6%	3%	8%
<i>Enterobacter</i>	5%-1%	3%		3%	
<i>S agalactiae</i>		2,8			
<i>EnterobacteriasBLEEs</i>			3,2%		

*Niños con patología renal; **Niños hospitalizados; ***Aislados hospitalarios y extrahospitalarios; ****Datos globales del hospital durante 5 años.

¿Qué patógenos se van aislar de los cultivos de pacientes con ITU? ¿Qué factores microbiológicos determinan la selección del antibiótico?

Cuando se toma la decisión de iniciar un tratamiento, la selección del tratamiento antibiótico dependerá fundamentalmente de los patógenos que esperamos encontrar y de las resistencias locales a los antibióticos.

Patógenos aislados (Tabla 8):

Escherichiacoli es la bacteria que más frecuentemente se aísla en los urocultivos de los pacientes con ITUs, independientemente de la localización de la infección, de la edad y del sexo del paciente. Está presente en aproximadamente el 80% de las ITUs.⁴

Otras bacterias incluyen:

- Gram negativas: *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter*, *Pseudomona aeruginosa* y *Citrobacter*.
- Gram positivas: *Enterococcus*, *Staphylococcus saprophyticus*.
- Y mucho menos frecuente *Staphylococcus aureus*, *S agalactiae*, *Serratiamarcescens*, *Morganellamorganii*, *Acitenobacterspp*.

Tenemos que reconocer las situaciones en las que las bacterias diferentes a *E. coli* son más frecuentes, por su asociación con factores de riesgo y su probable resistencia a los tratamientos habituales:

- ITUs complicadas y recurrentes (Tabla 4).
- Pacientes que están recibiendo PA o han estado expuestos recientemente a antibióticos.

- Infecciones nosocomiales y pacientes con enfermedades graves intercurrentes (inmunodeprimidos, tratamientos prolongados con antibióticos de amplio espectro)⁵.
- Niños frente a niñas (independientemente de la edad) (Tabla 3).

Estos hallazgos permiten hacer una estratificación de los pacientes y adecuar el tratamiento:

- En **recién nacidos y menores de tres meses**: Cefalosporina de 3ª generación o aminoglucósido con ampicilina para dar cobertura a los *Enterococcus*, hasta urocultivo y antibiograma.
- **Una cefalosporina de primera o segunda generación** (cefadroxilo, cefaclor, cefuroxima) podría ser una indicación adecuada en el 96% de los casos de **cistitis en una niña menor de dos años sin antecedentes de riesgo** (recomendable revisar patrón de resistencias del área).
- Sin embargo en un niño menor de dos años tendría menos probabilidad de ser efectiva porque trataría solo el 69% de las ITUs (*E coli* y *P mirabilis*). Valorar Amoxicilina-clavulánico (cubrir *Enterococcus*) si presenta una mala respuesta en las primeras 48 horas (si opción de hacer Gram iniciar ya este tratamiento si se ven cocos Gram positivos).
- Pensar en *Proteus* si hay urolitiasis y en niños con prepucios no retraíbles. El *P. mirabilis* tiene un perfil similar al de *E. coli*, aunque en algunas series ha mostrado una menor sensibilidad a fosfomicina.

PERFIL DE RESISTENCIAS DE LOS ANTIBIÓTICOS

El uso excesivo de antibióticos agravado por la escasa salida de nuevos antimicrobianos al mercado farmacéutico ha dado lugar al incremento de las resistencias a antibióticos comprometiendo la eficacia de estos medicamentos.

Han surgido brotes epidémicos por enterobacterias con una gran resistencia antimicrobiana. Portadoras de enzimas que inactivan un gran número de antibióticos, por su capacidad inductora y de transmisión de resistencias, estas bacterias tienen un claro potencial epidémico tanto nosocomial como comunidad. Este grupo, con *E coli* a la

cabeza muestran porcentajes ascendentes de resistencia a amoxicilina-clavulánico, hasta niveles que pueden comprometer su uso empírico, incluyendo cefalosporinas de tercera⁴.

Los patrones de sensibilidad varían nacional y regionalmente, entre hospitales, entre unidades de un mismo hospital y entre los aislamientos intrahospitalarios y extrahospitalarios. También se encuentran claras diferencias entre niños y adultos. Tener acceso al perfil de resistencias de los microorganismos aislados en la población infantil y por área de influencia mejorará sin duda los resultados⁹ (Tabla 8).

Tabla 8. Perfil etiológico de las infecciones urinarias y patrón de sensibilidad de los uropatógenos en aislamientos pediátricos⁴

	AMP	AMC	C1G	C2G	C3G	NIT	GM	AK	TMP-SMX	FF
<i>Escherichiacoli</i>										
Ochoa	36,7	93,3	95	99,3	100	94,4	96,6		77,3	100
Hernández	20	85	80	95	99	90	95		65	
<i>Proteusspp</i>										
Ochoa	60,5	100	93	100	100		100		74,4	83
Hernández	40	40	80	90	25	85	60			
<i>Klebsiellaspp</i>										
Ochoa	-	90,9	72,7	86,4	95,5	90	95,5		100	88
Hernández			75	85	100	60	90	75		
<i>Enterococcuspp</i>										
Ochoa	100	100	-	-	-	-	-		-	-
Hernández	100	100							30	
<i>Pseudomonaeruginosa</i>										
Ochoa							96,4			
Hernández					CAZ 100		75	95		

AMP: ampicilina; AMC: amoxicilina-clavulánico; C1G,2G,3G: cefalosporinas de 1^a,2^a y 3^a generación; NIT: nitrofurantoina; GM: gentamicina; AK: amikacina; TMP-SMX: trimetropin-sulfametoxazol; FF: fosfomicina; CAZ: ceftazidima.

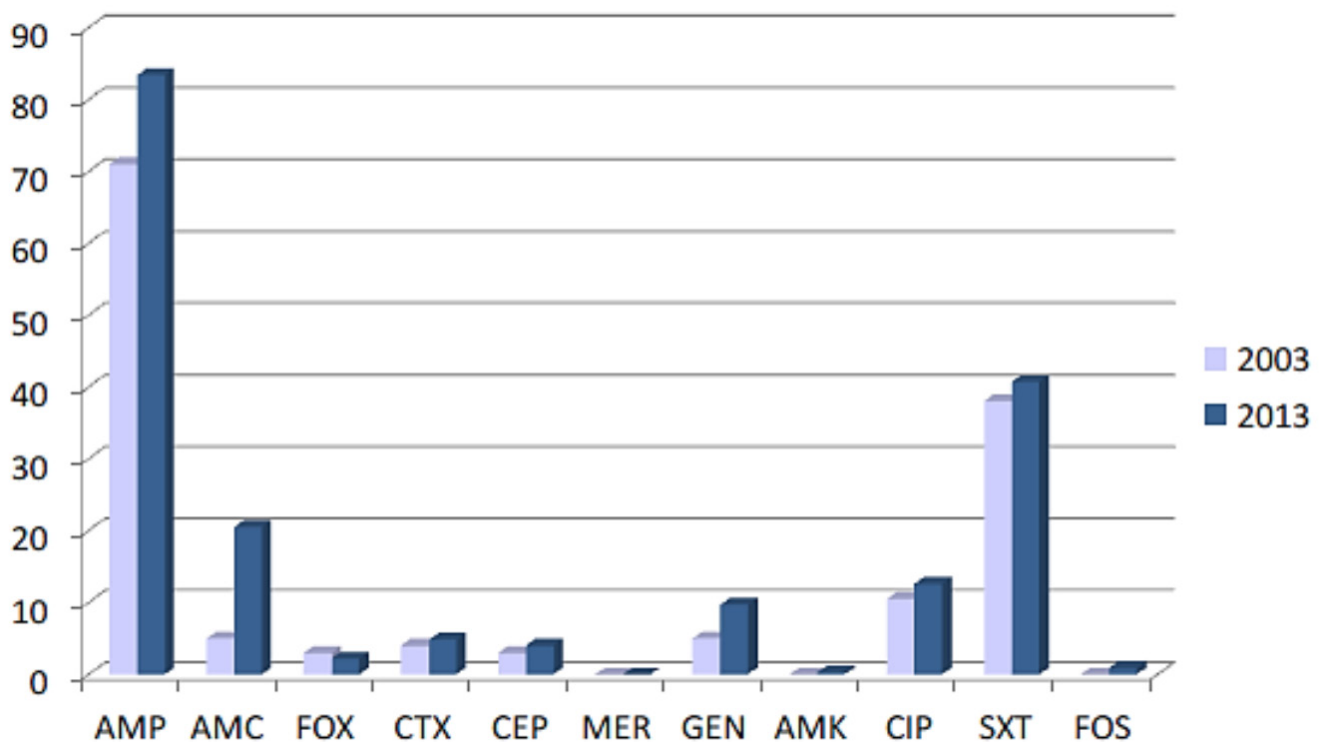
En relación al perfil de resistencias en urología pediátrica vemos que^{4,10}:

- Entre el **50-80% de las *E coli* son resistentes a amoxicilina/ampicilina.**
- La resistencia da las **cefalosporinas de primera generación** frente a *E. coli* se mantienen altas en algunas zonas.

- Las tasa de resistencia al TMP-SMX (18-38%) de forma global es demasiado alta, por lo que no resulta adecuado su uso empírico, Sin embargo últimamente, se ha visto una recuperación de la sensibilidad frente a *E coli* que se atribuye a su abandono en la última década como antibiótico de primera línea y en PA. Esta recuperación permitiría recomendar, **el uso de cotrimoxazol o trimetoprim para profilaxis farmacológica o para el tratamiento de ITUs bajas.**

- Las **cefalosporinas de segunda generación** presentan un perfil adecuado frente a enterobacterias pero menor que amoxicilina clavulánico para *Enterococcus faecalis*.
- En niños que están recibiendo **PA**, se ha documentado un **aumento de las resistencias por Betalactamasas de espectro ampliado frente a cefalosporinas de tercera generación** (cefotaxima, ceftriaxona, ceftazidima). Se ha comprobado que realizar PA con cefalosporinas contribuye a la aparición de estas bacterias y uropatógenos multiresistentes.
- **Amoxicilina-clavulánico** es efectiva tanto por vía oral como parenteral para PNA/ITUs febriles y cistitis. Sin embargo su uso se asocia con un **incremento de resistencias (7-15%) que se extiende a las cefalosporinas**.
- La alternativa oral en pacientes alérgicos a penicilina o cefalosporinas es el TMP-SMX o ciprofloxacino. La seguridad de **las quinolonas** en niños sigue siendo tema de debate y deben de mantenerse como antibióticos de 2^a-3^a línea. La AAP recomienda que se limite solo a las ITUs causadas por ***Pseudomonaeruginosa* u otras bacterias multiresistentes** e ITUs complicadas y dirigidas por antibiograma. Las escasas series pediátricas que analizan estos antibióticos muestran mínimos porcentajes de resistencias frente a lo que ocurre en los adultos.
- **La fosfomicinatrometamol constituye una opción terapéutica de primera línea para ITUs bajas**, por la comodidad de administración, eficacia, mayor cumplimiento, seguridad, escasas resistencias, baja inducción de las mismas y por las tasas de recurrencias similares a las de otros regímenes más largos. Menos actividad frente a *Proteus*.
- Un hecho muy preocupante es el **aumento de resistencia a amoxicilina-clavulánico (Figura 1)**.
- ***Klebsiellapneumoniae***: presenta resistencia natural a la ampicilina, manteniendo una alta sensibilidad a otros antibióticos (cefalosporinas de segunda o tercera generación). Descenso notable de sensibilidad a cefalosporinas por cepas productoras de BLEES.
- ***Pseudomonaeruginosa***: mantiene una buena sensibilidad a carbapenémicos, ceftazidima, AG (tobra y amikacina), mientras que ha descendido algo para gentamicina y ciprofloxacino.

Figura 1. Comparación de resistencias de *E coli* a los antibióticos 2003/2013



“Pediatría: estado actual de las resistencias frente a los principales microorganismos causantes de infección”
Dra. Nieves Larrosa. Servei de Microbiologia. (5 de febrero 2014)

PROBLEMAS ESPECÍFICOS DE LOS NIÑOS

- Limitaciones por edad:
 - El TMT está contraindicado en prematuros y RN menores de dos meses.
 - La nitrofurantoina está contraindicada hasta los 2-3 años de vida por riesgo de anemia hemolítica. Frecuentes efectos adversos y mala palatabilidad provocan muchos abandonos.
 - El ciprofloxacino no es un tratamiento de primera línea en el paciente pediátrico. Después de valorar los riesgos y beneficios puede considerarse su uso en situaciones donde no hay otra alternativa (por ejemplo tratamiento por vía oral de la *Pseudomonas aeruginosa*).
- Presentaciones poco adecuadas para niños:
 - Suspensión del suministro de diferentes fármacos en presentaciones pediátricas :
 - Cefadroxilo: restablecido recientemente.
 - Cefuroxima.
 - Cefalosporinas de tercera generación orales: Cefixima, Cefitbuteno, Cefpodoxima. Se ha restablecido el suministro de la 1ª recientemente.
 - No comercialización de suspensiones orales: Ciprofloxacino.

CONCLUSIONES

- El gran incremento de las resistencias a antibióticos está comprometiendo la eficacia de estos medicamentos.
- Es de suma importancia promover y conocer los datos microbiológicos exclusivos de la población infantil. Lo que permitirá elaborar pautas alternativas de tratamiento adecuadas.
- La terapia antibiótica empírica ineficaz puede contribuir al aumento de la morbilidad, al aumento de los costes debido al tratamiento antibiótico prolongado, asistencias sanitarias recurrentes e ingresos hospitalarios.
- La determinación de la sensibilidad en nuestro medio a las cefalosporinas de segunda generación, al igual que la nitrofurantoina, permiten considerarlas como opciones válidas para el tratamiento oral empírico de las ITUs bajas en la edad pediátrica, representando la fosfomicina una alternativa muy adecuada. Valorar según patrón local de resistencias las cefalosporinas de 1ª generación.
- Valorar las diferencias por sexo y edad por perfil microbiológico diferente (*Proteus* y *enterococcus* en niños).
- En los niños hospitalizados las cefalosporinas de tercera generación se muestran como la opción más recomendable, pudiendo considerarse la gentamicina administrada una vez al día otra opción válida. Si hay riesgo de infección por Gram positivos (*Enterococcus*) asociar ampicilina. En cualquier caso, el trata-

miento debe ser revisado en función de la información bacteriológica y la respuesta al tratamiento.

- Valorar Ceftriaxona o Gentamicina IM en una dosis diaria en tratamiento ambulatorio.
- La profilaxis con cotrimoxazol es de elección por su espectro reducido, e incremento mínimo de las resistencias en caso de ITUs recurrentes. En contraste, las cefalosporinas, pueden inducir resistencias para todas las generaciones de cefalosporinas que podría extenderse incluso a otros fármacos como AG y fluorquinolonas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Saadeh SA, Mattoo TK. Managing urinary tract infections. *Pediatr Nephrol Berl Ger*. 2011;26(11):1967-76.
2. Bitsori M, Galanakis E. Pediatric Urinary Tract Infections [Internet]. *Medscape Pediatrics*. 2012 [cited 2015 Mar 29]. Available from: <http://www.medscape.com/viewarticle/776872>
3. Stein R, Dogan HS, Hoebeke P, Kočvara R, Nijman RJM, Radmayr C, *et al*. Urinary Tract Infections in Children: EAU/ESPU Guidelines. *Eur Urol*. 2015;67(3):546-58.
4. GuíaSalud. Guía de Práctica Clínica sobre Infección del Tracto Urinario en la Población Pediátrica. Índice. [Internet]. [cited 2015 Apr 6]. Available from: <http://www.guiasalud.es/egpc/ITU/completa/index.html>
5. Subcommittee on Urinary Tract Infection, Steering Committee on Quality Improvement and Management. Urinary Tract Infection: Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of the Initial UTI in Febrile Infants and Children 2 to 24 Months. *Pediatrics*. 2011 Sep 1;128(3):595-610.
6. National Institute for Health and Clinical Excellence 2007. Urinary tract infection in children I Guidance and guidelines I NICE [Internet]. 2007 [cited 2015 Apr 8]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg54>
7. Ammenti A, Cataldi L, Chimenz R, Fanos V, La Manna A, Marra G, *et al*. Febrile urinary tract infections in young children: recommendations for the diagnosis, treatment and follow-up: Urinary tract infections in young children. *ActaPaediatr*. 2012 May;101(5):451-7.
8. Strohmeier Y, Hodson EM, Willis NS, Webster AC, Craig JC. Antibiotics for acute pyelonephritis in children. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2014 Jul 28 [cited 2015 Apr 7];7. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003772.pub4/abstract>
9. Boggan JC, Navar-BogganAM, Jhaveri R. Pediatric-Specific Antimicrobial Susceptibility Data and Empiric Antibiotic Selection. *Pediatrics*. 2012 Sep 1;130(3):e615-22.
10. Edlin RS, Shapiro DJ, Hersh AL, Copp HL. Antibiotic Resistance Patterns of Outpatient Pediatric Urinary Tract Infections. *J Urol*. 2013 Jul;190(1):222-7.

MESA REDONDA

JUEVES 11 DE JUNIO - 17:30-19:00 H - SALA BARRIA B

AVANCES EN TUBULOPATÍAS. DE LA CLÍNICA AL GEN. HOMENAJE PÓSTUMO A JUAN RODRÍGUEZ SORIANO

Moderador: Fernando Santos Rodríguez. *Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo*

ACIDOSIS TUBULAR RENAL

Fernando Santos Rodríguez
Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo

SÍNDROME DE BARTTER

Susana Ferrando Monleón
Hospital de la Ribera, Alzira (Valencia)

DEFINICIÓN DE LA TUBULOPATÍA

El síndrome de Bartter es una tubulopatía hereditaria producida por una alteración primaria del transporte del ClNa en la nefrona distal, que provoca la pérdida urinaria de sal y otras alteraciones bioquímicas y fisiológicas secundarias a los mecanismos de compensación para aminorar esta pérdida salina. En consecuencia, el síndrome de Bartter se incluye dentro del conjunto de tubulopatías pierde-sal.

La primera descripción del trastorno fue hecha en 1962 por Bartter y col., al referir dos pacientes con hipopotasemia, alcalosis metabólica, hiperaldosteronismo, tensión arterial normal, respuesta presora disminuida a la angiotensina II e hiperplasia del aparato yuxtaglomerular. Desde esta primera descripción, se han comunicado numerosos pacientes que, si bien mostraban alteraciones similares a las inicialmente descritas, también mostraban algunas diferencias lo que condujo a considerarlos como un grupo especial —síndromes *Bartter-like*— dentro de las tubulopatías hipocaliémicas con pérdida salina. Además, en estos pacientes se señaló la analogía entre las alteraciones bioquímicas observadas con los efectos producidos por los diuréticos del asa (furosemida) y los tiazídicos.

Estas tubulopatías hipocaliémicas con pérdida salina están constituidas por tres grupos: a) el síndrome de Bartter neonatal o antenatal asociado o no a sordera, que son los que presentan una pérdida salina más grave; b) el síndrome de Bartter clásico, con menor pérdida salina que las formas neonatales, y c) el síndrome de Gitelman, de debut más tardío y menos grave.

En la descripción inicial, el síndrome de Gitelman se entendió como una variante del síndrome de Bartter, si bien las diferencias clínicas (edad de inicio más tardía, clínica episódica, talla normal) y bioquímicas (hipomagnesemia, hipocalciuria, concentración urinaria conservada) y, más

recientemente, por su genética distinta han permitido definir el síndrome de Gitelman como una tubulopatía diferente del síndrome de Bartter, aunque hay descritos casos de debut precoz y más grave que lo simulan y que, incluso algunos pacientes con Gitelman presentan mutaciones en el gen responsable del Bartter clásico. El síndrome EAST (epilepsia, ataxia, sordera neurosensorial y tubulopatía), descrito en 2009, muestra alteraciones bioquímicas similares al síndrome de Gitelman pero con una alteración genética distinta (mutaciones del gen KCNJ10, que codifica un canal de K⁺, presente en ojo, cerebro, oído interno y riñón).

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia anual del síndrome de Bartter se estima en 1/1.000.000 de población en Europa (Orphanet). El de Gitelman es mucho más frecuente con una prevalencia de 1/40.000 y un 1% de portadores heterocigotos, que es mayor en sujetos de etnia gitana europea (prevalencia 1/10.000 y 2% de portadores heterocigotos).

HOMEOSTASIS RENAL DEL SODIO

El equilibrio corporal de agua y sal es regulado por el riñón a través de su reabsorción en el túbulo proximal (65% del sodio filtrado) y por la fina regulación de la eliminación urinaria de sodio que realiza la nefrona distal (asa de Henle, túbulo contorneado distal y túbulo colector).

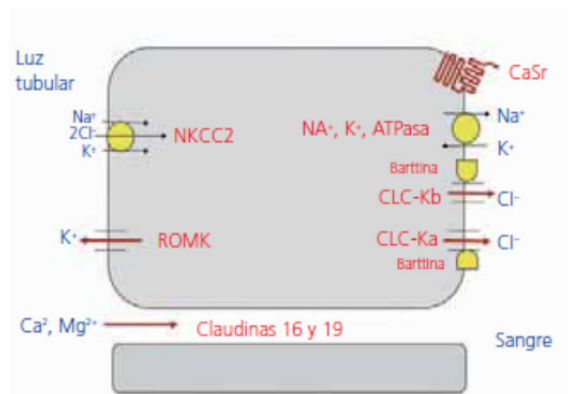
En la *rama ascendente gruesa del asa de Henle (AH)* se reabsorbe un 25% del ClNa filtrado, por la acción de tres sistemas de transporte. El cotransportador Na⁺-2Cl⁻-K⁺ denominado **NKCC2** (*receptor sensible a la bumetadina y furosemida*) media la entrada de Na⁺, K⁺ y Cl⁻ de la luz tubular a la célula epitelial gracias al gradiente electroquímico creado por la bomba Na⁺-K⁺-ATPasa (que en la membrana basolateral saca el Na⁺ al líquido extracelular). El canal de K⁺, **ROMK**, saca el K⁺ a la luz tubular y es necesario para el normal funcionamiento del NKCC2. Además el Cl⁻ abandona la célula epitelial a través de la membrana basolateral por dos canales de cloro: **CIC-Ka** y **CIC-Kb** unidos a su subunidad llamada **Bartina** o cotransportador con K⁺, mientras que el Na⁺ sale de la célula como se ha dicho, a través del sistema Na⁺-K⁺-ATPasa. La salida de Cl⁻ de la célula, modifica el gradiente de voltaje, necesario para que se reabsorba Na-Cl-K en el AH.

El efecto de estos canales es fundamental para la capacidad de concentración urinaria así como para generar la carga eléctrica positiva en la luz tubular (por la recirculación de K^+ y la reabsorción de Cl^-) necesaria para la reabsorción paracelular de Na^+ , Ca^{2+} y Mg^{2+} (**Figura 1**).

En el *túbulo contorneado distal* se reabsorbe entre un 5 y un 10% del Na^+ filtrado. Al igual que en el asa de Henle la bomba Na^+-K^+ -ATPasa genera un gradiente electroquímico que hace que el cotransportador Cl^-Na denominado **NCCT ó TSC** (cotransportador sensible a tiazidas) meta en la célula Na^+ y Cl^- que pasan a la sangre por la Na^+-K^+ -ATPasa y los canales de Cl^- (**CLC-Kb**) de

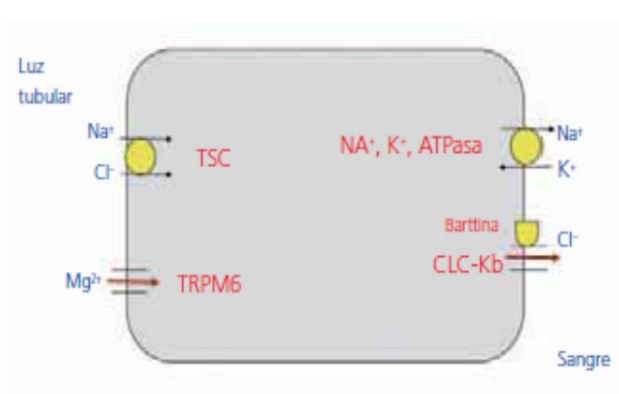
la membrana basolateral. Además, en la célula del túbulo contorneado distal también se produce secreción de K^+ a través del canal ROMK y de cotransportadores K^+-Cl^- localizados en la membrana apical, así como reabsorción de calcio y magnesio a través de intercambiadores con sodio en la membrana basolateral y apical respectivamente (**Figura 2**). En las *células principales del túbulo colector*, el Na^+ se reabsorbe mediante el canal epitelial de Na^+ (**CENa**) y pasa a sangre por la Na^+-K^+ -ATPasa. La entrada de Na^+ desde la luz tubular está acoplada con la salida de K^+ por el ROMK. La aldosterona estimula el receptor mineralcorticoide, que actúa sobre los canales CENa, Na^+-K^+ -ATPasa y ROMK.

Figura 1. Representación esquemática de una célula de la rama gruesa del asa ascendente de Henle con los canales, receptores y cotransportadores afectos en las variantes del síndrome de Bartter.



Tomado de García Nieto *et al.*

Figura 2. Representación esquemática de una célula del túbulo contorneado distal con los canales, receptores y cotransportadores afectos en algunas variantes del síndrome de Bartter, fundamentalmente Gitelman.



DEFECTO GENÉTICO-MOLECULAR Y HERENCIA DE LOS SUBTIPOS DE BARTTER

Las aportaciones de la biología molecular, a partir de los 90, han determinado los genes y sus mutaciones para

cada uno de los transportadores afectos, permitiendo definir los cinco tipos clínicos del síndrome de Bartter reconocidos en la actualidad, junto el síndrome de Gitelman y el más reciente comunicado EAST.

Enfermedad	Herencia	Locus	Gen	OMIM	Proteína
Bartter tipo I (neonatal) ^a	AR	15q15-21	<i>SLC12A1</i>	#601678	NKCC2
Bartter tipo II (neonatal) ^b	AR	11q24	<i>KCNJ1</i>	#241200	ROMK
Bartter tipo III (clásico) ^c	AR	1p36	<i>CLCNKB</i>	#607364	CLC-Kb
Bartter tipo IVA (neonatal con sordera) ^d	AR	1p32.3	<i>BSND</i>	#602522	Barttina
Bartter tipo IVB (neonatal con sordera) ^e	AR	1p36	<i>CLCNKA</i> <i>CLCNKB</i>	#613090	CLC-Ka /CLC-Kb
Bartter tipo V (hipocalcemia AD con Bartter) ^f	AD	3q13.3-21	<i>CaSR</i>	#601198	Receptor* sensible al calcio
Síndrome de Gitelman ^g	AR	16q13	<i>SLC12A3</i>	#263800	NCCT
Síndrome EAST ^h	AR	1q23.2	<i>KCNJ10</i>	#612780	Kir4.1

* Única mutación que genera ganancia de función, el resto causan pérdida de función.

a y b: Simon *et al.* 1996, c: Simon *et al.* 1997, d: Landau *et al.* 1995 y Birkenhager *et al.* 2001, e: Schlingmann *et al.* 2004, f: Watanabe *et al.* y Vargas-Poussou *et al.* 2002, g: Gitelman *et al.* 1966, h: Bockenhauer *et al.* 2009.

Existe una variabilidad genotípica y fenotípica importante en esta enfermedad y su correlación no siempre es posible, como consecuencia de las múltiples mutaciones descritas en cada gen. Además, en algunos pacientes no se ha encontrado ninguna mutación, lo que hace esperable el descubrimiento en un futuro de nuevas mutaciones.

PERFIL CLÍNICO DE SOSPECHA

La variedad de *Bartter neonatal o antenatal (tipo I: defecto en NKCC2 y tipo II: defecto en ROMK)* es la más grave. Destacan entre los síntomas/signos, que aparecen antes o inmediatamente después del nacimiento, el polihidramnios (descrito en semana 24-30 de la gestación, debido a la poliuria fetal), el parto prematuro, la poliuria grave (12-50 ml/kg/h), que persiste al menos el primer mes de vida, los episodios graves de deshidratación, la hipercalcúria y el comienzo temprano de nefrocalcinosis, aspecto, este último que lo distingue del tipo III. Algunos presentan un fenotipo peculiar, caracterizado por facies triangular con frente prominente, ojos grandes, orejas que protruyen y boca con las comisuras hacia abajo, tejido graso escaso y pobre masa muscular. Todos tienen retraso de crecimiento que mejora con el tratamiento. Otras manifestaciones sistémicas que se han descrito incluyen las convulsiones, la diarrea secretora, las infecciones de repetición y la osteopenia. La sordera neurosensorial añadida al síndrome de Bartter neonatal es propia del *Bartter tipo IV*, que puede ocurrir por un defecto en la bartina (*tipo IVA*), que con frecuencia es resistente a la indometacina y con evolución temprana a enfermedad renal crónica (ERC) o por mutaciones combinadas en los genes que codifican los dos canales de cloro (*tipo IVB*, denominado por algunos como tipo VI). *En el Bartter tipo V*, los síntomas aparecen tras el nacimiento y se manifiestan por convulsiones hipocalcémicas e hipoparatiroidismo junto a la clínica propia del Bartter con sed, poliuria, pérdida salina renal, astenia y nefrocalcinosis, pero con calciemia normal. Los pacientes afectados presentan antecedentes familiares de convulsiones. Algunos autores no incluyen esta entidad como un tipo de Bartter.

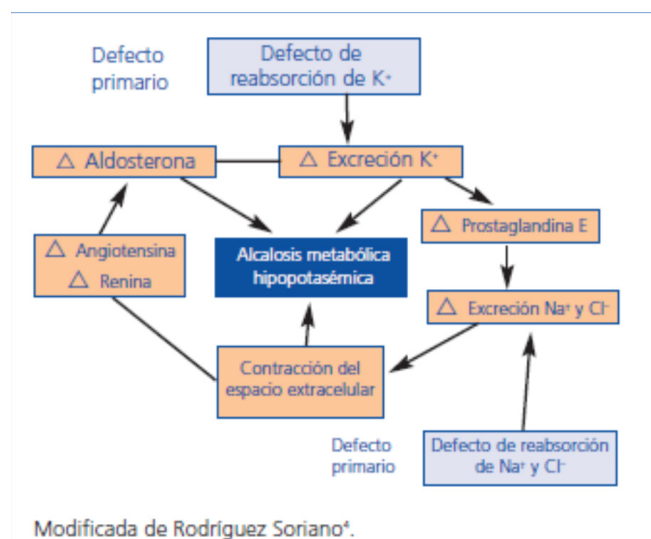
El *Bartter clásico (tipo III)*, el tipo más frecuente, debuta por lo general en los dos primeros años de vida aunque algunos pacientes presentan historia de polihidramnios y parto prematuro. Los síntomas son poliuria, polidipsia, vómitos, estreñimiento, avidez por la sal, tendencia a la deshidratación y retraso tanto del crecimiento como intelectual. Puede haber síntomas musculares en forma de debilidad muscular y fatiga. La nefrocalcinosis es rara y la excreción de calcio es normal o presenta un aumento moderado. La hipocaliemia se puede manifestar como debilidad muscular, astenia, malestar e irritabilidad y si es prolongada se pueden formar quistes renales.

FISIOPATOLOGÍA

Desde la descripción de los primeros casos (década de los 60) y hasta los años 90 en los que se publicaron las primeras mutaciones, la evolución histórica de la definición de las variantes del síndrome inicial, así como las hipótesis patogénicas y fisiopatológicas que fueron proponiéndose de forma sucesiva, resultan de gran interés y fueron revisadas por el Dr. Rodríguez Soriano en un excelente artículo ("Bartter and related syndromes: the puzzle is almost solved", *Pediatric Nephrology* 1998), que constituye una referencia obligada (**Figura 3**).

Las mutaciones en los genes que codifican los transportadores descritos, generan una *pérdida de sal con depleción de volumen del espacio extracelular*, activación del eje renina-angiotensina-aldosterona, hipopotasemia, alcalosis metabólica e hipersecreción renal y sistémica de prostaglandinas (PGE2).

Figura 3. Representación esquemática de los mecanismos fisiopatológicos que conducen a la alcalosis metabólica hipopotasémica en el síndrome de Bartter.



Tomado de García Nieto *et al.*

La reabsorción de ClNa sin agua en el asa ascendente de Henle, juega un papel fundamental para la creación del gradiente osmótico medular, requerido para la excreción de una orina máximamente concentrada en presencia de hormona antidiurética. Por tanto, la *incapacidad para concentrar la orina y la poliuria* en el síndrome de Bartter son debidas al defecto del transporte de sodio en el asa de Henle y quizás a la hipocaliemia crónica que puede causar diabetes insípida nefrogénica. La capacidad de diluir la orina también está alterada, ya que la reabsorción de ClNa en el asa de Henle reduce la osmolaridad en el líquido tubular, lo que, en ausencia de ADH, contribuye a la excreción de una orina diluida.

El motivo por el que el Bartter clásico tiene menor pérdida de ClNa que las formas neonatales, es consecuencia

de la salida del Cl^- de la célula epitelial por otros canales (además del dañado ClC-Kb), cotransportado con el K^+ .

El calcio y el magnesio son reabsorbidos pasivamente en la rama gruesa ascendente del AH debido al gradiente electroquímico generado por el transporte de ClNa . El efecto neto en el síndrome de Bartter es una excreción urinaria de calcio normal o aumentada y que puede aparecer, aunque menos frecuentemente, hipomagnesemia.

La renina y la aldosterona están elevadas en todos los subtipos, a pesar de lo cual la *presión arterial se mantiene normal o disminuida*. La razón de esta situación paradójica puede deberse a varios factores: la contracción del espacio extracelular, la hipersecreción de PGE_2 , la actividad aumentada del sistema calicreína-cininas y la síntesis aumentada del óxido nítrico. El hiperaldosteronismo provoca secreción de K^+ e H^+ lo que genera junto con la incapacidad de excretar bicarbonato (por la contracción del espacio extracelular y la depleción de K^+ o Cl^-) la *alcalosis metabólica y la hipocaliemia*.

La *hipoacusia* resulta de la disfunción de los canales de cloro (ClC-Ka y ClC-Kb) o de la inactividad de la barttina en el oído, necesarios para mantener una concentración elevada de K^+ en la endolinfa, requisito imprescindible para una audición adecuada. El hecho de que el tipo III no asocie sordera es porque el canal de cloro ClC-Ka compensaría la ausencia de actividad del canal ClC-Kb , lo que podría en parte justificar también que la pérdida salina sea menor en el tipo III que en los tipos IV.

DIAGNÓSTICO

La alteración bioquímica que sirve de guía para el diagnóstico del síndrome de Bartter es la hipocaliemia, aunque la hipocloremia y la alcalosis metabólica suelen ser constantes. El diagnóstico se basa en:

- Anamnesis:
 - Historia familiar (consanguinidad).
 - Antecedentes obstétricos (polihidramnios, prematuridad).
 - Síntomas sugestivos: poliuria, episodios de deshidratación, avidez por la sal, vómitos, estreñimiento, astenia, adinamia y debilidad muscular.
- Exploración clínica:
 - Crecimiento y desarrollo pondoestatural y psicomotor.
 - Fenotipo característico.
 - Anomalías en los órganos de los sentidos (sordera).
- Alteraciones bioquímicas y de la función renal:
 - Volumen urinario: poliuria con filtrado glomerular conservado (excepto en el tipo IV).
 - Equilibrio ácido-base: alcalosis ($\text{pH} > 7.45$) metabólica ($\text{HCO}_3^- > 26 \text{ mEq/l}$).

- Ionograma sérico: hipopotasemia ($\text{K}^+ < 3,5 \text{ mEq/L}$), asociada a hipocloremia ($< 100 \text{ mEq/L}$) y, a veces, hiponatremia ($< 135 \text{ mEq/L}$). La hipomagnesemia ($< 1,6 \text{ mg/dL}$) que se refiere hasta en un 20% de Bartter, obliga a descartar el Gitelman. En la mitad de los pacientes existe hiperuricemia por la contracción del volumen.
- Elevación de la actividad de la renina y de la aldosterona con un aumento del gradiente transtubular de K^+ (GTTK), inapropiadamente elevado al grado de hipocaliemia (GTTK > 12), que indica un aumento en la actividad de la aldosterona.
- Aumento en la excreción urinaria de PGE_2 .
- Iones en orina: aumento en la excreción de Na^+ ($\text{EFNa}^+ > 1\%$) de Cl ($\text{EFCl}^- > 1,5\%$) y de K^+ ($\text{EFK}^+ > 20\%$). Calciuria normal o elevada excepto en el tipo III, que es normal.

- Otros: Nefrocalcinosis en la ecografía renal.

Los niños afectados de un síndrome de Bartter tipo II pueden debutar, en la época neonatal, con hipercaliemia, acidosis metabólica e hiponatremia, semejante al pseudohipopaldosteronismo primario tipo I. Esta situación es transitoria, pasando en unas semanas a una pérdida renal de potasio y a establecerse la alcalosis metabólica. Este dato puede orientar la búsqueda de la mutación genética responsable, la del gen KCNJ1 , que se refiere la más frecuente entre las formas neonatales.

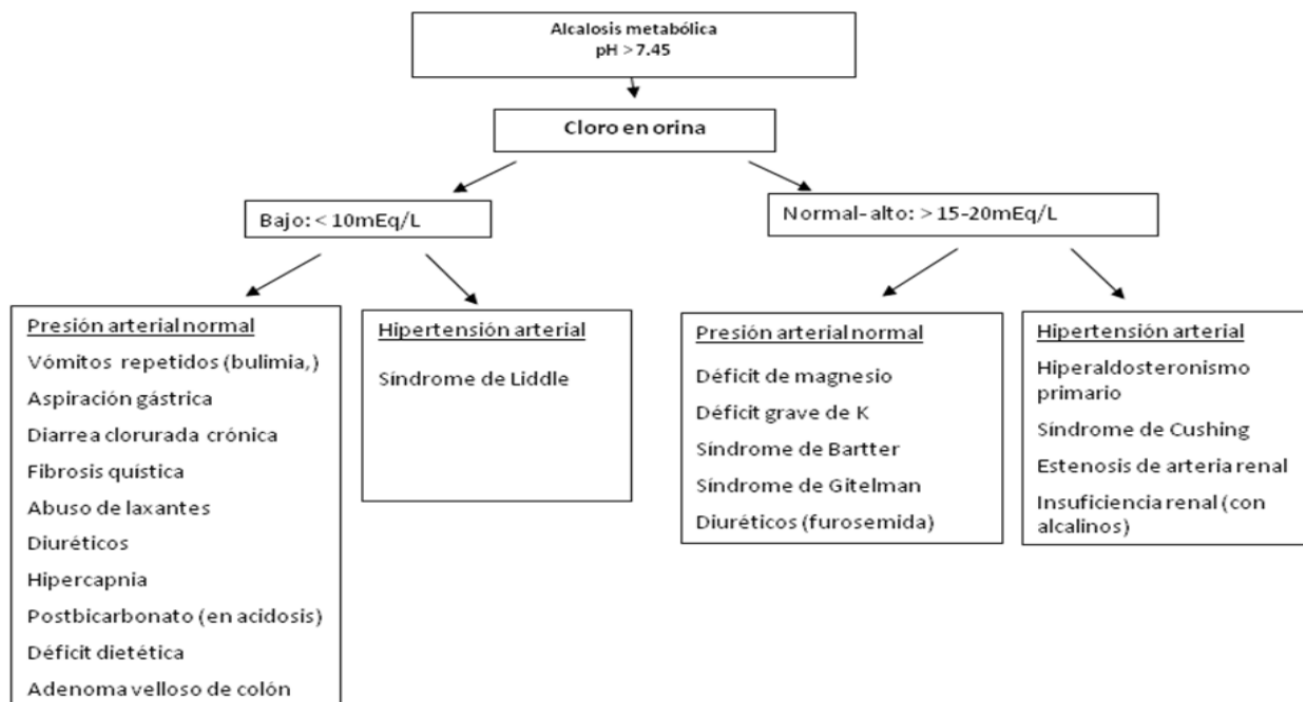
La presencia de un defecto de transporte distal de ClNa en el síndrome de Bartter, puede demostrarse mediante el test de infusión salina hipotónica y el cálculo de los aclaramientos fraccionados de Na^+ y Cl^- , empleado por Rodríguez Soriano y que permite identificar el segmento del túbulo renal donde se produce la alteración de la absorción del Na^+ y su pérdida por la orina.

De las series publicadas pueden obtenerse algoritmos para orientar el estudio genético en función de la correlación fenotipo-genotipo. Entre ellos, destacan para las formas neonatales la serie publicada por Brochard *et al.* o el reciente algoritmo propuesto por García Castaño y colaboradores para el diagnóstico genético del Bartter tipo III en España.

El portal español Renal-Tube (www.renaltube.com) proporciona una información completa y constituye una herramienta muy útil, al alcance de todos, para el diagnóstico genético de estos pacientes.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Ante todo paciente que presenta un cuadro de hipopotasemia y alcalosis metabólica hipoclorémica, debe establecerse el diagnóstico diferencial, en función de la presencia o ausencia de hipertensión arterial y de la concentración urinaria de cloro.



PRINCIPIOS DEL TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN A LARGO PLAZO

El tratamiento se basa en la corrección de la deshidratación y las alteraciones electrolíticas que puede ser difícil en las formas neonatales. Los *inhibidores de la síntesis de prostaglandinas* son los fármacos de elección, siendo la indometacina el más utilizado a dosis entre 1 a 5 mg/kg/día (las más bajas en el Bartter tipo II y sin respuesta en el Bartter tipo IV). La indometacina tiene un efecto rápido sobre la poliuria, el crecimiento y las alteraciones bioquímicas pero está contraindicada durante el primer mes de vida por el riesgo aumentado de enterocolitis necrosante y la disminución del filtrado glomerular. Son comunes los efectos secundarios gastrointestinales, por lo que se recomienda asociar un protector gástrico. Los inhibidores selectivos de la COX2 (rofecoxib, celecoxib) han sido propuestos como alternativa, aunque pueden presentar otros efectos secundarios y no hay estudios amplios que justifiquen su uso. Se requieren *suplementos de cloruro potásico* y normalmente en las formas neonatales, de *cloruro sódico* a dosis en ambos casos de 1 a 3 mEq/kg/día, aunque difícilmente se va a conseguir normalizar la calciemia. Otros tratamientos adyuvantes son la amilorida, la espironolactona y el triamtereno e incluso las tiacidas con el objetivo de evitar la hipercalciuria y la nefrocalcinosis. El control de la eficacia del tratamiento se realiza por la tendencia a la normalización de la calciemia (poco frecuente > 3,5 mEq/L), de la renina plasmática y de la PGE₂ urinaria, de la calciuria y la calicuria, así como por la mejoría del crecimiento del paciente.

Con una adecuada cumplimentación terapéutica, se corrigen la mayoría de las alteraciones clínicas y analíticas (salvo el tipo IV que evolucionan en la mayoría de

los casos a ERC temprana), alcanzando una talla adulta normal. Aunque el Bartter se considera una enfermedad benigna (al igual que el Gitelman), puede presentar complicaciones. Se han descrito casos de síndrome de QT prolongado y muerte súbita cardíaca. Aunque la prevalencia es baja, en los casos publicados la arritmia cardíaca coincidió con procesos intercurrentes asociados a vómitos o diarrea con agravamiento de la hipocaliemia, que se supone sea el origen de estas complicaciones, o por disfunción miocárdica independiente de la calciemia. La rhabdmiolisis hipocaliémica también ha sido descrita en estos enfermos. De cualquier forma es muy importante explicar al paciente el peligro del abandono de la medicación, así como la necesidad de extremar la vigilancia en el caso de procesos intercurrentes o de intervenciones quirúrgicas que pueden requerir disminuir o retirar la medicación. La evolución a ERC se ha comunicado en pacientes con Bartter tipo IV, pero también en el tipo III, sin una causa clara pero debiendo considerar el efecto nefrotóxico de los AINE o la fibrosis/esclerosis glomerular por la activación del eje renina-angiotensina-aldosterona, que se ha demostrado en biopsias de pacientes adultos. El empleo de inhibidores del enzima de conversión de la angiotensina (IECA) se ha mostrado beneficiosa en estos pacientes cuando la proteinuria está presente.

CONTRIBUCIÓN DEL DR. RODRÍGUEZ SORIANO AL CONOCIMIENTO DE LA TUBULOPATÍA

La aportación del Dr. Rodríguez-Soriano a esta tubulopatía fue altamente relevante, porque vivió de primera mano la evolución en el conocimiento de la enfermedad al que contribuyó en todos sus aspectos.

Previo al descubrimiento definitivo de su patogenia por la biología molecular, tras la identificación de los genes responsables de los transportadores y los canales afectados, gracias a su interés y dedicación al estudio de los tests de aclaramiento renal del agua y de algunos solutos (Na^+ , Cl^- , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+}), especialmente mediante la perfusión i.v. de una solución salina hipotónica, proporcionó un análisis segmentario del túbulo renal aplicable a la clínica. La demostración de una disminución de la reabsorción distal de Cl^- en pacientes con el síndrome de Bartter identificó el defecto en el transporte tubular distal de ClNa como la causa primaria de la pérdida urinaria de sal, rebatiendo, entre otras hipótesis propuestas en ese tiempo, la de Seyberth *et al.*, que defendía el aumento de la PGE_2 urinaria como la causa primaria del trastorno.

De su meticulosa observación clínica derivan otras importantes aportaciones que permitieron interpretar y definir algunas formas evolutivas características, como la identificación temprana, ya en 1987, de neonatos con un perfil bioquímico sugestivo de pseudohipoadosteronismo primario (hiponatremia y acidosis metabólica hipercalemiática) que, en pocas semanas, evolucionaba a la alcalosis metabólica hipocalémiática, hecho característico del Bartter neonatal tipo II. Otra aportación clínica interesante es la publicada en 2005 en *Pediatric nephrology* acerca de la reducida densidad mineral ósea en pacientes con Bartter, con interesantes aportaciones sobre su patogenia y evolución.

A partir de mediados de los años 90 vivió con entusiasmo los hallazgos de la biología molecular, de forma que colaboró con varios grupos en el conocimiento de la causa íntima de muchas tubulopatías, entre ellas el síndrome de Bartter, especialmente en el descubrimiento de las mutaciones de los genes codificantes de los canales ROMK y CLCKB en el síndrome de Bartter tipo II y III.

Fiel reflejo de cómo vivió la evolución en el conocimiento del síndrome de Bartter, es el excelente trabajo titulado "Bartter and related syndromes: the puzzle is almost solved" en *Pediatric Nephrology* en 1998, una revisión y actualización memorables, donde se resume todo lo conocido hasta ese momento sobre el síndrome de Bartter, aunando de forma magistral la clínica con los hallazgos de la biología molecular. En el año 2005 presentó el análisis genético de una serie de 10 pacientes españoles con síndrome de Bartter tipo III, todos con una mutación *missense* idéntica en CLCNKB A204T, señalando y demostrando la falta de correlación genotipo-fenotipo en el tipo de Bartter más frecuente.

A sus relevantes publicaciones sobre el síndrome de Bartter en artículos científicos recogidos en revistas nacionales e internacionales, generales de Pediatría y de Nefrología Pediátrica, se añade su autoría de capítulos magistrales en las sucesivas ediciones de los libros de

mayor referencia internacional de Nefrología Pediátrica, como el de Holliday-Barratt-Avner (1994, 1999, 2004) y el de Gordillo *et al.* (1997, 2003), en España el manual de la Asociación Española de Nefrología Pediátrica (2000, 2006) y en Tratados de Pediatría como el de Meneghelo en Chile y el de Cruz en España.

BIBLIOGRAFÍA

- Bartter FC *et al.* (1962). Hyperplasia of yuxtaglomerular complex with hyperaldosteronism and hypokalemic alkalosis. *Am J Med* 33:811-8.
- Rodríguez-Soriano J. Síndrome de Bartter y síndromes afines. En: Gordillo G, Exeni R, De La Cruz J, editores. *Nefrología pediátrica*. 3ª ed. Barcelona: Elsevier; 2009. p. 400-13.
- García Nieto *et al.* (2011). Síndrome de Bartter y enfermedades afines. *Nefrología Sup Ext* 2(1):66-73.
- Rodríguez-Soriano J (1998). Bartter and related syndromes: the puzzle is almost solved. *Pediatr Nephrol* 12:315-27.
- Rodríguez-Soriano J *et al.* (2005). A founder mutation in the CLCNKB gene causes Bartter syndrome type III in Spain. *Pediatr Nephrol* 20: 891-6.
- Rodríguez-Soriano J. Tubular disorders of electrolyte regulation. En: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, editors. *Pediatric Nephrology*. 5ª ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.p 729-56.
- Rodríguez-Soriano J, Vallo A, Castillo G, Oliveros R (1981) Renal handling of water and sodium in infancy and childhood: a study using clearance methods during hypotonic saline diuresis. *Kidney Int* 20:700-704.
- Simon DB, Karet FE, Rodríguez-Soriano J, Hamdan JH, DiPietro A, Trachtman H, Sanjad SA, Lifton RP (1996) Genetic heterogeneity of Bartter's syndrome revealed by mutations in the K+ channel, ROMK. *Nat Genet* 14:152-156.
- Simon DB, Bindra RS, Mansfield TA, Nelson-Williams C, Mendonca E, Stone R, Schurman S, Nayir A, Alpay H, Bakkaloglu A, Rodríguez-Soriano J, Morales JM, Sanjad SA, Taylor CM, Pilz D, Brem A, Trachtman H, Griswold W, Richard GA, John E, Lifton RP (1997) Mutations in the chloride channel gene, CLCNKB, cause Bartter's syndrome type III. *Nat Genet* 17:171-178.
- Khosravi M, Walsh SB (2015). The long-term complications of the inherited tubulopathies: and adult perspective. *Pediatr Nephrol* (3):385-95.

HIPOMAGNESEMIA CON HIPERCALCIURIA Y NEFROCALCINOSIS

Mireia Aguirre Meñica

Hospital Universitario de Cruces. Bilbao

La hipomagnesemia familiar con hipercalciuria y nefrocalcinosis (HFHN) es una tubulopatía renal hereditaria caracterizada por la existencia de hipomagnesemia debida a pérdida renal excesiva de magnesio, hipercalciuria y nefrocalcinosis bilateral. Es causada por mutaciones en los genes CLDN16 (OMIM#248250) y CLDN19 (OMIM#610036), que codifican unas proteínas denominadas claudinas 16 y 19 que regulan el transporte paracelular de Ca^{++} y Mg^{++} en la rama gruesa del asa ascendente de Henle. La herencia es autosómica recesiva y evoluciona de forma casi invariable hacia la enfermedad renal crónica (ERC).

La incidencia y la prevalencia no se conocen, desde su descripción en 1972 hay más de 110 casos descritos en la literatura. De los casos publicados aproximadamente el 60% pertenecen al sexo femenino.

Descrito inicialmente como síndrome de Michelis-Castrillo en 1972, aunque existían casos clínicos reportados previamente compatibles con esta patología, se da el nombre definitivo a esta enfermedad en 1995, cuando Manuel Praga *et al.* publican los datos de ocho pacientes pertenecientes a cinco familias. El título de su artículo era «Hipomagnesemia familiar con hipercalciuria y nefrocalcinosis».

FISIOPATOLOGÍA

La regulación del magnesio plasmático reside principalmente en el riñón. Aproximadamente el 80% del magnesio plasmático es filtrado en los glomérulos. De esta cantidad el 15-20% se reabsorbe en el túbulo proximal, el 55-72% en la rama gruesa ascendente del asa de Henle y el 5-10% en el túbulo contorneado distal.

En la rama gruesa del asa de Henle, la reabsorción de magnesio transepitelial es pasiva a través de la ruta paracelular. La fuerza motriz para la reabsorción de magnesio y de calcio es el voltaje transepitelial luminal positivo, que se genera por el reciclaje de potasio a través de la membrana apical.

En las células epiteliales de esta zona del túbulo renal se forma una barrera impermeable al agua, se produce transporte activo de Na^+ y Cl^- a través de la ruta transcelular, y se proporciona una vía paracelular para la absorción selectiva de cationes. Na^+ , K^+ y Cl^- entran en la célula a través del cotransportador electroneutro que transporta dos cloros, un potasio y un sodio (NKCC2) en la membrana luminal. El Na^+ sale de la célula a través de la Na^+/K^+ ATPasa, en intercambio por K^+ . El K^+ es secretado en el lumen a través del canal de potasio ROMK. El Cl^- sale de la célula a través del canal de Cl^- basolateral, compuesto por dos unidades, ClCkb y barttina. La distribución polarizada de K^+ luminal frente a la conductancia de Cl^- ba-

solateral genera una fuente de tensión espontánea, dependiente de la reabsorción transcelular activa de NaCl.

Existen dos requisitos necesarios para la reabsorción paracelular de magnesio: el voltaje transepitelial positivo dependiente de la reabsorción activa de NaCl positiva como la fuerza impulsora y la permeabilidad paracelular para los cationes divalentes.

Los epitelios permiten flujo selectivo y regulado desde la superficie apical a la basolateral mediante el paso transcelular a través de las células o a través de flujo paracelular entre las células. Las uniones estrechas constituyen la barrera a la conductancia paracelular.

En la vía paracelular el transporte es pasivo a través de las zonas de unión estrechas, que actúan como una barrera que regula el movimiento de agua y solutos en los distintos epitelios del organismo. Hay datos que confirman que en la rama gruesa ascendente hay selectividad de esta vía para cationes divalentes.

Las Claudinas son proteínas transmembrana que se encuentran en las uniones estrechas. En la rama gruesa ascendente se han identificado proteínas de uniones estrechas claudina 16 y 19, que participan en el control de permeabilidad de la vía paracelular para magnesio y calcio.

Se han propuesto dos hipótesis alternativas para explicar la fisiopatología de la HFHN. La primera sugieren que la función principal de Claudina 16 y/o Claudina 19 es la de actuar como un poro paracelular catión selectivo con un aumento de la permeabilidad especialmente para iones divalentes como Ca^{++} y Mg^{++} . El segundo modelo propone que la Claudina 16 actúa principalmente como un poro paracelular específico de sodio, mientras que la Claudina 19 actúa como un bloqueador de cloro, que impide la retrodifusión paracelular de cloro en el lumen a lo largo del potencial positivo, sobre todo al final de la rama gruesa ascendente. La disfunción de cualquiera de estos dos mecanismos daría lugar a una disminución del potencial positivo en el lumen y por lo tanto de la fuerza motriz para la reabsorción de cationes. Por lo tanto, ambas claudinas trabajan de forma sinérgica a través de una interacción heteromérica, estableciendo el medio ambiente electrofisiológico necesario para la reabsorción de cationes en la rama gruesa ascendente.

La falta de expresión o alteración en la estructura de las claudinas impediría el paso de magnesio y calcio desde la luz tubular a la sangre.

GENÉTICA

La HHN se hereda como un rasgo autosómico recesivo.

Las mutaciones en el gen CLDN16, se localizan en el brazo largo del cromosoma 3 (3q27-29). Este gen codifica la claudina 16 (previamente conocida como paracelina 1), una proteína de 305 aminoácidos con 4 dominios transmembrana. La Claudina 16 está fuertemente expresada en segmentos medulares y corticales

de rama gruesa del asa de Henle y fundamentalmente en las zonas de unión intercelular.

La mayoría de las mutaciones descritas en CLDN16, descritas por primera vez por Simon *et al.* en 1999, son mutaciones sin sentido simples que afectan a los dominios transmembrana y los dominios extracelulares, con una agrupación particular en los primeros dominios extracelulares que contienen el filtro de selectividad de cationes para esta vía. Estas mutaciones se han encontrado fundamentalmente en Alemania y países de este de Europa debido a un efecto fundador.

Las mutaciones de CLDN 19 son descritas por primera vez por Konrad *et al.* en 2006, caracterizó 1 paciente suizo y 8 familias españolas / hispanas afectados con hipomagnesemia severa, nefrocalcinosis e insuficiencia renal progresiva, con fenotipo renal indistinguible de la de los pacientes con la mutación en CLDN16, aunque estos pacientes no presentaban mutaciones en dicho gen y tenían deficiencia visual severa, caracterizada por coloboma macular, miopía significativa y nistagmo horizontal. Las mutaciones en el gen de la CLDN 19 se localiza en el brazo corto del cromosoma 1 (1p34.2). Este gen codifica la Claudina 19, una proteína que contiene 224 aminoácidos y tiene 4 segmentos transmembrana. Se expresa en algunos órganos, especialmente en riñones y ojos. Encuentran 2 mutaciones sin sentido homocigotas, la mutación G20D en familias españolas y Q57 en paciente suizo.

Las HFHN en pacientes españoles y del sur de Francia son producidas por mutaciones en CLDN19, la mayoría (93,5%) son mutaciones p.G20D que conllevan una pérdida completa de la función de la Claudina 19. Es debida a un efecto fundador.

CLÍNICA

Como consecuencia de la pérdida renal excesiva de Mg^{++} y Ca^{++} , la mayoría de los afectados desarrollan la tríada característica de hipomagnesemia, hipercalcemia y nefrocalcinosis.

La edad de presentación es muy variable. Los síntomas pueden aparecer desde los primeros meses de la vida pero hay algún caso diagnosticado incluso a los 41 años de edad. La edad media oscila en los diferentes estudios de 1 año hasta 15 años. La mayoría de los pacientes presentan durante la infancia temprana infecciones recurrentes del tracto urinario, poliuria/polidipsia, dolor abdominal, litiasis renales o fallo de medro. Los signos clínicos de hipomagnesemia severa como convulsiones y tetania muscular son menos frecuentes. Es frecuente, además, la afectación ocular con miopía maligna, nistagmo, coloboma macular como hallazgos más frecuentes y en menor proporción estrabismo, coriorretinitis, despigmentación peripapilar, calcificación corneal e hipoplasia papilar. Estos hallazgos están reportados en el 25% de las mutaciones de CLDN16 y son más frecuentes, hasta 87%, en los pacientes con mutaciones en el gen CLDN19.

De forma aislada se ha descrito alteraciones en la audición consistentes en sordera neurosensorial bilateral, raquitismo, condrocalcinosis y gota. También de forma aislada se ha reportado manifestaciones neurológicas, primordialmente intolerancia al ejercicio con alteraciones electromiográficas. Asimismo se ha descrito hipertensión arterial y proteinuria en pacientes que ya tienen ERC.

El pronóstico de la HFHN es malo con alto riesgo de evolución hacia ERC en la infancia temprana o adolescencia.

En los exámenes de laboratorio se detecta:

- Hipomagnesemia; definida por Mg plasmático $<1,6$ mg/dl en lactantes y $<1,4$ mg/dl en niños mayores y adultos. La ausencia de hipomagnesemia no descarta el diagnóstico si existe fallo renal crónico instaurado.
- Hipermagnesuria con eliminación urinaria inadecuadamente elevada para el grado de hipomagnesemia. Con función renal normal la excreción fraccional de magnesio es capaz de disminuir por debajo de 0,5 -1% en caso de hipomagnesemia. Si se evidencia una $EFMg >1\%$ con hipomagnesemia es sugestivo de pérdida renal, y en estos pacientes, en situación de hipomagnesemia permanente la excreción fraccional puede superar los 15 ml/100 ml de GFR.
 $FEMg (\%) = \frac{Mg \text{ orina}}{Mg \text{ plasma}} \times \frac{Cr \text{ plasma}}{Cr \text{ orina}} \times 100$.
- Hipercalcemia (calcemia > 4 mg/kg/día).
- Con frecuencia al diagnóstico se evidencia ERC elevación de la urea y la creatinina plasmáticas.
- Anormalidades bioquímicas adicionales incluyen PTH elevada previo al desarrollo de enfermedad renal crónica, hipocitratemia, acidosis tubular distal incompleta e hiperuricemia.
- La capacidad de concentración urinaria está alterada en el 90-100% de los pacientes.

La menor dependencia de la homeostasis del calcio por la vía paracelular, así como la posibilidad de la acción de la PTH para incrementar la reabsorción del calcio en el intestino y la reabsorción transcelular del calcio, hace que se puedan mantener los niveles de calcemia dentro de rangos normales a pesar la hipercalcemia importante.

La acidosis estaría producida por una disminución de la excreción de amonio en el túbulo distal y por un defecto en la secreción de hidrogeniones a nivel del túbulo colector en la región medular, probablemente como consecuencia de la nefrocalcinosis y de la afectación tubulointersticial.

Un tercio aproximadamente de los pacientes presentan ERC en el momento del diagnóstico, con disminución del filtrado glomerular que es progresivo independientemente del tratamiento que se administre.

En los estudios de imagen es constante la existencia de nefrocalcinosis en el estudio radiográfico y ecográfico. Se aprecia además litiasis en aproximadamente una cuarta parte de los pacientes. La nefrocalcinosis estaría favorecida por la hipercalcemia constante, estando también implicada la hipocitratemia.

No se conoce en su totalidad el mecanismo que conduce a estos pacientes a la ERC, inicialmente se relacionó con la pérdida urinaria masiva de calcio, nefrocalcinosis y el grado de calcificación renal, aunque existen otras tubulopatías hereditarias con nefrocalcinosis severa como la acidosis tubular distal y la enfermedad de Bartter neonatal que no evolucionan a ERC. Otra opción que se ha barajado es que la Claudina 16 además de tener un papel importante en la regulación de la reabsorción del calcio y el magnesio, fuese una proteína estructural de la unión intercelular y que su modificación implicase un factor importante en el desarrollo evolutivo hacia la insuficiencia renal.

Posteriormente se ha demostrado que los pacientes con mutaciones de CLDN16 que llevan a una pérdida completa de la función en ambos alelos tienen una edad más temprana de manifestación y una pérdida de función renal más rápida, comparado con pacientes con función residual de Claudina 16 en al menos uno de los alelos. Estos hallazgos soportan la teoría de que una ausencia completa de Claudina 16 está asociada con un fenotipo más severo, mientras que una función residual puede retrasar la progresión del fallo renal.

Además se ha reportado que la progresión a ERC es más frecuente en pacientes con mutaciones en el gen CLDN19

En portadores heterocigotos se ha reportado una mayor incidencia de hipercalcemia, nefrolitiasis y nefrocalcinosis.

TRATAMIENTO

No existe un tratamiento específico de esta enfermedad, no tiene un claro efecto beneficioso sobre la evolución y progresión del daño renal.

Es fundamental mantener un estado de hidratación adecuado ya que presentan poliuria importante, sobre todo en niños pequeños que no tienen acceso libre al agua y en circunstancias que aumenten las pérdidas digestivas o de otra causa ya que puede haber una deshidratación añadida que afecte negativamente a la función renal.

En general, se establecerá el tratamiento general de pacientes con litiasis cálcica con ingesta abundante de líquidos (2000 ml/m²/día), restricción de sodio, evitar el exceso de proteínas. Ingesta de calcio normal para la edad.

En adición a los suplementos de magnesio se indica el tratamiento con tiazidas y citrato potásico para intentar reducir la excreción de calcio y para prevenir la progresión de la nefrocalcinosis y la formación de litiasis.

La hipomagnesemia se trata en general con Sales de Magnesio oral; hay disponibles gluconato de magnesio, óxido de magnesio, sulfato de magnesio, 6-15 mg/kg/día (0,5-1 mEq/kg/día), repartido en tres dosis. No se suele conseguir normalizar los niveles plasmáticos de magnesio.

Si existe hipomagnesemia sintomática (Tetania, arritmias, convulsiones) el tratamiento indicado es sulfato de magnesio 25-50 mg/kg. (0,2-0,4 mEq/kg; 0,1-0,2 mmol/kg). Dosis única máxima 2 g. Se puede repetir cada 4-6 horas

hasta máximo 3-4 dosis. Dosis de mantenimiento diario 30-60 mg/kg/día (0,25-0,50 mEq/kg/día) Dosis máxima 1 gr/día. (Conversión Mg: 1mmol Mg = 2mEq Mg = 24 mg Mg = 240 mg Sulfato Mg).

Hidroclorotiazida 1-2 mg/kg/día (dosis única o dos tomas) máximo 3 mg/kg/día. Hay que tener precaución ya que puede producir un empeoramiento de la magnesemia.

Citrato potásico 100 mEq/1,73 m² al día, repartido en 3-4 dosis.

Puede ser necesaria la administración de vitamina D o sus metabolitos para intentar corregir el hiperparatiroidismo y conseguir una mejor reabsorción de calcio a nivel intestinal y renal.

No está demostrado que estas estrategias terapéuticas modifiquen significativamente la progresión al fallo renal. Con el deterioro progresivo de la función renal se iniciará al tratamiento adecuado en cada fase de la enfermedad.

El trasplante renal es el tratamiento de elección para la enfermedad renal crónica terminal ya que corrige el defecto en el manejo renal de magnesio y calcio. La enfermedad no recidiva en el trasplante renal.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial debe establecerse principalmente con enfermedades renales que comparten las principales características de esta entidad como son la hipomagnesemia y la nefrocalcinosis.

Con respecto a la nefrocalcinosis ciertos tipos de síndrome de Bartter y la acidosis tubular renal distal pueden compartir este hallazgo y en las ponencias correspondientes se encontrarán las características que las distinguen de la HFHN.

Otra entidad a tener en cuenta es la enfermedad de Dent; tubulopatía proximal compleja incompleta causada por mutaciones en dos genes, el gen CLCN5, que codifica el canal de Cloro 5 (OMIM#300009), y el gen óculo-cerebro-renal OCRL-1(OMIM#300555) (asociado al síndrome de Lowe), ambos transmitidos por el cromosoma X, por lo que el fenotipo es más grave en los varones afectados. Se caracteriza por proteinuria de bajo peso molecular muy incrementada (B2 microglobulina, proteína transportadora de retinol), hipercalcemia notable, nefrolitiasis/nefrocalcinosis medular, raquitismo/osteomalacia.

Con respecto a la hipomagnesemia se debe realizar el diagnóstico diferencial con el síndrome de Gitelman que es la causa hereditaria más frecuente de hipomagnesemia y con otras enfermedades menos frecuentes:

Síndrome de Gitelman (OMIM #263800): tubulopatía renal pierde sal, heredada de forma autosómica recesiva. Mutaciones en el gen SLC12A3 que codifica la NCC. Los hallazgos bioquímicos son hipomagnesemia, presentan además hipopotasemia, hipocalcemia y alcalosis metabólica. La presentación clínica es en general a partir de los 6 años y en muchos casos se diagnostica en la edad

adulto. La clínica predominante es la secundaria a la hipomagnesemia con tetania y parestesias. Condrocalcinosis en edad adulta. Buen pronóstico sin evolución hacia insuficiencia renal crónica.

Hipomagnesemia renal autosómica dominante con hipocalciuria (OMIM#154020): Mutaciones en el gen *FXD2*, que codifican la γ -subunidad sodio potasio ATPasa, expresada en la membrana basolateral de las células epiteliales en el túbulo contorneado distal. Presenta herencia Autosómica dominante. Caracterizada por hipomagnesemia e hipocalciuria. En cuanto a la clínica pueden presentar convulsiones o mantenerse asintomáticos. Condrocalcinosis en la edad adulta.

Hipomagnesemia familiar con hipocalcemia secundaria (OMIM#602014): Enfermedad rara autosómica recesiva causada por mutaciones en el gen *TRPM6*, que codifica en canal epitelial de magnesio *TRPM6*, localizado en la membrana apical de células en el túbulo contorneado distal y en las células absortivas del intestino. Se manifiesta en período neonatal con hipomagnesemias muy bajas e hipocalcemia. Se manifiesta durante los primeros meses de vida con convulsiones generalizadas, tetania y espasmos musculares. Si no se trata evolución fatal o desarrollo de daño neurológico severo.

Hipomagnesemia aislada autosómica recesiva (OMIM#611718): Trastorno causado por mutaciones del gen *EGF*, que codifica el factor de crecimiento epidérmico, que unido a su receptor es esencial para la función de *TRPM6*. Se hereda de forma autosómica recesiva presentan hipomagnesemia sin pérdida renal de magnesio. Convulsiones durante la infancia. Calcio urinario normal

Hipocalcemia autosómica dominante (OMIM#601198): Está causada por mutaciones activantes del gen *CASR* que codifica la proteína *CASR* (Receptor sensible Ca^{++}/Mg^{++}). Cuadro clínico caracterizado por hipocalcemia, hipercalciuria y poliuria. Un 50% de los pacientes presentan hipomagnesemia.

CONTRIBUCION DEL DR. RODRÍGUEZ-SORIANO EN EL ESTUDIO DE LA ENFERMEDAD

Juan Rodríguez Soriano *et al.*, en 1987, en un artículo titulado Hypomagnesemia of hereditary renal origin describieron que, al menos, debían considerarse tres causas hereditarias de hipomagnesemia causadas por defectos en la reabsorción tubular renal de magnesio, a saber, la hipomagnesemia aislada familiar, la hipomagnesemia-hipopotasemia familiar o síndrome de Gitelman que se confundía con frecuencia con el síndrome de Bartter y la hipomagnesemia-hipercalciuria familiar, de la que se habían descrito al menos 15 pacientes, a los que los autores añadieron tres nuevos casos. Los autores basados en pruebas funcionales realizadas escribieron que la hipermagnesiuria era de mayor relevancia que en las entidades previas y reflejaba un Tm de reabsorción de magnesio reducido, sugiriendo que el defecto debía estar situado en la rama ascendente del asa de Henle e im-

plicar el transporte tanto de calcio como de magnesio», hallazgos que posteriormente se demostraron.

Unos años después estudiaron el defecto de acidificación existente en esta tubulopatía, argumentando que este trastorno podía explicarse por un defecto tanto en la transferencia tubular de amoníaco como en la secreción de hidrogeniones en el ducto colector medular, causado probablemente por una nefropatía intersticial medular.

Es coautor con Simon en 1999 y Konrad en 2006 en los artículos que describen por primera vez las mutaciones de *CLDN16* y *19*. Publicó además varios artículos relacionados con la fisiología renal del magnesio.

BIBLIOGRAFÍA

- Praga M, Vara J, González-Parra E, Andrés A, Álamo C, Araque A, *et al.* Familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis. *Kidney Int* 1995;47:1419-25.
- Rodríguez-Soriano J, Vallo A, García-Fuentes M. Hypomagnesaemia of hereditary renal origin. *Pediatr Nephrol* 1987;1:465-72.
- Simon DB, Lu Y, Choate KA, Velazquez H, Al-Sabban E, Praga M, *et al.* Paracellin-1, a renal tight junction protein required for paracellular Mg^{2+} resorption. *Science* 1999;285:103-6.
- Konrad M, Schaller A, Seelow D, Pandey AV, Waldegger S, Lesslauer A, *et al.* Mutations in the tight-junction gene claudin 19 (*CLDN 19*) are associated with renal magnesium wasting, renal failure and severe ocular involvement. *Am J Hum Genet* 2006;79:949-57.
- Hou J, Goodenough DA. Claudin16 and claudin-19 function in the thick ascending limb. *Curr Op in Nephrol and hypertension* 2010; 19: 483-488.
- Godron A, Harambat J, Boccio V, Mensire A, May A, Rigotherier C, *et al.* Familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis: phenotype-genotype correlation and outcome in 32 patients with *CLDN16* or *CLDN19* mutations. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:801-9.
- Konrad M, Schlingmann KP. Inherited disorders of renal hypomagnesemia. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29: 63-71.
- Claverie-Martín F, García-Nieto V, Loris C, Ariceta G, Nadal I, Espinosa L, *et al.* Claudin-19 mutations and clinical phenotype in Spanish patients with familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis. *PLoS One* 2013;8:e53151.
- Konrad M, Hou J, Weber S, Dötsch J, Kari JA, Seeman T, *et al.* *CLDN16* genotype predicts renal decline in familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:171-81.
- García-Nieto V, Claverie-Martín Félix, Loris-Pablo C. Hipomagnesemia familiar con hipercalciuria y nefrocalcinosis. Su historia. *Nefrología* 2014; 34(1):5-10.

MESA REDONDA

SÁBADO 13 DE JUNIO - 10:00-11:30 H - SALA AUDITORIO

BROTE DE ÉBOLA EN ÁFRICA Y SU REPERCUSIÓN EN EL MUNDO

Moderadora: Milagros García López Hortelano. *Hospital Universitario Infantil La Paz; Hospital Universitario Carlos III. Madrid*

ALERTAS EPIDEMIOLÓGICAS DE INTERÉS PEDIÁTRICO EN ENFERMEDADES TROPICALES EN 2014. IMPRESCINDIBLE CONOCERLAS

Milagros García López Hortelano
Hospital Universitario Infantil La Paz; Hospital Universitario Carlos III. Madrid

Se considera Alerta Sanitaria o Alerta en Salud Pública a toda sospecha de una situación de riesgo potencial para la salud de la población y/o de trascendencia social, frente a la cual sea necesario el desarrollo de acciones urgentes y eficaces. Su gravedad se suele medir por el número de personas afectadas, por su extensión geográfica, o por la morbilidad o mortalidad del proceso patógeno que lo origina.

Se hará referencia a las alertas epidemiológicas con repercusión en la patología tropical pediátrica, que afectarán la actitud diagnóstica y terapéutica de un menor antes y después de un viaje al trópico o a una zona con riesgo. Así, es fundamental en la práctica clínica pediátrica habitual el conocimiento periódico de las alertas o brotes de enfermedades emergentes o re-emergentes que afectan a la salud del menor y que surgen en los diferentes lugares del mundo.

Fuentes: Las autoridades sanitarias emiten boletines semanales/quincenales:

- Organización Mundial de la Salud (OMS): Red Mundial de Alerta y Respuesta ante Brotes Epidémicos (GOARN)
- Organización Panamericana de la Salud (OPS): Alertas y Actualizaciones epidemiológicas
- World Health Organization (WHO): Weekly epidemiological record
- Centre for Disease Prevention and Control (CDC)
- European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC): COMMUNICABLE DISEASE THREATS REPORT
- Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. CENTRO DE COORDINACIÓN DE ALERTAS Y EMERGENCIAS SANITARIAS (CCAES)
- Eurosurveillance. Surveillance and outbreak reports
- Program for Monitoring Emerging Diseases (ProMED)
- Today's Travel Health News (TropiMed)

ALERTAS EPIDEMIOLÓGICAS DE INTERÉS PEDIÁTRICO EN 2014

Durante la presentación, se hará referencia a los brotes o alertas en enfermedades tropicales pediátricas con repercusión o posible repercusión en nuestro medio en un plazo corto de tiempo, durante el año 2014.

- VIRUS CHICUNGUNYA

En diciembre de 2013 se detectó por primera vez la transmisión autóctona del virus *Chikungunya* en la Región de las Américas y desde entonces el virus se ha extendido rápidamente por todas las islas del Caribe y los casos autóctonos se han incrementado exponencialmente. Según datos de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), desde el inicio del brote hasta mediados de diciembre se había identificado la transmisión local en al menos 41 países o territorios del Caribe, América central, del sur o del norte.

Con fecha 9 de marzo 2015, el total de casos notificados en la Región desde el inicio de la epidemia asciende a 1.231.077 sospechosos y 25.353 confirmados, con una tasa de incidencia de 130/100.000 habitantes. (Tasa de letalidad: 0,4%). Desde el principio de la epidemia, el mayor número de casos se han notificado en los territorios de *San Bartolomé, Martinica y Guadalupe*, y los nuevos casos se han registrado en *Colombia, Brasil, El Salvador y Puerto Rico*.

Se recuerda que no existe una vacuna comercializada frente a este virus y que las medidas de prevención se basan en las campañas de control del vector y las medidas para evitar las picaduras de mosquitos.

El virus *Chikungunya* es un togavirus que se trasmite por la picadura del mosquito *Aedes*, y que hasta la fecha era endémica en África, sudeste asiático y subcontinente de la India. Su periodo de incubación oscila entre 1 y 12 días, y la enfermedad aguda se caracteriza por fiebre elevada, dolor articular severo, mialgias, cefalea, náuseas, vómitos, rash y conjuntivitis. La evolución es favorable y la mortalidad muy baja.

En España se han notificado casos importados, en niños y adultos viajeros procedentes de zonas endémicas. La presencia de un vector competente *Aedes albopictus* en la costa mediterránea aumenta el riesgo de que se establezca la circulación del virus en esos territorios. Por ello, es importante reforzar el mensaje dirigido a los viajeros

internacionales para que tomen medidas de protección individual en las zonas de riesgo y que acudan al médico a la vuelta de su viaje si presentan síntomas compatibles con la enfermedad

- SÍNDROME RESPIRATORIO POR CORONAVIRUS DE ORIENTE MEDIO (VIRUS MERS-CoV)

Desde abril del 2012 hasta mediados de marzo de 2015 se han notificado a la Organización Mundial de la Salud (OMS) 1.075 casos de síndrome respiratorio por coronavirus de Oriente Medio, MERS-CoV, (404 de estos casos han sido mortales, tasa de letalidad de 42%). Las edades de los casos notificados por la OMS oscilan entre 9 meses y 94 años, con una mediana de 50 años, y con pocos casos pediátricos. Hasta el momento todos los casos han ocurrido en Oriente Medio, han sido diagnosticados en contactos de un caso primario infectado en Oriente Medio o se han detectado en personas que regresaban de la zona; 5 países europeos notifican casos en viajeros procedentes de Arabia Saudí: Reino Unido(2), Alemania(2), Francia(1), Italia(1), Grecia(1).

Hasta el momento actual, no se ha identificado la fuente de la infección ni el modo de transmisión aunque los dromedarios podrían actuar como hospedadores del virus puesto que en muchas de las agrupaciones de casos primarios se notificó la exposición previa, directa o indirecta, a camélidos. La mayoría de casos secundarios declarados recientemente, generalmente en pacientes asintomáticos o con síntomas leves, se han adquirido en el entorno sanitario. Por esto se considera que existe un riesgo mantenido de infecciones importadas en Europa y otras zonas tras una exposición inicial en Oriente Medio. El riesgo de transmisión secundaria a partir de estos casos importados se considera bajo si se implementan las medidas de prevención y control adecuadas según los protocolos establecidos.

El MERS-CoV, o coronavirus de Oriente Medio, es un virus ARN encapsulado, con secuencia genética que indica que se trata de un **nuevo coronavirus** (perteneciente al linaje C del género betacoronavirus, de la subfamilia *Coronaviridae*). Se desconoce la fuente de la infección pero el patrón de transmisión sugiere un reservorio animal en Oriente Medio, siendo los camellos un huésped que podría jugar un papel importante en la transmisión a los humanos y que el hombre se infectaría esporádicamente mediante transmisión zoonótica.

El MERS-CoV produce una infección respiratoria aguda grave, que se acompaña de fiebre, tos y dificultad para respirar. La mortalidad hasta la fecha es alta, es cercana al 42%. Los CDC europeos consideran que el riesgo de transmisión secundaria en la Unión Europea es bajo.

- PROPAGACIÓN INTERNACIONAL DE POLIOVIRUS SALVAJE

El día 5 de mayo de 2014, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la propagación internacional de poliovirus salvaje constatada en varios países durante 2014 como **“Emergencia de Salud Pública de Importancia Internacional”**. Esta situación implicaba la necesidad de im-

plantar una serie de recomendaciones temporales en **10 países**, tanto en aquellos que habían exportado poliovirus salvaje (Pakistán, Camerún y Siria), como en los países infectados con poliovirus salvaje pero que no se documentó una exportación de casos (Afganistán, Guinea Ecuatorial, Etiopía, Iraq, Israel, Somalia y Nigeria). Las autoridades sanitarias de los países afectados y la OMS recomiendan iniciar medidas para interrumpir la transmisión del poliovirus salvaje en estos países lo más rápidamente posible, inmunizando a la población de todas las áreas geográficas afectas con campañas suplementarias de inmunización con vacuna de la polio oral y reforzando la inmunización rutinaria y la vigilancia de poliovirus. Además de estas medidas, la OMS recomienda temporalmente las siguientes **medidas para los viajeros a zonas de riesgo:**

- Deberán asegurar que los residentes y visitantes de larga duración (> 4 semanas) reciben una dosis de VPO o de VPI entre 4 semanas y 12 meses antes de cualquier viaje internacional. En caso de que el viaje sea urgente, se deberá garantizar al menos una dosis en el momento de la salida, quedando registrada en el Certificado de Vacunación Internacional (“carné amarillo”) según se especifica en el Reglamento Sanitario Internacional (RSI), que demuestre su situación de inmunización.
- Estas medidas deben mantenerse hasta que transcurran al menos 6 meses sin que el país exporte casos o detecte transmisión de poliovirus salvaje en su territorio o se presenten documentación de las actividades que estén realizando dirigidas a la erradicación en todas las áreas infectadas y de alto riesgo. En ausencia de estas medidas deberán mantener las recomendaciones al menos 12 meses sin que el país exporte casos o detecte transmisión de poliovirus salvaje.

España se encuentra libre de poliomieltis desde que se notificaron los dos últimos casos de poliomieltis autóctonos en un brote en Andalucía en 1987 y 1988 en población no vacunada. Se evalúan anualmente las coberturas de vacunación frente a la poliomieltis a nivel nacional y por Comunidades Autónomas (CC.AA.). Las campañas masivas de vacunación comenzaron a partir de 1963 con la vacuna atenuada VPO. Al menos desde finales de los años 80 las coberturas de vacunación con tres dosis superan el 80% en todas las CC.AA., alcanzando en los últimos 20 años el 95%. En 2004 la VPO fue sustituida por la VPI en todo el Estado. Actualmente, la vacunación de poliomieltis consiste en primovacuna con tres dosis de VPI, a los 2,4 y 6 meses, y una dosis de recuerdo a los 15-18 meses. En 2012 la cobertura media para la serie básica con tres dosis en el primer año de vida fue del 96,3% (rango entre CC.AA. del 88,8%- 99,6%). La cobertura media con la dosis de recuerdo en el segundo año de vida, fue de 92,9% (rango entre CC.AA.: 84,2%-99,0%).

Las **Recomendaciones para España** se basan en:

- La evaluación de las coberturas de vacunación a nivel local, identificando las bolsas de población susceptible para tomar medidas de forma rápida.

- Reforzar el sistema de vigilancia nacional de Parálisis Flácida Aguda.
- Seguir las recomendaciones de vacunación a viajeros propuestas por la OMS.

En reuniones posteriores cada 3 meses, la OMS decidió que la propagación internacional de poliovirus salvaje sigue constituyendo una emergencia de salud pública de importancia internacional (ESPII) y se ha acordado la ampliación de las recomendaciones temporales durante otros tres meses, hasta la futura reunión en mayo 2015.

- SARAMPIÓN

La Organización Mundial de la Salud comunica un aumento en el número de casos de sarampión en:

- **FILIPINAS:** Entre enero y junio de 2014, según la Organización Mundial de la Salud, se registraron cerca de 47.000 casos de sarampión (36.493 casos sospechosos y 10.676 casos confirmados) y 77 fallecidos por sarampión en las Islas Filipinas. La OMS y el Departamento de Salud de Filipinas están trabajando para controlar el brote, incluyendo campañas de vacunación. El CDC recomienda a los viajeros a Filipinas protegerse frente a la enfermedad, asegurando una correcta inmunización.
- **EE.UU.:** A finales de diciembre de 2014 se ha declarado un brote en California (Estados Unidos) con 59 casos confirmados de sarampión. En la mayoría de estos, la exposición inicial pudo haber ocurrido en un parque de atracciones, "Disneyland California" en Anaheim, California. Entre los casos confirmados se encuentran 5 trabajadores de este centro. Una proporción importante de los pacientes afectados no tenía antecedentes de vacunación frente al virus o estaban vacunados de forma incorrecta. Se recomienda a todos los viajeros la actualización de la vacuna frente a sarampión.
- **ALEMANIA:** En febrero 2015 se informa de un brote de 626 casos de sarampión en Alemania, originado en Berlín, probablemente por un caso importado. 145 (27%) de los casos fueron hospitalizados y un niño ha fallecido. Las autoridades sanitarias están proporcionando vacunas e instando a la población a vacunarse.

Más de 22 000 casos de sarampión han sido notificados en 7 países de la **Región Europea** a la OMS entre 2014 y 2015. A pesar de que los casos de sarampión se redujeron en un 50% en 2014 en comparación con 2013, varios países siguen experimentando grandes brotes. Esto amenaza el objetivo de los países europeos de eliminar la enfermedad en la Región para finales de 2015.

El mayor número de casos se ha notificado en *Kirguistán*, con más de 7.000 de los casos reportados en los primeras 7 semanas de 2015. También *Bosnia y Herzegovina* con 5.340 casos, *Georgia* 100 casos en lo que va de año 2015, *Italia* 1.674 casos en 2014, *Kazajstán* 220 hasta febrero de 2015 y la Federación Rusa con un total de 3.247 en 2014. El virus del sarampión *D8* ha sido el genotipo circulante más comúnmente identificado.

- MALARIA

Según datos del E-CDC, en mayo - junio 2014, en la zona de Asuán (Egipto) se comunicó un brote autóctono de malaria por *P. vivax*. Se registraron 19 casos. Egipto había eliminado la malaria, y hasta ahora, el último caso de transmisión a nivel local fue en 1998. Asuán se sitúa a lo largo de la parte sur del río Nilo, y se cree que la malaria por *P. vivax* vino de inmigrantes sudaneses. El Ministerio de Salud y las autoridades sanitarias locales egipcias han tomado las medidas oportunas en el control de la malaria en la localidad afectada, y en la vigilancia entomológica del mosquito vector. La importancia del brote se debe a que se trata de una zona con visitas turísticas frecuentes, incluidos niños, donde será necesario recomendaciones específicas antes del viaje.

- VIRUS DENGUE

Según refiere el ECDC, a finales de 2014 y comienzo de 2015, los casos documentados de dengue son los siguientes:

En Asia, principalmente en Malasia (25.000 casos, 62 fallecidos) y en Vietnam, sobre todo en la zona sur del país, se ha constatado un aumento importante en el número de casos de Dengue.

En las Islas del Pacífico, Polinesia francesa e islas Fiji, y en Australia, también se ha documentado brotes por este virus.

En América del Sur, Brasil informa del aumento de la actividad del Dengue en 3 estados (Sao Paulo, Pernambuco y Mato Grosso).

En Caribe, *Cuba* ha emitido una alerta de dengue tras un reciente aumento en los focos de *Aedes aegypti* en todas las regiones del país.

Europa: no se han registrado casos autóctonos hasta el momento este año.

El **dengue** es una enfermedad causada por el virus del dengue (virus RNA del género flavivirus), transmitida por el mosquito *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus*, que se presenta con fiebre alta, cefalea, dolores articulares y con frecuencia en los niños se acompaña de un exantema. En ocasiones evoluciona a un cuadro muy grave o **dengue hemorrágico**.

En España, a nivel de la cuenca mediterránea, existe mosquito *Aedes albopictus*, motivo por el cual podría aparecer casos autóctonos, siendo necesario intensificar la vigilancia y controlar los casos en los viajeros procedentes de las zonas de riesgo.

- VIRUS ÉBOLA

El 8 de agosto de 2014, la OMS declaró que el brote de Ebola en África Occidental constituía una **Emergencia de Salud Pública de Importancia Internacional** y realizó una serie de recomendaciones temporales para intentar reducir la propagación internacional del virus. Se considera que el brote constituye un 'evento extraordinario' y supone un riesgo de salud pública para otros estados y que las

posibles consecuencias de una mayor propagación internacional son particularmente graves dada la virulencia del virus, su intensa transmisión tanto en la comunidad como en los centros sanitarios, y la debilidad de los sistemas de salud en los países afectados y en los que corren mayor riesgo de verse afectados. No se considera que deba prohibirse de forma generalizada el comercio ni los viajes internacionales, aunque deberían aplicarse las restricciones definidas con respecto a los viajes de los casos de Ébola y sus contactos. La OMS recomienda además que los estados miembros estén preparados para facilitar la evacuación y repatriación de sus ciudadanos.

RESUMEN DEL BROTE POR VIRUS DEL ÉBOLA (EVE):

- En África Occidental hay tres países con **transmisión extendida** e intensa: **Guinea Conakry, Sierra Leona y Liberia**. Según la última actualización de la OMS del 8 de abril de 2015, desde el comienzo del brote de EVE se han notificado un total de 25.550 casos de enfermedad por virus Ébola (EVE), incluyendo 10.587 fallecidos. Liberia no ha vuelto a notificar ningún nuevo caso confirmado desde que notificó el último el 20 de marzo. Los trabajadores sanitarios han supuesto hasta ahora el 3,4% de los casos, habiendo contraído la infección 879 trabajadores, de los cuales 506 han fallecido. En estos tres países con transmisión extensa la letalidad está entre el 49% y 64%. La repuesta a la epidemia de EVE en los países con transmisión extendida o intensa ha pasado a una segunda fase, en la que el objetivo pasa de reducir la transmisión a eliminarla y finalizar la epidemia.
- Seis países (Mali, Nigeria, Senegal, EE.UU., España y Reino Unido) han tenido algún caso de EVE o **transmisión localizada**.

En **Mali** se notificaron un total de 8 casos, y fue declarada libre de EVE el 18 de enero de 2015, tras haber completado 42 días desde que su último caso tuviese muestras negativas.

Los brotes en **Senegal** (1 caso) y **Nigeria** (20 casos) finalizaron respectivamente el 17 y 20 de octubre 2014.

En **EE.UU.** se notificaron 4 casos (2 importados y 2 casos de transmisión secundaria) en Dallas (Texas) y Nueva York, incluido 1 fallecido. El último caso fue dado de alta el 10 de noviembre de 2014.

El 6 de octubre, **España** notificó el primer caso de EVE de transmisión secundaria, en una trabajadora sanitaria. El 21 de octubre se confirmó su curación de la infección por virus Ébola y fue dada de alta el 5 de noviembre. Todos los contactos identificados cumplieron el periodo de seguimiento sin haber presentado síntomas. El 2 de diciembre se cumplió el periodo de 42 días tras el segundo resultado negativo para virus del Ébola, por lo que España ha sido considerada por la OMS país libre de EVE.

En el **Reino Unido** se confirmó un caso de EVE el 29 de diciembre 2014, en una trabajadora sanitaria que regresó de Sierra Leona, donde había estado trabajando como vo-

luntaria en un centro de tratamiento de EVE. La paciente fue aislada el 29 de diciembre y tratada en Londres y tras su recuperación, el 24 de enero de 2015 recibió el alta hospitalaria. El 7 de marzo de 2015 se cumplieron los 42 días desde la obtención de la segunda muestra negativa para virus del Ébola en la paciente, por lo que Reino Unido ha sido considerado por la OMS país libre de EVE.

BIBLIOGRAFÍA

1. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Health Information for International Travel. Yellow Book 2014. Disponible en <http://www.cdc.gov/travel>
2. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). COMMUNICABLE DISEASE THREATS REPORT (CDTR). Disponible en: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/communicable-disease-threats-report.pdf>
3. Ministerio de Sanidad y Consumo. “La salud también viaja”. Disponible en <http://www.msc.es/profesionales/saludPublica/sanidadExterior/salud/home.htm>
4. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Viajes Internacionales y Salud. 2014. Disponible en: http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/sanidadExterior/docs/viajes_internacionales_y_salud_2014.pdf
5. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. INFORMACIÓN SOBRE EL BROTE DE ENFERMEDAD POR VIRUS ÉBOLA (EVE). Información adicional para profesionales sanitarios. Actualización nº 37: Brotes de Enfermedad por virus Ebola en África (09-04-2015) Disponible en <http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/ebola/infProfesionales.htm>
6. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. CENTRO DE COORDINACIÓN DE ALERTAS Y EMERGENCIAS SANITARIAS (CCAES). Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/home.htm>
7. OMS. Red Mundial de Alerta y Respuesta ante Brotes Epidémicos (GOARN) Disponible en <http://www.who.int/csr/outbreaknetwork/es/>
8. WHO. International Travel and Health, 2014. Disponible en <http://www.who.int/ith/en/>

Enlaces de interés en la consulta de alertas epidemiológicas:

- <http://www.who.int/ith/en/>
- <http://www.who.int/wer>
- <http://wwwnc.cdc.gov/travel/page>
- <http://www.ecdc.europa.eu/en/Pages/home.aspx>
- <http://isid.org/promedmail/subscribe.lasso>
- <http://ecdc.europa.eu/en/press/news/Pages/News.aspx>

ÉBOLA EN ESPAÑA, ACTITUD DE UN PAÍS DESARROLLADO ANTE LA ENFERMEDAD. PROTOCOLO DE ACTUACIÓN ANTE LA SOSPECHA DE CASOS DE ÉBOLA

María José Mellado Peña

Hospital Universitario Infantil La Paz. Madrid

En marzo de 2014 se inicia en África una epidemia sin precedentes de enfermedad por Virus Ébola (EVE), pero no fue hasta Agosto de 2014 cuando la OMS la declaró como una "urgencia de salud pública de interés internacional". La enfermedad ha devastado el oeste de África, afectando especialmente a tres países; Guinea Conakry, Liberia y Sierra Leona, con 24.701 casos y 10.194 fallecidos, incluyendo más de entre 800 personal sanitario, según datos de la OMS de finales de marzo de 2015. Un grupo de personas infectadas y enfermos de países desarrollados que vivían en estas áreas, se repatriaron a sus zonas de origen en Europa y Estados Unidos, registrándose 3 casos secundarios entre el personal sanitario que atendió a estos pacientes con EVE, 2 en Estados Unidos y uno en España, creando entonces la ONU el Comité Especial de Respuesta frente a la emergencia de EVE. La OMS ha emitido periódicamente datos reales de la epidemia en: <http://www.who.int/csr/don/en/> y publicando periódicamente los datos de respuesta de las actuaciones y de los recursos implementados que pueden consultarse en: <http://www.who.int/csr/resources/publications/ebola/response-roadmap/en/>

La enfermedad es una fiebre viral hemorrágica producida por el virus Ébola. El reservorio parecen ser los murciélagos comedores de fruta y su mecanismo de transmisión es el contacto directo con sangre y líquidos biológicos o fluidos orgánicos de pacientes sintomáticos, especialmente en las fases finales de enfermedad. Presenta un índice reproductor, o número de infectados producidos por el caso índice mientras permanece virémico, bajo, comparado por ejemplo con el sarampión. El periodo de incubación es de 2 a 21 días, con media de 8-9 días. La clínica inicial de la EVE en niños difiere de los adultos manifestándose por síntomas iniciales inespecíficos que asocia fiebre constante a astenia, anorexia y tos, y siendo lo más frecuente en el debut presentar náuseas, vómitos, diarrea, y con menor frecuencia irritabilidad, cefalea, dolor abdominal y dolor de garganta y con escasa frecuencia complicaciones hemorrágicas, que definirían idealmente el cuadro clínico de una fiebre hemorrágica. La mortalidad media por EVE oscila entre el 60-70% y aunque se describe que los menores de 14 años están menos afectados por la enfermedad probablemente porque se retiran del entorno de los enfermos y no participan directamente en los rituales funerarios, la mortalidad en niños en esta epidemia ha sido más elevada que la reportada en adultos.

El pronóstico viene determinando principalmente por la **carga infectiva de enfermedad**, medible por la viremia inicial, pero en niños hay además otros factores que pueden determinar el pronóstico y que son característicos de la población infantil; como la mayor tendencia a la deshi-

dratación, a las pérdidas electrolíticas y a la alteración del equilibrio ácido-base, hechos habituales en la EVE por los vómitos y la diarrea. Esta tendencia es más evidente a menor edad, ya que está facilitada por una menor reserva de fluidos corporales comparado con los niños mayores y los adultos; y por ello pérdidas pequeñas de sangre pueden asociar aumento de mortalidad, debido al menor volumen circulante. Una intervención ágil y eficaz con enérgico manejo de las alteraciones hidro-electrolíticas y hemodinámicas es indispensable en la EVE para asegurar la supervivencia. Actualmente además disponemos de un nuevo tratamiento antiviral: Faripiravir, autorizado en mayores de 1 año de vida, que se ha descrito de asociación con una mayor tasa de supervivencia.

En resumen se trata de una fiebre viral hemorrágica grave que cursa de forma atípica en niños y con una importante morbimortalidad, que en gran medida está determinada por el inóculo viral pero también por las peculiaridades del niño y sin duda por el entorno donde se produce y los medios disponibles para tratar la enfermedad. El proceso está además dificultado por las estrictas medidas de aislamiento de contacto que limitan al máximo las actuaciones habituales en pacientes críticos para su evaluación y manejo habitual.

Uno de los objetivos fundamentales ante la sospecha de EVE, además del tratamiento agresivo, es el inmediato aislamiento de los enfermos de la comunidad, para prevenir la transmisión por contacto entre personas e instaurar estrictas medidas de seguridad, del personal sanitario especialmente expuesto a las secreciones del paciente y que tiene un elevado riesgo de contagio; pero estas medidas inevitablemente llevan asociadas una restricción de las actuaciones en el cuidado del enfermo. Incluso inicialmente se recomendaba no realizar procedimientos invasivos, como extracciones o accesos intravenosos limitándose a realizar solo la PCR para virus ébola. Posteriormente se comienza a publicar que actuaciones terapéuticas precoces mejoraban el pronóstico y se remodelan en este sentido los protocolos. Finalmente el sistema de inactivación de las muestras de los pacientes, ha contribuido a modificar una actitud más proactiva y se ha modificado las guías de actuación, pudiendo realizar intervenciones adecuadas más activas y precoces en las alteraciones metabólicas y mejorando la supervivencia. Un logro muy importante ha estado representado sin duda por la implantación de los modernos equipos de protección individual (EPIs) y su perfeccionamiento progresivo.

La AEP a requerimiento del Ministerio de Sanidad, convoca a sus Sociedades de especialidad más implicadas (**SEIP, SEUP, SECIP, AEPap y SEPEAP**), instándolas a realizar un documento de consenso sobre las guías de actuación frente a la sospecha de EVE en niños en nuestro medio:

DOCUMENTO TÉCNICO SOBRE ENFERMEDAD POR VIRUS ÉBOLA (EVE) EN NIÑOS, que se publica en la página web de la AEP: <http://www.aeped.es>, en octubre de 2014. El objetivo de este documento fue informar sobre la EVE en la población pediátrica y de las medidas de protec-

ción que los pediatras deben de llevar a cabo durante el abordaje de niños infectados o enfermos o con riesgo de infección o en periodo de observación. Los aspectos prioritarios que incluye este documento son: 1) Abordaje de la enfermedad por virus ébola en niños desde el aspecto infeccioso. 2) Atención al niño con sospecha de EVE en la Urgencia Pediátrica. 3) Atención al niño con sospecha de EVE en Cuidados Intensivos Pediátricos. 4) Manejo de los niños sospechosos de caso de EVE por el Pediatra de Atención Primaria y manejo de los casos contactos que están en observación en domicilio y 5) Actuación dirigida en caso en investigación de EVE en Pediatría extrahospitalaria de Atención Primaria.

El documento se publicó en un momento de alarma social, cuando el brote de EVE en África había traspasado a nuestro entorno, pretendiendo dilucidar los riesgos reales y como enfrentarse a ellos y adquirir el suficiente conocimiento para tranquilizar a las familias desde la razón y la información asequible para estas, intentando recoger la mejor documentación y hacer unas recomendaciones de prevención para la población y los profesionales en el abordaje de la infección en los niños; ajustadas al momento epidemiológico y considerando la EVE como una amenaza abierta para nuestro medio. El documento se elaboró en base a los datos científicos referidos en un medio demográfico, social, cultural y sanitario muy distinto al nuestro y considerando que había afectado a niños en condiciones muy distintas a las de nuestra población de menores, por lo que en la actualidad ya hay cambios sustanciales en la actuación ante la sospecha de EVE en un niños en una Sociedad desarrollada.

El Ministerio de Sanidad ante la situación de epidemia, designa referentes a varios hospitales españoles en localizaciones geográficas estratégicas (Madrid, Barcelona, Málaga, Valencia...) para atender los casos de EVE. En Madrid existía ya un Centro de referencia nacional, el hospital Carlos III, con experiencia en atender **Alertas Infecciosas Internacionales** que se habían declarado previamente en adultos y niños y con personal entrenado en las medidas de aislamiento respiratorio y de contacto y el los equipos EPI (SARS, Gripe Aviar, Gripe A, Rabia, Mersco, Coronavirus, Chicungunya, Dengue...). Este centro se integró definitivamente en el H. La Paz en 2013. La actuación en el **Hospital La Paz-Carlos III de Madrid** se ha planteado, ante la epidemia de EVE en 2014, desarrollando con un método de trabajo coordinado entre las Unidades de E. Infecciosas-Tropicales, Urgencias, C. Intensivos y las de Medicina Preventiva, Riesgos Laborales y la Dirección-Gerencia, elaborando protocolos unificados que se han ido modificando y, aplicando el caso de los adultos, directamente en pacientes que ha habido afectados con EVE.

Para los casos pediátricos se ha construido un área de aislamiento específica en la Urgencia del Hospital Infantil La Paz, para utilizar en los menores que pudiesen acudir directamente al HILP con sospecha EVE y para uso en otras situaciones que lo requieran. Sin embargo la estructura adecuada para la hospitalización pediátrica de referencia de EVE se ha establecido definitivamente

en el área de aislamiento estricto del HCIII, para donde se han planteado protocolos dinámicos de actuación en los casos de EVE en **niños, neonatos, gestantes y adultos**; que incluyen además las medidas de protección de los sanitarios. Se dispone de una planta con ascensor exclusivo desde el exterior, con seis habitaciones de aislamiento estricto con doble exclusiva de entrada y salida provistas de sistemas de vigilancia por cámaras y visión directa por acristalamiento para apoyo en la puesta y sobretodo en la retirada, momento de máximo riesgo para el contagio, de los equipos EPIs. El equipo de profesionales personal está entrenado y recibe continuamente reentrenamiento.

El caso de los niños reviste especial singularidad por el riesgo que conlleva a los padres acompañantes, y que ha motivado diferentes propuestas tanto en el manejo del menor (inmovilización, sedación, sistema de cama con burbuja...) como en el uso de equipos EPIs por los acompañantes cada vez más sofisticados. Se destaca la inclusión de personal de enfermería y auxiliares con formación en hospitalización y UCIP específica, para poblaciones de lactantes y niños, así como un equipo de Pediatras Infectólogos habituados a las Alertas Infecciosas Internacionales y de Intensivistas pediátricos para el manejo de las situaciones críticas de los niños. Se incluye así mismo un equipo de perinatología con quirófano adecuado, obstetras, neonatólogos y personal cualificado de UCI-neonatal. El personal de limpieza, celadores, técnicos, seguridad etc. está integrado en el equipo y reciben la misma formación. Un aspecto prioritario es la adaptación continua de los protocolos y la formación del personal sanitario encargado de la atención a casos en investigación de EVE y la actualización en la información del resto del personal del centro, manteniendo como ya existía en el HCIII una cultura de trabajo multidisciplinar experto en Alertas Sanitarias Infecciosas como parte de la atención especializada del hospital.

PROTOCOLO DE ACTUACIÓN EN CASO DE SOSPECHA DE EVE EN NUESTRO MEDIO

El mejor protocolo para la EVE es aquel, que respetando la normativa de aislamiento y protección vigente en ese momento del Ministerio de Sanidad y Política Social, que está accesible en la página <https://saluda.salud.madrid.org/atencionprimaria/Paginas/informacionalertasaludpublica.aspx>, está ya implantado y entrenado por un equipo pluridisciplinar experto de profesionales adiestrados en EVE. Abierto a novedades y cambios en la mejora de las actuaciones para el paciente y protección de los profesionales. En el HUILP se trabaja continuamente adaptando un borrador base - *Guía de actuación en Niños, Recién nacidos y Gestantes, con sospecha, caso confirmado o contactos de EVE del HUILP-HCIII*, que inicialmente contemplaba la "tienda-burbuja" tipo Trexler, para mejor manejo de los niños pero que como últimos cambios posiblemente incorporará los EPIs ventilados para todos los profesionales que atiendan a los niños.

En este documento se detalla la importancia de las actuaciones concretas y definidas en cada situación y de, aprender y aplicar los conceptos clave. La guía abarca:

- **Información** básica sobre la EVE.
- **Definición de Caso de EVE:** cumpliendo criterio epidemiológico +clínico + laboratorio.
- **Clasificación** correcta: “Caso en investigación” “Caso confirmado” “Caso descartado”.
- Sistema de trabajo ante caso “niño” sospechoso en la **Urgencia Pediátrica** del HUILP-HCIII.
- **Nuevos espacios** de trabajo en la Urgencia Pediátrica-HUILP relacionados con asistencia a EVE.
- Secuencia de trabajo en la **Urgencia Pediátrica** ante sospecha de EVE.
- **Manejo del paciente** según resultado de las pruebas.
- Definición de los “**niños contactos**” de EVE.
- **Vigilancia del niño “contacto”** con EVE.
- **Guías generales de la hospitalización en H. Carlos III** de adolescentes, niños y lactantes “caso en investigación de EVE”.
- Recomendaciones para el **manejo en planta de hospitalización del H Carlos III** del adolescente, niño y lactante con EVE.
- Recomendaciones para el **manejo en H Carlos III:** adolescente, niño y lactante **crítico** con EVE.
- Protocolo de actuación frente a la enfermedad por EVE en el **Recién nacido**.
- Protocolo de actuación frente a la enfermedad por EVE en **Urgencias Obstétricas**.

En este mundo globalizado, las **Alertas Internacionales deben formar parte de la cultura de los pediatras** y por tanto deben considerarse en su **formación** y procurar además disponer de la tecnología para afrontarlas en los Centros de atención a los niños.

Las Alertas Internacionales en Enfermedades Infecciosas que afectan a menores, aunque prioritariamente son competencia de los **Infectólogos Pediátricos** en estrecha relación con Servicios de **Salud Pública**; equipos multidisciplinares y especialistas pediátricos en Urgencias, UCIP, Atención Primaria u otras especialidades que estén implicadas, deberían participar en el conocimiento y los aspectos que les competen, para abordar con seguridad, la eventuales situaciones de riesgo y asegurar una actuación preventiva, diagnóstica, terapéutica y de control de la epidemia ágiles y eficaces en esta población.

La alerta internacional de EVE, ha servido en nuestro país y en el caso de los niños, para organizar Unidades y equipos multidisciplinares-polivalentes, rentabilizando

recursos, y evidenciando la necesidad de formar a todo el personal con entrenamiento especializado y desarrollo de protocolos de actuación dinámicos; así como estar abiertos a cualquier planteamiento de salud que fuese necesario.

BIBLIOGRAFÍA

1. OMS/WHO. Global alert and response. Ebola virus disease. Situation reports [acceso 12 Abril 2015]. Disponible en: <http://www.who.int/csr/disease/ebola/situation-reports/en/>
2. WHO Ebola Response Team. West African Ebola epidemic after one year—Slowing but not yet under control. *N Engl J Med.* 2015;372:584---7, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc1414992>.
3. Comité Especial para el Seguimiento de la Enfermedad por el Virus Ébola. Seguimiento de contactos: Disponible en: https://ebolainfo.files.wordpress.com/2014/10/trazabilidad_ebola1.pdf
4. Informe técnico de consenso de sociedades científicas sobre la enfermedad por virus ébola en niños; SEIP, SEUP, SECIP, AEPap, SEPEAP y AEP. Noviembre de 2014. Disponible en <http://www.aeped.es>
5. American Academic of Pediatrics: AAP: Ebola. Disponible en: <http://www.aap.org/en-us/advocacy-and-policy/aap-health-initiatives/Children-and-Disasters/Pages/Ebola.aspx>
6. V. Fumadó y A. Trilla. Enfermedad por virus Ébola: un año después. *An Pediatr (Barc).* 2015;82(3):125-128.
7. McElroy AK, Erickson R.R, Flietstra TD, Rollin PE, Nichol ST, Towner JS, and Spiropoulou CF. Biomarker Correlates of Survival in Pediatric Patients with Ebola Virus Disease. *Emerging Infectious Diseases.* 2014; 20: 1683-1690. Disponible: http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/20/10/14-0430_article.
8. Gynecologists should know about Ebola. A perspective from the Centers for Disease Control and Prevention. *Obstet Gynecol.* 2014; 124: 1005-10.
9. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. Protocolo de actuación frente a casos sospechosos de enfermedad por virus Ébola (EVE). 13 de octubre de 2014. Disponible en: https://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/ebola/docs/13102014ProtocoloDeActuacionEVE_CISNS.pdf
10. Servicio Madrileño de Salud de la CAM. SERMAS. Guía para el manejo del paciente sospechoso de enfermedad por virus Ébola (EVE) en Atención Primaria (AP) Comunidad de Madrid. Disponible en: <http://infoebola.gob.es/>

ÉBOLA EN ÁFRICA: MOVILIZACIÓN Y REPERCUSIÓN EN COOPERACIÓN INTERNACIONAL

Luis Manuel Prieto Tato

Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Getafe. Madrid

La epidemia de enfermedad de virus Ébola (EVE), que ha afectado a más de 25.000 personas y ha causado más de 10.000 fallecimientos en África Occidental, todavía no se ha erradicado, después de más de un año desde su reconocimiento. En abril de 2014, cuando la epidemia saltó desde varias regiones rurales de Guinea a la capital, Conakry, la Organización No Gubernamental (ONG) *Médicos Sin Fronteras* (MSF) alertaba ya de la situación calificándola como de una epidemia de EVE sin precedentes.

Es probable que la primera víctima de esta epidemia sea un niño de 2 años, procedente del pequeño pueblo guineano de Meliandou, quien en diciembre de 2013 enfermó y falleció pocos días después, tal vez tras tener previamente un contacto con un murciélago. A continuación fallecen la hermana, la madre, la abuela y otros familiares de este niño con síntomas parecidos. Los estudios epidemiológicos basados en la revisión de las historias clínicas y en la entrevista a los supervivientes de este brote inicial han permitido conocer la expansión de la infección a partir de los contactos que cuidaron a los pacientes. Desde los primeros escalones de la cadena de transmisión aparecen casos en el personal sanitario que tiene contacto con estos pacientes. La enfermedad se transmite rápidamente a las regiones próximas (Macenta, Kissidougou, Nzerekore, Gueckedou). Sin embargo, de forma errónea, se interpreta que estos pacientes padecían cólera. Guinea padecía un brote de cólera desde el año 2012 que ya había producido más de 2000 víctimas.

No es hasta marzo de 2014 cuando en una investigación promovida por el Ministerio de Salud de Guinea, en la que participó MSF, se reconoció a *Zaire ebolavirus* como el causante de esta enfermedad, tras la identificación del organismo en laboratorios de bioseguridad nivel 4 en Francia y Alemania. La Organización Mundial de la Salud (OMS) anunciaba el brote por primera vez en su página web el 23 de marzo de 2014, con 49 casos y 29 fallecimientos atribuidos a EVE.

En el mes de mayo de 2014, la epidemia procedente de Guinea llegó a los distritos vecinos de Kenema y Kailahun en Sierra Leona, y en junio se registraron nuevos casos en el distrito de Lofa, en Liberia. A partir de julio, se registró un importante aumento en el número de casos en los focos de la epidemia en los tres países, pero también, se registraron nuevos casos en sitios alejados del epicentro, incluyendo las capitales de Conakry, Freetown y Monrovia.

Antes de la actual epidemia en el África Occidental, los brotes de EVE en África se habían limitado, tanto en tamaño como en extensión geográfica, afectando típicamente a unos pocos cientos de personas, en su mayoría en zonas boscosas remotas. Durante los meses de

octubre del año 2000 a enero de 2001, los distritos de Gulu, Masindi, y Mbarara en Uganda sufrieron una gran epidemia de EVE que generó 425 casos. La epidemia fue controlada tras la aplicación rigurosa de las intervenciones para reducir al mínimo la transmisión, a pesar de las limitaciones para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad.

Aunque la actual epidemia de EVE en África Occidental no tiene precedentes, tanto el curso clínico de la infección como la transmisibilidad del virus son similares a los descritos en anteriores brotes de EVE. Según declaraciones del Equipo de Respuesta de EVE de la OMS, a los nueve meses de inicio de la epidemia, las razones por las que la ésta era excepcionalmente tan grande no eran fundamentalmente debidas a las características biológicas del virus, sino a características de las poblaciones afectadas y a que los esfuerzos de control habían sido insuficientes para detener la propagación de la infección.

En los estudios epidemiológicos llevados a cabo en los primeros meses de la epidemia se observa que las cadenas de transmisión no son fácilmente identificables, lo que manifiesta la rápida expansión de la enfermedad. Los modelos de la transmisión de la enfermedad reconocen tres rutas de transmisión: transmisión en los hogares y en la comunidad (cuando las personas infectadas están en casa), la transmisión en los hospitales, y la transmisión durante los funerales.

Esta rápida expansión probablemente estuvo facilitada por el hecho de que el foco de la epidemia sea un territorio fronterizo entre los tres países afectos, que se caracteriza por un alto grado de movimiento de la población a través de las fronteras. Según la información publicada por la OMS, la movilidad de la población en estos países es siete veces mayor que en otras partes del mundo. Hay que añadir, que África Occidental no había sufrido brotes de EVE hasta la actualidad, por lo que estaba escasamente preparada para el reconocimiento de la enfermedad y para una respuesta adecuada.

Según declaraciones de Margaret Chan, Directora General de la OMS, la respuesta a la pregunta de por qué el brote de EVE en África Occidental es tan grande, tan grave y tan difícil de contener puede ser contestada con una sola palabra: *la pobreza*.

Los sistemas de salud de estos tres países no estaban preparados para afrontar los retos de esta epidemia. Los tres países habían salido recientemente de conflictos civiles o de procesos de inestabilidad política que dieron lugar a crisis económicas y al deterioro de las condiciones sociales. El restablecimiento reciente de la paz en el contexto de los gobiernos elegidos democráticamente, había puesto en marcha la recuperación económica que había sido acompañada por la mejora de los indicadores sociales. Sin embargo Guinea, Liberia y Sierra Leona aún presentan elevados índices de pobreza, altas tasas de mortalidad materna e infantil, debilidad de las infraestructuras y de los servicios públicos.

Por otro lado, nunca antes el virus del Ébola había afectado a tantos profesionales sanitarios. En brotes de EVE previos, la enfermedad habitualmente se hacía visible cuando se amplificaba en los centros de atención de la salud y el personal sanitario enfermaba. Sin embargo, una vez que se identificaba el virus Ébola y se implementaban las medidas de protección adecuadas, los casos entre el personal sanitario se reducían drásticamente. En el brote actual, después de un año de epidemia, más de 800 sanitarios han enfermado por EVE, con aproximadamente 500 fallecimientos. Antes de la epidemia, los tres países tenían una proporción aproximada de uno a dos médicos por casi 100.000 habitantes. Un dato a destacar es que a finales de 2014 la OMS recogía que las tasas de infección entre los sanitarios se recrudecían.

El miedo y el estigma asociados a una enfermedad desconocida y de alta letalidad han sido barreras importantes para el control de la epidemia. La interrupción de la transmisión de la epidemia se basa en la detección activa de los casos y la identificación de los contactos, lo cual se ve limitado en las comunidades, donde las familias esconden a sus parientes enfermos, y donde los supervivientes a la enfermedad pueden sufrir problemas de aceptación tras su recuperación. Para conseguir un control completo en el contexto actual de epidemia, la opinión y participación activa de las comunidades en la respuesta ante la epidemia ha sido reconocida como de gran importancia por la OMS.

El actual brote de Enfermedad por el virus Ébola es una emergencia de Salud Pública internacional. La OMS declaró la situación como una *Urgencia de Salud Pública de Interés Internacional* en agosto de 2014. La Misión de la ONU para la Respuesta a la Emergencia de Ébola (UNMEER) se crea en septiembre de 2014. La estrategia de la respuesta se compone de cinco objetivos (estrategia STEPP: detener el brote, tratar a los pacientes, garantizar los servicios esenciales, preservar la estabilidad y prevenir los brotes en los países que actualmente no están infectados). La magnitud de la amenaza hace que un número creciente de actores internacionales se integren en la coalición de Respuesta Global Ébola (GERC). Esta coalición contribuirá a que durante 2014 y 2015 se lleven a cabo las acciones que integran la estrategia STEPP y que permitirán finalmente controlar la epidemia. La coalición incluye a representantes de los países más afectados, a donantes bilaterales y multilaterales, ONGs, agencias y fundaciones de la ONU. Aunque estemos considerando esta participación global, las consecuencias de la epidemia no hubiesen sido las mismas ni a nivel local ni internacional sin la participación de las ONGs. Sólo MSF atendió a más de 8000 pacientes en centros de tratamiento de Ébola en 2014.

Los fondos necesarios para poder hacer frente a esta estrategia han sido recogidos en los planes de necesidades y requerimientos de GERC de 2014 y 2015. Hasta el momento actual, y para hacer frente a los retos hasta junio de 2015, 3000 millones de dólares han sido presupuestados, de los cuales aproximadamente dos terceras partes han sido ya donados.

Actualmente la repuesta a la epidemia de EVE en Guinea, Liberia y Sierra Leona ha pasado a una segunda fase, en la que el objetivo ya no es sólo reducir la transmisión, sino eliminarla y finalizar la epidemia. Sin embargo, las consecuencias económicas y sociales de la epidemia de EVE en estos países son ya devastadoras, según recoge el Programa de Naciones Unidas para el Desarrollo. Durante 2014 y los primeros meses de 2015, Liberia, Guinea y Sierra Leona han centrado todos sus recursos en la respuesta frente al Ébola, a expensas de otros programas de salud. Además, la pérdida de una gran proporción de sanitarios y la reticencia de la población a acceder a la atención sanitaria por el miedo al Ébola, conlleva que los tres países están ahora en alto riesgo de padecer otras enfermedades, a las que previamente sus programas de salud se dirigían. Estos países se enfrentan al reto de tener que recuperar sus sistemas de salud, para volver a establecer programas de vacunación y de control de enfermedades que permitan evitar aumentos en la incidencia del sarampión y de la malaria y en la prevalencia de la tuberculosis o el VIH, entre otras enfermedades.

BIBLIOGRAFÍA

1. OMS/WHO. Global alert and response. Ebola virus disease. Situation reports. [acceso 12 Abril 2015]. Disponible en: <http://www.who.int/csr/disease/ebola/situation-reports/en/>
2. Marí Saéz A, Weiss S, Nowak K, Lapeyre V, Zimmermann F *et al.* Investigating the zoonotic origin of the West African Ebola epidemic. *EMBO Mol Med.* 2014;7:17-23.
3. Baize S, Pannetier D, Oestereich L, Rieger T, Koivogui L *et al.* Emergence of Zaire Ebola Virus Disease in Guinea. *N Engl J Med.* 2014;371:1418-25.
4. WHO Ebola Response Team. Ebola virus disease in West Africa — the first 9 months of the epidemic and forward projections. *N Engl J Med* 2014;371:1481-95.
5. WHO Ebola Response Team. West African Ebola epidemic after one year. Slowing but not yet under control. *N Engl J Med.* 2015;372:584-7.
6. Fumadó V, Trilla A. Enfermedad por virus Ébola: un año después. *An Pediatr (Barc).* 2015;82:125-128.
7. UN. Ebola virus disease outbreak. Overview of needs and requirements. [acceso 12 Abril 2015]. Disponible en: <http://ebolaresponse.un.org/publications>
8. Medecins Sans Frontieres. Pushed to the Limit and Beyond. A year into the largest ever Ebola outbreak. [acceso 12 Abril 2015]. Disponible en: <https://www.doctorswithoutborders.org/sites/usa/files/msf143061.pdf>
9. Kutalek R, Wang S, Fallah M, Wesseh CS, Gilbert J. Ebola interventions: listen to communities. *Lancet Glob Health.* 2015;3:e131.
10. Edelstein M, Angelides P, Heymann D. Ebola: the challenging road to recovery. *Lancet.* 2015;9: S0140-6736:60203-3.

MESA REDONDA - SESIÓN MIR

SÁBADO 13 DE JUNIO - 14:00-15:30 H - SALA AUDITORIO

CUIDADOS PALIATIVOS PEDIÁTRICOS: PRESENTE Y FUTURO

Moderador: Luis Alberto Vázquez López. *Madrid*

CUIDADOS PALIATIVOS PEDIÁTRICOS EN ESPAÑA: SITUACIÓN ACTUAL Y RETOS DE FUTURO

Ricardo Martino Alba

Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid

ANTECEDENTES

En el año 2007 el Comité del Parlamento Europeo sobre Medio Ambiente, Salud Pública y Seguridad Alimentaria encargó al Departamento de Política Científica y Económica que dirigiera un estudio externo sobre los cuidados paliativos en Europa. Los resultados se plasmaron en un documento en el que se analiza la situación de los cuidados paliativos haciendo referencia explícita a los cuidados paliativos pediátricos. En el documento se destaca que *“Los cuidados en el hogar es lo que la mayoría de las familias quieren y debería ser el modelo para todos aquellos que prestan cuidados paliativos pediátricos.”* Sin embargo el Parlamento Europeo reconoce que *“proporcionar soluciones efectivas para las necesidades de los cuidados paliativos a los niños no es una tarea fácil...es esencial la organización de redes específicas donde trabajen equipos interdisciplinarios pediátricos expertos en estrecha colaboración con otras redes locales de atención primaria y hospitales”*.

La atención paliativa a los pacientes que lo requieren es un derecho reconocido por organismos internacionales y una prestación sanitaria claramente descrita en la legislación española.

La Estrategia en Cuidados Paliativos del Sistema Nacional de Salud 2007-2010, está dirigida a los pacientes con cáncer y enfermedades crónicas evolutivas de cualquier edad que se encuentren en situación avanzada/terminal. El ANEXO I en su punto 3 define a los pacientes en edad pediátrica y las peculiaridades de su atención.

Teniendo en consideración las aportaciones de la evaluación y la revisión de nuevas evidencias, el Comité de Seguimiento y Evaluación consensuó los objetivos de la Estrategia en Cuidados Paliativos del Sistema Nacional de Salud 2010-2014.

La estrategia, entre sus puntos críticos destaca que los recursos en relación con los pacientes pediátricos son prácticamente inexistentes.

El 5 abril de 2013 el Consejo de Ministros aprobó el Segundo Plan Estratégico de Atención de Infancia y Adolescencia (II PENIA) El objetivo 7º Salud Integral, consiste en “Promover acciones para alcanzar el máximo desarrollo de los derechos a la salud pública de niños y adolescentes, desde la promoción de la salud hasta la rehabilitación, dando prioridad a las poblaciones más vulnerables”. En el apartado 7.9.5 de los objetivos a cumplir en el periodo 2013-16 se propone de forma explícita: “Proporcionar a la población infantil y adolescente con enfermedad en fase avanzada terminal y a sus familiares, una valoración y atención integral adaptada en cada momento a su situación, en cualquier nivel asistencial y a lo largo de todo su proceso evolutivo.”

ESPECIFICIDAD DE LOS CUIDADOS PALIATIVOS PEDIÁTRICOS

Los cuidados paliativos pediátricos son: “Cuidados activos totales del cuerpo, la mente y el espíritu del niño incluyendo también el apoyo a la familia. Comienzan cuando se diagnostica una enfermedad amenazante para la vida y continúan independientemente de si el niño recibe o no tratamiento de la propia enfermedad”.

Los aspectos principales que distinguen la atención en cuidados paliativos pediátricos son los siguientes:

1. Amplia variedad de enfermedades: (neurológicas, metabólicas, cromosómicas, cardiológicas, respiratorias e infecciosas, oncológicas, complicaciones por prematuridad, trauma) y la duración impredecible de la enfermedad. Muchas patologías pertenecen al grupo de las denominadas raras y de carácter familiar; algunas sin diagnóstico.

La Association For Children’s Palliative Care (ACT) describe cuatro grupos principales de pacientes:

Grupo 1 - Situaciones que amenazan la vida, para las cuales el tratamiento curativo puede ser viable, pero también puede fracasar (por ejemplo, cáncer, infecciones, fallo orgánico cardíaco, hepático o renal).

Grupo 2 - Enfermedades que requieren largos periodos de tratamiento intensivo dirigido a mantener la vida, pero donde todavía es posible la muerte prematura (por ejemplo, fibrosis quística, VIH/SIDA, anomalías cardiovasculares, enfermedad de Duchenne).

Grupo 3 - Enfermedades progresivas sin opciones curativas, donde el tratamiento es paliativo desde el diagnóstico (por ejemplo, trastornos neuromusculares o neurodegenerativos, trastornos metabólicos progresivos, anomalías cromosómicas, cáncer metastásico avanzado ya al diagnóstico).

Grupo 4 - Situaciones irreversibles, no progresivas con grave discapacidad que conllevan una extrema vulnerabilidad de padecer complicaciones de la salud (por ejemplo, parálisis cerebral grave, trastornos genéticos, malformaciones congénitas, recién nacidos de muy bajo peso, lesiones cerebrales o de la médula espinal).

2. La variabilidad en la edad de los pacientes, puesto que la atención comienza ya en la fase prenatal con el diagnóstico de enfermedades limitantes o de pronóstico letal, continúa en el periodo neonatal y se prolonga hasta adultos jóvenes, que por sus características clínicas (diagnóstico en la infancia, trayectoria clínica, e incluso peso o tamaño) requieren un enfoque pediátrico en su atención.
3. Reducido número: comparado con los adultos, el número de casos pediátricos que requieren cuidados paliativos es mucho menor.
4. Disponibilidad limitada de fármacos específicos para los niños: casi todos los tratamientos farmacológicos disponibles están desarrollados, formulados y autorizados para su uso en adultos y raramente están disponibles en forma de suspensión (especialmente los tratamientos para el dolor con opioides de liberación prolongada) que sean fáciles de administrar a los niños pequeños.
5. Factores de desarrollo: los niños están en continuo desarrollo físico, emocional y cognitivo. Esto afecta cada aspecto de sus cuidados, desde la dosis de la medicación, a los métodos de comunicación, educación y apoyo.
6. Papel de la familia: El niño y la familia constituyen la unidad de atención. Los padres están profundamente involucrados como cuidadores y responsables en la toma de decisiones.
7. Un área de conocimiento relativamente nueva que, en Pediatría, se ha hecho más patente por los avances tecnológicos que permiten prolongar la supervivencia de un mayor número de niños con patologías complejas que hasta hace poco los habrían conducido a un rápido deterioro y a la muerte.
8. Implicación emocional: cuando un niño está muriendo, puede resultar extremadamente difícil para los miembros de la familia y cuidadores aceptar el fracaso del tratamiento, la irreversibilidad de la enfermedad y la muerte.
9. Aflicción y duelo: después de la muerte de un niño, es más probable que el duelo sea grave, prolongado y, a menudo, complicado.

10. Cuestiones legales y éticas: los referentes legales son los padres o tutores del niño. A menudo no se respetan los derechos legales del niño, sus deseos y su participación a la hora de elegir.

11. Impacto social: es difícil para el niño y la familia mantener su papel en la sociedad a lo largo de la enfermedad (colegio, trabajo, ingresos).

Como reconoce la Academia Americana de Pediatría (AAP), el diagnóstico de una enfermedad incurable o una situación clínica irreversible hace al paciente tributario de un abordaje paliativo. En cada momento de su evolución puede requerir recursos asistenciales diferentes.

Es importante reconocer el **punto de inflexión** por el que un paciente pediátrico precisa atención específica por un equipo de cuidados paliativos ya que, desde ese momento ha de cambiar todo el planteamiento de diagnóstico, monitorización, tratamiento y cuidados del paciente.

Si no se reconoce que el paciente ha iniciado la fase final de su enfermedad se puede llegar al fallecimiento aplicando sistemas de monitorización, rutinas de diagnóstico u opciones terapéuticas que no sirven al bienestar del paciente, ni a humanizar su muerte. Si los pediatras se plantean agotar todos los recursos curativos antes de emplear los cuidados paliativos, éstos se iniciarán demasiado tarde. Los cuidados paliativos y los tratamientos curativos no deben ser mutuamente excluyentes.

En los pacientes con enfermedad aguda puede ser más fácil reconocer un **punto de inflexión** en la evolución de la enfermedad que determine un cambio en los objetivos terapéuticos, pero el niño afectado de una enfermedad o una situación clínica de pronóstico fatal debe beneficiarse de la coexistencia de ambas mentalidades desde el mismo momento del diagnóstico.

ANÁLISIS DE SITUACIÓN ¿QUÉ HAY EN ESPAÑA?

En el año 1991 se puso en marcha la primera unidad de cuidados paliativos pediátricos en el Hospital Sant Joan de Deu, en Barcelona. En 1997 se crea una en el Hospital materno Infantil de Las Palmas; en 2008 la del Hospital Niño Jesús de Madrid y en 2013 otra en Son Espasses (Mallorca). Además algunas unidades de Oncología Pediátrica prestan atención paliativa a sus pacientes y otras de Hospitalización domiciliaria intentan hacer lo mismo:

En el momento actual los recursos específicos pediátricos son:

Andalucía

Únicamente en la provincia de Málaga, se encuentra la Unidad de Atención Domiciliaria del Hospital Carlos Haya de Málaga (*Recurso Pediátrico Específico*)*, que atiende a pacientes oncológicos y no oncológicos.

Baleares

Cuenta con la Unidad de Cuidados Paliativos Pediátricos del Hospital Son Espases, constituida por una pediatra, una enfermera y una psicóloga a tiempo parcial. Con sede física en dicho hospital, realiza atención domiciliaria, y atiende a la población pediátrica tanto oncológica como no oncológica.

Canarias

En el Complejo Hospitalario Universitario Materno Infantil de Gran Canaria se dispone de una Unidad del Dolor y Cuidados Paliativos Pediátricos compuesta por 2 anestesistas y 1 enfermera, que asume la atención de los pacientes pediátricos oncológicos y no oncológicos de la población de referencia (provincia de Las Palmas).

Cataluña

El hospital de Sant Joan de Deu y el hospital de Vall d'Hebrón, los dos en Barcelona, concentran la atención específica pediátrica paliativa. Los profesionales de los equipos paliativos pediátricos trabajan en turno diurno. En el hospital Vall d'Hebrón disponen de soporte telefónico o presencial dentro del centro de un oncohematólogo infantil las 24h/365 días. En el hospital Sant Joan de Deu, el equipo de cuidados paliativos (médico y enfermera) garantiza también la atención 24h/365 días, tanto en domicilio como en el hospital.

Comunidad Valenciana

La Unidad de Oncohematología Pediátrica del Hospital La Fe de Valencia hace atención domiciliaria y presta cuidados paliativos a sus pacientes tanto de forma directa como en coordinación con los hospitales comarcales y la red asistencial de Atención Primaria.

La Unidad de Hospital a Domicilio (UHD) pediátrica del Hospital General de Alicante atiende y ofrece paliativos en domicilio a una gran variedad de pacientes.

Madrid

La Comunidad Autónoma de Madrid cuenta con la Unidad de Cuidados Paliativos Pediátricos cuya sede está en el Hospital Niño Jesús de Madrid. El equipo está compuesto por tres médicos, cinco enfermeras, una psicóloga, una trabajadora social y una administrativa.

Atiende a todos los niños subsidiarios de Cuidados Paliativos tanto de forma ambulatoria (consulta externa) como en régimen de hospitalización domiciliaria.

Además actúa como equipo de soporte (interconsultor) tanto en Atención Primaria como en Especializada. Presta atención programada y continuada tanto telefónica como presencial 24 horas al día 365 días al año

Murcia

Hasta el mes de febrero contaba con un Servicio de Hospitalización Domiciliaria Pediátrica en el Hospital Virgen de la Arrixaca compuesto por dos pediatras, dos enfer-

meros, una enfermera de atención al duelo y con la colaboración de una psicóloga y una trabajadora social de la asociación AFACNUR.

País Vasco

En el Hospital de Cruces, se ofrece desde hace tres años un Servicio de Hospitalización a Domicilio Pediátrico, dirigido a facilitar la atención a casos clínicos complejos evitando su ingreso en plantas, y que atiende a pacientes con enfermedades oncológicas y no oncológicas. Desde aquí se presta la atención a pacientes de cuidados paliativos.

¿QUÉ DEBERÍA HABER EN ESPAÑA?

En junio de 2014, el Consejo Interterritorial de Sanidad, compuesto por todos los Consejeros de Sanidad de las Comunidades Autónomas firmó un documento llamado *“Cuidados Paliativos Pediátricos en el Sistema Nacional de Salud: Criterios de Atención”*, elaborado por un grupo de expertos y representantes de las distintas administraciones sanitarias (Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad y Consejerías de Sanidad de las Comunidades Autónomas).

En él se definen los aspectos principales que distinguen la atención en cuidados paliativos pediátricos, se analiza la situación de la atención paliativa pediátrica en España y se establecen una serie de criterios de atención en cinco áreas en consonancia con la estrategia de Cuidados Paliativos del SNS para impulsar, promover y facilitar la atención paliativa pediátrica en todo el territorio español.

Este debe ser el documento marco para cualquier acción e iniciativa que se emprenda en el ámbito de los cuidados paliativos pediátricos. Al haber sido firmado por todas las autonomías se adquiere un compromiso moral y político por desarrollar esta área de atención en cada Autonomía.

En España cada año mueren alrededor de 3.500 menores de 20 años. Se estima que unos 1500 niños mueren por enfermedades que limitan la vida (40% de cáncer y 60% de otras enfermedades) 15000 padecen una enfermedad limitante para la vida y unos 7.500 necesitan atención paliativa pediátrica especializada.

Los niños, a menudo, quieren estar en casa; y las familias, generalmente prefieren cuidarlos en casa durante la enfermedad y la muerte. Sin embargo, los recursos comunitarios son, frecuentemente, inadecuados para permitir a las familias cuidar de los niños en el hogar.

En el documento se recogen criterios sobre la atención integral, la autonomía del paciente, la formación, la investigación y aspectos organizativos.

El modelo organizativo ha de responder a una visión integral de la atención del niño y su familia para dar respuesta a los problemas y necesidades específicas que se plantean en esta situación.

Criterios en Atención Integral

1. La unidad de atención es el niño y su familia.
2. El equipo de atención estará formado, al menos, por médico y enfermera, y todo equipo de atención contará con un equipo interdisciplinar pediátrico de referencia, con formación específica, que incluirá un médico especialista en pediatría, enfermería, psicología, trabajo social, experto o consejero espiritual.
3. El equipo realizará una evaluación inicial y continuada.
 - La evaluación comprenderá al menos:
 - i) Valoración del dolor y otros síntomas, la capacidad funcional y el nivel de dependencia, la valoración cognitiva, nivel de conocimiento de la situación, historia psicosocial.
 - ii) Valoración integral de las familias de los pacientes, con especial énfasis en la persona cuidadora principal, con el fin de prevenir la fatiga en el desempeño de su rol, promoviendo el autocuidado y estableciendo la atención que precisen.
 - iii) Valoración de la capacidad para el cuidado y proporcionar apoyo educativo a los familiares y cuidadores.
 - Incluirá un plan terapéutico y de cuidados coordinado con los diferentes profesionales sanitarios de atención primaria y hospitalaria implicados, basado en una valoración integral adaptada a las necesidades físicas, emocionales, sociofamiliares, espirituales y culturales de los pacientes.
 - Las valoraciones continuadas se realizarán de forma periódica en función de la situación clínica y las necesidades del paciente.
4. Las visitas se podrán realizar en domicilio, en el entorno educativo del niño (residencias escolares, colegios de educación especial) o en los centros de servicios sociales (si los niños están en guarda o tutela).
5. El propio paciente, los familiares o los profesionales podrán solicitar la valoración por un equipo de cuidados paliativos pediátricos o la inclusión en un programa, aunque lo recomendable es que esta derivación sea realizada por el equipo de referencia del niño.
6. El contacto con el equipo de cuidados paliativos pediátricos se realizará lo más precozmente posible cuando se diagnostica una enfermedad o se identifica una situación clínica que pueda ser mortal por sí misma o por sus complicaciones potenciales.
7. La atención al proceso de duelo formará parte de la atención integral sin olvidar a sus compañeros de juego, y las personas de su entorno escolar.
8. La entrada de un niño en un programa de cuidados paliativos no implica la desvinculación del equipo especialista tratante de la enfermedad de base continuándose con las pruebas diagnósticas y terapéuticas que se consideren adecuadas.

Modelo Organizativo

Hay que proporcionar a los niños atención paliativa específica distinta a la de los adultos. Para ello se pueden establecer acuerdos, alianzas y circuitos de consulta y derivación, con Unidades Específicas de Cuidados Paliativos Pediátricos cuando no se disponga de ellas.

Las necesidades individuales, que son cambiantes en el tiempo, afectan tanto al tipo como a la cantidad de cuidados requeridos, lo que condiciona a su vez las opciones organizativas y los modelos específicos de atención sanitaria.

El equipo interdisciplinar de Cuidados Paliativos Pediátricos constituye el centro de una red asistencial en la que se combinan y coordinan los recursos sanitarios disponibles en los diferentes ámbitos asistenciales.

1. Las Comunidades Autónomas elaborarán las especificaciones necesarias para que la población pediátrica que lo precise, reciba la atención de Cuidados Paliativos que se contempla en la Cartera de Servicios.
2. Las Comunidades Autónomas, desarrollarán dentro de los Planes Integrales de Cuidados Paliativos en su comunidad, un apartado específico a los Cuidados Paliativos Pediátricos.
3. Las Comunidades Autónomas contarán, al menos, con un equipo interdisciplinar pediátrico de referencia con formación específica que evalúe a los niños que requieren cuidados paliativos y organice su asistencia en el lugar más adecuado.
4. En función de las realidades geográficas, la población, los recursos sanitarios disponibles y el volumen de pacientes se pueden establecer redes con equipos de otras Autonomías limítrofes para prestar la mejor atención al paciente y su familia.
5. La atención domiciliaria de los pacientes pediátricos en cuidados paliativos se realizará por medio de equipos específicos pediátricos o mediante otros recursos de la red asistencial en relación con el equipo pediátrico de referencia.
6. Habrá, al menos, atención telefónica 24 horas al día, los 365 días del año, para pacientes, familias y profesionales.
7. La continuidad asistencial entre los diferentes niveles se potenciará mediante la figura del médico responsable, el gestor de casos, u otros.
8. Si los cuidados paliativos se están prestando en una Unidad de Cuidados Intensivos Pediátrica, facilitar el acompañamiento 24 h. (*Aprobada esta medida por el Consejo Interterritorial de fecha 23 de junio 2013*).
9. Los ingresos hospitalarios se realizarán, en habitaciones individuales para mantener las condiciones de privacidad e intimidad necesarias.
10. Las Comunidades Autónomas desarrollarán programas para facilitar periodos de respiro al cuidador en centros de día, programas de respiro domiciliario o centros de cuidados.

11. Se facilitarán los mecanismos administrativos que permitan la citación y la prestación de cuidados a la familia tras el fallecimiento.
12. Se promoverá la creación y unificación de protocolos de actuación en el territorio/ámbito nacional.

Formación especial para los cuidados paliativos pediátricos

Todos los profesionales que atienden a los pacientes en el final de la vida deben tener una adecuada formación básica o avanzada, en función de su nivel de competencia, en la atención del niño y adolescente.

Los profesionales que atienden a niños en cuidados paliativos deben conocer como debe ser esa atención y prestarla de forma integral (diferentes dimensiones del niño) acompañando a la familia. Para ello deben adquirir conocimientos que les permitan identificar a los pacientes, evaluar sus problemas y necesidades y competencias y habilidades para aliviar, en lo posible, el sufrimiento físico, psicológico, espiritual y social del niño, trabajando de forma interdisciplinar.

Desde hace años hay cursos de formación específicos en cuidados paliativos pediátricos promovidos por distintos equipos de profesionales. El curso interdisciplinar de Mallorca va por su sexta edición y va superando cada año su afluencia. Respecto a la formación avanzada actualmente hay en marcha un título propio en Cuidados Paliativos Pediátricos de 30 créditos y, se va a poner en marcha un Master Universitario Oficial.

En algunas Autonomías y hospitales e han ido realizando en los últimos dos años jornadas de divulgación y sensibilización profesional sobre cuidados paliativos pediátricos. Sin embargo, falta un conocimiento básico generalizado en el ámbito de la pediatría y una sensibilización social al respecto.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Academy of Pediatrics. Committee on Bioethics and Committee on Hospital Care. Palliative Care for Children. *Pediatrics* 2000;106;351. <http://pediatrics.aappublications.org/content/106/2/351.full.html>
2. EAPC steering committee on palliative care in children. IMPaCCT: standards for paediatric palliative care in Europe. *European Journal of Palliative Care* 2007; 14(3):109-114. <http://www.eapcnet.eu/LinkClick.aspx?fileticket=AqhYUfOIFwc%3>
3. EAPC steering committee on palliative care in children. Cuidados paliativos para lactantes, niños y jóvenes: los hechos. Fondazione Maruzza Lfevbre D'Ovidio Onlus. Roma 2009. <http://www.eapcnet.eu/LinkClick.aspx?fileticket=earmpoHy4EY%3d&tabid=286>
4. Kumar SP. Reporting of Pediatric Palliative Care: a systematic review and quantitative analysis of research publications in palliative care journals. *Indian J Palliat Care*, 2011;17(3):202-209.
5. Martino R, Payeras J, Rodríguez S, Rus M. Estado actual de los cuidados paliativos en España. *Med Pal.* 2009;16(5); 298-302.
6. Martino R. Cuidados paliativos pediátricos: teniendo en cuenta al niño, a las familias y a los profesionales. *Evid Pediatr.* 2012;8:1.
7. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Estrategia en Cuidados Paliativos del Sistema Nacional de Salud. Actualización 2010-2014. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. 2011.
8. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. II Plan Estratégico Nacional de Infancia y Adolescencia 2013-2016 (II PENIA). Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 2013.
9. Policy Department Economic and Scientific Policy. Palliative Care in the European Union. IP/A/ENVI/ST/2007-22. PE 404899. European Parliament. Brussels 2008.
10. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Cuidados paliativos Pediátricos en el Sistema Nacional de Salud: Criterios de Atención. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. 2014.

VALORACIÓN Y TRATAMIENTO DEL DOLOR EN CUIDADOS PALIATIVOS PEDIÁTRICOS

Francisco Reinoso-Barbero
Hospital Universitario La Paz. Madrid

La monitorización regular y rutinaria del dolor en los niños en cuidados paliativos es necesaria para asegurar el adecuado y responsable cuidado de la salud pediátrica. No se puede controlar la fiebre si no se tienen termómetros que midan el nivel de la temperatura corporal. Para tratar el dolor es imprescindible el contar con las adecuadas herramientas de valoración del dolor. Si este cometido es difícil, a veces, en los adultos, más todavía en los niños, sobre todo en los niños en edad preverbal y lactantes.

La medición del dolor pediátrico va a depender básicamente de tres factores:

- La duración del dolor: Las herramientas que se precisan son distintas para el dolor crónico o mantenido (con una larga duración de meses o semanas), el dolor terminal o agudo (de breve duración de días) y el dolor hiperagudo-incidental o asociado a procedimientos (que dura horas o minutos).
- La edad de los pacientes: Los pacientes prematuros, los recién nacidos y lactantes, los pacientes en edad preverbal no pueden cumplimentar escalas de autovaloración unidimensionales, si no que deberán ser

observados para ver si pueden tener dolor, usando escalas observacionales. Los pacientes más mayores podrán cumplimentar escalas de autovaloración e, incluso, cuestionarios psicológicos más complejos.

- La presencia de enfermedades neurológicas que condicionen discapacidad cognitiva como parálisis cerebral, o *encefalopatías intensas*.

VALORACIÓN DEL DOLOR CRÓNICO

Este tipo de dolor muchas veces es anterior a la propia condición de cuidado paliativo y está asociado a la enfermedad de base que está limitando la expectativa vital. La valoración del dolor crónico implica una mayor complejidad en su valoración que la que necesita el dolor agudo. Por otro lado en las enfermedades crónicas, los síntomas físicos se asocian a estrés emocional, depresión y ansiedad y, por lo tanto, los instrumentos de evaluación validados en poblaciones sanas pueden no resultar extensibles para la medición del dolor crónico pediátrico. Varios estudios ya han demostrado que la mejoría de calidad de vida está directamente relacionada con el control del dolor crónico independientemente de su etiología, y que éste influye en las escalas de calidad de vida. Por este motivo, la utilización de escalas de calidad de vida pueden estar informando del grado e intensidad del dolor crónico.

Los aspectos que conciernen al bienestar físico, psicológico y social del paciente se definen frecuentemente con la calidad de vida relacionada con la salud (es decir, con el Health Related Quality of Life (HRQL). La calidad de vida consta de al menos dos aspectos: el global, descrito por el médico, y, el subjetivo, descrito por el paciente y su evaluación es difícil de cuantificar objetivamente. Una aproximación válida para la medición de la calidad de vida y para la cuantificación de los problemas de salud son los cuestionarios, con mediciones referidas al inicio de la enfermedad, a su diagnóstico y a los cambios de los síntomas a través del tiempo.

Anamnesis en la valoración del dolor crónico

Previamente al inicio de ninguna medida terapéutica analgésica debe procederse a una valoración del dolor lo más precisa posible. En todos los pacientes deberá realizarse una detallada anamnesis sobre la historia médica general del paciente en la que consten las enfermedades padecidas, los tratamientos seguidos (quirúrgicos o médicos) y la situación actual de su enfermedad. Habitualmente durante la primera visita se completa un cuestionario referido específicamente al dolor interrogando directamente al niño, si es mayor o colaborador, o a los padres si el niño es pequeño o no colabora. Este cuestionario intenta dilucidar tanto los aspectos cualitativos del dolor como su duración, localización y la determinación de los distintos componentes cognitivo, emotivo y afectivo del dolor. También en la mayoría de los casos debe realizarse una valoración psiquiátrica completa por parte del Servicio de Paidopsiquiatría, independientemente de

la base orgánica o funcional del dolor. En los niños más mayores la intensidad del dolor crónico puede deducirse mediante el uso de escalas de dolor auto-referido donde es el propio paciente el que escoge una puntuación numérica del 0 al 10 (Escala Numérica del Dolor: END). Se pueden emplear por lo tanto las medidas de dolor utilizadas en el adulto, aunque existan distintas adaptaciones en modo de termómetros de dolor, graduación de colores, escalas de caras sonrientes, etc.... Existen también escalas de auto-medición más adaptadas a la psicología del niño, como el cuestionario de dolor crónico pediátrico desarrollado para pacientes con enfermedades reumáticas. Estas escalas de auto-medida del dolor pueden utilizarse con plena fiabilidad en pacientes mayores de 3 o 4 años. En niños más pequeños, en edad preverbal, la valoración del dolor crónico no puede hacerse con escalas de valoración del dolor agudo, también llamadas escalas observacionales. No pueden usarse en pacientes con dolor crónico, ya que tras varias semanas, meses o incluso años los pacientes pueden presentar dolor severo o intenso sin signos evidentes de estrés conductual o biológico, en cuyos cambios se harán escalas observacionales. Sin embargo, el dolor crónico se asocia a cambios conductuales tendentes a aparecer psicológicamente como síntomas depresivos. Otras alteraciones conductuales que se pueden observar y utilizar para valorar el grado de dolor crónico en niños menores de 3 años son los parámetros que midan la calidad de vida del paciente. Así, si consideramos la calidad de descanso nocturno, se ha observado que los niños con dolor crónico presentan un patrón de sueño totalmente alterado que les impide descansar y que una vez establecidas las medidas de analgesia adecuadas el paciente recupera un patrón de sueño normal. Otros patrones de conducta anormales que pueden asociarse a dolor crónico se producen en el patrón alimentario, el patrón psicomotor, el patrón afectivo y el patrón de sociabilización. Se ha demostrado, que la intensidad de los cambios conductuales debidos al estrés crónico provocado por el dolor, están directamente relacionados con la intensidad del dolor. Además, en el caso de la valoración del dolor crónico pediátrico, la referencia de los cambios conductuales es proporcionada por la familia, ya que son ellos los que conviven a diario con el paciente y los que, por tanto, conocen e incluso sufren las consecuencias del dolor crónico de sus hijos. La valoración del dolor que se obtiene de los padres cuando se compara con la proporcionada por el propio niño a través de los cuestionarios de dolor crónico tiene un buen índice de correlación. De hecho, los padres colaboran y participan también a la hora de administrar el tratamiento analgésico de sus hijos, por lo tanto deben participar de un modo importante o decisivo en su valoración.

En determinados síndromes dolorosos crónicos se producen alteraciones funcionales que son medibles, de tal modo que se puede ver su evolución antes y después de un determinado tratamiento analgésico. Así, por ejemplo, la distrofia simpática refleja se asocia a cambios funcionales en la temperatura corporal, habitualmente hipotermia relativa del miembro afecto, que tras el tratamiento adecuado se revierte, pudiéndose observar vasodilata-

ción efectiva del miembro afecto y deducirse por tanto, que el tratamiento analgésico ha sido eficaz.

El dolor crónico provoca siempre un grave deterioro de la calidad de vida de los pacientes que lo sufren. Una analgesia eficaz puede provocar que la calidad de vida se recupere y por ello es fundamental el valorar la calidad de vida de los pacientes. A este respecto, y aunque se pueden aplicar con ciertas modificaciones las escalas utilizadas en adultos, como la escala de Karnofsky o la escala ECOG / WHO, se han desarrollado escalas específicamente pediátricas como el Cuestionario de Discapacidad Funcional Pediátrico, y la CHQ-PF50 o el Ped-QoL que son los únicos cuestionarios específicos de calidad de vida pediátrica validados en lengua castellana.

Exploración física en la valoración del dolor crónico

Tras cumplimentar el cuestionario de dolor y en base a los datos expresados en el mismo, debe dirigirse la exploración física detallada del paciente, orientada al sistema nervioso, al sistema muscular o al sistema osteoarticular dependiendo de la patología de base.

En los dolores neuropáticos se intentará localizar la distribución del mismo mediante la aparición de alteraciones sensitivas asociadas a la neuropatía como fenómenos de hiperalgesia o alodinia y se buscarán cambios tróficos que se asocien a este tipo de patología.

En determinados síndromes dolorosos crónicos se producen alteraciones funcionales que son medibles, de tal modo que se puede ver su evolución antes y después de un determinado tratamiento analgésico. Así, por ejemplo, la distrofia simpática refleja se asocia a cambios funcionales en la temperatura corporal, habitualmente hipotermia relativa del miembro afecto, que tras el tratamiento adecuado se revierte, pudiéndose observar vasodilatación efectiva del miembro afecto y deducirse por tanto, que el tratamiento analgésico ha sido eficaz.

En las artropatías se localizará la articulación o articulaciones afectas y su grado de lesión, con identificación de signos inflamatorios como calor, rubor, aumento de tamaño, e igualmente es importante determinar el grado de impotencia funcional de la movilidad articular.

En el dolor espástico, la exploración se dirigirá a la identificación de los grupos musculares implicados, comprobando los fenómenos de hipertonia y clonus en los reflejos osteotendinosos.

Otros aspectos a tener en cuenta en la exploración son: el aspecto general del paciente, su grado de movilización, su capacidad de colaborar con la exploración, la dependencia en mayor o menor grado de sus padres, etc.; aspectos que nos pueden orientar en determinadas ocasiones para la valoración de los componentes psicosociales del dolor.

En muchos casos de dolor crónico no oncológico se presenta con diferentes componentes psicológicos, funcionales, orgánicos o incluso fisiológicos que dificultan extremadamente el diagnóstico acerca de la naturaleza

final del tipo de dolor. En estos casos de dolor complejo pueden ser útiles los bloqueos diagnósticos. El bloqueo diagnóstico puede orientar acerca de la localización exacta del dolor, del componente simpático o nociceptivo predominante en el dolor, y especialmente acerca del pronóstico en caso de un bloqueo definitivo.

En cualquier caso es importante tener una valoración de referencia inicial en los tres parámetros (dolor, funcionalidad y calidad de vida) que deberá quedar reflejada en la historia.

Escalas de valoración del dolor crónico utilizadas en pediatría

Los estudios de investigación han demostrado una estrecha relación entre los síntomas emocionales y físicos en enfermedades crónicas. Es decir, los síntomas físicos en enfermedades terminales acaban asociándose a distress emocional, depresión y ansiedad. Existen múltiples escalas desarrolladas para medir directamente el dolor percibido por el paciente así como otros aspectos funcionales, emocionales y de calidad de vida del paciente:

• Escalas unidimensionales de autovaloración del dolor

Los niños pueden usar escalas faciales, escalas verbales para valorar la intensidad del dolor y, de hecho, muchas escalas de autovaloración del dolor han sido desarrolladas y validadas para su uso en niños y adolescentes. La idea es adaptar la escala visual analógica, con dos extremos en la valoración del dolor (ausencia de dolor y máximo dolor posible) y el niño debe elegir un punto intermedio entre esas opciones. Dependiendo de la utilización de distintas figuras, colores, números, caras más o menos sonrientes, etc... que mejor se adapte a la psicología del paciente. En general, niños mayores de 6 años o, incluso antes si tienen una adecuada capacidad de verbalización, pueden responder adecuadamente a estas escalas. De todos modos, los niños con problemas de discapacidad cognitiva, a pesar de su edad avanzada pueden no responder adecuadamente a este tipo de escalas y necesitar otro tipo específico.

• Escalas funcionales en la valoración del dolor crónico

Actualmente se utilizan métodos de evaluación o cuestionarios que contienen un grupo de preguntas y cada una representa una variable con un peso específico para un factor o dominio dentro de una calificación global, que generan escalas e índices que permiten medir las dimensiones que conforman el estado de salud. Habitualmente el estado funcional se conceptualiza como la capacidad para realizar auto-cuidados, mantenimiento y actividades físicas, y la mayoría de los índices de salud física valoran la capacidad del paciente de funcionar normalmente y llevar a cabo sus actividades diarias.

Tal vez la primera escala desarrollada con el propósito de definir de forma consistente el estado funcional de los pacientes con enfermedades crónicas fué el de Karnofsky (KPS).

KPS o Karnofsky: escala de 10 puntos considerada como un método fiable para predecir el estado funcional del paciente. La ventaja de esta escala es que es simple y rápida de aplicar, y que es genérica. Su principal desventaja es que es unidimensional; es decir, que sólo evalúa el estado funcional sin medir las otras dimensiones de la calidad de vida. Esta escala es la más frecuentemente mencionada en la literatura de adultos. Desde entonces, varias herramientas han demostrado su eficacia en la valoración del funcionamiento global del niño.

Una de las escalas funcionales de referencia básica para el desarrollo de nuestra escala fue el FS II ®. Una de las herramientas iniciales desarrolladas para medir la afectación funcional en niños con desórdenes físicos crónicos fué el FS I, que incluía ítems relacionados con la comunicación, movilidad, estado de ánimo, energía, juego, sueño, comida y patrones de aseo. Medía el comportamiento en respuesta a la enfermedad, que interfiere con el cumplimiento del rol habitual en tres lugares: en casa, en la comunidad y en el colegio durante las actividades de ocio, trabajo y descanso. Los ítems fueron creados para cuatro grupos de edad: de 0 años a 9 meses, de 9 a 23 meses, de 2 a 5 años y más de 5 años.

Posteriormente modificado y revisado, para mejorar la claridad de los ítems, ampliar el rango de edad analizado, reevaluar y validar la herramienta en un nuevo grupo de niños sanos, con enfermedades crónicas y con patologías banales. El resultado final fué el FS II ® en su forma corta (14 ítems) y larga (43 ítems), con un tiempo medio de realización de 30 minutos. En la escala FS II ® cada pregunta contiene dos partes, una relacionada con la actividad específica que desarrolla el niño o con su comportamiento (nunca, raramente, a veces o casi siempre) y otra estudia los ítems que reflejaron un funcionamiento pobre y si la afectación funcional se debe totalmente, en parte o para nada a problemas de salud.

La escala FS II contiene la mayoría de los criterios establecidos por Sackett, considerados como índices de medición de estado de salud. Es decir, es comprensible, con orientación positiva, aplicable, sencilla, aceptable, de bajo coste, realizable por cualquier tipo de entrevistador y con una construcción fácil. Además tiene excelentes propiedades psicométricas y aporta una medición de salud muy concisa, para niños de una edad comprendida entre los 0 y 16 años. Su fuerte son las medidas de salud de niños con afectación física crónica no discapacitante.

El CGAS o Children's Global Assessment Scale: es una herramienta útil para medir la severidad general de una enfermedad crónica. Dicha escala ha sido adaptada de la escala global de adultos Global Assessment Scale for Adult (34) y diseñada para reflejar el nivel funcional más bajo de un niño o adolescente durante un período específico. El rango va de 1 a 100, representando el 1 al niño funcionalmente más

afectado y 100 al niño más sano. Una puntuación por encima de 70 registra aquellos niños que tienen una función normal. Ha demostrado favorables propiedades psicométricas, además de ser un test relativamente simple de realizar, útil para la práctica clínica y en estudios de investigación para niños de 4 a 16 años de edad.

Cuestionario de Discapacidad Funcional Pediátrico ó Functional Disability Inventory (FDI): ha demostrado ser una escala que cumple las propiedades psicométricas, la prueba del test-retest (estable por encima de tres meses) y mide la sensibilidad al cambio del estado del paciente después de un tratamiento.

La escala incluye un enunciado o pregunta relacionada con la dificultad o incapacidad para realizar ciertas actividades. Incluye 15 ítems con un rango de 5 respuestas posibles (sin problema, con un poco de dificultad, con algo de dificultad, con mucha dificultad, imposible). Esta escala es capaz de medir el impacto de una enfermedad o traumatismo en el funcionamiento diario del paciente pediátrico, de evaluar la extensión del impacto familiar de la incapacidad del paciente, de describir los cambios en las funciones del niño debidas a una intervención y es útil para investigar las diferencias individuales en el funcionamiento de grupos de pacientes concretos. El functional disability inventory (FDI) ha sido designado como un instrumento de medición global útil para los estudios de impacto de enfermedad pediátrica sobre su función física y psicosocial. Mide el impacto de la enfermedad en el funcionamiento social diario del niño (por ej: en casa, en el colegio, en su comunidad). Las mediciones pueden realizarse directamente con una entrevista con el niño o a través de los padres. Su diseño sencillo se orientó a facilitar el seguimiento telefónico.

VALORACIÓN DEL DOLOR AGUDO O TERMINAL

Al llegar al final de su vida los pacientes terminales presentan una agudización de sus síntomas durante un periodo variable que va de las dos semanas a los dos últimos días de vida. En los niños mayores, neurológicamente sanos se pueden utilizar escalas de autovaloración, ya sea para medir dolor agudo o dolor crónico. Existen varias adaptaciones de la escala visual analógica adaptadas a niños..

En el caso del dolor agudo, aunque lógicamente concurren factores psicológicos, la causa del dolor está bien definida (una intervención quirúrgica, una quemadura, o un traumatismo...) y habitualmente el interés se vuelca en cuantificar en escalas unidimensionales la intensidad del dolor percibido por el paciente. Por este motivo, se buscan escalas que gradúen la intensidad de dolor agudo.

En los niños más pequeños, desde el nacimiento existen variaciones de los parámetros fisiológicos, biológicos y conductuales que se asocian con situaciones de estrés agudo. Entre las situaciones que produce estos cambios

está el provocado por el daño tisular y el dolor asociado. Estos cambios son observables, e incluso se pueden tabular y cuantificar, de tal modo, que han permitido desarrollar múltiples escalas “observacionales” de medición del dolor que han sido validadas para su uso en lactantes y niños en edad preverbal.

Existen muchos parámetros fisiológicos (que incluyen la frecuencia cardíaca, la frecuencia respiratoria, la tensión arterial, la sudoración palmar, la saturación transcutánea de oxígeno) e incluso algunos biológicos (el cortisol plasmático) que han sido empleados en lactantes y niños como instrumentos potenciales de medir el dolor agudo.

Las variaciones asociadas al dolor en estas medidas comportamentales y biológicas pueden ser usadas para valorar el dolor. Los cambios en los parámetros fisiológicos-biológicos confieren mucha sensibilidad a la medición del dolor agudo, en tanto, que los cambios conductuales-comportamentales le confieren más especificidad a esta medición del dolor (permite verificar que las variaciones en los parámetros son provocadas por el dolor agudo y no por otra causa de estrés). De este modo, de la combinación de los diferentes parámetros se han desarrollado diferentes “herramientas” de medición de dolor agudo pediátrico, como por ej: la escala CHEOPS (The Children’s Hospital of Eastern Ontario Pain Scale), la escala CRIES, la Escala Observacional, o la escala LLANTO, que no son aplicables, ni han sido validadas para la medición del dolor crónico pediátrico, sólo para el dolor agudo pediátrico.

El utilizar una escala u otra dependerá de diversos factores (incluso de la preferencia del personal sanitario), pero la más importante será la de la edad del paciente, ya que los cambios conductuales y de comportamiento dependerán de cual es la conducta normal del niño ajustado a su edad cronológica.

VALORACIÓN DEL DOLOR HIPERAGUDO O INCIDENTAL

En los pacientes con dolor mantenido puede haber distintos momentos causados por distintos motivos (que duren minutos o incluso horas) de exacerbación puntual o incidental del dolor previo, siendo una causa frecuente procedimientos médicos orientados al tratamiento paliativo. En caso de que el paciente no pueda verbalizar este tipo de dolor por edad, postración, o afectación neurológica, sin embargo, este tipo de dolor si puede ser evaluado por los propios cuidadores mediante el cambio en las constantes fisiológicas y conductuales asociadas al dolor agudo. Recientemente se han desarrollado dispositivos

electrónicos que evalúan de un modo más específico el componente nociceptivo con parámetros objetivos relacionados con el fino balance simpático-parasimpático que suponen la variabilidad respiratoria de la frecuencia cardíaca o el tamaño de la pupila.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ly-Liu D, Reinoso-Barbero F. Immediate postoperative pain can also be predicted by pupillary pain index in children. *Br J Anaesth*. 2015 Feb;114(2):345-6.
2. Reinoso Barbero F. Prevalence of pain in hospitalised paediatric patients in Spain. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2013 Oct;60(8):421-3.
3. Reinoso-Barbero F, Población G, Builes LM, Castro LE, Lahoz AI. Successful ultrasound guidance for transversus abdominis plane blocks improves postoperative analgesia after open appendectomy in children. *Eur J Anaesthesiol*. 2012 Aug;29(8):402-4.
4. Reinoso-Barbero F, Lahoz Ramón AI, Durán Fuente MP, Campo García G, Castro Parga LE. LLANTO scale: Spanish tool for measuring acute pain in preschool children. *An Pediatr (Barc)*. 2011 Jan;74(1):10-4.
5. Reinoso Barbero F. Measuring quality of life in children with chronic pain: has it any clinical advantage? *An R Acad Nac Med (Madr)*. 2010;127(3):497-507.
6. de Josemaría B, Gálvez I, Reinoso-Barbero F. [Ultrasound guidance in pediatric regional anesthesia]. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2009 Mar;56(3):170-9.
7. Reinoso Barbero F. “High-efficiency” pediatric pain units. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2007 May;54(5):326.
8. Reinoso Barbero F. Chronic pain in children: a largely unknown or forgotten fact?. *An R Acad Nac Med (Madr)*. 2003;120(2):297-305.
9. Millán-Millán MJ, Reinoso-Barbero F, Díaz-Miguel MP, García-Consuegra J, Pascual-Pascual SI, Olsen-González B, Carceller-Benito F. Clinical characteristics of children with chronic pain in a pediatric pain unit: oncologic pain versus non-oncologic pain. *An Pediatr (Barc)*. 2003 Apr;58(4):296-301.
10. Díez Rodríguez-Labajo A, Reinoso-Barbero F, Sanabria P, Rodríguez E, Suso B. Usefulness of radiologic monitoring of epidural catheters using epidurography. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 1998 Dec;45(10):416-20.

MESA REDONDA

JUEVES 11 DE JUNIO - 10:45-12:15 H - SALA AUDITORIO

DESABASTECIMIENTO DE FÁRMACOS EN PEDIATRÍA. SITUACIÓN ACTUAL

Moderadora: Cristina Calvo Rey. *Hospital Universitario Severo Ochoa. Madrid*

DESABASTECIMIENTO DE FÁRMACOS EN PEDIATRÍA. LA VISIÓN DEL COMITÉ DE MEDICAMENTOS

Cristina Calvo Rey

Hospital Universitario Severo Ochoa. Madrid

El Comité de Medicamentos Pediátricos (CM-AEP), se crea en 2010 con el objetivo de orientar y ayudar a los pediatras a racionalizar y mejorar el uso de medicinas disponibles para tratar las enfermedades de los niños. El objetivo primario es analizar e informar de la disponibilidad de fármacos pediátricos, considerando la buena práctica clínica, la ética y la situación legal y administrativa de los mismos en nuestro medio. Los objetivos secundarios pretenden entre otros analizar la situación de los fármacos de uso habitual, los de empleo menos frecuente y los indicados en enfermedades raras, integrar el conocimiento y la capacidad investigadora de excelencia, en los aspectos prioritarios de seguridad, eficacia y calidad de los fármacos pediátricos. Dentro de esta línea se encuentra la creación del *Pediamecum* que ha supuesto una herramienta de gran utilidad a la cabecera del paciente. Otro de los objetivos persigue facilitar el acceso de los pediatras a la información sobre la disponibilidad de fármacos para niños de las agencias reguladoras más importantes como son la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (**AEMPS**), la Agencia Europea de Medicamentos (**EMA**) y **Foods and Drugs Administration** de Estados Unidos (**FDA**); así como a las redes pediátricas europeas de excelencia focalizadas en este particular (**Task Force for Dugs Development for the Young: TEDDY**).

En 2012, el CM realizó una primera reunión con la AEMPS, donde se acordó la necesidad de colaboración en diferentes líneas para aumentar la difusión de las noticias y asuntos de interés relacionados con la seguridad de los medicamentos en pediatría. Así, se incorpora a la web del CM una herramienta on-line que ayude a los pediatras a realizar las declaraciones de efecto adverso a los diversos fármacos, acceso, que es también visible desde el *Pediamecum*. Además, nos planteamos como objetivo, la realización de informes conjuntos cuando sea necesario. Así, algunos informes del CM centrados en la seguridad de algunos fármacos son por ejemplo el realizado sobre sildenafil¹, o sobre el paracetamol intravenoso².

El desabastecimiento de formulaciones pediátricas de diversos fármacos de uso habitual en pediatría, se ha convertido en un problema de primer orden en la práctica clínica diaria. En el último año se han producido diversas situaciones de causa diferente y con fármacos no relacionados entre sí, que han dado lugar a actuaciones acorde a la situación por parte del CM. En general, nuestra actuación es siempre similar. Cuando bien a través, de los pediatras, de nuestros pacientes o de la propia Agencia, tenemos conocimiento de un problema de la índole que sea con un fármaco, el Comité evalúa la situación que se produce, consultando las fuentes que nos permiten confirmar el problema y generando un informe de la situación y de las posibles soluciones o acciones paliativas en cada caso. Estos informes son elaborados por los miembros del CM y por los expertos externos que son necesarios en cada caso concreto.

Una de las más importantes fue el desabastecimiento de tuberculina, que generó una situación especialmente grave en el ámbito pediátrico donde es hoy por hoy el **Gold Standard** para el diagnóstico de la infección tuberculosa en niños. El CM elaboró en este caso un informe conjunto con la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP) y la red Española de estudio de la Tuberculosis pediátrica, que fue difundido en la web de la AEP y enviado a la AEMPS, que tomó una actitud activa y muy positiva, que llevó a resolver la situación en poco tiempo con la importación de tuberculina de otros países europeos, que permitió redactar la nota conjunta de las dos entidades confirmando la normalización de la situación³. En este caso se trató de un problema de suministro por parte de la empresa danesa productora de la misma.

Desafortunadamente, se han ido produciendo paulatinamente diversos desabastecimientos de antibióticos, que han incidido todos ellos sobre un mismo espectro de infecciones y que han complicado fundamentalmente el tratamiento ambulatorio de infecciones cutáneas, infecciones osteoarticulares e infecciones urinarias en niños. El problema inicial se desencadenó con la desaparición del cefadroxilo, cefalosporina oral de primera generación, empleada fundamentalmente para el tratamiento de infecciones cutáneas y osteoarticulares. El CM junto a la SEIP, realizó el correspondiente informe que fue incluido en la web⁴ y enviado a la AEMPS, que solventó parcialmente el problema con la adquisición de cefadroxilo como medicamento extranjero, poniéndolo a disposición de los

pediatras y facilitando el uso hospitalario. Aunque esto resuelve en algunos casos su uso hospitalario fundamentalmente en infecciones osteoarticulares, esta solución no es suficiente para el uso ambulatorio en infecciones cutáneas, donde se está ampliando el espectro de los antibióticos empleados, con el consiguiente riesgo de selección de resistencias. Para complicar la situación, poco tiempo después se han sumado los problemas de abastecimiento de cloxacilina en suspensión, que se ha dejado de comercializar y los de cefixima y ceftibuteno, cefalosporinas empleadas en el tratamiento de la infección urinaria, lo que generó en gran medida el problema de suministro de cefuroxima, cefalosporina de 2ª generación, la única disponible para ser empleada en infecciones urinarias. Dada la compleja situación en la que se encuentran los pediatras para tratar este tipo de infecciones, el CM elaboró un informe con las posibilidades terapéuticas existentes, los pros y los contras de las opciones posibles⁵, informe que se ha visto superado en ocasiones por la situación real, que hacía casi imposible disponer de ningún otro fármaco que no fuera amoxicilina-clavulánico, del que se está haciendo un sobreuso masivo. La AEMPS ha trabajado sobre estos problemas de suministro, resolviendo parcialmente algunos de ellos a través de la disponibilidad de los fármacos como medicamentos extranjeros o acordando con las empresas farmacéuticas una renovación del suministro en los meses subsiguientes.

Otros muchos fármacos han sufrido igualmente problemas de suministro, como son la dexametasona, la ketamina, o el midazolam nasal^{6,7}, si bien, han tenido menor repercusión dado que la situación ha sido resuelta con otros fármacos que han cubierto el espacio terapéutico. En cualquier caso, la actitud del CM es siempre la misma, se realiza un informe para ayudar al pediatra a solventar la prescripción y se solicita igualmente a la AEMPS que ponga los medios necesarios para volver a disponer del fármaco en cuestión. Hemos establecido un calendario de reuniones y un contacto telemático muy ágil, que nos permite en tiempo real comunicarnos para intentar resolver las diversas situaciones. En este mismo sentido, hemos solicitado a la AEMPS que valore otras opciones para mejorar la disponibilidad de fármacos en solución de uso pediátrico, que o bien, no tienen formulaciones específicas para niños o bien las existentes son inadecuadas y requieren de ingestas de grandes volúmenes para los niños. Son los casos de la amoxicilina, en la que hemos pedido que se valore la opción de disponer de formulaciones en jarabe más concentradas, así como de los fármacos antituberculosos, que no existen en jarabe y de las que se necesita acudir a las soluciones magistrales, a menudo diferentes en cada centro y con irregular biodisponibilidad. Ello supone un importante problema para lograr la adherencia al tratamiento en estas infecciones como la tuberculosis, que requiere una duración de meses.

Corresponde a las autoridades sanitarias buscar la mejor opción en cada caso, para resolver la situación de indefensión de nuestros niños cuando desaparecen o no existen las presentaciones adecuadas para ellos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Informe del Comité de Medicamentos de la AEP sobre las condiciones de uso autorizadas de Sildenafil (REVATIO®) en niños. 19/09/2012.
2. Informe del Comité de Medicamentos sobre las recomendaciones de la AEMPS ante los errores de medicación asociados al Paracetamol Intravenoso 18/04/2012.
3. Nota de actualización del Comité de Medicamentos de la AEP sobre la situación de la tuberculina en España 24/10/2014.
4. Informe 4/2013. CM-AEP. Informe del Comité de Medicamentos de la AEP sobre la problemática que ocasiona la retirada de la presentación pediátrica del antibiótico cefadroxilo.
5. Desabastecimiento temporal de cefixima en solución oral: alternativas para el tratamiento de la pielonefritis y cistitis en niños.
6. Informe sobre el desabastecimiento temporal de Buccolam® solución oral.
7. Informe sobre el desabastecimiento temporal de Fortecortin® comprimidos.

DESABASTECIMIENTO DE FÁRMACOS. LA VISIÓN DE LA AEMPS

César Hernández García

Departamento de Medicamentos de Uso Humano.

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Los problemas de suministro de medicamentos son un problema global, complejo, multifactorial y creciente. En pediatría, además, los problemas de suministro se añaden al déficit estructural de presentaciones adecuadas para niños de todas las edades. Los problemas surgen con la propia detección y definición de desabastecimiento o problema de suministro y, especialmente, de su potencial repercusión en la práctica. Aunque inmensa mayoría de los problemas de suministro no tienen repercusión alguna en la práctica clínica, aun así generan gran inquietud entre profesionales y pacientes porque desconocen su existencia salvo cuando llega el momento de acceder al medicamento, porque carecen de información accesible, desconocen sus causas y su duración prevista, y porque temen que su enfermedad evolucione peor en ausencia del tratamiento habitual. Por supuesto que, en el caso de medicamentos que puedan ser considerados como críticos, a todo ello se añade además una clara repercusión sobre la salud directa o indirecta.

Las causas de los problemas de suministro son complejas e incluyen fenómenos derivados de la globalización como la concentración de la producción en unos pocos sitios con el consiguiente aumento de la vulnerabilidad, la selección de fabricantes en terceros países con menos

garantías de calidad a cambio de precios de fabricación más competitivos, los problemas para garantizar el adecuado cumplimiento de normas de buena práctica clínica, la limitada o nula inversión en plantas de fabricación o la dificultad para asegurar el cumplimiento de normas de correcta fabricación a nivel global, la escasez de materias primas en algunos casos, los cambios en la demanda y la inadecuación entre la producción y las necesidades. Las condiciones impuestas por la propia legislación o cambios regulatorios junto a una creciente presión sobre los medicamentos sin interés comercial, las estrategias de precio internacional, el comercio paralelo, la atomización de los mercados o la propia política de beneficios de la industria son otros factores determinantes.

La política de comunicación de los problemas de suministro debe abordarse desde la transparencia en las causas, en las alternativas disponibles, en la duración y medidas adoptadas para su resolución, en la participación en la toma de decisiones y desde la responsabilidad legal de todas las partes interesadas.

Las medidas que se pueden tomar contra este problema deben tener en cuenta su globalidad, complejidad, y multicausalidad porque, en caso contrario, se podrían estar incentivando su crecimiento en vez de disminución. Lo cierto es que debe extenderse la idea de que el problema de los desabastecimientos de medicamentos no es simplemente una disfunción en la cadena de suministro sino un auténtico problema para la salud pública. Existen algunas iniciativas a nivel europeo que tratan de poner el foco en este aspecto.

Se discutirán las medidas y procedimientos actuales y futuros que la Agencia Española de medicamentos y Productos Sanitarios tiene en marcha para abordar este problema en España, como las medidas contra la distribución inversa, la definición de laguna terapéutica, aspectos puramente regulatorios relativos a la fabricación y evaluación de variaciones de calidad, la gestión de los medicamentos extranjeros o la formulación magistral, la gestión regulatoria de los medicamentos sin interés comercial, o la política de comunicación.

DESABASTECIMIENTO DE FÁRMACOS. LA VISIÓN DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

Luis Silva Castillo

AD-HOC BIOCONSULTING S.L. Madrid

Los problemas de suministro y en último caso el desabastecimiento de alguno de sus fármacos son una de las situaciones más difíciles a las que se puede enfrentar una compañía farmacéutica. No solo representan un grave problema de responsabilidad social con los pacientes, independientemente de que el origen del problema sea atribuible a la propia empresa o a un tercero, y de deterioro de relaciones con los profesionales sanitarios, la Administración o la sociedad en su conjunto. Además suponen un importante quebranto económico al dejar

de comercializar productos que han supuesto una gran inversión tanto en I+D+i como en su lanzamiento comercial. Los problemas de desabastecimiento pueden, en última instancia, provocar el cese de la comercialización de un producto si se instauran terapias alternativas o, simplemente, se sustituyen por un competidor directo.

Es pues evidente que la industria farmacéutica está interesada en un suministro regular y apropiado de todos los productos que comercializa, aunque a veces se llegue a situaciones de desabastecimiento por diversos motivos que podemos clasificar en:

CATEGORÍAS DE PROBLEMAS DE DESABASTECIMIENTO

- Desabastecimiento por problemas de fabricación, incluyendo de manera no exhaustiva problemas de suministro de materiales básicos, sustancias activas, problemas de control de calidad, contaminación, destrucción parcial o total de las líneas de producción, etc. Generalmente las empresas disponen de suministradores y plantas de producción alternativas, así como de un inventario de seguridad para asegurar la continuidad del suministro en estos casos, especialmente para medicamentos esenciales. Sin embargo, es cierto que el ajuste de los márgenes especialmente en productos que ya han perdido su patente ha hecho que en algunos casos estos márgenes de seguridad se hayan visto afectados.
- Problemas comerciales o de distribución, que sobre todo afectan a fármacos sujetos a comercio intraeuropeo en el caso de España. Este es el caso de las conocidas como “exportaciones paralelas” que pueden ser legales si se realizan por la cadena de distribución mayorista con fármacos adquiridos directamente a las compañías farmacéuticas a precio libre, o irregulares cuando implican el desvío de productos suministrados a precio intervenido con destino a las farmacias. El problema se genera cuando algún eslabón de la cadena de distribución decide desviar fármacos comprados en España a países con un precio mayor, con el consiguiente aumento de su margen. Esta alteración de la cadena de suministro no solo genera una transferencia de margen del fabricante al distribuidor, que ya es un problema serio en sí mismo, también provoca situaciones de desabastecimiento y sin generar ahorros significativos a las arcas públicas del país, ni al exportador ni al importador. Este tipo de problemas se ha reducido en los últimos años, aunque se siguen produciendo casos de gran repercusión mediática por el tipo de fármacos afectados.
- Problemas de rentabilidad económica, ya sea en un mercado concreto sujeto a precios intervenidos o por el impacto en la rentabilidad global del producto debido a los precios de referencia internacionales. En este sentido, la bajada de precio de un fármaco suele tener impacto más allá del país en el que se produce, puesto que muchos países tienen normativa que im-

plica la bajada automática al precio del país más bajo o a una cesta de países de referencia.

Este apartado no solo incluye el desabastecimiento de productos comercializados, quizá el más evidente para los profesionales sanitarios, también genera un desabastecimiento que podríamos llamar “primario”, el de aquellos fármacos que no se llegan a comercializar en un país determinado porque el precio que se obtiene no es rentable o pone en peligro la rentabilidad global del mismo.

Aunque la legislación sobre productos farmacéuticos y precios sigue siendo, en gran medida, nacional, no se puede ignorar que vivimos en la Unión Europea y que las decisiones administrativas tienen impacto fuera de España.

Como característica común y agravante a todos los tipos de desabastecimiento, podemos mencionar que cuando se produce, los pacientes y las farmacias tienden a aumentar sus existencias, generando un aumento de la demanda que puede exacerbar el problema.

PROBLEMÁTICA ESPECÍFICA DE LOS FÁRMACOS PEDIÁTRICOS

No todos los fármacos que usan los niños son “fármacos pediátricos”. La mayoría son fármacos con indicaciones pediátricas.

Cualquiera de estos dos tipos de fármacos puede verse afectado por los problemas anteriormente mencionados en los apartados a) y b), pero aunque existe una protección regulatoria especial para que los fármacos pediátricos no se vean afectados por la fijación de precios de referencia a la DDD (Dosis Diaria Definida por la OMS) lo cierto es que el sistema de precios de referencia incide especialmente en medicamentos de baja dosis, que son los que se suelen usar en niños cuando un medicamento tiene indicación pediátrica. En consecuencia, los apartados a) (fabricación) y c) (económicos) son responsables de la mayoría de los casos de desabastecimiento que sufrimos en la actualidad.

Cuando se autorizan presentaciones de nuevos medicamentos, los precios no tienen por qué ser directamente proporcionales al contenido en principio activo. De hecho, puesto que una gran parte del coste final de un fármaco es la I+D, y en la mayoría de los casos, el propio coste de fabricación no depende de la cantidad de principio activo (hay que fabricar, envasar y acondicionar un comprimido, independientemente de que tenga 1 o 10 mg de sustancia activa) la tendencia en los últimos años ha sido establecer precios “por tratamiento” independientemente de la dosis del mismo.

Sin embargo, cuando un fármaco se incluye en un grupo homogéneo a efectos de precio de referencia (fármacos con igual principio activo y ruta de administración), se aplica una regla aritmética de proporcionalidad entre

contenido en principio activo y precio. Por tanto, con el re-cálculo operado por la aplicación del sistema de precios de referencia, las dosis altas no cambian su precio (tienen el “mg” más barato) pero las dosis bajas salen perjudicadas, a veces con rebajas muy importantes.

Así, el sistema de precios de referencia tiende a abaratar medicamentos de dosis bajas, y aunque muchos de ellos no pertenezcan a la categoría de medicamentos pediátricos (lo que les permitiría conformar conjuntos independientes) sí se administran en niños. Si a ello le sumamos que muchas de estas presentaciones de bajo contenido en principio activo son formas orales líquidas (especialmente aptas para pediatría) y más costosas de envasar que las formas orales sólidas, la aplicación del Sistema de Precios de referencia lleva a la inviabilidad económica para estas presentaciones. Existen medidas normativas destinadas a aminorar este impacto (precios ponderados o umbral mínimo) pero resultan insuficientes en la mayoría de los casos.

POSIBLES INICIATIVAS PARA REDUCIR LAS SITUACIONES DE DESABASTECIMIENTO

En primer lugar es necesario un mayor consenso social sobre la importancia del medicamento y de su adecuado suministro y disponibilidad.

Todos somos conscientes del valor del medicamento, como usuarios agudos o crónicos de los mismos. Cualquiera ha podido comprobar la eficacia de estos productos para procesos más o menos leves (o que lo son ahora debido a la disponibilidad de fármacos como por ejemplo los agentes anti infecciosos), pero muchos también lo han comprobado en situaciones de riesgo vital agudo como los procesos cancerígenos o saben que dependen para su supervivencia de su suministro diario como las personas con diabetes tipo I, hemofilia, etc.

Sin embargo, la percepción que tiene la sociedad de la industria farmacéutica no es siempre acorde con la percepción de los productos que investiga y que comercializa y que, de manera evidente mejoran cada día la expectativa y calidad de vida de la población.

Es responsabilidad de todos los actores mejorar esta percepción del sector. La propia industria mejorando la calidad y eficiencia de la I+D e incrementando aún más la transparencia en todos sus procedimientos, los profesionales sanitarios usando el fármaco más indicado para cada paciente, no más, pero tampoco menos de lo necesario, y la Administración reconociendo la contribución del sector a la mejora de la salud de la población y a la economía y modelo productivo del país.

En España, que no es uno de los países con una industria farmacéutica más potente de Europa, el sector es el mayor inversor privado en I+D muy por encima de otros sectores estratégicos como el automóvil, la industria aeroespacial o las comunicaciones. En 2012, la industria farmacéutica fue responsable del 20,7% de la inversión total industrial en I+D en España.

Es cierto que una Administración responsable tiene que asegurar unas cuentas públicas sostenibles, que protejan el estado del bienestar, pero también es poco discutible que el gasto farmacéutico, muchas veces prioritario a la hora de la consolidación fiscal, es posiblemente uno de los que provoca mayor retorno positivo en la sociedad.

De manera específica, a la hora de establecer medidas para evitar o mitigar el desabastecimiento podríamos mencionar:

- a) Mitigar situaciones de desabastecimiento. Una cooperación fluida con las autoridades para gestionar de manera adecuada los stocks, incluyendo en algunos casos priorización de los pacientes, uso temporal de medicamentos importados etc.
- b) En este sentido, la comunicación temprana, no ya de situaciones de falta de suministro, si no de potenciales problemas a las autoridades podría, en muchos casos mejorar el manejo de las mismas. Sería necesario, sin embargo, establecer los procedimientos adecuados que asegurando los intereses legítimos de cada parte, redundasen en beneficio del paciente.
- c) Evitar situaciones de desabastecimiento:
 - a. Fijación europea de precios, o establecimiento de corredores de precios que eviten situaciones de desvío de fármacos a otros países.
 - b. Establecimiento de precios y márgenes que permitan una inversión adecuada en las plantas de producción, incluyendo fábricas alternativas.
 - c. En el caso de los fármacos para uso en pediatría, este tipo de medicamentos debe ser especialmente protegido, pues es probable que muchos no se comercialicen a los precios resultantes de la aplicación del Sistema de Precios de Referencia. Se requiere un cambio normativo urgente que permita excluir del Sistema de Precios de referencia estas presentaciones y evitar así su desabastecimiento. Hasta tanto estas presentaciones de bajo contenido en principio activo no dispongan de reglamentación que les permita quedar excluidos del Sistema de Precios de referencia, deberían al menos tener la consideración de formas pediátricas (y conformar conjuntos independientes) si están indicadas en niños aunque compartan indicaciones para adultos. En la

actualidad, la Administración está siendo restrictiva y sólo incluye en un conjunto pediátrico a las presentaciones indicadas, exclusivamente, en niños. Es una responsabilidad ineludible para la Industria y para la Administración encontrar una solución viable, económica y organizativamente, a este problema.

BIBLIOGRAFÍA

1. Quality and manufacturing driven supply disruptions. Industry communications principles to authorities. EFPIA collaborative group. http://www.efpia.eu/uploads/Industry_Communication_Principles_Principles_Dec2014_Final_v1.pdf
2. Real Decreto 177/2014. Precios de referencia. Agrupaciones Homogéneas y Sistemas de información. <http://www.boe.es/boe/dias/2014/03/25/pdfs/BOE-A-2014-3189.pdf>
3. Orden SSI/1225/2014, de 10 de julio, por el que se procede a la actualización del sistema de precios de referencia de medicamentos en el Sistema Nacional de Salud. <http://www.boe.es/boe/dias/2014/07/15/pdfs/BOE-A-2014-7472.pdf>
4. CIRCULAR nº 2/2012 Notificación previa de envíos de medicamentos a otros Estados miembros. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. http://www.aemps.gob.es/informa/circulares/industria/2012/docs/circular_2-2012.pdf
5. The pharmaceutical Industry and Global Health. Facts and figures 2014. International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations. <http://www.farmaindustria.es/web/documentos/otros-documentos/>
6. Estrategia Española de Ciencia y Tecnología y de Innovación 2013-2020.- Secretaría de Estado de Investigación, Desarrollo e Innovación. Ministerio de Economía y Competitividad. http://www.idi.mineco.gob.es/stfls/MICINN/Investigacion/FICHEROS/Estrategia_espanola_ciencia_tecnologia_Innovacion.pdf
7. Estadística sobre actividades de I+D. Instituto Nacional de Estadística. http://www.ine.es/inebmenu/mnu_imasd.htm

MESA REDONDA - SESIÓN MIR

SÁBADO 13 DE JUNIO - 10:00-11:30 H - SALA A1

DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN DE LA NEUMONÍA ADQUIRIDA DE LA COMUNIDAD: CONSENSO SEIP-SENP-CAV

Moderador: David Moreno Pérez. *Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Universidad de Málaga, Málaga.*

ETIOLOGÍA Y DIAGNÓSTICO DE LA NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD (NAC)

Anselmo Andrés Martín, Guadalupe Pérez Pérez, Martín Navarro Merino
Sección de Neumología Pediátrica. UGC y Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla

INTRODUCCIÓN

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) es una enfermedad frecuente en la infancia, en cuyo diagnóstico y tratamiento participan diversas especialidades pediátricas. En el año 2012 se publicó en la revista *Anales de Pediatría*¹ un documento de consenso de la Sociedad Española de Neumología Pediátrica (SENP) y la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP), que reflejaba la revisión bibliográfica y la experiencia de sus autores, respecto a aspectos etiológicos y diagnósticos de la NAC en el niño.

Sobre este documento, que es la base de esta ponencia, ampliada con la revisión bibliográfica hasta el año 2015, pretendemos actualizar dicho documento, así como reafirmar y/o modificar aquellos aspectos que sean necesarios a la luz de la bibliografía y de la práctica clínica, de los últimos tres años. Por este motivo, no repetiremos citas bibliográficas referidas al artículo de referencia, al cual remitimos a los lectores.

DEFINICIÓN Y FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS

Definición de la neumonía adquirida en la comunidad (NAC)

Podríamos definir la NAC como una infección aguda del tracto respiratorio inferior con una duración inferior a 14 días, o iniciada en los últimos 14 días, adquirida en la comunidad, que produce tos y/o dificultad respiratoria y con evidencia radiológica de infiltrado pulmonar agudo.

En zonas del mundo con recursos limitados, se admite la posibilidad de diagnosticar la NAC únicamente por la presencia de hallazgos físicos de acuerdo los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS), que consideran el diagnóstico presumible de neumonía en los lactan-

tes y niños con fiebre, tos, rechazo de la alimentación y/o dificultad respiratoria.

Incidencia y mortalidad

En los diversos estudios realizados en países civilizados, la incidencia anual de NAC oscila entre 15-40 casos por 1.000 niños menores de 5 años. Estas tasas son similares a las registradas en nuestro país, que presentaron un rango de 30,3-36 casos/1.000 niños menores de 5-6 años. La incidencia de NAC es claramente inferior en niños mayores, con 11-16 casos por 1.000 niños mayores de 5 años.

La incidencia de NAC en niños hospitalizados es variable y oscila entre 3-10,9 por 1.000 menores de 5 años en los estudios contemporáneos europeos y norteamericanos. Dentro de este rango se encuentran las tasas encontradas en los dos estudios nacionales, donde el 15,6-23% de niños con NAC requirieron ingreso hospitalario.

La mortalidad por NAC es prácticamente nula en los pacientes pediátricos de los países desarrollados, aunque se ha descrito que alcanza el 1% en una serie de EE.UU.² lo que contrasta con los países en vías de desarrollo donde la NAC es la principal causa de mortalidad infantil, responsable de 2 millones de fallecimientos en niños anualmente (20% de mortalidad infantil). La mortalidad en niños sanos con NAC que se complica con derrame puede llegar al 3%.

Factores de riesgo

Numerosos factores, dependientes del huésped y ambientales se han asociado con una mayor incidencia de NAC en diversos estudios, aunque con heterogeneidad en los resultados. Entre los factores del huésped cabe mencionar las enfermedades crónicas, prematuridad, problemática social, malnutrición, asma e hiperreactividad bronquial, infecciones respiratorias recurrentes y antecedentes de otitis media aguda con requerimientos de tubos de timpanotomía, hacinamiento, asistencia a guarderías, tabaquismo pasivo, la exposición a contaminantes ambientales, ausencia de vacunación frente al neumococo, etc.

Estacionalidad. Brotes epidémicos

La epidemiología de la NAC está influenciada por la estacionalidad y potencial epidémico de sus principales agentes etiológicos. La mayor incidencia de la NAC se produce en los meses fríos por la mayor circulación de

los principales agentes virales asociados a la NAC y el mayor nivel de hacinamiento entre los niños. Para la mayoría de microorganismos, los brotes epidémicos ocurren en comunidades cerradas o a nivel comunitario con amplitud geográfica variable.

Etiología

El diagnóstico etiológico de la NAC en pacientes pediátricos se determina generalmente por medio de pruebas de laboratorio, que ofrecen una evidencia indirecta de la implicación causal de los microorganismos identificados. Los estudios prospectivos realizados en países desarrollados logran una identificación etiológica en una proporción variable de los niños con NAC, que llega a alcanzar un 81% con la utilización de un amplio panel de pruebas², este % de diagnóstico etiológico no es lo habitual en el medio extrahospitalario ni en la mayoría de los casos de niños con NAC que ingresan en el hospital.

Clásicamente, la etiología de la NAC ha sido relacionada con la edad del niño (**Tabla 1**) y con pequeñas variaciones en los patógenos menos representativos. La prevalencia global de infecciones virales en la NAC es de 14-66%, más elevada en niños menores de 2 años y su relevancia disminuye con la edad. El virus respiratorio sincitial (VRS) es el más frecuente, pero otros virus como rinovirus, parainfluenza, influenza, adenovirus, metapneumovirus y bocavirus, son también agentes prevalentes en la mayoría de estudios².

El *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) es el principal agente bacteriano de la NAC. La prevalencia de etiología neumocócica en la NAC varía según los métodos diagnósticos utilizados y alcanza el 37-44% en estudios realizados en niños hospitalizados que emplean múltiples técnicas específicas (serología, inmunofluorescencia, reacción en cadena de la polimerasa). Afecta a todos los grupos etarios y posiblemente esté sobrevalorado en el medio hospitalario por producir enfermedad de mayor gravedad que los gérmenes atípicos, *Mycoplasma pneumoniae* (*M. pneumoniae*) y *Chlamydia pneumoniae* (*Ch. pneumoniae*). Estos últimos se identifican en el 6-40% de los casos de NAC y son más habituales en niños entre 5 y 15 años.

En una serie reciente de EE.UU. de un total de 2012 niños ingresados con criterios radiológicos de NAC² la etiología se estableció en el 81% de los casos. En el 66% la etiología era por uno o más virus; el 8% por una bacteria y el 7% una infección mixta, bacteriana y viral. Esta etiología variaba con la edad, pero incluso en niños de 10 a 17 años, en los que clásicamente se consideraba la etiología bacteriana como la más frecuente, son los virus los primeros productores de NAC, seguido del *M. pneumoniae* y a mucha distancia el neumococo.

Este y otros estudios demuestran que la etiología bacteriana de las NAC está sujeta, entre otros, a cambios provocados por la presión inmunitaria vacunal. Un ejemplo es la práctica desaparición del *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*) tipo b, que fue un agente etiológico importante de NAC en países desarrollados en la época

prevacunal. Por otro lado, tras la introducción de la vacuna conjugada heptavalente antineumocócica (VCN7) se ha registrado un descenso significativo del número de ingresos y de neumonías diagnosticadas en atención primaria, sobre todo en menores de 2 años, pero no en las complicadas con derrame pleural paraneumónico (DPP), que además afectan en mayor medida a niños menores de 5 años. En estas formas complicadas, los serotipos neumocócicos de elevada invasividad no cubiertos por VCN7, tienen una gran relevancia patogénica, especialmente el serotipo 1, que tiende a afectar a niños de mayor edad que los otros serotipos de neumococos³.

Desde el año 2010, disponemos de nuevas vacunas con formulación optimizada frente a los serotipos asociados a empiema pleural (EP), por lo que previsiblemente si se alcanza una cobertura vacunal suficiente, deberían producirse cambios importantes en la incidencia de NAC de origen neumocócico, incluidas también las complicadas con derrame pleural. A fecha actual, estudios en EE.UU., Inglaterra y España indican que estos cambios ya se están produciendo.

Neumonías adquiridas en la comunidad en pacientes con factores de riesgo

Los pacientes con enfermedades subyacentes tienen en general una mayor incidencia de neumonía y estas cursan con mayor gravedad que en los niños sanos. El espectro etiológico en los casos de NAC en esta población depende de la gravedad de las alteraciones anatómicas y fisiológicas, y el grado de inmunosupresión. En ellos, los agentes etiológicos habituales de la NAC continúan siendo los más prevalentes, pero tienen mayor relevancia que en niños sanos las infecciones pulmonares por bacilos gramnegativos, *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) y por microorganismos respiratorios de baja virulencia como *H. influenzae* no tipificable⁴.

Coinfecciones

Aproximadamente, entre el 20-30% de las NAC son causadas por infecciones mixtas virus-bacteria y el neumococo es la bacteria más frecuentemente implicada, aunque en otras series este porcentaje baja hasta el 7%². Hay evidencias de que la coinfección de influenza y *S. aureus* incrementa la gravedad de la enfermedad y también se ha demostrado sinergia entre influenza y neumococos por múltiples mecanismos patogénicos. Debe reseñarse que la coinfección producida por el virus influenza y el *S. aureus* productor de toxinas como la leucocidina de Pantón-Valentine causa neumonías necrotizantes de elevada mortalidad⁵.

CLASIFICACIÓN DE LAS NEUMONÍAS ADQUIRIDAS DE LA COMUNIDAD

Las NAC se pueden clasificar considerando diversos aspectos: anatomopatológicos, microbiológicos, radiológicos y, fundamentalmente, los clínicos. Sobre la base de los signos y síntomas clínicos es difícil diferenciar entre

neumonía bacteriana y viral, o entre neumonía típica y atípica. Esta diferenciación, que puede ser relativamente fácil en niños mayores y adolescentes, es más difícil en lactantes y niños preescolares.

La *neumonía bacteriana o típica* (p. ej., *S. pneumoniae*) se caracteriza por fiebre elevada con escalofríos, dolor pleurítico y/o abdominal. Habitualmente, existe tos, aunque puede ser leve. La auscultación pulmonar que inicialmente puede ser normal, posteriormente pondrá de manifiesto hipoventilación, crepitantes y/o un soplo tubárico.

La *neumonía atípica* (*M. pneumoniae*, *Ch. pneumoniae*, *Legionella* spp.) cursa generalmente de forma subaguda y sin afectación importante del estado general. La tos es el síntoma predominante y se suele acompañar de fiebre, mialgias, rinitis, faringitis y/o miringitis. No es frecuente el dolor en punta de costado, aunque puede existir dolor torácico generalizado en relación con los accesos repetidos de tos seca. Suele afectar más a niños mayores, en los que se observa con frecuencia una discrepancia entre la copiosa semiología respiratoria y la escasa afectación del estado general.

Las *neumonías virales* son más frecuentes en niños pequeños y se suelen acompañar de un cortejo sintomático más amplio, con participación de otros niveles de las vías respiratorias. La fiebre, la tos y la afectación del estado general tienen una significación variable. En la auscultación se objetivan tanto sibilancias como crepitantes de forma difusa.

Derrame pleural paraneumónico: clasificación y manifestaciones clínicas

El DPP y el EP son complicaciones de las neumonías bacterianas. En las neumonías ingresadas encontraremos un DPP hasta en el 40% y se estima que entre el 0,6-2% del global de las neumonías progresan a EP.

En los últimos años se han publicado múltiples estudios que indican un importante aumento de los EP, sobre todo en Europa y en Estados Unidos, sin poder concretar una sola causa subyacente, relacionándose, entre otras, con el curso epidémico de los serotipos más agresivos y con la aparición de la vacuna neumocócica conjugada heptavalente, aunque este aumento ya se comenzó a detectar antes de la comercialización de la misma.

El *S. pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* y *S. aureus* son los microorganismos principalmente implicados. Las infecciones pulmonares por anaerobios también se asocian a derrame pleural, pero su curso suele ser más subagudo.

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DE LAS NAC.

Clínica y exploración

La presentación clínica de la NAC puede variar con la edad, el agente causal y la extensión de la enfermedad y las manifestaciones clínicas son diversas y podrían estar ausentes, sobre todo en neonatos y lactantes pequeños.

Los niños con NAC pueden presentar fiebre, taquipnea, disnea o dificultad respiratoria, tos, sibilancias y/o dolor torácico. Ocasionalmente se acompañan de dolor abdominal y/o vómitos, y cefalea. Cuando predomina la clínica de infección del tracto respiratorio superior asociada a sibilancias generalizadas y fiebre de poca entidad en niños, se considera que probablemente no tienen una neumonía. La fiebre y la tos son los signos referidos más constantes, si bien cualquiera de ellos puede estar ausente. La fiebre no es un parámetro que aislado resulte útil para el diagnóstico de neumonía. Por otra parte a la ausencia de fiebre se le ha atribuido un valor predictivo negativo del 97%.

La tos, más fácilmente evidenciable en niños mayores, puede ser seca o productiva, asumiendo como productiva en muchas ocasiones, y especialmente en los menores, la que simplemente nos impresiona de movilizar secreciones. La tos no es una característica inicial en la neumonía bacteriana porque los alvéolos tienen pocos receptores tusígenos, de manera que la tos comienza cuando tras el inicio de la lisis los detritos irritan los receptores de las vías aéreas.

El dolor torácico es un síntoma generalmente referido por el niño mayor y más raramente como una impresión de los cuidadores del niño menor. Aislado tiene poco valor como diagnóstico de neumonía. Suele asociarse a pleuritis y/o derrame pleural.

En los niños más pequeños se ha demostrado que los signos clínicos generales de afectación del tracto respiratorio inferior que obtenemos en la exploración física tales como aleteo nasal, taquipnea, disnea y retracciones son más específicos para el diagnóstico de infección respiratoria de vías aéreas bajas que la fiebre y la tos. En los lactantes, las retracciones y/o la frecuencia respiratoria (FR) > 50 rpm han demostrado tener un valor predictivo positivo del 45% y un valor predictivo negativo del 83% para evidencia radiológica de consolidación, con sensibilidad y especificidad del 74 y el 67%, respectivamente, aunque son menos sensibles y específicas en las fases iniciales de la enfermedad (menos de 3 días de duración).

La sensibilidad de la taquipnea y tiraje es menor en mayores de 3 años. Las retracciones supraesternales, subcostales o intercostales indican una mayor gravedad. Aunque la neumonía se puede presentar sin taquipnea, se ha descrito una correlación entre la gravedad de la neumonía y el grado de taquipnea.

Las sibilancias como hallazgo de la auscultación son más frecuentes en los niños menores, probablemente porque se detectan con mayor probabilidad en las infecciones virales que en las bacterianas o mixtas.

En otros hallazgos a la auscultación, como los estertores crepitantes, se ha descrito una sensibilidad del 75% y una especificidad del 75% para diagnóstico de NAC⁷.

Biomarcadores

Es importante distinguir entre la etiología bacteriana y la viral, para establecer un tratamiento adecuado, no utili-

zar antibióticos de forma innecesaria, y evitar las posibles complicaciones de las neumonías bacterianas. Por este motivo, las pruebas inespecíficas y los reactantes de fase aguda para conocer la etiología y/o la gravedad de las NAC son motivo de numerosos estudios. El recuento de leucocitos, la velocidad de sedimentación (VSG), la proteína C reactiva (PCR), las interleucinas (IL) la procalcitonina (PCT), la adrenomedulina, etc., son de utilidad limitada, sobre todo si se usan de forma aislada. Sin embargo, utilizadas de forma correcta, podrían ser de ayuda para una aproximación diagnóstica.

Recuento de leucocitos

Tradicionalmente se ha descrito que la leucocitosis ($> 15.000/\text{mm}^3$) con una desviación a la izquierda (neutrofilia) sugiere una etiología infecciosa bacteriana, incluida una NAC. Sin embargo, estos hallazgos no son específicos y pueden aparecer también en las neumonías víricas y faltar en algunas neumonías bacterianas. El valor del número de neutrófilos como marcador de infección bacteriana tiene una especificidad discreta y sólo valores muy elevados permitirían una cierta predicción, siendo su eficacia inferior a la PCR y a la PCT.⁶

Velocidad de sedimentación globular

Es un mal marcador de infección aguda por lo lento de su ascenso y por su escasa sensibilidad y especificidad para diferenciar entre etiología bacteriana y viral. Solo aumentos de la VSG por encima de 100 tienen utilidad como marcador de infección bacteriana. Su lenta elevación y descenso invalidan este parámetro como reactante de fase aguda con poder discriminatorio.

Proteína C reactiva (PCR)

Se han realizado numerosos estudios para valorar su utilidad en la NAC, bien de forma aislada o combinada con otros marcadores y con diferentes resultados, considerando que su utilidad para el diagnóstico etiológico de las NAC es limitado.

En un metaanálisis en el que se analizaron 8 estudios realizados en 1.230 niños⁷ se vio que un valor de PCR superior a 40-60 mg/l se asociaba a etiología bacteriana, pero estas cifras tenían un valor predictivo positivo de sólo un 64%. Cifras superiores a 80-100 mg/l tienen un valor predictivo positivo superior, por lo que parece ser el punto de corte más adecuado⁸. La PCR no debe emplearse como marcador aislado de etiología bacteriana. Su utilidad mejora asociada a otros marcadores.

Otro aspecto interesante es su papel para predecir neumonías complicadas y la necesidad de aplicar tratamiento antibiótico empírico precoz en un niño con una NAC y cifras elevadas de PCR y/o la necesidad de ingreso hospitalario.

En algunos casos, sobre todo si no existe la posibilidad de realizar radiografía de tórax, se ha empleado la PCR como criterio para excluir la necesidad de realizar radiografía de tórax, dada que una cifra normal de PCR suele asociarse a ausencia de NAC con alteración radiológica.

Procalcitonina (PCT)

La cifra normal de PCT en individuos sanos es $< 0,1 \text{ ng/ml}$. Los estudios que examinan el uso de la PCT para diferenciar la etiología viral de la bacteriana en las NAC muestran resultados no concluyentes y algunos contradictorios, motivados por el uso de métodos diagnósticos no homogéneos en todos los estudios realizados. La elevación de la PCT se relaciona con etiología bacteriana de las NAC sobre todo cifras superiores a 1-2 ng/ml, las cuales se asociaba a neumonía bacteriana con un elevado valor predictivo y especificidad, mientras que niveles inferiores a 0,5 ng/ml orientaban hacia una neumonía de etiología no bacteriana. Además, cifras superiores a 1 ng/ml al ser muy sugestiva de infección bacteriana, nos indicarían que podría ser aconsejable el inicio de antibioterapia ante una NAC.

Un estudio reciente⁹ empleando técnicas diagnósticas de reacción en cadena de la polimerasa para virus y neumococos, serología a neumococos, hemocultivo y antígeno urinario a neumococo han encontrado que una PCT $< 0,5 \text{ ng/ml}$ casi excluye la etiología neumocócica mientras que una PCT $> 1,5 \text{ ng/ml}$ con un antígeno urinario de neumococo positivo, indica un 80% de probabilidad de etiología neumocócica. Sin embargo, otro estudio¹⁰ encontró que la PCT $> 2 \text{ ng/ml}$ no permitía diferenciar entre neumonía bacteriana y viral en el niño.

Se ha evaluado la utilidad de la PCT para valorar la gravedad de la NAC en niños, confirmándose que a mayor elevación de la PCT mayor gravedad de la NAC, sin encontrar una relación entre cifra de PCT y etiología de la misma. Así mismo, se ha valorado el uso de la PCT como guía para iniciar antibioterapia en las NAC cuya cifra es $> 0,25 \text{ ng/ml}$.¹¹

Otros marcadores

El uso de otros marcadores como la interleucina 6, la adrenomedulina (pro-ADM), el factor activador soluble plaminógeno de la urocinasa (suPAR) etc., al no ser accesible de forma rutinaria en la mayoría de los centros, no se recomienda su uso, dado que además no permite distinguir por sí sola la diferente etiología viral o bacteriana.

En resumen, los biomarcadores más empelados por las diversas guías son el número de leucocitos, la PCR y la PCT. Sin embargo, estos marcadores de forma aislada no tienen capacidad para discernir entre etiología viral y bacteriana, siendo necesario el uso de varios de ellos, de forma conjunta, asociados a la clínica y la radiología y otros métodos diagnósticos microbiológicos, para llegar a una posible etiología de la NAC.

Diagnóstico microbiológico

Las técnicas microbiológicas permiten identificar y caracterizar el agente etiológico de la NAC. Sin embargo, debido a la escasa sensibilidad de los estudios microbiológicos, la dificultad en obtener una muestra adecuada y la escasa relación coste/beneficio, no se recomienda realizar estudios microbiológicos rutinarios a los niños diagnosticados de NAC. En cambio, en los niños que re-

quieren ingreso hospitalario o en aquellos que presenten alguna complicación, sí es importante intentar llegar a un diagnóstico etiológico. Para ello se dispone de las siguientes técnicas:

Hemocultivo

Dado que la neumonía neumocócica no suele cursar con bacteriemia, la tasa de hemocultivos positivos es menor del 7-10%, por lo que su rendimiento es muy escaso. Su indicación es en niños ingresados con NAC y para mejorar el rendimiento debemos tomar la muestra antes de iniciar la antibioterapia.

Cultivo bacteriano nasofaríngeo

No proporciona ninguna información ya que la presencia de bacterias en la nasofaringe no es indicativa de infección de la vía aérea inferior.

Líquido pleural

El cultivo del líquido pleural es con frecuencia negativo ya que cuando se obtiene la muestra, el paciente suele haber recibido tratamiento antibiótico previo. Su rendimiento es superior en caso de empiema.

Detección de antígenos bacterianos

La detección de antígeno de neumococo en orina, de forma aislada, no es útil para el diagnóstico diferencial de la neumonía neumocócica en los niños, debido a que el test puede ser positivo en los portadores de *S. pneumoniae* y en los que han recibido recientemente vacunación antineumocócica (sobre todo durante el primer mes). Podría ser útil un antígeno de neumococo positivo en orina con una determinación mediante PCR que excluya que estamos ante un portador de neumococo en orofaringe. Esta determinación tiene una alta sensibilidad, cercana al 100% pero una baja especificidad. Puede tener cierta utilidad como predictor negativo de infección neumocócica en el niño mayor.

La detección de antígeno neumocócico en líquido pleural tiene, en algunos estudios, una sensibilidad y una especificidad mayor del 90%. Parece que el valor de un antígeno a neumococo en orina positivo como predictor de etiología neumocócica de una NAC, aumenta cuando se asocia a marcadores de la inflamación elevados como puede ser la PCT¹².

La detección de antígeno soluble de *Legionella* en orina tiene una sensibilidad (60-90%) y especificidad elevadas (99%), y está indicada en brotes epidémicos o en neumonías graves.

Detección de antígenos virales respiratorios

Se basan en la utilización de anticuerpos monoclonales dirigidos frente a distintos antígenos virales, detectando los virus no viables presentes en la muestra. Los test de inmunofluorescencia (IF) permiten obtener resultados en el día, aunque se requiere un microscopio de fluorescencia y personal entrenado en la observación de este tipo de preparaciones. El enzoinmunoanálisis (EIA) es la base de los test rápidos de gripe y de virus respiratorio

sincitial (VRS), con una sensibilidad entre el 60 y el 80%, y una especificidad > 90%, ofreciendo el resultado en unos 15 min, con un rendimiento máximo durante el pico epidémico de la enfermedad.

Técnicas moleculares de diagnóstico rápido

La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) ante bacterias y virus incrementan significativamente la sensibilidad del diagnóstico microbiológico en muestras de sangre o líquido pleural, diferenciando en el caso de *S. pneumoniae* los distintos serotipos implicados en el desarrollo de la enfermedad y es útil también en las infecciones por *M. pneumoniae*, *Ch. pneumoniae*, etc. Hoy en día mediante la PCR podemos demostrar la etiología en aproximadamente el 10% de las NAC en niños.

Las técnicas moleculares han permitido también reevaluar el papel de los virus respiratorios como agentes causales de NAC en el niño. Destacan por su sencillez y versatilidad las pruebas de PCR multiplex o las basadas en microchips *arrays*, que pueden llegar a identificar más de 10 patógenos virales en pocas horas. Un reciente meta-análisis¹³ sobre 21 artículos encuentra una significativa heterogeneidad en la incidencia de infecciones virales en niños con NAC, encontrando sobre un 57,4% infecciones virales y sobre un 29,3% infecciones mixtas. En menores de 1 año se detectan virus en el 76,1% de los casos, entre 2 y 5 años en el 63,1% y en mayores de 6 años en el 27,9%. La mayoría de los agentes etiológicos son los rinovirus (RN), el virus respiratorio sincitial (VRS) y bocavirus.

Métodos serológicos

El diagnóstico serológico de los virus respiratorios necesita generalmente la extracción de dos muestras de suero: la primera en la fase aguda de la enfermedad y la segunda en la fase de convalecencia. Esto representa una gran dificultad, ya que muchos de los virus respiratorios, además de ser muy prevalentes, producen reinfecciones, por lo que en muchos casos no se podrá demostrar una verdadera seroconversión ni un aumento significativo de los títulos. Su mayor utilidad se da en los estudios seroepidemiológicos.

En el caso de las infecciones por bacterias atípicas (*M. pneumoniae*, *Ch. pneumoniae*, *Coxiella burnetti*, *L. pneumophila*), aunque se han desarrollado técnicas basadas en la PCR, el diagnóstico serológico sigue siendo fundamental. En el caso de *M. pneumoniae*, se realiza fundamentalmente por técnicas de ELISA, cuya principal limitación radica en que en la reinfección no hay respuesta de IgM, sino una rápida elevación de IgG. Además, la IgM puede persistir elevada durante meses o años, de modo que en el niño o en el adulto joven la detección de IgM puede no corresponder a una infección reciente. Por ello, en la primoinfección las técnicas de detección de IgM tienen una buena sensibilidad y especificidad, mientras que en las reinfecciones la falta de detección de IgM específica no permite descartar una infección aguda por *M. pneumoniae*.

Una limitación importante de estas técnicas es que tarda 14 días en positivizarse de media la IgM de *Mycoplasma* en caso de infección aguda. Si el diagnóstico es importante, por ejemplo ante complicaciones o un posible ingreso, sería más adecuada la PCR en secreción respiratoria.

En las **Tablas 2 y 3** se resumen los diversos métodos diagnósticos usados en las NAC.

Métodos de imagen: radiología simple, ecografía y tomografía computarizada

La radiografía de tórax (RxT) es la prueba radiológica básica para establecer el diagnóstico de neumonía. Existen dos patrones radiológicos principales de neumonía: alveolar e intersticial y, aunque clásicamente cada uno se ha relacionado con un tipo de infección, bacteriana la primera y vírica o por *Mycoplasma*, la segunda ninguno es exclusivo de una etiología concreta.

El patrón alveolar se caracteriza por consolidación lobar o segmentaria con o sin broncograma aéreo o alveolograma en la imagen. En un estudio reciente¹⁴ se ha comprobado la existencia de patrón lobar o multifocal en caso de infecciones por *Mycoplasma* o por virus, sin que sea posible distinguir la posible etiología en base sólo a la radiología.

El patrón intersticial se caracteriza por infiltrados parahiliares bilaterales, difusos e irregulares, atrapamiento aéreo y/o atelectasias segmentarias o subsegmentarias por taponos mucosos y engrosamiento peribronquial. El patrón intersticial también se puede observar en neumonías no virales, como las provocadas por *Mycoplasma*, *Ch. pneumoniae* y *Legionella*.

La presentación radiográfica mixta, combinando características de los anteriores patrones, es también una forma no infrecuente de presentación de las NAC.

El derrame pleural (DP) casi siempre se asocia a neumonía bacteriana y se identifica en la RxT como un aumento de densidad homogéneo con amplia base de contacto en la pared torácica y borde superior cóncavo cuando es un derrame libre. El borde superior pierde esa forma cuando el derrame está encapsulado o si hay condensación pulmonar asociada.

Si el derrame es pequeño puede presentar una localización subpulmonar, que se manifiesta en el lado derecho como una curvatura cuyo vértice cóncavo en vez de ser central es lateral, y en el derrame subpulmonar izquierdo como un aumento del espacio entre la cámara gástrica y el borde diafragmático.

La ecografía es la siguiente prueba diagnóstica que se debe realizar siempre ante la sospecha de DP. Sirve para confirmar su existencia, proporciona información superior a la tomografía computarizada (TC) en cuanto a la naturaleza del derrame (simple o complicado), determina la cuantía de este, valora la movilidad del hemidiafragma adyacente a la condensación, puede ser de ayuda en la orientación del tratamiento y localiza el punto de punción, si es necesario. La ecografía también aporta datos,

junto a la ecografía Doppler color, sobre el parénquima: broncograma ecográfico (distorsionado o preservado), homogeneidad o heterogeneidad de la condensación, zonas avasculares o de ecogenicidad disminuida por necrosis, áreas murales vascularizadas en relación con abscesificación, etc.,. Es una técnica incruenta y puede realizarse sin molestias para el paciente.

La TC, preferentemente con contraste intravenoso, es la tercera prueba diagnóstica en orden de realización. Existe cierta controversia en su uso, aunque actualmente no se aconseja su uso de rutina, quedando reservada para determinadas situaciones. Es de utilidad en la valoración del parénquima; detecta y define con mayor precisión las lesiones como necrosis (neumonía necrotizante), cavidad parenquimatosas de otra etiología, neumatocele, absceso, fístula broncopleural; etc. Además, complementa a la ecografía en la valoración cualitativa y cuantitativa del empiema; determina con precisión la localización del tubo de drenaje y valora los fallos de reexpansión del parénquima una vez drenadas las colecciones pleurales.

En la **Tabla 4** figura un resumen de la correlación de la etiología de las NAC con los datos de laboratorio, microbiología y radiología.

Otros métodos diagnósticos: Broncoscopia

La fibrobroncoscopia (FB) no es una técnica de aplicación rutinaria en la NAC, ya que la mayoría seguirá un curso favorable. Está reservada a los casos graves o potencialmente graves, los que tienen una evolución tórpida y/o presentan anomalías radiológicas persistentes o neumonías recurrentes en la misma localización. También está indicada en pacientes inmunodeprimidos en los que, cuando no hay una respuesta adecuada al tratamiento inicial, es preciso investigar y tratar de averiguar cuál es el agente causal.

Cuando se utiliza la FB para fines diagnósticos, se asocia a la toma de muestras como el broncoaspirado (BAS) y el lavado broncoalveolar (LBA), permitiendo de esa forma, la obtención de muestras para su análisis. La sensibilidad y la especificidad de las muestras obtenidas varían en función del microorganismo causal, de la técnica empleada y del grado de inmunodepresión del niño. El aislamiento de algunos gérmenes permite asumir que son responsables etiológicos de la neumonía, como es el caso de *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*), VRS, influenza o *Mycoplasma*, pero el aislamiento de otros puede significar, únicamente, su presencia como comensal o contaminantes de las vías aéreas. En estos casos se requieren el cultivo cuantitativo considerando valorable el aislamiento de $> 10^4$ UFC/ml del germen aislado.

EVOLUCIÓN Y CONTROL EVOLUTIVO

En los casos no complicados, el 90% de los pacientes queda afebril a las 48 horas de iniciar el tratamiento antibiótico, mientras que solo una pequeña proporción necesita ingreso hospitalario. Si a las 48 horas no hay signos de haberse producido una mejoría (persistencia de la

fiebre, empeoramiento del estado general, disnea, etc.), hay que considerar algunas posibilidades que expliquen esa evolución, tales como que el diagnóstico no sea el correcto, que el tratamiento no sea efectivo (inadecuada cumplimentación y/o dosis incorrecta, presencia de resistencias), que hayan surgido complicaciones (empiema, absceso pulmonar), que el agente causal sea un virus u otro menos frecuente (*M. tuberculosis*, *Actinomyces* spp., hongos, protozoos), que presente una inmunodeficiencia no conocida, que la etiología no sea infecciosa y/o que haya una obstrucción bronquial asociada, habiendo que valorar e investigar todas estas variables.

En los casos en los que el empeoramiento sea evidente, será necesario recurrir a exploraciones complementarias, desde las más simples a las más complejas (nueva RxT, hemograma, VSG, PCR, hemocultivo, detección de antígenos virales, serología, test de tuberculina, ecografía, TC pulmonar, FB, LBA, etc.), con el fin de valorar la existencia de posibles complicaciones y conocer la etiología si es preciso, además de considerar la hospitalización para profundizar en la investigación y aplicar tratamiento intravenoso y de soporte.

Con el tratamiento adecuado, en la mayoría de los casos la evolución clínica va a ser favorable. Es posible que persista algo de tos residual durante un tiempo determinado, dependiendo de la etiología, como ocurre en el caso de los virus o de agentes como el *M. pneumoniae*. Aún así,

la recuperación, cuando se trata de un niño previamente sano, suele ser completa y sin secuelas en la mayoría de los casos. De forma general se puede afirmar que no son necesarios controles analíticos cuando la evolución es normal y el paciente permanece asintomático.

Aunque la recuperación clínica suele ser rápida en la mayoría de los casos, es cierto que los cambios radiológicos tardan en normalizarse entre 3-7 semanas en la mayoría de los casos. Por ello constituye una práctica bastante habitual el que, además del seguimiento clínico, se realice una radiografía de control a las 3-4 semanas. Sin embargo, tal indicación no está del todo clara, motivo por el que se han realizado numerosos estudios para tratar dilucidar este aspecto, que a modo de resumen nos sugieren que el seguimiento radiológico rutinario no es necesario en aquellos pacientes que permanecen asintomáticos tras haber presentado una NAC. Una radiografía estaría justificada en el caso de persistencia de los síntomas, antecedentes de neumonías recurrentes, atelectasia, neumonía redonda, empiema, neumatocele, absceso pulmonar u otra patología concomitante.

En resumen, cuando hay respuesta clínica positiva al tratamiento antibiótico por vía oral no se precisa control analítico ni radiológico. Cuando no hay respuesta clínica inicial, hay que remitir al hospital, realizar exploraciones complementarias básicas (RxT, hemograma, VSG, PCR, Mantoux) y valorar el ingreso hospitalario.

Tabla 1. Agentes etiológicos de la NAC en los distintos grupos de edad por orden de prevalencia

<3 semanas	>3 semanas - 3 meses
<ol style="list-style-type: none"> 1. <i>Streptococcus agalactiae</i> 2. Enterobacterias Gram (-)* 3. Citomegalovirus 4. <i>Listeria monocytogenes</i> 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Virus respiratorios 2. <i>Chlamydia trachomatis</i> 3. <i>Streptococcus pneumoniae</i> 4. <i>Staphylococcus aureus</i> 5. Gérmenes del periodo neonatal 6. <i>Bordetella pertussis</i>
4 meses - 4 años	5 años - 15 años
<ol style="list-style-type: none"> 1. Virus respiratorios 2. <i>Streptococcus pneumoniae</i> 3. <i>Streptococcus pyogenes</i> 4. <i>Mycoplasma pneumoniae</i> 5. <i>Staphylococcus aureus</i> 6. <i>Mycobacterium tuberculosis</i> 7. <i>Haemophilus influenzae</i> † 8. <i>Bordetella pertussis</i> 	<ol style="list-style-type: none"> 1. <i>Mycoplasma pneumoniae</i> 2. <i>Streptococcus pneumoniae</i> 3. Virus respiratorios 4. <i>Chlamydia pneumoniae</i> 5. <i>Mycobacterium tuberculosis</i> 6. <i>Moraxella catharralis</i> 7. <i>Haemophilus influenzae</i> †
<p>Notas:</p> <p>* <i>Escherichia coli</i>, <i>Klebsiella pneumoniae</i>, <i>Proteus</i> spp.</p> <p>† Tipo b en no vacunados; no tipable más frecuentes en niños con factores de riesgo; tipos a-f (no b) son agentes etiológicos muy infrecuentes de NAC.</p>	

Tomada de: Andrés Martín A, *et al.* Etiología y diagnóstico de la neumonía adquirida en la comunidad y sus formas complicadas. An Pediatr (Barc). 2012

Tabla 2. Características diferenciales de las técnicas directas para el diagnóstico microbiológico de la neumonía adquirida en la comunidad

	VENTAJAS	DESVENTAJAS
Cultivo bacteriano	<ul style="list-style-type: none"> • Alta especificidad • Alta reproducibilidad • Alta disponibilidad en los centros sanitarios • Técnicas sencillas • Coste relativamente bajo • Permite la determinación de resistencias y de factores de virulencia 	<p>Baja sensibilidad.</p> <p>Lento, resultados 3-7 días</p> <ul style="list-style-type: none"> • Necesidad de un volumen mínimo de muestra, que puede no ser accesible en el niño pequeño
Cultivo viral	<ul style="list-style-type: none"> • Alta especificidad • Buena reproducibilidad 	<ul style="list-style-type: none"> • Limitada sensibilidad • Solo disponible en laboratorios de referencia. Realización compleja • Coste elevado • Lento, resultados 3-21 días • Necesidad de un volumen mínimo de muestra, que puede no ser accesible en el niño pequeño
Técnicas moleculares	<ul style="list-style-type: none"> • Buena sensibilidad • Buena especificidad • Rapidez, resultados 3-8 horas • En algunos casos, puede permitir la determinación de resistencias y de factores de virulencia • Necesidad de poco volumen de muestra para resultados óptimos 	<ul style="list-style-type: none"> • Necesidad de laboratorio especializado • Coste elevado
Inmunofluorescencia directa	<ul style="list-style-type: none"> • Técnicas relativamente sencillas y rápidas. Resultados 2-4 horas • Disponible para virus respiratorios • Coste relativamente bajo 	<ul style="list-style-type: none"> • Puede dar reacciones cruzadas entre patógenos relacionados. • Interpretación subjetiva, reproducibilidad baja • Solo aplicable a muestras respiratorias.
Inmunocromatografía seca	<ul style="list-style-type: none"> • Técnicas muy sencillas • Técnicas muy rápidas, resultados en menos de 1 hora • Sin necesidad de aparataje • Pueden realizarse en la cabecera del enfermo • Alta disponibilidad en los centros sanitarios 	<ul style="list-style-type: none"> • Limitada sensibilidad • Especificidad variable según patógeno. La técnica aplicable a neumococo en muestra de orina de falsos positivos en niños • Elevado coste • No disponible para todos los patógenos

Tomada de: Andrés Martín A, *et al.* Etiología y diagnóstico de la neumonía adquirida en la comunidad y sus formas complicadas. *An Pediatr (Barc)*. 2012

Tabla 3. Características diferenciales de las técnicas utilizadas en los estudios sero- epidemiológicos de la infección respiratoria viral

	VENTAJAS	DESVENTAJAS
Fijación del complemento	<ul style="list-style-type: none"> Permite demostrar la circulación de virus de diferentes tipos (ej. gripe A y gripe B). 	<ul style="list-style-type: none"> Baja sensibilidad. Laborioso Difícilmente reproducible
Inhibición de la hemaglutinación	<ul style="list-style-type: none"> Establece la presencia de anticuerpos frente a diferentes tipos e incluso subtipos de virus (ej. gripe A H3N2, gripe A H1N1) 	<ul style="list-style-type: none"> Falsos (+) por presencia en el suero de reactantes inespecíficos. Realización e interpretación compleja y subjetiva. Escasa reproducibilidad entre laboratorios. Poco sensible.
Inmunofluorescencia indirecta y ELISA	<ul style="list-style-type: none"> Técnicas relativamente sencillas y rápidas. 	<ul style="list-style-type: none"> Numerosas reacciones cruzadas entre virus relacionados por los que su aplicación es muy limitada.
Neutralización	<ul style="list-style-type: none"> Los títulos de los anticuerpos neutralizantes son fiables y representan el estado real de protección. 	<ul style="list-style-type: none"> Sólo aplicable a virus respiratorios capaces de crecer en cultivos celulares.

Tomada de: Andrés Martín A, *et al.* Etiología y diagnóstico de la neumonía adquirida en la comunidad y sus formas complicadas. An Pediatr (Barc). 2012

Tabla 4. Correlación etiología-clínica-radiología-laboratorio

	NAC TÍPICA (<i>Neumococo, H influenzae, S aureus, S pyogenes</i>)	NAC ATÍPICA: VIRAL (<i>VRS, adenovirus,...</i>)	NAC ATÍPICA (<i>Mycoplasma, Chlamydia</i>)
Edad habitual	Cualquier edad, pero principalmente < 3-5 años	< 3-4 años	>4-5 años
Inicio	Brusco	Insidioso	Insidioso
Fiebre	> 39 °	< 39 °	< 39 °
Estado general	Afectado	Conservado	Conservado
Antecedente familiares	No	Simultáneos	Distantes
Tos	Productiva	Productiva + / -	Irritativa
Síntomas asociados	Raros (herpes labial)	Conjuntivitis, mialgias	Cefalea, mialgias
Auscultación	Hipoventilación y crepitantes localizados	Crepitantes y sibilancias bilaterales	Crepitantes y/o sibilancias uni o bilaterales
Radiografía de tórax	Condensación (con o sin derrame)	Infiltrado intersticial, hiperinsuflación, atelectasia	Variable, predomina el infiltrado intersticial. Menos frecuente, condensación
Hemograma	Leucocitosis con neutrofilia	Variable	Suele ser normal
PCR (mg/L)	>80-100	<80	<80
PCT (ng/ml)	> 2	< 2	< 2

Tomada de: Andrés Martín A, *et al.* Etiología y diagnóstico de la neumonía adquirida en la comunidad y sus formas complicadas. An Pediatr (Barc). 2012

BIBLIOGRAFÍA

1. A. Andrés Martín, D. Moreno-Pérez, S. Alfayate Miguélez; J.A. Couceiro Gianzod, M.L. García García, J. Korta Murua, *et al.* Etiología y diagnóstico de la neumonía adquirida en la comunidad y sus formas complicadas. *An Pediatr (Barc)*. 2012;76:162.e1-162.e18.
2. Jain S, Williams DJ, Arnold SR, Ampofo K, Bramley AM, Reed C, *et al.* for the CDC EPIC Study Team Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Children. *N Engl J Med* 2015;372:835-45.
3. González Martínez F, Navarro Gómez ML, Saavedra Lozano J, Santos Sebastian MM, Rodríguez Fernández R, González Sánchez E, *et al.* Serotipos no vacunales emergentes causantes de enfermedad neumocócica invasora en la era de la vacuna 7 valente. *An Pediatr (Barc)* 2014;80:173-80.
4. McConnell A, Tan B, Scheifele D, Halperin S, Vaudry W, Law B, *et al.*, of The Canadian Immunization Monitoring Program, Active (IMPACT). Invasive infections caused by *Haemophilus influenzae* serotypes in twelve Canadian IMPACT centers, 1996-2001. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26: 1025-31.
5. Obando I, Valderrabanos ES, Millan JA, Neth OW. Necrotising pneumonia due to influenza A (H1N1) and community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clone USA300: successful management of the first documented paediatric case. *Arch Dis Child*. 2010;95:305-6.
6. Van den Bruel A, Thompson MJ, Haj-Hassan T, Stevens R, Moll H, Lachanpaul M, *et al.* Diagnostic value of laboratory tests in identifying serious infections in febrile children: systematic review. *BMJ*. 2011;342:d3082.
7. Flood RG, Badik J, Aronoff SC. The utility of serum C-reactive protein in differentiating bacterial from nonbacterial pneumonia in children: a meta-analysis of 1230 children. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27:95-9.
8. Elemraid MA, Ruston SR, Thomas MF, Spencer DA, Gennery AR, Clark JE. Utility of inflammatory markers in predicting the aetiology of pneumonia in children. *Diag Microbiol Infect Dis* 2014;79:458-62.
9. Galetto-Lacour A, Alcoba G, Posfay-Barbe KM, *et al.* Elevated inflammatory markers combined with positive pneumococcal urinary antigen are a good predictor of pneumococcal community-acquired pneumonia in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32:1175-9.
10. Nascimento-Carvalho CM, Cardoso MR, Barral A, *et al.* Seasonal patterns of viral and bacterial infections among children hospitalized with community-acquired pneumonia in a tropical region. *Scand J Infect Dis*. 2010;42:839-44.
11. Esposito S, Tagliabue C, Picciolli I, Semino M, Sabatini C, Consolo S, *et al.* Procalcitonin measurements for guiding antibiotic treatment in pediatric pneumonia. *Respir Med* 2011;105:1939-45.
12. Galetto-Lacour A, Alcoba G, Posfay-Barbe KM, Cevy-Macherel M, Gehri M, Ochs M, *et al.* Elevated inflammatory markers combined with positive pneumococcal urinary antigen are a good predictor of pneumococcal community acquired pneumonia in children. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32:1175-9.
13. Wang M, Cai F, Wu X, Wu T, Su X, Shi Y. Incidence of vital infection detected by PCR and real-time PCR in childhood community acquired pneumonia: A meta-analysis. *Respirology* 2015 doi: 10.1111/resp.12472.
14. Guo WL, Wang J, Zhu LY, Hao Ch-li. Differentiation between mycoplasma and viral community acquired pneumonia in children with lobe or multi foci infiltration: a retrospective case study. *BMJ Open* 2015;5:e006766.

TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO Y PREVENCIÓN DE LA NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD (NAC)

David Moreno Pérez, Laura Ferreras Antolín
 Unidad de Infectología e Inmunodeficiencias.
 UGC Pediatría. Hospital Materno-Infantil. Hospital Regional Universitario de Málaga

INTRODUCCIÓN

La etiología, presentación clínica y evolución de la NAC en la edad pediátrica han sufrido, en la última década, una serie de variaciones importantes relacionadas con la introducción de vacunas frente a patógenos involucrados en su etiología (como *Haemophilus influenzae* tipo b y *Streptococcus pneumoniae*), el mejor uso de los antibióticos, así como con otros factores aún no explicados y, probablemente, asociados a tendencias epidemiológicas independientes.

Como ya se ha expuesto en la parte previa sobre etiología y diagnóstico de la NAC, los principales agentes etiológicos son los virus y *S. pneumoniae*. Los primeros afectan, sobre todo, a niños menores de 4-5 años y el segundo a niños de cualquier edad. Sin embargo, desde finales de los años 90 se observó una tendencia creciente, superior a la descrita previamente, en la incidencia de neumonías complicadas, tanto con derrame pleural como de formas necrosantes. Esta tendencia se une a un ligero desplazamiento de la edad de aparición de estas formas complicadas. Previamente, era más frecuente en menores de 2-3 años, pero en los últimos años predominan en niños entre los 2 y 5 años. También se ha observado un ligero ascenso de casos provocados por *Staphylococcus aureus*, en ocasiones algunos por cepas productoras de ciertos factores de virulencia que les confiere una mayor gravedad.

Es un hecho patente la gran variabilidad de tratamientos utilizados por los pediatras que atienden a niños con NAC y el mejorable seguimiento de las guías clínicas publicadas en diferentes países^{1,2}. Por ello, uno de los objetivos más ambiciosos de las sociedades SEIP y SENP, junto al

CAV-AEP ha sido el de homogeneizar las medidas terapéuticas frente a esta enfermedad en nuestro medio, con el fin de mejorar su abordaje, pronóstico y control, que ha quedado plasmado en tres documentos de consenso, con dos recientes sobre tratamiento y prevención^{3,4}.

ESTADO ACTUAL DE LAS RESISTENCIAS A ANTIMICROBIANOS

Las bacterias potencialmente productoras de NAC que presentan problemas de resistencia a antimicrobianos son: *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *S. pyogenes* y *H. influenzae* tipo b. En nuestro medio, el resto de agentes, los productores de NAC atípica, como *Mycoplasma pneumoniae* o *Chlamydia pneumoniae*, o los virus, no presentan problemas de este tipo. *M. pneumoniae* y *C. pneumoniae* son, habitualmente, sensibles a macrólidos y el único virus susceptible de ser tratado con antivirales, el virus de la gripe, hasta ahora no presenta resistencias a oseltamivir en nuestro medio.

Los datos más fiables sobre las resistencias de los principales patógenos respiratorios en nuestro medio son periódicamente aportados por el estudio multicéntrico conocido como proyecto SAUCE (Sensibilidad a los Antibióticos Usados en la Comunidad en España). El último, publicado en 2010 como estudio SAUCE-4⁵, ofrece resultados de sensibilidad y resistencia según unos puntos de corte oficiales (*CLSI breakpoints*). Reúne un total de 2.559 aislamientos de *S. pneumoniae*, 2.287 de *S. pyogenes*, y 2.287 de *H. influenzae*, y se comparan con los registrados en los 11 años previos. De forma resumida, los datos más importantes se describen en la **Tabla 1**. Para *S. pneumoniae*, en cuanto a la sensibilidad a beta-lactámicos, en la actualidad, la práctica totalidad de las cepas circulantes en España son sensibles a amoxicilina oral y a la penicilina y ampicilina por vía endovenosa; y, por consiguiente, también a la cefuroxima, si se desea ampliar el espectro. Todas son también sensibles a cefotaxima. En los últimos años, las cepas no susceptibles a penicilina (sensibilidad intermedia o resistencia alta) han pasado del 60,0% al 22,9%. La proporción de cepas con resistencia alta a penicilina oral (CMI ≥ 2) han descendido drásticamente del 36,5% al 0,9%. Además, el 0% presentan resistencia alta (CMI ≥ 8) para la penicilina parenteral, y solo 0,2% sensibilidad intermedia (CMI ≥ 4). Siguen existiendo unas tasas altas de resistencia a macrólidos (21-25%).

Para *H. influenzae*, el 15,7% son productores de beta-lactamasas y, por tanto, resistentes a penicilina, ampicilina o amoxicilina. Este porcentaje ha descendido, ya que el previo era del 25,7%.

Estos datos, basados en muestras procedentes de niños y adultos de hace 6-7 años, son prácticamente superponibles a los recientemente extraídos del estudio Heracles en la Comunidad de Madrid (mayo 2011-abril 2013)⁶, donde el 100% de las cepas de *S. pneumoniae* aisladas en niños menores de 15 años con enfermedad neumocócica invasora fuera del sistema nervioso central

–incluyendo neumonías bacteriémicas y empiemas–, son sensibles a penicilina y cefotaxima.

TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO AMBULATORIO DE LA NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD NO COMPLICADA

1. Indicación para el empleo de antibióticos

El tratamiento etiológico empírico de la NAC se establece en función de los patógenos más frecuentemente implicados. Sin embargo, uno de los problemas más importantes es la correcta distinción entre los casos de probable etiología viral y los de probable etiología bacteriana. Se tiende erróneamente al uso (y abuso) de los antibióticos, actitud que conduce a un aumento de las resistencias antimicrobianas. Una edad inferior a 2 años, manifestaciones clínicas leves de vías respiratorias inferiores, y el antecedente de una inmunización correcta para su edad frente a *H. influenzae* tipo b y *S. pneumoniae*, son datos que disminuyen la probabilidad de etiología bacteriana.

Los antibióticos están indicados en los casos de NAC típica, en los que se sospeche etiología bacteriana. En los casos de NAC atípica, sólo se emplearán en mayores de 4-5 años y en ciertos pacientes de menor edad, sobre todo si tienen cierta gravedad.

2. Elección del antibiótico, ruta, dosificación y duración

2.1. NAC típica

Si se decidiera iniciar tratamiento antibiótico ambulatorio en una NAC típica sin criterios de ingreso hospitalario, teniendo en cuenta que la mayoría son causadas por neumococo y que, actualmente, casi todos ellos son sensibles a penicilina y amoxicilina⁶, el antibiótico de elección es la **amoxicilina oral, a dosis de 80-90 mg/kg/día, cada 8 horas**³ (**Tabla 2**). Esta recomendación coincide con la de las guías internacionales actuales^{3,4}. La dosis máxima recomendada, según la ficha técnica, es de 2 gr cada 8 horas, dada la buena tolerancia de este antibiótico.

Puede existir cierta discusión en cuanto a la dosis comentada. Dada la adecuada absorción de este fármaco y su buena penetración a nivel pulmonar, así como las bajas tasas de resistencias de *S. pneumoniae*, podrían ser suficientes dosis de 40-50 mg/kg/día en la mayoría de casos. Este consenso sigue recomendando, sin embargo, dosis altas (**80-90 mg/kg/día**) por las siguientes razones³:

- El empleo de dosis bajas (40-50 mg/kg/día) puede favorecer la reaparición de cepas resistentes.
- Los niños con infecciones respiratorias presentan vómitos con frecuencia, lo que podría provocar situaciones de infradosificación, sobre todo si se emplean dosis bajas.
- En las infecciones neumocócicas de vías altas (otitis media aguda y sinusitis), es necesario seguir empleando dosis altas por las dificultades de penetración de los fármacos en estas localizaciones. Es pre-

ferible homogenizar la dosificación de este antibiótico oral para todas las infecciones neumocócicas, con el fin de disminuir los errores de prescripción.

El empleo de ácido clavulánico junto a amoxicilina en el niño con NAC típica, sin enfermedad de base y bien vacunado frente a *H. influenzae* tipo b, no está justificado si se piensa en una probable etiología neumocócica, ya que las resistencias de *S. pneumoniae* no asientan en la producción de beta-lactamasas. Además, su utilización se asocia, con relativa frecuencia, a sintomatología gastrointestinal, sobre todo diarrea, que puede disminuir la absorción de la amoxicilina.

Los macrólidos no deben emplearse para el tratamiento de la NAC con características típicas, por múltiples motivos, entre los que destacan las resistencias actuales del *S. pneumoniae* a estos antibióticos y el riesgo de bacteriemia en estos pacientes. A pesar de ello, su utilización incorrecta en estos procesos es frecuente.

La duración recomendada del tratamiento en un paciente con NAC típica sin complicaciones y que no precise ingreso es de 7 días³. Existen diversos metaanálisis, basados fundamentalmente en ensayos realizados en países con recursos escasos, en los que se concluye que 3 días de amoxicilina oral son suficientes como tratamiento ambulatorio en niños de 2 a 59 meses con NAC. Esta estrategia, aunque reduce costes, se asocia a una tasa apreciable de fallos terapéuticos, por lo que no debe aplicarse en nuestro medio.

2.2. NAC atípica

En el caso de **NAC atípica**, en menores de 4-5 años, habitualmente la etiología va a ser viral, por lo que no se prescribirán antibióticos. En mayores de 4-5 años, donde la etiología por *M. pneumoniae* es más frecuente (hasta el 40% de las NAC en este grupo etario), en menor medida, por *C. pneumoniae*, se recomienda el empleo de macrólidos por vía oral³, aunque no existe evidencia clara de su rendimiento en la curación clínica de esta enfermedad en niños.

Los macrólidos más empleados actualmente (azitromicina y claritromicina)³ y su posología se describen en la **Tabla 3**. La eritromicina está claramente en desuso por sus efectos adversos (gastrointestinales fundamentalmente) y complicada posología (cada 6 horas, 10-14 días), que dificultan un cumplimiento terapéutico adecuado.

TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO DE LA NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD COMPLICADA

1. Tratamiento antibiótico en niños hospitalizados sin enfermedad de base

1.1. NAC típica de origen neumocócico sospechado o confirmado

La causa más frecuente es *Streptococcus pneumoniae*, con un perfil de sensibilidad excelente frente a beta-lactámicos como penicilina, amoxicilina y ampicilina⁵.

Por ello, en niños mayores de 3 meses con NAC de características típicas que precisen hospitalización, con sospecha o confirmación de la etiología neumocócica, el antibiótico de elección es **ampicilina o penicilina G sódica, por vía intravenosa, a dosis altas**, dada su excelente tolerancia⁴. Las dos opciones son igualmente válidas, aunque la ampicilina presenta la ventaja de precisar menos dosis diarias, así como un ligero menor coste. En la **Tabla 4** puede consultarse la posología de estos antibióticos.

Esta recomendación se basa fundamentalmente en opiniones de expertos recogidas en guías clínicas. No existen ensayos clínicos que comparen la eficacia de estos antibióticos con otros de más amplio espectro, aunque hay estudios retrospectivos que demuestran resultados superponibles.

El paciente hospitalizado suele presentar buena evolución, pudiéndose pasar a amoxicilina oral tras 24-48 horas de permanecer afebril. Se recomienda una duración total del tratamiento de 7-10 días.

Existe un empleo elevado e injustificado de cefalosporinas de tercera generación en niños ingresados con NAC. Así, en un estudio multicéntrico español, se observó que hasta el 34% recibieron esta antibioterapia empírica inicialmente.

1.2. NAC típica relacionada con otros patógenos

En la **Tabla 5** se recogen diferentes situaciones en las que se recomiendan otras pautas antibióticas.

En niños no vacunados frente a *H. influenzae* tipo b y en niños menores de 6 meses se recomienda amoxicilina-clavulánico, salvo en menores de 3 meses donde la pauta recomendada es ampicilina-cefotaxima.

En ciertas situaciones, sobre todo en casos graves, se deben tener en cuenta otras bacterias, como *S. aureus* y *S. pyogenes*, pudiendo precisar otras pautas de tratamiento antibiótico. Para las formas necrosantes, que ocurren en el 0,8% de las NAC (6% de las NAC hospitalizadas), relacionadas en nuestro medio con *S. aureus* (habitualmente meticilin-sensibles, pero productoras de LPV), seguido de *S. pneumoniae*, se recomienda tratamiento empírico con cefotaxima y clindamicina, al menos durante 14-21 días.

En niños con NAC asociada a infección gripal, habitualmente producida por *S. pneumoniae* o, en menor medida, *S. aureus*, *S. pyogenes* y *H. influenzae*, se recomienda el empleo empírico de amoxicilina-clavulánico en vez de amoxicilina o ampicilina.

En una NAC con sospecha de origen bacteriano en un niño con varicela, se recomiendan antibióticos que cubran a *S. pyogenes* y *S. aureus*, comocefuroxima o, en casos más graves, la asociación de penicilina G o cefotaxima junto a clindamicina, fundamentalmente si existe neumonía necrosante y signos de shock tóxico.

1.3. NAC complicada con derrame pleural paraneumónico

Se recomienda emplear los mismos antibióticos (ampicilina o penicilina) que en las NAC sin derrame pleu-

ral (**Tabla 4**), salvo excepciones que se recogen en la **Tabla 5**, aunque a dosis más elevadas para alcanzar concentraciones adecuadas en el espacio pleural⁴.

Se recomienda pasar a vía oral cuando el paciente lleve 48 horas afebril, y prolongar la duración del tratamiento entre 2 y 4 semanas, dependiendo del agente causal, aunque en casos muy tórpidos o graves, podría ser necesario mantenerlo más días.

1.4. NAC atípica

Estos casos, principalmente causados por infecciones virales, sobre todo en menores de 4-5 años, habitualmente no precisan ingreso hospitalario ni antibióticos. En mayores de 4-5 años, donde la etiología por *Mycoplasma pneumoniae* es más frecuente, y en mucha menor medida por *Chlamydia pneumoniae*, se recomienda el empleo de macrólidos por vía oral, y si no es posible, por vía intravenosa.

Los más empleados son claritromicina y azitromicina, a las mismas dosis por vía oral que por vía intravenosa, siendo azitromicina mejor tolerada (**Tabla 3**). Eritromicina está en desuso por sus efectos adversos, incluida la flebotoxicidad con la administración intravenosa, y su complicada posología (cada 6 horas, 10-14 días).

La gripe puede ser tratada con antivirales, no existiendo cepas resistentes a oseltamivir en España. Existen dudas razonables sobre su efectividad en pacientes hospitalizados sin factores de riesgo, por lo que debe reservarse para pacientes hipoxémicos o graves, sobre todo en aquellos con enfermedad de base relevante.

1.5. NAC grave que precisa ingreso en UCIP

El espectro etiológico es más amplio: *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *S. pyogenes*, entre otros. El consenso reciente de sociedades recomienda cefotaxima, a la que podría asociarse un antibiótico con actividad antiestafilocócica como cloxacilina u otros (**Tabla 6**)⁴. Debido a la asociación de *S. aureus*, incluyendo SAMR, y gripe, el empleo de clindamicina (o vancomicina, dependiendo de los datos locales de sensibilidad) junto a una cefalosporina (cefuroxima o cefotaxima) sería apropiada.

En adultos, la asociación de un macrólido mejora la supervivencia, pero no hay datos similares en niños. En un estudio en niños mayores de 5 años, hospitalizados por NAC de gravedad variable, se objetivó menor estancia hospitalaria.

2. Tratamiento antibiótico en pacientes con enfermedades de base

Aunque las neumonías que habitualmente padecen estos pacientes son de origen comunitario, éstas pueden presentar características especiales: gran variedad de microorganismos potencialmente implicados, coinfecciones frecuentes, amplia diversidad de hallazgos clínicos y gravedad potencial incrementada. Esta situación condiciona más pruebas diagnósticas y tratamientos más agresivos.

Los posibles agentes etiológicos dependen de la enfermedad de base (**Tabla 7**) y de las características de los hallazgos radiográficos. En general, hay que pensar en patógenos habituales, como virus respiratorios y *S. pneumoniae*, pero también en *H. influenzae* no tipable.

En pacientes no gravemente inmunodeprimidos, la mayoría del panel considera adecuado iniciar empíricamente amoxicilina-clavulánico, cefuroxima o cefotaxima, con la posibilidad de añadir un inhibidor de la neuraminidasa (oseltamivir), si se detecta virus de la gripe. En pacientes con mayor grado de inmunodepresión, se debería valorar añadir un macrólido si existen infiltrados pulmonares difusos, e incluso cotrimoxazol, si se sospecha *Pneumocystis*.

3. Fracaso terapéutico

Se acepta como tal el desarrollo de insuficiencia respiratoria o la persistencia de taquipnea a las 72 horas del inicio del cuadro, así como la persistencia de fiebre o afectación del estado general, 48-72 horas tras el ingreso. Sin embargo, en este último caso, si el paciente mejora y descienden los reactantes de fase aguda, fundamentalmente la proteína C reactiva, probablemente no se trata de un fracaso del tratamiento antibiótico.

Cuando se considere que sí existe un fracaso terapéutico, a las 48-72 horas de su inicio, es necesario realizar una evaluación clínica, radiológica y analítica, y revisar las causas más frecuentes del mismo.

MEDIDAS PREVENTIVAS. VACUNAS

La vacunación frente a ciertos microorganismos ha demostrado tener impacto en la incidencia y mortalidad de la NAC a nivel mundial. Los agentes etiológicos para los que hay vacunas disponibles son *S. pneumoniae*, *H. influenzae* tipo b y el virus de la gripe.

1. Vacunación frente a *Streptococcus pneumoniae*

La comercialización de la vacuna conjugada heptavalente se acompañó de una reducción global de la enfermedad neumocócica invasiva (ENI) en niños, dado su efecto sobre la colonización nasofaríngea por los serotipos incluidos en la vacuna y, consecuentemente, en sus formas clínicas. Sin embargo, en los últimos años se produjo un auge de la enfermedad, fundamentalmente de las NAC complicadas, sobre todo en los niños mayores de 2 años, producidas por serotipos no incluidos en la vacuna⁶. En España, los más frecuentes son: 1, 19A, 7F, 3, 6A, 19F⁶. El serotipo 1 afecta preferentemente a niños mayores de 24 meses de edad y causa, sobre todo, neumonía bacteriémica y empiema pleural. El 85% de los empiemas pleurales de los niños en España estaba producido por los serotipos 1, 19A y 3, antes de la llegada de las nuevas vacunas, según datos aportados por el Laboratorio Español de Referencia de Neumococo del Instituto Carlos III. La mayoría de los serotipos comentados son uniformemente sensibles a penicilina, excepto el serotipo 19A, que se asocia con cierta frecuencia a resistencias, incluida la cefotaxima⁶.

Actualmente hay dos vacunas conjugadas antineumocócicas autorizadas en niños: la vacuna decavalente (VNC10) (Synflorix®, GSK), hasta los 5 años de edad, y la tridecavalente (VNC13) (Prevenar 13®, Pfizer), autorizada para todas las edades (desde las 6 semanas de vida). La vacunación antineumocócica sistemática sigue siendo recomendada por el Comité Asesor de Vacunas (CAV) de la Asociación Española de Pediatría (AEP) en su propuesta anual de inmunizaciones⁷.

1.1. Vacuna antineumocócica conjugada 13-valente (VNC13)

La VNC13 contiene los 7 serotipos de la VNC7 y los 6 serotipos adicionales siguientes: 1, 3, 5, 6A, 7F y 19A, y cuenta con la aprobación para prevención de NAC. Actualmente, la VNC13 ofrece la cobertura más amplia frente a la enfermedad neumocócica a nivel universal, incluido nuestro medio⁵, y por tanto, es la recomendada para todos los niños menores de 5 años, tanto sanos como con enfermedades de riesgo, por el CAV-AEP en su calendario anual⁷.

La experiencia de Madrid con VNC13, con vacunación sistemática desde 2010 hasta 2012 y privada desde ahí hasta 2014, ha sido muy positiva, con una reducción de los casos de NAC bacteriémica (87%) y de empiema pleural neumocócico (61%), además de los casos de meningitis (72%), respecto al periodo 2007-2010⁶.

En el Reino Unido, con vacunación sistemática desde 2006 (con VNC13 desde 2010), se ha producido un descenso de toda la ENI de más del 50%, de los que una gran cantidad de esos casos prevenidos son de NAC y sus complicaciones⁸.

En Francia, donde se vacuna de forma sistemática con VNC13 desde 2010 (previamente con VNC7), existen datos recientes sobre la reducción de la NAC en niños menores de 15 años, que es del 16% en las NAC globales, y del 63% en las neumocócicas⁹. A ello se suma un descenso del 53% para los casos con derrame pleural.

En los EE.UU., con vacunación sistemática con VNC13 desde 2010 (previamente con VNC7), no solo se ha observado una disminución de más del 60% de los casos de ENI por cualquier serotipo, muchos de ellos NAC y sus complicaciones¹⁰, sino que, en el año 2012 se ha apreciado también un descenso del 65% de las hospitalizaciones por NAC en niños menores de 2 años¹¹.

En Latinoamérica, varios países han publicado buenos resultados de efectividad tras la introducción de la VNC13 en sus calendarios sistemáticos, como Argentina, con una reducción de hasta el 41% de los casos de NAC en menores de 5 años. En Uruguay, se ha observado un descenso del 78% de las hospitalizaciones por NAC y hasta del 92% en las de etiología neumocócica en niños menores de 14 años.

Con todos los datos internacionales y nacionales (Madrid y Galicia) tan favorables, en enero de 2015, el Ministerio de Sanidad, a través del Consejo Interterritorial, aprobó la inclusión de la vacunación antineumocócica en todos los

calendarios de las CC. AA. Durante 2015 y 2016 pueden ir introduciendo esta medida, si bien, más de 10 CC.AA. comienzan ya en este año 2015, la mayoría en marzo, a vacunar a todos los lactantes¹². Es de esperar un descenso de la enfermedad neumocócica invasora (incluido las neumonías y sus complicaciones) y no invasora durante todos estos años.

1.2. Vacuna antineumocócica conjugada 10-valente (VNC10)

La VNC10, además de los serotipos contenidos en la VNC7, incorpora otros tres serotipos: el 1, el 5 y el 7F, y está aprobada para la prevención de NAC. En un ensayo clínico aleatorizado (estudio COMPAS), realizado con aproximadamente 24 000 lactantes en 3 países latinoamericanos, se ha observado una eficacia sobre la NAC típica del 22% (IC95%: 7,7-34,2)¹³.

En Brasil, un país con baja incidencia del serotipo 19A, desde la introducción de la vacunación sistemática con VNC10, se ha producido un descenso de la mortalidad por neumonía del 15% en menores de 24 meses¹⁴.

1.3. Vacuna antineumocócica polisacárida no conjugada 23-valente (VNP13)

En cuanto a la vacuna antineumocócica no conjugada de 23 serotipos, se mantiene la recomendación oficial en niños mayores de 2 años con factores de riesgo⁷, aunque puede que su impacto sobre la prevención de la NAC sea muy discreto.

2. Vacunación frente a *Haemophilus influenzae* tipo b

Desde la introducción de la vacuna frente a Hib a finales de los años 90, se ha producido una drástica disminución de las NAC por este microorganismo. En algunos trabajos ha llegado a demostrarse una reducción de hasta un 30% de las NAC confirmadas radiológicamente.

Dado que *Haemophilus influenzae* no tipable representa una causa muy infrecuente de NAC en niños previamente sanos, el impacto de la vacuna VNC10 (por su componente Hi no tipable) en ellos, no debe ser alto.

3. Vacunación antigripal

El virus de la gripe es causa *per se* de NAC en época epidémica. Además, en los casos de NAC bacteriana, la coinfección con este virus se asocia a una mayor incidencia de formas complicadas, sobre todo en los casos en los que se aísla *S. aureus*, o no se aísla ningún microorganismo.

La vacunación antigripal se recomienda, según las guías actuales, como la del CAV-AEP, en pacientes mayores de 6 meses con factores de riesgo de complicaciones, o en sus convivientes⁷. Actualmente, los preparados habitualmente empleados en niños son trivalentes inactivados para su administración por vía intramuscular. Algunos países, como EE.UU. y Reino Unido, están empleando, en mayores de 2 años sin antecedentes de hiperreactividad bronquial/asma grave, un preparado con virus vivos ate-

nuados por vía intranasal, que probablemente esté disponible en España para la campaña 2015-2016.

BIBLIOGRAFÍA

- Bradley JS, Byington CL, Shah SS, Alverson B, Carter ER, Harrison C, *et al.* Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. Executive summary: the management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2011;53:617-30.
- Harris M, Clark J, Coote N, Fletcher P, Harnden A, McKean M, Thomson A; British Thoracic Society Standards of Care Committee. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011. *Thorax.* 2011;66(suppl 2):1-23.
- Moreno-Pérez D, Andrés Martín A, Tagarro García A, Escribano Montaner A, Figuerola Mulet J, García García JJ, *et al.* Neumonía adquirida en la comunidad: tratamiento ambulatorio y prevención. Documento de Consenso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP), Sociedad Española de Neumología Pediátrica (SENP) y Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP). *An Pediatr (Barc).* 2014. pii: S1695-4033(14)00521-9. doi: 10.1016/j.anpedi.2014.10.028.
- Moreno-Pérez D, Andrés Martín A, Tagarro García A, Escribano Montaner A, Figuerola Mulet J, García García JJ, *et al.* Neumonía adquirida en la comunidad: tratamiento de los casos complicados y en situaciones especiales. Documento de Consenso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP), Sociedad Española de Neumología Pediátrica (SENP). *An Pediatr (Barc).* 2015; pii: S1695-4033(14)00553-0. doi: 10.1016/j.anpedi.2014.12.002.
- Pérez-Trallero E, Martín-Herrero JE, Mazón A, García-Delafuente C, Robles P, Iriarte V, *et al.* Spanish Surveillance Group for Respiratory Pathogens in Spain: latest data and changes over 11 years (1996-1997 to 2006-2007). *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54:2953-9.
- Picazo J, Ruiz-Contreras J, Casado-Flores J, Negreira S, Baquero F, Hernández-Sampelayo T, Otheo E, *et al.* HERACLES Study Group. By clinical presentation incidence of invasive pneumococcal disease after withdrawal of PCV13 from the pediatric universal vaccination calendar in Madrid. 9th ISPPD 2014, India. Abstract 0088.
- Moreno-Pérez D, Alvarez García FJ, Arístegui Fernández J, Cilleruelo Ortega MJ, Corretger Rauet JM, García Sánchez N, *et al.* en representación del Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría, España. Calendario de vacunaciones de la Asociación Española de Pediatría: recomendaciones 2015. *An Pediatr (Barc).* 2015;82:44.e1-44.e12.
- Waight PA, Andrews NJ, Laghani SN, Sheppard CL, Slack MP, Miller E. Effect of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on invasive pneumococcal disease in England and Wales 4 years after its introduction: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2015; Mar 19. pii: S1473-3099(15)70044-7. doi: 10.1016/S1473-3099(15)70044-7.
- Angoulvant F, Levy C, Grimprel E, Varon E, Lorrot M, Biscardi S, *et al.* Early impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on community-acquired pneumonia in children. *Clin Infect Dis.* 2014;58:918-24.
- Moore MR, Link-Gelles R, Schaffner W, Lynfield R, Lexau C, Bennett NM, *et al.* Effect of use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in children non invasive pneumococcal disease in children and adults in the USA: analysis of multisite, population-based surveillance. *Lancet Infect Dis.* 2015;15:301-9.
- Griffin MR, Mitchel E, Moore MR, Whitney CG, Grjalva CG; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Declines in pneumonia hospitalizations of children aged <2 years associated with the use of pneumococcal conjugate vaccine - Tennessee, 1998-2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2014;63:995-8.
- Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Pleno del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Nota de prensa 14 de enero de 2015. Disponible en: <https://www.msssi.gob.es/gabinete/notasPrensa.do?id=3526>.
- Tregnaghi MW, Sáez-Llorens X, López P, Abate H, Smith E, Pósleman A, *et al.* COMPAS Group. Efficacy of pneumococcal non typable *Haemophilus influenzae* e protein D conjugate (PHiD-CV) in Young Latin American children: a double-blind randomized controlled trial. *PLoS Med.* 2014;11(6):e1001657.
- Minamisava R, Sgambatti S, Morais-Neto OL, Cristo EB, Escalante JJC, Bierrenbachs AL, *et al.* Impact of PCV10 introduction on pneumonia mortality rates in Brazil: a time series analysis. 9th ISPPD 2014, India. Abstract 0556.

Tabla 1. Datos de sensibilidad de los principales bacterias causantes de NAC en nuestro medio (datos procedentes del Estudio SAUCE-4)⁵

Bacteria	Tipo de antibióticos	Porcentaje de cepas sensibles
<i>Streptococcus pneumoniae</i>, en infecciones fuera del sistema nervioso central	Beta-lactámicos	Amoxicilina (a altas dosis): 98,8%
		Ampicilina: 93,4%
		Penicilina parenteral: 99,8%
		Cefotaxima: 99,6%
		Cefuroxima oral: 94,5%
	Cefuroxima parenteral: 99,3%	
Macrólidos	Eritromicina, claritromicina, azitromicina: 75-79%	
Quinolonas	Levofloxacino: 97,7%	
<i>Haemophilus influenzae</i>	Beta-lactámicos	Amoxicilina, ampicilina, penicilina: 85%
	Macrólidos	100%
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Beta-lactámicos	100%
	Macrólidos	Eritromicina, claritromicina, azitromicina: 65%

Tabla 2. Tratamiento antibiótico ambulatorio del niño con NAC típica (con etiología neumocócica sospechada o confirmada) que no precisa hospitalización³

Nombre	Posología	Duración habitual
Amoxicilina oral	80-90 mg/kg/día, repartido en 3 dosis (cada 8 horas) (nota 1)	7 días
Nota 1: La dosis máxima recomendada en niños es de 2 g cada 8 horas (6 g al día), según ficha técnica		

Tabla 3. Neumonía adquirida en la comunidad de características atípicas, con etiología confirmada o con alta sospecha de *Mycoplasma* o *Chlamydothila*. Macrólidos más empleados (mismas dosis por vía oral que por vía intravenosa)^{3,4}

Nombre	Posología	Duración
Azitromicina	10 mg/kg cada 24 horas (dosis máxima: 500 mg/día)(nota 1)	3 días
Claritromicina	15 mg/kg/día, cada 12 horas (dosis máxima: 1 gr/día)	7 días
NOTA 1: En EE.UU. se utiliza la misma dosis total, pero distribuida a lo largo de 5 días (primer día: 10 mg/kg, con un máximo de 500 mg; entre los días 2 y 5: 5 mg/kg cada 24 horas, máximo 250 mg/día), porque es la posología aprobada por la FDA, pero no tiene ninguna ventaja sobre la pauta de 3 días aprobada por la Agencia Europea del medicamento (EMA).		

Tabla 4. Tratamiento antibiótico del niño hospitalizado con neumonía adquirida en la comunidad de características típicas (con etiología neumocócica sospechada o confirmada), según la existencia de derrame pleural paraneumónico⁴

	TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO RECOMENDADO
Sin derrame pleural paraneumónico	Opciones igualmente válidas: - AMPICILINA iv: 150-200 mg/kg/día, cada 6 horas (máximo 12 gr/día) - PENICILINA G SÓDICA iv: 250.000-300.000 UI/kg/día, cada 4 horas (máximo 24 millones UI/día)
Con derrame pleural paraneumónico	Opciones igualmente válidas: - AMPICILINA iv: 250-300 mg/kg/día, cada 6 horas (máximo 12 gr/día) - PENICILINA G SÓDICA iv: 300.000-400.000 UI/kg/día, cada 4 horas (máximo 24 millones UI/día)

Tabla 5. Tratamiento antibiótico empírico en casos especiales de neumonía adquirida en la comunidad de características típicas, con o sin derrame pleural paraneumónico (emplear el límite alto de las dosis en caso de derrame pleural)⁴

	TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO RECOMENDADO
Menores de 6 meses	- Menores de 3 meses: ampicilina iv (200 mg/kg/día, cada 6h) + cefotaxima iv (200 mg/kg/día, cada 6h). - De 3 a 6 meses: amoxicilina-ácido clavulánico iv (proporción 10:1): 150 mg/kg/día, cada 6h (máximo 2 gramos cada 6h)
Niños no vacunados frente a <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b	Opciones: - Amoxicilina-ácido clavulánico iv (proporción 10:1): 150 mg/kg/día, cada 6h (máximo 2 gramos cada 6h) - Cefuroxima iv: 150 mg/kg/día, cada 6-8h.
Sospecha de <i>Streptococcus pyogenes</i> (nota 1)	Penicilina G sódica iv (250.000 UI/kg/día, cada 4 horas) + Clindamicina iv (30-40 mg/kg/día, cada 6h)
Sospecha de <i>Staphylococcus aureus</i> sensible a meticilina (nota 2)	Opciones: - Cloxacilina iv (150-200 mg/kg/día, cada 6h) + cefotaxima iv (200 mg/kg/día, cada 4-6h) - Amoxicilina-ácido clavulánico iv (proporción 10:1): 150 mg/kg/día, cada 6h (máximo 2 gramos cada 6h) - Cefuroxima iv: 150 mg/kg/día, cada 6-8h.
Absceso pulmonar y neumonía necrosante (nota 3)	Cefotaxima iv (200 mg/kg/día, cada 6h) + Clindamicina iv (30-40 mg/kg/día, cada 6-8h)
Sospecha de neumonía aspirativa	Amoxicilina-ácido clavulánico (proporción 10:1) iv: 150 mg/kg/día, cada 6h (máximo 2 gramos cada 6h)
Alérgicos a beta-lactámicos	- Alergia, no anafilaxia: cefalosporinas, preferiblemente cefuroxima, oral o iv - Anafilaxia: <ul style="list-style-type: none"> • NAC leve-moderada: levofloxacino o glucopéptidos (nota 4) • NAC grave: glucopéptidos + levofloxacino o macrólidos
NOTAS:	
1) Situaciones que apoyan la posibilidad de <i>S. pyogenes</i>: varicela, antígeno neumocócico en líquido pleural negativo; exantema escarlatiniforme; frotis faríngeo positivo para esta bacteria; estado séptico, mal estado general.	
2) Situaciones que apoyan la posibilidad de <i>S. aureus</i>: neumonía necrosante y/o neumatoceles; datos microbiológicos, como presentar antígeno neumocócico en líquido pleural negativo, cocos gram positivos sospechosos en líquido pleural, hemocultivo positivo a esta bacteria; infección estafilocócica o de piel o de partes blandas previa; niños menores de <2-3 años con mala evolución con antibioterapia adecuada; estado séptico, mal estado general.	
3) Etiología: <i>S. aureus</i> (incluido SAMR), <i>S. pneumoniae</i> , otros (<i>S. pyogenes</i> , <i>Nocardia</i> en inmunodeprimidos, gram-negativos (<i>Haemophilus</i> , <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Pseudomonas</i>), anaerobios, hongos (<i>Candida</i> , <i>Aspergillus</i> en inmunodeprimidos).	
4) Puede emplearse teicoplanina intramuscular o intravenosa.	

Tabla 6. Tratamiento antibiótico recomendado en el niño con neumonía adquirida en la comunidad / derrame pleural grave que precisa ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP)⁴

NAC típica	<ul style="list-style-type: none"> • Cefotaxima (200-300 mg/kg/día, cada 6h) + <li style="padding-left: 100px;">uno de los siguientes (nota 1) • Cloxacilina iv (150-200 mg/kg/día, cada 6h) o • Clindamicina iv (30-40 mg/kg/día, cada 6-8h) (nota 2), o • Vancomicina iv (60 mg/kg/día, cada 6h) (nota 3) +/- Macrólido iv (eritromicina 40 mg/kg/día cada 6 h, o claritromicina 15 mg/kg/día, cada 12h; o azitromicina 10 mg/kg/día, cada 24h)
NAC intersticial	<ul style="list-style-type: none"> • Cefotaxima (200 mg/kg/día) + macrólido iv (eritromicina, claritromicina o azitromicina) +/- • Cotrimoxazol iv (20 mg de trimetoprim/kg/día, cada 6h)
<p>NOTAS:</p> <p>Nota 1: Este grupo no ha llegado a un consenso unánime con respecto a la recomendación de añadir un antiestafilocócico de forma habitual en estos casos. Linezolid, actualmente no aprobado en niños, se sitúa en un último escalón.</p> <p>Nota 2: si necrosante o shock tóxico.</p> <p>Nota 3: si >10% de SAMR en la comunidad, infección de piel y partes blandas u osteoarticular.</p> <p>Nota 4: en caso de NAC intersticial grave con sospecha de inmunodepresión.</p> <p>SIGLAS:</p> <p>h: horas; iv: intravenoso; SAMR: <i>Staphylococcus aureus</i> meticilín-resistente.</p>	

Tabla 7. Microorganismos más comúnmente asociados a neumonía en niños con algunas enfermedades de base graves (nota 1)

Enfermedad de base	Principales agentes etiológicos	Tratamientos más empleados
Inmunodeficiencia humoral	- <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> . Menos frecuentes: <i>Salmonella</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>S. aureus</i> . - Enterovirus.	Amoxicilina-clavulánico, cefotaxima
Inmunodeficiencia combinada (nota 2)	- <i>Bacterias encapsuladas</i> , <i>Listeria</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>Stenotrophomonas</i> , <i>Burkholderiacepacia</i> , <i>Legionella</i> , <i>Nocardia</i> . - VVZ, rubeola, VHS, CMV, adenovirus, VRS, influenza, parainfluenza, MTPH. - MAC, <i>M. fortuitum</i> , BCG, otras micobacterias oportunistas. Reactivación de <i>M. tuberculosis</i> . - <i>Pneumocystisjirovecii</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>C. albicans</i> , <i>Cryptococcus</i> .	Cefotaxima, cefepime, cotrimoxazol, aciclovir, antifúngicos (fluconazol, voriconazol, anfotericina B liposomal)
Alteraciones fagocitarias/neutropenia	- <i>S. aureus</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>Stenotrophomonas</i> , <i>B. cepacia</i> . - <i>S. marcescens</i> , <i>enterobacterias como Salmonella</i> , <i>E. coli</i> (nota 3). - <i>Nocardia</i> . BCG, micobacterias no tuberculosas (nota 4). <i>Aspergillus</i> , <i>Candida</i> .	Amoxicilina-clavulánico, cefotaxima. Cloxacilina, clindamicina, vancomicina. Cotrimoxazol. Piperacilina-tazobactam, cefepima o meropenem. Antifúngicos (voriconazol, anfotericina B liposomal)
Infección VIH	- <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>S. aureus</i> . - <i>Micobacterias</i> . <i>Pneumocystis</i> . <i>CMV</i> , <i>VHS</i> .	Amoxicilina-ácido clavulánico, cefotaxima. Cotrimoxazol. Aciclovir.
TPH	Múltiples. Depende del momento del trasplante, existencia de EICH, tratamiento IS y profilaxis antimicrobiana. Siempre bacterias encapsuladas.	Igual que inmunodeficiencia combinada
TOS	Múltiples. Depende del momento del trasplante, tratamiento IS y profilaxis antimicrobiana. Siempre bacterias encapsuladas.	Igual que inmunodeficiencia combinada
Complemento	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i>	Cefotaxima
Drepanocitosis/asplenia	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>Salmonella</i> , y otros encapsulados.	Cefotaxima
Síndrome nefrótico (nota 5)	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , enterobacterias. Virus respiratorios.	Amoxicilina-clavulánico, cefuroxima o cefotaxima
Enfermedad reumática o antiinflamatoria (nota 5)	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> y otras bacterias encapsuladas.	Amoxicilina-clavulánico, cefuroxima o cefotaxima. Levofloxacin
Enfermedad de base	Principales agentes etiológicos	Tratamientos más empleados

Fibrosis quística (nota 6)	- <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i> , <i>Burkholderia</i> , <i>Stenotrophomonas</i> . - <i>H. influenzae</i> . - <i>Aspergillus</i> (aspergilosis broncopulmonar alérgica).	Amoxicilina-ácido clavulánico (nota 7). Ceftazidima, piperacilina-tazobactam, meropenem, más un aminoglucósido, o bien ciprofloxacino. Cloxacilina.
Cardiopatía	Patógenos comunes. Virus respiratorios	Amoxicilina-clavulánico, cefuroxima o cefotaxima

NOTAS:

1. Se debe pensar siempre en microorganismos que producen NAC en niños sanos, especialmente virus respiratorios y *S. pneumoniae*, y, en menor medida, *H. influenzae*. El grado de inmunodepresión, los antecedentes inmediatos (hospitalización reciente, quimioprofilaxis, vacunas previas) y la situación clínica del paciente, de forma conjunta, deben guiar al clínico en cuanto a la agresividad del abordaje del paciente (necesidad de ingreso, pruebas diagnósticas y microbiológicas invasivas, asociación de antibióticos, empleo de antivirales y antifúngicos).
2. Una depresión de la inmunidad celular podría dar lugar a una hiperinfestación por *Strongyloidesstercoralis* (descartar ante eosinofilia grave; importante saber el país de origen del paciente).
3. Importante las infecciones endémicas del país de origen; se ha visto que en adultos con neoplasias hematológicas la incidencia de TBC es muy elevada en personas inmigrantes.
4. Especialmente importante en la deficiencia de receptor de IF γ e IL12, donde *Salmonella* y *Listeria* también podrían estar implicadas.
5. Dependerá, en gran medida, del tratamiento inmunosupresor al que estén sometidos, pudiendo presentar infecciones por patógenos oportunistas. Por ejemplo, la administración de anti-TNF y corticoides a dosis inmunosupresoras se ha asociado a reactivación de tuberculosis y a infecciones por *Cryptococcus*, *Aspergillus*, *Listeria*, *Pneumocystis*, VHS, VZV y CMV, entre otros.
6. Es importante conocer la historia de colonización respiratoria previa. Se recomienda asociación de dos antibióticos, a dosis más altas de las habituales. Si colonizado por *S. aureus*, siempre cubrir este patógeno. Siempre extraer esputo previo.
7. Paciente no grave, sin colonización previa por *Pseudomonas* o *S. aureus*.

SIGLAS:

TPH=trasplante de progenitores hematopoyéticos. **TOS**=trasplante de órgano sólido. **VVZ**=virus varicela zóster. **VHS**=virus herpes simple. **CMV**=citomegalovirus. **VRS**=virus respiratorio sincitial. **MTPH**=metapneumovirus humano. **MAC**=Mycobacteriumavium-complex. **BCG**=Bacilo Calmette-Guérin. **TBC**= tuberculosis.

TRATAMIENTO DEL DERRAME PARANEUMÓNICO

Antonio Moreno Galdó¹, Claudia Marhuenda Irastorza²

¹Unidad de Neumología Pediátrica. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Universitat Autònoma de Barcelona

²Servicio de Cirugía Pediátrica, Hospital Universitari Son Espases. Palma de Mallorca

INTRODUCCIÓN

El derrame pleural paraneumónico es la complicación más frecuente de la neumonía bacteriana en la infancia. Alrededor del 20-40% de niños hospitalizados con NAC presentan un derrame pleural, y hasta un 0,6% tienen empiema con acumulación de pus en el espacio pleural (Goldin AB).

Para el tratamiento de los derrames asociados a neumonías bacterianas es útil seguir la siguiente terminología adoptada por Light:

1. **Derrame paraneumónico.** Cualquier derrame asociado a una neumonía bacteriana, absceso pulmonar o bronquiectasias.
2. **Derrame paraneumónico no complicado.** Derrame pleural que no ha precisado drenaje para su resolución.
3. **Derrame paraneumónico complicado.** Derrame que no se resuelve sin drenaje torácico. Muchos de estos derrames son empiemas, pero algunos corresponden a líquido pleural de aspecto no purulento.
4. **Empiema.** Por definición, el empiema es pus en el espacio pleural.

ESTADIOS EVOLUTIVOS DEL DERRAME PLEURAL PARANEUMÓNICO

La afectación pleural en las infecciones pulmonares comienza por una fase de *pleuritis seca* en la que el proceso inflamatorio del parénquima pulmonar se extiende a la pleura adyacente produciendo una reacción pleurítica, sin derrame pleural. Clínicamente se corresponde con la aparición de dolor torácico pleurítico y con la auscultación de un roce pleural.

Posteriormente evoluciona hacia el derrame pleural con los siguientes estadios (Light RW, Asensio O):

Estadio I o exudativo. Acumulación de líquido estéril en el espacio pleural procedente del espacio intersticial del pulmón y también de la pleura visceral debido a un aumento de permeabilidad de los capilares de ésta. El líquido pleural en este estadio presenta las siguientes características: claro, recuento bajo de leucocitos menor a 10.000/ml, lactato deshidrogenasa (LDH) baja (< 1.000 U/l) y valores normales de glucosa (> 60 mg/dl) y pH (> 7,3).

Estadio II o fibrino-purulento. Esta fase se debe al paso de bacterias al líquido pleural desde el proceso neumónico contiguo. Se desarrolla muy rápidamente en pocas horas, si no se ha administrado el tratamiento antibiótico adecuado o éste es ineficaz. Este estadio se caracteriza por la acumulación de líquido pleural con muchos leucocitos polimorfonucleares, bacterias y detritos celulares. Se produce un depósito de fibrina que cubre la pleura visceral y la pleura parietal en el área afecta pudiéndose formar tabiques y membranas; éstas pueden evitar la progresión del empiema, pero dificultan su drenaje. En este estadio la glucosa y el pH del líquido pleural disminuyen de manera progresiva (< 40 mg/dl y < 7,2 respectivamente en adultos) y la LDH aumenta (> 1.000 U/l). En un estudio en niños el mejor predictor de derrame complicado fue el pH < 7,27. También para la glucosa encuentran un límite diferente (< 30 mg/dl) (Chiu CY).

Estadio III u organizado. Los fibroblastos crecen en el exudado a partir de las superficies pleurales parietal y visceral transformando la fibrina en una capa de tejido grueso y no elástico, que dificulta la expansión pulmonar.

ETIOLOGÍA

La bacteria aislada con más frecuencia en el derrame pleural paraneumónico en niños en nuestro medio es *Streptococcus pneumoniae*, seguido de *Staphylococcus aureus* y menos frecuentemente *Streptococcus pyogenes*. Los bacilos gramnegativos, anaerobios y las infecciones polimicrobianas son muy infrecuentes.

Existen otras causas infecciosas de derrame pleural como los virus (adenovirus, influenza, parainfluenza), *Mycoplasma* (6% de las neumonías por *Mycoplasma*) y *Mycobacterium tuberculosis*.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La presentación clínica de un paciente con un derrame paraneumónico de origen bacteriano es la misma que la de los pacientes con neumonía bacteriana sin derrame (fiebre, taquipnea, dolor torácico). El dolor pleurítico es una manifestación de la neumonía con y sin derrame. En una serie publicada, la incidencia de dolor pleurítico fue del 59% en 113 pacientes sin derrame y del 64% en 90 pacientes con derrame pleural. Si la cantidad de líquido acumulada es muy importante puede aparecer disnea de esfuerzo o de reposo y signos de dificultad respiratoria.

Hay que sospechar la presencia de un derrame paraneumónico si la fiebre persiste durante más de 48 h después de iniciar el tratamiento antibiótico de una neumonía, pero desde luego el diagnóstico de derrame paraneumónico debe intentar establecerse en el momento de la evaluación inicial del paciente. Es más probable que una neumonía tenga un derrame pleural asociado cuanto mayor haya sido la duración previa de los síntomas.

Las infecciones bacterianas anaerobias son poco frecuentes en niños, pero presentan unas características especiales. Suelen ser niños con infecciones peridentales, problemas neurológicos o disfagia. Se presentan con cuadros más subagudos, en general de más de 7 días de evolución, con febrícula, pérdida de peso, leucocitosis y ligera anemia.

PRUEBAS DE IMAGEN EN EL MANEJO DEL DERRAME PLEURAL PARANEUMÓNICO

Radiografía simple de tórax

La radiografía simple de tórax es el procedimiento inicial de estudio de los niños con derrame pleural paraneumónico.

La radiografía anteroposterior de tórax en *bipedestación* no es muy sensible para detectar pequeñas cantidades de líquido. La obliteración del seno costofrénico es el signo más precoz de derrame pleural. Si el derrame es moderado el aspecto característico del derrame es el de una opacificación en la base pulmonar que ocupa el seno costofrénico y borra el diafragma, de aspecto cóncavo, con su parte más alta en la pared lateral del tórax. La forma de menisco no se debe a que la altura del líquido pleural sea mayor en la porción lateral del hemitórax, sino a que en las zonas más mediales la capa de líquido es menor lo que hace que no se produzca la sombra radiológica.

Si el paciente está en *decúbito supino* como suele ocurrir en los niños pequeños, puede manifestarse como un borramiento del seno costofrénico, aumento de densidad homogénea del hemitórax con disminución de la visibilidad de la vasculatura y aparición de una línea pleural en la parte lateral del hemitórax, pérdida de la silueta del hemidiafragma o elevación del hemidiafragma.

La radiografía de tórax en *decúbito lateral* sobre el lado afectado permite apreciar pequeñas cantidades de derrame, y ayuda a distinguir si hay una cantidad importan-

te de líquido. Si la distancia entre el interior de la pared torácica y la zona inferior del pulmón es menor de 10 mm puede asumirse que el derrame no es clínicamente significativo. Actualmente con la disponibilidad de la ecografía no es necesario realizar esta radiografía en decúbito lateral.

Ecografía torácica

La ecografía es la exploración más útil en el tratamiento de los derrames pleurales paraneumónicos. El aspecto ecogénico de los derrames paraneumónicos se considera en la actualidad uno de los factores principales en que tiene que basarse la pauta terapéutica.

La ecografía es de ayuda en las siguientes situaciones:

1. Valoración de la cantidad de líquido pleural e identificación de la localización adecuada para la realización de una toracocentesis, o colocación de drenaje torácico.
2. Identificación de tabiques del líquido pleural.
3. Diferenciación entre líquido pleural y engrosamiento pleural.

En la ecografía se puede observar un derrame pleural libre de ecos (anecoico), con bandas libres flotando dentro de un derrame pleural anecoico, con septos lineales simples y con tabiques complejos. La presencia en la ecografía de bandas ecogénicas o tabiques se corresponde con un exudado. El hallazgo de un derrame pleural anecoico se puede corresponder con un trasudado o con un exudado.

Según el aspecto del líquido pleural en la ecografía, el derrame paraneumónico se puede clasificar en simple, y complicado pudiéndose distinguir los siguientes estadios (Kim OH, Chiu CY):

- Estadio 1: derrame simple con aspecto claro anecoico, con o sin partículas flotantes.
- Estadio 2: derrame complejo con aspecto de líquido turbio hipoecoico con bandas flotantes de fibrina.
- Estadio 3: derrame complejo septado o multiloculado, con líquido hipoecoico dividido por bandas de fibrina sin delimitación clara entre el pulmón y los componentes pleurales.

Además la ecografía proporciona una información adicional al valorar mediante el doppler la vascularización de la condensación, permitiendo clasificar la neumonía en 3 tipos (Enriquez G):

- Neumonía bien vascularizada con apariencia homogénea y múltiples estructuras vasculares.
- Neumonía poco vascularizada sin áreas necróticas. La lesión es homogénea, pero el número de vasos es escaso.
- Neumonía poco vascularizada con áreas necróticas (neumonía necrosante). La consolidación es heterogénea y hay ausencia de vascularización, focal o en toda el área de la consolidación. La existencia de una

neumonía necrosante puede ser una causa de fiebre prolongada (precisa más días de tratamiento para su resolución), aunque el derrame esté bien tratado.

Tomografía computarizada torácica

El líquido pleural libre se manifiesta en la tomografía computarizada (TC) como una opacidad en forma de hoz en las partes más declives y posteriores del tórax. Las colecciones tabicadas de líquido se observan como opacidades lenticulares de posición fija.

La TC no está indicada de forma sistemática en los pacientes con sospecha de participación pleural. Los coeficientes de densidad de la TC no son bastante específicos para distinguir entre trasudados y empiemas, y tampoco es muy exacta en definir la presencia de tabiques. Es preferible la realización de una ecografía si se quiere averiguar si hay líquido pleural presente y si está o no tabicado.

La TC es eficaz en demostrar alteraciones del parénquima pulmonar que no se pueden ver en la radiografía simple de tórax por el derrame pleural. Es particularmente útil en diferenciar empiema con colecciones hidroaéreas de un absceso pulmonar. La TC da también información adicional sobre el efecto del derrame pleural en el pulmón subyacente observándose con frecuencia atelectasias, sobre todo del lóbulo inferior, y ayuda a identificar fístulas broncopleurales.

La TC estaría indicada en niños que no responden adecuadamente al tratamiento, en los que el estudio radiológico y ecográfico no es determinante para detectar complicaciones supurativas clínicamente significativas (absceso pulmonar), así como para identificar fístulas broncopleurales.

Análisis del líquido pleural

Siempre que se obtenga líquido pleural se debe realizar la tinción de Gram y el cultivo. La detección de antígenos (neumococo) y la amplificación de ácidos nucleicos por la reacción en cadena de polimerasa (PCR) aumentan la detección de patógenos y pueden ser útiles para el tratamiento.

El análisis del recuento y fórmul leucocitaria en el líquido pleural se recomienda primariamente para ayudar a diferenciar de infecciones por micobacterias y de neoplasias.

Existe discusión acerca de la utilidad de otros parámetros en el líquido pleural tales como el pH, los niveles de glucosa proteínas y LDH ya que raramente cambian el tratamiento del paciente (Bradley JS).

Tratamiento del derrame paraneumónico

Los dos pilares históricos del tratamiento del derrame paraneumónico son los antibióticos y la evacuación del líquido a través de un drenaje pleural. Sin embargo, en los estadios avanzados de la enfermedad este enfoque se asocia con estancias hospitalarias prolongadas y tasas altas de fracasos terapéuticos, por lo que se han desarrollado nuevos tratamientos como la instilación de fibrinolíticos.

ticos en el espacio pleural y la videotoroscopia (VATS). La finalidad de los dos tratamientos es romper los septos y fluidificar o extraer la fibrina y los detritus celulares.

A continuación se exponen las conclusiones del grupo de consenso de la SEIP-SENP acerca del tratamiento del derrame paraneumónico, publicadas en Anales de Pediatría en 2015 (Moreno-Pérez D):

Aproximadamente la mitad de casos con derrame pleural paraneumónico se resuelven con tratamiento antibiótico sin precisar medidas invasivas. La situación clínica (sobre todo la dificultad respiratoria) y el tamaño del derrame son determinantes en la toma de decisiones. En la **Figura 1**, se expone el algoritmo de actuación recomendado ante el derrame pleural paraneumónico.

Siempre que exista un derrame pleural moderado-grande, o dudas de la existencia o tamaño de un derrame pequeño en la radiografía, se debe realizar una ecografía torácica. Se debe especificar la cuantía y características ecográficas del derrame, así como el punto o puntos óptimos para posible punción, buscando el área de mayor espesor con mejor accesibilidad técnica, que suele estar entre 5° y 7° espacio intercostal a nivel de línea axilar media posterior. No se debe realizar punción si el derrame es subpulmonar. La punción de derrames menores de 10 mm no se realiza de forma rutinaria. La toracocentesis se realizará en una sala equipada adecuadamente (anestesia, UCIP o quirófano), aunque puede haber otras áreas igualmente equipadas en Urgencias o plantas de hospitalización. Se recomienda que la colocación de un tubo de drenaje pleural se realice en una unidad de cuidados intensivos o en quirófano.

Se debe colocar un tubo pleural si el derrame presenta una o más características de empiema pleural o si ocasiona dificultad respiratoria moderada-grave. Un derrame complicado, con septos, precisa no solo drenaje pleural con un tubo, sino también administración de fibrinolíticos y, si la evolución no es favorable, la realización de una videotoroscopia (VATS, de sus siglas en inglés).

Se emplean catéteres de tamaño variable. La Asociación Americana de Cirujanos Pediátricos recomienda utilizar catéteres de 12F. En un reciente estudio multicéntrico español (Marhuenda C) se utilizaron drenajes de 12-14F, aunque, en otros estudios, se usan de 8-10F. Catéteres más finos (8-14F) son tan efectivos como los de mayor tamaño, producen menos dolor y reducen los días de hospitalización. No se recomienda usar trócares, sino los actuales tubos blandos, de pequeño tamaño, mediante técnica de Seldinger. Está indicado un control radiográfico para comprobar la posición del tubo y descartar neumotórax. El tubo se conecta a un sistema de vaciado con flujo unidireccional, que debe mantenerse siempre por debajo de la altura del tórax del paciente. La indicación de colocar aspiración no está clara, pero parece que mejora la extracción de líquido. Si se realiza, tiene que hacerse con un sello de agua, a una presión de 5-10 cm de agua.

Se aconseja cerrar el drenaje durante una hora cuando alcanza una cantidad de 10 ml/Kg. En niños mayores o adolescentes, se recomienda no drenar más de 1,5 litros de una vez, o hacerlo lentamente a unos 500 ml/hora.

Se suele retirar el tubo de drenaje cuando el débito de líquido es mínimo (<40-60 ml/24 horas). Algunos autores preconizan mantener el tubo hasta que el débito de líquido seroso sea menor de 1 ml/kg/día durante las 12 horas previas. Puede ayudar a tomar esta decisión la ausencia de una cantidad significativa de líquido en la ecografía. Para retirar el drenaje no es necesario pinzar el tubo previamente.

FIBRINOLÍTICOS.

Se propone emplear fibrinolíticos como primera opción en el derrame pleural con septos, ya sean flotantes o formando loculaciones o tabiques (**Figura 1**). Su empleo ha demostrado ser coste-efectivo respecto a la colocación de tubos de drenaje sin fibrinolíticos. En ausencia de septos en la ecografía, pero con escasa salida de líquido para lo esperado, sobre todo cuando éste es espeso, y una vez descartadas otras causas, puede barajarse la posibilidad de hacer una prueba terapéutica con fibrinolíticos.

En cuanto al tipo de fibrinolítico, este consenso recomienda uroquinasa, con más experiencia en niños.

En los ensayos clínicos que comparan la uroquinasa intrapleural con la VATS en niños, no se observaron diferencias entre ambas medidas. En un reciente ensayo clínico multicéntrico realizado en España publicado a finales de 2014 (Marhuenda C), se comparó la utilidad de la uroquinasa con la VATS en 103 niños con derrame pleural tabicado. Los resultados mostraron que la administración de uroquinasa es tan efectiva como la VATS en el tratamiento del empiema pleural tabicado, no habiendo diferencias, tras su instauración, en la duración de la estancia hospitalaria.

Estos resultados apoyan la recomendación actual de la Asociación Americana de Cirugía Pediátrica (Islam S) de utilizar la fibrinólisis como tratamiento inicial en estos pacientes dado su menor coste y mayor simplicidad, al no requerir una intervención quirúrgica.

Las dosis de uroquinasa empleadas por diferentes autores oscila entre 10.000 y 100.000 UI. La posología recomendada por este consenso es la siguiente:

- Niños < 1 año: 10.000 unidades en 10 ml de solución salina al 0,9%.
- Niños > 1 año: 40.000 unidades en 40 ml de solución salina al 0,9%.

Se administra a través del tubo intrapleural (manteniéndolo pinzado posteriormente durante 4 horas), dos veces al día, durante 3 días. Se pueden utilizar dosis adicionales si, tras esas 6 administraciones, la respuesta es incompleta.

La administración de fibrinolíticos a través del tubo intratorácico puede causar molestias, por lo que deben aplicarse junto a una analgesia adecuada. Igualmente, podría provocar un ligero sangrado y, en raras ocasiones, reacciones de hipersensibilidad inmediata.

La terapia fibrinolítica debe suspenderse si no es efectiva, lo que puede ocurrir en derrames muy organizados, y no debe plantearse en pacientes con fístula broncopleural o cuando se aprecie burbujeo en los tubos de drenaje pleural, lo que sugeriría una fuga de aire. En este caso, el pinzamiento del tubo podría provocar un neumotórax a tensión. Los tubos de drenaje se deberían abrir de inmediato si el niño presenta signos de deterioro clínico, como aumento de la dificultad para respirar o dolor torácico.

VIDEOTORACOSCOPIA

La VATS permite determinar el estadio del derrame, romper los tabiques, drenar el material fibrinopurulento, reducir la carga bacteriana en los estadios iniciales y colocar el tubo de drenaje en la posición correcta. Además permite visualizar el aspecto del pulmón subyacente, su capacidad de expansión y la localización de fístulas broncopleurales.

Actualmente, existen dos indicaciones aceptadas para la VATS:

- Persistencia de derrame moderado-masivo con compromiso respiratorio a pesar del tratamiento con drenaje y fibrinolíticos durante 2-3 días, lo que suele ocurrir en el 15% de casos.
- Complicaciones como fístulas broncopleurales.

También puede ser una opción alternativa como tratamiento inicial del derrame significativo muy fibrinopurulento y organizado, en el que se desarrolla una capa gruesa o fibrosa, o en caso de no tener disponibilidad para la realización de fibrinólisis. Su priorización debe individualizarse, teniendo en cuenta la duración y características del derrame, así como disponibilidad y experiencia quirúrgica del centro en la realización de VATS. En niños no suele ser necesaria la decorticación.

La eficacia de la VATS en el tratamiento del empiema es bastante alta. En relación con el drenaje simple sin fibrinolíticos, la VATS disminuye considerablemente la duración de los síntomas (la fiebre suele resolverse en 24-72 horas), la estancia hospitalaria, que se reduce a 6-7 días, y el coste.

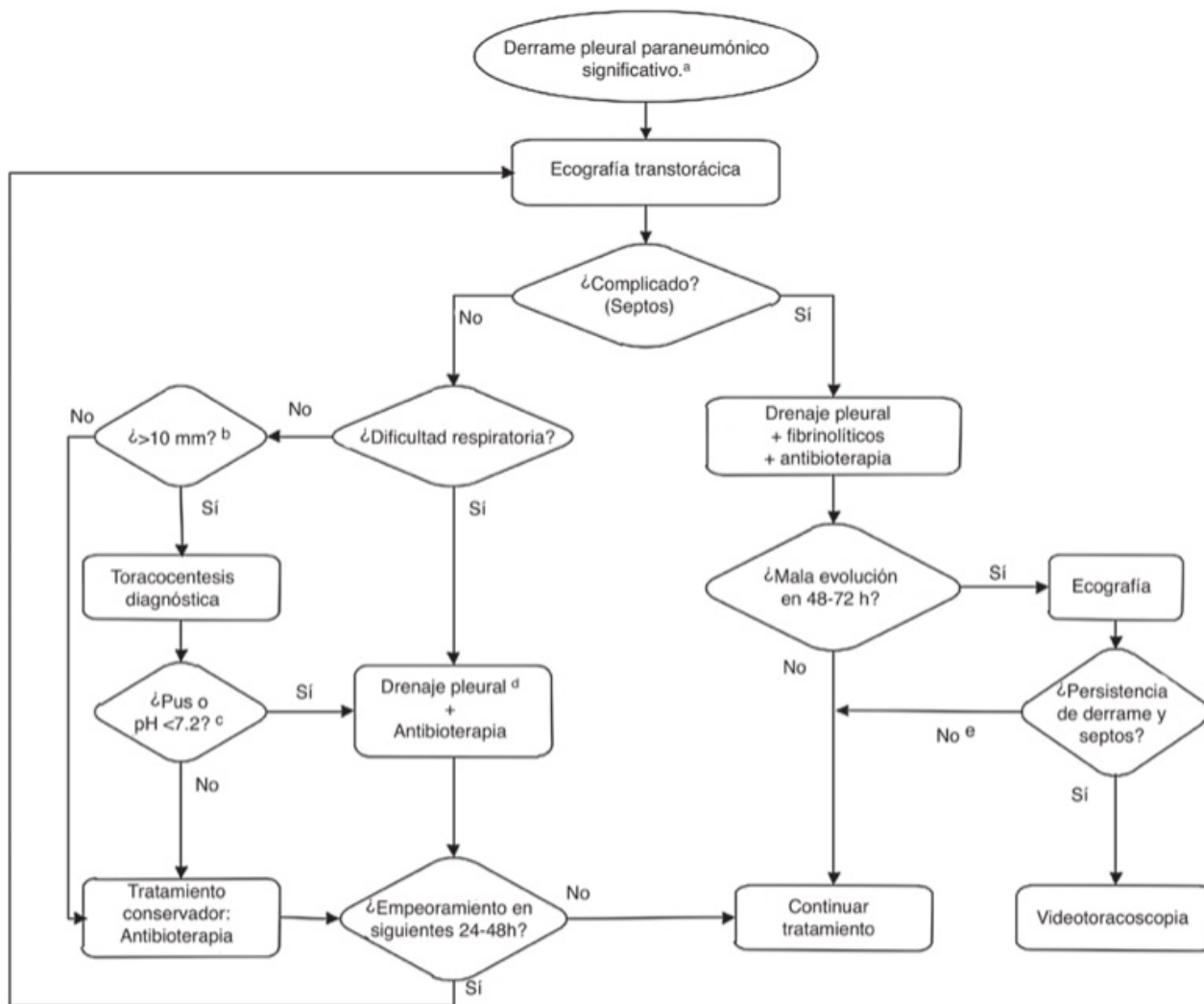
En cambio, su eficacia parece similar a la del tratamiento con drenaje y fibrinolíticos. El coste de la VATS se estima superior al de la fibrinólisis, aunque algunos autores opinan que la VATS realizada precozmente podría ser más eficaz y ahorrar costes.

La tasa de complicaciones es baja (6-7%), incluyendo la fuga aérea o el neumotórax persistente, neumatocele o sangrado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Asensio de la Cruz O, Blanco González J, Moreno Galdó A, Pérez Frías J, Salcedo Posadas A, Sanz Borrrell L, y Grupo de Trabajo de Técnicas Especiales en Neumología Pediátrica de la Sociedad Española de Neumología Pediátrica. Tratamiento de los derrames pleurales paraneumónicos. *An Esp Pediatr.* 2001; 54:272-82.
2. Chiu CY, Wong KS, Huang YC, Lai SH, Lin TY. Echo-guided management of complicated parapneumonic effusion in children. *Pediatr Pulmonol.* 2006;41:1226-32.
3. Enriquez G, Aso C, Serres X, del Prete V. Ultrasound Study of the Pediatric Chest. En: García Peña P, Guillerman RP (eds.). *Pediatric Chest Imaging*, 3.ª ed. Berlin: Springer-Verlag, 2014; 31-64.
4. Goldin AB, Parimi C, LaRiviere C, Garrison MM, Larison C, Sawin RS. Outcomes associated with type of intervention and timing in complex pediatric empyema. *Am J Surg.* 2012;203:665-73.
5. Islam S, Calkins CM, Goldin AB, Chen C, Downard CD, Huang EY, *et al.* APSA Outcomes and Clinical Trials Committee, 2011-2012. The diagnosis and management of empyema in children: a comprehensive review from the APSA Outcomes and Clinical Trials Committee. *J Pediatr Surg.* 2012;47:2101-10.
6. Bradley JS, Byington CL, Shah SS, Alverson B, Carter ER, Harrison C, *et al.* The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2011;53:e25-e76
7. Kim OH, Kim WS, Kim MJ, Jung JY, Suh JH. US in the diagnosis of pediatric chest diseases. *Radiographics* 2000;20:653-671.
8. Light RW. Parapneumonic effusions and empyema. En: Light RW, ed. *Pleural diseases*, 3.ª ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1995; 129-153.
9. Moreno-Pérez D, Andrés Martín A, Tagarro García A, Escribano Montaner A, Figuerola Mulet J, García García JJ, *et al.* en representación de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP), Sociedad Española de Neumología Pediátrica (SENP) y el Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP). Neumonía adquirida en la comunidad: tratamiento de los casos complicados y en situaciones especiales. *An Pediatr (Barc).* 2015. pii: S1695-4033(14)00553-0. doi: 10.1016/j.anpedi.2014.12.002.
10. Marhuenda C, Barceló C, Fuentes I, Guillén G, Cano I, López M, *et al.* Urokinase versus Video-Assisted Thoracoscopy for Treatment of Empyema: a Randomized Multicenter Clinical Trial. *Pediatrics.* 2014; 134: e1301-7.

Figura 1. Algoritmo de actuación ante un derrame pleural paraneumónico significativo. (Consenso SEIP-SENP-CAV)



a) El derrame pleural no significativo (pinzamiento, volumen mínimo) se abordará como neumonía no complicada.

b) En casos seleccionados, se podría realizar toracocentesis diagnóstica con un volumen menor.

c) Estos hallazgos, de disponibilidad rápida, son indicación de drenaje pleural inmediato, en el mismo acto asistencial. Otros hallazgos en el líquido pleural, cuyos resultados se pueden demorar en el tiempo, como: visualización de bacterias con la tinción de Gram, cultivo positivo, LDH > 1.000 UI/ml, glucosa < 40-60 mg/dl, podrían servir para la indicación de drenaje pleural *a posteriori*. Estos datos bioquímicos, junto al recuento leucocitario, están en desuso para la toma de decisiones.

d) En líquido pleural, la positividad de la PCR a alguna bacteria o el antígeno neumocócico (BinaxNow) positivo no se tomarán como criterios aislados para la decisión de colocar un tubo pleural. d) En ausencia de empiema, en determinadas circunstancias y pacientes, y si no hay disponibilidad a corto plazo de personal con formación en la colocación y mantenimiento de un drenaje pleural, se podría considerar la toracocentesis evacuadora.

e) Considerar otras causas de mala evolución: neumonía necrosante, absceso pulmonar.

MESA REDONDA

JUEVES 11 DE JUNIO - 10:45-12:15 H - SALA BARRIA B

DISPLASIA BRONCOPULMONAR: UNA PATOLOGÍA EN BUSCA DE UN ABORDAJE MULTIDISCIPLINAR

Moderadora: María Jesús del Cerro Marín. *Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid*

DISPLASIA BRONCOPULMONAR. LA VISIÓN DEL NEUMÓLOGO PEDIÁTRICO

Antonio Moreno Galdó, Alba Torrent Vernetta
Unidad de Neumología Pediátrica. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Universitat Autònoma de Barcelona.

La displasia broncopulmonar es la enfermedad pulmonar crónica más frecuente en los lactantes.

Inicialmente se describió (“displasia broncopulmonar antigua”) como una enfermedad respiratoria crónica que ocurría en lactantes prematuros de edades gestacionales no muy precoces (> 32 semanas), debido a la utilización de ventilación mecánica y a la oxigenoterapia. En la anatomía patológica se caracteriza por una inflamación intensa de las vías aéreas, disrupción de las estructuras pulmonares normales y fibrosis pulmonar.

Los avances en los cuidados de los recién nacidos prematuros, principalmente la utilización de corticoides prenatales, las técnicas menos agresivas de ventilación y el empleo de surfactante han conseguido la supervivencia de recién nacidos de muy bajo peso, que nacen varias semanas antes de que se complete el desarrollo alveolar lo que hace que el pulmón no desarrollado quede expuesto a numerosos insultos como oxígeno, ventilación mecánica, comorbilidades (por ejemplo sepsis neonatal), inflamación pulmonar, fármacos, etc. Ello ha dado lugar a lo que se conoce como “nueva displasia broncopulmonar”, que desde el punto de vista anatomopatológico se traduce en la existencia de menos alveolos, pero más grandes con disminución de la superficie de intercambio gaseoso (simplificación alveolar), crecimiento vascular anormal, hipertrofia del músculo liso en la vía aérea, e inflamación menos marcada que en la forma clásica. Parece que aunque la simplificación alveolar persiste durante la infancia, puede haber cierto grado de recuperación en etapas posteriores. La depleción de células madres en el pulmón en desarrollo puede jugar también un papel en la aparición de la displasia broncopulmonar y en modelos experimentales el tratamiento con células madre se ha mostrado beneficioso.

La incidencia de displasia broncopulmonar es mayor conforme disminuye la edad gestacional y en estudios en España se ha observado una incidencia del 40% en recién nacidos de 25-27 semanas de edad gestacional,

13% en los de 28 semanas y 0,4% en los de más de 30 semanas.

Desde el punto de vista respiratorio podemos resumir los problemas que presentan los lactantes con displasia broncopulmonar de la siguiente forma:

- Insuficiencia respiratoria con dependencia prolongada de oxígeno (habitualmente varios meses) y en las formas graves de otras modalidades de soporte respiratorio (CPAP, ventilación mecánica). De forma característica tiende a mejorar con el tiempo.
- Es bastante frecuente que durante los primeros meses de vida o incluso hasta el año de edad muchos lactantes prematuros que han tenido una displasia muestren polipnea con discreto tiraje subcostal. Algunos de ellos tienen también auscultación persistente con estertores crepitantes aunque no suele ser lo más usual.
- Exacerbaciones respiratorias, habitualmente bronquitis por virus respiratorios, sobre todo durante los 2 primeros años de vida, que pueden condicionar ingresos hospitalarios frecuentes, aumento de las necesidades de oxígeno durante la agudización, o incluso volver a necesitar oxígeno, si ya no lo precisaban, durante una temporada. Las exacerbaciones son más frecuentes y más graves con necesidad de hospitalización en los lactantes que precisan oxigenoterapia domiciliaria.
- La mayoría de los lactantes una vez pasados los 2 primeros años de vida tienen pocos problemas respiratorios y realizan una vida normal con buena tolerancia al ejercicio físico, similar a la de sus compañeros. No obstante algunos niños pueden seguir presentando algunas exacerbaciones respiratorias (bronquitis – “asma – like”), que se han descrito con mayor frecuencia en niños con displasia broncopulmonar que en niños nacidos a término, tanto en la época preescolar, como en la época escolar y en la adolescencia.
- Desde el punto de vista funcional respiratorio muchos niños con displasia broncopulmonar presentan a largo plazo un cuadro obstructivo pulmonar (leve o moderado), que no les condiciona ningún problema para su vida diaria, pero que puede hacer que estén en más riesgo al llegar a la vida adulta de desarrollar una enfermedad pulmonar obstructiva crónica, especialmente si llegan a fumar o a exponerse al tabaquismo.

mo pasivo (en algún estudio se han encontrado hasta un 30% de fumadores en adultos que habían tenido displasia broncopulmonar). Se ha descrito también hiperrespuesta bronquial y alteración de la tolerancia al ejercicio en adultos con displasia broncopulmonar. Estas alteraciones de la función pulmonar se observan también a veces en niños que nacieron prematuros sin haber llegado a desarrollar una displasia, en relación con un trastorno del desarrollo pulmonar relacionado con la misma prematuridad.

- Existe un porcentaje pequeño de niños que tienen una displasia broncopulmonar grave que les puede condicionar una dependencia de soporte respiratorio durante varios años con oxigenoterapia o incluso alguna modalidad de soporte respiratorio. En ocasiones se plantea en estos niños la posibilidad de un trasplante pulmonar, aunque en general no son muy buenos candidatos por las numerosas comorbilidades que pueden presentar sobre todo neurológicas. Por otro lado hay que jugar siempre con la tendencia progresiva a la mejoría que suelen presentar.
- Un pequeño porcentaje de niños presentan problemas de la vía aérea superior como resultado de la intubación prolongada tales como laringomalacia, traqueomalacia, parálisis unilateral de cuerdas vocales, estenosis laringotraqueal, alguno de los cuáles pueden hacer necesario realizar una traqueostomía.
- Hay que tener en cuenta también otras comorbilidades que pueden desarrollar estos niños: hipertensión pulmonar y alteración del desarrollo vascular pulmonar (desarrollada en detalle por la Dra. del Cerro en esta mesa redonda), reflujo gastroesofágico, problemas de alimentación, nutrición y crecimiento, problemas neurológicos y del desarrollo, retinopatía del prematuro, etc., que hacen necesario un abordaje multidisciplinar.

VALORACIÓN RESPIRATORIA PREVIA AL ALTA HOSPITALARIA

El Grupo de Trabajo de Patología Respiratoria Perinatal de la Sociedad Española de Neumología Pediátrica (documento pendiente de publicación) recomienda la siguiente valoración antes del alta hospitalaria:

- Oxigenoterapia: indicar oxigenoterapia domiciliaria cuando la SaO₂ respirando aire ambiente sea $\leq 92\%$.
- Pruebas de imagen: algunos centros realizan 4-6 cortes de TAC de alta resolución, pero no se considere indicado de forma sistemática, salvo que se considere que puede aportar una información relevante para el manejo clínico de ese paciente concreto.
- Despistaje de hipertensión pulmonar mediante ecocardiografía en todos los pacientes dependientes de O₂ a las 36 semanas de edad postconcepcional (algunos centros sugieren a los dos meses de vida), o en

cualquier momento si existe un empeoramiento, con mayores necesidades de O₂ o presión positiva, y en pacientes con antecedente de retraso de crecimiento intrauterino con ganancia ponderal insuficiente.

- Gasometría capilar, para valorar si existe hipercapnia.
- Vía aérea: En los pacientes que han sido sometidos a VM prolongada o en los traqueostomizados, se recomienda descartar mediante fibrobroncoscopia granulomas o estenosis traqueales o subglóticas, secundarios a la intubación prolongada, o debido a la presencia permanente de la cánula de traqueostomía. También se recomienda fibrobroncoscopia cuando se sospeche laringomalacia o traqueobroncomalacia.
- Función pulmonar: no forma parte de los estudios de rutina y se restringe a algunos centros especializados para proyectos de investigación.
- Fármacos actuales. Previsión de tratamiento: No existe un tratamiento específico para la DBP. Habitualmente se emplean fármacos para el control de los síntomas durante el ingreso en la unidad neonatal, fundamentalmente broncodilatadores y/o corticoides inhalados y/o diuréticos. Se debe evaluar antes del alta la necesidad de mantenerlos según el estado general del paciente, la gravedad del compromiso respiratorio en situación basal, el requerimiento de oxigenoterapia, y la evolución del crecimiento.

Los broncodilatadores inhalados como los beta-agonistas y los anticolinérgicos pueden reducir de forma transitoria la resistencia de las vías aéreas y mejorar la distensibilidad pulmonar en los lactantes con displasia broncopulmonar., aunque su indicación por este motivo es discutida. Se aconseja que sólo se utilicen para el alivio sintomático agudo en lactantes con clara evidencia de broncoespasmo.

Los corticoides inhalados se utilizan con frecuencia en los niños con displasia broncopulmonar que presentan episodios repetidos de bronquitis sibilantes, pero en los estudios realizados no se ha visto ningún beneficio.

CUIDADOS RESPIRATORIOS TRAS EL ALTA HOSPITALARIA

- Oxigenoterapia domiciliaria: se comenta con detalle en un apartado posterior.
- Otras formas de soporte domiciliario respiratorio como CPAP, oxigenoterapia de alto flujo, ventilación mecánica no invasiva o invasiva. Cuidados de la traqueostomía.
- Como se ha comentado, no existe ningún tratamiento farmacológico específico desde el punto de vista respiratorio que deban recibir los niños tras el alta hospitalaria.
- Tratamiento sintomático de las exacerbaciones respiratorias con los mismos fármacos que se utilizarían en los niños nacidos a término.

Medidas preventivas:

- Evitar en lo posible el contacto con personas que tengan infecciones respiratorias víricas especialmente durante los 2 primeros años de vida. Se aconseja en general no llevarlos a la guardería durante los 2 primeros años de vida.
- Evitar el tabaquismo pasivo.
- Vacuna de la gripe a los convivientes y a los niños a partir de los 6 meses de edad.
- Vacunación neumocócica conjugada 13 valente.
- Prevención de la infección por virus respiratorio sincitial: se recomienda el uso de palivizumab en niños menores de 1 año de edad con displasia broncopulmonar. Durante el segundo año de vida se podría considerar la profilaxis solo para los niños que han necesitado tratamiento (oxigenoterapia, broncodilatadores, corticoides o diuréticos) en los 6 meses anteriores al inicio de la temporada del virus respiratorio sincitial³¹.

OXIGENOTERAPIA DOMICILIARIA EN LA DISPLASIA BRONCOPULMONAR

La principal indicación de oxigenoterapia crónica o domiciliaria en los niños en nuestro medio es la displasia broncopulmonar. Se ha comprobado que la oxigenoterapia en estos niños tiene numerosos efectos beneficiosos, como evitar o disminuir la hipertensión pulmonar, disminuir las desaturaciones intermitentes, disminuir la resistencia de las vías aéreas, y facilitar el crecimiento.

Además parece que puede reducir el riesgo asociado de muerte súbita y que podría ser beneficiosa para el desarrollo neurológico. En parte puede ser responsable de una mejoría en la supervivencia por su papel en la prevención de la hipertensión pulmonar y de episodios de muerte súbita. La administración de oxígeno en el domicilio ahorra días de hospitalización, y mejora la calidad de vida y el impacto psicológico sobre el lactante los padres y su familia⁶.

Niveles óptimos de saturación de oxígeno durante la oxigenoterapia

No existe un consenso adecuado sobre los niveles de SaO₂ que deben guiar la administración de oxígeno y su retirada en los lactantes con displasia broncopulmonar. En las recomendaciones efectuadas a finales de los años 90 e inicio de los 2000 se solía indicar un objetivo de SaO₂ de $\geq 95\%$ o de al menos 94-96%, evitando SaO₂ inferiores a 92%.

Se han realizado 2 estudios que sugieren que niveles menores de SaO₂ podrían ser beneficiosos para los lactantes pretérmino con displasia broncopulmonar. En el estudio "Supplemental Therapeutic Oxygen for Prethreshold retinopathy of Prematurity (STOPROP)" se aleatorizaron los lactantes a 2 objetivos de de SaO₂

(89%-94%) y (96%-99%). El grupo con el objetivo más alto presentó una frecuencia aumentada de problemas pulmonares (neumonía, agudizaciones respiratorias, uso de corticoides). No hubo diferencias en el crecimiento entre los grupos. El estudio incluyó recién nacidos prematuros a una edad media postgestacional de 35 semanas (rango 30-48 semanas).

De forma similar el estudio "Oxygen-saturation targets and outcomes in extremely premature infants (BOOST)" también sugirió que los niveles más altos de SaO₂ (95-98%) podían ser más dañinos que niveles inferiores (91-94%) aplicados a partir de las 32 semanas. En este estudio no hubo diferencias al año de seguimiento entre los 2 grupos en el crecimiento y neurodesarrollo, pero hubo una tendencia a una mayor mortalidad por causas pulmonares en el grupo con un objetivo de SaO₂ superior, aunque no fue estadísticamente significativa.

Ninguno de estos estudios se ha diseñado para definir el nivel óptimo de SaO₂ en niños que se envían a casa con oxígeno, y aunque se sugiere aceptar un rango inferior de valores de SaO₂ no se han definido los niveles inferiores seguros. Un grupo de trabajo de la Asociación Americana de Pediatría ha planteado la necesidad de realizar nuevos estudios que definan mejor el nivel óptimo de SaO₂, en función de la edad gestacional, y la edad posgestacional.

La recomendación actual más extendida es mantener en los lactantes con displasia broncopulmonar una vez pasadas las 36 semanas de edad gestacional un nivel de SaO₂ $\geq 93\%$, inferior al anterior de 95%.

Recientemente se han publicado los resultados del estudio SUPPORT en el que se compara un objetivo bajo de oxigenación (85-89%) con un objetivo más alto (91-95%) hasta las 36 semanas de edad gestacional. Hubo un aumento de mortalidad en el grupo con el objetivo bajo de SaO₂, aunque una menor incidencia de retinopatía en aquellos niños que sobrevivieron. Los autores aconsejan prudencia con la utilización de estos niveles bajos de oxígeno para prevenir la retinopatía de la prematuridad.

Retirada de la oxigenoterapia

La mayoría de los lactantes con displasia broncopulmonar mejoran con el tiempo y es posible retirarles el oxígeno.

Hay una falta de consenso en cuánto a los métodos para retirar el suplemento de oxígeno y una amplia variabilidad de prácticas, lo que queda reflejado en algunos estudios realizados mediante encuestas.

Lo más habitual es realizar una retirada progresiva primero en los periodos de vigilia, después durante la alimentación y luego en el sueño, preferiblemente con control de pulsioximetría, disminuyendo primero la cantidad de oxígeno y posteriormente el tiempo que se administra durante el día. Muchos médicos requieren una SaO₂ con aire ambiente $>92\%$ para iniciar la retirada de oxígeno, mientras que otros prefieren un valor $>94\%$. Algunos autores recomiendan realizar una prueba de respirar a aire ambiente de 2 h de duración para valorar el inicio del destete.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases; American Academy of Pediatrics Bronchiolitis Guidelines Committee. Updated guidance for palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics*. 2014;134: 415-20.
2. Balfour-Lynn IM, Field DJ, Gringras P, Hicks B, Jardine E, Jones RC, *et al*. Paediatric Section of the Home Oxygen Guideline Development Group of the BTS Standards of Care Committee. BTS guidelines for home oxygen in children. *Thorax*. 2009;64 Suppl 2:ii1-26.
3. Bhandari A, McGrath-Morrow S. Long-term pulmonary outcomes of patients with bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol*. 2013;37:132-7.
4. El Mazloum D, Moschino L, Bozzetto S, Baraldi E. Chronic lung disease of prematurity: long-term respiratory outcome. *Neonatology*. 2014;105:352-6.
5. Groothuis JR, Makari D. Definition and outpatient management of the very low-birth-weight infant with bronchopulmonary dysplasia. *Adv Ther*. 2012 Apr;29(4):297-311.
6. Hayes D Jr, Meadows JT Jr, Murphy BS, Feola DJ, Shook LA, Ballard HO. Pulmonary function outcomes in bronchopulmonary dysplasia through childhood and into adulthood: implications for primary care. *Prim Care Respir J*. 2011 Jun;20(2):128-33.
7. Lister P, Iles R, Shaw BN, Ducharme FM. WITHDRAWN. Inhaled steroids for neonatal chronic lung disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Jan 20;(1):CD002311. doi: 10.1002/14651858.CD002311.pub2.
8. Solis A, Harrison G, Shaw BN. Assessing oxygen requirement after discharge in chronic lung disease: a survey of current practice. *Eur J Pediatr*. 2002;161:428-30.
9. Palm K, Simoneau T, Sawicki G, Rhein L. Assessment of current strategies for weaning premature infants from supplemental oxygen in the outpatient setting. *Adv Neonatal Care*. 2011;11:349-56.

DISPLASIA BRONCOPULMONAR: LA VISIÓN DEL NEONATÓLOGO

Paloma López Ortego

Hospital Universitario La Paz. Madrid

La displasia broncopulmonar (DBP) es una enfermedad crónica multifactorial que afecta fundamentalmente a recién nacidos pretérminos, relacionándose de forma inversa con la edad gestacional. Descrita a finales de los años 60 por Northway en prematuros con un peso de recién nacido por encima de los 1500 gramos que

habían recibido ventilación mecánica prolongada con presiones elevadas en la vía aérea y altas concentraciones de oxígeno.

La introducción de los esteroides prenatales, la terapia con surfactante, las estrategias de ventilación mecánica menos agresivas, el tratamiento más precoz y agresivo del DAP y los avances en el terreno de la nutrición han supuesto una importante mejora en el curso clínico de los niños pretérminos con distrés respiratorio a lo largo de las últimas 4 décadas. Sin embargo la incidencia global de DBP no ha variado prácticamente en los últimos años aunque sí que se ha modulado su curso clínico, de forma que actualmente hablamos de una “nueva DBP” que afecta a niños más pequeños e inmaduros, presentándose con frecuencia como un cuadro de inicio más suave, como una dificultad respiratoria leve manejada con ventilación mecánica con presiones bajas o ventilación no invasiva, y pocas necesidades de oxígeno suplementario. Es en la segunda o tercera semana de vida cuando empieza el deterioro respiratorio progresivo con aumento de las necesidades de oxígeno y/o ventilación. En esta “nueva DBP” el principal factor patogénico es la disrupción en el proceso de desarrollo del pulmón.

La incidencia de DBP reportada por las distintas unidades de Neonatología oscila entre un 15-50% de los recién nacidos menores de 1500 gramos. Esta importante variabilidad está justificada en parte por las distintas estrategias de ventilación mecánica empleadas y por las diferencias en la indicación y uso del oxígeno suplementario. Se estima que hasta un 65-70% de los niños con EG entre las 23-25 semanas y un 35-40% entre las 26-28 semanas cumplirán criterios diagnósticos de DBP.

El conocimiento acerca de la etiopatogenia de la DBP ha ido evolucionando, y actualmente se acepta un modelo multifactorial complejo en el que confluyen una alteración del crecimiento y desarrollo pulmonar con la incidencia de mecanismos inflamatorios activados por diferentes factores, el daño oxidativo, y un papel todavía por determinar de la genética sobre la DBP. El pulmón inmaduro va a resultar vulnerable a los distintos estímulos que va a recibir en la etapa postnatal (ventilación mecánica, daño oxidativo y producción de radicales libres, infección, ductus arterioso persistente y sobrecarga hídrica, entre otros). El desarrollo alveolar es un proceso complejo que requiere de la interacción entre células epiteliales y mesenquimales. El adecuado desarrollo de la vasculatura es necesario para el desarrollo del epitelio alveolar. El desarrollo de la microvasculatura consta de múltiples pasos: diferenciación de células endoteliales, proliferación, migración, maduración, remodelación. Se necesita una correcta expresión espacial y temporal de distintos factores angiogénicos.

A pesar del progreso de la medicina perinatal han sido pocos los avances en cuanto a la prevención y tratamiento de la DBP. Se trata de una patología que requiere una aproximación multidisciplinar procurando emplear estrategias de ventilación menos agresivas, optimizando y monitorizando de forma estrecha la administración de oxígeno.

no, con un tratamiento más precoz y agresivo del ductus arterioso persistente y con un manejo nutricional óptimo.

Los distintos abordajes farmacológicos habituales (diuréticos, oxigenoterapia, broncodilatadores, etc.) ejercen un efecto a corto plazo, aunque no hay evidencia de que su uso modifique el curso a largo plazo o disminuya las necesidades de ventilación mecánica. Algunas de estas estrategias como el uso de esteroides postnatales han suscitado importantes controversias.

Ante este panorama quizás algo desalentador aparecen nuevas terapias en desarrollo como es el empleo de células mesenquimales para el tratamiento y prevención de la DBP que nos abren nuevos horizontes.

DISPLASIA BRONCOPULMONAR: LA VISIÓN DEL CARDIÓLOGO PEDIÁTRICO

María Jesús del Cerro Marín

Unidad de Hipertensión Pulmonar Pediátrica.

Servicio de Cardiología Pediátrica. Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid

En la actualidad hay un 12% de partos prematuros, con un aumento en los últimos años del número de prematuros más inmaduros. A pesar de los avances logrados en la supervivencia de estos pacientes, la prematuridad sigue asociando complicaciones médicas que afectan la calidad de vida de estos niños, entre las que juega un papel importante por su frecuencia y gravedad la displasia broncopulmonar (DBP). La DBP es una enfermedad crónica multifactorial que afecta a recién nacidos pretérmino, más frecuente a menor edad gestacional. La incidencia de DBP reportada por las distintas unidades de Neonatología oscila entre un 15-50% de los recién nacidos menores de 1500 gramos. Se estima que hasta un 65-70% de los niños con EG entre las 23-25 semanas y un 35-40% entre las 26-28 semanas cumplirán criterios diagnósticos de DBP.

La introducción de esteroides prenatales, la terapia con surfactante, las estrategias de ventilación mecánica menos agresivas, el tratamiento más precoz del ductus arterioso persistente etc. han supuesto una importante mejora en el curso clínico de los pacientes prematuros con distrés respiratorio. Estos estímulos externos sobre el pulmón prematuro van a desencadenar una respuesta inflamatoria con liberación de interleukinas y otros mediadores que a su vez van a modular la producción de factores angiogénicos implicados en el normal desarrollo de la red vascular pulmonar normal. En el desarrollo de la microvasculatura pulmonar se requiere una correcta expresión temporal y espacial de diversos factores angiogénicos, resultando especialmente relevante el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Existe una disminución en la expresión de los factores de crecimiento vascular pulmonares en la DBP, como el VEGF, y óxido nítrico, lo cual justificaría la detención del desarrollo vascular pulmonar y la alteración en el crecimiento y maduración

alveolar. Se ha evidenciado también un papel relevante de los esfingolípidos y las ceramidas en la permeabilidad vascular y en el desarrollo de enfermedad pulmonar. La alteración en la vasculogénesis asociada a un aumento de moléculas inflamatorias condiciona además la aparición de HTP secundaria.

Actualmente se ha visto que las alteraciones metabólicas persisten a largo plazo en estos pacientes, de tal forma que el daño pulmonar instaurado en periodo neonatal se perpetúa. Este deterioro pulmonar establecido en periodo neonatal podría además tener una influencia en enfermedades pulmonares no solo propias de la infancia como el asma, sino también en la edad adulta, como es la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Estudios que comparan la función pulmonar en adolescentes que han sido prematuros con DBP, prematuros sin DBP y adolescentes sin patología previa, demuestran también que la prematuridad per se genera un estrés oxidativo en la vía aérea.

La elevación de biomarcadores en estos pacientes abre una vía de investigación para la detección precoz de los pacientes con alto riesgo de presentar DBP.

ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS PARA LA DBP

Actualmente no existe un tratamiento eficaz para la DBP, basándose la estrategia terapéutica en minimizar el daño pulmonar y realizar un tratamiento paliativo una vez instaurada la enfermedad. Por este motivo, en los últimos años se está investigando con terapia celular en este campo, siendo las células mesenquimales y las células progenitoras endoteliales actualmente las estirpes celulares más prometedoras en este campo.

Hipertensión pulmonar en la displasia broncopulmonar

Hasta un 20-40% de los niños con DBP desarrollarán secundariamente Hipertensión Pulmonar (HTP), lo que empeora significativamente su pronóstico, con supervivencias a dos años reportadas entre el 50% y el 60%, siendo la mortalidad mayor cuanto más grave es la http.

Según datos del registro Español de Hipertensión Pulmonar pediátrica (REHIPED) la displasia broncopulmonar es la causa más frecuente de http en enfermedades respiratorias en la edad pediátrica. El desarrollo de Hipertensión Pulmonar se asocia a mayor mortalidad, mayor duración de la hospitalización inicial y mayor duración de la oxigenoterapia domiciliaria. La hipertensión pulmonar asociada a la displasia broncopulmonar es multifactorial, y por ello, se le asignó una categoría específica en la Clasificación de Panamá de la HTP pediátrica. Además del papel de la hipoxia y/o hipercarbía y de la hipoplasia vascular en la génesis de esta http, pueden ser también factores etiopatogénicos la asociación de malformaciones cardiovasculares, disfunción diastólica del ventrículo izquierdo, o estenosis de venas pulmonares. En un trabajo retrospectivo en una cohorte de pacientes con DBP e HTP moderada a severa, la incidencia de anomalías car-

diovasculares reportada fue del 60%: 27% presentaron estenosis de al menos una vena pulmonar, 33% colaterales sistémico-pulmonares, y un 40% algún tipo de shunt (comunicación interauricular o ductus).

La detección de esta hipertensión pulmonar es a menudo tardía, después del alta hospitalaria inicial, y de ahí la importancia de los programas de screening ecocardiográfico para los pacientes que desarrollan broncodisplasia. La incidencia de http aumenta con la gravedad de la broncodisplasia. La evolución de I a http es estos pacientes es muy variable: si bien en muchos casos se produce mejoría espontánea y resolución con el desarrollo pulmonar y el crecimiento del paciente a lo largo del primer año, en otros casos, puede convertirse en una enfermedad crónica. El diagnóstico y tratamiento de las anomalías cardiovasculares asociadas y de la propia Hipertensión pulmonar, requiere un manejo integral y multidisciplinar del paciente, con terapias diversas, desde la oxigenoterapia continua, cateterismo intervencionistas (cierre de ductus, colaterales sistémico pulmonares, etc.), terapia con vasodilatadores pulmonares, tratamiento del reflujo gastroesofágico, etc.

En relación con el diagnóstico precoz de la hipertensión pulmonar en recién nacidos prematuros de muy bajo peso, se ha realizado recientemente un estudio para determinar el riesgo de desarrollar hipertensión pulmonar mediante una ecocardiografía realizada en la primera semana de vida. La presencia de signos de hipertensión pulmonar el séptimo día de vida se correlaciona con el desarrollo posterior de hipertensión pulmonar y de broncodisplasia, sugiriendo que el desarrollo de la displasia broncopulmonar podría estar predeterminado prenatalmente, y que la http de aparición precoz sería un posible marcador del desarrollo de la displasia broncopulmonar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Baraldi E, Filippone M. Chronic Lung Disease after Premature Birth. *N Engl J Med* 2007;357:1946-55.
2. Carraro S, Giordano G, Pirillo P, Maretti M, Reniero F, Cogo PE, *et al.* Airway metabolic anomalies in adolescents with bronchopulmonary dysplasia: new insights from the metabolomic approach. *J Pediatr*. 2015 Feb;166(2):234-239.e1.
3. Mourani PM, Sontag MK, Younoszai A, Millar JI, Kinsella JP, Baker CD, *et al.* Early Pulmonary Vascular Disease in Preterm Infants at Risk for Bronchopulmonary Dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 Jan 1;191(1):87-95.
4. Galambos C, Sims-Lucas S, Abman SH. Histologic evidence of intrapulmonary anastomoses by three-dimensional reconstruction in severe bronchopulmonary dysplasia. *Ann Am Thorac Soc*. 2013 Oct;10(5):474-81.
5. Mourani PM, Sontag MK, Younoszai A, Millar JI, Kinsella JP, Baker CD, *et al.* Early Pulmonary Vascular Disease in Preterm Infants at Risk for Bronchopulmonary Dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 Jan 1;191(1):87-95.
6. Carraro S, Filippone M, Da Dalt L, Ferraro V, Maretti M, Bressan S, *et al.* Bronchopulmonary dysplasia: the earliest and perhaps the longest lasting obstructive lung disease in humans. *Early Hum Dev*. 2013 Oct;89 Suppl 3:S3-5.
7. Cerro Marín MJ, Sabaté Rotés A, Rodríguez Oganado A, Mendoza Soto A, Quero Jiménez M, Gavilán Camacho JL, *et al.* on behalf of REHIPED investigators. Assessing Pulmonary Hypertensive Vascular Disease in Childhood: Data from the Spanish Registry. *Am J Respiratory Crit Care Med*. 2014 Dec 15;190(12):1421-9.
8. Cerro MJ, Sabaté A, Cartón A, Deiros L, Bret M, Cordeiro M, *et al.* Pulmonary Hypertension In Broncho Pulmonary Dysplasia: Clinical Findings, Cardiovascular Anomalies And Outcomes. *Pediatric Pulmonology*, accepted February 2013 FI: 2.53.
9. El Mazloum D, Moschino L, Bozzetto S, Baraldi E. Chronic lung disease of prematurity: long-term respiratory outcome. *Neonatology*. 2014;105(4):352-6.
10. Fanos V, Pintus MC, Lussu M, Atzori L, Noto A, Stronati M, *et al.* Urinary metabolomics of bronchopulmonary dysplasia (BPD): preliminary data at birth suggest it is a congenital disease. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2014;27 Suppl 2:39-45.

MESA REDONDA

JUEVES 11 DE JUNIO - 15:30-17:00 H - SALA E

¿EN QUÉ ME PUEDE AYUDAR UN REUMATÓLOGO PEDIÁTRICO?

Moderadora: Rosa Merino Muñoz. *Hospital Universitario La Paz. Madrid*

MANIFESTACIONES ARTICULARES DE LAS ENFERMEDADES REUMÁTICAS

Rosa Merino Muñoz
Reumatología Infantil. Hospital Universitario La Paz. Madrid

Se considera artritis o sinovitis la tumefacción y/o limitación dolorosa de las articulaciones, mientras que artralgia es el dolor articular aislado sin tumefacción ni limitación.

La tumefacción es constante en la artritis de las articulaciones superficiales como la rodilla o el carpo. Sin embargo no se aprecia en las articulaciones profundas, caso de las caderas, las sacroiliacas, la columna, las temporomandibulares y a veces los hombros. Se produce por derrame, engrosamiento sinovial o tumefacción periarticular (falsas artritis). Estas últimas son frecuentes en la urticaria y en la Púrpura de Schönlein-Henoch. Igualmente la celulitis, la bursitis, la tendinitis y el engrosamiento óseo epifisario deben diferenciarse de la verdadera artritis.

Para comprobar la limitación de la movilidad articular es preciso explorar el sistema músculo esquelético, lo que puede realizarse con el *Paediatric Gait Legs and Spine* (pGALS), un método simple que ha sido validado.

La intensidad del dolor difiere según la causa, las artritis sépticas y las tumorales son muy dolorosas, mientras que las inflamatorias en general más que dolor ocasionan rigidez tras el reposo.

El calor es frecuente en las artritis inflamatorias e infecciosas. Por el contrario el cambio de coloración, un indicador de inflamación de los tejidos blandos bajo la piel, no suele estar presente en la artritis.

Por último, la ecografía es una técnica asequible, fácil, inocua y relativamente barata para demostrar artritis, aunque no distingue entre las diversas etiologías.

DIAGNÓSTICO DE ARTRITIS

El diagnóstico de sospecha se establece con:

1. La anamnesis incluyendo edad, sexo, tiempo de evolución, patrón de aparición (aditivo, alternante, simétrico o asimétrico), características del dolor (inflamatorio, mecánico o mixto), rigidez tras el reposo,

circunstancias acompañantes, limitación para las actividades habituales, cojera, síntomas asociados y antecedentes familiares y personales.

2. La exploración general y músculo esquelética.
3. Las pruebas complementarias que deben estar dirigidas según el diagnóstico de sospecha. La analítica básica, los test inmunológicos, la artrocentesis (punción con aguja), el estudio de líquido sinovial, el Mantoux, la microbiología y las pruebas de imagen dependen de la etiología. Dos ejemplos: 1) en la sinovitis transitoria de cadera basta la radiología convencional y un seguimiento clínico y ecográfico y 2) solicitar de rutina una resonancia magnética para el diagnóstico de artritis idiopática juvenil es caro e innecesario.

ETIOLOGÍA DE ARTRITIS

Las artritis infantiles son de origen infeccioso (agente causal en la propia articulación o alejado de ella), inflamatorio, mecánico u ortopédico y más rara vez secundarias a otros procesos. Se clasifican como monoartritis si afectan una sola articulación y poliartritis cuando asientan en dos o más articulaciones.

¿EN QUÉ PUEDE AYUDAR UN REUMATÓLOGO PEDIÁTRICO?

La Reumatología Pediátrica (RP) se ocupa de las enfermedades no quirúrgicas que afectan a un órgano, el sistema músculo esquelético y de un modo de enfermar, las enfermedades autoinmunes y autoinflamatorias. Incluye por tanto patología crónica y aguda. Algunas entidades representan un riesgo para la vida o conducen a la discapacidad funcional, aunque otras son banales y transitorias, pero su reconocimiento precoz evita ingresos, pruebas complementarias y preocupaciones familiares prescindibles.

La difusión entre los pediatras de los contenidos de la RP es prioritaria. Mejorar la orientación diagnóstica y terapéutica repercute directamente en que el servicio prestado resulte coste-efectivo. Para ilustrarlo basten unos pocos argumentos:

1. La patología músculo esquelética puede ser quirúrgica y corresponder a los traumatólogos pediátricos o médica y pertenecer a los reumatólogos pediátricos. La distinción entre ambas reduce la duplicidad de consultas.

2. Determinadas cirugías, caso de las artrotomías, no son necesarias en las artritis inflamatorias y tampoco se precisan en un porcentaje elevado de artritis sépticas.
3. Las caídas desde su propia altura en los niños casi siempre son la consecuencia y no la causa de la artritis de rodilla. Los episodios de cojera intermitente entre los 3 y los 9 años, que en general se diagnostican de sinovitis transitoria de repetición, sugieren posible enfermedad de Perthes. Establecer con precocidad el diagnóstico favorece los intereses de los facultativos, de la administración y claro está de los pacientes.
4. La colaboración del reumatólogo pediátrico en casos con afectación sistémica grave, lesiones cutáneas o alteraciones hematológicas, una vez excluidas las infecciones y los procesos oncológicos, puede facilitar su manejo y disminuir estancias hospitalarias en ocasiones interminables.
5. La indicación de los nuevos fármacos biológicos de eficacia probada y precio considerable, debería corresponder al reumatólogo pediátrico con experiencia, para evitar un uso indiscriminado y no controlado de los mismos.
6. En las sociedades complejas como la nuestra, se impone la división del trabajo y la especialización. Es imposible conocer todo de toda la Pediatría.

BIBLIOGRAFÍA

1. Foster HE, Jandial S. pGALS – paediatric Gait Arms Legs and Spine: a simple examination of the musculoskeletal system *Pediatric Rheumatology* 2013. Disponible en: <http://www.ped-rheum.com/content/11/1/44>.
2. Remesal A, Merino R. La ecografía en la consulta de Reumatología Pediátrica. *An Pediatr Contin* 2013;11:226-9.
3. Berard R. Approach to the child with joint inflammation. *Pediatr Clin North Am* 2012;59:254-62.
4. Murias S, Merino R. Diagnóstico diferencial de las inflamaciones articulares. *Pediatr Integral* 2013; XII(1):10-14.
5. de Inocencio J, Antón López J. Reumatología pediátrica. Breve historia y situación de la especialidad en España. *Acta Rheumatologica* 2104. Disponible en: www.actarheuma.com

MANIFESTACIONES CUTÁNEAS EN ENFERMEDADES REUMÁTICAS

Berta López Montesinos
 Unidad de Reumatología Pediátrica. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia

Las enfermedades reumáticas representan un grupo de enfermedades caracterizadas por cambios inflamatorios en el tejido conectivo distribuido por todo el

organismo, incluyendo la piel. Por este motivo, gran parte de estas enfermedades presentan manifestaciones mucocutáneas.

LUPUS ERITEMATOSO

El lupus eritematoso (LE) es el prototipo de enfermedad autoinmune multisistémica, en la que se detectan autoanticuerpos y alteraciones de la inmunidad celular dirigidos contra componentes tisulares normales. Se diagnostica de Lupus Eritematoso Sistémico (LES) cuando cumple al menos 4 de los 11 criterios propuestos por el ACR (**Tabla 1**), siendo los 4 primeros manifestaciones dermatológicas.

Formas especiales de lupus eritematoso

- **Lupus Neonatal:** Es un síndrome que aparece en recién nacidos consecuencia del paso transplacentario de anticuerpos maternos al niño, especialmente Anti Ro y La. Se caracteriza por presentar alteraciones cutáneas, hematológicas y viscerales. Las lesiones cutáneas son transitorias, se exacerban con la exposición solar y consisten en máculas eritematosas, anulares y policíclicas que con frecuencia afectan a la región periorbitaria y cuero cabelludo. La lesión cutánea puede estar presente al nacimiento pero lo más común es que aparezca postnatal (6-12 semanas de vida) y no se desarrollen nuevas lesiones a partir de los 6 meses de vida. Suelen desaparecer espontáneamente sin requerir tratamiento.

DERMATOMIOSITIS JUVENIL (DMJ)

Enfermedad muscular inflamatoria crónica que se caracteriza por un exantema típico, una miopatía simétrica proximal y lesiones vasculares. Las lesiones cutáneas específicas forman parte de los criterios diagnósticos de la DMJ.

Manifestaciones cutáneas específicas

- **Eritema en heliotropo:** se localiza alrededor de los ojos, en las zonas malares y en el surco nasogeniano. Es de coloración roja-violácea (heliotropo), fotosensible y puede asociar edema periorbitario.
- **Lesiones de Gottron:** máculas de poiquilodermia, de aspecto rosado, que afectan a la superficie extensora de las articulaciones interfalángicas y metacarpofalángicas y a superficies cutáneas de otras articulaciones (codos, rodillas, maléolos), todo ello constituye el signo de Gottron. En su evolución desarrolla pápulas y placas (pápulas de Gottron). Estas lesiones son patognomónicas de dermatomiositis.

Manifestaciones cutáneas inespecíficas

- **Afectación de la cutícula (50-100%):** La cutícula periungueal se puede observar engrosada y eritematosa con presencia de telangiectasias que, mediante capilaroscopia, puede demostrar la ausencia de capilares, megacapilares y áreas de hemorragia en astilla.

- **Calcinosis (30-70%):** Se deben al depósito de calcio en los músculos, la piel, la grasa subcutánea y las fascias intermusculares. Suele ser una manifestación tardía y se localiza en las zonas expuestas a traumatismos (muslos, rodillas, codos y dedos). Puede dar lugar al desarrollo de úlceras cutáneas con extrusión de material cálcico.

Tabla 1. Criterios del ACR para el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico

<ol style="list-style-type: none"> 1. Rash malar 2. Rash discoide 3. Fotosensibilidad 4. Úlceras orales 5. Artritis no erosiva 6. Serositis (pleuritis o pericarditis) 7. Enfermedad renal (proteinuria >0,5 gr/día o presencia de cilindros celulares o hemáticos) 8. Enfermedad neurológica (convulsiones o psicosis) 9. Enfermedad hematológica <ol style="list-style-type: none"> 1. Leucopenia (<4.000 en dos o más ocasiones) 2. Linfopenia (<1.500 en dos o más ocasiones) 3. Trombocitopenia (<100.000) 4. Anemia hemolítica 10. Alteraciones serológicas <ol style="list-style-type: none"> 1. Anticuerpos anti-DNAs 2. Anticuerpos Anti-SM 3. Serología luética falsamente positiva 4. Anticuerpos antifosfolípidos (Ac Anticardiolipina y/o anticoagulante lúpico) positivos 11. Anticuerpos antinucleares
--

Tabla 2. Lesiones cutáneas de lupus eritematoso

A. Lesiones específicas	B. Lesiones inespecíficas
LE cutáneo agudo <ul style="list-style-type: none"> • Eritema malar • Eritema generalizado LE cutáneo subagudo <ul style="list-style-type: none"> • Anular • Psoriasiforme LE cutáneo crónico <ul style="list-style-type: none"> • LE discoide localizado o generalizado • LE hipertrófico • Paniculitis lúpica 	Vasculopatía <ul style="list-style-type: none"> • Vasculitis • Livedo reticularis • Fenómeno de Raynaud Alopecia no cicatricial Úlceras orales Eritema nodoso
Formas especiales de Lupus <ul style="list-style-type: none"> • Lupus neonatal • Síndrome antifosfolípido 	

ESCLERODERMIA JUVENIL

La palabra *scleroderma* significa “piel dura”. Las enfermedades que se agrupan bajo este término tienen características diferentes, pero todas ellas mantienen este elemento común. La esclerodermia se clasifica en formas localizadas y sistémicas (**Tabla 3**).

- **Esclerodermia localizada o morfea:** Es una enfermedad benigna de curso crónico, caracterizada por la presencia de áreas de piel indurada. Clínicamente existen 2 formas:
 - La **morfea en placas:** son placas que en el centro de la lesión adoptan una coloración blanquecina con un anillo eritemato-violáceo. A medida que la lesión progresa, la zona blanquecina central se hace más evidente, con áreas de endurecimiento cutáneo, desaparición de los anejos y cambios pigmentarios. La morfea generalizada: se aplica cuando varias placas de morfea confluyen o son múltiples y afectan a más de 2 áreas anatómicas diferentes.
 - La **morfea lineal:** es la forma más frecuente de esclerodermia localizada en el niño y adolescente. Se caracteriza por presentar lesiones de distribución longitudinal afectando a una extremidad y suelen asociarse a limitaciones en el movimiento. Cuando estas lesiones afectan a la cara o cuero cabelludo se denominan “esclerodermia en golpe de sable”, en la cual las lesiones afectan a la región frontoparietal con la aparición de áreas de endurecimiento y contracción cutánea, que pueden asociarse a alopecia cicatricial y atrofia ósea subyacente. Cuando la hemiatrofia facial aparece sin una lesión clara en

golpe de sable se aplica el término de síndrome de Parry-Romberg.

ESCLERODERMIA SISTÉMICA JUVENIL

Enfermedad del tejido conectivo que afecta de forma primaria a la piel y al tejido subcutáneo, y que puede afectar a órganos sistémicos como los pulmones, tracto digestivo y corazón. Su hallazgo patológico más característico es el depósito en exceso de colágeno dando lugar a fibrosis en los tejidos afectados y obliteración vascular en la piel y órganos internos.

La enfermedad suele iniciarse con alteraciones cutáneas (fenómeno de Raynaud), que preceden al resto de síntomas (**Tabla 4**).

VASCULITIS

El término vasculitis indica la presencia de un infiltrado inflamatorio en el espesor de la pared de un vaso e identifica un grupo de enfermedades clínicamente heterogéneas.

La inflamación vascular puede acompañarse de sintomatología general (fiebre, astenia, afectación del estado general) y/o el desarrollo de manifestaciones locales orgánicas dependientes del órgano afecto por la vasculitis. Actualmente existe una propuesta de clasificación para la edad pediátrica (**Tabla 5**), auspiciada por la EULAR (European League Against Rheumatism) y el PRES (Pediatric Rheumatology European Society).

Manifestaciones cutáneas de vasculitis: Las manifestaciones más características son el desarrollo de púrpura palpable y de nódulos.

Tabla 3. Formas clínicas de esclerodermia

Localizada	Morfea	Localizada	Placas únicas o múltiples localizadas preferentemente en el tronco
		Generalizada	Lesiones generalizadas, sin afectación visceral ni fenómeno de Raynaud
	Lineal		Afectación preferente en la infancia. Los cambios cutáneos siguen una distribución dermatomal y pueden provocar cambios en el crecimiento
	En golpe de sable		Variante de esclerodermia lineal, que afecta a la infancia y que puede estar asociada a hemiatrofia facial (Síndrome de Parry-Romberg)
Sistémica	Esclerodermia sistémica limitada		Esclerosis cutánea acral (distal de muñecas o tobillos). Fenómeno de Raynaud de mucho tiempo de evolución
	Esclerodermia sistémica difusa		Afectación acral y troncal. Fenómeno de Raynaud y cambios cutáneos de poco tiempo de evolución
	Síndromes Overlap		Hallazgos clínicos de esclerodermia sistémica y al menos de una de otra enfermedad autoinmune (lupus, dermatomiositis y/o artritis reumatoide)

Tabla 4. Formas clínicas de la esclerodermia sistémica

LIMITADA	DIFUSA
<ol style="list-style-type: none"> 1. Fenómeno de Raynaud de larga evolución 2. Afectación cutánea limitada (partes acras) 3. Desarrollo tardío de telangiectasias, calcificaciones y fibrosis pulmonar 4. Anticuerpos anticentrómero positivos 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Intervalo corto entre el inicio del fenómeno de Raynaud y el desarrollo de cambios cutáneos 2. Afectación troncal y periférica 3. Roces de fricción tendinosos 4. Fibrosis pulmonar, insuficiencia renal, afectación digestiva y miocárdica 5. Hemorragia capilar en pliegue ungueal 6. Ac Anti-SCL 70 positivos 7. Ac Anticentrómero negativos

Tabla 5. Clasificación de las vasculitis en la infancia

<p>Vasculitis de gran vaso</p> <ul style="list-style-type: none"> • Arteritis de Takayasu
<p>Vasculitis de vaso mediano</p> <ul style="list-style-type: none"> • Poliarteritis nodosa en la infancia • Poliarteritis cutánea • Enfermedad de Kawasaki
<p>Vasculitis de vaso pequeño</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Granulomatosa <ul style="list-style-type: none"> • Granulomatosis de Wegener • Síndrome de Churg-Strauss 2. No granulomatosa <ul style="list-style-type: none"> • Poliangeítis microscópica • Púrpura de Schönlein-Henoch • Vasculitis leucocitoclástica cutánea aislada • Vasculitis urticarial hipocomplementémica
<p>Otras vasculitis</p> <ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad de Behçet • Vasculitis secundaria a infección, neoplasias, y fármacos (incluida vasculitis por hipersensibilidad) • Vasculitis asociada con enfermedades del tejido conectivo • Vasculitis aislada del SNC • Síndrome de Cogan • No clasificadas

POLIARTERITIS NODOSA (PAN)

Es una vasculitis necrotizante de arterias de pequeño y mediano calibre, con marcada afectación renal y visceral. La afectación es segmentaria y tiene predilección por las zonas de bifurcación vascular.

ENFERMEDAD DE KAWASAKI

Es una vasculitis de vaso de pequeño y mediano calibre. Se trata de un proceso inflamatorio agudo, de afectación sistémica, autolimitado pero potencialmente grave por las complicaciones cardíacas. Es una enfermedad pediátrica y ante la ausencia de una prueba diagnóstica se requiere la presencia de una serie de criterios clínicos (**Tabla 6**).

- **PÚRPURA DE SCHONLEIN-HENOCH (PSH):** Es la forma más frecuente de vasculitis en niños. Es una vasculitis de vaso pequeño mediada por IgA. Se caracteriza por el desarrollo de rash purpúrico, artralgia/artritis, afectación gastrointestinal y nefritis. Las lesiones más

características son de púrpura palpable, pero pueden desarrollar pápulas, urticaria, angioedema, vesículas, necrosis y livedo reticularis. Las lesiones afectan principalmente a zonas de declive (miembros inferiores y glúteos), son simétricas y cursan a brotes.

- **EDEMA HEMORRÁGICO DEL LACTANTE:** es el equivalente a la PSH en aquellos pacientes entre 4 meses y 2 años. Predomina el edema y las lesiones equimóticas frente a la purpura. Las lesiones suelen estar localizadas en orejas, escroto, cuero cabelludo, manos y pies. El edema está relacionado con el grado de vasculitis y no con la proteinuria.
- **VASCULITIS URTICARIAL HIPOCOMPLEMENTÉMICA:** Lesiones en forma de habón que a diferencia de lo que ocurre en la urticaria aguda tienen a perdurar más de 24 horas, dejan pigmentación residual, generalmente se asocia con sensación de quemazón más que con picor y suele asociar síntomas sistémicos. Hasta un 30% de pacientes asocian hipocomplementemia y su presencia se asocia con una mayor gravedad.

Tabla 6. Criterios diagnósticos de la enfermedad de Kawasaki

Fiebre de 5 días o más, y la presencia de al menos 4 de los 5 siguientes signos clínicos:
<ol style="list-style-type: none"> 1. Cambios en las extremidades: <ul style="list-style-type: none"> • Fase aguda: eritema de palmas y plantas; edema de manos y pies • Fase subaguda: descamación periungueal en las semanas 2 y 3 2. Exantema polimorfo 3. Inyección conjuntival bulbar bilateral, sin exudado 4. Cambios de labios y cavidad oral: labios eritematosos y fisurados, lengua aframbuesada, hiperemia oral y faríngea 5. Linfadenopatía cervical (>1,5cm), generalmente unilateral

ENFERMEDAD DE BEHÇET

En 1937 el dermatólogo turco Hulusi Behçet describió la tríada de estomatitis aftosa, úlceras genitales y uveítis. Las manifestaciones muco-cutáneas constan de:

- **Úlceras orales:** es un criterio diagnóstico imprescindible. Son muy dolorosas, duran de 3-10 días y se localizan en labios, lengua, paladar y a lo largo del tracto GI. Se manifiestan como una zona enrojecida sobre elevada que posteriormente se ulcera con una base necrótica amarillenta.
- **Úlceras genitales:** en el varón aparecen en glande, escroto, prepucio y área perianal y en la mujer en la vagina y vulva. Son muy dolorosas y suelen aparecer tras el episodio de las orales.
- Otras lesiones cutáneas incluyen el eritema nodoso, eritema multiforme, lesiones pseudofoliculíticas... El fenómeno de patergia es altamente sospechoso pero no patognomónico.

ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL

Forma sistémica

El exantema consiste en discretas máculas eritematosas de 2-5mm de diámetro. Se describe como asalmonado, pero al inicio de la enfermedad puede ser eritematoso pero nunca purpúrico. Suele aparecer en el tronco y en zona proximal de extremidades, pero también puede presentarse en cara, palmas y plantas. El rash tiende a ser migratorio, evanescente, no pruriginoso y las lesiones desaparecen en horas sin dejar lesión residual. Aumenta durante los picos febriles.

Forma psoriasica

El típico rash de la psoriasis en los niños está caracterizado por lesiones muy bien delimitadas, eritematoescamosas en superficies de extensión de los codos, rodillas y articulaciones IF. Esta es la psoriasis vulgaris, es la forma presente en el 80% de los niños con artritis psoriasica.

El signo de auspitz es una característica específica de las lesiones eritematoescamosas de la psoriasis, cuando se elimina mecánicamente una escama se observa unas gotitas de sangre.

Como alteraciones ungueales, lo más frecuente es el pitting, se trata de un punteado fino de 0.5-1mm diámetro, redondos. El rayado horizontal también está relacionado con la psoriasis. En el 50% de los niños la artritis precede a la afectación cutánea.

SÍNDROMES AUTOINFLAMATORIOS

Las enfermedades autoinflamatorias sistémicas hereditarias son una serie de entidades clínicas caracterizadas por procesos inflamatorios recurrentes sin causa autoinmunitaria, infecciosa o neoplásica (**Tabla 7**).

Tabla 7. Clasificación de los síndromes autoinflamatorios

Síndromes hereditarios de fiebre periódica
<ul style="list-style-type: none"> • Fiebre mediterránea familiar (FMF) • Síndrome de hiperinmunoglobulinemia D y fiebre periódica (HIDS) • Síndrome periódico asociado al receptor del TNF (TRAPS)
Síndromes periódicos asociados a criopirina
<ul style="list-style-type: none"> • FCAS • Síndrome de Muckle-Wells (MWS) • Síndrome de CINCA-NOMID
Granulomatosis sistémicas pediátricas
<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de Blau • Sarcoidosis de inicio precoz
Otras
<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome PAPA • CRMO

SÍNDROMES HEREDITARIOS DE FIEBRE PERIÓDICA

- **FIEBRE MEDITERRÁNEA FAMILIAR (FMF):** placas erisipeloides en extremidades inferiores, sobre todo región pretibial, siendo eritematosas, dolorosas y calientes. También pueden aparecer lesiones purpúricas, estando en estos pacientes aumentada la frecuencia de aparición de PSH y PAN.
- **SÍNDROME DE HIPERIGD (HIDS):** las lesiones cutáneas son frecuentes y polimorfas, pudiendo ser maculares y difusas afectando a palmas y plantas, papulares, urticariales, nodulares, purpúricas o acneiformes. Las úlceras orales y/o genitales pueden estar presentes.
- **SÍNDROME PERIÓDICO ASOCIADO AL RECEPTOR DEL TNF (TRAPS):** los hallazgos cutáneos constan de una placa eritematosa focal y situada sobre el dolor muscular, que durante el episodio inflamatorio se desplaza de forma centrífuga. Estas placas migratorias son

dolorosas a la palpación, están calientes y palidecen a la presión. También pueden aparecer eritema generalizado, lesiones urticariales, placas serpinginosas y otras.

- **SÍNDROMES PERIÓDICOS ASOCIADOS A CRIOPIRINA (CAPS)**
- **NEONATAL ONSET MULTISYSTEM INFLAMMATORY DISEASE/CHRONIC INFANTILE NEUROLOGICAL, CUTANEOUS AND ARTICULAR SYNDROME (NOMID/CINCA):** los signos cutáneos suelen aparecer en los primeros días de vida. Se trata de lesiones urticariformes recurrentes cambiantes e independientes del frío.
- **SÍNDROME DE MUCKELL-WELLS (MWS):** rash urticariforme independiente del frío.
- **SÍNDROME AUTOINFLAMATORIO FAMILIAR INDUCIDO POR FRÍO (FCAS):** tras la exposición al frío el paciente desarrolla un exantema urticarial, seguido de dolor e inflamación de las articulaciones, escalofríos y fiebre.

OTROS SÍNDROMES AUTOINFLAMATORIOS

- **GRANULOMATOSIS SISTÉMICAS JUVENILES ASOCIADAS AL GEN CARD15:** la afectación cutánea se describe como un exantema maculo-papular, ictiosiforme y/o eritema nodoso.
- **SÍNDROME PAPA (PYOGENIC ARTHRITIS, PYODERMA GANGRENOSUM AND ACNE SÍNDROME):** el pioderma gangrenoso es una lesión dolorosa, ulcerada, de bordes sobreelevados eritematosos en las extremidades inferiores. Se ha asociado a esta entidad el acné conglobata.

¿EN QUÉ ME PUEDE AYUDAR UN REUMATÓLOGO PEDIATRA?

El reconocimiento y la derivación precoz ante ciertas enfermedades permite la mejoría en el diagnóstico y pronóstico de estos pacientes. Y aunque sólo una pequeña parte de los pacientes que consultan a su pediatra de cabecera presentarán una patología reumática tributaria de seguimiento en unidades especializadas de Reumatología Pediátrica, su derivación temprana se ha mostrado como un factor de buen pronóstico en su seguimiento.

Manifestaciones cutáneas como la púrpura, livedo reticularis, nódulos, psoriasis, exantemas, aftas orales recurrentes, úlceras genitales y fenómeno de raynaud deben de hacer sospechar la posibilidad de una enfermedad reumática y por ello realizar una anamnesis detallada y una exploración física completa para orientar el diagnóstico de estas enfermedades.

MANIFESTACIONES DE LABORATORIO DE LAS ENFERMEDADES REUMÁTICAS

Sílvia Ricart Campos.

Servicio de Pediatría. Unidad de Reumatología Pediátrica. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona

Uno de los motivos frecuentes de consulta a un reumatólogo pediátrico es la alteración de pruebas de laboratorio, generalmente la detección de anticuerpos anti-nucleares (ANAs) o anti-estreptolisinas (ASLOs). A pesar de que clásicamente han tenido una amplia utilización, estas pruebas tienen un valor limitado a la hora de evaluar pacientes con dolor músculo-esquelético o sospecha de enfermedad reumatológica.

En pediatría no existe una prueba única que pueda confirmar o excluir una “enfermedad reumática”. La utilidad de las pruebas de laboratorio dependerá de la habilidad del clínico para realizar un buen diagnóstico diferencial a partir de la anamnesis y de la historia clínica.

El laboratorio nos ayudará a determinar la evidencia de inflamación, a apoyar un diagnóstico clínico, y a monitorizar la respuesta a los tratamientos y su toxicidad.

A continuación se revisa cuándo solicitar y cómo interpretar las pruebas complementarias en reumatología pediátrica.

HEMOGRAMA

El hemograma es una prueba de primer nivel, junto con los reactantes de fase aguda, para el despistaje de enfermedades reumáticas.

En las enfermedades reumáticas podemos encontrar diferentes tipos de anemia:

- Anemia normocítica normocrómica: es el prototipo de anemia de enfermedad crónica o inflamatoria.
- Anemia ferropénica: debida a sangrado gastrointestinal asociado el uso continuado de AINEs. La presencia de una ferritina baja (<50 g/L) en combinación con niveles elevados de transferrina y descenso del volumen corpuscular medio de los eritrocitos tienen una alta sensibilidad y especificidad para la detección de ferropenia.

La leucopenia puede encontrarse en el lupus eritematoso sistémico (LES) y se relaciona con linfopenia y/o neutropenia. La trombocitopenia también es común en el LES.

REACTANTES DE FASE AGUDA

A pesar de su nombre, los reactantes de fase aguda están presentes tanto en la inflamación aguda como en la crónica. Aparecen en una gran variedad de procesos incluyendo infecciones, traumatismos, infartos, artritis inflamatorias y ciertas neoplasias. Se trata de proteínas plasmáticas que aumentan durante la fase aguda de la inflamación (**Tabla 1**).

Tabla 1. Reactantes de fase aguda: proteínas que aumentan en respuesta a la inflamación

Proteína C-reativa
Fibrinógeno
Plasminógeno
Ferritina
Factores del complemento
Haptoglobulina
Serum amiloide A
Alfa-1 antitripsina

Velocidad de sedimentación globular (VSG)

La VSG es una prueba sencilla y objetiva. Refleja principalmente el nivel de fibrinógeno plasmático. Entre sus inconvenientes destacan su falta de especificidad ya que puede alterarse por muchos factores: edad, sexo, morfología de los eritrocitos, concentración de hemoglobina y

cantidad de inmunoglobulinas plasmáticas. Además, tras un empeoramiento o mejoría clínica, su aumento o normalización son lentos.

Proteína C reactiva (PCR)

Se trata de una proteína producida en el hígado tras el estímulo de citoquinas inflamatorias. En humanos sanos su valor es $<1 \mu\text{g/dl}$, pero su valor puede aumentar 1000 veces tras una lesión tisular o inflamación.

Entre sus ventajas destacan el rápido aumento de sus niveles en respuesta a la inflamación y un descenso rápido en respuesta al tratamiento: tras un estímulo apropiado, la PCR aumenta en 4 horas, alcanza el máximo nivel a las 24-72 horas, y posteriormente desciende hasta valores normales cuando se resuelve la inflamación. La magnitud de la inflamación se correlaciona con los valores de la PCR.

Otra ventaja de la PCR es que sus niveles no se ven afectados por múltiples factores como en la VSG.

En pacientes reumatológicos, especialmente en artritis inflamatorias y enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS), podemos observar un aumento de la PCR y la VSG. No obstante, estos 2 parámetros no siempre se correlacionan: en el LES activo encontramos una VSG marcadamente elevada mientras que la PCR habitualmente es normal; cuando la PCR está aumentada en el LES sugiere infección concomitante. En pacientes con esclerodermia y dermatomiositis el valor de la PCR no suele aumentar mucho.

Procalcitonina (PCT)

Se trata de una pro-hormona de la calcitonina producida en las células C del tiroides. En sujetos sanos los valores de PCT son $<0,10 \text{ ng/ml}$ pero aumentan rápidamente hasta 200 veces en infecciones bacterianas. La PCT es producida fundamentalmente tras infecciones bacterianas graves, mientras que permanece baja en las infecciones virales, enfermedades autoinmunes y en la enfermedad del injerto contra el huésped.

En pacientes con enfermedades autoinmunes con riesgo aumentado de infecciones, como el LES, la PCT es de utilidad para distinguir entre una infección bacteriana y un brote de actividad.

Ferritina

Es una proteína para el almacenamiento de hierro en forma soluble. Los valores de referencia pediátricos varían en función de la edad y el sexo, pero niveles $<12 \mu\text{g/L}$ identifican ferropenia. No obstante, la inflamación, incluso en presencia de déficit de hierro, aumenta los niveles de ferritina.

En la artritis idiopática juvenil de inicio sistémico, los niveles elevados de ferritina reflejan la actividad de la enfermedad.

Niveles extremadamente altos de ferritina son el sello distintivo de la linfocitosis hemofagocítica, que puede

ser primaria o secundaria a infecciones o enfermedades reumáticas. Unos niveles $>500 \mu\text{g/L}$ constituyen un criterio diagnóstico de linfocitosis hemofagocítica primaria, y valores $>10000 \mu\text{g/L}$ tienen una alta sensibilidad y especificidad (90% y 96%, respectivamente) para su diagnóstico.

ANTICUERPOS ANTI-NUCLEARES (ANA)

Los ANA son inmunoglobulinas que reconocen componentes autólogos tanto del núcleo como del citoplasma. Su nombre se debe a que inicialmente sólo se llamaba así a aquellos autoanticuerpos que estaban dirigidos contra componentes del núcleo. La positividad de los ANA, por sí misma, no establece un diagnóstico. No obstante, el estudio de la presencia de ANA en pacientes con sospecha de enfermedad autoinmune o conectivopatía puede ser útil para:

- Apoyar un diagnóstico en pacientes con clínica sugestiva.
- Excluir enfermedad autoinmune en un paciente con clínica poco sugestiva.
- Monitorizar la actividad de la enfermedad (por ejemplo, mediante los anti-DNAs en nefritis lúpica).
- Identificar en un paciente el tipo concreto de enfermedad autoinmune o conectivopatía que presenta.

Condiciones asociadas a ANA positivos

Se pueden detectar ANA en enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS), enfermedades órgano-específicas, y en diferentes tipos de infecciones (**Tabla 2**). Su detección no determina la presencia de enfermedad, ya que también pueden encontrarse en individuos sanos.

Inversamente, hay muchas enfermedades reumáticas en que no se detectan ANA (**Tabla 3**).

Tipos de ANA

Los diferentes tipos de ANA se definen por el antígeno contra el que van dirigidos. Algunos de estos anticuerpos (Ac) son relativamente específicos para una enfermedad en concreto o para manifestaciones clínicas específicas en los pacientes con LES.

- Anticuerpos contra DNA de doble hebra (anti-DNAs): títulos moderados o altos tienen una alta especificidad para LES. Se observan en la mayoría de niños con nefritis lúpica y pueden ser de utilidad para monitorizar su actividad. En cambio, los Ac contra DNA desnaturalizado o monocatenario (Anti-DNAs) no son específicos del LES, pudiéndose encontrar tras la exposición a determinados fármacos o en pacientes con otras conectivopatías. Clínicamente tienen muy poco valor por su falta de especificidad.
- Ac contra histonas: pueden detectarse en pacientes con LES y lupus inducido por fármacos.
- Ac anti-cromatina (anti-nucleosoma): se trata de Ac dirigidos contra el complejo constituido por el DNA y

- las histonas. Característicos (pero no exclusivos) del LES, a títulos altos identificaría a los pacientes con mayor riesgo de afectación renal.
- Ac contra U1-RNP: son uno de los criterios diagnósticos de la enfermedad mixta del tejido conectivo. También pueden encontrarse en un 30-40% de los pacientes con LES y en un porcentaje variable (2-70%) en la esclerodermia lineal.
- Ac contra el antígeno Smith (Sm): muy específico del LES, pero sólo está presente en un 25% de los pacientes. Puede asociarse a enfermedad del sistema nervioso central.
- Anti-Ro (SSA) y anti-La (SSB): frecuentemente positivos en pacientes con síndrome de Sjögren. Se asocian al lupus neonatal, estando implicados en la patogénesis del bloqueo aurículo-ventricular congénito. También se encuentran en el 40% de los pacientes con LES.
- Anti-Scl70 (anti-Topoisomerasa I): especificidad para esclerosis sistémica prácticamente del 100%.
- Anti-centrómero (CEN-A, CEN-B,...), anti-U3-ribonucleoproteína (U-3-RNP), RNA-polimerasa: asociados a esclerodermia sistémica y enfermedades relacionadas.

Tabla 2. Enfermedades o condiciones en que podemos encontrar ANA positivos

Enfermedades autoinmunes sistémicas	Lupus eritematoso sistémico Enfermedad mixta del tejido conectivo Esclerodermia Artritis idiopática juvenil oligoarticular Dermatomiositis Síndrome de Sjögren Lupus inducido por fármacos
Enfermedades autoinmunes órgano-específicas	Hipertensión pulmonar primaria Hepatitis autoinmune Enfermedad de Graves
Otras enfermedades o condiciones	Mononucleosis infecciosa Infección por virus hepatitis C Endocarditis bacteriana subaguda Tuberculosis Infección VIH Enfermedades linfoproliferativas Implantes de silicona Fármacos: isoniacida, procainamida, hidralacina... Déficit de IgA

Tabla 3. Positividad de los ANA en las enfermedades reumáticas infantiles

Enfermedades donde pueden encontrarse ANA positivos	Enfermedades sin ANA
Lupus eritematosos sistémico Artritis idiopática juvenil (exceptuando artritis relacionada con entesitis) Dermatomiositis Enfermedad mixta del tejido conectivo Esclerodermia (sistémica y localizada) Sd Sjögren	Artritis idiopática juvenil de inicio sistémico Enfermedad de Kawasaki Fiebre reumática Artritis relacionada con entesitis Artritis post-estreptocócica Artritis reactiva Púrpura de Schönlein-Henoch Sarcoidosis Otras vasculitis

Falsos positivos para ANA

En población sana se pueden detectar ANA frecuentemente, sin que esto tenga ningún valor patológico, y los títulos permanecen relativamente estables a lo largo del tiempo. La prevalencia de ANA en población sana se refleja en la **Tabla 4**:

Tabla 4. Prevalencia de ANA en población sana

Título ANA	% población sana
1:20	41%
1:40	32%
1:80	13%
1:320	3%

En cambio la prevalencia de EAS en la población general es menor al 1%. De esto se puede deducir que la mayoría de ANA no estarán relacionados con una EAS, y por lo tanto tendremos que tener en cuenta la posibilidad de otras patologías (**Tabla 2**).

Los ANA son, por lo tanto, muy poco específicos para EAS. La baja especificidad de los ANA en ausencia de hallazgos clínicos de una enfermedad autoinmune hace que su uso como test de screening en población sana no sea de utilidad. Diferentes estudios han demostrado que la mayoría de niños con ANA positivo sin signos de enfermedad reumática no desarrollarán una enfermedad autoinmune más adelante.

Utilidad e interpretación de los ANA

El patrón de inmunofluorescencia de los ANA (moteado, homogéneo, nucleolar) ha sido utilizado para identificar la presencia de autoanticuerpos específicos. En la actualidad se acepta que tiene una baja sensibilidad por lo que es preferible solicitar la determinación de anticuerpos específicos en función de la enfermedad sospechada.

En cambio, la determinación del título de ANA sí nos ofrece una información clínica relevante. La titulación se refiere al número de veces que debe diluirse la sangre hasta que el anticuerpo no puede detectarse. En general, a mayor título, mayor probabilidad de enfermedad asociada. Como ya se ha comentado, títulos bajos frecuentemente pueden detectarse en población sana.

A modo de resumen, a la hora de solicitar e interpretar los ANA debería tenerse en cuenta:

- Sin sospecha clínica de EAS no solicitar nunca ANA.
- Un test negativo para ANA es más útil que uno positivo, ya que permite prácticamente excluir el diagnóstico de LES o enfermedad mixta del tejido conectivo.
- Si los ANA son negativos y no hay una sospecha clínica de EAS no es necesario repetirlos excepto si se produce un cambio clínico.
- ANA a títulos bajos (<1:160), pueden ser ignorados a no ser que se encuentren síntomas o signos (citopenias, aumento de VSG...) sugestivos de enfermedad sistémica.
- Con títulos >1:640 se debe sospechar la presencia de enfermedad autoinmune. Su detección aislada no es diagnóstica de enfermedad, por lo que en ausencia de un diagnóstico inicial se recomienda un seguimiento periódico del paciente hasta confirmar o excluir enfermedad.
- Los ANA son criterios diagnósticos en el LES (ANA, anti-DNA, anti-Sm), enfermedad mixta del tejido conectivo (anti-RNP) y síndrome de Sjögren (anti-Ro/La).
- La capacidad patogénica de los ANA sólo está confirmada para los anti-DNAs (en la nefritis lúpica) y los anti-Ro (en el bloqueo AV congénito del lupus neonatal).
- Dentro de los niños con AIJ oligoarticular menores de 6 años, los ANA positivos permiten identificar a aquellos niños con mayor riesgo de desarrollar uveítis.

PRUEBAS DE DETECCIÓN DE ANTICUERPOS FRENTE AL ESTREPTOCOCO

Se utilizan para confirmar la evidencia de una infección por el estreptococo del grupo A (*S.pyogenes*), especialmente en pacientes con sospecha de fiebre reumática o glomerulonefritis. Son de utilidad especialmente cuando los cultivos o los tests rápidos de detección en faringe son negativos.

Antiestreptolisinas (ASLO)

Se trata de anticuerpos neutralizantes frente al antígeno O del estreptococo beta-hemolítico del grupo A. El hallazgo de ASLO, independientemente de su cifra, sólo indica el antecedente de una infección estreptocócica. Para el diagnóstico de fiebre reumática es necesario cumplir los criterios de Jones modificados (**Tabla 5**): la presencia de 2 criterios mayores o de 1 criterio mayor más 2 menores indican una alta probabilidad de fiebre reumática si se evidencia la infección previa por estreptococo del grupo A.

Tabla 5. Criterios de Jones modificados para el diagnóstico de Fiebre Reumática

Criterios mayores	Criterios menores
Carditis Poliartritis Corea de Sydenham Eritema marginatum Nódulos subcutáneos	Clínicos: <ul style="list-style-type: none"> • Artralgias (dolor sin inflamación articular) • Fiebre Laboratorio: <ul style="list-style-type: none"> • Aumento de los reactantes de fase aguda • (VSG o PCR) • Intervalo PR alargado en el ECG.
<p>Evidencia de infección previa por estreptococo grupo A</p> Cultivo faríngeo positivo, o Positividad del test rápido de detección de antígeno estreptocócico, o Título de Ac contra estreptococo muy elevado, o Título de anticuerpos en aumento.	

Los títulos de ASLO varían con la edad, estacionalidad y procedencia geográfica. Niños sanos en edad escolar generalmente presentan títulos alrededor de 200-300 Unidades Todd/ml. En los portadores faríngeos asintomáticos se tiende a detectar títulos bajos, justo por encima del nivel de detección.

Después de una faringitis estreptocócica, el pico de ASLO aparece a las 4-5 semanas, que corresponde habitualmente a la 2ª o 3ª semana de fiebre reumática. Por lo tanto, es útil determinar el título de ASLO ante la primera sospecha de fiebre reumática, y repetirlo al cabo de 1 o 2 semanas para comparar.

Los títulos de ASLO disminuyen rápidamente en los siguientes meses, y no son útiles como medida de la actividad de la enfermedad (que debe monitorizarse con los reactantes de fase aguda).

Anti-DNAse B

Sólo un 83% de los pacientes con fiebre reumática muestran un aumento en el título de ASLO. En estos casos se pueden determinar otros Ac frente al estreptococo como los anti-DNAse B. Estos anticuerpos se dirigen contra la DNAse B del estreptococo.

En el 90% de los pacientes con fiebre reumática en que se determinen ASLO y anti-DNAse B se puede detectar el aumento de, al menos, uno de estos dos anticuerpos.

FACTOR REUMATOIDE (FR)

Se trata de un anticuerpo IgM dirigido contra el fragmento Fc de la IgG. Al igual que los ANA, también puede

hallarse un FR positivo en otras condiciones diferentes de enfermedades reumáticas (**Tabla 6**), en especial en aquellas enfermedades donde se produce una estimulación antigénica crónica. Es una prueba básica en el cribaje de adultos con síntomas músculo-esqueléticos, siendo positivo en hasta el 85% de los adultos con artritis reumatoide. A diferencia de los adultos, en la artritis idiopática juvenil (AIJ) generalmente no se detecta exceptuando en algunas chicas adolescentes con formas de AIJ poliarticular que, por sus características y evolución, equivaldrían a una artritis reumatoide propia del adulto pero con inicio en edad juvenil (entre un 5-10% del total de pacientes con AIJ).

El FR también puede encontrarse en pacientes con LES (10-30%), crioglobulinemia mixta (40-100%), y esclerodermia (25-45%).

ANTÍGENOS DE HISTOCOMPATIBILIDAD (HLA)

Se han descrito asociaciones entre diferentes alelos HLA y determinadas enfermedades reumáticas. El HLA B27 es un antígeno de histocompatibilidad de clase I. Debe destacarse su asociación a espondiloartropatías, artritis psoriáticas, enfermedad inflamatoria intestinal y uveítis anterior. La prevalencia del HLA-B27 en la población general europea es del 8%; en cambio, es del 90% entre los pacientes con espondilitis anquilosante juvenil y del 60% en los niños con espondiloartropatías. Debe tenerse en cuenta que sólo un pequeño porcentaje de los pacientes HLA-B27 positivos van a desarrollar alguna de estas enfermedades. Por lo tanto la presencia o ausencia de este antígeno no puede utilizarse para diagnosticar o excluir estas enfermedades.

Tabla 6. Condiciones y enfermedades no reumatológicas asociadas a factor reumatoide positivo

Infecciones subagudas y crónicas	Prevalencia
Endocarditis bacteriana subaguda	25-50%
Hepatitis B y C	25-75%
Tuberculosis	8
Virus: HIV, parotiditis, Influenza	15-65%
Parásitos: leishmaniasis, enfermedad Chagas	20-90%
Enfermedades inflamatorias o fibrosantes pulmonares	
Sarcoidosis	3-33%
Otras	
Cirrosis biliar primaria	45-70%
Neoplasias: leucemia	5-25%

ANCA (Anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilos)

Los ANCA son anticuerpos dirigidos contra enzimas lisosómicos de los neutrófilos. Existen 2 patrones de tinción detectables por inmunofluorescencia indirecta: el perinuclear (p-ANCA) y el citoplasmático (c-ANCA).

La **Tabla 7** muestra las principales asociaciones clínicas y prevalencia de los ANCA.

Unos c-ANCA positivos son de utilidad para apoyar el diagnóstico de granulomatosis de Wegener. En cambio, los p-ANCA tienen un valor clínico más limitado por su ausencia de especificidad.

Los ANCA también pueden ser positivos en infecciones crónicas como la tuberculosis o enfermedades oncológicas como el linfoma de Hodgking.

Tabla 7. principales asociaciones clínicas y prevalencia de los ANCA

	c-ANCA	p-ANCA
Antígenos reconocidos	Proteinasa 3 (PR3) en el 90% de los casos	Mieloperoxidasa (MPO) en el 70-80% de los casos
Asociaciones clínicas	<p><u>Granulomatosis de Wegener</u> (70-95%)</p> <p>Síndrome de Churg-Strauss (30%)</p> <p>Poliangeítis microscópica (20-30%)</p> <p>Poliarteritis nodosa (11%)</p> <p>Glomerulonefritis rápidamente progresiva (8%)</p>	<p><u>Glomerulonefritis necrotizante con semilunas idiopática</u> (65%)</p> <p><u>Poliangeítis microscópica</u> (45-60%)</p> <p><u>Síndrome de Churg-Strauss</u> (30-60%)</p> <p>LES</p> <p>Lupus inducido por fármacos</p> <p>Enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa)</p> <p>Colangitis esclerosante primaria</p>

¿EN QUÉ PUEDE AYUDAR UN REUMATÓLOGO PEDIÁTRICO?

Ante la sospecha de que unos síntomas sistémicos o músculo-esqueléticos puedan ser debidos a una enfermedad reumática, es fundamental una anamnesis detallada, una exploración física sistemática y, en muchas ocasiones, la realización de unas pruebas de laboratorio

de primer nivel. En el caso que dichas pruebas apoyen el diagnóstico es fundamental la derivación precoz a un reumatólogo pediátrico ya que el estudio del caso y la realización de pruebas de segunda o tercera línea permitirá confirmar o excluir un diagnóstico específico. El tratamiento precoz de las enfermedades reumáticas está relacionado con el pronóstico de estos pacientes. Una

estrecha colaboración entre el pediatra y el reumatólogo pediátrico, pues, es fundamental para un adecuado manejo de estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- Jarvis JN. Commentary-ordering lab tests for suspected rheumatic disease. *Ped Rheum* 2008;6:19.
- Cabiedes J, Núñez-Álvarez CA. Anticuerpos antinucleares. *Reumatol Clin*. 2010;6(4):224-30. Disponible en: <http://www.reumatologiaclinica.org/es/linkresolver/anticuerpos-antinucleares/13152428/>
- Brogan PA, Dillon MJ. Autoimmune diseases in children. *Current Paediatrics* 2005; 15: 23-31.
- Antón J. Fiebre reumática y artritis reactiva postestreptocócica. *Pediatr Integral* 2009; 66-74.
- Sociedad Española de Reumatología. Cañete JD, *et al.*, ed. Manual SER de enfermedades reumáticas. 5ª edición. Madrid: Ed. Médica Panamericana; 2008.
- Malleson PN, Mackinnon MJ, Sailer-Hoeck M, Spencer CH. Review for the generalist: The antinuclear antibody test in children - When to use it and what to do with a positive titer. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2010 Oct 20;8:27. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2987328/>
- Breda L, Nozzi M, De Sanctis S, Chiarelli F. Laboratory tests in the diagnosis and follow-up of pediatric rheumatic diseases: an update. *Semin Arthritis Rheum*. 2010;40(1):53-72.
- Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, editors. *Textbook of Pediatric Rheumatology*. 6th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2011.
- Bielsa AM. Autoanticuerpos. Guía rápida. 2ª edición. Madrid: Ergon; 2010.

MESA REDONDA - SESIÓN MIR

VIERNES 12 DE JUNIO - 11:30-13:00 H - SALA AUDITORIO

ERRORES DE MEDICACIÓN EN PEDIATRÍA

Moderador: Roi Piñeiro Pérez. *Servicio de Pediatría del Hospital General de Villalba. Madrid. Miembro del Comité de Medicamentos de la AEP*

¿UN PROBLEMA INEVITABLE? DEFINICIÓN, TIPOS Y PREVALENCIA. ERRORES MÁS FRECUENTES Y GRAVES EN NIÑOS

Belén Rodríguez Marrodán
Servicio Farmacia Hospitalaria. H.U. Puerta de Hierro. Majadahonda (Madrid)

Los avances producidos en medicina y terapéutica en los últimos tiempos han modificado significativamente el pronóstico y tratamiento de muchas enfermedades. Sin embargo, esta evolución ha ido acompañada de un incremento en la complejidad y en la especialización de la atención médica, que han conducido de forma involuntaria a un aumento del riesgo y de los daños indirectos para los pacientes.

Diversos estudios han puesto de manifiesto que la morbilidad y la mortalidad producidas por los medicamentos es muy elevada, y lo que es más alarmante, que este problema se debe en gran medida a fallos o errores que se producen durante su utilización clínica, en muchas ocasiones prevenibles y que se asocian a estancias hospitalarias más prolongadas y a aumentos en los costes sanitarios.

Un error de medicación puede definirse como “cualquier incidente prevenible que pueda causar daño al paciente o dé lugar a una utilización inapropiada de los medicamentos, cuando éstos están bajo el control de los profesionales sanitarios o del paciente o consumidor. Estos incidentes pueden estar relacionados con la práctica profesional, con los procedimientos o con los sistemas, incluyendo fallos en la prescripción, comunicación, etiquetado, envasado, denominación, preparación, dispensación, distribución, administración, educación, seguimiento y utilización de medicamentos”¹. En esta definición debemos destacar tres aspectos; el carácter prevenible (de ahí la importancia de conocerlos para anticiparnos instaurando estrategias preventivas), el hecho de que no todos los errores causan daño (afortunadamente la mayoría de ellos) y por último que se pueden producir en cualquiera de los procesos del sistema de utilización de los medicamentos.

En este sentido, es importante recordar que el camino que recorre el medicamento desde que se comercializa hasta que se realiza el seguimiento de sus efectos una vez administrado a un paciente es complejo, y en él in-

tervienen distintos profesionales sanitarios, el paciente, la industria farmacéutica, agencias reguladoras... Es por ello, que la mayoría de los errores de medicación son multifactoriales y multidisciplinares y conocer su causa real resulta complicado.

Determinadas poblaciones de pacientes (entre las que se incluye la pediátrica), y ciertas unidades clínicas (como las unidades de urgencias, cuidados intensivos y unidades neonatales) se han relacionado con mayores tasas de errores de medicación y con un riesgo de daño más elevado en caso de que se produzcan².

Entre las razones que hacen a los niños más vulnerables a un error de medicación cabe destacar: diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas en función de la edad y el estado madurativo, utilización de medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas en un alto porcentaje de los casos, necesidad del cálculo de la dosis de forma individualizada y ausencia de especialidades farmacéuticas comercializadas convenientemente adaptadas a las necesidades pediátricas.

A pesar de que los errores de medicación son un problema de gran importancia en nuestro medio actual, la investigación de este tema en población pediátrica es limitada y difícil de analizar³. La dificultad en su análisis se debe, principalmente, a la gran variabilidad en las definiciones de los distintos tipos de error establecidas por los diferentes investigadores, a la ausencia de la definición de error en algunos de los estudios publicados y a la utilización de diferentes metodologías de detección y de prevención de los errores en los mismos. Todo ello implica dificultades en la comparación de los resultados, y en la extrapolación de los mismos de unas poblaciones a otras. Es por tanto, que se deba evaluar cuidadosamente la literatura en este campo.

La prevalencia de los EM en pediatría, en los estudios publicados, es muy heterogénea (4-30%)⁴, como también lo es la etapa de utilización de medicamentos relacionada con un mayor número de errores. Mientras unos autores relacionan las etapas de administración y dispensación a un mayor número de errores⁴, otros identifican la etapa de prescripción como la etapa en la que se produce un mayor número de errores^{5,6}.

La clasificación de los tipos de errores de medicación ha ido variando a lo largo de los años. El ISMP-España diferencia 15 tipos de errores de medicación⁷: medicamento erróneo, omisión de dosis o de medicamento, error en

dosis, frecuencia, forma farmacéutica, preparación, manipulación y/o acondicionamiento, técnica de administración, vía, velocidad de administración, hora o duración de tratamiento, paciente equivocado, monitorización insuficiente del tratamiento, medicamento deteriorado o falta de cumplimiento por el paciente.

El error más frecuentemente descrito en población pediátrica por diferentes autores es el error en la dosis (la mayoría de las veces 10 veces superior o inferior a la dosis adecuada). Otros errores descritos están relacionados con el medicamento, la vía de administración, transcripción, paciente, fecha, frecuencia de administración, omisión de dosis, prescripción de un medicamento a un paciente con alergia conocida para dicho fármaco, interacción farmacológica y velocidad de infusión. Entre los fármacos asociados a un mayor número de errores de medicación: paracetamol, aminofilina, morfina, digoxina, fenitoína, insulina y vincristina. Los grupos de fármacos más frecuentemente involucrados son los antibióticos y los analgésicos⁸.

Aunque afortunadamente la mayoría de los errores de medicación no tienen una gravedad clínicamente significativa⁹, algunos autores sugieren que pueden producir hasta tres veces más daño que en población adulta¹⁰. En cualquier caso, limitan el buen cumplimiento del tratamiento farmacológico.

En la mayoría de los estudios no se profundiza en el conocimiento de la gravedad del error ni en el nivel de riesgo para futuros pacientes. Sin embargo, existen ciertos aspectos relacionados con un aumento de la gravedad de los EM como son la edad del paciente (neonatos), la utilización de la vía intravenosa, que el medicamento implicado en el error sea un fármaco de alto riesgo o la omisión de un medicamento que potencialmente salva la vida.

Por todo ello, es importante concluir que dado que los errores de medicación son prevenibles y la población pediátrica más vulnerable a sufrirlos y a tener consecuencias más graves en caso de que se produzcan, es necesario establecer estrategias en cada centro en concreto para conocerlos y poner en marcha medidas que los eviten. Así mismo, es necesario realizar estudios de calidad que investiguen la utilidad de las diferentes estrategias de prevención utilizadas.

BIBLIOGRAFÍA

1. National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention. National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention. NCCMERP Taxonomy of medication errors, 1998 Available at. www.nccmerp.org/aboutmederrors.htm.
2. Maaskant JM, Vermeulen H, Aampa B, Fernando B, Ghaleb MA, Neubert A, Thayyil S, Soe A. Interventions for reducing medication errors in children in hospital. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 3. Art. N°.: CD006208. DOI: 10.1002/14651858.CD006208.pub3.

3. Rinke ML, Bundy DG, Velasquez CA, Rao S, Zerhouni Y, Lobner K, Blanck JF, Miller MR. Interventions to reduce pediatric medication errors: a systematic review. *Pediatrics*, 2014;134(2):338-360.
4. Miller MR, Robinson KA, Lubomski LH, Rinke ML, Pronovost PJ. Medication errors in paediatric care: a systematic review of epidemiology and an evaluation of evidence supporting reduction strategy recommendations. *Qual Saf Health Care*.2007;6:116-126.
5. Kaushal R, Bates DW, Landrigan C, McKenna KJ, Clapp MD, Federico F, Goldmann DA. Medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients. *JAMA*.2001;285:2114-2120
6. Ghaleb MA, Barber N, Franklin BD, Wong IC. The incidence and nature of prescribing and medication administration errors in paediatric inpatients. *Arch Dis Child*.2010; 95:113-118.
7. Otero López MJ, Castaño Rodríguez B, Pérez Encinas M, Codina Jané C, Tamés Alonso MJ, Sanchez Muñoz T. Actualización de la clasificación de errores de medicación del Grupo Ruiz Jarabo 2000. *Farm Hosp.*;2008;32(1):38-52.
8. Smith MD, Spiller HA, Casavant MJ, Chounthirath T, Brophy TJ, Xiang H. Out-of-hospital medication errors among young children in the United States, 2002-2012. *Pediatrics*. 2014;134(5):867-76.
9. Lewis G, Tuthill D. Medication errors: many made, many more not reported. *Arch Dis Child* 2006; 91:A62.
10. Fortescue EB, Kaushal R, Landrigan CP, McKenna CP, Clapp MD, Federico F, Goldmann DA, Bates DW. Prioritizing strategies for preventing medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients. *Pediatrics*. 2003; 111:722-729.

¿UN PROBLEMA PREVENIBLE? LA IMPORTANCIA DE LA NOTIFICACIÓN; INICIATIVAS PARA CREAR Y FOMENTAR UNA CULTURA DE SEGURIDAD DEL MEDICAMENTO

Roi Piñeiro Pérez

Servicio de Pediatría del Hospital General de Villalba.

Madrid. Miembro del Comité de Medicamentos de la AEP

En el siglo XXI, la Medicina no se entiende sin medicamentos: sin ellos no hay cura, con ellos debemos afrontar errores de prescripción y reacciones adversas. En 2005, el Gobierno español promovió el Estudio Nacional de Efectos Adversos ligados a la hospitalización (ENEAS). Se evidenció que casi el 10% de los pacientes ingresados presentaban un efecto adverso derivado de la asistencia, de los cuales casi el 30% eran causados por medicamentos¹. En 2007, el Institute of Medicine de Estados Unidos publicó un informe titulado "Preventing medication errors", enfatizando que, como mínimo, ocurren 1,5 millones de acontecimientos adversos prevenibles al año en dicho país.

No existe una definición normalizada y adoptada internacionalmente sobre qué es un error de medicación. De ahí, que analizar los diferentes estudios publicados al respecto sea complejo. Además, al desconocer qué se debe comunicar, estamos frente a una realidad notificada muy por debajo de su verdadera dimensión¹.

Entre las múltiples descripciones existentes, destacan tres conceptos que nos ayudan a comprender la naturaleza de los errores de medicación y siempre se repiten: son prevenibles, no siempre causan daño, y su origen es multifactorial y multidisciplinar^{1,2}. Pero estos conceptos no resuelven las cuestiones prácticas del problema.

Ante un posible error de medicación, la mayoría de los profesionales sanitarios ignoran las consecuencias médico-legales de una notificación³. Si no ha habido daño, ¿para qué notificarlo? Y si lo ha habido, ... “lo que no está escrito, no existe”. Y peor aún, el médico que se decide a notificarlo se introduce en un desilusionante bosque burocrático en el que desconoce cómo, dónde y a quién dirigirse. Es probable que su esfuerzo no surta ningún efecto. Así se cierra el círculo vicioso. Dado que los errores de medicación apenas se notifican, no conocemos el alcance real del problema. Sin embargo, cualquier galeno conoce que los errores de medicación pueden ser fatales.

En Pediatría, el análisis de la seguridad del uso de medicamentos es todavía de mayor importancia. Debido a la necesidad de realizar cálculos de dosificación, basados en el peso, la edad o la superficie corporal, y a las diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas con respecto a los adultos, los niños son particularmente vulnerables a sufrir errores de medicación, y la morbilidad asociada es potencialmente mayor^{1,2}.

Además, es común la utilización de medicamentos fuera de ficha técnica (uso *off label*). En una encuesta reciente⁴ del Comité de Medicamentos de la AEP, un 23% de los pediatras encuestados desconoce la existencia de este uso, y casi el 50% no sabe cuándo lo usa o refiere que nunca prescribe medicamentos fuera de ficha técnica.

Otro problema añadido es la ausencia de especialidades farmacéuticas comercializadas convenientemente adaptadas a las necesidades pediátricas, que obliga en muchas ocasiones a recurrir a la formulación magistral¹. Igualmente grave es la existencia actual de más de 170 desabastecimientos temporales o definitivos de diversos medicamentos⁵, de los que al menos el 10% son formulaciones pediátricas. Estas carencias obligan a los pediatras a ingeniárselas para sustituir unos fármacos por otros o para administrarlos a través de vías que no están suficientemente probadas.

Todos los proyectos que han propiciado un aumento en la notificación de los errores de medicación, y posteriormente una disminución de dichos errores, coinciden en iniciativas similares que se basan fundamentalmente en crear y fomentar una cultura de seguridad del medicamento y facilitar nuevas herramientas de trabajo.

Algunas de estas iniciativas son: comisiones de seguridad multidisciplinarias, cursos de formación para todo el perso-

nal sanitario con difusión de las normas de prescripción y administración de fármacos, sistemas de notificación confidenciales, anónimos y no punitivos, formularios amigables que permitan una comunicación rápida de los errores (por ejemplo aplicaciones informáticas) y diseño de manuales y protocolos de administración de medicamentos. Además, es recomendable la doble o triple comprobación de las hojas de prescripción (por ejemplo pediatría, enfermería y farmacia), sobre todo en medicamentos que presentan mayor riesgo de causar daños graves en caso de error, como opiáceos, citostáticos, insulinas, anestésicos, antibióticos e incluso analgésicos menores como el paracetamol^{1,2}. También se recomienda la informatización de las hojas de prescripción y administración^{1,2}.

Los errores de medicación son inevitables, no se pueden erradicar. Sin embargo, también son prevenibles y, por tanto, se puede reducir su número y su impacto. Ocurre más o menos como con las infecciones nosocomiales. Al igual que esterilizamos manos y quirófanos, es nuestro deber como pediatras, y como médicos, tener siempre alguna neurona inquieta en nuestro cerebro que nos obligue a comprobar lo que prescribimos, al menos dos veces. Y en caso de cometer o detectar un error, notificarlo, analizar las consecuencias, examinar las causas que han conducido al mismo, corregirlas y prevenir el mismo fallo en un futuro próximo.

El hecho de que un error no haya tenido consecuencias no quiere decir que el siguiente no las pueda tener. Para que la notificación voluntaria funcione, es fundamental que sea anónima, y que en casos graves o fatales la responsabilidad recaiga sobre la Administración y no sobre un profesional en particular, ya que es extraño que el error sea consecuencia del descuido o imprudencia de una sola persona. No se trata de una propuesta de impunidad individual sino de compartir la responsabilidad.

Sin embargo, la notificación consciente por parte de los facultativos no es suficiente. Es fundamental asegurar que los padres comprendan bien toda la información oral y escrita que reciben. Por ejemplo, no toda la población tiene por qué conocer que un cc es lo mismo que un ml o entender el significado de las pequeñas rayas marcadas sobre la jeringa. El prospecto, en ocasiones difícil de descifrar incluso por los propios médicos, ayuda poco. No es raro que el pediatra haya prescrito según el peso mientras que la posología del prospecto indique la dosis según la edad. Son aspectos de la comunicación médico-paciente que, sin duda, deben ser revisados.

Además, en todos los centros se deberían implementar comités de seguridad multidisciplinarios que controlen, vigilen, detecten, notifiquen y corrijan los errores de medicación. Son necesarios, y exigibles, programas informáticos integrados con la historia clínica del paciente que, de forma automática, alerten a los pediatras prescriptores ante interacciones medicamentosas, tratamientos redundantes, alergias, contraindicaciones o dosis inadecuadas.

“Todo el mundo comete errores. La clave está en cometerlos cuando nadie nos ve”. Esta frase, del actor,

escritor y dramaturgo Peter Alexander Ustinov, resume a la perfección la realidad que debemos cambiar. El objetivo es precisamente que, si cometemos un error, alguien nos vea, y si nadie nos ve, sigamos el consejo de Benjamin Franklin: “solo el hombre íntegro es capaz de confesar sus faltas y de reconocer sus errores”. O mejor aún, el mandato de Joseph Pulitzer: “Aquí no toleramos los errores y cuando los descubrimos no descansamos hasta corregirlos”.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rodríguez Marrodán B. Atención farmacéutica en el tratamiento farmacológico en urgencias pediátricas. Tesis Doctoral. Directores: Torralba Arranz A, Román Riechmann E y García Sacristán A. Departamento de Fisiología. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. Madrid, 2014. Disponible online en: <http://eprints.ucm.es/25666/> [consultado 01/09/14].
2. Guerrero-Aznar MD, Jiménez-Mesa E, Cotrina-Luque J, Villalba-Moreno A, Cumplido-Corbacho R y Fernández-Fernández L. Validación en pediatría de un método para notificación y seguimiento de errores de medicación. *An Pediatr.* 2014. [ahead-of-print] <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2013.10.021>
3. Piñeiro Pérez R, Cilleruelo Ortega MJ, Pérez Álvarez MT, López López A. Reclamaciones y demandas contra el pediatra. ¿Sabemos cómo defendernos? *Acta Pediatr Esp.* 2012; 70: 3-6.
4. Piñeiro Pérez R, Ruiz Antorán MB, Avendaño Solá C, Román Riechmann E, Cabrera García L, Cilleruelo Ortega MJ, Mellado Peña MJ. Conocimiento sobre el uso de fármacos off-label en pediatría. Resultados de una encuesta pediátrica nacional 2012-2013 (estudio OL-PED). *An Pediatr (Barc).* 2014; 81:16-21.
5. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Listado de medicamentos que tienen actualmente problemas de suministro. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/problemasSuministro/home.htm> [consultado 01/09/14].

UNA SOLUCIÓN AL ALCANCE DE NUESTRAS MANOS: EJEMPLOS REALES DE MEDIDAS IMPLEMENTADAS Y RESULTADOS OBTENIDOS

Eusebio Jiménez Mesa
UGC Pediatría y Áreas Específicas. Hospital Infantil. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

INTRODUCCIÓN

Como ya quedó patente en el estudio ENEAS, la posibilidad de que se produzca un evento adverso (EA) en la asistencia que prestamos a nuestros pacientes es muy elevado, un 8,4% de los pacientes que ingresan en un hospital

sufren un EA, de estos el 43% es evitable, el 16% son EA graves (4,4% muerte) y un 31,4% produce un incremento de la estancia en el hospital. La gran cantidad de EA evitables hace que nos planteemos diseñar herramientas que nos permitan disminuir estos eventos adversos.

Entendiendo que los errores generalmente se producen por una concatenación de hechos, y que el error es inherente al ser humano, lo fundamental es conseguir minimizar tanto la posibilidad de que se produzca el error, como los posibles daños del mismo.

Teniendo en cuenta además que realizamos un trabajo de campo, con una gran variabilidad en la práctica clínica, se hace imprescindible diseñar una estrategia que consiga identificar las medidas de mejora necesarias para disminuir los EA.

EXPERIENCIA DE ABORDAJE DE LOS EVENTOS ADVERSOS

Se diseña la siguiente estrategia en la UGC de Pediatría y Áreas Específicas del hospital Infantil (HU Virgen del Rocío) para tratar de conseguir este Objetivo. Lamentablemente no existe una fórmula maestra que incremente la seguridad del paciente, y al igual que la causa del error suele ser multifactorial, el abordaje del mismo también debe ser mediante una estrategia multicomponente que aborde distintos aspectos:

1. Mejorar la cultura de seguridad de “todos” los profesionales de la Unidad
2. Implementar sistemas de notificación ágiles
3. Establecer una sistemática de análisis de los errores que permita adoptar medidas correctoras de forma rápida y eficaz
4. Disponer de un adecuado sistema de feedback a los notificadores

1. Generar “Cultura de Seguridad” entre los profesionales:

La pieza clave y fundamental para la mejora de la seguridad a través del análisis de los Eventos adversos, es que estos se notifiquen, para ello necesitamos primeramente que el profesional tenga una adecuada cultura de seguridad, que no exista miedo a notificar, que entienda que la notificación persigue única y exclusivamente una búsqueda de barreras que impidan que los errores se puedan repetir. Para ello es fundamental la formación en Seguridad, conocer los distintos tipos de eventos adversos, relacionados o no con la medicación, la importancia de notificar los errores que llegan al paciente y los que no, siendo estos últimos especialmente importantes por ser los más frecuentes. Para ello en nuestra unidad planteamos un programa formativo a través de sesiones clínicas multidisciplinares y posteriormente con sesiones especialmente diseñadas para cada estamento y sub-unidad.

Pasada esta primera fase, se oferta a todos los profesionales la posibilidad de realizar un Formación *on-line* realizada por la Escuela Andaluza de Salud Pública de-

nominada "Itinerario de seguridad del paciente" con una carga lectiva de 120 horas, esta formación se ligó a incentivos, alcanzando en la actualidad más de un 85% de profesionales que han completado el curso en su nivel avanzado.

2. Diseño e implementación de sistema de NOTIFICACIÓN ON-LINE:

En el HU Virgen del Rocío existe hasta el año 2012 un formulario de NOTIFICACIÓN de Eventos adversos en formato papel, que podía ser cumplimentado por cualquier profesional y remitido mediante correo interno a la Comisión Central de Calidad, la cual lo remitía a la Comisión central de seguridad. El número de notificaciones a través de este sistema era casi inexistente.

Para facilitar el proceso de notificación, se diseña un formulario informático, alojado en la intranet y al que se puede acceder desde cualquier terminal de la ciudad sanitaria, en cualquier momento, el formulario puede ser cumplimentado a cualquier hora del día, cualquier día de la semana. Una vez cumplimentado el formulario se auto-envía mediante correo electrónico a la Comisión central de seguridad del Hospital, al Director y al Responsable de Enfermería de la UGC para su posterior análisis. Este sistema de NOTIFICACIÓN es completamente confidencial.

3. Sistemática de análisis de los eventos adversos notificados:

Es fundamental que el análisis y la posible respuesta que se desprenda del mismo sea lo más ágil posible, se ajuste a la realidad asistencial y sea factible en cuanto a su aplicabilidad. En el Plan de Calidad del Sistema Sanitario Público de Andalucía 2010-2014, se contempla la descentralización de la organización de seguridad en las unidades de gestión, esto nos da la idea para la constitución de un comité de seguridad dentro de la unidad de gestión de pediatría.

donde se realiza un análisis de los eventos adversos de forma paralela al llevado a cabo en la Comisión central de Seguridad del Hospital. Este análisis se hace en todo momento con carácter confidencial y con ánimo NO punitivo. Este comité local de Seguridad esta formada por Pediatras, Enfermeros, Farmacéuticos, Auxiliares de Enfermería, así como por el Director y el Responsable de Enfermería de la UGC, confiriéndole así capacidad ejecutiva en cuanto a las medidas de mejora detectadas.

El análisis dentro de un comité local de seguridad aporta algunas ventajas:

1. Inmediatez
2. Conocimiento estrecho del área y del error ocasionado
3. Determinación mas exacta de las posibles causas y factores contribuyentes
4. Aportación de medidas de mejora mas eficaces y aplicables al area

Por otro lado el hecho de elevar la notificación a la Comisión central de Seguridad del Hospital, nos permitía beneficiarnos del análisis desde un punto de vista más global y contar con posibles mejoras implementadas en otras UGC. Así mismo el análisis centralizado de los errores en un a sola comisión permite detectar mayor número de factores contribuyentes a la producción del mismo, al aumentar la variabilidad en la que se produce un mismo error.

4. Rápida respuesta a las notificaciones realizadas (Feedback):

Gracias a que el comité de donde se analizan estos eventos notificados se encuentra en el ámbito local, la respuesta a los mismos se produce con inmediatez en función del evento, además ese feedback se produce a través de profesionales de la propia unidad que conforman el Comité local de seguridad, lo cual genera menos reticencias y miedos entre los profesionales implicados en el evento adverso acontecido. Al llegar la NOTIFICACIÓN vía correo electrónico a los responsables del área en ocasiones las primeras medidas producen de forma inmediata antes de pasar incluso por el comité de análisis.

RESULTADOS

Como resultado del conjunto de estrategias implementadas, más allá del aspecto cuantitativo, durante este periodo destacamos:

1. Ha aumentado la motivación de los profesionales sanitarios para notificar, aumentando considerablemente el numero de notificaciones de errores.
2. El análisis mensual de causas de errores por el comité local es rápido y efectivo, plasmándose en soluciones que son implantadas de forma inmediata. De las reuniones de este comité local se derivan acciones de mejora.
3. Se ha detectado la necesidad de mantener la atención de los profesionales sobre la seguridad, mediante sesiones de sensibilización periódica y formación continuada ya que pasado un tiempo desciende el interés por la notificación.
4. Se observa un implicación desigual en los distintos estamentos que conforman la UGC. Ha aumentado la implicación de enfermería en la notificación, así como la de médicos y farmacéuticos. No hemos podido evaluar el clima de seguridad mediante encuesta como recomienda el Ministerio de Sanidad y consumo, ni la formación en seguridad en el uso de medicamentos. El método de formación empleado por enfermería en grupos pequeños ha sido más eficaz que las sesiones clínicas, ya que los enfermeros han notificado once veces más que los especialistas médicos, siendo este colectivo menos numeroso.

BIBLIOGRAFÍA

1. Guerrero-Aznar MD, Jiménez-Mesa E, Cotrina-Luque J, Villalba-Moreno A, Cumplido-Corbacho R, Fernández-Fernández L. Validación en pediatría de un método para notificación y seguimiento de errores de medicación. *An Pediatr.* 2014. [ahead-of-print] <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2013.10.021>
2. Plan de Calidad del Sistema Sanitario Publico de Andalucía 2010-2014. Desarrollo e implemetación de la estrategia para la seguridad del paciente del sistema sanitario público de Andalucía. [Http://www.juntadeandalucia.es/salud/export/sites/csalud/galerias/documentos/c_1_c_6_planes_estrategias/plan_calidad_2010/proyectos](http://www.juntadeandalucia.es/salud/export/sites/csalud/galerias/documentos/c_1_c_6_planes_estrategias/plan_calidad_2010/proyectos)
3. Estudio Nacional sobre los efectos Adversos ligados a la Hospitalización. ENEAS 2005.Informe. Febrero 2006. Ministerio de Sanidad y consumo consultado 7 de junio de 2013. Disponible en: http://www.errornmedicina.anm.edu.ar/pdf/recursos/documentos/43_estudio_ENEAS.pdf
4. Hernández San Salvador M, García Gómez C. Errores de medicación. Experiencias en el ámbito hospitalario para prevenir errores relacionados con la medicación. Disponible en: http://sescam.jccm.es/web1/profesionales/farmacia/usoRacional/documentos/X_04_ErroresMedicacion.pdf
5. Construcción y validación de indicadores de buenas prácticas sobre seguridad del paciente. Agencia de calidad del sistema nacional de salud. Ministerio de Sanidad y Consumo. Disponible en: <http://www.msc.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/docs/construccionValidacionIndicadoresSeguridadPaciente>.
6. KrisWichman, B. The Role and Impact of the Institute for Safe Medication Practices Canada Medication Safety. ISMP Canada. Disponible en: <http://www.ismp-canada.org/download/PharmacyConnection/PCxMayJune05MedSafety.pdf>.
7. Jeffs L, Berta W, Lingard L, Baker GR. Learning from near misses: from quick fixes to closing off the Swiss-cheese holes. *BMJ Qual Saf.* 2012 ;21:287-94.

MESA REDONDA

VIERNES 12 DE JUNIO - 18:30-20:00 H - SALA AUDITORIO

¿ESTÁN LOS PEDIATRAS ADECUADAMENTE RECONOCIDOS Y EVALUADOS POR LOS GESTORES SANITARIOS?

Moderador: Antonio Luis Urda Cardona. *Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga*

¿ESTÁ BIEN VALORADO EL TRABAJO DEL PEDIATRA DE ATENCIÓN PRIMARIA?

Ignacio Iribarren Udobro
Centro de Salud de Bustintxuri. Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea. Pamplona (Navarra)

La opinión que los responsables de las Direcciones de Atención Primaria tienen sobre el trabajo de los Pediatras, es una incógnita que nadie ha sabido responder hasta ahora.

Hasta el momento, los escasos procesos de identificación de la opinión de los profesionales en relación a la interacción entre pediatras y dirección, se han orientado hacia la prospección de condiciones laborales, tanto de recursos materiales como humanos, o de condiciones organizativas y la repercusión de todas ellas en la salud mental de los pediatras.

En este sentido es de destacar el estudio realizado por la AEPap en junio 2012 que a través de una encuesta difundida de forma informática a todos los asociados, pretendía comparar la situación de la pediatría entre las distintas CC.AA de España. Las principales conclusiones de este estudio fueron expuestas en el X Curso de la AEPap.

Esta encuesta, que no es un estudio de clima laboral, ni tampoco una encuesta de opinión, sino más bien una objetivación a través de los protagonistas, de las propias condiciones laborales y profesionales, permitiendo la comparación entre las diferentes Comunidades Autónomas, es un magnífico barómetro global y parcial del estatus quo de las condiciones de los profesionales; pero no permite identificar la valoración que las diferentes Administraciones hacen de los profesionales. Si acaso, a través de outputs intermedios, tales como las diferencias en esas condiciones laborales entre los profesionales de las diferentes Comunidades Autónomas, o de diferentes modelos organizativos, puede deducirse una diferente sensibilidad entre regiones, aunque las líneas generales son bastante coincidentes.

En este sentido, algunas conclusiones tienen relevancia a los efectos de esta ponencia:

1. La conclusión primera de este estudio es la importante incidencia que el fraccionamiento del Sistema Nacional de Salud español tiene en las condiciones

laborales de los profesionales. Resultaría lamentable, si no fuera porque es ya algo intrínseco a nuestro país, que profesionales con credenciales idénticas, edades similares, e iniciativas técnicas iguales, apenas separados por unos kilómetros de distancia, puedan tener condiciones laborales diferentes.

Como resulta lamentable y paradójico que para conocer la situación estructural, de recursos humanos, y de modelos organizativos, haya de recurrirse a las encuestas de los profesionales en vez de disponer de un catálogo actualizado y transparente de estos datos disponible en cada Departamento de Salud de las 17 CC.AA.

2. La participación de los profesionales en la encuesta es relevante, pero en absoluto mayoritaria. En el estudio PAPE del año 2012, se recogieron 1540 encuestas sobre un total de 6258 plazas de PAP en todo el territorio. Por tanto, se obtuvieron datos de una de cada cuatro plazas (25% del total).

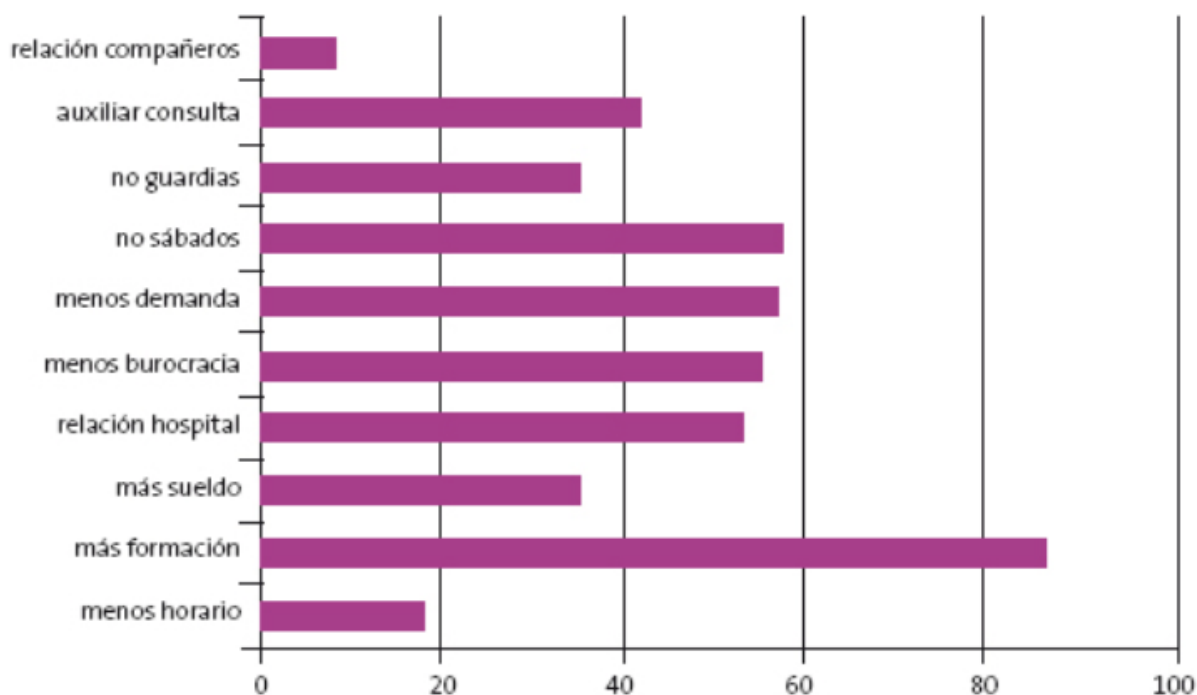
En algunas CC.AA, como es el caso de la Comunidad Autónoma de Madrid, las conclusiones son relativas por el elevado sesgo de las personas que responden la encuesta, mayoritariamente pediatras titulares. Y, tal y como destacan los autores, por el bajo número de respuestas (26,06%) (el número de plazas de pediatría de atención primaria era de 890 (Consejería de Sanidad diciembre 2011), y de ellos, han contestado solo 232.

En determinados territorios y en estudios previos de la misma estirpe, la participación, sin embargo ha sido mayor. La AVPap realizó en el año 2011 una encuesta a través de internet centrada en los problemas sociolaborales y en las propuestas de mejora, con el fin de que el número de respuestas fuera mayor y que los resultados, sobre las opiniones de los PAP de Euskadi, fueran más representativos. Esta encuesta está basada en otra realizada por la Asociación Autonómica de Pediatría. La realizada por las AGA-Pap tenía un número de respuestas del 57,9%, y la de la asociación andaluza, que envió la encuesta por correo postal, obtuvo una respuesta del 50,1%; siendo en otras comunidades el resultado similar. Inicialmente la encuesta del País Vasco tenía una respuesta del 10%, pero con los correos individualizados se consiguió aumentar la misma hasta llegar al 75,2%, una cifra mucho más representativa de la opinión de los profesionales.

Basándonos en esta encuesta más representativa, se puede analizar el perfil de las inquietudes de los Pediatras del País Vasco, que sin grandes problemas pueden asimilarse al de los pediatras del resto del Estado español.

La inquietud fundamental es la conveniencia de más formación, seguida de menos burocracia, menos demanda y mejor relación con el nivel hospitalario.

Figura 1. Aspectos que pueden mejorar la situación profesional

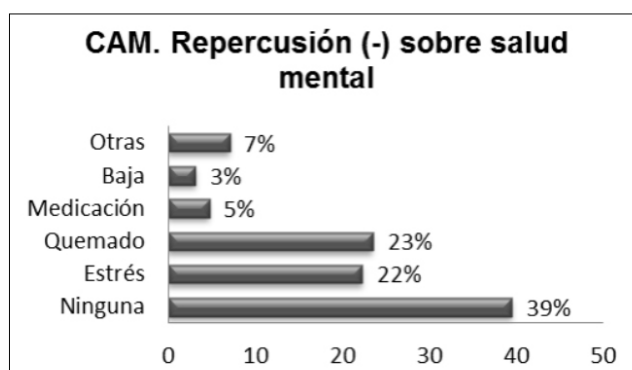
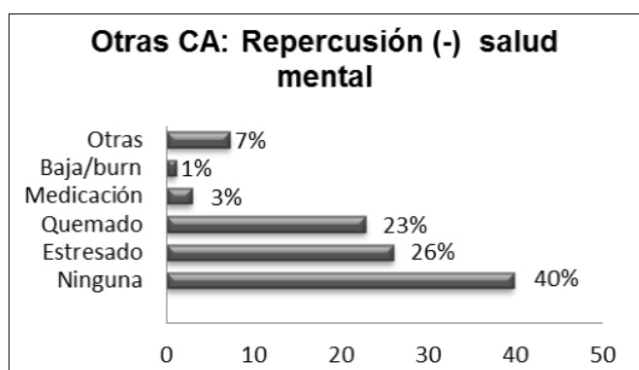


Una importante conclusión que puede sacarse de estos estudios, y como veremos más adelante de otros estudios realizados, es que difícilmente podremos los Pediatras de Atención Primaria obtener una adecuada evaluación de nuestro trabajo por parte de las estructuras directivas de las diferentes Comunidades Autónomas, si nosotros como colectivo profesional no mostramos interés en la expresión de nuestras inquietudes.

3.- Otra de las evidencias más destacables del estudio es que las condiciones laborales de los Pediatras de Atención Primaria están afectando de forma desfa-

vorable a nuestro bienestar físico y psíquico. Tal y como se expresa en el gráfico adjunto, el 40% no muestra sentirse afectado en su salud mental, pero más de 50% se muestra quemado o estresado por las condiciones laborales. Se quejan de algún tipo de insatisfacción el 60%.

Los porcentajes son muy semejantes en la población total como en las diferenciadas por Comunidades Autónomas, como se muestra en la gráfica con los datos de la Comunidad Autónoma Madrileña. En el estudio de la CA del País Vasco, se siente quemado (*burn-out*) el 30% de los pediatras y un 12% abandonarían la Atención Primaria si le fuera posible.



Los estudios analizados, profundizan en variables laborales objetivas, tales como el número de pacientes por CIAS. Entre 800-1400 (el pico entre 1000-1200) (71%); entre 1400-1600 (15%); entre 1600-1800 (4%) y entre 1800-2000 (2%) (consideramos que éste límite es muy alto), el número de pacientes/ consulta/día, que oscila entre 20 y 40 (83%). Un 9% tienen sobrecarga asistencial, atendiendo 41-50 pacientes diarios.

También se analizan variables organizativas que pueden influir en las condiciones laborales, tales como el número de pediatras por CS, circunstancia ésta que está muy en relación con el entorno urbano vs rural de los encuestados que han respondido. Entre los encuestados en el estudio PAPE, lo más habitual es que en el centro de salud haya dos plazas de Pediatría (29%) o tres (26%). Declaran cuatro plazas el 17% de encuestados, y más de cuatro el 14%. Trabajan solos un 14%. La dispersión geográfica probablemente justifica las CC.AA. con mayor número de respondedores con plaza única (30% Galicia, 29% Asturias, 26% Castilla y León), frente a aquellas en las que lo más prevalente es que haya más de dos plazas en el centro de salud (Murcia 86%, Madrid 77%). En el caso de la CAM en un tercio de los CS hay 3 plazas de pediatría y 4 o más de 4 un 45%.

No obstante lo anterior, y sin desmerecer en modo alguno el valor de los estudios antes referidos, llama la atención la falta de análisis de variables cualitativas del trabajo de los profesionales.

Los estudios se concentran en definir un estatus que –como antes se comentaba– se alinea más con un análisis cuantitativo de las circunstancias profesionales. Vistas y definidas éstas, reconocido que a los pediatras de atención primaria les parece imprescindible disponer de más formación, tener menos demanda, disponer de medios estructurales, informáticos y sobre todo de soporte de recursos humanos, conclusiones que no por esperadas tienen menos valor, parece llegado el momento de conocer otras variables más cualitativas y que se contextualizan en el ámbito de los modelos de organización que las diferentes Administraciones proponen para los profesionales Pediatras de Atención Primaria.

En este sentido, se abre un nuevo campo de estudio que no es otro que el de conocer cómo sienten los Pediatras de Atención Primaria el valor de la evaluación a la que con periodicidad determinada son sometidos por los mandos intermedios de la organización a la que pertenecen.

Desde el punto de vista organizativo, nuestros Centros de salud son organizaciones modernas, que buscan la excelencia? Los pediatras de Atención Primaria, ¿se SABEN evaluados? Si es así, ¿creen que esa evaluación es ADECUADA? Realmente ¿les IMPORTA? ¿Les ayuda a MEJORAR? La interpretan como un VALOR de la organización?, ¿como un TRAMITE burocrático más?.

La cuestión no es baladí. El volumen de recursos materiales y humanos que nuestras Administraciones destinan a la evaluación de los profesionales, es muy elevado. Si por parte de los sujetos de estas actividades (los profesio-

nales), lejos de ser una herramienta que ayude a mejorar, es un estorbo para la práctica correcta, y contribuye al disconfort...no sería más recomendable reducir todo ese contingente humano y adaptarlo a unas necesidades cualitativamente diferentes? O por el contrario, ¿vamos a seguir durante décadas desarrollando e hipertrofiando una estructura de control, de espaldas a las necesidades de los profesionales y de una práctica clínica de calidad?.

La evaluación del desempeño es el modo en el que las Direcciones de las empresas valoran el trabajo de sus profesionales más destacados. Su propósito es aportar valor a la relación entre jefes y colaboradores, exponiendo la valoración que unos hacen de los otros, a través de parámetros lo más objetivos posibles. Es uno de los elementos básicos de una forma diferente de dirección, tal cual es la gestión de competencias

La gestión de competencias es un modelo de dirección de recursos humanos que permite evaluar las competencias personales específicas para cada puesto de trabajo y favorece el desarrollo de nuevas competencias para el crecimiento personal de los empleados. Al centrarse en los comportamientos observables, facilita el empleo de conceptos más objetivos, operativos y compartidos en la organización.

La mayoría de las organizaciones sanitarias, invierten de forma muy tímida en el desarrollo de sus equipos, por motivos que varían desde **la inexistencia de estrategias sistematizadas de evaluación de desempeño**, hasta el **desconocimiento de la importancia de la formación de un capital intelectual como factor diferencial**. La gestión por competencias, además de suplir estas lagunas, aporta innumerables ventajas como:

- La posibilidad de definir perfiles profesionales que favorecerán a la productividad.
- El desarrollo de equipos que posean las competencias necesarias para su área específica de trabajo.
- La identificación de los puntos débiles, permitiendo intervenciones de mejora que garantizan los resultados.
- La dirección del desempeño en base a objetivos medibles, cuantificables y con posibilidad de observación directa.
- El aumento de la productividad y la optimización de los resultados.
- La concienciación de los equipos para que asuman la co-responsabilidad de su autodesarrollo. Tornándose un proceso de ganar-ganar, desde el momento en que las expectativas de todos están atendidas.
- Cuando se instala la gerencia por competencias, se evita que los gerentes y directivos pierdan el tiempo en programas de entrenamiento y desarrollo que no tienen que ver con las necesidades de la organización o las necesidades particulares de cada puesto de trabajo.

La Evaluación del Desempeño (ED), es una herramienta de desarrollo profesional utilizada en las empresas de todo el mundo. En el sector sanitario es la excepción y

en el caso de aplicarse, se hace de forma inadecuada y con escaso rigor. El interés de los profesionales por esta herramienta se supone escaso.

El colectivo de Pediatras de Atención Primaria, es por número de efectivos y especialización de la actividad, uno de los agentes principales de la actividad asistencial. Conocer su opinión sobre la ED puede tener una utilidad importante para la mejora de la herramienta y de sus resultados.

La Junta Directiva de la ANPE y el Comité de Calidad y Seguridad del Paciente de la AEP, han diseñado un pequeño estudio entre los Pediatras de Atención Primaria, para identificar cual es el nivel de conocimiento que sobre esta herramienta de mejora tienen los pediatras, conocer su valoración sobre las más o menos eficaces evaluaciones a las que son sometidos los pediatras, y dibujar el perfil de evaluación que los pediatras considerarían idóneo y que más podría ayudarles a mejorar en su profesión.

Con este propósito se ha realizado una encuesta de opinión a través de internet. La encuesta se ha dirigido a los 130 asociados, Pediatras de Atención Primaria, socios de la Asociación Navarra de Pediatría. Se han realizado dos oleadas, la primera en la última semana de marzo, y la segunda en la segunda semana del mes de abril.

Aunque la encuesta permanece abierta, se han presentado los resultados de una primera valoración, con datos que ya resultan significativos.

Dado que el presente resumen se ha realizado en el mes de abril, no se han podido incorporar los datos de la encuesta emitidos por profesionales de otras Comunidades Autónomas. Sin embargo, y en la medida que estén disponibles, en la Mesa Redonda serán presentados los resultados con una cohorte más amplia y variada regionalmente.

El perfil de los profesionales que han respondido en Navarra responde mayoritariamente a mujeres, con plaza en propiedad y con más de 5 años de experiencia. Los resultados más relevantes han sido:

- La Evaluación del desempeño, es poco conocida e interesa relativamente poco a los pediatras de AP de Navarra, puesto que el índice de respuesta ha sido del 14%, lo que se interpreta como representativo de la escasa preocupación que este tema genera en los Pediatras.
- Los que la conocen (que son menos del 65%), valoran en general negativamente la experiencia. (82% de las puntuaciones baja o muy baja del índice de satisfacción).
- Pese a esa mala experiencia hay un porcentaje relevante (43%) que considera la utilidad profesional de la herramienta.
- Para que sea de utilidad se proponen correcciones en las características de los parámetros utilizados. Básicamente:
 - Especificidad para pediatras (más del 82% lo solicitaría).

- Incorporar Opinión del paciente (94% puntuaciones índice superior a 3 sobre 5).
- Primar los parámetros de Calidad frente a Actividad. (94% puntuaciones índice superior a 4 sobre 5).

Justamente en el momento de la elaboración de este Resumen, la Dirección de Atención primaria y la Gerencia del Servicio Navarro de Salud, convocan a los profesionales interesados a la presentación del nuevo cuadro de mandos de resultados clínicos y de gestión de Atención Primaria de Navarra. Una herramienta de Contabilidad Analítica que podría introducir una variante en el modelo de relación vertical en nuestro sector. En la Mesa presentaremos una primera valoración que resultará de interés para el debate.

Hasta aquí la descripción de la situación. Algo que podría resumirse en un sencillo párrafo: Las direcciones preocupadas por los resultados cuantitativos, trabajando duramente en modelos de análisis realizados a espaldas de los intereses de los clínicos, y los pediatras trabajando a su aire, aislados en su trabajo, centrados en resolver lo inmediato, en obtener un mayor confort a través de la aplicación agregada de recursos y ajenos a que existe y es exigible una forma diferente de relación, pero en el fondo sintiendo que este no es el buen camino.

Son tiempos de renovación. Y de renovación desde las bases. Quizás sea llegado el momento para que desde las asociaciones de profesionales, sin renunciar a la búsqueda de mejoras en las condiciones profesionales de los pediatras, se promueva una nueva forma de relación, una nueva forma de dirección de recursos humanos con valor agregado para los profesionales, una gestión basada en las competencias y en el reconocimiento del valor diferencial positivo de los pediatras españoles en el Sistema Nacional de Salud.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sánchez Díaz MD, García Vera C. La encuesta "PAPE": panorámica de la Pediatría de Atención Primaria en nuestro país. *Rev Pediatr Aten Primaria. Supl.* 2013;(22):35-42.
2. Sánchez Pina C, Palomino Urda N, de Frutos Gallego E, Valdivia Jiménez C, Rodríguez Fernández-Oliva CR, Miranda Berrioategortua I, *et al.* "Puntos negros" de la asistencia a la población infantojuvenil en Atención Primaria en España (primera parte). *Rev Pediatr Aten Primaria.* 2011;13:15-31.
3. Sánchez Pina C, Palomino Urda N, de Frutos Gallego E, Valdivia Jiménez C, Lorente García S, Bernad Usoz JV, *et al.* "Puntos negros" de la asistencia a la población infantojuvenil en Atención Primaria en España (segunda parte). *Rev Pediatr Aten Primaria.* 2011;13:e1-e14.
4. González Rodríguez MP, Sueiro Pita B, Carnicero Pastor MJ. Situación actual de la Pediatría de Atención Primaria en Madrid. *Rev Pediatr Aten Primaria.* 2003;5:375-84.

5. Gorrotxategi Gorrotxategi P, Arranz Gómez J, Zudaire Albéniz JI, Ugarte Libano R, García Pérez R, Ruiz de Larrea C, *et al.* Necesidades y objetivos de los pediatras del País Vasco/Euskadi (España). *Rev Pediatr Aten Primaria.* 2012;14:e5-e11.
6. Iribarren Udobro I., Sanchez Echenique M. ¿Cómo es la evaluación de los Pediatras de Atención Primaria? Comunicación a las XVII Jornadas de Pediatría de Atención Primaria de Navarra. Pamplona Abril 2015.
7. Levy-Leboyer C. Gestión de las Competencias. Barcelona: Gestión 2000, 1997.
8. Villa Andrada, J. M., Garví García, M., García Retamar, S., Galindo Casero, A., Merchán Felipe, M. N., Rojo Durán, R.M., La Gestión por competencias: Un modelo para la gestión de los Recursos Humanos de las Organizaciones Sanitarias. *Enfermería Global.* n°5, Noviembre 2004.

¿MODELOS DE VALORACIÓN DEL TRABAJO DE LOS PEDIATRAS POR LAS GERENCIAS?

Santiago Rabanal Retolaza
Hospital Universitario Cruces, Organización Sanitaria
Integrada Euzkeraldea Enkarterri Cruces. Bilbao

Uno de los aspectos más complicados en el ámbito del Sistema Sanitario Público es la evaluación del trabajo de los profesionales y la valoración del mismo. La administración pública nunca se ha caracterizado por tener herramientas que fomenten la evaluación continua de los profesionales que trabajan en ella o de los servicios que la conforman y quizás menos de tener instrumentos para reconocer adecuadamente los esfuerzos de los mismos, en esta línea tampoco tenemos herramientas para evaluar de manera diferente a las distintas especialidades, de manera que los pediatras son evaluados y reconocidos con los mismos sistemas que el resto de los profesionales.

En los últimos años los cambios que está experimentando el sistema sanitario hacen necesario desarrollar modelos de gestión que permitan una prestación sanitaria con un uso eficiente de los recursos, haciéndose más patente la necesidad de nuevas reglas de organización, integrando redes asistenciales, y potenciando un funcionamiento descentralizado de las unidades, servicios y procesos, adquiriendo una significativa relevancia los criterios de flexibilidad, autonomía y responsabilidad que requieren los profesionales sanitarios y las unidades organizativas para garantizar unos resultados asistenciales adecuados.

En este contexto, la gestión de las Organizaciones Sanitarias precisa de un enfoque nuevo que evolucione hacia una descentralización de la gestión, propiciando la participación de los profesionales, la evaluación de los resultados y el reconocimiento de los esfuerzos.

Cada Sistema de Salud ha ido buscando herramientas que le permitan en este nuevo entorno evaluar y reconocer a los profesionales, las más extendidas son:

- Desarrollo Profesional: teóricamente permite evaluar el nivel de cada profesional y reconocerlo, la realidad ha sido frustrante desde el inicio, puesto que se ha convertido, en la mayoría de los Sistemas de Salud, en un reconocimiento por antigüedad, generando además agravios entre profesionales.
- Contratos de Gestión Clínica: permiten establecer objetivos a nivel de servicio o unidad de gestión clínica y posteriormente evaluarlos y reconocer los buenos resultados.

¿QUÉ ESTAMOS HACIENDO EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO CRUCES?

El año 2014 se comenzaron a firmar Contrato de Gestión Clínica (CGC) entre diferentes Servicios, 14, y la Dirección del HUC, este año se ha ampliado a otros 10 servicios, entre los que se encuentra el de Pediatría.

El CGC contempla marcar objetivos en tres apartados: Clínicos, Económicos y Estratégicos. Estos objetivos son marcados por la Dirección teniendo en cuenta cual es el histórico y cuales son las prioridades del Servicio y del HUC. La dinámica de la negociación, en la que participan, además del Jefe de Servicio, los Jefes de Sección o personal cualificado del Servicio, permite atender las sugerencias de modificación realizadas desde el Servicio. El Contrato de Gestión también recoge aquellos proyectos que los Servicios han incluido en su Plan de Gestión Anual y que por su impacto en la estrategia del Hospital se considera que deben ser gestionados a través de estos contratos. Este método de trabajo permite, de alguna manera alinear los objetivos de los servicios con los del Hospital, en cualquier caso debemos entender que trabajamos dentro de una Organización y que las prioridades de esta son las que deben marcar el camino.

Para mí uno de los aspectos más importantes de este proceso de descentralización es dotar a los profesionales de herramientas, sobre todos sistemas de información, que les permita la toma de decisiones.

En los CGC que se van a firmar este año se va a incluir un apartado de "Investigación y Docencia", en el cual no se van a marcar objetivos, aunque se valorara la actividad de cara a la evaluación del CGC, lo que se pretende es poner en valor y visualizar el esfuerzo que realiza el servicio en este ámbito.

La evaluación del CGC es anual, aunque tenemos una reunión semestral de seguimiento. Para facilitar la evaluación se ha realizado una Tabla donde se pondrán de manera diferente los distintos objetivos marcados.

Con el objetivo de estimular y reconocer la participación activa de las personas de los Servicios en la gestión de estos contratos, el cumplimiento de los objetivos va ligado a unos incentivos que se conceden proporcionalmente a los puntos alcanzados en la Tabla de evaluación.

Uno de los problemas, que a mi entender están teniendo los CGC en su implantación es que se están entendiendo cómo un nuevo modelo de retribución y gran parte de las discusiones que surgen en torno a ellos están focalizados en los incentivos y no dónde debieran estarlo: en que es una nueva forma de gestionar nuestras organizaciones.

Nosotros creemos que estos incentivos deben de estar desligado de la política retributiva del Hospital y que la cantidad percibida por el Servicio en base a sus resultados en ningún momento se incorporará como un concepto a la nómina del personal y deberá utilizarse en la promoción de actividades formativas, investigadoras o de otro tipo que decida el Servicio y estén alineadas con los Objetivos del Hospital y Servicio.

Igualmente la percepción de estos incentivos está ligada a la marcha del Hospital, entendiéndose que no puede darse reparto de incentivos si la organización finaliza el año en pérdidas.

Este modelo de descentralización de la gestión, evaluación y reconocimiento basado en CGC es común para todos los servicios del Hospital, y por tanto incluye al Servicio de Pediatría, aunque en cada uno de ellos se intenta recoger las especificidades de cada especialidad.

La OSI Ezkerraldea Enkarterri Cruces, en la que está integrado el Hospital Universitario Cruces, tiene también definida su política de reconocimientos, en la cual se explicita que valor se va a reconocer y quién propone a la Dirección la persona o servicio a reconocer. Anualmente reconocemos las personas o servicio que se han destacado en los siguientes ámbitos:

- Seguridad
- Docencia y formación

- Investigación
- Innovación y creatividad
- Orientación al paciente
- RSC/Grupos de Interés/Aliados
- Resultados, en el que se valora:
 - Resultados excelentes
 - Resultados sostenido
 - Trayectoria
 - Logros y reconocimientos (premios)
 - Integración

Cómo resumen y conclusión, los Sistemas de Salud aunque se están dotando poco a poca de algunas herramientas que nos permiten avanzar en la evaluación y valoración de los profesionales, todavía tenemos un largo camino por delante. Quizás los retos más importantes puedan ser:

- Alinear los objetivos de las organizaciones y los profesionales de manera que todos “rememos” en la misma dirección.
- Dotarnos de herramientas que nos permitan realizar un seguimiento continuo de los resultados que estamos obteniendo y de su consonancia con los objetivos marcados.
- Dotarnos de una metodología que nos permitan evaluar, individualizar y reconocer de una manera efectiva el esfuerzo realizado.

MESA REDONDA

JUEVES 11 DE JUNIO - 15:30-17:00 H - SALA AUDITORIO

¡FELIZ CUMPLEAÑOS! ¿O NO?

Moderadora: María Jesús Esparza Olcina. *Centro de Salud Barcelona. Móstoles (Madrid)*

LESIONES NO INTENCIONADAS QUE PUEDEN EVITARSE

María Jesús Esparza Olcina
Centro de Salud Barcelona. Móstoles (Madrid)

El título de esta ponencia pareciera indicar que quizá hay lesiones no intencionadas que NO pueden evitarse. Esto no es así, TODAS las lesiones no intencionadas pueden evitarse.

Precisamente este es el motivo de que en todos los foros internacionales que tratan de la prevención de accidentes infantiles se haya modificado el término de “accidente” por el de “lesión”. La palabra accidente parece indicar inevitabilidad, y esta circunstancia de situación predestinada es la que queremos extraer del ideario colectivo para hacer ver que todos los accidentes infantiles se podrían haber evitado.

Hablamos de lesiones no intencionadas porque no incluyen el maltrato y el suicidio, que son lesiones voluntarias infligidas por otros o por uno mismo.

Mis compañeros de mesa han abordado dos tipos de lesiones concretas, los ahogamientos y la aspiración de cuerpo extraño, por lo que para esta ponencia queda un gran cajón de sastre donde podrían haber lesiones tan dispares y de causas tan distintas como las lesiones por accidente de tráfico, las caídas, las intoxicaciones,...

Por otro lado son muy distintas entre sí en las consecuencias y en el abordaje terapéutico que requieren, pero no son tan distintas si pensamos en cómo abordar su prevención.

En última instancia, la prevención de lesiones no intencionadas de todo tipo en niños se resume en: supervisión por parte de padres y cuidadores, procurar un entorno doméstico seguro y aplicación de elementos de protección.

Influye en gran manera el entorno socioeconómico de las familias, de manera que las lesiones no intencionadas son más frecuentes en barrios y familias desfavorecidas, constituyendo un elemento de inequidad muy importante. Esto es así dentro de cada país y ciudad, y es mucho más evidente a nivel internacional cuando se comparan las estadísticas de accidentes infantiles en países del tercer mundo o, dentro de Europa, cuando apreciamos las grandes diferencias que hay entre los países recientemente incluidos en la UE con el resto.

En la prevención de lesiones estamos incluidos los pediatras como una parte muy importante y directa en la relación con los padres y en las oportunidades que tenemos, sobre todo los pediatras de atención primaria, de proporcionar consejos en la consulta. Pero no hay que olvidar el papel esencial de los servicios de urgencias, ya que hay que tener en cuenta que los padres y niños son más receptivos al consejo oportunista, que es el que se realiza con ocasión de haber sufrido algún accidente.

Pero los pediatras no somos los únicos actores implicados, tan importante o más es la implicación de las autoridades para la implementación de medidas legislativas y para la aplicación real de estas medidas.

En numerosos estudios se aborda la eficacia de las medidas legislativas y no legislativas en el caso concreto de los accidentes de tráfico^{1,2}. Y ha quedado reflejado dramáticamente en las estadísticas que cuando han descendido los fallecidos por accidentes de tráfico es cuando se han implementado leyes como la obligatoriedad del uso de los sistemas de retención infantil, y la aplicación del carnet por puntos.

Lamentablemente, solo el consejo y la evidencia de las cifras no son suficientes y tienen que ir acompañadas de presión legislativa.

Y la presión legislativa tiene que ir seguida de aplicación real de la norma, lo cual no siempre es así.

Además del consejo sanitario, de las leyes y su aplicación, han demostrado eficacia las campañas comunitarias extensas, que a veces son promovidas por las instituciones como el Ministerio de Sanidad, el Ministerio del Interior, la Dirección General de Tráfico,...

Las campañas reiteradas son un sistema eficaz para modificar conductas y concienciar a los ciudadanos en distintos problemas de salud pública, entre ellos la prevención de lesiones infantiles³. El Ministerio de Sanidad realizó una campaña en 2007 contra los accidentes domésticos⁴ con el lema “No dejes que tu hogar sea un lugar peligroso para ellos. No te descuides, evita los accidentes por lo que más quieras”, pero las campañas son muy costosas en términos económicos, y en estos momentos de recortes el tema de las lesiones infantiles parece no ser prioritario.

En un nivel mucho más modesto, el Comité de Prevención de Lesiones no Intencionadas en la Infancia (CPLNII) colabora en las webs para familias tanto de la AEP (EnFami-

lia)⁵ como de la AEPap (Familia y salud)⁶, con documentos escritos en lenguaje sencillo para difundir mensajes relacionados con todas las áreas de la prevención de lesiones infantiles, como por ejemplo: “Ahogamientos infantiles. Recomendaciones para prevenirlos”, “Cápsulas de detergente, atractivas y peligrosas”, “Recomendaciones de uso de los cabestrillos portabebés”, “Montar a caballo”, “El peligro de la ingesta de pilas de botón”, y muchos otros más.

Enlazando con la publicación de estos temas para familias, el gabinete de prensa de la AEP da difusión a través de notas de prensa de aquéllos que pueden tener más repercusión mediática, lo que origina demanda por parte de otros medios de comunicación para participar en entrevistas de radio, prensa o televisión. Estas solicitudes son atendidas por los miembros del CPLNII en función del mayor conocimiento de cada uno de nosotros en determinadas áreas.

Otra actividad del CPLNII es la elaboración de documentos de posicionamiento que van a ser publicados en la revista *Anales de Pediatría*. El primero es un documento sobre la prevención de ahogamientos, el segundo sobre la prevención de intoxicaciones y el siguiente está previsto que trate de la aspiración de cuerpo extraño.

Somos conscientes de que hay mucho por hacer, y de que es muy importante el papel que puede desempeñar la Asociación Española de Pediatría en la sociedad española en este tema.

¿Y qué hay de nuestro cumpleaños?

En este entorno hay una gran cantidad de riesgos a tener en cuenta, los dos primeros son el objeto de las otras dos ponencias de esta mesa:

- Ahogamientos: la piscina debe estar vallada por los cuatro lados y la puerta debe permanecer cerrada si no hay un adulto supervisando.
- Aspiración de cuerpo extraño: los niños no deben jugar con globos pinchados, ni correr o reírse mientras comen. Si son menores de 4 años no deberían ofrecérseles frutos secos.
- Caídas: son los accidentes más frecuentes en cuanto a su número, aunque la mayoría no revisten gravedad. No obstante pueden producir lesiones graves, especialmente las precipitaciones como al caer desde una ventana o las caídas por escaleras. Para evitarlos existen dispositivos de seguridad para las ventanas y en las escaleras, si hay niños menores de dos años, deberían instalarse vallas protectoras.
- Intoxicaciones: los productos químicos nunca deben conservarse en envases de refresco o de agua, los medicamentos deben guardarse bajo llave, los productos de limpieza deben guardarse fuera del alcance de los niños y devolverlos a su lugar inmediatamente tras su uso.
- Quemaduras: si en nuestro cumpleaños vamos a utilizar fuegos artificiales, su manejo nunca debe estar en manos de un niño, ni tampoco los mecheros o

cerillas deben dejarse manipular por niños. Evitar la entrada en la cocina de los niños en lo posible, sobre todo prestar atención a la puerta del horno si está caliente y hay algún niño pequeño en el entorno; utilizar los fuegos de atrás y dirigir los mangos de sartenes y cazos hacia detrás. Mucha precaución en el traslado de líquidos calientes de un lugar a otro.

- Electrocución: los cables y enchufes deben estar en buen estado, no sobrecargar los enchufes múltiples y no dejar alargaderas enchufadas. No dejar manipular los aparatos eléctricos a los niños, especialmente con las manos húmedas o cerca del agua. Los enchufes que no se usen deben estar tapados.
- Heridas: sería aconsejable utilizar platos y vasos de plástico o papel, de este modo evitaremos que se rompan en el jardín o en la casa y que se puedan producir cortes al pisarlos o cogerlos. No deje que los niños jueguen entre las habitaciones abriendo y cerrando puertas por el gran peligro que tienen de aplastamiento de los dedos, especialmente los niños más pequeños.
- Castillos hinchables: si se va a instalar esta atracción es importante tomar una serie de medidas para evitar lesiones, tanto en su instalación como en su uso.
- La llegada y recogida de los niños procuren que se haga con orden para evitar atropellos al aparcar o salir los coches cuando los niños están subiendo y bajando de los vehículos, y por supuesto háganlo por el lado de la acera, no de la calzada. Colóqueles correctamente el sistema de retención infantil adecuado.

Con precaución y supervisión estamos seguros de que van a pasar un feliz cumpleaños.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ehiri JE, Ejere HO, Hazen AE, Emusu D, King WD, Osberg SJ. Interventions to increase children's booster seat use: A review. *Am J Prev Med.* 2006; 31(2):185-192.
2. Turner C, McClure R, Nixon J, Spinks A. Community-based programs to promote car seat restraints in children 0-16 years -- a systematic review. *Accid Anal Prev.* 2005; 37(1):77-83.
3. Spinks A, Turner C, McClure R, Nixon J. Community based prevention programs targeting all injuries for children. *Inj Prev.* 2004;10:180-5.
4. Campaña del MSSSI, 2007: No dejes que tu hogar sea un lugar peligroso para ellos. No te descuides, evita los accidentes por lo que más quieras. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/campañas/campañas07/seguridadInfantil.htm>
5. Web para padres de la Asociación Española de Pediatría (EnFamilia). Sección de prevención de accidentes. Disponible en: <http://enfamilia.aeped.es/prevencion/prevencion-accidentes>

6. Web para padres de la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria (Familia y salud). Sección de prevención de accidentes. Disponible en: <http://www.familiaysalud.es/podemos-prevenir/prevenccion-de-accidentes>
7. Rubio B, Yagüe F, Benítez MT, Esparza MJ, González JC, Sánchez F, Vila JJ, Mintegi S; Comité de Seguridad y Prevención de Lesiones No Intencionadas en la Infancia de la Asociación Española de Pediatría. Recomendaciones para la prevención de ahogamientos. *An Pediatr (Barc)*. 2015;82(1):43.e1-5.
8. Mintegi S, Esparza MJ, González JC, Rubio B, Sánchez F, Vila JJ, Yagüe F, Benítez MT; Comité de Seguridad y Prevención de Lesiones No Intencionadas en la Infancia de la Asociación Española de Pediatría. Recomendaciones para la prevención de intoxicaciones. *An Pediatr (Barc)*. 2015. pii: S1695-4033(15)00041-7.

AHOGAMIENTOS

Bárbara Rubio Gribble

Hospital Universitario de Getafe. Madrid

El agua es un elemento esencial en nuestras vidas y para la mayoría de los niños este elemento constituye, además, un lugar donde realizar deportes y una importante fuente de placer y diversión. Ya sea de carácter recreativo o con fines competitivos el contacto con el agua se inicia de forma más precoz y en ámbitos cada vez más diversos (en instalaciones de piscinas públicas o privadas, parques acuáticos, centros de hidromasajes, en el mar, ríos, lagos).

La OMS define ahogamiento como el proceso que determina una insuficiencia respiratoria primaria como consecuencia de la inmersión/sumersión en un medio líquido, con resultados que se clasifican en: muerte, morbilidad y no morbilidad¹⁻³.

EPIDEMIOLOGÍA

Más de 5.000 niños mueren ahogados cada año en el conjunto de los países que forman la región de Europa para la OMS. El ahogamiento supone la segunda causa de muerte accidental en personas entre 0 y 19 años en toda Europa⁴.

En España, las condiciones climáticas permiten un amplio periodo de contacto con el agua y por tanto un aumento del riesgo por mayor exposición. Los ahogamientos suponen el 13% de las principales causas de mortalidad infantil por lesiones (0-14 años) y ocupa el decimotercer puesto de Europa. Son además la segunda causa de mortalidad accidental después de los siniestros de tráfico y se cobran alrededor de 450 vidas al año entre las personas de todas las edades (422 fallecidos en 2013, de los que 54 fueron menores de 19 años)⁵.

Las estadísticas reflejan las cifras de mortalidad que suponen la punta del iceberg, puesto que por cada fallecido se van a producir muchas visitas a servicios de urgencias, ingresos hospitalarios, sufrimiento y secuelas que pueden producir graves discapacidades permanentes⁵. Los saltos de cabeza causan más del 70% de todas las lesiones medulares relacionadas con actividades deportivas y recreativas.

Las tasas de fallecimiento por ahogamiento varían según la edad y el género, siendo los grupos de mayor riesgo los niños pequeños y los adolescentes varones^{4, 6-8}. El nivel socioeconómico y la pobreza también están ligados a un mayor riesgo de ahogamiento infantil⁴.

En el caso de niños pequeños, puede ocurrir con tan poca cantidad de agua como 2 cm en el fondo de un cubo, una bañera, una piscina portátil o un pozo.

Los ahogamientos en menores de 5 años se producen sobre todo en las piscinas particulares o de comunidades privadas, donde se ha demostrado que pueden disminuir las muertes por ahogamiento hasta en un 75-95% con el simple vallado reglamentario de las mismas existente hoy en día para piscinas comunitarias.

En el caso de niños mayores, suele suceder en el mar, lagos, ríos y canales, donde suelen tener lugar actividades acuáticas de tipo lúdico y a estas edades al ímpetu adolescente además se le suma el consumo de alcohol y drogas. El 25% de los casos de muertes por ahogamientos se asociaron a consumo de alcohol³.

Otro tipo de lesiones están relacionadas con el atrapamiento por succión que ocurre cuando un niño es retenido por las fuerzas de aspiración creadas por el agua que pasa a través del drenaje sumergido en el fondo de una piscina¹. Debido a estas fuerzas, se producen lesiones en diferentes partes del cuerpo; atrapamiento del pelo (la más común), succión del tórax, abdomen (perianal y glútea las más frecuentes) o de algún miembro (habitualmente por la falta de rejillas en los drenajes), evisceración de asas intestinales de diferente gravedad, y la muerte por ahogamiento por la succión e inmovilización en el fondo de la piscina.

ESTRATEGIAS EFECTIVAS PARA LA PREVENCIÓN DE AHOGAMIENTOS

- **La supervisión o vigilancia** de cualquier niño que se encuentre próximo a cualquier entorno acuático, bien sea piscina, bañera, playa, cubos con agua etc. es una estrategia esencial en la prevención de los ahogamientos. Entendiendo como vigilancia adecuada cuando la distancia al menor es inferior a la longitud del brazo del cuidador, es decir tenerlos al alcance^{1,3}.
- **La presencia de socorrista** es la mejor forma de evitar los accidentes acuáticos que terminan en ahogamiento. No obstante, un socorrista no puede supervisar a todos los bañistas en cada momento, por lo cual

no se debe dejar de vigilar a los niños. Aunque las muertes son infrecuentes cuando hay un socorrista, también se pueden producir^{1,3,4}.

- **En cuanto a las piscinas:**

- El **cercado completo** de las piscinas a lo largo de todo su contorno, que aisle completamente la piscina del jardín y la vivienda, es efectivo en la reducción de muchos de los ahogamientos de niños en piscinas^{1,3,8}.

En Francia la entrada en vigor de la Ley Raffarin en el año 2003⁹, con la obligación de vallado de todas las piscinas públicas y privadas, han visto como los niños fallecidos por ahogamiento en piscinas se redujeron en un 75%.

El cercado debe incluir todo el perímetro de la piscina, ser lo suficientemente alto para evitar que se pueda trepar y saltar y la distancia entre el borde inferior del cerco y el suelo debe ser menor de 10 cm para evitar que los niños se cuelen por debajo del mismo. La puerta de la valla es el componente más importante. El cierre debe ser automático y estar fuera del alcance de los niños. El vallado nunca debe impedir la visión de la piscina.

- Si se utilizan lonas para cubrir las piscinas, deben ser firmes y cubrir toda su anchura y longitud para evitar que puedan ser atravesadas o bien que los niños queden atrapados debajo de la lona sin poder salir³.
- La profundidad de la piscina debe estar indicada a los lados de la misma. Debe prohibirse el lanzamiento de cabeza si la profundidad es inferior a 1,20 m y permitirlo solo si la profundidad es superior a 1,80 m. Sin embargo se debe recomendar que los niños se tiren a la piscina de pie¹.
- Los vasos infantiles o de chapoteo también deben estar vallados para impedir que los niños puedan acceder por sí solos. Si son vasos lúdicos o polivalentes se incorporarán medidas para evitar colisiones.
- Los desagües de las piscinas, tanto públicas como privadas, incluidas las de hidromasaje deben tener dispositivos de seguridad que eviten la succión y el atrapamiento del pelo u otra parte del cuerpo (rejillas o cualquier otro mecanismo anti-atrapamiento).
- Si se utilizan alarmas de piscina (alarmas en el interior para detectar movimiento, alarma perimetral de infrarrojos, etc.) debe conocerse su funcionamiento correcto tanto por parte de los propietarios como de los demás usuarios. Esta medida es insuficiente si se emplea como única medida preventiva¹.

- **Las clases de natación y el aprendizaje de habilidades de supervivencia en el agua, pueden disminuir las tasas de ahogamientos en los niños.** Es conveniente que los niños aprendan a nadar, sobre todo a partir

de los 4 años. Sin embargo la decisión de cuándo un niño debe iniciar dichas clases debe ser individualizada, existen estudios que apoyan que iniciarlas entre los 1 y 4 años disminuye la tasa de ahogamientos. Los padres deberán tener en cuenta la frecuencia de exposición al agua, la madurez emocional, las limitaciones físicas y otras cuestiones de salud como la hipotermia, infecciones, daño pulmonar por los productos químicos de las piscinas, etc. Los padres deben tener en cuenta que el impartir clases de natación a los niños menores o a aquellos que no hayan adquirido suficientes habilidades, no evita los ahogamientos, ni proporciona seguridad completa, por lo cual es necesario mantener una vigilancia constante. El nadar bien en piscina no implica que el menor esté a salvo en un entorno acuático natural, por lo que nunca deberá nadar sin supervisión de un adulto¹.

- **El uso de dispositivos personales de flotación (chalecos salvavidas)** cuando se navega en cualquier tipo de embarcación de recreo es una importante medida preventiva contra los ahogamientos^{1,3}. En un estudio de los fallecimientos relacionados con la navegación de recreo realizado en EE.UU., el 86% de las víctimas mortales no llevaban un dispositivo de flotación, mientras que el 14% restante que sí lo llevaba falleció por otras causas como la hipotermia.
- Los niños no deben llevar flotadores que se puedan deshinchar (como los manguitos) por el riesgo que suponen, son preferibles los chalecos salvavidas.
- **El entrenamiento en maniobras de RCP**, tanto de los padres como de los adolescentes y niños mayores, **representa también una medida** efectiva. La protección cervical adecuada, el tiempo transcurrido desde el ahogamiento y la aplicación precoz de medidas de RCP por personal entrenado, resultan cruciales para mejorar el pronóstico en un ahogamiento³.

LEGISLACIÓN

La normativa vigente en España sobre piscinas ha permanecido casi invariable desde la Orden del 31 de mayo de 1960, del antiguo Ministerio de la Gobernación. A pesar de haber sido actualizada con un Real Decreto 743/2013¹⁰, las piscinas unifamiliares, donde mayor número de ahogamientos se registran, siguen exentas de cumplir normativas de seguridad, y en cambio sólo son aplicables a las de uso público. Además, las piscinas de las comunidades de vecinos (donde se están viendo actualmente un mayor incremento del número de ahogamientos) no tienen un criterio común en las distintas comunidades autónomas, para ser consideradas públicas o privadas.

CONCLUSIONES

- Los ahogamientos representan un problema de salud pública y por tanto es deber de los poderes públicos y profesionales implicados de implementar medidas para su prevención.

- Es deber de los pediatras alertar a los padres de los peligros que representa el agua en las distintas edades y en las diferentes situaciones y hacer hincapié en que nunca deben disminuir el nivel de vigilancia de sus hijos cuando están en entornos cercanos al agua.
- Los niños y el agua representan una combinación que debe ser divertida y educativa, sin olvidar que sus riesgos pueden tener consecuencias graves.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Academy of Pediatrics, Committee on Injury, Violence, and Poison, Prevention. Prevention of drowning. *Pediatrics*. 2010;126:178-85.
2. Van Beeck EF, Branche CM, Szpilman D, Mod-ell JH, Bierens JJ. A new definition of drowning: towards documentation and prevention of a global public health problem. *Bull World Health Organ*. 2005;83:853-6.
3. Rubio B, Yagüe F, Benítez MT, Esparza MJ, González JC, Sánchez F, Vila JJ, Mintegi S. Comité de Seguridad y Prevención de Lesiones No Intencionadas en la Infancia de la Asociación Española de Pediatría. Recomendaciones sobre la prevención de ahogamientos. *An Pediatr (Barc)*. 2015;82(1):43.e1-43.e5
4. Drowning and water safety [consultado 24 Mayo 2014]. Disponible en: <http://www.childsafetyeurope.org/injurytopics/drowningwatersafety/index.html>
5. <http://www.ine.es/jaxi/menu.do?type=pcaxis&path=/t15/p417&file=inebase&L=0>
6. Blasco Alonso J, Moreno Pérez D, Milano Manso G, Calvo Macías C, Jurado Ortiz A. Ahogamiento y casi ahogamientos en niños. *An Pediatr (Barc)*. 2005;62:20-4.
7. Panzino F, Quintilla JM, Luaces C, Pou J. Ahogamientos por inmersión no intencional. Análisis de las circunstancias y perfil epidemiológico de las víctimas atendidas en 21 servicios de urgencias españoles. *An Pediatr (Barc)*. 2013;78:178-84.
8. Burdford AE, Ryan LM, Stone BJ, Hirshon JM, Klein BL. Drowning and near drowning in children and adolescents. *Pediatric Emerg Care*. 2005;21:610-6.
9. Loi n° 2003-9 du 3 janvier 2003 relative à la sécurité des piscines. Disponible en: <http://legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000776783&dateTexte=&categorieLien=id>
10. Real Decreto 742/2013, de 27 de septiembre, por el que se establecen los criterios técnico-sanitarios de las piscinas, Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad, Disponible en: http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/saludAmb-Laboral/calidadAguas/aguasBanno/docs/RD_742-2013.pdf

ASPIRACIÓN DE CUERPOS EXTRAÑOS

Javier Lluna González

Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia

La aspiración de un cuerpo extraño (CE) sigue siendo un problema pediátrico frecuente, con graves consecuencias pudiendo producir tanto patología aguda como crónica. La aspiración suele provocar una emergencia médica que requiere un diagnóstico precoz y una actitud terapéutica urgente. Por desgracia, no sólo produce mortalidad de manera inmediata, sino que en ocasiones es causa de lesiones cerebrales graves debidas a la hipoxia¹.

En otros casos la aspiración de un CE es la causa de patología respiratoria crónica pudiendo producir atelectasias, neumonías, bronquiectasias, etc².

Se presenta generalmente por debajo de los 5 años, y la mayoría de los casos se dan en pacientes menores de 3 años (debido a la ausencia de una dentición adecuada y una inmadurez en la coordinación de la deglución), considerándose que es la segunda causa de muerte doméstica en niños de uno a tres años.

En nuestro entorno la mortalidad por aspiración de cuerpo extraño se ha cifrado en un 0,9% de los episodios de asfixia, sobre todo en los menores de 1 año, representando el 40% de las muertes accidentales en este periodo de tiempo³.

Los CE que con mayor frecuencia son aspirados (entre el 60-80%) suelen ser semillas, sobre todo frutos secos, y con menor frecuencia son objetos inorgánicos, normalmente pedazos de juguetes⁴.

La mayor parte de los episodios de sofocación ocurren cuando el niño está comiendo o jugando, y en general en presencia de otra persona.

Llama la atención la falta de conocimiento de este problema en el ambiente familiar e incluso escolar; por ejemplo, es típico que en algunos colegios y guarderías, con la llegada del otoño, se celebren la fiesta de las castañas o de los frutos secos, en la que se pretende que los niños los conozcan, prueben, y de paso, se expongan a estos alimentos. Ni qué decir tiene que su presencia en todo tipo de celebraciones, incluidos los cumpleaños, es la norma⁵.

Las recomendaciones que se realizan desde numerosas instituciones y sociedades científicas es de intentar evitar que los niños coman este tipo de alimentos por debajo de los 5 años, es decir, elevando incluso la edad (3 años) en la que se desaconsejan juguetes que pudieran contener piezas pequeñas⁶.

No obstante, pese a que parece que están claras las recomendaciones da la sensación de que el nivel de conocimiento y concienciación por parte de padres y profesores no es el adecuado.

Pero sobre todo, no se entiende que la legislación española hasta la fecha, no haya sido capaz de adecuarse a la realidad de este tipo de lesiones, como lo ha hecho aplicando medidas preventivas en otros casos (como pueden ser las ocasionadas por accidentes de tráfico).

SITUACIÓN ACTUAL DEL PROBLEMA

Para evaluar esta situación podemos responder a las siguientes preguntas:

1. ¿Cuál es la incidencia de aspiración de CE y cuál es la naturaleza de éstos?
2. ¿De qué mortalidad es responsable la aspiración de CE en el contexto de las lesiones no intencionadas?
3. ¿Qué nivel de conocimiento tiene la población acerca del riesgo de ofrecer determinados alimentos y a determinadas edades? ¿Conoce realmente la importancia de los frutos secos como causante de la mayoría de los episodios de aspiración?
4. ¿Qué dice nuestra legislación con respecto a la prevención de lesiones no intencionadas en este sentido?

RESPUESTAS

1. Para responder a la primera pregunta realizamos en nuestro Hospital un estudio retrospectivo¹ que posteriormente ha sido ampliado, recogiendo finalmente un total de 197 pacientes (124 niños y 73 niñas) con aspiración de CE en un periodo de 15 años (2000-2014).

Las variables analizadas fueron: sexo, fecha de nacimiento, fecha en que sucedió el episodio de aspiración, fecha de ingreso hospitalario, tipo de CE, complicación en el momento del diagnóstico, número de broncoscopias necesarias para la extracción del CE, localización del CE y fecha del alta hospitalaria.

De este estudio se desprende, entre otros resultados, que la incidencia de este tipo de lesiones se ha mantenido más o menos estable en el tiempo, con una media de 13,3 casos por 100.000 niños (de 0 a 14 años) al año.

Los frutos secos, de manera similar a lo recogido en otros trabajos, han supuesto el 78,97% de los casos de aspiración²⁻⁴ y la mortalidad del 0,5%.

2. Para responder a la segunda pregunta se recurrió a consultar los datos del Instituto Nacional de Estadística⁷.

Se ha estudiado la mortalidad por aspiración de CE entre los años 2000 y 2013. Códigos del CIE 10: W79 ("Inhalación e ingestión de alimento que causa obstrucción de las vías respiratorias") y W80 ("Inhalación e ingestión de otros objetos que causan obstrucción de las vías respiratorias"). Se ha comparado con la mortalidad global por lesiones no intencionadas.

En el periodo estudiado la mortalidad por aspiración de CE ha sido de 102 niños representando el 2,76% de las muertes provocadas por causas externas no intencionadas.

A diferencia de la mortalidad total por lesiones no intencionadas en niños menores de 14 años, que se aprecia cómo ha ido disminuyendo con el paso del tiempo, la mortalidad por aspiración de CE se mantiene estable; con un mínimo de 0,06 de fallecimientos por 100.000 niños en 2008 y en 2009, y un máximo de 0,21 en 2010.

Los productos alimentarios ocasionaron el 52% de las muertes y los no alimentarios el 48%.

3. ¿Cuál es el nivel de conocimiento de la población? Realizamos un estudio (pendiente de publicación)⁵ mediante una encuesta descriptiva entregada a 247 padres de niños durante el periodo enero de 2013-enero 2014.

Del total de encuestados, el 54,2% había ofrecido frutos secos a sus hijos antes de los 5 años de edad. El 6,1% después de esta edad, y el 37,7% no respondió a esta pregunta. El 60,3% confirmaron que en las fiestas de cumpleaños se ofrecían frutos secos. El 30,4% dijo que en las guarderías de sus hijos se realizaban celebraciones con frutos secos y el 42% creía que los frutos secos no suponían ningún peligro para sus hijos.

4. Para responder a la cuarta pregunta recurrimos al documento: "Análisis de la legislación sobre prevención de lesiones no intencionales"⁸. En el punto "6. Asfixia" de este documento se recogen, resumidamente los siguientes datos:

Legislación Estatal

El Real Decreto 820/1990, de 22 de junio, prohíbe la fabricación y comercialización de los productos de apariencia engañosa que pongan en peligro la salud o seguridad de los consumidores.

El Real Decreto 1468/1988, de 2 de diciembre, aprueba el Reglamento de etiquetado, presentación y publicidad de los productos industriales destinados a su venta directa a los consumidores y usuarios.

Por último, el Real Decreto 1801/2003, sobre seguridad general de los productos, ..., se tendrán en cuenta los siguientes elementos:

- 6.1. Prohibición de introducir materiales no comestibles con alimentos. Real Decreto 1205/2011.
 - 6.2. Obligación del uso de etiquetas de advertencia en los juguetes para prevenir atragantamientos, asfixia o estrangulamiento. Real Decreto 1205/2011.
 - 6.3. Obligación del uso de etiquetas de advertencia en bolsas de plástico para prevenir la asfixia.
- No se ha encontrado legislación que regule este punto.
- 6.4. Requisitos en el diseño de cunas para evitar el estrangulamiento con los barrotes.

Existe un amplio desarrollo sobre seguridad de cunas en las normas UNE.

6.5. Prohibición del uso de cordones en la ropa de los niños.

No se ha encontrado legislación, aunque sí existe la norma UNE-EN 14682:2008.

6.6. Requisitos en el diseño de cordones para persianas La norma UNE-EN 13659:2004+A1:2009.

6.7. Control de fabricación y venta de globos de látex. Reglamento (CE) nº 765/2008 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 9 de julio de 2008. Real Decreto 1205/2011.

6.8. Identificación de los aspectos que pueden mejorarse en la prevención de lesiones por asfixia.

- Etiquetado de advertencia en bolsas de plástico para prevenir la asfixia.
- Sensibilización a las familias sobre los peligros que pueden derivarse del consumo de alimentos con juguetes, utilización de globos por los menores y bolsas de plástico.

No se ha encontrado legislación autonómica en relación a la prevención de accidentes por sofocación, asfixia.

No existe la obligación en el etiquetado de los frutos secos de señalar la peligrosidad que puede suponer la administración a niños pequeños.

DISCUSIÓN

Como puede apreciarse por los resultados comentados la aspiración de CE es un accidente, que a diferencia de otros, mantiene su incidencia y mortalidad.

Las medidas preventivas, como se ha podido comprobar no están siendo las adecuadas.

El nivel de conocimiento de la población sigue siendo escaso, ya que no sólo se administran frutos secos a los propios hijos, sino que se ofrecen en celebraciones de distinta índole.

A nivel legislativo, y con la mejora de planes de actuación como se indica desde el European Child Safety Alliance⁹, nuestra posición con respecto a la prevención de lesiones no intencionadas en los niños, ha avanzado mucho en los últimos años.

No obstante, no existe en nuestro país legislación en cuanto al etiquetado adecuado de los frutos secos con respecto al problema de la aspiración a la vía aérea. Como es sabido, constituyen la causa más frecuente de morbimortalidad por esta causa, pero en los envoltorios de estos productos es anecdótica la indicación del peligro que suponen para los niños más pequeños.

Con respecto al etiquetado de los juguetes sí que existe legislación, apareciendo en aquellos juguetes que podrían suponer un riesgo para el niño, un símbolo recomendando que no se utilice en niños menores de 3 años,

aunque para algunos es insuficiente, esta indicación es insuficiente.

Desde el European Child Safety Alliance se aconseja además que una legislación que exigiera que las etiquetas de advertencia de los productos incluyesen una explicación del peligro específico, serían más eficaces que aquella que no exige que las etiquetas sean específicas.

Una etiqueta que se limite a indicar “para niños de 3 años en adelante” no explica adecuadamente el riesgo al padre. Además consideran que la legislación es más eficaz cuando también se cuenta con el apoyo de actividades educativas.

CONCLUSIONES

Consideramos que la prevención es el punto fundamental para la lucha contra este problema.

Son necesarias campañas educativas de prevención.

Proponemos un adecuado etiquetado, obligado por la ley, que alarme a la población de la peligrosidad de los frutos secos, de la misma manera que existe en los juguetes con piezas pequeñas.

Desde el Comité de Seguridad y Prevención de Lesiones No Intencionadas en la Infancia y Adolescencia de La AEP proponemos además las siguientes:

Medidas preventivas:

• Personal sanitario y educadores

- Concienciación sobre el problema del personal sanitario (médicos, enfermeras...)
- Educación a la población general y a los padres, cuidadores de guarderías y personal que se relaciona con los niños en particular.

• Alimentos

- No dar a los niños menores de cuatro-cinco años de edad de alimentos que podrían atragantarse: principalmente frutos secos de toda índole.
- Evite a estas edades alimentos duros como caramelos u otros dulces podrían ser particularmente peligrosos.
- Corte los alimentos suaves y redondos, como uvas y salchichas, a lo largo antes de servir a los niños.
- No hacer reír o llorar a los niños pequeños mientras estén comiendo.
- Enseñar a los niños a masticar despacio y correctamente.
- Especialmente, enseñe a su hijo a comer de uno en uno los frutos secos (no a puñados) y a masticarlos adecuadamente.
- Enseñe a los niños a sentarse mientras comen. Los niños nunca deben correr o jugar durante las comidas.

- Evite darle a su niño alimentos que tiene objetos pequeños dentro, esos dulces que vienen con pequeños juguetes dentro.
- **Juguetes y otros objetos**
 - Preste atención a las etiquetas de advertencia en los juguetes y otros productos que son susceptibles de ser utilizados por los niños. Siga las recomendaciones de edad en los envases de juguete.
 - Las pelotas de niños deben ser más grandes que una pelota de golf.
 - Asegúrese de que todos los juguetes de su hijo tienen el marcado CE.
 - Mantenga los objetos pequeños fuera del alcance de los niños pequeños, ya que pueden causar asfixia. Enseñe a los niños mayores para que mantengan los juguetes con partes pequeñas, lejos de sus hermanos menores.
 - Deseche todos los juguetes rotos.
 - Revise los pisos y los lugares bajos de objetos pequeños como botones, canicas, monedas, alfileres y piedra, tornillos... o fácilmente desmontables, así como con globos y guantes de látex.
- 3. J.A. Esteban Ibarz, A. Sáinz Samitier, R. Delgado Alvira, P. Burgués Prades, N. González Martínez-Parado, J. Elías Pollina. Aspiración de cuerpos extraños en la infancia. *Cir Pediatr.* 2007; 20:25-28.
- 4. I.R. Aguirre Vázquez, G. Blanco Rodríguez, J. Penchyna Grub, G. Teyssier Morales, A.L. Serrano Salas. Aspiración de cuerpos extraños en pediatría. Experiencia de 15 años. Análisis de 337 casos. *Cir Pediatr* 2013; 26: 1-4.
- 5. A.B. Domènech Tárrega, M.E. Carazo Palacios, T. Moratalla Jareño, C. Gutiérrez San Román, J.J. Vila Carbó. ¿Influye la profesión de los padres en la concienciación del riesgo de aspiración de frutos secos? *Cir Pediatr.* 2014; 27:169-172. (pendiente de publicación).
- 6. American Academy of Pediatrics, Committee on Injury, Violence, and Poison, Prevention. Prevention of choking among children. *Pediatrics.* 2010;125: 601-7.
- 7. Instituto Nacional de Estadística. Disponible en: <http://www.ine.es/jaxi/menu.do?type=pcaxis&path=%2Ft20%2Fe306&file=inebase&L=>
- 8. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Lesiones en España. Informes, estudios e investigación 2012. Análisis de la legislación sobre prevención de lesiones no intencionales. Disponible en http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prev-Promocion/Lesiones/docs/LESIONES_Espana.pdf
- 9. European Child Safety Alliance. CHILD SAFETY REPORT CARD 2012. How safety conscious are European Countries towards children? Disponible en: <http://www.childsafetyeurope.org/publications/info/child-safety-report-cards-europe-summary-2012.pdf>

BIBLIOGRAFÍA

1. A.B. Domènech, C. Gutiérrez, V. Ibáñez, J. E. Barrios, J. Lluna y J. J. Vila. Aspiración de cuerpo extraño. Un problema potencialmente letal menospreciado. *Rev Pediatr Aten Primaria.* 2014; 16:211.e81-e86. Disponible en http://www.pap.es/FrontOffice/PAP/front/Articulos/Articulo/_IXus5l_LjPrybeRSKzGDED00CircucjqS.
2. J. Sánchez Echániz, J. Pérez García, S. Mintegui Raso, J. Benito Fernández, P. López Alvarez-Buhilla. Aspiración de cuerpo extraño en la infancia. *An Esp Pediatr.* 1996; 45:365-68.

MESA REDONDA

SÁBADO 13 DE JUNIO - 12:00-13:30 H - SALA AUDITORIO

INFECCIÓN POR *BORDETELLA* EN EL SIGLO XXI: NUEVOS RETOS

Moderador: Fernando A. Moraga Llop. *Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona*

¿POR QUÉ NOS DEBE SEGUIR PREOCUPANDO LA INFECCIÓN POR *BORDETELLA*?

Fernando A. Moraga Llop
Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

INTRODUCCIÓN

La tosferina es una enfermedad infectocontagiosa causada por *Bordetella pertussis*, una bacteria de reservorio exclusivamente humano, que evoluciona en dos fases. La primera es la infección o colonización por el microorganismo de las células ciliadas del revestimiento epitelial del aparato respiratorio, donde se multiplica. La segunda fase es la enfermedad propiamente dicha, que se produce por la secreción de toxinas por parte de la bacteria, que causan los síntomas de la tosferina. La inmunoprevención puede actuar en ambas fases, pero las vacunas acelulares, a diferencia de las primeras que se autorizaron, que fueron las de célula entera o completa (vacunas celulares), sólo previenen la enfermedad y no la infección, por lo que son menos efectivas. Este hecho se considera una de las causas de la reemergencia de la tosferina, que es un problema multifactorial.

El conocimiento y la valoración de la epidemiología de la tosferina deben tener en cuenta la existencia del síndrome pertusoide, término que incluye cuadros clínicos similares, pero por lo general de intensidad más leve y de duración más corta, indistinguibles por sus manifestaciones clínicas de la tosferina (*pertussis-like*). Este síndrome está causado por otras bacterias y virus. Entre las primeras, otras especies del género *Bordetella*, como *B. parapertussis*, frecuente en ciertas áreas del mundo, *B. bronchiseptica* y *B. holmessi*, muy infrecuentes, pero endémicas en algunas especies animales; *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae* y *Ureaplasma urealyticum*. Los virus respiratorios, como los virus respiratorio sincitial, de la gripe (influenza), parainfluenza, adenovirus, metaneumovirus y citomegalovirus, son un grupo etiológico frecuente de tos pertusoide, que a veces se presentan como una coinfección junto con *B. pertussis*.

La Organización Mundial de la Salud estima que en 2008 hubo alrededor de 16 millones de casos y 195.000 muertes por tosferina en el mundo, pero más del 95% correspondió a países en desarrollo. La tosferina ocupa el quinto lugar como causa de muerte en los niños menores de 5 años por enfermedades inmunoprevenibles, des-

pués de las infecciones neumocócicas, el sarampión, la gastroenteritis por rotavirus y las infecciones por *Haemophilus influenzae* tipo b, y representa un 11% del total.

La tosferina continúa siendo un problema de salud pública y es una enfermedad endémica en los países desarrollados, con picos epidémicos cíclicos cada 2-5 años, a pesar de la importante disminución de su incidencia gracias a la vacunación sistemática del lactante y el preescolar. En los últimos años se han observado epidemias de tosferina en países que han mantenido altas coberturas vacunales, como los Estados Unidos, Canadá, Australia, Japón, Bélgica, Holanda, Noruega, el Reino Unido, Alemania y Eslovenia. Un ejemplo reciente es el de California, que en 2010 vivió un brote en el que se comunicaron 9.000 casos (con una tasa de incidencia de 24,6 por 100.000 habitantes), una cifra similar a la de 1947, último pico observado de la era prevacunal; en 2014, pasados 4 años, la cifra ha sido aún superior, de 10.831 casos: una muestra que evidencia la reemergencia de la tosferina en dos picos epidémicos con un intervalo de 4 años. La tosferina debe considerarse en estos momentos una enfermedad reemergente.

La vacunación es la medida preventiva más eficaz para el control de la enfermedad, pero tanto la inmunidad natural producida por la enfermedad como la inmunidad artificial conferida por la vacuna disminuyen con el tiempo, por lo que la protección que ofrecen no es duradera, y la persona que era inmune se vuelve susceptible. Debido a esta pérdida de la inmunidad se necesita, por una parte y de forma prioritaria e inmediata, implementar nuevas estrategias vacunales, y por otra, alentar a la industria farmacéutica para que investigue nuevas vacunas seguras y más efectivas, objetivo de consecución a medio plazo. Estos dos enfoques vacunológicos tienen como finalidad disminuir la incidencia de la enfermedad en toda la población, pero en especial en el recién nacido y el lactante que todavía no ha iniciado la primovacunación (el menor de 2 meses de edad) o que no ha podido completarla (el menor de 6 meses de edad), época de la vida en que la enfermedad es más grave, causa ingresos hospitalarios y a veces la muerte.

REEMERGENCIA DE LA TOSFERINA

Desde hace tres decenios en los Estados Unidos, y de forma no tan evidente en Europa, con diferencias entre países, se observa una reemergencia de la tosferina a pe-

sar de ser una enfermedad inmunoprevenible desde los años 1940 gracias a la introducción de la vacuna triple bacteriana (DTP o DTPe, difteria-tétanos-pertussis de célula entera) en los programas de vacunación, lo que dio lugar a una disminución importante de los casos.

La vacunación sistemática frente a la difteria, el tétanos y la tosferina con DTPe se implementó en España en 1965, y fue sustituida por la acelular tricomponente (DTPa) a partir de 1998, empezando en la cuarta dosis y después en la primovacuna, en las diferentes comunidades autónomas. El número de dosis de vacuna se fue aumentando desde el inicio de dos a cinco: tres en la primovacuna en el primer año de vida y dos dosis de recuerdo, una en el segundo año y otra a los 4-6 años de edad, entre 1996 y 2001. Con la comercialización, en 2001, de la vacuna dTpa (toxoides diftérico tipo adulto, toxoides tetánico y componente de *B. pertussis* de carga antigénica reducida), que se autorizó para su uso a partir de los 7 años de edad, se implementó una sexta dosis a los 14 años de edad en los calendarios de Ceuta (2001, pero hasta 2014), de Melilla (2008) y de Madrid (2011).

En España, la tosferina es una enfermedad de declaración obligatoria, numérica desde 1982 e individualizada desde 1997. Su incidencia disminuyó significativamente entre 1986 y 1998, y el descenso fue más importante desde la introducción de la cuarta dosis de DTPe en el año 1996. Desde 1982 hasta 1997 la incidencia media anual fue de 58,9 casos por 100.000 habitantes, y desde 1998 hasta 2009 permaneció estable entre 0,79 y 1,5 casos por 100.000 habitantes. Desde el año 2010 se ha observado un aumento creciente, alcanzando la tasa máxima de 7,45 casos por 100.000 habitantes (3439 casos) en 2012, una cifra 5,5 veces superior a la de hace 10 años. En 2014 se han declarado un 39% más de casos que en 2013. Paralelamente, la cobertura vacunal en España en esta última década se ha mantenido alrededor del 95% (95,6% en 2013) para la primovacuna, entre el 92% y el 95% (92,3% en 2013) para la cuarta dosis, y alrededor del 80% a 90% (89% en 2013) para la quinta dosis.

No obstante, hay que tener en cuenta que la infradeclaración y el infradiagnóstico, debido al bajo índice de sospecha de la enfermedad sobre todo en los médicos de adultos, y la no disponibilidad de métodos rápidos de confirmación microbiológica (reacción en cadena de la polimerasa [PCR]) en muchos centros, son dos factores importantes a tener en cuenta.

La menor sospecha clínica por parte de los médicos de adultos puede deberse a que la forma más frecuente de presentación a esta edad es la de una tos persistente y prolongada, muchas veces inespecífica, aunque en ocasiones puede tener las características pertusoides típicas con aparición de crisis paroxísticas, de predominio nocturno que despiertan al paciente y le obligan a incorporarse en la cama. Los pediatras han de tener en cuenta que en el lactante pequeño también se presenta a veces de forma atípica, con apneas o como una bronquiolitis,

aunque estas manifestaciones clínicas en realidad son habituales en esta edad.

En un estudio retrospectivo de las hospitalizaciones por tosferina en los niños menores de 12 meses realizado en 11 hospitales de Cataluña, que atienden en su conjunto a más del 90% de la población pediátrica, llevado a cabo entre 1997 y 2001, la infradeclaración fue de al menos un 36,4%, porcentaje que todavía sería mayor si se considerase también la morbilidad en atención primaria, mucho más frecuente que la enfermedad que causa hospitalización. Se concluye que la vigilancia de las hospitalizaciones en el lactante podría ser un mejor parámetro para utilizar en la vigilancia epidemiológica de la tosferina que los sistemas de vigilancia pasiva de declaración individualizada, dada la importante infradeclaración de casos.

En otro trabajo que analizó las hospitalizaciones por tosferina en España durante 15 años (1997-2011) se observa que el 92% de las 8331 altas hospitalarias con diagnóstico de tosferina correspondieron a niños menores de 1 año, con una incidencia de 115,2 hospitalizaciones por 100.000 nacidos. Los autores concluyen también que el análisis de los datos de las hospitalizaciones por tosferina constituye un sistema de vigilancia epidemiológica sensible en los lactantes, debido al elevado porcentaje de casos graves de la enfermedad que requieren ingreso. Los mismos autores, comparando la incidencia de tosferina según los casos notificados al Sistema de Enfermedades de Declaración Obligatoria (EDO) y la incidencia de altas hospitalarias obtenidas por el Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) durante el periodo 1997-2010, demostraron una infradeclaración mínima del 50% en el grupo de menores de 1 año.

La reemergencia de la tosferina en los últimos años se ha acompañado de un incremento del número de brotes. En los informes de los brotes declarados en Cataluña correspondientes a los años 2007 y 2008, los de tosferina representaron el 10% del total de cada año, con 46 y 47 brotes, respectivamente, y ocuparon el tercer lugar después de la toxiinfección alimentaria y la tuberculosis pulmonar. En 2011, los brotes de tosferina pasaron a ocupar el primer lugar con 205 brotes, destacando uno comunitario muy importante en la comarca del Pla de l'Estany (Girona), que afectó a 101 personas. En los Estados Unidos se han producido en los últimos años varios brotes (California, Michigan, Ohio), entre los que destaca el de California del año 2010 con 9159 casos notificados, un número que no se alcanzaba desde hacía más de 60 años y que se ha vuelto a repetir y ha sido superado 4 años después, en 2014, con un total de 10.831 casos (datos provisionales).

Respecto a la hospitalización por tosferina, en el Hospital Universitari Vall d'Hebron de Barcelona ingresaron 49 lactantes durante el año 2011, frente a 21 y 9 en 2009 y 2010, respectivamente, con el fallecimiento de un niño de 2 meses de edad por un síndrome de tosferina maligna. En este periodo también se observó un incremento importante del número de casos de tosferina en niños

menores de 6 años correctamente vacunados. El aumento de las hospitalizaciones se observó en España ya desde 2008 (1,2 hospitalizaciones por 100.000 habitantes), hasta duplicarse en 2011 (2,4 hospitalizaciones por 100.000 habitantes). El 91,9% de las hospitalizaciones fueron de niños menores de 1 año (el 91,6% tenían entre 0 y 4 meses de edad) y el 78,7% de las defunciones ocurrieron en el grupo de menores de 3 meses. Desde el año 2010 se ha observado un aumento de la tasa de hospitalizaciones de los lactantes menores de 12 meses, con un pico de 378 hospitalizaciones por 100.000 lactantes en 2011.

El incremento de la incidencia observada en el lactante menor de 4 meses se asocia a la transmisión por un contacto domiciliario, casi siempre un adolescente o un adulto que presenta muchas veces una tos prolongada no diagnosticada. En un estudio realizado para investigar quién contagió a 52 lactantes ingresados por tosferina confirmada en el Hospital Vall d'Hebron de Barcelona, durante el periodo 2005-2009, se encontró el caso primario en el 84% de los pacientes y el 90% eran contactos domiciliarios. En otro estudio que incluyó 91 pacientes de 0 a 16 años de edad, hospitalizados o visitados en el servicio de urgencias, se identificó la fuente de contagio en el 56% de los casos índice, con una proporción del 67,7% en los lactantes menores de 6 meses y del 26,9% en el resto; la diferencia se debe a que sólo se estudiaron los contactos domiciliarios y los niños mayores de 1 año se contagian más habitualmente en la guardería, la escuela u otros ambientes extradomiciliarios. Los padres fueron la fuente más frecuente de transmisión de la infección. Estos datos que demuestran que el lactante pequeño adquiere la infección en su casa, de sus familiares o cuidadores que conviven con él, son el fundamento de una nueva estrategia vacunal que denominamos «estrategia del nido» (*cocoon strategy*). Un concepto más amplio de esta estrategia incluye la vacunación de otras personas que también puedan estar en contacto con lactantes, como son el personal sanitario y de otras instituciones (guarderías, centros de acogida...).

¿POR QUÉ SE HA PRODUCIDO UNA REEMERGENCIA DE LA TOSFERINA?

La reemergencia de la tosferina es multifactorial: destacan, por una parte, los fallos de las estrategias de prevención y de las vacunas, y por otra una serie de circunstancias que han favorecido un incremento del diagnóstico de la enfermedad (**Tabla 1**).

A pesar de disponer de vacunas eficaces, la tosferina es la enfermedad inmunoprevenible más frecuente en los países desarrollados. Los cambios epidemiológicos ocurridos en las dos últimas décadas muestran que su reemergencia tiene una distribución bipolar caracterizada por un incremento del número de casos en adolescentes y adultos, que son la principal fuente de contagio de los lactantes menores de 4 meses, grupo en el cual también ha aumentado la incidencia, como se observa

en los últimos 4 años del estudio de la tosferina en España (1998-2012).

El aumento de la población de adolescentes y adultos susceptibles se debe a la disminución de su inmunidad, vacunal o natural, con el tiempo transcurrido desde la inmunización o el padecimiento de la enfermedad. Además, el descenso de la incidencia de la infección en el primer decenio de la vida, debido a las altas coberturas de vacunación, ha originado una menor circulación de *B. pertussis* y también, por tanto, una ausencia del efecto *booster* que la infección natural induce en el adolescente y el adulto.

La inmunidad vacunal disminuye ya en los primeros 3 años y desaparece transcurridos 4 a 12 años desde la quinta y última dosis, que actualmente se administra a los 4 a 6 años de edad; la inmunidad adquirida de forma natural desaparece a los 4 a 20 años de padecer la enfermedad, por lo que al llegar a la adolescencia y la edad adulta se ha perdido y los individuos son susceptibles. Jenkinson, en 1988, halló que a los 7 años de la inmunización la eficacia vacunal había disminuido al 46%. En un estudio clásico realizado por Lambert durante un brote de tosferina ocurrido en Michigan, en 1962, se relacionaron la tasa de ataque de la infección y el tiempo transcurrido desde la última dosis de vacuna. En el grupo en que habían transcurrido más de 12 años desde la última dosis la tasa de ataque fue del 95%, y en el que la había recibido hacía menos de 4 años fue del 21%.

También hay que tener en cuenta que la eficacia de las vacunas acelulares (DTPa) es variable, pues oscila, según diversos estudios, entre el 74% (intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 51%-86%) y el 88,7% (IC95%: 76,6%-94,6%), y es inferior a la eficacia de las mejores vacunas de célula entera, que llega al 92%, y con una más corta duración de la inmunidad vacunal, lo que hace necesario implementar estrategias con dosis de refuerzo precoces y repetidas. La inferior eficacia y la menor duración de la inmunidad que proporcionan las vacunas acelulares, que además previenen la enfermedad pero no la infección, son algunos factores que explican la reemergencia de la tosferina y su aparición en niños pequeños bien vacunados.

En un estudio retrospectivo observacional de pacientes menores de 16 años diagnosticados de tosferina por *B. pertussis*, realizado entre 2009 y 2011, se observó que el 57% (117 casos) estaban vacunados y de estos el 76,9% (90 casos) había recibido la última dosis de vacuna hacía menos de 4 años (43,3% en el último año). En el brote ocurrido en California en 2010 se comprobó también esta duración limitada de la inmunidad vacunal, al observarse una pérdida de efectividad en relación a la fecha de la última dosis. Un trabajo realizado en Australia, en el contexto de un brote, demuestra que las cohortes de lactantes que fueron vacunados con vacunas de células enteras tenían menor riesgo de desarrollar la enfermedad que los vacunados con vacunas acelulares (riesgo relativo: 3,29; IC95%: 2,44-4,46), y este riesgo se mantiene durante más de una década.

Otra posible causa del incremento de la incidencia de la tosferina son los cambios en el polimorfismo y las características antigénicas de las cepas circulantes de *B. pertussis* debido a las variaciones y a los cambios genéticos, y a las adaptaciones naturales que se han producido en ellas por la vacunación. También se ha observado la emergencia de cepas con una mayor producción de toxina pertúsica.

Otros factores que han contribuido al aumento de la incidencia de la tosferina en el adulto y en el adolescente son

el mayor índice de sospecha y de reconocimiento clínico, la mejor vigilancia epidemiológica y de declaración de la enfermedad por una mayor preocupación y sensibilización por parte de los clínicos, y las mejoras en el diagnóstico microbiológico mediante PCR en una muestra de aspirado nasofaríngeo, que tiene unas mejores sensibilidad y rentabilidad que el cultivo convencional. La exención no médica o falta de vacunación por decisión de los padres no es una causa que pueda justificar en nuestro medio, en el momento actual, el resurgimiento de la tosferina.

Tabla 1. Causas de la reemergencia de la tosferina en el siglo XXI

1. Fallos de las estrategias de prevención y de las vacunas
 - Disminución de la inmunidad vacunal con el tiempo
 - Ausencia del efecto booster de la infección natural
 - Menor efectividad de las vacunas acelulares
 - Cambios genéticos en *B. pertussis*
2. Mayor concienciación de la enfermedad por parte de los clínicos
3. Pruebas diagnósticas más sensibles y rápidas (PCR)
4. Mayor declaración y mejor vigilancia epidemiológica
5. Exenciones no médicas (en algunos países)

BIBLIOGRAFÍA

- Campins M, Moreno-Pérez D, Gil-de Miguel A, González-Romo F, Moraga-Llop FA, Arístegui-Fernández J, *et al.* Tosferina en España. Situación epidemiológica y estrategias de prevención y control. Recomendaciones del Grupo de trabajo de tosferina. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2013;31:240-53.
- Fernández-Cano MI, Armadans L, Martínez Gómez X, Campins M. Incidence of whooping cough in Spain (1997-2010): an underreported disease. *Eur J Pediatr.* 2014;173:721-6.
- Heininger U. Pertussis. *Pediatr Infect Dis J.* 2012;31:78-9.
- Jackson DW, Rohani P. Perplexities of pertussis: recent global epidemiological trends and their potential causes. *Epidemiol Infect.* 2013;16:1-13.
- Moraga-Llop FA, Campins-Martí. M. Nuevas perspectivas de la tosferina en el siglo XXI. ¿Estamos fracasando en su control? *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011;29:561-3.
- Moraga-Llop FA, Mendoza N, Muntaner A, Codina G, Fàbregas A, Campins M. Tosferina en lactantes y niños bien vacunados. ¿Son necesarias nuevas estrategias de vacunación? *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2014;32:236-41.
- Pertussis vaccines: WHO position paper. *WER.* 2010;85:385-400.
- Sheridan SL, Ware RS, Grimwood K, Lambert SB. Number and order of whole cell pertussis vaccines in infancy and disease protection. *JAMA.* 2012;308:454-6.

- Sizaire V, Garrido-Esteba M, Masa-Calles J, Martínez de Aragón MV. Increase of pertussis incidence in 2010 to 2012 after 12 years of low circulation in Spain. *Euro Surveill.* 2014;19:pii=20875. Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20875>.
- Wendelboe AM, Van Rie A, Salmaso S, Englund JA. Duration of immunity against pertussis after natural infection or vaccination. *Pediatr Infect Dis J.* 2005;24:S58-61.

INFECCIÓN GRAVE POR BORDETELLA: CÓMO DEBEMOS ACTUAR

Iolanda Jordán García
Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona

INTRODUCCIÓN

La tosferina es una enfermedad respiratoria que se caracteriza por Tos paroxística típica en accesos que pueden ser cianosantes y/o emetizantes. Fue descrita en 1679 por el médico inglés Thomas Sydenham y en 1906, Bordet y Gengou aislaron el agente etiológico.

La presentación clínica es muy variable, desde la forma catarral hasta tosferina maligna. Las formas más graves las presentan los recién nacidos y lactantes menores de 6 meses, no vacunados o con vacunación incompleta.

Las causas más frecuentes de ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos son los accesos de tos paroxística cianosante, las apneas y la neumonía.

El 18% de los niños con Tosferina requieren ingreso en UCI y de ellos, el 56% requieren Ventilación Mecánica. La mortalidad global es de un 0,2% (sobre todo en lactantes), con una mortalidad en menores de 2 meses del 1% y del 0,5% en menores de 12 meses.

ETIOLOGÍA

La tosferina está producida por un bacilo del género *Bordetella*, Familia Alcaligenaceae. Es un Cocobacilo gram negativo, aerobio, encapsulado, inmóvil, muy pequeño (0,5-1 micra) que incluye 7 especies diferentes, de las que 3 son patógenas para el ser humano:

- *Bordetella pertussis*: la más frecuente.
- *Bordetella parapertussis*: 5-10% casos. Cuadro clínico más leve y menos duradero.
- *Bordetella bronchiseptica*: excepcional en humanos.
- NO hay inmunidad cruzada entre *B. pertussis* y *parapertussis*.

EPIDEMIOLOGÍA

Se transmite a través de las secreciones respiratorias de pacientes enfermos (gotitas de Pflugge) y tiene una elevada contagiosidad (80-90% contactos no inmunes

adquieren la enfermedad). Es suficiente una proximidad de 50 cm-1m y un tiempo de exposición breve y tiene máxima contagiosidad en la fase catarral.

FISIOPATOLOGÍA

B. pertussis llega a vía aérea con los núcleos goticulares. Se adhiere a las células del epitelio respiratorio mediante Pili y se introduce en los macrófagos alveolares. Es muy importante su conocimiento para entender la sintomatología de la tosferina grave.

Daño bacilar directo/local: Multiplicación en la superficie mucosa respiratoria causando hiper secreción mucosa y parálisis de cilios de células epiteliales respiratorias → Acúmulo de secreciones, leucocitos y restos bacilares → Obstrucción de bronquiolos → Enfisema, atelectasia.

Daño por toxinas/sistémico: Factores de virulencia

Toxina pertúsea (TP) Toxina pertactina (PRN), Hema-glutinina filamentosa (HFA), Aglutinógenos (AGG) de las fimbrias → Fijación de la bacteria a los cilios del epitelio respiratorio.

Toxina dermonecrótica, Adenilatociclasa, Citotoxina traqueal → Daño local del epitelio respiratorio → Ulceración diseminada de bronquios (menos afectada traquea y laringe).

Adenilatociclasa y Toxina pertúsea (TP) → Alteración de mecanismos de inmunidad celular.

	<p>TOXINA PERTUSEA (TP)</p> <p>Proteína de secreción con actividad ADP ribosiladora. Proteína transmembrana. Formada por 6 polipéptidos (S1-S5, 2 unidades S4) unidos por uniones no covalentes.</p> <p>Invasión célula receptora, penetrando en su citoplasma.</p>
Sist. Respiratorio	<p>Cambios inflamatorios en la mucosa del tracto respiratorio desde nasofaringe hasta bronquios.</p> <ul style="list-style-type: none"> -Disfunción ciliar. -Acúmulo de mocos y leucocitos en la luz bronquial. <p>Neumonía intersticial, atelectasia o enfisema, bronquiectasias.</p> <p>Posibilidad de HTP y sobrecarga corazón derecho de origen mixto (2º a neumopatía, microtrombos en art. pulmonar por hiperleucocitosis, desequilibrio vascularización pulmonar...).</p>
Sist. Nervioso Central	<ul style="list-style-type: none"> - Micro-hemorragias cerebrales. - Hemorragias masivas y subaracnoideas. - Atrofia cortical. - Encefalomiелitis.
Sist. Hematopoyético	<ul style="list-style-type: none"> - Reacción leucemoide linfomonocitaria. Netropenia. - Reducción migración macrófagos. Inhibición de fagocitosis.
Páncreas	<ul style="list-style-type: none"> - Estimulación secreción de insulina. - Inhibición de acción de la epinefrina sobre glucosa.
Sist. Cardio-Vascular	<ul style="list-style-type: none"> - Incremento de la permeabilidad capilar y éxtasis venoso. - Bloqueo receptores B2 adrenérgicos y receptores D2 dopaminérgicos → resistencia a catecolaminas.

Hipertensión pulmonar (HTP)

El mecanismo fisiopatológico por el que se produce es desconocido y probablemente multifactorial por:

- Hipoxia → Vasoconstricción arteriolas pulmonares.
- Neumopatía → Restricción funcional del flujo → Vasoconstricción arteriolas pulmonares.
- Acúmulo de leucocitos en arteriolas, capilares y vénulas pulmonares. En casos con > 100.000 leucocitos/mm³.
- Daño endotelial directo en arteriolas, capilares y vénulas pulmonares.
- Daño por toxinas. Toxina pertusea → inhibe sustancias vasodilatadoras del endotelio, (disminución de NO) y favorece la producción de vasoconstrictores locales (Endotelina-I).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Existe una gran variabilidad clínica: desde formas catastróficas leves hasta tosferinas malignas con mortalidad elevada, dependiendo de la edad, estado de vacunación y antecedente de infección previa. Los cuadros más graves los presentan lactantes menores de 6 meses y, sobre todo, recién nacidos menores 2 meses no vacunados.

La duración total de la enfermedad es de 6-12 semanas.

Solo haremos mención a la clínica de la tosferina grave o maligna.

Tosferina grave o maligna

Hace 25 años se iniciaron las publicaciones de tosferinas de evolución fulminante y desenlace fatal.

Las principales características de la tosferina maligna son:

- Edad < 12 meses (90% casos se producen en lactantes < 6 meses).
- Esquema de vacunación incompleto o no iniciado.
- Insuficiencia respiratoria progresiva y grave.
- Taquicardia sinusal (> 190 l/min).
- Leucocitosis con linfocitosis importante.
- Asociación de Bronconeumonía.

Evolución fulminante hacia: hipoxemia grave/síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), hipertensión pulmonar, shock cardiogénico refractario a tratamiento habitual.

La hiper leucocitosis y su correlación con mal pronóstico podría corresponder a niveles más elevados de toxemia pertussis (TP) y reflejar de forma indirecta la cantidad de bacterias implicadas. También se han descrito trombos leuco citoclasticos en vénulas pulmonares (probable vasculitis local) en la necropsia de niños fallecidos de tosferina maligna.

COMPLICACIONES

De nuevo afectan sobre todo a los lactantes.

- Prevalencia de complicaciones en < 6 meses: 24%.
- Prevalencia de complicaciones en > 6 meses: 5%.

La complicación más frecuente es la neumonía que se ha asociado con mala evolución y mayor mortalidad.

Respiratorias:

- Neumonía: la más frecuente.
- Bronconeumonía intersticial por *B. pertussis*.
- Bronconeumonía por sobreinfección bacteriana secundaria: neumococo, estafilococo, Pseudomonas.
- Otitis Media Aguda por sobreinfección bacteriana secundaria: neumococo, estafilococo, Pseudomonas.
- Sinusitis.
- Atelectasias.
- Fuga aérea: enfisema intersticial subcutáneo, enfisema intersticial, neumotórax, neumomediastino.
- Bronquiectasias.
- Hipertensión Pulmonar: secundaria a neumopatía y microtrombos en arteria pulmonar por hiperleucocitosis.
- Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo.

Neurológicas:

- Encefalopatía tosferinosa: Incidencia: 0,15%. Predomina en menores de 2 años y es secundaria a: hipertensión venosa y hemorragias causadas por los accesos de tos, hipoxia, hipoglucemia, efectos neurotóxicos directos, coinfección por virus neurotróficos. Hemorragia subaracnoidea, hemorragia intraparenquimatosa, atrofia cortical. Somnolencia, convulsiones, parálisis motora... Mal pronóstico y mortalidad de hasta un 30%.
- Convulsiones: 0,3%. Secundarias a: hipoxia, tetania por alcalosis, hiponatremia por síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH).

Otras:

- Epistaxis, hemorragia conjuntival, petequias en región facial.
- Úlcera en frenillo lingual.
- Edema dorso de manos.
- Hernia inguinal/umbilical, prolapso rectal, incontinencia urinaria > fecal.
- Ruptura diafragmática.
- Pancreatitis.
- Hiponatremia (por SIADH).

- Hipoglucemia refractaria.
- Arritmias cardíacas.
- Reacción leucemoide linfomonocítica: hasta 200.000 leucocitos/mm³ con 90% linfocitosis.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

- Analítica sanguínea:
 - Hemograma, fórmula leucocitaria, pruebas de coagulación, gasometría, ionograma, Glucosa, Urea, Creatinina, pruebas hepáticas, proteína C reactiva (PCR), Procalcitonina.
 - Valorar: Lactato, CPK-MB, Troponina I, Amilasa, Lipasa, Proteína, Albúmina, PCR neumococo.
- Radiografía de tórax: Puede ser normal, mostrar atrapamiento aéreo, aplanamiento diafragma, cordones hiliares paracardiacos gruesos (triángulo basal de Goetche), o evidenciar complicaciones (neumonía).
- Aspirado nasofaríngeo: Se realizará PCR para *Bordetella pertussis*, o IF directa *Bordetella pertussis* y cultivo en medio Bordet-Regan o Regan Lowe.
- Lavado broncoalveolar (si intubado).
- Bioquímica, Citología, Gram, Cultivo.
- PCR *Bordetella pertussis*, IF directa *Bordetella pertussis*, Cultivo en medio Bordet-Regan o Regan Lowe.
- Valorar PCR *Streptococo pneumoniae*.

Otras pruebas a valorar

- Ecocardiograma.
- Eco TRANSFONTANELAR, Fondo de ojo, TC craneal/RM craneal.
- Hemocultivo.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico es fundamentalmente clínico aunque las pruebas de detección actuales, como la PCR, completan el mismo. El aislamiento del germen es posible en el 90% de los casos del período catarral y en el 50% durante el período paroxístico. El diagnóstico será habitualmente mediante:

Cuadro clínico compatible:

- Leucocitosis con linfo monocitosis y PCR normal.
- Leucocitosis 20000 hasta 200000/mm³, con hasta un 90% linfocitosis (habitual en neonatos y lactantes pero infrecuente en adolescentes y adultos).
- PCR *B. pertussis* en aspirado nasofaríngeo/BAL.
- Anticuerpos monoclonales fluorescentes (IF directa) en aspirado nasofaríngeo/BAL. No discrimina entre *B. pertussis* y paraptussis.

- Cultivo de aspirado nasofaríngeo/BAL: un cultivo negativo no excluye el diagnóstico.
- Criterios de ingreso hospitalario
- Sospecha clínica o de certeza de tosferina de cualquier gravedad en menor de 6 meses.
- Necesidad de oxigenoterapia.
- Apnea.
- Insuficiencia respiratoria.
- Crisis de tos cianosante.
- Imposibilidad de ingesta, rechazo del alimento.

TRATAMIENTO

Medidas generales

- Declaración obligatoria y profilaxis a contactos.
- Aislamiento respiratorio: hasta 5 días después de comenzar +terapia y 3 semanas si no se ha administrado antibioticoterapia.
- Elevación de la cabecera de la cuna/camilla 30°.
- Hidratación adecuada (LT a NNBB). Si hiperleucocitosis/reacción leucemoide: pauta de hiperhidratación y alcalinización.
- Oxigenoterapia mínima para Sat Hb > 92%, si HTP, Sat Hb > 95-100%.
- Fisioterapia respiratoria suave. Aspiración de secreciones y lavados nasales con SSF.
- Nutrición adecuada.
- Evitar estímulos que desencadenen los accesos de tos: Ambiente tranquilo.
- Sedación superficial: Levopromazina, Midazolam, Fenobarbital a dosis bajas.

Tratamiento de los síntomas

El tratamiento con antitusígenos, antihistamínicos, broncodilatadores, mucolíticos y expectorantes carece de utilidad y debe de evitarse de forma general.

- Salbutamol: parece disminuir la frecuencia y duración de los accesos de tos. Efecto a las 24-48 horas del inicio de la administración.
- Corticoides: Su eficacia no ha sido demostrada. Tras 5 días de administración de CT algunos estudios objetivan reducción de accesos de tos. A valorar en menores de 3 meses, formas graves, formas asfícticas.
- Antibioterapia: macrólido y si alergia cotrimoxazol o cloranfenicol.

Asistencia respiratoria

Criterios de intubación: parada respiratoria, insuficiencia respiratoria moderada-grave, apnea, crisis de tos cianosantes importantes.

En casos de apneas está indicada la ventilación no invasiva mediante CPAP.

En casos graves puede estar indicada la ventilación de alta frecuencia o el soporte mediante oxigenación extracorpórea (ECMO).

Hipertensión pulmonar

- Evitar factores desencadenantes.
- Administración de Oxígeno para Sat Hb > 95% y PaO₂ > 100 mmHg.
- Valorar Intubación y Ventilación Mecánica con secuencia rápida de intubación.
- FiO₂ elevada, Volumen tidal alto, FR baja, Ti corto, PEEP baja.
- Sedoanalgesia adecuada y valorar administrar Paralizante muscular.
- Alcalinización del medio interno: pH 7,40-7,50 y PCO₂ < 40 mmHg: HCO₃ 1M 1cc/kg ev en 15-20 minutos.
- Elevar la Tensión arterial media.
- Expansión de volumen.
- Soporte inotrópico: dopamina, dobutamina, adrenalina, noradrenalina.
- Vasodilatadores sistémicos y pulmonares: Milrinona BIC, Óxido nítrico 10-20 ppm, Sildenafil, Bosentan.

Otros tratamientos

Existen tratamientos de rescate en casos de tosferina grave y refractaria al tratamiento convencional, aunque la evidencia no es clara y solo existen series de casos. Por este motivo debemos individualizar el tratamiento:

- Gammaglobulina específica anti-pertussis. En algunos estudios refieren eficacia *in vitro* con dosis alta. Bruss *et al.* administró P-IGV a 26 niños con Tosferina, objetivando descenso en contaje de leucocitos, descenso en contaje de linfocitos y descenso de los accesos de tos paroxística tras 72 horas.
- Exanguinotransfusión: existen varios casos en la que ha resultado exitosa. Estaría indicado en Tosferina grave con SDRA, Shock cardiogénico, Hipertensión pulmonar e hiperleucocitosis. En general, se realiza una exanguinotransfusión de 2 volemias totales. Ocasionalmente, se puede repetir.
- Leucoaféresis. El primer caso fue publicado en 2006 por el Hospital Universitario Vanderbilt (Nashville). Se trataba de un neonato de 5 semanas de vida con Tosferina, SDRA, HTP grave y Shock cardiogénico sometido a ECMO y leucaferesis con evolución favorable.
- ECMO. La indicación es controvertida por la elevada mortalidad que asocia. Podría estar indicada en casos con afectación pulmonar grave.

BIBLIOGRAFÍA

- Casano P *et al.* Bordetella pertussis infection ausing pulmonary hypertension. Arch Dis Child 2002;86:453.
- Donoso A *et al.* Pertussis and fatal pulmonary hypertension: A discouraged entity. Scand J Infect Dis 2005;37:145-148.
- Bisgard K, Pascual F, Ehresmann K, *et al.* Infant pertussis: who was the source? Pediatr Infect Dis J 2004; 23: 985-9.
- Mikelova LK *et al.* Members of the Immunization Monitoring Program, Active 8IMPACT). Predictors of death in infants hospitalizaed with pertussis: A case-control study of 16 pertussis deaths in Canada. J Pediatr 2003;143:576-581.
- Tozzi A E, Rava L, Ciofi degli Atti M L, Salmaso S. Clinical presentation of pertussis in unvaccinated and vaccinated children in the first six years of life. Pediatrics 2003; 112: 1069-75.
- Burr J, Jenkins T, Harrison R, Meert K, Anand K, Berger J. The Collaborative Pediatric Critical Research Network Critical Pertussis Study: Collaborative research in pediatric care medicine. Pediatr Crit Care Med 2011; 12; 387-92.
- Kuperman A1, Hoffmann Y, Glikman D, Dabbah H, Zonis Z. Severe pertussis and hyperleukocytosis: is it time to change for exchange? Transfusion. 2014 Jun;54(6):1630-3. doi: 10.1111/trf.12519. Epub 2013 Dec 16.
- Romano M J, Weber M D, Weisse M E, Siu B. Pertussis pneumonia, hypoxemia, hyperleukocytosis, and pulmonary hypertension: improvement in oxygenation after a double volume exchange transfusion. Pediatrics 2004; 114: e264-6.
- Farrow K, Fliman P, Steinhorn R H. The diseases treated with ECMO: focus on PPHN. Semin Perinatol 2005; 29: 8-14.
- Halperin S, Vaudry W, Boucher F, Mackintosh K, Waggener T, Smith B. Is pertussis immune globulin efficacious for the treatment of hospitalized infants with pertussis? No answer yet. Pediatr Infect Dis J 2007; 26: 79-81.

ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN: CUÁNDO Y CÓMO VACUNAR

David Moreno Pérez, Begoña Carazo Gallego
 Unidad de Infectología e Inmunodeficiencias.
 UGC Pediatría. Hospital Materno-Infantil. Hospital Regional Universitario de Málaga

Dado el claro cambio del patrón epidemiológico que está sufriendo la tosferina en países desarrollados, como el nuestro, con una característica distribución bipolar, afectando sobre todo a los lactantes menores de 3-4 meses y a los adolescentes y adultos, se han puesto en marcha

diferentes estrategias de prevención, basados fundamentalmente en la vacunación, desde hace varios años en algunos países, que ya han comenzado a llegar a España¹.

El grupo más vulnerable es el de los lactantes, donde se produce la morbilidad más grave, con casos letales de tosferina maligna, por lo que los esfuerzos sanitarios más importantes deben ir encaminados fundamentalmente a la protección de este grupo etario. Por ello, la mayoría de países se han decantado por la vacunación frente a esta enfermedad en la embarazada, con el fin fundamental de proteger al lactante en los primeros meses de vida.

De todos modos, existen también otras estrategias, no excluyentes entre si, como la estrategia del nido, la vacunación del adolescente y del adulto, así como la investigación en nuevas vacunas antitosferina más eficaces^{1,2,3}.

Todas estas estrategias de prevención a través de la vacunación (**Tabla 1**) se analizan a continuación.

Tabla 1. Estrategias para la prevención de la tosferina

1. Vacunación del lactante y niño hasta los 6 años
2. Vacunación sistemática del adolescente
3. Vacunación sistemática del adulto
4. Estrategia del nido:
a. Contactos domiciliarios: convivientes
- familiares
- no familiares
b. Estrategia ampliada*: grupos de riesgo ocupacional en:
- hospitales y centros de salud
- guarderías
- centros infantiles
5. Vacunación de la embarazada
6. Otras estrategias:
a. Puerperio inmediato
b. Neonatal
c. Lactante: pauta precoz y acelerada
* Contactos extradomiciliarios de recién nacidos y lactantes

VACUNACIÓN DEL LACTANTE Y NIÑO

La vacunación frente a la tosferina forma parte del calendario de vacunaciones sistemáticas de todas las CC. AA. de España. En todas ellas se administran 5 dosis (primovacunación 2, 4, 6 meses y refuerzo a los 18 meses y a los 4-6 años), con excepción de Asturias, Madrid y Melilla, que incluyen además una sexta dosis a los 13-14 años. El calendario de vacunaciones del Comité Asesor de Vacunas de la AEP (CAV-AEP) actual también contempla como vacuna sistemática una sexta dosis a los 11-12 años¹.

Las vacunas de carga antigénica estándar (Pa) (DTPa) están indicadas para las dosis de primovacunación y las de refuerzo hasta los 7 años¹. En España la administración de la 5.ª dosis de DTPa (refuerzo) correspondiente a los 4-6 años se realizaba hasta el año 2010 con DTPa. En las diversas comunidades autónomas, se ha ido sustituyendo esta quinta dosis de DTPa (a los 4-6 años) por la vacuna de baja carga antigénica (Tdpa), por ser esta última, una vacuna con menor coste. Actualmente, todas vacunan ya con Tdpa a esta edad. El CA-AEP, en su calendario de 2015, recomienda aplicar indistintamente DTPa o Tdpa como 5.ª dosis, según disponibilidad, que debería ser complementada forzosamente con una 6.ª dosis con Tdpa en la adolescencia, tal como ya hacen actualmente en España las comunidades de Asturias y Madrid y la ciudad autónoma de Melilla como se ha comentado previamente, así como diversos países en los continentes americano y oceánico y 18 países europeos. La edad óptima de aplicación de esta dosis es a los 11-12 años¹.

Los preparados de baja carga antigénica no están autorizados en Estados Unidos hasta los 10-11 años y, por tanto, la 5.ª dosis de vacunación frente a la tosferina se realiza con preparados DTPa. Alemania utiliza Tdpa como 5.ª dosis, pero con una dosis de recuerdo o 6.ª dosis en la adolescencia con Tdpa. Reino Unido utiliza, desde junio de 2003, como dosis de refuerzo a los 3 años y 4 meses, como 4.ª dosis, preparados DTPa o Tdpa indistintamente junto con VPI. Algunos autores encuentran menor duración de la protección cuando la 5.ª dosis se administra con preparados de baja carga antigénica (Tdpa), media de duración 2,1±1,1 años, mientras que con DTPa es de 5,1±1,5 años¹, lo que apoyaría probablemente el uso de ésta última como quinta dosis.

VACUNACIÓN DEL ADOLESCENTE Y DEL ADULTO

La inmunización durante la adolescencia con la vacuna Tdpa (tétanos, difteria y tosferina acelular de baja carga antigénica) se realiza en diversos países como Estados Unidos, Canadá, Alemania, etc, pero en España sólo en la Comunidad de Madrid, Ceuta y Melilla, desde hace más de 5 años. El CAV-AEP recomienda esta estrategia desde el año 2005, y ya desde 2014 en la franja de edad de 11-12 años. Si se tiene en cuenta que la inmunidad adquirida por la vacunación disminuye a lo largo del tiempo, y que a los 5 años de la última dosis (la de los 6 años de edad) menos de la mitad de los vacunados mantienen la protección, la mejor edad para administrar dicha dosis es entre los 11 y los 12 años.

Con esta estrategia se consigue descender de forma importante la carga de la enfermedad en la población adolescentes y la circulación de la *Bordetellapertussis* en la comunidad. Sus principales ventajas son que la población diana es fácil de identificar y el programa de inmunización sencillo de aplicar, sobre todo si se realiza en el ámbito escolar. No obstante, la vacunación solo de los adolescentes no proporcionará suficiente protección

ni inmunidad de grupo, y los datos sobre la efectividad y la eficiencia de esta estrategia son escasos, ya que su introducción es relativamente reciente en muchos países. La inclusión de la vacuna dTpa en el calendario del adolescente es fácil y no tiene un coste elevado. Simplemente, consistiría en cambiar la actual vacuna Td (tétanos, difteria de adultos) que se administra a los 14 años en el resto de comunidades autónomas (con una cobertura media de 70%), por la vacunaTdpa.

Los objetivos de la vacunación universal del adulto frente a la tosferina, como continuación de la vacunación pediátrica y del adolescente, son los siguientes: reducir la morbilidad en los adultos, desarrollar inmunidad de grupo, disminuir la transmisión a los lactantes y reducir la incidencia de la enfermedad en todos los grupos de edad. La estrategia de la vacunación sistemática del adulto tiene, sin embargo, dificultades logísticas y económicas obvias para su aplicación. Entre las principales limitaciones cabe destacar que, a diferencia de lo que ocurre con los adolescentes, el acceso a esta población es más difícil, lo que comporta que las coberturas vacunales sean en general bajas.

En adultos, las políticas de vacunación frente al tétanos varían de unos países a otros: desde dosis de recuerdo decenales, generalmente con dT, hasta 2, una o ninguna dosis (todo ello en ausencia de heridas potencialmente tetanígenas y si se ha cumplido el calendario pediátrico). En España, las recomendaciones oficiales de 2009 contemplan, para las personas correctamente primovacunadas en la infancia, la administración de una única dosis de vacuna dT a los 65 años de edad. Esta estrategia, que puede ser adecuada para el tétanos y posiblemente para la difteria, no resuelve, sino más bien al contrario, el problema de la tosferina. En este sentido, el recuerdo decenal con vacuna dTpa podría ser una política vacunal a considerar. Se ha demostrado el buen perfil de inmunogenicidad y seguridad, en los adultos, de dosis de recuerdo de vacuna dTpa administradas cada 10 años. Sin embargo, en ningún país se ha recomendado todavía una dosis de recuerdo cada 10 años, y se indica únicamente la sustitución de una dosis de dT por una de dTpa en el adulto.

VACUNACIÓN DEL NEONATO O DEL LACTANTE DE FORMA ACELERADA

La vacunación del recién nacido es aún controvertida y de momento no recomendada por los organismos oficiales correspondientes. Se han realizado dos estudios en los que se administró una dosis de vacuna monovalente antipertúsica acelular al nacimiento y la segunda dosis a los 2-3 meses de edad, con buena respuesta inmunitaria. Sin embargo, el esquema que ha mostrado una mejor respuesta en el período de máximo riesgo consiste en la administración de una dosis de vacuna monocomponente acelular al nacimiento y la segunda al mes de vida. Sólo se dispone de un estudio realizado con vacuna combinada (DTPa) en el período neonatal, y se observó una

peor respuesta inmunitaria frente a la pertactina, la toxina pertúsica y la difteria en comparación con el esquema convencional.

Uno de los posibles inconvenientes de la vacunación temprana sería la interferencia de los anticuerpos maternos, pero actualmente es poco probable que, en ausencia de una dosis de recuerdo materna reciente, las madres transfieran anticuerpos de forma significativa a sus hijos. Tampoco se ha demostrado que la vacunación durante los primeros días de vida produzca una inmunotolerancia a las dosis sucesivas de vacuna, incluso tras la de recuerdo del segundo año de vida.

La edad mínima de administración de la vacuna hexavalente es 6 semanas de vida. Las restantes vacunas combinadas con componente tosferina se administran a partir de los 2 meses, tal como consta en sus correspondientes fichas técnicas. Aunque habitualmente se ha venido recomendando iniciar la vacunación con DTPa a partir de los 2 meses de edad, organismos internacionales como la American Academy of Pediatrics (AAP) y su comité de vacunas, el Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), consideran que se pueda adelantar a las 6 semanas de edad. Se ha estimado que, solo con adelantar dos semanas esta primera dosis, se podría evitar el 6% de las muertes y el 9% de las hospitalizaciones por tosferina grave.

ESTRATEGIA DEL NIDO

Una de las estrategias de vacunación que está actualmente en boga es la llamada "estrategia del nido". Países como Australia, Francia, Alemania, Canadá, Suiza y Estados Unidos recomiendan la estrategia del nido en sus programas para el control de la tosferina.

Esta estrategia consiste en la vacunación de todos los convivientes del lactante de pocos meses de edad: padres, hermanos, abuelos, cuidadores, etc. Idealmente, se deben vacunar lo antes posible, preferentemente 15-30 días antes del nacimiento del niño. En su defecto, puede llevarse a cabo justo tras el nacimiento.

Esta estrategia está basada en los datos procedentes de diferentes estudios en los que, de forma bastante uniforme, entre el 70-85% de los casos, la fuente de infección o caso primario de la tosferina en el lactante es un conviviente domiciliario, generalmente un miembro de la familia.

Se ha estimado que cuando esta estrategia está bien implementada, puede reducir hasta el 70% de los casos de tosferina en los lactantes menores de 3 meses. No obstante, esta estrategia es difícil de realizar por obstáculos logísticos y económicos, como demuestran las bajas coberturas alcanzadas en los países que la han implementado, debido a la complejidad de acceder a todas las personas y grupos candidatos a vacunarse, y a la diversidad y variabilidad de actitudes ante la vacunación de los diversos especialistas a quienes corresponde hacerlo

(obstetras, médicos de familia, pediatras, especialistas en medicina preventiva, médicos de salud laboral, geriatras, etc).

Los estudios de coste-efectividad de la estrategia del nido son controvertidos: algunos demuestran que la vacunación de los contactos domiciliarios ahorra dinero, pero otros son más críticos y ponen en duda su eficacia por considerarla ineficiente y consumir muchos recursos, estimando que para prevenir una muerte infantil es necesario vacunar por lo menos un millón de padres, para evitar un ingreso en la unidad de cuidados intensivos 100.000 padres, y para prevenir una hospitalización infantil más de 10.000 padres necesitarían recibir la vacuna Tdpa. La experiencia de California ha sido demostrativa, al poner en práctica la estrategia del nido en el contexto del brote de tosferina que en 2010 tuvo una tasa de 435 casos por 100.000 niños menores de 6 meses, con diez muertes de menores de 3 meses. Esta estrategia logró un descenso brusco de los casos de tosferina en California (de 9.154 casos de tosferina declarados en 2010 a 2.795 casos en 2011) y ha permitido revalorizar en parte la estrategia del nido⁴.

Existe una estrategia del nido ampliada (**Tabla 1**) que incluye los contactos extradomiciliarios, entre los que destacan los profesionales de hospitales, centros de salud, guarderías y centros infantiles. En estos casos se administrará una dosis de Tdpa, si bien lo ideal sería que la dosis se pudiese repetir periódicamente, si persiste el riesgo, y con una forma monovalente de vacuna, sin los componentes diftérico y tetánico, que no está disponible.

En resumen, ninguna de estas medidas basadas en la vacunación de los adultos parece ser suficiente por sí sola, por lo que actualmente lo que se está recomendando más es la vacunación de la embarazada.

VACUNACIÓN DE LA EMBARAZADA

La vacunación durante el embarazo tiene una doble finalidad: en primer lugar, la transmisión pasiva transplacentaria de anticuerpos al feto; y en segundo lugar, evitar que la mujer adquiera la tosferina y contagie al neonato, lo que es una forma de estrategia del nido, pero "a tiempo", cosa que no ocurre si se vacuna en el postparto cuando la mujer está desprotegida durante al menos dos semanas. Se trata de una forma de inmunización que ofrece una doble protección, a la madre y al recién nacido (protección directa e indirecta).

La inmunización pasiva que el recién nacido adquiere por el paso transplacentario de anticuerpos IgG específicos se espera que le proteja o modifique la gravedad de la enfermedad durante el periodo de máximo riesgo, que son los primeros 3 meses de vida, cuando todavía no está protegido por la primovacuna, que se inicia a los 2 meses de edad. Además, los anticuerpos maternos no interfieren con la respuesta inmunitaria a las vacunas acelulares que se administran a partir de los 2 meses de edad, aunque puede haber un breve tiempo con una

menor respuesta vacunal del lactante. Pero el potencial beneficio de la protección conferida por los anticuerpos maternos al lactante pequeño siempre es superior al posible riesgo de que aparezca tosferina en el lactante mayor por la disminución de la inmunogenicidad de la serie primaria³.

Algunos países como Estados Unidos y Reino Unido, se han decantado claramente por la vacunación de las embarazadas en el tercer trimestre de gestación, a pesar de haber escasos datos de efectividad y seguridad de esta medida^{4,5}. Otros países también están siguiendo esta iniciativa, como Argentina, Canadá y Nueva Zelanda. En octubre de 2011, en EE.UU., los CDC de Atlanta recomendaron la utilización de la vacuna Tdpa a partir de la semana 20 de gestación, y recientemente lo han refrendado recomendando la vacunación en cada embarazo entre la semana 27 y 36 de gestación⁴. Esta recomendación de vacunar en cada embarazo se sustenta en los datos que avalan la escasa duración de los anticuerpos protectores tras la vacunación cuyo pico desciende sustancialmente al año de la administración de la vacuna⁴.

En Reino Unido, desde octubre de 2012, se está realizando una intensa campaña de vacunación en embarazadas entre la semana 28 y 38 de gestación (idealmente entre la semana 28 y 32), y se ha alcanzado una cobertura más que aceptable para el escaso tiempo transcurrido con una campaña especial como es esta (del 50-60% de forma estable). Esta pauta, aunque está catalogada como provisional para atajar el brote epidémico que están sufriendo, también aboga por la vacunación en cada embarazo, con independencia de los antecedentes de inmunización frente a tosferina⁵. Los datos publicados hasta diciembre de 2014 por la *Public Health England* en su web son muy favorables, demostrado una alta efectividad de este programa de vacunación en embarazadas para evitar la tosferina en el lactante menor de 3 meses, con cifras de efectividad vacunal superior al 90%⁶.

En el estudio observacional de Amirthalingam, *et al.*, con un seguimiento de una base de datos de 26 684 mujeres durante un año (octubre 2012-septiembre 2013), en las que el 64% se vacunaron en el tercer trimestre del embarazo, se calculó una efectividad vacunal del 91% (IC95: 84-95%), es decir, se pudieron prevenir el 91% de los casos de tosferina en sus hijos, durante los primeros 3 meses de vida⁷. En el estudio de casos y controles de Dabrera, *et al.* se observó una efectividad vacunal del 93% para prevenir la tosferina en las primeras 8 semanas de vida, administrando la vacuna a las embarazadas en el tercer trimestre⁸.

Seguridad de la vacuna de la tosferina en embarazadas

Aunque la evidencia científica sobre la seguridad y la inmunogenicidad de la vacuna Tdpa en la embarazada ha sido escasa, se disponen de datos suficientes sobre el uso de esta vacuna en gestantes que indican una buena tolerabilidad. La incorporación del componente pertúsico probablemente no aumenta el riesgo de efectos adversos para la embarazada y el feto.

El Vaccine Adverse Events Reporting System (VAERS) de EE.UU. está recogiendo datos de seguridad, pero hasta la fecha hay pocos disponibles, porque la mayoría son de vacunación inadvertida en el primer trimestre del embarazo.

Por otro lado, los datos internos de seguridad que están ofreciendo las dos compañías farmacéuticas que comercializan esta vacuna (Sanofi Pasteur MSD y GlaxoSmithKline) no sugieren que haya problemas de seguridad en el tercer trimestre del embarazo.

Las fichas técnicas, como principal obstáculo para esta estrategia, siguen reflejando cierta ambigüedad, ya que reflejan que estas vacunas solo deben emplearse durante el embarazo cuando sea claramente necesario y los beneficios superen los riesgos para el feto¹.

Los datos de seguridad que comienzan a acumularse fruto de la vacunación oficial en países como Reino Unido o Estados Unidos, con buenos sistemas de vigilancia, son positivos. No se ha documentado ningún tipo de alerta entorno a la misma. Un estudio realizado en Reino Unido con más de veintemil embarazadas vacunadas, ha demostrado un excelente perfil de seguridad para la mujer y el feto⁹.

También se están empezando a publicar los datos de los primeros ensayos clínicos con esta vacuna durante el tercer trimestre del embarazo. El primero de ellos, de Muñoz *et al.*, recién publicado en el año 2014, es un ensayo aleatorizado, llevado a cabo en EE.UU., en el que incluyeron 48 mujeres embarazadas¹⁰. A 33 de ellas se les administró la vacuna Tdpa entre las semanas 30 y 32 de embarazo y luego se les inyectó un placebo en el postparto inmediato.

A otras 15 mujeres, se les administró placebo en esas mismas semanas de embarazo y la vacuna Tdpa en el postparto inmediato. No se observaron efectos adversos serios en el grupo de vacunadas en el embarazo comparadas con aquellas en el postparto inmediato, y las reacciones locales fueron similares, pero se observaron más reacciones sistémicas de forma significativa en las vacunadas en el postparto inmediato. Los lactantes de madres vacunadas durante el embarazo presentaron buen nivel de anticuerpos al nacimiento, así como tras recibir las dosis habituales, incluyendo la respuesta inmunitaria producida tras la dosis del segundo año de vida.

RECOMENDACIONES EN ESPAÑA

En abril de 2013, se publicaron las Recomendaciones del Grupo de Trabajo de Tosferina, fruto del consenso de las Sociedades Científicas más implicadas en esta enfermedad: Asociación Española de Vacunología (AEV), la Asociación Española de Pediatría (AEP), la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), la Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene (SEMPSPH) y la Sociedad Española de Quimioterapia, Infección y Vacunas (SEQ)². Ante la situación epidemiológica actual, este Grupo de Trabajo realizó una serie de recomendaciones (**Tabla 2**), entre las que se encuentra la vacunación de la embarazada junto a la estrategia del nido, vacunando a los contactos directos del futuro recién nacido al menos 2 semanas antes del nacimiento.

Tabla 2. Recomendaciones del Grupo de Trabajo sobre las nuevas estrategias de vacunación frente a la tosferina²

Estrategia	Objetivo primario	Objetivos secundarios	Población diana
Adolescentes	Reducir la morbilidad en adolescentes y desarrollar inmunidad de grupo	Reducir la transmisión a lactantes	Todos los adolescentes (a los 11-14 años, preferentemente a los 11-12 años)
Adultos	Reducir la morbilidad en adultos y desarrollar inmunidad de grupo	Reducir la transmisión a lactantes	Todos los adultos (cada 10 años)
Personal sanitario	Reducir el riesgo de transmisión nosocomial	Reducir la morbilidad en el personal sanitario	Todo el personal sanitario (prioridad personal de servicios pediátricos y de obstetricia)
Cuidadores de guardería	Reducir la transmisión a lactantes y niños pequeños	Reducir la morbilidad en cuidadores	Todos los cuidadores
Convivientes (estrategia del nido)	Reducir la transmisión a lactantes	Reducir la morbilidad en la familia y convivientes	Contactos familiares y convivientes de recién nacidos (vacunar como mínimo 15 días antes del parto)
Embarazada	Protección a los recién nacidos por paso transplacentario de anticuerpos protectores y reducción del riesgo de transmisión madre-hijo	Reducir la morbilidad en las embarazadas	Todas las embarazadas (tercer trimestre de gestación)

Asimismo, la Asociación Española de Pediatría, en su calendario de enero 2015, se ha ratificado en la recomendación de la embarazada a partir de la semana 27 de gestación. Además, en su página web, en la sección para el público general (enFamilia), hay colgada información básica sobre la tosferina y su prevención, así como una hoja informativa descargable para poder entregar a los padres durante la información en la consulta.

Actualmente, en España, no existe una recomendación oficial del Ministerio de Sanidad sobre la vacunación de la tosferina durante el embarazo, a pesar de las recomendaciones de las sociedades científicas. Sin embargo, Cataluña comenzó esta estrategia en enero de 2014 (alcanzando coberturas de entorno al 50-60% en los primeros meses). Otras CC. AA. la han ido incorporando progresivamente en los últimos meses, comenzando por Asturias (junio de 2014), seguido de Canarias, Extremadura, Navarra, País Vasco y Valencia que la están incorporando durante 2015. Es probable que otras comunidades se vayan uniendo a esta iniciativa a lo largo de los próximos meses si se van documentando los buenos resultados de Cataluña y de otros países como Reino Unido.

COMENTARIOS FINALES

Actualmente, estamos ante un resurgimiento claro de los casos de tosferina en lactantes pequeños, con un incremento importante de ingresos hospitalarios y complicaciones que pueden llevar a la muerte. La vacunación de la embarazada frente a la tosferina se postula como la mejor medida para cambiar esta situación. Mientras se acumulan más datos de efectividad y seguridad en países con vacunación oficial durante el embarazo (sobre todo de Reino Unido), y de nuestro país (los primeros serán los de Cataluña), los obstetras deben plantearse seriamente la recomendación personalizada de esta vacuna a las embarazadas, informándoles de los datos actuales y las limitaciones existentes, como las de las fichas técnicas. Es por ello, que debe plantearse la necesidad de que la recomendación se acompañe de un consentimiento informado.

Recientemente se ha realizado una encuesta en Málaga, en el Hospital Materno-Infantil, para conocer mejor la información de la que disponen los padres sobre esta enfermedad y las actitudes potenciales ante la estrategia de vacunación durante el embarazo¹¹. Es evidente que el sesgo del estudio es importante, ya que eran padres de 30 lactantes que estuvieron ingresados por tosferina durante 2013, pero se observaron datos interesantes. El 69% de los padres no sabían lo que era la tosferina antes del ingreso y el 86% no sabían que existía una reemergencia de casos. Ninguno de los padres sabía que existía una vacuna que podía administrarse durante el embarazo para poder prevenir la enfermedad, y el 55% afirmaba que habrían accedido a su aplicación en el tercer trimestre del embarazo (porcentaje similar a la cobertura alcanzada en Reino Unido y Cataluña), y hasta el 66% en el postparto inmediato si no hubiese sido posi-

ble durante el embarazo. El 72% de los padres también se habrían vacunado de haberlo sabido, como parte de la estrategia del nido.

Es evidente que aún queda mucho por hacer en este campo, empezando por la información de la situación actual a todos los profesionales sanitarios involucrados con el embarazo y parto, sobre todo los obstetras, que a su vez, deben informar a la embarazada y sus convivientes, y recomendar la vacunación frente a la tosferina en el tercer trimestre, si lo estiman oportuno, y de acuerdo con la familia.

Para acabar, hay que considerar que un objetivo importante para el futuro de la prevención de la tosferina es la obtención de vacunas más inmunógenas, con mayor efectividad y que se correspondan con las características antigénicas de las cepas circulantes de *B. pertussis*, para intentar controlar la reemergencia de esta enfermedad que va más allá de la infancia y afecta a todas las edades.

BIBLIOGRAFÍA

1. Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. Tosferina. Manual en línea 2015. Disponible en: <http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-39> [último acceso: 10 abril 2015].
2. Campins M, Moreno-Pérez D, Gil-de Miguel A, González-Romo F, Moraga-Llop FA, Arístegui-Fernández J, *et al.* Tosferina en España. Situación epidemiológica y estrategias de prevención y control. Recomendaciones del Grupo de Trabajo de Tosferina. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2013;31:240-253.
3. Moraga-Llop FA, Campins-Martí M. Vacuna de la tosferina. Reemergencia de la enfermedad y nuevas estrategias de vacunación. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2015;33:190-6.
4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Updated Recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccine (Tdap) in pregnant women — Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2012. *MMWR.* 2013;62:131-135.
5. The Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI). Temporary programme of pertussis (whooping cough) vaccination of pregnant women, September 27th 2012. Disponible en: <https://www.wp.dh.gov.uk/publications/files/2012/09/CMO-Pertussis-27-09-2012-FINAL.pdf> [último acceso: 10 junio 2014].
6. Public Health England. Laboratory confirmed cases of pertussis reported to the enhanced pertussis surveillance programme in England during October to December 2014 (Q4/2014). Disponible en: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/418633/hpr1115_prtsssQ4.pdf [último acceso: 10 abril 2015].

7. Amirthalingam G, Andrews N, Campbell H, Ribeiro S, Kara E, Donegan K, *et al.* Effectiveness of maternal pertussis vaccination in England: an observational study. *Lancet*. 2014;384(9953):1521-8.
8. Dabrera G, Amirthalingam G, Andrews N, Campbell H, Ribeiro S, Kara E, *et al.* A case-control study to estimate the effectiveness of maternal pertussis vaccination in protecting newborn infants in England and Wales, 2012-2013. *Clin Infect Dis*. 2015;60(3):333-7.
9. Donegan K, King B, Bryan P. Safety of pertussis vaccination in pregnant women in UK: observational study. *BMJ*. 2014;349:g4219.
10. Munoz FM, Bond NH, Maccato M, Pinell P, Hammill HA, Swamy GK, *et al.* Safety and immunogenicity of tetanus diphtheria and acellular pertussis (Tdap) immunization during pregnancy in mothers and infants: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311:1760-9.
11. Huéscar Carrión MI, Moreno Samos M, Amores Torres M, Moreno Pérez D, Núñez Cuadros E, Urda Cardona AL. Nuevas estrategias para el control y prevención de la tosferina en lactantes ¿Qué opinan los padres? II Congreso Extraordinario Latinoamericano de Pediatría. 5-7 junio 2014. Madrid.

MESA REDONDA - SESIÓN MIR

JUEVES 11 DE JUNIO - 17:30-19:00 H - SALA AUDITORIO

LA PROFESIONALIDAD EN TIEMPO DE CRISIS

Moderadora: Carmen Martínez González. *Centro de Salud San Blas. Madrid*

PERFILES REALES, PERFILES DE CINE

Isolina Riaño Galán

Hospital de San Agustín, Avilés (Asturias) y Coordinadora Grupo de Cooperación Internacional de la AEP

Desde sus inicios, el cine ha mostrado interés por plasmar aspectos relacionados con la salud, la enfermedad y la muerte. De modo especial, nos transmite que no existe la enfermedad en abstracto sino enfermos, hombres y mujeres, niños y ancianos con un rostro concreto, con sus valores y creencias, con sus deseos y sueños, que sufren, que luchan, que viven en un contexto concreto y según su proyecto vital.

También, nos presenta profesionales de la salud que ejercen su saber de curar y de cuidar de un modo concreto, que dan respuesta a los conflictos de valores que se les presentan de una u otra manera, en sus circunstancias concretas. Nos narra perfiles de médicos de todo tipo, desde abnegados profesionales comprometidos con sus pacientes a otros que muestran un trato frío, distante, tecnificado y poco humanizado, donde es más interesante el conocimiento de la enfermedad que del enfermo, tópicos que señalan las deficiencias de los sistemas sanitarios y la aparente incapacidad de empatizar y comprender a sus pacientes. Patologías específicas de niños y ancianos han tenido diferentes tratamientos y han puesto de relieve críticas a sistemas sanitarios y denuncias de atractivos negocios. También demanda de recuperar el trato de los pacientes como personas, con su proyecto de vida único, como **Patch Adams** (dirigida por Tom Shadyac en 1998) en la que Dr. Hunter (interpretado por Robin Williams) desde el valor terapéutico de la sonrisa, logra devolver la ilusión y la esperanza a pacientes y sus familias.

No sólo el cine sino también la pequeña pantalla presta atención a las series sobre temas médicos, que desde siempre han tenido gran audiencia, como pruebana múltiples ofertas en distintos canales. Este fenómeno no es nuevo, si bien los médicos de los programas de antes eran muy distintos de los actuales. Hemos asistido a un cambio pendular desde un extremo “rosa”, “irreal” a otro extremo oscuro¹. Los de antes eran impecables en apariencia y en sus acciones. Si cometían algún error, no era por desidia o falta de profesionalidad, sino por motivos ajenos a ellos. Y el final solía ser feliz o aleccionador. Los personajes actuales son totalmente contrapuestos.

Sirvan de ejemplo **House** o **Anatomía de Grey**, donde con frecuencia representan conductas faltas de ética, actitudes egoístas, conflictos de intereses, y el paciente pasa a ser solo un caso más o una oportunidad de aprendizaje. Además, todo queda olvidado si se salva la vida del paciente, transmitiendo la impresión que es el único valor a preservar, como si el resto de derechos de los pacientes pudiesen ser pisoteados. Cabe destacar que según una encuesta realizada a jóvenes universitarios madrileños su personaje favorito era el Dr. House². Mas adelante, analizaremos su perfil que personifica el antihéroe, y que no suele dejar indiferente.

Asimismo el cine refleja la evolución que las relaciones sanitarias han experimentado en los últimos años y nos ofrece la oportunidad de reflexionar sobre los cambios producidos. Sirva de ejemplo, la actitud paternalista, totalmente inaceptable hoy, recogida en la famosa serie española **Cuéntame** (a principios de los ochenta, el médico oculta a la protagonista el diagnóstico de cáncer de mama y que se le realizará una mastectomía, “por su bien”).

Podemos explorar la visión clásica de la medicina en la película **No serás un extraño** (Director Stanley Kramer, EE.UU. 1955). Su protagonista es un estudiante de medicina (R. Mitchum) que lucha por realizar la gran pasión de su vida: ser médico. El médico está dotado de gran poder y autoridad, que ha de ejercer con fuerte responsabilidad moral. Adquiere un compromiso público de su recto ejercicio profesional (juramento hipocrático), pero no tiene que dar cuentas a nadie, solo ante Dios, de ahí la impunidad jurídica. Como refiere su padre para llegar a ser un buen médico no solo hay que tener cerebro, sino también corazón. Para ejercer la medicina la competencia profesional es necesaria, pero los sentimientos son imprescindibles. Por eso la excelencia médica solo se logra aunando ciencia y humanismo.

La película **El Doctor**/The Doctor (1991) de Randa Haines resulta de gran utilidad para reflexionar sobre profesionalidad. De hecho posiblemente es la más usada en educación médica. Se basa en el libro autobiográfico “A taste of my own medicine: when the doctor is the patient”, publicado en 1988 por el Dr. Edward Rosenbaum, reumatólogo jubilado, sobre su experiencia tras ser diagnosticado de cáncer de laringe. Asumir el rol de paciente le llevó a considerar la profesión médica bajo una nueva óptica.

Como espectadores nos permite adoptar la doble perspectiva siguiendo las vicisitudes del Dr. Jack Mackee

(William Hurt), cirujano joven y brillante, un triunfador, que trivializa y se protege del dolor ajeno. Varias escenas muestran su comportamiento insensible y arrogante con un cínico sentido del humor que aplica sin medida a sus pacientes (a una mujer operada de mama, preocupada por la cicatriz le replica *“dígame a su marido que tiene una muñeca desplegable”*) Así lo transmite a sus residentes: *“Entras, lo arreglas y te largas”*; *“Más que el cariño importa un corte limpio”*. Además, nos permite observar otros perfiles profesionales: su compañero Murray preocupado por una demanda (*“en cuanto patinas, te meten en un pleito”*); el “rabino”, cirujano otorrinolaringólogo judío, que trata con gran respeto y cariño a sus pacientes, siendo ridiculizado por sus compañeros.

La enfermedad le obliga a ponerse en lugar del otro, sufre la burocracia del sistema, sus exámenes humillantes (la bata, los errores médicos, el problema de la intimidad y la confidencialidad, se descubre vulnerable y se siente angustiado, se identifica con los otros pacientes que también viven la enfermedad...) situaciones que añaden un sufrimiento innecesario.

Vemos la perspectiva de los pacientes en relación con los médicos: *“siempre dicen mentiras pero no me engañan”*, *“son ustedes una piña, lo olvidaba”*. Se enfrenta con su doctora, cuyo trato es distante, y en quien ha perdido la confianza (*“los dos sabemos cómo es la cosa”*; *“si yo hubiera tenido un paciente como yo cuando era médico como usted”*) y busca al cirujano, a quien antes ridiculizaba, y se pone en sus manos: *“eres el único en quien confío”*.

Todo ello, le va humanizando y transformando...pasando a ser un profesional excelente. ¿Es imprescindible tener esa experiencia para realmente ponernos en el lugar del otro? Así lo considera el Dr. Jack Mac Kee quien hace que los residentes pasen por esa experiencia para aprender a ponerse en el lugar del paciente.

Otro perfil de cine que quiero presentar para la reflexión crítica es el **Dr. House** (título en inglés House MD), exitosa serie de televisión estadounidense, estrenada en 2004 por la cadena Fox. El personaje central es el Dr. Gregory House (protagonizado por el actor británico Hugh Laurie), médico especialista en enfermedades infecciosas que dirige una unidad encargada de pacientes que han sido evaluados previamente por otros sin llegar a un diagnóstico. House evita hablar con los pacientes, con el célebre argumento de *“los pacientes siempre mienten, el síntoma no”*. Aquello que ocultan suele resultar la pieza que resuelve el enigma de los diagnósticos complejos.

Se presenta como experto conocedor, no sólo de las enfermedades físicas, sino de los misterios de la vida, pudiendo de este modo contextualizar el origen de las enfermedades, y convirtiendo cada episodio en una auténtica muestra didáctica de la construcción social de las enfermedades. Algunos de los temas que aborda la serie son la dificultad para la intimidad, la disolución del mundo moderno y sus certezas, la fluidificación de las relaciones humanas, la transformación de las constelaciones fami-

liares, la opacidad y ambivalencia de los sentimientos en las relaciones; todas estas cuestiones son expuestas en su contradicción y dificultad.

Se opone a la empatía del médico con el paciente, subrayando que no es la “compasión” lo que un enfermo requiere del médico, sino su competencia profesional (le dice a un paciente: *“¿Preferiría un médico que lo tome de la mano mientras se muere o uno que lo ignore mientras mejora?”*). Insiste en el carácter dilemático de las decisiones médicas, agujereando la figura del médico como infalible.

No respeta las reglas y procedimientos comunes en la medicina tradicional, tiene conflictos interpersonales graves (así como falta de empatía) y no muestra interés por otras prácticas clínicas que no sean las suyas. Sufre un dolor crónico intenso en la pierna derecha por el que comienza a prescribirse Vicodin® (hidrocodona), al que acaba haciéndose dependiente. House encaja en un caso típico de patología dual (coexistencia de trastorno por abuso de sustancias y enfermedad mental, en concreto trastorno mixto de personalidad con rasgos del trastorno de la personalidad antisocial y narcisista).

Pero, ¿se puede ser un buen profesional sin empatía? El libro **La maladie de Sachs**, llevado al cine por Michelle Deville en 1999 bajo el título en español **Las confesiones del Dr. Sachs** cuenta la historia de Bruno Sachs, médico rural francés que contempla a sus pacientes de forma global, sin reducirlos a la esfera puramente biológica. Describe la duda, el cansancio, el burnout pero también la satisfacción y el rico rango de emociones de un médico asistencial. La enfermedad de Sachs consiste en la preocupación excesiva por su trabajo y la atención de pacientes, que le impide disfrutar de su propia vida. La película aporta muchos mensajes que nos dicen lo que somos los médicos o lo que deberíamos ser, lo que decimos o deberíamos decir y también las palabras que jamás deberíamos pronunciar. No obstante, ¿hasta dónde debe llegar nuestra implicación y compromiso con los pacientes?⁴ Se debe de encontrar el equilibrio para evitar que vivamos y muramos con la enfermedad de todos los pacientes y para ser sensibles a sus sufrimientos, necesidades y sentimientos. Este equilibrio es difícil de conseguir, debe encontrarlo cada uno (“el escudo invisible” y cuál debe ser su grosor). Cada uno debe encontrar ese punto medio, prudencial, ni ser insensibles y arrogantes protegiéndonos tras un grueso escudo; ni quemarnos, con una implicación que nos incapacite para soportar ese sufrimiento diario.

En definitiva, el cine presenta muchas posibilidades tanto de información y divulgación como de creación de espacios de reflexión social sobre situaciones comprometidas emocionalmente⁵. Además, es capaz de transmitir los sentimientos que generan la discapacidad y la enfermedad, así como el temor, la soledad, el sufrimiento, la angustia o el desamparo y la muerte.

En nuestra cultura de la emoción y de la imagen, el cine puede ser un medio inestimable para fomentar tanto aptitudes como actitudes que promuevan la reflexión,

base del ejercicio ético de la profesión médica. Nos narra historias y nos aporta perfiles de profesionales que pueden ser válidas para la discusión y fomento del pensamiento crítico.

Pero, ¿puede el cine hacernos mejores profesionales? Para Iñigo Marzábal la verdadera función moral del cine es enseñarnos a ver lo que nos rodea de otra manera⁶ Ver al otro de manera más empática. De hacernos más receptivos a los demás y a sus circunstancias, de elegir la compasión no solo como sentimiento sino como virtud⁷. Y eso es esencial para un profesional de la salud. Por tanto, la contribución del cine no sería darnos modelos de vida buenos, satisfactorios y edificantes, ni mostrarnos cómo hemos de vivir ni cómo hemos de actuar.

Nos hemos asomado a algunos perfiles de cine, quizás con cierta simplificación, perfiles que también podemos descubrir y encarnar en la vida real. El cine nos comunica experiencias. Moviliza a la razón, al afecto y a varios sentidos a la vez, y a través de la empatía que se construye entre el espectador y las vivencias de los actores, es capaz de facilitar una mejor comprensión del ser humano. Nos transmite una imagen del mundo, una visión de la vida y del ser humano que permite conocer mejor el mundo, y por tanto, también posibilita transformarlo. El cine nos "da que pensar", nos puede ayudar a pensar en perspectiva bioética, lo cual en palabras de Diego Gracia, es deliberar⁸. La ética es el arte de elegir lo mejor. No trata de lo que es sino de lo que debe ser. Nos ayuda a descubrir actitudes que podemos incorporar a nuestro ser y quehacer profesional para mejorar y acercarnos a lo que debemos ser. Cada uno de nosotros debe elegir, de hecho nos vemos impelidos a elegir en el día a día, que valores queremos encarnar, y cuál es nuestro compromiso y el espacio que otorgamos a la compasión, la empatía, la cercanía, el respeto, la integridad, la justicia, la prudencia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Moratal LM. El impacto social de las series médicas. *J MedMov* 2012; 8: 87-8.
2. Padilla Castillo G, Semova D. Los juegos de las series favoritas de los universitarios madrileños. *Cuadernos de Información y Comunicación*. 2009;14:199-211. Disponible en: <http://revistas.ucm.es/index.php/CIYC/article/view/CIYC0909110199A/7225>
3. Dobson R. Can medical students learn empathy at the movies? *BMJ*. 2004; 329:1363.
4. Baños JE. ¿Cuál debe ser el grosor del escudo? La enseñanza de las sutilezas de la relación médico-paciente mediante obras literarias y películas comerciales? *RevMed Cine* 2007; 3: 159-165.
5. Ogando Díaz B, García Pérez C. De Aristóteles a Amenábar: ética narrativa, cine y medicina. *Aten Primaria* 2008; 40:469-72.
6. Marzábal I. El cine, ¿puede hacernos mejores... profesionales de la sanidad? (en el décimo aniversario de la Revista de Medicina y Cine). *Rev Med Cine* 2014; 10: 149-50.
7. Marzábal L. La compasión en el cine: entre sentimiento y virtud. *Rev Med Cine* 2008; 4: 47-57.
8. Gracia D. Teoría y práctica de la deliberación moral. En: Feíto L, Gracia D, Sánchez M. (Eds.). *Bioética: el estado de la cuestión*. Madrid, Triacastela, 2011, pp. 101-154.

¿SE PUEDE ENSEÑAR A SER UN BUEN PROFESIONAL?

Mabel Marijuan Angulo

Profesora de Bioética. Facultad de Medicina y Odontología. Universidad del País Vasco, UPV/EHU. Bilbao

Si se puede enseñar a ser un buen profesional es una pregunta con sentido en una Mesa Redonda sobre la profesionalidad en tiempo de crisis. Las crisis conllevan poner en cuestión temas que parecían tan evidentes y definitivamente resueltos que no hacia falta interrogarse sobre ellos.

Partiremos de una premisa sencilla: nuestra especie ha requerido siempre de la enseñanza para su continuidad y nuestra profesión también.

Enseñanza, educación, formación, palabras que señalan etapas complementarias y graduales en la pedagogía. Términos que a veces se usan indistintamente pero que cuando los empleamos con propiedad, el lenguaje mismo refleja sus diferencias. La palabra enseñanza *in-signare* de *in* (en) *signare* (señalar hacia) que a su vez procede de *signum/sekwn* (señal), la palabra educación con dos posibles orígenes *exducere* (*ex* sacar de, hacer salir, *ducere* guiar o conducir) que puede traducirse como encaminar, dar medios para abrirse camino o de *educare* (alimentar, llenar, nutrir) y, por último, formación que remite a *formatio*, dar forma a alguna cosa, concitar un todo a partir de la integración de las partes.

Para llevar adelante esos procesos de enseñanza, educación y formación, la pedagogía, término tan entreverado como emparentado con la pediatría, ha utilizado siempre el conocimiento teórico, la experiencia práctica y las actitudes. Para transmitir y actuar de generación en generación desde el principio de nuestra breve historia.

Pues bien, es seguro que casi desde ese inicio de esta cósmicamente corta historia, los médicos han enseñado a los futuros médicos conocimientos teóricos, les han tutelado en sus experiencias prácticas y les han ayudado a conocerse y a forjar su carácter, sus actitudes. Desde luego, todo es mucho más complejo -y eficaz- hoy en día y por ello en la formación médica participan otros muchos saberes imprescindibles. Pero la profesionalidad, presente en el núcleo de la práctica médica constituyendo su bien primario, la enseñan las personas que ejercen la Medicina para sus fines. Esos fines no son otros que

la prevención de las enfermedades y lesiones, la promoción de la conservación de la salud, el alivio del dolor y del sufrimiento, la atención y el cuidado a los enfermos y los cuidados ante enfermedades incurables, la evitación de la muerte prematura y la búsqueda de una muerte tranquila. Para llevarse a cabo, todos estos nítidos fines requieren de buenos profesionales en el pleno sentido del término.

Como expondrá la siguiente ponente, la profesionalidad no es sino el conjunto de virtudes, valores y compromisos de quien va a ejercer la Medicina. Pero su ponencia también señala que la pregunta sobre si se puede enseñar quizás tiene dos vertientes: una muy práctica, que cuestiona si es posible transmitir ese conjunto de valores y compromisos a otras personas, y otra ética, que plantea si debemos hacerlo cuando no es buena o se está deteriorando esa profesionalidad. Es voluntad de esta Mesa poner sobre el tablero términos y perspectivas que permitan analizarla.

Mi propuesta consiste en no centrarnos en cuestiones como la tradición, el ejemplo o los contenidos académicos, sino en cambiar de perspectiva y mirar a las personas que quieren aprender a ser médicos. Escuchar atentamente a las chicas y chicos, hombres y mujeres que se matriculan en el grado de Medicina, tras superar las pruebas objetivamente limitadas y hasta absurdas que, como en los viejos cuentos, les hemos impuesto tanto para atemperar el deseo y las expectativas como para demostrar su empeño y, quizás, su valía.

Para la primera faceta de la pregunta, si se puede enseñar técnicamente, me remitiré a los diferentes modelos de aprendizaje que son *“los rasgos cognitivos afectivos y fisiológicos, que sirven como indicadores relativamente estables, de cómo los discentes perciben, interaccionan y responden a sus ambientes de aprendizaje”* (Keefe, 1988) y que han permitido ir conociendo qué tipo de alumnos y residentes tenemos en este sentido: de estilo activo, reflexivo, teórico y/o pragmático, especialmente estos dos últimos y que nos debería servir para orientar las formas de enseñanza de una manera más adecuada a ellos y con metodologías que mejoren sus conocimientos teóricos, experiencia práctica y actitudes. Metodologías cada vez más conocidas y perfeccionadas como la Medicina Basada en Evidencias o pruebas (MBE) que es un método de enseñanza-aprendizaje que permite al alumno evaluar objetivamente la validez de los conocimientos adquiridos y la experiencia obtenida de la práctica y compararlos con resultados de estudios científicos confiables, sistemáticamente elaborados y validados. La Medicina Basada en Competencias (MBC), definidas estas como el uso habitual y juicioso de la comunicación, habilidades, conocimiento, razonamiento clínico, valores y emociones que se observan en el ejercicio profesional cotidiano en beneficio de los pacientes y sus sociedades y el Aprendizaje Basado en Problemas (ABP) que consiste en la presentación de un caso o problema en una dinámica grupal en la discusión, análisis y generación de

preguntas que tendrán que responderse mediante la información bibliográfica, repitiendo la discusión con nuevas aportaciones hasta llegar a la conclusión o resolución del problema o, en su defecto, regresar a la información bibliográfica y a la discusión hasta resolver el problema. Además de los numerosos recursos didácticos y de las tecnologías de la información que es necesario conocer e incorporar a los procesos de formación de estudiantes y residentes.

Para la segunda faceta, la ética, utilizaré las respuestas de esos estudiantes: hemos preguntado a muchas de estas personas, durante varios años y de diferentes formas, cuáles son sus temores, cuáles las virtudes y valores que consideran imprescindibles y los problemas que perciben en el ejercicio profesional en los centros sanitarios. Sus respuestas dan forma a las necesidades que tienen para llegar a ejercer esta profesión con suficiente seguridad en sí mismas, en sus conocimientos, experiencia y actitudes. Desgranar lo que necesitan para ser buenos profesionales y nos interpelan desde una mirada expectante ante el futuro y ante su ya próxima profesionalidad.

Alrededor de sus respuestas se planteará mi aportación a la reflexión en esta Mesa ya que nos muestran que lo que necesitan es tan lógico y prudente que nos tiene que obligar a revertir esta situación en la que nos venimos dando razones para el desánimo, la mediocridad y el abandono. Con estas actitudes estamos poniendo en riesgo nuestra profesionalidad, pero es todavía más grave que podamos estar coartando la de los que nos acompañan y la de los que nos sucederán. La historia muestra que esto ya ha ocurrido y que es un síntoma de decadencia que afectará gravemente a nuestros hijos y nietos, mucho más que a nosotros, si no lo remediamos. ¿Tan desesperanzados estamos? ¿Tan faltos de ánimo y de voluntad? Pascal Bruckner decía, en su recomendable ensayo sobre *“La tentación de la inocencia”*, que nuestro comportamiento victimista no solo es infantil e indolente sino cruel porque además nos empeñamos en usurpar el lugar de las verdaderas víctimas.

BIBLIOGRAFÍA

- <http://www.estilosdeaprendizaje.es/>
- Ledesma JM, Lafuente P e Hinojosa I. *Planificación y acogida del residente de pediatría en su rotación por atención Primaria*. Form Act Pediatr Aten Prim 2012;5(1):56-61.
- Juárez-Muñoz I. *et al. Estilos de aprendizaje en médicos residentes y sus profesores en un hospital de pediatría*. Rev Med Inst Mex Seg Soc. 2013; 51(6):614-9.
- Loría-Castellanos J. *et al. Estilos de aprendizaje de los médicos residentes de un hospital de segundo nivel*. Educación Médica Superior. 2007;21(3).

EL PROFESIONAL ACTUAL ¿SÓLIDO, LÍQUIDO O GASEOSO?

Carmen Martínez González.

Centro de Salud San Blas. Parla (Madrid)

Si preguntamos a un inexperto médico recién acabado o a un joven residente quien es un buen profesional, probablemente diría de forma genérica: es *“quien desempeña bien su trabajo”*. La misma pregunta realizada a un gestor, posiblemente daría lugar a una respuesta tecnoburócrata: buen profesional es *“quien cumple los objetivos de cartera de servicio”*. Sin embargo los pacientes seguramente contestarían, dando por supuesto la pericia técnica, que buen profesional es el *“médico empático, que escucha y es compasivo y amable”*. Pues bien, justamente estas, y no otras, fueron las contestaciones más frecuentes en Twitter, a la pregunta del profesor de gestión sanitaria de Harvard, Ashish JHA.: *“en una palabra, ¿que define al buen médico?”* Porque la profesionalidad es, en esencia, una actitud para desempeñar un rol profesional.

En este sentido, un objetivo de esta presentación es promover la reflexión y la autocrítica sobre como, asfixiados por la crisis y agobiados por múltiples presiones, encontramos razones para el desánimo que ponen en riesgo nuestra profesionalidad alejándonos de esta perspectiva.

El tema es pertinente dentro de una mesa promovida por el Comité de Bioética, porque hablar de profesionalidad es hablar de ética de nuestra profesión, retomando aspectos clásicos y adaptándolos a nuestros días. Es actualizar el debate iniciado en EE.UU en los años 80 que definió la profesionalidad como “conjunto de principios y compromisos adquiridos para mejorar los resultados en salud del paciente, maximizar su autonomía y crear relaciones caracterizadas por la integridad, la práctica ética, la justicia social y el trabajo en equipo, compartiendo unos valores propios: altruismo, disciplina, eficiencia, compromiso, competencia profesional, docencia, honestidad, confidencialidad, empatía, comprensión, compasión etc.”¹. Implica pues, más allá del cumplimiento de los objetivos laborales establecidos (el *“ethos burocrático”* que configuraría al buen técnico), adquirir un *“ethos profesional”*, o carácter propio que promueva otro tipo de excelencia. Porque el buen profesional en medicina, no es el que cumple con las normas y objetivos de su empresa, ni siquiera el que es técnicamente un experto en su materia, sino el que tiene (además y sobre todo) un compromiso con las personas concretas, con los pacientes.

Sin embargo, en nuestra sociedad postmoderna, en la que todo es frágil, incierto y poco duradero, puede que los sólidos valores clásicos que caracterizan la profesionalidad se nos escapen de las manos como agua entre los dedos y, deslumbrados por el brillo de la ciencia y la tecnología, veamos solo enfermedades y no enfermos concretos con vidas concretas. En definitiva y siguiendo la metáfora de la modernidad líquida de Zygmunt Bauman², puede que la profesionalidad esté transformándose de sólida y estable, en líquida e inestable.

Algunos factores ayudan a explicarlo, aunque no justifiquen esta deriva:

- La progresiva **burocratización del trabajo**, que aporta rigidez por un lado y banalización del acto médico por otro, en muchas ocasiones convierte la relación clínica en la aplicación de un aséptico protocolo.
- Una siniestra relación inversa: mientras aumenta el poder de los gestores, disminuye la autoridad de los profesionales sanitarios. Una **autoridad** legítima y necesaria (del latín *augere*: aumentar, hacer crecer) para ejercer nuestra profesión, que es vista como **obsoleta**³ y cuestionada con facilidad por los pacientes y por cualquier persona que, hoy más que nunca, cree tener conocimientos de medicina. Algo que no ocurre con otras disciplinas.
- El paciente, que, convertido en cliente, tiende a ver al médico como un **autómata defensor de las políticas de contención y racionalización** del gasto, con el consiguiente enrarecimiento de la relación clínica.
- La creciente **industria farmacéutica** que tiende sus redes, sin que sepamos (o queramos) hacer autocrítica sobre cómo nos convertimos consciente o inconscientemente, en **comerciales de lujo** cuando difundimos información de sus productos, colaboramos como líderes de opinión en sus actividades de formación etc.
- La necesaria **tecnología** que se interpone metafórica y realmente (empezando por la pantalla del ordenador) entre el médico y el paciente, propiciando el distanciamiento.
- La complejidad creciente del acto médico influenciado por múltiples agente. Complejidad que tiene como consecuencia el aumento de **conflictos de intereses** no solo económicos, sino de lealtad: entre paciente-médico, médico-institución, sociedades científicas-profesionales etc. Sirva de ejemplo la cambiante política de vacunas que vivimos en los últimos tiempos, que nos obliga a diario a una auténtica mediación entre pacientes e instituciones sin sembrar gran desconfianza.
- El tremendo auge de las **superespecialidades hospitalarias**, que nos enfrenta a la fragmentación literal de la atención al paciente, dejándole muchas veces sin una cara visible, un pediatra responsable o interlocutor. No es una rareza, por ejemplo, que un excelente otorrinolaringólogo pediátrico no sepa valorar un soplo funcional, o que un niño discapacitado tenga que recorrer diversas consultas (no siempre justificadas), cuando requiere una revisión.

Así podríamos seguir con un larguísimo párrafo, describiendo el ineludiblemente complejo escenario en el que trabajamos aunque nada de ello justifique totalmente nuestra **propia y peculiar corrupción**: la falta de profesionalidad, **el abandono de los bienes internos o valores propios** de nuestra profesión, la renuncia a esa excelencia.

Siguiendo con la metáfora de la modernidad, el **profesional sólido**, además de ser competente técnicamente,

sería el que busca los bienes internos (los que dan sentido y legitimidad a nuestra profesión), el que construye los valores que cimientan la identidad moral de nuestra profesión. Valores que la sociedad reconoce y espera: honestidad, confidencialidad, empatía, comprensión, compasión, altruismo, veracidad, etc. El **profesional líquido**, postmoderno, sería el tecnoburócrata que cumple las normas legales y los protocolos vigentes; el que conoce la medicina basada en la evidencia y la medicina basada en los presupuestos y estadísticas, pero no habla de valores, no entiende de virtudes, ni quiere saber de medicina basada en la empatía.

Ojalá ningún profesional llegue al estado gaseoso. Aunque indudablemente, mantener la profesionalidad es un gran desafío en este momento en el que el sistema no sabe retener, valorar ni motivar a unos profesionales formados magníficamente e imprescindibles para mantener una sanidad pública de calidad⁴.

BIBLIOGRAFÍA

1. Profesionalidad y professionalism: fundamentos, contenidos, praxis y docencia. F. Borrell, Ronald M. Epstein y Pardell. *Med Clin (Barc)*. 2006;127(9):337-42.
2. Zygmunt Bauman. *Modernidad líquida*. Fondo de cultura económica de España, 2002.
3. Pardiell H. ¿Tiene sentido hablar de profesionalidad hoy? *Educación Médica* 2003; 6(2): 63-80.
4. Martínez González C. El pulso de la crisis: entre la convicción y la responsabilidad. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2013; 15(57): 11-14.

MESA REDONDA - SESIÓN MIR

JUEVES 11 DE JUNIO - 10:45-12:15 H - SALA E

LOS PEDIATRAS ESPAÑOLES APRENDIENDO A TRABAJAR EN REDES

Moderadora: María José Mellado Peña. *Hospital Universitario Infantil La Paz. Madrid*

LOS PEDIATRAS ESPAÑOLES COLABORANDO EN RED PARA LA EXCELENCIA EN EL USO DE MEDICAMENTOS PEDIÁTRICOS

María José Mellado Peña

Hospital Universitario Infantil La Paz. Madrid

Entre 2005 y 2010, emerge en Europa una Red de excelencia: **TEDDY: Task Force for Drugs Development for the Young**, financiada por 6º programa Marco de la Unión Europea (6FP- EU). Esta red participó en el **desarrollo de la nueva normativa de la UE sobre el desarrollo de los medicamentos pediátricos 2005** y en el nuevo diseño de los **planes de Investigación pediátricos de la EMA (PIPs)**, y por los que actualmente se rige la aprobación de los medicamentos para niños en Europa. Su Objetivo por tanto fue **sentar las bases en el uso excelente de fármacos en niños en Europa**, y para ello se organiza el trabajo de la red en 12 paquetes de Trabajo (WP):

- WP 01: Pharmacoepidemiology
- WP02: Facilitation of the advancement of genomics and paediatric pharmacogenetic studies
- WP03: Methodology of clinical studies in paediatrics
- **WP04: Addressing key therapeutic questions in children**
- WP05: Rare diseases
- WP06: Post-marketing studies applied to paediatric medicines
- WP07: Ethics
- WP 08: Paediatric drug database
- WP09: Communication, Information & Learning
- WP10: Management of the network
- WP11: Collaboration with other initiatives and organisations
- WP 12: Gender issues in drug evaluation

Los integrantes de la red se seleccionan para incluirse en los 12 paquetes de trabajo e inicialmente se incluyeron farmacólogos, metodologistas, farmacéuticos, epidemiólogos, estadísticos, expertos en ética etc. Se propone en España un **pediatra clínico** que conozca los déficits y necesidades reales en formulaciones pediátricas, diferencias poblaciones y problemas clínicos de los fármacos

a pie del enfermo. Su función debiera ser, integrarse en la red en cuanto a diseñar qué y cuales son las prioridades en medicamentos para los niños desde la visión del pediatra clínico y así se le incluye en el WP4 para: **Desarrollar las claves en terapéutica pediátrica**. Esto determinó la participación de un pediatra español en el WPO4 de TEDDY, Dra. María José Mellado del HCIII como coordinador de la red, e incluyéndose así España como uno de los 12 *partners* de la red, y cuya financiación desde el 6FP EU fue vehiculizada para España a través de la Fundación del Hospital Carlos III de Madrid.

La inclusión de España en la red TEDDY, en el periodo 2005-2010 contó además del coordinador de la red nacional, con dos pediatras asesores técnico-científicos, e incluyó a otros 80 pediatras nacionales que se incorporaron a la red como *“expertos externos de sus áreas de capacitación específica”* asesorando en elaboración de documentos, de subproyectos de la red y en el desarrollo de PIPs para la EMA; **representando así a la AEP en el proyecto TEDDY y difundiendo en Europa la AEP**. Además se incluyeron en la red nacional expertos farmacólogos, farmacéuticos, metodologistas etc.

Los resultados de la implementación de la red TEDDY 2005-2010 se confirma mediante: publicaciones internacionales y nacionales, congresos y reuniones internacionales y nacionales; el desarrollo de una Web pública: **ww.tedynoe.org** y una Web: **www.teddyoung.org**, con publicación periódica de boletines sobre los avances de fármacos en niños en Europa, ley de desarrollo de medicinas pediátricas, efectos adversos, guía de asociación de profesionales, guía de asociaciones de padres y de pacientes. La red TEDDY promueve además incorporaciones de conocimientos y expertos de redes de medicamentos pediátricas como de otras redes Europeas existentes:

- PENTA (Paediatric European Networks for treatment on AIDS), propiciando participaron de sus miembros como *advisers* del Comité de medicamentos pediátricos de la EMA en la priorización de la investigación de ARV para niños.
- PENTI (Paediatric European Networks for treatment on Infection) priorizando estudios de antibióticos en poblaciones especiales (NEOMERO: estudio de farmacocinética de meropenem en neonatos) o AR-PEC (Uso de antibióticos en niños y resistencia antimicrobiana).

- Redes para desarrollo de fármacos en todas las especialidades pediátricas: Oncología, Neurología, etc...

Uno de los mayores logros de la participación de los pediatras españoles en TEDDY, ha sido la estrecha colaboración que se ha desarrollado desde entonces, con la AEMPS, incluyendo la contribución de sus colaboradores para formar parte del **Grupo Pediátrico Asesor de la AEMPS: PDCO-AEMPS** en 2008; con un aspecto fundamental como la incorporación de la opinión de los pediatras al proceso de diseño y desarrollo de los planes para investigar los nuevos fármacos en niños, que se ha plasmado con la colaboración entre la **AEP, la Sociedad de Farmacia y de Farmacología Clínica y la AEMPS.**

El hito más destacado del compromiso de la **AEP** en el excelente desarrollo de los fármacos para niños ha sido sin duda la innovadora creación dentro de la Sociedad de Pediatría, del **Comité de Medicamentos de la AEP** en 2008, y que se implementó a raíz de su participación en TEDDY.

El CM-AEP está integrado por pediatras hospitalarios y de Atención primaria, farmacólogos y farmacéuticos y uno de los mayores esfuerzos realizados por el CM-AEP, reflejo de su nivel de implicación en el uso adecuado de fármacos para niños, ha sido la creación de un vademecum on line pediátrico: **PEDIAMECUM**, en el cual participan como asesores más de 250 pediatras de todos los ámbitos, y de acceso libre a todos los pediatras españoles y que incluye información útil y a pie del enfermo del más de 600 principios activos de uso diario en los menores y que está en vías de crear su aplicación en Apps. El impacto del CM-AEP como red de medicamentos españoles pediátrica ha sido excelente, implicando a una gran parte de los pediatras (más de 50 Asesores Expertos Externos) que se han incluido tanto para:

- Colaboración como **asesores del CM-AEP con EMA:** informes periódicos en Paediatrics Therapeutic Needs. Difusión de los cuestionarios de la EMA para ensayos clínicos en niños: Children@ema.europa.eu.
- Participar en **encuestas nacionales** sobre el uso de fármacos (Estudios ABESI y II: *Uso empírico de antibióticos en niños en España y coste de antibióticos. Estudio OL PED: Primera encuesta sobre uso de fármacos off label en pediatría.*)
- Elaboración de informes técnicos del CM-AEP, en **colaboración con la AEMPS** y publicados en: www.aeped.es. Modificación dosis de tuberculostáticos en niños. Adecuación de medicamentos en desabastecimientos. Asesoría en informes técnicos de fármacos pediátricos a la AEMPS para la EMA (paracetamol IV y errores de medicación, toxicidad de azitromicina, codeína...etc).
- **Elaboración intra-redes de informes:** consideraciones ante el desabastecimiento temporal de antimicrobianos, alternativas recomendadas el desabastecimiento de la tuberculina en Europa (SEIP, CM-AEP, pTBred). Equivalentes terapéuticos (S. Farmacia y Farmacología), manifiesto en contra de las medicaciones homeopáticas.

- Intervenciones del CM-AEP como expertos en el SNS: informe sobre la ampliación de la edad pediátrica, Acceso de los Medicamentos Huérfanos al SNS, Foro sobre Medicamentos Biológicos.

En 2014 dentro del marco de la UE y del proyecto EnprEMA: *“European Network for Paediatric Research at the European Medicine Agency”*, se plantea de nuevo una acción concertada entre TEDDY y la EMA que prevé su inclusión en los proyectos de investigación europeos en el marco **Horizon 2020.** España participa como miembro y forma parte del Comité Científico de este segundo proyecto Europeo TEDDY con objetivos muy ambiciosos:

1. **Crear infraestructura de investigación pediátrica para el desarrollo de fármacos en niños**, a nivel europeo, incluyendo ensayos clínicos, donde concurren las iniciativas pediátricas financiadas por la UE, y las propuestas que se aprueben en la convocatoria Horizon 2020, como la realizada por TEDDY.
2. **Identificar estructuras Europeas de investigación en el contexto del nuevo forum: ESFRI - European Strategy Forum on Research Infrastructures**, que siendo seleccionadas, se beneficiarían de los fondos de la Comisión Europea. TEDDY ha elaborado un documento orientado a la investigación pediátrica y quiere explotar toda la experiencia de Centros de Excelencia (incluidos en el primer proyecto TEDDY) y de Redes Pediátricas ya existentes como: TEDDY, GRiP (Global Research in Paediatrics), Enpr-EMA, FP7 Proyectos de Consorcios, Universidades etc. Para ello es necesario que los países europeos contribuyan con las iniciativas de sus redes pediátricas nacionales de investigación que a través de líderes y representantes gubernamentales, apoyando estas iniciativas.
3. **Desarrollar encuesta para conseguir un mapa europeo de la “red de experiencia, competencias e infraestructuras en investigación en Pediatría”**, para identificar las competencias generales de cada participante y poder organizar grupos operativos.

La red Europea TEDDY en 2015 ha iniciado la continuación de su proyecto, y de nuevo **España** participa con un coordinador, y con dos asesores científicos y en su expansión incluye la participación de:

- 1) Pediatras españoles que se incluyan **INDIVIDUALMENTE POR SU “EXPERTISE”**, representando a la AEP, a la SEIP, a la SENP, al CM-AEP, al grupo de expertos del PDCO-AEMPS, que participan en la segunda acción concertada de la red TEDDY con la EMA. Esto sin duda favorece la difusión de la **AEP y la AEMPS en Europa.**
- 2) Pediatras españoles sub-especialistas que **SE INCLUYAN A TRAVÉS DE REDES NACIONALES** representando Sociedades Pediátricas de Especialidades de la AEP pero focalizadas ya en Grupos o redes de interés, como: Red nacional pediátrica de TB: PTBred (farmacocinética, formulaciones, E. epidemiológicos). Red nacional VIH: CoRISpe

(E. clínicos, formulaciones, epidemiología...), incluida en la red nacional CORIS de investigación de VIH de adultos...

- 3) Pediatras españoles que **se incluyan a través de redes internacionales**, representando a redes internacionales ya desarrolladas y en las cuales existe nutrida participación de pediatras nacionales. Ej: PENTA: Red Europea pediátrica de VIH. Red Europea pediátrica de tuberculosis: pTBnet, a su vez incluida en Red Europea de TB: TBNET.

Trabajar en redes es un modelo de trabajo en grupo con proyección nacional e internacional, que debe promoverse en las nuevas líneas de investigación, clínicas o básicas, de los jóvenes pediatras. Tanto individualmente, por su área de capacitación, como por la participación en grupos locales que se amplíen para formar redes nacionales mediante solicitud de becas o ayudas y que debieran posteriormente implicarse en redes internacionales; Esto conseguirá gran repercusión en el conocimiento y el desarrollo de infraestructuras y finalmente tendrá un gran impacto en la investigación propia y un enorme beneficio en la población de niños a la que va dirigido nuestro esfuerzo. En la formación de los pediatras debe pues incluirse una metodología de diseño de estudios colaborativos con amplia visión de los beneficios y la difusión del trabajo, que se procure la colaboración en grupos nacionales y que converjan en redes nacionales e internacionales.

Desarrollo natural y participación de los pediatras para acceder a redes de investigación Internacionales

Residente-Pediatra → Área de **capacitación** específica → Grupo **local** de trabajo (suficiencia investigadora, tesis) → BECA (Post Mir, Post doctoral o similares) → Grupo de trabajo de **Área** o Comunidad → BECA (Sociedades de especialidad, AEP, Industria) → **Red nacional** → BECA (AEP, Sociedades Especialidad, Industria, Fis...) → **Instituciones** representativas avaladoras (Fis, Rio Hortega, CIBER, RETICS) → **Redes internacionales** → BECA (UE, Horizon 2020).

BIBLIOGRAFÍA

1. Ceci A, Felisi M, Baiardi P, Bonifazi F, Catapano M, Giaquinto C. **TEDDY Network**: Medicines for children licensed by the European Medicines Agency (EMA): the balance after 10 years. *Eur J Clin Pharmacol* 2006; 12: 183.
2. Sen EF, Sturkenboom CJM. The **TEDDY Network**: Epidemiological Trends in Paediatric Drug Use in Europe. *EJHP Practice* 2007; 13: 22-24.
3. Antonio F. Medina Claros, María José Mellado Peña, Fernando Baquero Artigao y **TEDDY España**: bases para el uso clínico de fármacos en niños. Situación actual de uso de fármacos pediátricos en España. *An Pediatr Contin*. 2008; 6(3):187-190.
4. Neubert A, Wonga ICK, Bonifazi A, Catapano M, Felisi M, Baiardi P et **TEDDY Network**. Defining off-label and unlicensed use of medicines for children: Results of a Delphi survey. *Pharmacological Research* 2008; 58: 316-22.
5. Neubert A, Sturkenboom M, Murray ML, Verhamme K, Nicolosi A, Giaquinto C AND **TEDDY Network**. Databases for pediatric medicine research in Europe – assessment and critical appraisal. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2008; 17: 1155-67.
6. Sturkenboom M, Verhamme K, Nicolosi A, Murray ML, Neubert A, Caudri D, et al. **TEDDY Network**: Drug use in children: cohort study in three European countries. *BMJ* 2008; 337; a2245.
7. Altavilla A. Clinical research with children **TEDDY Network**: the European legal framework and its implementation in French and Italian law. *Journal of Health Law* 2008; 15: 1-17.
8. R. Piñeiro Pérez, C. Calvo Rey, A.F. Medina Claros, J. Bravo Acuña, L. Cabrera García, C.M. Fernández-Llamazares y M.J. Mellado Peña. **CM-AEP: Uso empírico de antibióticos en niños en España. Resultados de una Encuesta Pediátrica Nacional 2012 (Estudio ABES)**: An. Pediatr (Barc). 2013;79: 32-41.
9. R. Piñeiro Pérez, C. Martínez Fernández-Llamazares, C. Calvo Rey, A.P. Piñeiro Pérez, E.A. Criado Vega, J. Bravo Acuña, L. Cabrera García, M.J. Mellado Peña- **CM_AEP: -Pediamécum**: un año de experiencia. An Pediatr.2014;81:257.e1-6 - Vol. 81 Núm.4 DOI: 10.1016/j.anpedi.2014.02.023. [http://zl.elsevier.es/es/revista/anales-pediatria-37/pdf/S1695-4033\(14\)00101-5/S100/](http://zl.elsevier.es/es/revista/anales-pediatria-37/pdf/S1695-4033(14)00101-5/S100/)
10. Piñeiro Pérez, M.B. Ruiz Antorán, C. Avendaño Solá, E. Román Riechmann, L. Cabrera García M.J. Cilleruelo Ortega, M.J. Mellado Peña. **CM-AEP** Conocimiento sobre el uso de fármacos *off-label* en Pediatría. Resultados de una encuesta pediátrica nacional 2012-2013 (estudio OL-PED). An Pediatr.2014;81:16-21 - Vol. 81 Núm.1 DOI: 10.1016/j.anpedi.2013.10.004.

TRABAJANDO EN UNA RED DE INVESTIGACIÓN HOSPITALARIA EN ENFERMEDADES INFECCIOSAS PEDIÁTRICAS. EJEMPLO DE COLABORACIÓN MULTIDISCIPLINAR

Begoña Santiago García
Laboratorio Inmuno Biología Molecular/VIH y Sección Enfermedades Infecciosas Pediátricas. Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Los últimos informes de la OMS estiman que dos tercios de la población mundial se encuentran infectados latentemente por *M. tuberculosis*, y de ellos, un 10% desarrollará la enfermedad a lo largo de su vida. Así, la TB es la segunda causa de muerte por causa infecciosa en el mundo, y se considera que un 5-10% de los casos

tiene lugar en población infantil. La incidencia de esta infección ha disminuido en España y en la UE, y pese a ello, continúa siendo un importante problema de salud pública con más de 40.000 casos en niños en la última década, siendo España el país con más casos pediátricos de Europa Occidental. A pesar de ello, la TB pediátrica ha sido una entidad desatendida por parte de la comunidad científica en comparación con la TB de los adultos. Uno de los mayores problemas de la investigación en TB pediátrica en nuestro país es la dispersión geográfica de pacientes, la cual dificulta la realización de estudios con un número adecuado de casos.

Sin embargo, la TB infantil ha despertado un gran interés en la última década en varios grupos de investigación y grupos de trabajo de las sociedades pediátricas (SEIP, SENP). La colaboración entre estas sociedades se ha visto muy reforzada gracias a varios documentos de consenso sobre el abordaje de la TB infantil. Desde el año 2011, representantes de ambas sociedades trabajan en estrecha colaboración a través de la Red Europea de Estudio de TB infantil, PTBNET (Paediatric Tuberculosis European Trialsgroup). Fruto de dicha colaboración se constituyó en 2013 pTBred (Red Española de Estudio de Tuberculosis Pediátrica), la cual, gracias a la Beca de Investigación de la AEP 2013, se desarrolló y difundió entre los socios de la SEIP, SENP y el resto de sociedades pediátricas. Actualmente la red está constituida por 129 investigadores de 67 instituciones, y en ella participan infectólogos, neumólogos, pediatras generales, reumatólogos, pediatras de urgencias, farmacéuticos y microbiólogos.

El principal objetivo de pTBred es obtener un Registro Nacional de Casos de TB Pediátrica, que permita por primera vez conocer sus características epidemiológicas y clínicas en nuestro país. Para ello, la red trabaja con una Base de Datos utilizando el software "RedCAP", herramienta innovadora e intuitiva especialmente diseñada para estudios biomédicos. Tras un año de actividad, hay más de 200 casos reclutados. Todos los investigadores de la red pueden hacer propuestas para explotar la Base de Datos, poniendo a su alcance la posibilidad de liderar estudios de investigación. Además, la red forma parte activa de PTBNET, existiendo un intercambio de información continuo sobre propuestas internacionales que de esta manera se hacen accesibles a todos los investigadores.

Por último, la red dispone de un foro de discusión de casos online que ha permitido consultar y discutir numerosos casos de diagnóstico o tratamiento controvertidos, así como artículos novedosos, con la participación de los mayores expertos en TB pediátrica en nuestro país.

CÓMO SE TRABAJA EN UNA RED DE INVESTIGACIÓN MULTIDISCIPLINAR DESDE ATENCIÓN PRIMARIA

César García Vera

Centro de Salud José Ramón Muñoz Fernández. Zaragoza

INTRODUCCIÓN

La Ley 33/2011, de 4 de octubre, General de Salud Pública, en el artículo 12 define la vigilancia como "el conjunto de actividades destinadas a recoger, analizar, interpretar y difundir información relacionada con el estado de la salud de la población y los factores que la condicionan, con el objeto de fundamentar las actuaciones de salud pública". Para ello, y sin perjuicio de las competencias que correspondan a otras autoridades, la vigilancia en salud pública requiere contar con unos sistemas de alerta precoz y respuesta rápida para la detección y evaluación de incidentes, riesgos, síndromes, enfermedades y otras situaciones que pueden suponer una amenaza para la salud de la población.

Un sistema de vigilancia es un sistema de recogida, proceso, análisis y presentación de los resultados de la frecuencia y distribución de un proceso patológico específico. Para que tenga éxito, un sistema de vigilancia debe desarrollar definiciones estandarizadas, aceptadas y conocidas por todo el equipo y ser efectivo. Sus características deberían ser:

1. La información debe recogerse de forma sistemática. La vigilancia de los problemas prioritarios debe ser permanente a lo largo del tiempo.
2. La información ha de ser específica y selectiva. Tan solo debe recogerse aquella que sea útil. El exceso de información puede ser tan perjudicial como la carencia de la misma.
3. La información recogida debe estar vinculada a actuaciones de prevención y control, es lo que se conoce como información para la acción.
4. La información recogida debe tener como referencia una población. El objeto es conocer lo que está ocurriendo en la población bajo vigilancia.

La Ley 14/1986, de 25 de abril, General de Sanidad, estableció como uno de los principios generales en su artículo tres que el sistema sanitario se orientase prioritariamente hacia la prevención y la promoción de la salud. La infancia es percibida con frecuencia como un grupo de población con escasas necesidades y problemas de salud, que precisa poca atención y recursos, lo que la hace casi invisible en la planificación de servicios. En general, no se tiene en cuenta que se trata de un período de desarrollo muy vulnerable tanto desde el punto de vista físico como psicosocial, y que responde positivamente a factores protectores; siendo preciso abordar la infancia como una etapa de la vida con necesidades y problemas de salud específicos.

En la actualidad en nuestro país, el Pediatra de Atención Primaria (PAP) es el primer contacto de los niños y adolescentes con el sistema sanitario, siendo además, un especialista altamente resolutivo que soluciona más del 90% de las demandas de salud de esta población, supervisa su crecimiento y desarrollo y participa en todas las actividades de prevención, promoción y educación para la salud dentro de los Equipos de Atención Primaria (AP). La pediatría de AP proporciona una asistencia sanitaria próxima a los niños y sus familias, teniendo en cuenta las características de su entorno, partiendo de una visión global de la medicina en la que el objeto fundamental no es la enfermedad sino la población infantil en todas sus etapas.

Las principales fuentes de información sobre la salud de las poblaciones están constituidas por estadísticas tales como datos de enfermedades de declaración obligatoria, mortalidad, registros hospitalarios (CMBD), <http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/bancoDatos.htm> o registros específicos, como por ejemplo los de cáncer existentes en algunas provincias o CC.AA.

En España además de los datos de mortalidad existen datos extraídos de las redes de vigilancia epidemiológica de las diferentes CC.AA. que, en general, recogen datos de la gripe <http://vgripe.isciii.es/gripe/inicio.do> y enfermedades de declaración obligatoria, y que de forma específica algunas de ellas estudian otras patologías o hábitos de salud. Otras fuentes de información son La Encuesta Nacional de Salud <http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuesta2011.htm> y el Observatorio de la Infancia <http://www.observatoriodelainfancia.msssi.gob.es/> cuyo propósito es el trabajo en red desde una perspectiva de colaboración y coordinación intersectorial de todas las instituciones públicas y privadas, destinadas a la defensa y promoción de los derechos de la infancia.

El Sistema de Información de Atención Primaria (SIAP) <http://www.msssi.gob.es/ConsultaSIAP/inicio.do?metodo=cargarPaginalInicio> recoge datos fundamentalmente cuantitativos (a partir de este informe conocemos que el 90% de población con Tarjeta Sanitaria Individual acude a las consultas de pediatría del sistema público de salud) acerca de frecuentaciones, coberturas vacunales y escasos datos clínicos pediátricos (únicamente registro de altas hospitalarias por asma).

El proyecto BIFAP: <http://www.bifap.org/> (Base de datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria), es un proyecto estratégico de la AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios) en colaboración inicialmente con 9 CC.AA. En la actualidad dispone de información anonimizada de 4.800.207 historias clínicas anonimizadas pertenecientes a 2.692 médicos colaboradores activos (Médicos Generales y Pediatras de atención primaria) de toda España. Es el único proyecto de ámbito español del que a partir de los registros diarios de las consultas podrían extraerse datos de morbilidad (codificación diagnóstica CIAP), pero registra los datos del programa informático OMI AP instalado en cada vez menos CC.AA.

Aunque la gran mayoría de la AP está en la actualidad informatizada, la estructura actual de funcionamiento de las diferentes CC.AA. hace casi imposible compartir los datos registrados.

A nivel internacional, desde el punto de vista pediátrico, cabe destacar la existencia de La Red Internacional de Unidades de Vigilancia pediátricos (INoPSU) <http://www.inopsu.com/>, organización colaborativa, fundada en 1998, que reúne a 12 países diferentes con el objetivo de llevar a cabo la vigilancia de las patologías poco frecuentes (incidencia < 1000 casos) pero de importantes consecuencias.

REDES CENTINELAS

Las redes centinelas van tomando cada vez más protagonismo en Europa y otros muchos países (Estados Unidos, Australia, Nueva Zelanda,...). En Europa las primeras datan de mediados del siglo XX y surgen en Gran Bretaña y son muy sólidas también en Bélgica y Holanda. Los sistemas centinela se centran en la notificación de casos de determinados procesos (de interés para la Salud Pública) por parte de grupos de sanitarios voluntarios. La periodicidad y la forma de notificación varían, pero en general suele ser semanal, de manera que se recoge información continua ya sea regional o nacional. Las redes centinelas permiten obtener información con las siguientes ventajas:

- Los datos proceden directamente de los profesionales de AP, que son los que mantienen el contacto más cercano con el paciente.
- Con un diseño adecuado de la red, la información será representativa de la población a la que se refiere.
- En relación con otros sistemas, tales como estudios epidemiológicos ad hoc o encuestas, es de menor coste sobre todo cuando se requieren datos de forma continua; ya que la recogida de datos está integrada en el quehacer diario del profesional, sin que éste tenga que desviarse sustancialmente de sus actividades.
- Esta circunstancia también permite que sin tener que modificar la infraestructura, puesto que se trata del sistema de AP, sí pueden modificarse los objetivos de la vigilancia y las enfermedades y procesos que se quieren vigilar, dotando a las redes centinela de gran flexibilidad.
- Además, la información obtenida suele ser de alta calidad, por su procedencia y por el grado de compromiso de los notificadores.

Importa, que los procesos sujetos a vigilancia se adapten a determinadas características para poder sacar el máximo partido a la red. Además, debe de tratarse de procesos cuya recogida de información no sea complicada en exceso porque, por pequeña que sea, la aportación del centinela siempre supone una sobrecarga a su labor asistencial en la consulta. Previamente hay que evaluar

si una red de este tipo es el medio adecuado para estudiar esa enfermedad concreta, o si la información ya está siendo obtenida por otros sistemas de información (evitar duplicidad de recursos).

Red Centinela en pediatría de AP

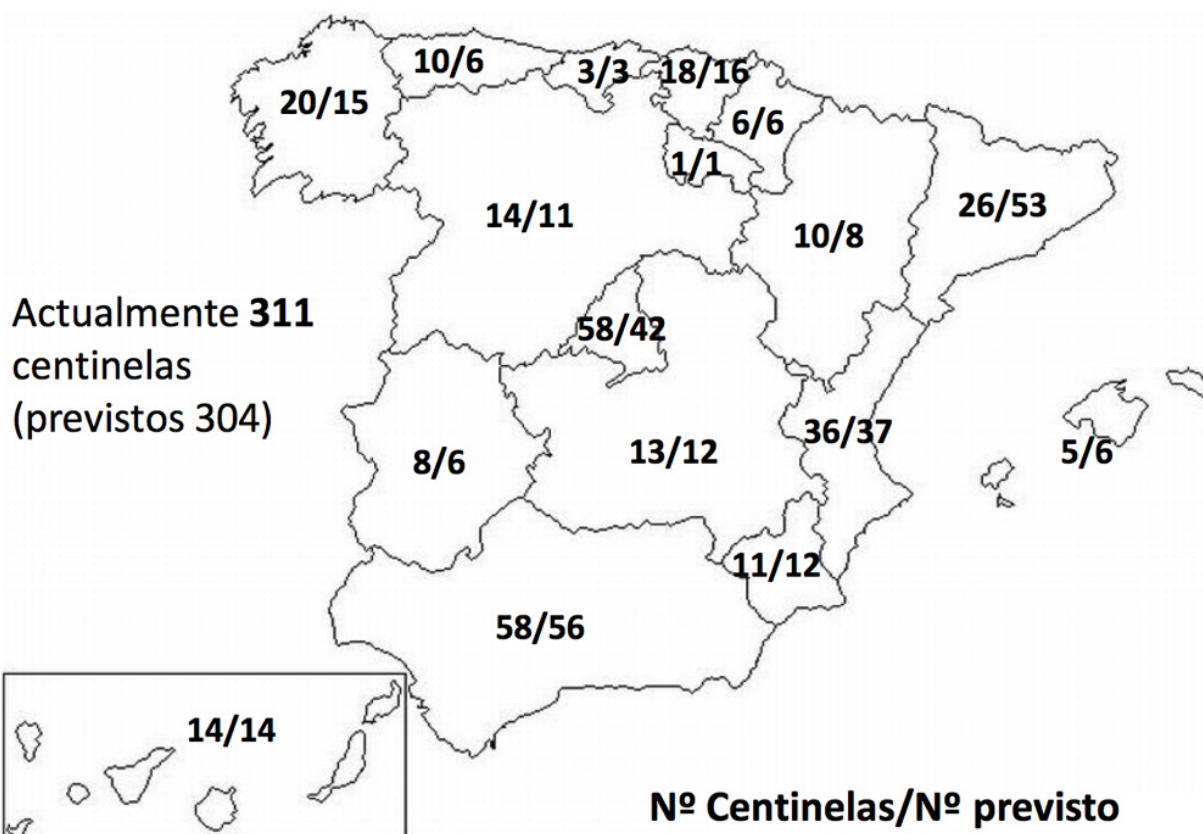
Recientemente (septiembre de 2013), e impulsada por la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria, se ha puesto en marcha una Red de vigilancia pediátrica en atención primaria (PAP.en.RED). Ya ha llevado a cabo tres proyectos. La red cuenta con 311 pediatras centinelas que trabajan en el sector público en plazas de pediatría de atención primaria, distribuidos de forma proporcional por todas las Comunidades Autónomas. Cumplido el objetivo, alcanzaría representatividad, y permitiría obtener datos a partir de un 3,86% de la población menor de 14 años (273.600 niños/as). Está en preparación su página web, y es posible inscribirse como centinela en el siguiente enlace: <http://tinyurl.com/centinela-papenred>.

Su principal objetivo es la vigilancia e investigación epidemiológica en los siguientes aspectos:

- Enfermedades transmisibles y no transmisibles susceptibles de vigilancia.
- Determinantes de los problemas de salud y enfermedad.
- Factores de riesgo presuntamente condicionantes del binomio salud/enfermedad.

Al final, se pretende constituir una herramienta más entre estos sistemas, pero orientada de forma exclusiva a la población pediátrica atendida en los centros de atención primaria del Sistema Nacional de Salud. Un nuevo sistema más de recogida de información y evaluación para, en último término, permitir seguir mejorando tanto la salud de la población infantil como el modelo de atención sanitaria.

En la actualidad (abril, 2015) la red centinela se distribuye de la siguiente manera por Comunidades Autónomas (CC.AA.):



Actualmente **311** centinelas (previstos 304)

El equipo coordinador está integrado por 5 miembros y existe un coordinador autonómico en cada una de las 17 comunidades. La única CC.AA. infra representada es Cataluña, donde la red tiene la mitad de centinelas de los previstos.

La red proyecta contar con una página web propia donde los centinelas colaboradores puedan incluir los datos que les sean requeridos, así como obtener los datos de estudios previos si así lo precisasen. Hasta entonces, se está trabajando utilizando la plataforma Google Drive para la

recogida de encuestas. La mayoría de centinelas acceden a ella desde sus consultas y pueden introducir los datos directamente a través de formularios en dicha plataforma del tipo que puede verse en la siguiente **figura**:

“LLEGADA DE LOS RECIÉN NACIDOS A PEDIATRÍA DE ATENCIÓN PRIMARIA TRAS EL ALTA DE LA MATERNIDAD ¿EN QUE SITUACIÓN NOS ENCONTRAMOS?”

Se ruega realizar esta encuesta a **TODOS** los Recién Nacidos nuevos que lleguen a tu consulta desde la Maternidad.

Si el primer contacto fue con la ENFERMERA de PEDIATRÍA (en las CC AA donde es habitual), es ese primer contacto al que se registrará.

Criterios de EXCLUSIÓN:

- Prematuros de menos de 36 semanas
- Bajo peso al nacimiento menor de 2.200 gramos
- Ingreso en Maternidad o Neonatología durante más de 5 días
- Malformaciones o patología grave
- Negativa de la familia a participar.
- Tener más de un mes de edad.

*Obligatorio

CODIGO ENCUESTADOR *

Si perteneces a la red PAP-en-RED pon tu código. Si eres pediatra en Andalucía, y no perteneces a esta RED, escribe solo ANDALUCÍA. Si es enfermera de un equipo de Pediatría, que use el mismo código que el pediatra centinela.

DATOS DEL CENTRO DE SALUD DEL PEDIATRA ENCUESTADOR

Localidad *

Provincia *

DATOS DEL BEBÉ

Fecha de nacimiento *

Semanas de gestación *

El volcado de datos se hace a través de la misma plataforma a hojas de Excel y a partir de allí son procesados. Desde la recogida a la publicación de los datos las encuestas quedan absolutamente anonimizadas en estricto cumplimiento de la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal.

La red desde su constitución tiene la aprobación del Comité de Ética e Investigación Clínica de Aragón (Informe Dictamen Favorable Proyecto Investigación Biomédica C.P.-C.I. P113/00154, de 20 de Noviembre de 2013). Determinadas CC.AA. recomiendan que se firme consentimiento informado en cada caso, aunque el proyecto en sí está aprobado por el comité mencionado sin la necesidad de este requisito (como sucede en la mayoría de redes de investigación epidemiológica, siempre y cuando se asegure la anonimización de datos).

Los tres proyectos llevados a cabo han sido los siguientes:

1. **Accidentes en la población infantil española.** En colaboración con la Fundación Mapfre. (Ya cerrado y publicado tanto en texto como on-line, https://www.aepap.org/sites/default/files/grupo_0.pdf, sirvió para poner en marcha la red y en el colaboraron 204 centinelas). Se recogieron encuestas durante el último trimestre de 2013 y en mayo-junio de 2014 ya se dispuso de la publicación definitiva.

2. **Estudio sobre la primera visita de los recién nacidos en atención primaria y sus implicaciones para la salud infantil y la lactancia materna.** La recogida de datos se efectuó durante el último trimestre de 2014. En la actualidad se encuentra en fase de análisis de los datos obtenidos (sobre aproximadamente 2000 encuestas recogidas). Este proyecto ha sido premiado con un accésit de Investigación en Lactancia Materna por parte de la Iniciativa Hospital Amigo de los Niños (IHAN) en 2015.

3. **Gastroenteritis bacterianas en la población pediátrica. Etiología/epidemiología.** Durante un año natural (1 de abril de 2014 a 31 de marzo de 2015), los pediatras centinelas han colaborado enviando encuestas de pacientes con gastroenteritis en los que se ha aislado alguna bacteria en los coprocultivos. Acaba de cerrarse el periodo de recogida de datos, y son algo más de 700 las encuestas recogidas. Iniciamos ahora la fase de análisis de datos.

En la actualidad están en elaboración dos nuevos proyectos (unos sobre actividades preventivas en la consulta y otro sobre infecciones varicela-zoster en edades tempranas), que se concretarán durante este segundo trimestre de 2015.

BIBLIOGRAFÍA

- The European Centre for Disease Prevention and Control, Surveillance of communicable diseases in the European Union – A long-term strategy: 2008–2013. 2008. [Disponible en: http://ecdc.europa.eu/en/aboutus/Key%20Documents/08-13_KD_Surveillance_of_CD.pdf]
- Centre for Diseases Control and Prevention. Updated guidelines for evaluation public health surveillance systems; recommendations from the CDC guidelines working group. MMWR 2001; 50(No. RR-13):1-35
- Vega AT, Zurriaga O, Galmés A, Lozano JE, Paisán L, Gil M, *et al.* Guía de principios y métodos de las Redes Centinelas Sanitarias en España. Gac Sanit. 2006;20(Supl 3):52-60.
- Zurynski Y, Grenier D, Lynne R. International Network of Paediatric Surveillance Units: 15 Years of International Research into Rare Childhood Diseases. INoPSU 2013. [Disponible en: <http://www.inopsu.com/LiteratureRetrieve.aspx?ID=853>]
- García Vera C. Vigilancia y evaluación epidemiológica. Las redes centinela. Form Act Pediatr Aten Prim. 2014;7(1):1-3.

MESA REDONDA - SESIÓN MIR

VIERNES 12 DE JUNIO - 16:30-18:00 H - SALA AUDITORIO

LOS RECURSOS DE LA AEP AL SERVICIO DE LA FORMACIÓN Y LA INVESTIGACIÓN PARA RESIDENTES DE PEDIATRÍA

Moderador: Antonio Hedrera Fernández. *Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid*

USO ACTUAL DE LOS RECURSOS FORMATIVOS DE LA AEP

Antonio Hedrera Fernández

Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid

Ante la necesidad de actualización de conocimientos que requiere el desempeño de la Pediatría, son muchos los recursos que la Asociación Española de Pediatría pone al servicio de sus socios para garantizar una formación continuada de calidad.

Entre estos recursos cabe destacar **Continuum**: el portal de formación a distancia de la AEP, en el que, a través de diversas modalidades formativas (tanto grupales como individuales), los pediatras y residentes de Pediatría pueden actualizar sus conocimientos y facilitar la integración de los últimos avances científicos en la práctica clínica, a fin de que redunden en una mejor atención a la población infantoyjuvenil. Entre sus objetivos específicos están:

- Impartir una enseñanza innovadora, mediante planteamientos prácticos, adaptando los contenidos a las metodologías docentes que hayan demostrado ser más eficaces.
- Implicar a las distintas subespecialidades pediátricas, Grupos de Trabajo y Comités de la AEP en la selección de las áreas de conocimiento y competencias específicas que deben ser abordadas.
- Recoger las necesidades de formación específica de los profesionales, así como los intereses estratégicos y/o institucionales, para planificar las actividades de formación.
- Fomentar la mejora de la actividad asistencial, docente, científica e investigadora, monitorizar los resultados formativos y recogerlos en un portfolio personal, que sirva de aval para revalidar la capacitación en Pediatría.
- Favorecer la obtención de créditos de formación continuada por actividad, que puedan ser aportados para la carrera profesional.

Otra de las herramientas formativas que ofrece la AEP son los **Protocolos Diagnósticos y Terapéuticos en Pediatría**, editados por cada una de las sociedades científicas de las subespecialidades pediátricas, de acceso libre en

la web de la AEP, suponiendo un conjunto básico de documentos de referencia para la práctica pediátrica.

La Asociación Española de Pediatría tiene como uno de sus objetivos principales la difusión de información científica rigurosa y actualizada sobre las distintas áreas de la Pediatría. **Anales de Pediatría** es el órgano de expresión científica de la Asociación y constituye el vehículo a través del cual se comunican los asociados. Publica trabajos originales sobre investigación clínica en pediatría procedentes de España y países latinoamericanos, así como artículos de revisión elaborados por los mejores profesionales de cada especialidad, las comunicaciones del congreso anual y los libros de actas de la Asociación, y guías de actuación elaboradas por las diferentes Sociedades/Secciones Especializadas integradas en la Asociación Española de Pediatría. La revista, referente de la pediatría de habla española, está indexada en las más importantes bases de datos internacionales: Index Medicus/Medline, EMBASE/Excerpta Medica e Índice Médico Español.

Otra revista editada por la AEP es **Evidencias en Pediatría**. Sus contenidos se elaboran aplicando los postulados de la Medicina Basada en la Evidencia a la especialidad de Pediatría. De periodicidad trimestral, se realiza una revisión de 80 revistas pediátricas y generalistas que publican artículos de contenido pediátrico. Mediante un sistema de puntuación se escogen aquellos artículos que, por su calidad metodológica y/o su importancia clínica, pueden resultar de interés para la práctica clínica del pediatra asistencial, independiente del ámbito en el que trabaje (atención primaria u hospitalaria). La selección y valoración de artículos se efectúa siguiendo un procedimiento altamente estructurado y el resultado final son los llamados "Artículos Valorados Críticamente" o AVCs. "Evidencias en Pediatría" es por ello, fundamentalmente, una revista de lectura crítica de artículos, siguiendo el estilo y las características de otras revistas pioneras en este ámbito como "Evidence-Based Medicine" o "ACP Journal Club".

Además de sus propias publicaciones, la AEP permite a sus socios acceder de forma gratuita a varias revistas especializadas en Pediatría de relevancia internacional tales como Journal of Paediatrics and Child Health, Archives of Disease in Childhood, ADC Fetal & Neonatal Edition, ADC Education & Practice, a través de su **Biblioteca Virtual**.

En esta ponencia analizaremos el grado de utilización de todos estos recursos formativos por parte de los socios de la Asociación Española de Pediatría.

DOS RECURSOS DE FORMACIÓN E INFORMACIÓN ON LINE DE LA AEP: UNA REVISTA, EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA, Y UNA PLATAFORMA, CONTINUUM

Javier González de Dios, en nombre de todos los miembros del Comité de Pediatría Basada en la Evidencia y del Comité de Continuum

Departamento de Pediatría. Hospital General Universitario de Pediatría. Universidad Miguel Hernández. Alicante

FORMACIÓN E INFORMACIÓN EN PEDIATRÍA: UN PARADIGMA CAMBIANTE

Aprender y cambiar son dos elementos nucleares de la formación continuada, y son parte del objetivo de aprendizaje que deben realizar los pediatras para mantener su competencia profesional y prestar una óptima atención a la población infanto-juvenil.

Los profesionales demandan herramientas de perfeccionamiento profesional, reciclaje, y educación permanente. Y una formación e información que tiene que estar bien instaurada en las cinco revoluciones conocidas en formación y en publicaciones biomédicas:

- 1) La revolución de conocimiento (The Knowledge Revolution).
- 2) La revolución de la red (The Web Revolution).
- 3) La revolución del acceso abierto (The Open Access Revolution).
- 4) La revolución de las bibliotecas (The Librarian Revolution).
- 5) La revolución de la medicina basada en pruebas (The Evidencia Based Medicine Revolution).

Y una formación de la Asociación Española de Pediatría (AEP) a través de sus publicaciones en la que cabe responder a cinco preguntas clave:

- 1) ¿Publicación en papel o electrónica?
- 2) ¿Publicación en inglés o en español?
- 3) ¿Publicación primaria o secundaria?
- 4) ¿Publicación tradicional u Open Access?
- 5) ¿Publicación 1.0 o 2.0?

La edición en formación e información es un paradigma cambiante. La AEP. en dos de herramientas líderes en esta tarea (una en formato de revista, Evidencias y Pediatría, y otra en formato de plataforma, Continuum), responde con hechos a esas cinco preguntas: preferencia por formato electrónico y en español, de publicaciones secundarias y 2.0, con tendencia al Open Access.

La AEP aprovecha una convergencia de actitudes: la ética Hacker (una nueva ética surgida y aplicada a las comunidades y cuyos principios se resumen en: acceso libre a la información y que la informática puede mejorar la calidad de vida de las personas) y el espíritu de la era de la información + la ética científica + las posibilidades de la Web 2.0.

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA, REVISTA SECUNDARIA 2.0 DE LA AEP

Evidencias en Pediatría (EvP) es una revista secundaria en español cuyo contenido se elaboran según la metodología de la Medicina basada en pruebas (MBE) desde septiembre de 2005. Publicación oficial de la AEP desde 2010 (junto con la publicación primaria, Anales de Pediatría). Es una revista 100% electrónica y 2.0, sin publicidad, con contenidos de acceso libre y licencia CC 3.0.

Los contenidos elaborados por el Grupo de Trabajo de Pediatría Basada en la Evidencia (GT-PBE), pediatras de España y Latinoamérica. El producto final principal de la revista es el Artículo valorado críticamente (aunque también se publican otros tipos de artículos: Editorial, Comentario asociado, Evidencia Praxis, Fundamentos en MBE y Traducciones).

En EvP se revisan trimestralmente los mejores artículos de las mejores revistas biomédicas (alrededor de 100 revistas, pediátricas y generales) y se someten a una evaluación crítica (en base a su validez o rigor científico, importancia clínica y aplicabilidad en la práctica asistencial) y todo ello con una orientación eminentemente práctica: contribuir a la actualización constante de los conocimientos, independientemente del ámbito en que se desarrolle la labor (atención primaria u hospitalaria).

¿En quién nos inspiramos en su momento? EvP sigue la tradición y la metodología de otras revistas pioneras de este tipo (como Evidence-Based Medicine o ACP Journal Club), con la peculiaridad de ser la primera revista secundaria pediátrica y en español. Además realizamos benchmarking con las mejores revistas y portales: la presencia en Twitter, Facebook, y otras redes sociales de Lancet; la Sección de respuestas rápidas de BMJ; el blog asociado a la revista de Pediatrics; la sección EvP para padres de EnFamilia; etc.

La revista EvP debe su éxito (hasta convertirse en uno de los recursos más leídos en Pediatría en español) a su difusión a través de su página de Facebook (actualmente con 22.400 seguidores), de Twitter (con 12.400 seguidores), del blog Pediatría basada en pruebas (con 3.700 seguidores) y de las numerosas listas de distribución.

Desde Google Analytics se puede registrar la siguiente actividad en los últimos 5 años (2010-2014); más de 750.000 usuarios, con más de 1 millón de sesiones abiertas y más de 2 millones de páginas vistas. El 60% de las visitas es de fuera de España, principalmente de países de Latinoamérica.

CONTINUUM, EL PORTAL DE FORMACIÓN VIRTUAL DE LA AEP

La formación virtual en línea (*on-line*) es una modalidad de enseñanza a distancia que usa Internet como canal de comunicación principal y utiliza múltiples recursos de las nuevas TIC. Se utilizan muchos sinónimos para expresar este medio de formación, con ciertos matices, como el de *e-learning* o *web-based learning*.

Esta modalidad de formación complementa la formación tradicional y permite pasar de la información y formación estática (Web 1.0) a la información y formación dinámica, en la que se genera, comparte y modifica ésta por parte de los usuarios (Web 2.0 o Web social). Hoy día no es posible concebir la formación continuada sin el recurso de Internet.

Bajo estas premisas nace Continuum, el portal de formación virtual de la AEP desde septiembre de 2013. Es un ejemplo de E-learning y Web-learning cuyos contenidos son elaborados por las 23 Sociedades científicas y los 14 Comités de Trabajo de la AEP.

En ella el usuario puede acceder a diversas modalidades formativas (algunas individuales y otras tutorizadas) y otros recursos de interés. Sus contenidos, distribuidos en 39 áreas temáticas (ej. alergia, bioética, cardiología, cirugía, cuidados intensivos, dermatología, etc.), desarrollarán el Curriculum Global de Educación Pediátrica, una iniciativa impulsada por el *Global Pediatric Education Consortium* (GPEC) y a la que la AEP se ha sumado. España será el primer país de la Unión Europea en donde se ponga en marcha, así como el punto de partida para compartir el documento elaborado por el GPEC con los distintos países de Latinoamérica. Esta matriz de competencias (con más de 8.000 competencias registradas) es la hoja de ruta de Continuum y su principal valor añadido como portal de formación en línea.

Además, prácticamente todas las actividades dispondrán de la correspondiente acreditación por parte de la Comisión de Formación Continuada de las Profesiones Sanitarias de la Comunidad de Madrid, con validez en toda España.

En relación a las actividades de formación individual, Continuum dispone de cuatro secciones:

- Imagen de la semana: es una sección en la que cada semana se publican imágenes relacionadas con enfermedades comunes de presentación poco frecuente, con objeto de ampliar la experiencia visual de los pediatras.
- Casos clínicos interactivos: de aparición bisemanal, su objetivo es promover el razonamiento clínico, incidiendo especialmente en el diagnóstico diferencial y la selección e interpretación de distintas pruebas complementarias, a partir de casos clínicos reales, tanto de atención primaria como de atención hospitalaria.
- Novedades bibliográficas: de aparición bisemanal, su objetivo es revisar las publicaciones más recientes (alrededor de 100 revistas biomédicas) con el objetivo de reseñar aquellos trabajos más innovadores o que puedan tener un interés especial, por el impacto clínico de sus resultados o por su contribución a la formación continuada de los médicos especialistas en Pediatría.
- Artículo destacado: de aparición bisemanal, enlazará con artículos publicados en las principales revistas pediátricas españolas (Acta Pediátrica Española,

Anales de Pediatría, Cirugía Pediátrica, Evidencias en Pediatría, FAPap, Revista Española de Pediatría, Revista de Pediatría de Atención Primaria), que han dado su autorización para ello.

Las actividades tutorizadas serán los Cursos on-line que, de forma periódica ofertarán de forma preferente las distintas Sociedades y Comités de la AEP. Se plantearán cursos de diferente duración y créditos y que cubrirán las distintas áreas temáticas de la Pediatría, clínicas y no clínicas, contenidas en el Curriculum Global de Educación Pediátrica.

Otras herramientas de interés que Continuum pone a disposición de todos los usuarios son:

- Biblioteca: con la recopilación de documentos esenciales (guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas, documentos de consenso, protocolos, artículos valorados críticamente) publicados en los últimos 5 años.
- Herramientas para la consulta: con múltiples recursos, tales como algoritmos diagnósticos y terapéuticos, calculadoras, consejos para padres y pacientes, Tablas y valores de referencia, técnicas y procedimientos, vademécum, entre otras herramientas.
- Portfolio personal, llamado "Mi Continuum", en donde los alumnos pueden recopilar las actividades realizadas y valorar sus necesidades de formación por áreas temáticas, según la matriz de competencias del GPEC.
- Agenda: para el anuncio de actividades de formación avaladas por la AEP y novedades de la plataforma.
- Twitter: como recurso útil de comunicación en el entorno 2.0.

Las señas de identidad de Continuum y, por tanto, sus fortalezas son las siguientes:

- Continuum es propiedad de la AEP, líder en formación pediátrica.
- La formación será impartida por expertos en cada competencia, en su mayoría miembros de los Comités y los Grupos de Trabajo de la AEP, así como de las distintas Sociedades de especialidad.
- Los temas a desarrollar son los contenidos en el Curriculum Global de Educación Pediátrica (GPEC). También se abordarán las últimas novedades científicas para facilitar su integración en la práctica clínica.
- La metodología docente empleada promueve la interacción del alumno para la adquisición de habilidades concretas, y la tutorización de las actividades grupales.
- Los socios dispondrán de una sección, el portfolio, en donde podrán valorar sus necesidades de formación, además de recopilar las actividades realizadas en Continuum, con los créditos de formación obtenidos.
- Los contenidos estarán disponibles en cualquier momento y lugar. La plataforma ha sido diseñada

para que su funcionalidad sea máxima en los dispositivos móviles.

- Es una plataforma de todos y para todos los socios, con la que la AEP pretende, de forma pionera en España, que éstos mantengan su competencia profesional y sigan prestando una óptima atención a la población infanto-juvenil.

Continuum es un ejemplo de éxito 2.0, tal como lo confirma en el año 2014 el haber recibido el Premio a Mejor Idea Sanitaria (por la revista Actualidad Económica) y ser Finalista de los Premios MEDES a Mejor Proyecto Docente Postgrado (por la Cátedra de Educación Médica UCM-Fundación Lilly).

Desde Google Analytics se puede registrar la siguiente actividad en los últimos 18 meses (septiembre 2013-marzo 2014); más de 140.000 usuarios, con más de 330.000 sesiones abiertas y más de 4,2 millones de páginas vistas. El 25% de las visitas es de fuera de España, principalmente de países de Latinoamérica.

INICIACIÓN A LA INVESTIGACIÓN. RECURSOS, AYUDAS Y PUBLICACIÓN DE LOS RESULTADOS EN EL ÁMBITO PEDIÁTRICO

Domingo González-Lamuño Leguina
Hospital Marqués de Valdecilla, Universidad de Cantabria. Santander

MESA REDONDA

SÁBADO 13 DE JUNIO - 14:00-15:30 H - SALA E

NUEVAS INICIATIVAS DE SEGUIMIENTO EN LOS SUPERVIVIENTES DE CÁNCER INFANTIL

Moderadora: Itziar Astigarraga Aguirre. *Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Cruces. Bilbao*

PAPEL DEL MÉDICO DE ATENCIÓN PRIMARIA Y CONTROVERSIAS EN EL SEGUIMIENTO

Itziar Astigarraga Aguirre
Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Cruces. Bilbao

INTRODUCCIÓN

En España se diagnostican entre 900 y 950 cánceres en niños menores de 15 años y alrededor de 450-500 casos en adolescentes de 15 a 18 años. El Registro Nacional de Tumores Infantiles (RNTI) que es el referente para conocer los datos epidemiológicos en España, colabora con otros registros internacionales y participa en diversas iniciativas europeas, algunas de ellas relacionadas con los resultados de supervivencia¹. La incidencia se mantiene estable y los patrones en España son similares a los europeos y de Norte América.

El cáncer representa la primera causa de muerte por enfermedad en niños y adolescentes en España y en muchos países del mundo. Gracias al descenso progresivo de la mortalidad infantil por infecciones o desnutrición, la lucha contra el cáncer se ha convertido en una prioridad de salud pública mundial y se han desarrollado planes específicos incluso en países con recursos económicos limitados. La distribución de los tipos de tumores es muy diferente en niños y adultos, siendo las leucemias las neoplasias más frecuentes en los niños seguidas por los tumores cerebrales, linfomas y neuroblastomas, entre otros¹.

En el momento actual, la mayoría de los niños y adolescentes diagnosticados de cáncer en nuestro medio van a superarlo y se convertirán en supervivientes a largo plazo. En el último informe del RNTI, sobre casi 15.000 niños registrados con cáncer, destaca que alrededor del 75-80% viven al cabo de 3 o 5 años. Si comparamos las gráficas de supervivencia destaca una mejora progresiva a partir de la década de los 80s y 90s, aunque a partir del año 2000 se observa una cierta estabilidad. Parece como si hubiéramos tocado techo con las opciones clásicas de quimioterapia y radioterapia que se han utilizado hasta ahora, y hace falta descubrir e introducir nuevas terapias en la lucha contra el cáncer infantil². Además, los resultados varían mucho de unas neoplasias a otras, con algunas tasas que alcanzan casi el 100% y otros tumores

todavía incurables como el glioma difuso de la protuberancia. Si analizamos, el tipo más frecuente de cáncer en los niños, las leucemias vemos que los resultados se sitúan alrededor del 75-80% sobre casi 4.000 niños y si se incluyen las leucemias linfoblásticas agudas, que suponen alrededor de un tercio de los cánceres en los niños, los resultados son incluso mejores, 80-85%. La situación en los tumores cerebrales es un poco peor y alrededor de 2 tercios van a vivir los 3 y 5 años.

Si comparamos los resultados de España con el resto de países europeos, en un estudio colaborativo entre los registros europeos, España obtiene buenos resultados. Las tasas de supervivencia en el Sur de Europa son totalmente equiparables a los del Norte, a Europa central e Islas Británicas. En la última cohorte, se alcanza el 82% de supervivencia, similar al 81% del Norte de Europa o central. Es importante conocer estos resultados comparativos, para comprobar que la supervivencia de los niños españoles es igual que la de los suecos, alemanes, franceses etc.¹

SEGUIMIENTO DE LOS NIÑOS Y ADOLESCENTES CON CÁNCER

El seguimiento de los niños con cáncer dependerá de las peculiaridades del niño, tipo de tumor y tratamiento recibido. Siempre debe plantearse de forma individualizada y no pueden establecerse recomendaciones globales. Algunos tumores malignos, como neuroblastomas, tienen un comportamiento muy favorable en algunos lactantes menores de 18 meses con capacidad de regresión espontánea y no precisan ninguna terapia, sólo observación. El seguimiento se centrará en la vigilancia del tumor que tiene una tasa de curación cercana al 100%, y no será necesario añadir el control de los efectos de las terapias antitumorales.

Pocos tumores en los niños se curan sólo con cirugía, pero esto ocurre en algunos tumores localizados como neuroblastomas en algunos lactantes, o linfomas de tipos histológicos muy favorables como el Hodgkin de predominio linfocítico o algunos tumores cerebrales que se pueden extirpar de forma completa. Este grupo de supervivientes que han precisado únicamente cirugía tumoral, tendrán muchos menos efectos tardíos, que los tratados con ciclos de quimioterapia o con radioterapia o trasplante de progenitores hematopoyéticos.

La mayoría de los niños y adolescentes con cáncer van a precisar quimioterapia y muchos de los citostáticos utilizados pueden originar diferentes tipos de efectos secundarios a corto y largo plazo. Se conoce bien la toxicidad de algunos fármacos, pero todavía desconocemos cuáles serán las complicaciones a largo plazo de nuevas terapias como anticuerpos monoclonales, fármacos antiangiogénicos u otras formas de dar la QT a dosis bajas pero diarias durante largos períodos de tiempo, en la pauta que llamamos metronómica². Muchos de estos nuevos ensayos clínicos se desarrollan como estudios internacionales promovidos por organizaciones como SIOP o ITCC que es la plataforma para desarrollar terapias innovadoras para los niños con cáncer. La mejora en los resultados del cáncer infantil ha sido posible gracias a esta participación en ensayos colaborativos internacionales en los que se han conseguido suficiente número de pacientes para poder sacar conclusiones, tanto de la efectividad de los tratamientos como de los efectos secundarios asociados.

Pero en el cáncer infantil, como ya dijo el Prof. D'Angio, uno de los principales impulsores de la oncología pediátrica, curar no es suficiente. Debemos dar un paso más y el objetivo actual es Curar con Calidad de vida. En una editorial reciente publicada en Lancet Oncology, se insiste en un mensaje clave en la lucha contra el cáncer infantil: "No se puede parar en la curación, Hay que monitorizar a los supervivientes del cáncer infantil". Es muy importante preocuparnos de los supervivientes y conocer los problemas tardíos que pueden presentar las personas que han tenido cáncer en una etapa temprana de su vida, cuando todavía no se ha completado totalmente el desarrollo. Muchos efectos secundarios son diferentes en niños y adultos.

En una revisión reciente publicada en la revista Cancer se revisa la evolución de las iniciativas centradas en el estudio de los supervivientes en Estados Unidos y en Europa³. Realmente el interés por los supervivientes es bastante reciente. Empezó en 1985 con la publicación en NEJM de la experiencia de un médico que tuvo un cáncer infantil y que publicó un artículo titulado "Las estaciones de la supervivencia" y un año más tarde se formó la primera coalición nacional para los supervivientes del cáncer (1986). En EE.UU. siguieron desarrollándose algunas iniciativas interesantes, como el primer estudio de supervivientes que comenzó en 1994. Los movimientos en Europa han sido más tardíos y el primer proyecto colaborativo europeo centrado en supervivientes comenzó en 2011, dentro del grupo de trabajo, PANCARE SUR Follow up que está financiado por la Unión Europea.

Tenemos numerosas guías y recomendaciones de seguimiento, algunas se recogen en los propios protocolos que utilizamos para el diagnóstico y tratamiento y establecen los estudios que deben realizarse para detectar posibles recaídas o efectos secundarios. También, dentro de la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas (SEHOP) hay un grupo de trabajo dedicado a las recomendaciones para los supervivientes y editaron un buen libro de revisión de este tema. Otros grupos internacionales como Children Oncology Group (COG) de

EE.UU. tienen múltiples guías de referencia accesibles en esta web COG: www.survivorshipguidelines.org.

Actualmente, hay tantas guías, que se ha formado un grupo internacional para tratar de armonizar las guías y establecer recomendaciones con evidencia científica. Se denominan "International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group" y la información aparece en su web www.ighg.org. Plantean una serie de objetivos como: Promover estilos de vida saludables, Proporcionar recomendaciones para la vigilancia del estado de salud, Facilitar la detección precoz de los efectos tardíos, Aconsejar sobre estrategias de intervención oportunas para conservar la salud. Como ejemplo destaca la guía desarrollada recientemente sobre la vigilancia del cáncer de mama en las niñas irradiadas, en la que se recogen los niveles de evidencia y se observa el mayor grado de evidencia científica para las niñas de alto riesgo que han recibido > 20 Gy, que el riesgo empieza a partir de los 8 años del tratamiento o a partir de los 25 años y las mamografías pueden ser útiles para detectar estos tumores en las niñas radiadas que tuvieron enfermedad de Hodgkin (evidencia B)⁴. En el momento actual se están terminando de elaborar las guías sobre cardiomiopatía, disfunción gonadal masculina, disfunción gonadal femenina y cáncer de tiroides.

En el HU Cruces hemos trabajado también en guías sobre efectos tardíos y en 2014 se publicó este tríptico sobre la preservación de la fertilidad en pacientes pediátricos. También hemos analizado los efectos secundarios de nuestros pacientes, pero no podemos mostrar los resultados porque el número de casos es muy limitado para poder sacar conclusiones. Los estudios de calidad de vida, a través de encuestas también son interesantes e hicimos uno hace 7 años con resultados bastante positivos y pocas diferencias con sus hermanos, en la mayoría de los casos. Las principales dificultades se detectaron en los niños pequeños que habían padecido tumores cerebrales.

Los trabajos realizados en el HU Cruces y que se han presentado en diversas reuniones científicas se han centrado en la valoración de las secuelas:

- Endocrinológicas en tumores cerebrales
- Neurológicas en tumores cerebrales
- Neurológicas en neuroblastoma paravertebral
- Cardíacas en niños tratados con antraciclinas
- Renales en supervivientes de T. Wilms
- Calidad de vida
- Integración escolar

LA SALUD DE LOS SUPERVIVIENTES DEL CÁNCER INFANTIL

La preocupación por el seguimiento a largo plazo de los supervivientes del cáncer infantil vino determinada por el número progresivo de supervivientes con unas necesidades específicas de salud. Así de forma global, algunas

estimaciones indican que 1 de cada 1.000 adultos será un superviviente y si nos centramos en adultos más jóvenes entre 25 y 40 años esta cifra puede ser muy superior, estimándose en 1 de cada 643 adultos jóvenes⁵.

Además del número, el interés aumenta de forma progresiva porque muchos adultos supervivientes del cáncer infantil tienen enfermedades crónicas y su riesgo es superior a la población sin cáncer previo. En un interesante estudio realizado en EE.UU. y publicado en NEJM en 2006⁶, a través de encuestas contestadas por casi 10.400 supervivientes de personas que habían sido tratadas de cáncer entre 1970 y 1986, se observó que casi 2 tercios, el 62% tenían al menos una enfermedad crónica. Si se comparaba su salud con la de sus hermanos, se comprobó que el riesgo de presentar una enfermedad crónica, era 3,3 veces superior. Pero si se analizaban las enfermedades más graves o amenazantes para la vida, el riesgo relativo era muy superior (8,2 RR). A los 30 años del diagnóstico se consideró que el riesgo de enfermedad crónica era del 73% y de enfermedad grave, incapacitante o muerte por esta enfermedad del 42%. Muchos enfermos padecían además más de 3 o 3 condiciones crónicas. Por ejemplo, los riesgos de precisar una prótesis articular, de tener un fallo cardíaco congestivo, una segunda neoplasia, problemas cognitivos, coronarios, ic-tus, problemas renales, auditivos o gonadales son mucho mayores en los supervivientes que en los hermanos. Los problemas observados en el estudio, en todos los tipos de tumores, van aumentando a medida que el periodo de observación es más prolongado. Estos resultados publicados apoyan la necesidad de que los adultos que recibieron quimioterapia y Radioterapia en la infancia tengan un seguimiento prolongado y unas recomendaciones de salud específicas.

La salud de los supervivientes varía mucho según el tipo de tumor. En un estudio importante del Children Cancer Survivor Study de EE.UU., publicado en Blood en 2008, sobre 5760 supervivientes de LLA comprobaron que la supervivencia a los 25 años es menor que la población general y que la mortalidad acumulada a los 25 años del diagnóstico es del 13%⁷. Las principales causas de muerte fueron las recaídas de LLA después de 5 años (483 casos) y las segundas neoplasias (89), la mayoría de ellas localizadas en SNC. Analizaron las diferentes cohortes según la fecha de diagnóstico a partir de 1970 y observaron que en las más recientes, la curva de supervivencia es un poco mejor. Además se pudo comprobar que tanto la mortalidad como las segundas neoplasias eran más frecuentes en los niños que habían recibido radioterapia. También en este grupo de más de 5700 niños tratados de LLA, se observó un mayor riesgo de enfermedades crónicas a los 25 años, que eran graves en el 21% y que afectaban más a los pacientes que habían recibido radioT y a aquellos que habían presentado una recaída por la que habían precisado tratamiento oncológico nuevamente. La observación de esta mayor tasa de complicaciones tardías en los pacientes irradiados ha llevado al diseño de los nuevos protocolos de LLA en los que se omite completamente la RadioT como ocurre en algunos

centros (St Jude en Memphis) o se limitan mucho las indicaciones, a muy pocos casos y pacientes de muy alto riesgo. Además, en este estudio se reconocía un grupo muy amplio de pacientes, constituido principalmente por los que no habían recibido radioterapia y que seguían en primera remisión, que iban muy bien en la mayoría de los casos. El 92% no padecían ninguna enfermedad crónica no tenía ninguna alteración funcional.

Si se analizan otros grupos de tumores sólidos malignos, se pueden observar secuelas de todo tipo. Destacan los problemas neurocognitivos o de aprendizaje de muchos supervivientes con tumores cerebrales, problemas ortopédicos o funcionales en sarcomas óseos o de partes blandas, entre otros. También se pueden observar complicaciones derivadas del tratamiento como cardiotoxicidad por antraciclinas, neumotoxicidad por bleomicina, problemas de fertilidad en niños tratados con alquilantes, alteraciones neurológicas o déficits hormonales tras radioterapia cerebral etc⁵. La revisión de las secuelas derivadas del tumor y de todos los posibles efectos adversos sería demasiado exhaustiva para esta ponencia, pero lo fundamental es considerar que el seguimiento se debe plantear de forma personalizada y adaptada a las necesidades específicas de cada paciente.

PAPEL DEL PEDIATRA DE ATENCIÓN PRIMARIA Y DEL MÉDICO DE FAMILIA

Orientación diagnóstica y derivación de los pacientes a un centro hospitalario

El papel del pediatra de atención primaria y médico de familia es muy importante para establecer la sospecha diagnóstica, tanto en los casos nuevos de cáncer como en las recaídas o en las segundas neoplasias. La sintomatología clínica es muy variable, dependiendo de la edad, tipo de tumor y su localización. En muchos casos los síntomas son poco específicos e inicialmente son atribuidos a otras enfermedades que son más frecuentes en la edad infantil. En algunos casos son los propios padres los que observan un bulto al bañar o tocar a los niños, o el adolescente que observa el crecimiento anormal de unos ganglios o de un testículo y lo consultan con su médico. El diagnóstico precoz del cáncer es importante y no hay programas de despistaje como en adultos ni medidas preventivas. El diagnóstico clínico es difícil en muchos casos porque muchos tumores aparecen con síntomas inespecíficos.

Las principales señales de alerta que deben hacer pensar en una leucemia son la fiebre prolongada, dolores óseos, astenia y en la exploración física suelen presentar palidez, hematomas o petequias, adenopatías y aumento del tamaño del hígado, bazo y ganglios. En el caso de los tumores cerebrales, las manifestaciones de hipertensión intracraneal como cefalea y vómitos son los datos más frecuentes y en la exploración pueden observarse alteraciones oculares, marcha inestable, pérdida de fuerza, debilidad de los miembros o tortícolis. Otras veces,

las convulsiones prolongadas o el fallo escolar pueden alertar. Los linfomas suelen presentarse como aumento del tamaño de los ganglios y pueden asociar o no clínica de fiebre, astenia o sudores. Muchos tumores sólidos se manifiestan como masas palpables asociadas a síntomas locales compresivos. Los tumores óseos pueden confundirse con fracturas o traumatismos, por presentar tanto bultomas como dolores a nivel local.

Ante la sospecha clínica se solicitarán las exploraciones complementarias iniciales que se consideren indicadas, pero se aconseja remitir al paciente a una unidad de oncología pediátrica en caso de sospecha de cáncer. En cada tipo de tumor, se establecerán diferentes niveles de estudios para descartar o confirmar el diagnóstico. Las herramientas para el diagnóstico y seguimiento del cáncer en los niños son similares a las utilizadas en el adulto. Destacan estudios analíticos, que pueden incluir hematemetrías con presencia de blastos o células malignas, marcadores tumorales muy útiles para algunos tumores, estudios de médula ósea y pruebas de imagen de Radiodiagnóstico como ecografías, scanner (TC), resonancias (RM) o de Medicina Nuclear como gammagrafías o tomografías por emisión de positrones (PET). La realización de estudios biológicos en muestras de sangre y otros líquidos orgánicos, junto con el estudio histológico y la biología molecular del tumor, son actualmente herramientas imprescindibles para estratificar los tratamientos de acuerdo a los factores de riesgo biológico de la enfermedad. De esta manera permiten diseñar protocolos de tratamiento ajustado al riesgo de cada niño, disminuyendo terapias innecesarias en los casos de mejor pronóstico e intensificando en los de mayor riesgo.

Además, el papel de los pediatras de atención primaria es crucial en la orientación inicial a las familias y en el tipo de derivación de los niños. En AP se suelen reconocer los signos de alerta, se establece la sospecha diagnóstica inicial, se hacen las primeras pruebas y se decide dónde derivar al paciente, si a urgencias o consultas externas y si a un hospital con unidad especializada de oncología pediátrica o no. Los primeros pasos diagnósticos son muy importantes y, por ejemplo, las biopsias deben realizarse en centros que conozcan los requisitos de toma y procesamiento de muestras tumorales que actualmente son necesarios para confirmar algunos diagnósticos. Hay múltiples tumores en los que se recomienda hacer una caracterización molecular que preferiblemente debe hacerse en tejido fresco y a nivel estatal están definidos algunos centros con laboratorios de referencia para dichos tumores. La realización de las pruebas necesarias para hacer un diagnóstico completo es clave para determinar la mejor opción de tratamiento que necesita cada paciente y es un proceso cada vez más complejo.

En esta orientación inicial y derivación de los pediatras de atención primaria es importante que tengan en cuenta y dispongan de información sobre si el centro hospitalario cumple o no las recomendaciones internacionales para unidades de oncología y hematología pediátrica. A nivel europeo existen unos estándares de calidad establecidos por SIOPE que definen las características que deben

tener los centros de oncología pediátrica en los que se aconseja que haya un equipo multidisciplinar especializado, un número mínimo de nuevos casos al año etc. En mi opinión, ante una sospecha de cáncer los pediatras deberán orientar a las familias y remitir a los niños afectados a una que cumpla estos requisitos. Desde 2013, el Ministerio de Sanidad, Políticas Sociales e Igualdad ha impulsado la elaboración de un documento titulado “Unidades asistenciales del cáncer en la infancia y adolescencia. Estándares y recomendaciones de calidad y seguridad” en el que se han consensuado las propuestas de un grupo de expertos y se han establecido los objetivos, requisitos, recomendaciones etc. Este documento está pendiente de aprobación final pero probablemente ayudará a organizar mejor la distribución de las unidades de oncología y hematología pediátricas en España y en las Comunidades Autónomas.

Atención sanitaria y acompañamiento de los pacientes y de sus familias durante el tratamiento del cáncer

El papel de los médicos de atención primaria en la atención sanitaria que precisan los niños en tratamiento activo por un proceso neoplásico maligno es más limitado a nivel asistencial, porque en las unidades de oncología pediátrica se suele realizar una atención integral y un seguimiento muy cercano de los pacientes. Sin embargo, es importante la coordinación con los oncólogos infantiles y mantener su apoyo a los niños y familias. La confianza de las familias en el equipo de Atención Primaria, que conocen al niño desde que nació, es fundamental y muchas familias mantienen una conexión muy cercana con ellos.

En los niños que necesitan cuidados paliativos, en cualquier fase de la enfermedad pero especialmente en la fase final, los pediatras de atención primaria pueden ayudar mucho al niño y a la familia en el alivio de los síntomas, soporte emocional etc., junto con el equipo de hospitalización a domicilio. Si el niño fallece, la buena relación con la familia suele favorecer que puedan acompañarles y apoyarles en la fase del duelo, ya que con frecuencia tienen otros hermanos a los que los pediatras siguen atendiendo.

Papel del pediatra de AP y médicos de familia en el seguimiento del niño con cáncer

La mayoría de los niños van a sobrevivir al cáncer infantil y van a ser niños sanos con un desarrollo normal. Por tanto, los pediatras y los médicos de familia serán los responsables directos de su atención sanitaria, según su edad. Para facilitar su labor en la detección de posibles recaídas o complicaciones del tratamiento ya comentadas, será fundamental que disponga de una buena información clínica del paciente a través de informes detallados. Una buena coordinación con el equipo de la UHOP es fundamental para facilitar las consultas o agilizar las derivaciones ante datos de alerta de recaída o de efectos adversos.

Además los médicos de atención primaria darán apoyo al paciente y a la familia para volver a la “rutina”, a la normalización de la vida de todos ellos. Muchos pacientes y

familias suelen presentar una angustia mayor en algunos momentos especiales, al finalizar el tratamiento, cuando les tocan las pruebas y revisiones, cuando se enteran que otros pacientes oncológicos han recaído o tenido complicaciones graves etc. En estos periodos de mayor sufrimiento, el apoyo de sus “médicos de confianza” es muy importante y contribuirá a disminuir los problemas de salud derivados de estrés y la posible somatización de esta angustia.

También el equipo de atención primaria se encargará de revisar y completar los calendarios de vacunación, de ofrecer otras medidas de salud pública y de hacer promoción de hábitos de vida saludable. Por ejemplo el ejercicio es especialmente importante en este colectivo de supervivientes del cáncer. Habrá que recomendarles de forma activa:

- No fumar
- Dieta equilibrada rica en fibra y pobre en grasa
- Protección solar
- Limitar el consumo de alcohol
- No usar drogas ilegales
- Hacer ejercicio físico de forma regular
- Aplicarse las vacunas recomendadas (gripe)

Otro aspecto fundamental en el seguimiento es la adecuada transmisión de la información y la comunicación entre los diferentes profesionales, tanto entre el hospital y la atención primaria como entre los pediatras y los médicos de familia u otros especialistas de adultos para facilitar la coordinación y continuidad asistencial. Una de las formas de tratar de evitar estos problemas es que el paciente tenga la información escrita más completa posible y pueda custodiarla a título personal durante toda la vida, como se ha propuesto con el pasaporte del superviviente elaborado dentro del proyecto de investigación Pancare con el apoyo de SIOPEX-Europa, ENCCA y la financiación de DG-Sanco, que se presentará en una de las próximas ponencias. Se recomienda la elaboración de un pasaporte para cada paciente como documento que recoja detalladamente toda la información que los supervivientes necesitan, ayudarles a que cuiden mejor su salud y orientar a sus médicos de primaria sobre los riesgos que tienen y las medidas que se deben tomar para vigilarlas

Además, será importante que la información sobre las guías y recomendaciones de seguimiento esté fácilmente accesible para los pacientes adultos, las familias y los profesionales sanitarios, como se ha comentado previamente para proporcionar recomendaciones para la vigilancia del estado de salud, facilitar la detección precoz de los efectos tardíos y aconsejar sobre estrategias de intervención oportunas para conservar la salud de los supervivientes de la mejor manera posible. Hay mucha información de calidad en internet.

Controversias en el seguimiento de los niños y adolescentes con cáncer

Los modelos de seguimientos a largo plazo de los pacientes son muy variables de unos centros a otros y de unos países a otros. Lo fundamental será aprovechar la organización sanitaria disponible, facilitar la calidad de vida de los supervivientes y respetar la voluntad y preferencias de los pacientes⁸. Hay múltiples temas controvertidos sobre este seguimiento, pero destacaría las siguientes preguntas:

¿Dónde?

En la mayoría de los casos el seguimiento de los supervivientes a largo plazo se realiza en los centros de Atención Primaria por los pediatras y médicos de familia. Algunos centros hospitalarios y unidades especializadas, especialmente en Estados Unidos, disponen de unidades de seguimiento dentro de los equipos de oncología pediátrica que revisan a los pacientes durante toda la vida, pero la mayoría de los hospitales públicos no pueden plantear un control ininterrumpido de los pacientes.

¿Cómo?

En la mayoría de los protocolos se indican las pruebas de seguimiento para la detección de posibles recaídas locales, metástasis o efectos adversos. En función de las características del niño, tipo de tumor, extensión inicial etc. se realizarán unos estudios u otros. Hay poca evidencia que demuestre claramente las pruebas que son realmente necesarias y coste-eficientes. Además, algunos estudios actuales alertan de los riesgos asociados a un exceso de pruebas radiológicas que suponen un incremento de la exposición a dosis de radiaciones ionizantes que pueden suponer incluso un mayor riesgo de cáncer⁹. También la frecuencia de los controles clínicos en pacientes asintomáticos es controvertida, pero un exceso de visitas hospitalarias puede suponer un mayor estrés y percepción de que la salud está más comprometida de lo que realmente está.

¿Cuánto tiempo?

No hay un plazo claro que determine ni que el cáncer esté completamente curado ni que no vayan a aparecer ningún efecto adverso derivado de la terapia, por lo que es imposible establecer recomendaciones generales. Sabemos que algunos tumores pueden tener recaídas muy tardías, al cabo de más de 20 años como el neuroblastoma, sarcoma de Ewing o linfoma de Hodgkin, pero no es recomendable hacer una búsqueda activa de posibles recaídas locales o a distancia durante toda la vida. Por ello, la mayoría de los protocolos establecen un plazo de unos años, generalmente alrededor de 5.

¿Quiénes?

Para el seguimiento a largo plazo, los principales protagonistas son los médicos de familia y los profesionales de la atención primaria. Sin embargo, en diversas encuestas los médicos de familia y pediatras de atención primaria se quejan de que tienen poca información sobre el tra-

tamiento recibido por los pacientes que han superado un cáncer y ninguna sobre los controles concretos que necesita cada uno¹⁰. Por ello, plantean algunas necesidades: formación específica, mayor información sobre el paciente oncológico (detalles sobre el tratamiento), recomendaciones generales y específicas y plan individualizado y concreto de seguimiento. Dentro del proyecto Pancare y con la elaboración del pasaporte, se está intentando trabajar para mejorar esta situación.⁴

La participación de los oncólogos infantiles también será importante para avanzar en el conocimiento de los efectos tardíos y para diseñar estrategias que traten de reducir las complicaciones derivadas del cáncer y de la toxicidad de las terapias utilizadas. La accesibilidad de oncólogos infantiles y la buena coordinación entre los profesionales de Atención Primaria y Hospitalaria es fundamental para el seguimiento. Para conseguir la mejor atención a los supervivientes del cáncer infantil habrá que combinar el conocimiento especializado de los oncólogos infantiles, con la experiencia y habilidades de los médicos de familia como principales responsables de la salud global e integral de estas personas. Además, deberemos mantener una visión internacional, ya que los avances se han conseguido gracias a una manera de funcionar en la que la cooperación internacional es muy importante. Los oncólogos infantiles trabajamos de forma muy coordinada y utilizamos protocolos internacionales, tanto para el diagnóstico como para el tratamiento y seguimiento de los pacientes. Para avanzar en la lucha contra el cáncer disponemos de una plataforma que trata de potenciar la investigación en el cáncer infantil, la ENCCA y quiero destacar la labor de un consorcio formado por varios países que están trabajando específicamente en establecer cuáles son los cuidados y seguimiento que precisan los niños que han padecido cáncer y han recibido tratamiento agresivos como es el grupo, PANCARE SUR Follow up que comenzó a trabajar a nivel europeo en el año 2011 y el trabajo del equipo de Efectos Secundarios de la SEHOP que lleva trabajando muchos años en este tema. Es necesario investigar en los supervivientes del cáncer infantil para desarrollar guías de seguimiento, pero también es importante investigar para mejorar la implementación de las mismas en la práctica asistencial.

BIBLIOGRAFÍA

- Gatta G, Botta L, Rossi S, Aareleid T, Bielska-Lasota M, Peris-Bonet R, EURO CARE Working Group. Childhood cancer survival in Europe 1999-2007: results of EURO CARE-5-a population based study. *Lancet Oncol* 2014; 15(1): 35-47.
- Astigarraga I. Avances y retos en la lucha contra el cáncer infantil (Editorial). *An Pediatr (Barc)*. 2015;82(2):57-58.
- Rowland JH, Kent EE, Forstyle LP, Loge JH, Hjorth L, *et al*. Cancer survivorship research in Europe and the United States: Where have we been, where are we going and what can we learn from each other. *Cancer* 2013;119(11 suppl):2094-108.
- Mulder R, Kremer LC, Hudson MM, Bhatia S, Landier W, Levitt G, *et al*. Recommendations for breast cancer surveillance for female survivors of childhood, adolescent, and young adult cancer given chest radiation: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Lancet Oncol* 2013; 14(13):621-629.
- American Academy of Pediatrics. Section on Hematology/Oncology and Children's Oncology Group. *Pediatrics* 2009; 123(3): 906-915.
- Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, Kawashima T, Hudson MM, Meadows AT, *et al.*, for the Childhood Cancer Survivor Study. Chronic Health Conditions in Adult Survivors of Childhood Cancer. *N Engl J Med* 2006; 355:1572-82.
- Mody R, Li S, Dover DC, Sallan S, Leisenring W, Oeffinger KC, *et al*. Twenty-five-years follow-up among survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Blood* 2008; 111: 5515-5523.
- Nathan PC, Greenberg ML, Ness KK, Hudson MM, Mertens AC, Mahoney MC, *et al*. Medical care in long-term survivors of childhood cancer: A report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2008; 26(27): 4401-9.
- McHugh K, Roebuck DJ. Pediatric surveillance imaging: Two recommendations. Abandon CT scanning, and randomize to imaging or solely clinical follow-up. *Pediatr Blood Cancer* 2014;61:3-6.
- Sima JL, Perkins SM, Haggstrom DA. Primary care physician's perceptions of adult survivors of childhood cancer. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2014 Mar;36(2):118-24.

GUÍAS DE SEGUIMIENTO RECOMENDADAS

Carlota Calvo Escribano

Servicio de Pediatría. Unidad Hematooncología. Hospital Miguel Servet. Zaragoza

INTRODUCCIÓN

Los avances terapéuticos en el cáncer del niño y el adolescente han mejorado la supervivencia hasta casi el 80% a los 5 años. La población de supervivientes es un grupo vulnerable a secuelas relacionadas con su cáncer o su tratamiento. La mayoría de las secuelas son previsibles e identificables pronto en el seguimiento, pero otras no son aparentes hasta varios años después. La prolongación de la supervivencia añade riesgos poco evaluados sobre todo en su interacción con otros factores tales como los estilos de vida, las tendencias laborales y sociales y el envejecimiento.

Los efectos secundarios tardíos relacionados con el cáncer son aquellos que persisten o se desarrollan 5 ó más

años tras el diagnóstico. Hasta el 67% de los supervivientes refiere alguna alteración de la salud en relación con el cáncer padecido. La adaptación de los supervivientes a los efectos tardíos es generalmente buena, el 90% de los supervivientes refieren tener buena salud, y la mayoría muestra pocas alteraciones psicológicas. Los efectos tardíos más frecuentemente observados en la clínica diaria son: mortalidad precoz, disfunción orgánica, alteraciones endocrinológicas y de la fertilidad, alteraciones de la función intelectual, alteraciones psicosociales y desarrollo de segundas neoplasias.

EPIDEMIOLOGÍA

La probabilidad de desarrollar un efecto tardío en un paciente depende de la interacción entre paciente, tumor y tratamiento. Las modalidades de terapéutica incluyen: Cirugía, Quimioterapia, radioterapia, Trasplante de médula ósea ó progenitores hematopoyéticos, Modificadores de la respuesta biológica y Terapia génica.

Los efectos tardíos que amenazan la vida son muy poco frecuentes y comprenden las alteraciones de las funciones de los órganos vitales y las segundas neoplasias de alto grado, los efectos secundarios que alteran la vida, son muy frecuentes y comprenden las alteraciones de los órganos o sistemas no vitales y las segundas neoplasias de bajo grado.

Monitorización y seguimiento de los supervivientes

El seguimiento óptimo de los supervivientes incluye la monitorización y valoración de los efectos adversos presentes o esperados del tratamiento recibido y la implementación de las intervenciones apropiadas para mejorar dichas secuelas.

La monitorización periódica del estado de salud de los supervivientes se recomienda porque debe: 1. Facilitar el diagnóstico precoz y tratamiento adecuado de las complicaciones y efectos secundarios tardíos del tratamiento, 2. Facilitar el diagnóstico precoz de las recidivas, 3. Facilitar el screening y diagnóstico precoz de una segunda neoplasia, 4. Permitir la detección y provisión del tratamiento adecuado de comorbilidades y 5. Dar la oportunidad de realizar estrategias preventivas tales como modificación de la dieta, abandono del tabaco, modificación del estilo de vida, etc.

Los supervivientes deben ser provistos de un plan de screening y prevención que integre su experiencia pasada con sus necesidades de salud. Este plan debe ser riesgo adaptado teniendo en cuenta su posible morbilidad en relación a: Huésped (sexo, raza, edad a diagnóstico y seguimiento), cáncer (localización, modalidades de tratamiento), predisposiciones genéticas o familiares, estilo de vida y hábitos de salud y comorbilidades (enfermedades previas).

En los últimos 20 años han sido numerosos los trabajos publicados en la literatura en relación a los supervivientes y su morbilidad, despertando el interés de instituciones

y grupos investigadores. Pero los datos epidemiológicos obtenidos hasta ahora provienen de información recogida a través de Registros que incluyen grandes poblaciones pero carecen de información exhaustiva de la historia pasada (dosis, tipo de tratamiento, etc.) y de la posible presencia de comorbilidades, o bien de datos recogidos en TRIALS específicos que aunque tienen mayor información son menos numerosos, la posibilidad de cruzar ambos tipos de datos puede proporcionar mayor fiabilidad a los estudios. De cualquier forma en los últimos 10 años las publicaciones más importantes en relación con la Oncología dedican números o suplementos específicos al tema de supervivientes o bien destinan una sección fija a dicho tema (JCO, The Cancer Journal, Pediatric Blood and Cancer, Cáncer Epidemiology, Journal of Pediatric Psychology, Biomarkers, Prevention, culminando con la aparición en 2007 del Journal of Survivorship.

La literatura también en los últimos 10-12 años ha publicado varios libros sobre el tema:

- Childhood Cancer Survivorship: Improving Care and Quality of Life. Hewitt M, Weimar SL and Simona J. ed. National Resecar Council. 2003 (<http://www.nap.edu/catalog/10767.html>).
- Terapia base Long term followup. Skinner R, Wallace WHB and Lewitt GA editors. UKCCSG: Late effects Group. 2nd ed. Leicester 2005.
- Childhood cancer survivors: a practical guide to your future. Keene N, Hobbie N and Ruccione K. O'Reilly & Associates. 3rd ed. Sebastopol (CA). 2012.

Existen en internet numerosas páginas con información relevante y segura que pueden ser consultadas.

Los grupos más importantes a nivel internacional que han estudiado la epidemiología de los efectos secundarios y desarrollado guías de screening y seguimiento (www.survivorshipguidelines.org, www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/132/index.html, www.ukccg.org/public/followup/practicestatement/index.html) son: The Childhood Cancer Survivors Study (CCSS), Scottish Intercollegiate Guidelines Network, The British Childhood Cancer Survivor Study (BCCSS) y Dutch Childhood Oncology Group (DCOG LATER). Existen numerosas instituciones y hospitales tanto en EE.UU. como en Europa que tienen sus propias guías de implementación local para el seguimiento de supervivientes.

El proyecto de mayor envergadura para el desarrollo de guías de seguimiento armonizadas con evidencia científica que puedan ser de uso universal nace en 2011 y está todavía en pleno desarrollo, se denomina "International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group (www.ighg.org), este grupo aglutina fundamentalmente a varios grupos nacionales europeos y americanos, The Cochrane Childhood Cancer Group y The PanCare SurFup Consortium.

Hasta la aparición de las nuevas guías armonizadas, el documento más usado son las guías establecidas por el COG (Children Oncology Group) Long-Term Follow-up

Program Resorce Guide, actualmente en su versión 4.0.

Esta guía consta de 200 páginas, 8 grandes grupos de exposición cada uno con varias secciones hasta completar 166 secciones. Los grandes grupos son:

- Haber padecido cualquier neoplasia.
- Haber recibido productos sanguíneos.
- Haber recibido quimioterapia.
- Haber recibido radioterapia.
- Ser sometido a trasplante de progenitores hematopoyéticos.
- Haber recibido cirugía.
- Haber recibido otras modalidades terapéuticas.
- Recomendaciones screening otras neoplasias.

Cada sección es una ficha que consta de 6 apartados: el agente o modalidad terapéutica, el potencial efecto adverso producido, los factores de riesgo (por el propio huésped, por el tratamiento, por situaciones sociales o de comportamiento, etc.) los factores de mayor riesgo, la periodicidad de evaluación (entrevista, física o de screening), consejos de salud u otras consideraciones. Asimismo cada sección aporta links para mayor información, las referencias bibliográficas en las que se ha basado y aporta un score de riesgo.

La guía va acompañada de un manual de uso con recomendaciones para su mayor utilidad.

La información completa de la edad, sexo, del tipo de tumor, la localización y el tratamiento recibido (modalidades terapéuticas, dosis totales, etc.) son fundamentales para la valoración de los potenciales efectos adversos, la valoración de los factores de riesgo y el establecimiento de los adecuados consejos, monitorización o intervención apropiada para un caso individual como se comentara en la siguiente ponencia con la creación del pasaporte del superviviente.

BIBLIOGRAFÍA

- Mertens AC. Cause of mortality in 5-year survivors of childhood cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2007, 48:723-6.
- Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, *et al.*: Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N Engl J Med* 2006, 355:1572-82.
- Geenen MM, Cardous-Ubbink MC, Kremer LC, *et al.*: Medical assessment of adverse health outcomes in long-term survivors of childhood cancer. *JAMA* 2007, 297:2705-15.
- Neglia JP, Robison LL, Stovall M, *et al.*: New primary neoplasms of the central nervous system in survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst* 2006, 98:1528-37.
- Moore BD III: Neurocognitive outcomes in survivors of childhood cancer. *J Pediatr Psychol* 2005, 30:51-63.
- Mulrooney DA, Neglia JP, Hudson MM : Caring for Adult Survivors of Childhood Cancer. *Current Treatment Options in Oncology* (2008) 9:51-66.
- Landier W, Wallace WHB and. Long-Term Follow-Up of Pediatric Cancer Survivors: Education, Surveillance, and Screening. *Pediatr Blood Cancer* 2006;46:149-58.
- McCabe MS, Faithfull S, Makin and Wengstrom I : Survivorship Programs and Care Planning. *Cancer* 2013;119(11 suppl):2179-86.
- Tonorezos ES and Oeffinger KC: Research Challenges in Adolescent and Young Adult Cancer Survivor Research. *Cancer* 2011;117(10 suppl):2295-300.
- Hudson MM :Survivors of Childhood Cancer: Coming of Age. *Hematol Oncol Clin N Am* 22 (2008) 211-31.

PASAPORTE DEL SUPERVIVIENTE DE UN CÁNCER INFANTIL

Catalina Márquez Vega

Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas la supervivencia de niños y adolescentes con cáncer ha mejorado gracias a los avances de los tratamientos intensivos multimodales (quimioterapia, radioterapia, cirugía, inmunoterapia y tratamientos de soporte). En los países desarrollados esta supervivencia se sitúa en torno al 80%, lo que significa que en la población entre 25-35 años hay aproximadamente 1/700 superviviente de un cáncer infantil. Este éxito ha llevado a enfocar los tratamientos de forma diferente, no consiste en “la curación a cualquier precio” sino en “la curación al menor coste”, es decir, el objetivo es la curación del paciente con el mínimo riesgo de efectos secundarios debidos al tratamiento.

Sin embargo, se sabe que aproximadamente el 70% de los supervivientes de un cáncer infantil experimentarán al menos un efecto tardío debido a la propia enfermedad y/o a sus tratamientos, con consecuencias para su salud y/o su calidad de vida. Además, el 30-40% tiene una complicación tardía seria, discapacitante o amenazante para la vida. En el 2009, en EE.UU. 363.000 personas eran supervivientes de un cáncer infantil y de éstos aproximadamente el 24% había sobrevivido más de 30 años desde su diagnóstico. En Gran Bretaña había más de 26.000 supervivientes de cáncer infantil en el año 2000, la mitad de ellos mayores de 19 años. A diferencia de los adultos, los niños toleran los efectos agudos del tratamiento relativamente bien, sin embargo, el uso de quimioterapia, radioterapia y/o cirugía a edades tempranas de la vida pueden contribuir a complicaciones que pueden no manifestarse hasta años después de

completar el tratamiento. Estudios recientes de Norteamérica nos muestran que la frecuencia de complicaciones tardías continua creciendo con la prolongación del seguimiento y no hay evidencia de una meseta de incidencia todavía. Algunas complicaciones de los tratamientos llevan a una enfermedad crónica o de discapacidad y además supone una carga significativa tanto para el individuo y su familia, como a los Servicios de Salud y la Sociedad en general. Los sistemas más afectados son el sistema nervioso (39%), el sistema endocrino (32%), ojos y oídos (22%) y sistema genitourinario (17%). Así mismo, se observan alteraciones cardíacas, gastrointestinales, musculoesqueléticas, pulmonares, alteración de la maduración ósea y crecimiento, del desarrollo neurocognitivo (dificultad del aprendizaje y memoria) y psicosocial (ansiedad, depresión...), infertilidad y dificultades en la reproducción. Estos niños también tienen mayor riesgo de desarrollar segundas neoplasias. Los hábitos de vida como fumar, beber, dieta no equilibrada o sedentarismo pueden aumentar el riesgo de desarrollo de estas complicaciones. Se han visto también problemas relacionados con el nivel de educación, acceso a la vida laboral y otros factores que afectan a su calidad de vida.

Según los estudios del Childhood Cancer Survivors Study (CCSS), grupo multi-institucional establecido en 1994 que estudia y controla la población más numerosa de supervivientes del cáncer infantil, éstos tienen un riesgo 8.4 veces mayor de muerte a los 5 años de finalizado el tratamiento que el grupo control de población, comparable por edad y género. La recidiva o progresión del tumor primario es la primera causa de mortalidad, con un 57% de las muertes en este periodo. La segunda causa son los segundos tumores, en tercer lugar, la producida por enfermedades cardíacas y como cuarta causa están las enfermedades pulmonares. La mortalidad se mantiene estable a los 30 años del diagnóstico variando notablemente la distribución de las causas, disminuye significativamente la mortalidad por progresión o recidiva del tumor primario, y aumentan la producidas por segundas neoplasias, que suponen un riesgo 15,2 veces superior al de la población general. El riesgo de muerte por causas cardíacas es 7 veces mayor, las pulmonares 8.8 y por otras causas tienen un riesgo 2.8 veces mayor que la población general. Esta alta incidencia de efectos secundarios tardíos, refleja la necesidad de contar con guías para estandarizar y personalizar el seguimiento a largo plazo de estos pacientes.

De la misma manera que los estudios cooperativos supusieron la base para la mejora en el diagnóstico, tratamiento y la supervivencia del cáncer infantil, dichos grupos nos han ayudado a conocer la incidencia de los efectos secundarios tardíos así como su relación con el tratamiento recibido, tipo de cáncer primario y características individuales de los pacientes. En la actualidad, el seguimiento a largo plazo con asesoramiento y programa de revisiones específico de los riesgos de cada paciente es un objetivo de los protocolos de tratamiento y de trabajo de las unidades de oncología pediátrica. Son diversas las guías de recomendaciones desarrolladas para este fin, basadas en la revisión bibliográfica y la experiencia clínica de grupos de

expertos. Con ellas tenemos la oportunidad de prevenir y/o identificar y manejar precozmente y de manera adecuada estas complicaciones para mejorar la salud de los supervivientes y su calidad de vida, y maximizar la eficiencia del uso de los recursos de los sistemas de salud.

BARRERAS EN EL SEGUIMIENTO

La necesidad de programas de seguimiento a largo plazo está clara pero no resulta fácil establecer el modelo ideal ya que los supervivientes representan una población muy heterogénea con diagnósticos muy diferentes, exposición a tratamientos diversos y por tanto la frecuencia e intensidad de seguimiento también resultará muy variada.

Nos encontramos con diferentes barreras en el seguimiento y además el proceso de transición es con frecuencia retrasado por diferentes motivos:

- 1. Barreras del propio paciente:** en muchos países, menos del 20% de los adultos supervivientes han recibido seguimiento en los centros de cáncer, y un porcentaje elevado no está incluido en programas de screening basados en el riesgo. Muchos de ellos no están bien informados del tratamiento que han recibido en la infancia ni del riesgo de secuelas que pueden tener.
 - a. Carecer del conocimiento y/o del entendimiento de su propio diagnóstico, tratamiento y riesgo de salud relacionado con el cáncer. Influyen la edad al diagnóstico, la raza, la intensidad del tratamiento recibido y el nivel cultural de los padres.
 - b. Falta de accesibilidad a los sitios de cuidados.
 - c. Problemas psicológicos: Falta de confianza en sus cuidadores, sobreprotección, ansiedad, dependencia emocional.
- 2. Barreras del personal sanitario:**
 - a. Escasez de conocimiento sobre los efectos tardíos del cáncer infantil.
 - b. Imposibilidad de manejo de todas las facetas de los cuidados de los supervivientes.
 - c. Incapacidad para dedicar tiempo suficiente en la visita médica a la valoración de los efectos tardíos.
- 3. Derivados de los sistemas de salud:**
 - a. Escasa cobertura de los seguros de salud de los pacientes y la incapacidad de financiar los cuidados requeridos en algunos países.
 - b. Problemas de comunicación con los grupos de trabajo de referencia.
 - c. Escasez de profesionales formados para dar los cuidados requeridos.

MODELOS DE CUIDADOS

Mientras que en muchos centros pediátricos continúan con el seguimiento de supervivientes, son menos los pro-

gramas dedicados a adultos supervivientes de un cáncer infantil, por ello cómo hacer la transferencia de los pacientes es una preocupación universal. La pérdida de los supervivientes en el seguimiento significa que tales pacientes no serían monitorizados y por tanto se perderían la oportunidad de prevención de enfermedades y no se beneficiarían de programas de promoción de la salud. Probablemente los pacientes con más complicaciones reciben un seguimiento estrecho, mientras que los que están asintomáticos o tienen lesiones clínicamente leves se pierden porque, tanto por parte del paciente como de los profesionales, no se ve la necesidad de atención.

La transferencia de pacientes a los programas de seguimiento a largo plazo por parte del oncólogo pediatra no es fácil porque, a diferencia de enfermedades crónicas, el paciente con cáncer está curado pero son las posibles secuelas del tratamiento las que pueden aparecer muchos años después. Una transición óptima debería ser gradual, pero no todos los adolescentes y adultos jóvenes están preparados para esta transferencia a adultos a la misma edad cronológica. Es importante identificar la predisposición de cada individuo y una vez desarrollado un plan médico, se debe enviar la información clínica al médico de atención primaria o al especialista que vaya a continuar con los cuidados. Son muchos los modelos de cuidados para el seguimiento a largo plazo de los supervivientes de un cáncer infantil, diferentes entre una institución y otra e incluso entre un paciente y otro dentro de la misma institución. Estos programas requieren flexibilidad y creatividad. No importa tanto el modelo que se elija sino que cualquiera de ellos debe proporcionar a los pacientes y sus familias la información adecuada que les permita participar activamente en su propio cuidado. Todo paciente debe recibir por escrito un resumen detallado del tratamiento recibido y las recomendaciones de plan de cuidados posteriores. El momento en que se da esta información también es variable entre las instituciones, unos lo dan una vez se va a hacer la transferencia definitiva y otros lo hacen tanto al finalizar el tratamiento como posteriormente en el momento de la transferencia.

1. Modelo de cuidado del oncólogo pediátrico

Este modelo es el más cómodo para el paciente ya que existe una relación y nivel de confianza con su oncólogo. Además hay una continuidad de cuidados y los oncólogos no sienten que abandonan a sus pacientes con otro cuidador. Sin embargo, se puede enfocar el cuidado más a la vigilancia de la propia enfermedad que a los potenciales efectos tardíos y a la promoción de la salud.

2. Unidad de efectos a largo plazo especializada

Este es el modelo más extendido en EE.UU. e implica la transición del paciente del oncólogo pediatra al equipo especializado de efectos a largo plazo, generalmente en el mismo centro. Debe realizarse a partir de los dos años de finalización del tratamiento. El cuidado va más enfocado a la información y educación de los supervivientes sobre la enfermedad que han tenido, los tratamientos recibidos y el riesgo potencial. Promocionan la educación para la

salud y se centran en los factores de riesgo modificables. Los supervivientes también deben continuar viendo a su oncólogo para controles destinados a detectar cualquier posible recurrencia.

En este caso si la Unidad está en el mismo centro dónde fueron tratados, los pacientes no siempre se encuentran cómodos porque no desconectan, otras veces no se sienten cómodos en centros pediátricos si ya son mayores, inconvenientes geográficos, etc.

3. Modelo de cuidado compartido

Tanto el oncólogo como el especialista en efectos tardíos lo ven conjuntamente.

4. Modelo de transición a Unidad de adolescentes

Se suele hacer en aquellas instituciones en las que hay límite de edad para ser atendidos en pediatría. Estas unidades suelen estar integradas por oncólogos pediatras, oncólogos médicos, médicos de familia y/o internistas, enfermeras, trabajador social, psicólogo, etc. Así hay un equipo multidisciplinar de especialistas que cubren las necesidades básicas.

5. Modelo de transición a oncólogos de adultos

Este modelo generalmente fracasa porque una vez que el riesgo de recidiva es mínimo suele transferirse directamente a médicos de atención primaria.

6. Modelo de cuidado de atención primaria

Tanto el pediatra de atención primaria como el médico de familia pueden realizar este seguimiento a largo plazo con una estrecha coordinación con el equipo de oncología pediátrica que proporcione: resumen de diagnóstico e intervenciones terapéuticas administradas para el cáncer infantil y sus posible riesgos para la salud, por ejemplo: tipo y dosis acumulada de quimioterapia, campos y dosis de radioterapia, procedimientos quirúrgicos, trasfusiones de hemoderivados y trasplante de células hematopoyéticas; exámenes médicos recomendados de forma individual; información sobre factores de estilos de vida que modifican los riesgos.

7. Modelos basados en las necesidades

En Reino Unido estos modelos se basan en la intensidad de los tratamientos realizados y por tanto, en la frecuencia e intensidad con la que debemos hacer el seguimiento.

- Nivel 1. Pacientes que sólo han recibido cirugía o quimioterapia de bajo riesgo. Se puede revisar anualmente por teléfono o por correo.
- Nivel 2. La enfermera puede realizar el seguimiento anual o cada 2 años.
- Nivel 3. La mayoría de los pacientes, que han recibido quimioterapia, radioterapia o megaterapia. El médico lo evaluará anualmente en la clínica.

Es responsabilidad de los programas de seguimiento el proporcionar información y educar tanto a los supervi-

vientes como a los equipos sanitarios sobre la importancia de la continuidad de cuidados de estos pacientes, estableciendo planes de cuidados a largo plazo. Por una parte a los pacientes y por otra a los médicos de atención primaria, que son los que deben coordinar el cuidado, se les da resumen del proceso sufrido; material educativo con directrices sobre temas específicos para mejorar el mantenimiento y la promoción de la salud; guías de seguimiento a largo plazo para supervivientes asintomáticos que se presentan para una evaluación médica de rutina a partir de los dos años de finalización del tratamiento.

PASAPORTE

Los adultos supervivientes de cáncer están preocupados por la transición y la coordinación de cuidados entre sus oncólogos y sus médicos de atención primaria y han expresado su desconcierto sobre el papel de los médicos de primaria en su cuidado. Aunque entre la población infantil que ha superado un proceso neoplásico no se conocen exactamente las perspectivas que tienen, sí hay algún estudio que ven positivo la existencia de un resumen de cuidados. Por otro lado, los oncólogos pediátricos también están preocupados por quién va a continuar con los cuidados de los pacientes que ellos han tratado previamente por el riesgo potencial de secuelas a largo plazo.

Muchos trabajos muestran la importancia del papel de los médicos de atención primaria y el valor del cuidado compartido de los supervivientes con los oncólogos. Sin embargo, las barreras que encuentran estos médicos son el difícil acceso a las historias clínicas y por tanto la escasa información sobre la enfermedad y sus tratamientos, así como sentirse poco preparados para evaluar o manejar los efectos tardíos. En las encuestas realizadas se mostraban muy interesados en que hubiera un programa de seguimiento establecido y tuvieran acceso a las guías clínicas, resumen del diagnóstico y tratamiento y recomendaciones individualizadas para el manejo de efectos a largo plazo de los supervivientes de cáncer.

Con este fin surge la idea de crear un pasaporte de cuidados (PFC) en EE.UU. y que se ha extendido a Europa, dónde actualmente está en vías de difusión y desarrollo. Esta iniciativa, que tuvo su origen entre 2003-2006 en el Centro Oncológico Texas Children's y la Facultad de Medicina de Baylor College, es una herramienta informática que ofrece un resumen detallado de los antecedentes de tratamiento contra el cáncer de los supervivientes de cánceres infantiles o de la adolescencia. Posteriormente, esta información se incorpora a un algoritmo que genera recomendaciones adaptadas a la persona para vigilar y mantener su salud, con base en las directrices del Children Oncology Group (COG). Según explicaba el Dr. Poplack, quién codiseñó el programa PFC con el doctor Marc Horowitz, "Esta herramienta ofrece toda la información que el superviviente necesita saber y lo que requiere para guiar su atención médica por el resto de su vida". Pero es más, da la oportunidad de compartir esta información con los profesionales que participan en el cuidado del pacien-

te, facilitando que cualquier médico se convierta en un experto en el tema de la supervivencia del cáncer.

Hoy en día esta iniciativa está generalizada en la mayoría de los centros del COG y se está implementando en los últimos años en unos 200 hospitales.

Situación en Europa

Actualmente dos proyectos con fondos europeos trabajan en este sentido (ENCCA y Pan Care Sur Fup), uno de sus principales objetivos es proporcionar a todos los supervivientes de cáncer infantil en Europa un mejor acceso para cuidados y seguimiento a largo plazo, y para ello, se está trabajando en desarrollar y mejorar el pasaporte de los supervivientes en todos los países europeos.

Un logro destacado de ENCCA ha sido la unión estrecha entre profesionales, supervivientes y expertos para crear el pasaporte de supervivientes. Lo ha desarrollado en Italia Inter University Consortium Cineca en colaboración con la asociación de supervivientes y coordinados por los clínicos, con los fondos europeos en el proyecto ENCCA y en estrecha colaboración con el proyecto PanCareSurFup. El pasaporte trata de armonizar el seguimiento en toda Europa, fomentando tener un criterio homogéneo y unas guías clínicas basadas en la evidencia para la prevención, detección precoz y tratamiento tanto físico como psicosocial de los efectos a largo plazo.

El pasaporte, por tanto, consiste en una plataforma web que proporciona un recurso para el seguimiento ya que incorpora:

- Documento individualizado de los pacientes con un resumen de su historia del cáncer e información del tratamiento recibido.
- Plan de cuidado individual para los clínicos, incluyendo efectos tardíos potenciales y factores de riesgo asociado.
- Recomendaciones de screening.
- Las guías del COG completas junto con scores que indican la frecuencia y tipo de seguimiento apropiado en función del riesgo.
- Guías de vigilancia para detectar segundos tumores.
- Referencias bibliográficas para acceso a cada guía, abstracts en MEDLINE.
- Información educacional seleccionada para los supervivientes respecto a los efectos tardíos potenciales, los riesgos de los tratamientos recibidos y estilo de vida saludable.

En resumen, el pasaporte está diseñado para fomentar la relación médico-paciente y tomar decisiones en lo concerniente a mejoras de la salud.

¿Por qué es necesario un pasaporte de los supervivientes?

- Para el conocimiento de la historia clínica.
- Los supervivientes podrían no ser conscientes o no estar bien informados de los riesgos potenciales de efectos tardíos (u olvidarlos).

- Educación sobre su propia enfermedad (riesgos, por qué precisa vigilancia, etc.)
- Aquellos que entienden las razones llevarán a cabo un seguimiento más continuo.
- Permite transferencia de la información a otros profesionales (independientemente del modelo utilizado en cada institución).
- Es una herramienta para los supervivientes.
- Nos aporta mucha información.

Utilidad del pasaporte

- Resumen de los tratamientos y automáticamente genera plan de cuidados o recomendaciones para los supervivientes utilizando las últimas guías de referencia.
- Genera información para los médicos de atención primaria o médicos referentes.
- Permite información para facilitar la transición de un cuidado agudo a un cuidado de seguimiento a largo plazo.

Tras varios años de implantación en EE.UU., en el año 2013 el equipo evaluador del pasaporte y los expertos clínicos en el cuidado de los supervivientes, junto con el equipo directivo, desarrollaron un breve cuestionario para valorar el uso y las experiencias de los usuarios con el pasaporte. Contestó el 64% de los encuestados, entre ellos, médicos, enfermeras, trabajadores sociales, etc.

Un hallazgo clave de la encuesta fue que el 82% que respondieron, destacaban su mayor adherencia a las guías de seguimiento a largo plazo y recomendaciones de pruebas complementarias cuando utilizaban el pasaporte y también destaca un alto porcentaje de satisfacción con la herramienta por parte de los profesionales (90%) ya que les permitía una mejor comunicación con sus pacientes al hablar sobre los efectos tardíos y dar las recomendaciones de estilos de vida. Además, les resultaba de alta utilidad cuando los pacientes eran transferidos al médico de atención primaria o a los servicios de adultos. Otros datos de la encuesta fueron la facilidad de introducción de datos para el 78% de los encuestados y para los propios supervivientes les permitía tener información educacional y disponer del resumen de su tratamiento.

Como punto de mejora estaría poder integrarlo en la historia de salud electrónica y permitir el acceso a los propios pacientes para que sean ellos los que registren las incidencias.

En EE.UU. se ha pasado desde un pasaporte en soporte papel, posteriormente sistemas electrónicos rudimentarios y actualmente un sistema sofisticado con alertas clínicas. En Europa está aun en desarrollo, pilotándose en algunos países como Italia.

Barreras

1. El pasaporte utiliza una plataforma web que requiere de una infraestructura técnica mínima (ordenador y acceso a internet) y entrenamiento.

2. Participación continua de los interesados, haciendo feed-back durante el desarrollo de la herramienta para mejorarla.
3. Es posible que sólo elijan participar aquellos que encuentran pocos obstáculos.

Perspectivas futuras

La experiencia en EE.UU se ha extendido a Europa y otros países. En 2010 se reunió the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group (IGHG) para encontrar las necesidades de los supervivientes de cáncer infantil a nivel mundial. Su objetivo es establecer una estrategia integrada y una visión común para la vigilancia y tratamiento de efectos tardíos. Además su colaboración trata de reducir esfuerzos duplicados, optimizar el tiempo basándonos en la experiencia de otros y fomentar la investigación a través de la armonización de las recomendaciones disponibles actualmente en la práctica clínica.

El pasaporte supone también una herramienta de educación e investigación, pero es importante que exista la infraestructura para poder incorporar su uso en las diferentes instituciones.

Otro objetivo sería que los supervivientes también tuvieran acceso a su propio pasaporte para participar de forma activa en su seguimiento.

CONCLUSIONES

El alto porcentaje de supervivencia de niños y adolescentes con cáncer va unido a un alto porcentaje de efectos secundarios a largo plazo. Ello hace necesario el desarrollo y mejoras en los programas de seguimiento, reconocidos como esenciales en la continuidad de cuidados de estos pacientes. Los objetivos son: cuidado clínico, soporte psicosocial, educación a pacientes, familiares y profesionales de la salud y la investigación.

Dado que hay diferentes modelos de seguimiento y nos encontramos con una gran variabilidad de obstáculos, se han desarrollado diferentes herramientas que permiten destruir las barreras, como son las guías de práctica clínica y más recientemente la creación del pasaporte de cuidados, herramienta informática diseñada para soportar las necesidades de los supervivientes de cáncer infantil durante su larga vida permitiendo un seguimiento a largo plazo basado en la evidencia. En él se recoge de forma detallada toda la información necesaria para ayudar a los supervivientes a que participen activamente en el cuidado de su salud, y también para orientar a los médicos de primaria sobre el riesgo potencial que tienen sus pacientes y las medidas que deben tomar para vigilarlos.

El pasaporte está más extendido y desarrollado en EE.UU. y en los últimos años en desarrollo en Europa gracias a varios proyectos con fondos europeos como son ENCCA y PanCareSurFup.

El objetivo fundamental que se persigue es la armonización de los cuidados a nivel mundial, para que todos los adolescentes y adultos jóvenes que han superado un cáncer en la infancia, tengan las mismas oportunidades de acceso a un programa de seguimiento individualizado según el riesgo de desarrollar efectos secundarios a largo plazo debidos a su enfermedad o los tratamientos de la misma.

BIBLIOGRAFÍA

1. Poplack, D. G. *et al.* Childhood cancer survivor care: development of the Passport for Care. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 11, 740–750 (2014).
2. Children's Oncology Group. Long-Term Follow-Up Guidelines for Childhood, Adolescent & Young Adult Cancers [online], [http:// www survivorshipguidelines.org/](http://www survivorshipguidelines.org/) (2014).
3. Tara O. Henderson *et al.* Childhood Cancer Survivors: Transition to Adult-Focused Risk-Based Care. *PEDIATRICS* 2010; 126 (1): 129-136.
4. Paul C. Nathan *et al.* Critical Issues in Transition and Survivorship for Adolescents and Young Adults With Cancers. *Cancer* 2011: 2335-2341.
5. Lisa B. Kenney *et al.* The Current Status of Follow-Up Services for Childhood Cancer Survivors, Are We Meeting Goals and Expectations: A Report From the Consortium for New England Childhood Cancer Survivors. *Pediatr Blood Cancer* 2011;57:1062–1066.
6. David R. Freyer. Transition of Care for Young Adult Survivors of Childhood and Adolescent Cancer: Rationale and Approaches. *Clin Oncol* 2010. 28:4810-4818.
7. Shawna V. Hudson *et al.* Adult Cancer Survivors Discuss Follow-up in Primary Care: Not What I Want, But Maybe What I Need. *Ann Fam Med* 2012;10:418-427.
8. Bober, S. L. *et al.* Caring for cancer survivors: a survey of primary care physicians. *Cancer* 115, 4409–4418 (2009).

MESA REDONDA

JUEVES 11 DE JUNIO - 15:30-17:00 H - SALA BARRIA B

SITUACIÓN ACTUAL DEL CRIBADO NUTRICIONAL EN NUESTRO PAÍS

Moderadora: Ana Beatriz Morais López. *Hospital Universitario La Paz. Madrid*

APLICABILIDAD Y REPRODUCIBILIDAD DE LAS HERRAMIENTAS DE CRIBADO, EN 5 HOSPITALES

Rafael Galera Martínez
Hospital Torrecárdenas. Almería

INTRODUCCIÓN

La malnutrición en niños hospitalizados se asocia a peor evolución, mayor tiempo de estancia hospitalaria e incremento de costes. En Europa, la prevalencia de malnutrición en pacientes pediátricos al ingreso varía entre el 7% y 18% (media 13,4%), cifra que aumenta entre aquellos con patología crónica de base (media 18,1%) (Hecht C *et al.* 2014). A esto hay que añadir que entre un 20% y un 50% de los niños hospitalizados empeoran su estado nutricional durante el ingreso. Por todo ello, es necesaria la identificación precoz (de forma ideal, al ingreso) de los pacientes malnutridos o en riesgo de malnutrición, lo que permitiría iniciar el soporte nutricional de forma precoz.

El cribado nutricional de los pacientes pediátricos hospitalizados se considera un estándar de buena práctica clínica en nutrición, constituyendo el primer paso del plan de cuidado nutricional durante el ingreso. Se recomienda que todos los pacientes pediátricos sean cribados en las primeras 24 horas de ingreso. El resultado del cribado debe quedar documentado y, a partir de este resultado, debe existir un plan de cuidados que incluya la valoración nutricional completa y soporte nutricional cuando sea necesario, así como la monitorización y reevaluación del plan de cuidado nutricional.

CONCEPTO DE CRIBADO NUTRICIONAL

El cribado nutricional tiene como objetivos identificar no sólo a aquellos pacientes con malnutrición proteico-calórica que ingresan, sino también a los que tienen riesgo de desnutrirse durante su estancia o presentar complicaciones abordables mediante soporte nutricional. Estos objetivos no son cubiertos por la simple determinación de peso y talla al ingreso que, aunque es necesaria, por sí sola nos aporta escasa información acerca del riesgo futuro del paciente.

Por otra parte, es importante destacar que el cribado nutricional de los pacientes hospitalizados no es lo mis-

mo que la valoración nutricional completa. Se exponen a continuación las principales diferencias entre ambos conceptos:

Cribado Nutricional:

- El objetivo primario es determinar si un paciente presenta riesgo nutricional y si es necesaria una valoración nutricional completa.
- Debe ser un método sencillo, rápido, no invasivo y fácil de aplicar por personal no experto en nutrición.
- Va dirigido, por tanto, a todos los pacientes ingresados.
- Realización en las primeras 24 horas de ingreso.

Valoración Nutricional Completa:

- Incluye aspectos nutricionales de la historia clínica del paciente, exploración física y antropometría (incluida composición corporal), valoración bioquímica, cálculo de requerimientos, valoración de la ingesta y estudio de déficits nutricionales específicos.
- Es más complejo y requiere, por tanto, más tiempo para su realización.
- Tiene que ser realizado por personal experto en nutrición.
- Puede ser realizado en cualquier momento durante el ingreso.

HERRAMIENTAS DE CRIBADO NUTRICIONAL EN PEDIATRÍA

En el momento actual no existe consenso acerca de la mejor herramienta de cribado nutricional (HCN) en pediatría, lo que constituye una de las mayores dificultades a la hora de implementar el cribado en este grupo de edad. Aunque el objetivo final de las diferentes HCN es común (identificar de forma precoz a los pacientes que precisan soporte nutricional), la metodología, objetivos y aplicación difieren entre ellas.

Las distintas HCN clasifican a los pacientes según su riesgo nutricional en bajo, medio o alto riesgo. Debe existir un plan de cuidados que protocolice qué hacer con los pacientes incluidos en cada una de las distintas categorías. Algunas HCN establecen pautas de intervención y seguimiento, determinando qué pacientes precisan ser valorados por personal experto.

Aunque existen diversas HCN diseñadas para pediatría [**PNRS**: *Pediatric Nutritional Risk Score* (Sermet-Gaudelus *et al.* 2000); **SGNA**: *Pediatric Subjective Global Assessment* (Secker y Jeejeebhoy 2007) o **PYMS**: *The Pediatric Yorkhill Malnutrition Score* (Gerasimidis 2010), por ejemplo], a efectos didácticos y ciñéndonos al objetivo de la sesión, nos centraremos en las 3 HCN con mayor difusión en nuestro país, analizándolas en detalle y exponiendo sus fortalezas y debilidades. Todas ellas están diseñadas para cribar a los pacientes en las primeras 24 horas de ingreso.

STAMP: Screening Tool for Assessment of Malnutrition in Pediatrics (McCarthy *et al.* 2008)

- Validada inicialmente en niños entre 2 y 17 años en Reino Unido utilizando como estándar una valoración nutricional completa (sensibilidad 72%). Posteriormente ha sido validada en población pediátrica española en niños entre 1 mes y 18 años con metodología similar sustituyendo las Tablas UK90 para niños ingleses que utiliza la versión original por referencias españolas (sensibilidad para detectar pacientes en riesgo de malnutrición 75%) (Lama *et al.* 2012).
- Incluye información acerca de 3 ítems: diagnóstico (dispone de una lista de diagnósticos con implicaciones nutricionales), ingesta nutricional y antropometría (peso y talla).
- Fortalezas: relativamente fácil de aplicar. Ha sido diseñada para su aplicación por personal sin experiencia previa en nutrición. Validada en población pediátrica española, utilizando referencias españolas (Tablas de crecimiento del estudio semilongitudinal Hernández *et al.* 1988).
- Debilidades: la herramienta clasifica inicialmente un elevado porcentaje de pacientes como de alto riesgo (18% - 24,6%) que deben ser valorados posteriormente por personal experto. El tiempo referido para completar la herramienta oscila entre 10-15 minutos (Ling *et al.* 2011), que puede resultar excesivo para su aplicación en condiciones reales a todos los pacientes ingresados.

STRONGkids: Screening Tool for Risk on Nutritional Status and Growth (Hulst *et al.* 2010)

- Fue desarrollado y validado a partir de un estudio multicéntrico en Países Bajos en niños de 1 mes a 17,7 años, frente a z-score de peso/talla. La HCN no precisa peso ni talla para obtener el riesgo nutricional (fueron sustituidos por valoración subjetiva del estado nutricional), lo que facilita su aplicación a pacientes que por diversos motivos no pueden ser pesados o tallados. No obstante, no obvia la antropometría y en su plan de seguimiento para riesgo medio y bajo propone la monitorización seriada del peso.
- Incluye información acerca de 4 ítems: además de la valoración subjetiva del estado nutricional, se clasifica el diagnóstico o patología subyacente según el

riesgo nutricional, se registra si se ha constatado pérdida de peso reciente y se recogen datos acerca de la presencia de síntomas gastrointestinales, intervención nutricional anterior, ingesta nutricional reducida en los últimos días o dolor que pueda condicionar una reducción de la ingesta.

- Fortalezas: fácil y rápido de aplicar [5 minutos (Ling *et al.* 2011)]. Buena concordancia entre personal experto y no experto (94,78%). Es capaz de seleccionar a un grupo de pacientes de alto riesgo no muy numeroso (6,7% - 9,9%) que son los que presentan mayor tiempo de estancia hospitalaria. Amplia difusión en diferentes países.
- Debilidades: la validación de esta HCN se realizó enfrentándola a peso/talla, que como se ha comentado anteriormente, nos aporta escasa información acerca del riesgo futuro del paciente. Presenta mayor grado de subjetividad que otras HCN por lo que precisa cierto grado de adiestramiento. Sin embargo, cuando es aplicada por personal sin experiencia previa ha demostrado buena fiabilidad y reproducibilidad.

CRINUTPAZ: Cribado Nutricional La Paz (Lama *et al.* 2012)

- Validada en población pediátrica española entre 1 mes y 18 años utilizando como estándar una valoración nutricional completa (sensibilidad para detectar pacientes en riesgo de malnutrición 79,7% y para detección de pacientes malnutridos 95%).
- Incluye información acerca de 3 ítems: peso para la talla, porcentaje de ingesta y posibilidad de no recibir ingesta nutricional en los siguientes 3 días.
- Fortalezas: fácil de aplicar. Alta sensibilidad. Validada en población pediátrica española.
- Debilidades: la herramienta clasifica inicialmente un elevado porcentaje de pacientes como de alto riesgo (35,1% - 39,5%) que deben ser valorados posteriormente por personal experto.

APLICABILIDAD Y REPRODUCIBILIDAD DE LAS HERRAMIENTAS DE CRIBADO EN 5 HOSPITALES

Como se ha señalado anteriormente, en el momento actual no hay consenso acerca de la mejor HCN para cribar los pacientes pediátricos. Uno de los aspectos sobre los que existen menos datos es cómo funcionan estas herramientas en situaciones reales, pues la mayoría de las HCN han sido validadas por dietistas o pediatras expertos en nutrición y, en estas circunstancias, se ha analizado su capacidad para detectar pacientes desnutridos o con riesgo de desnutrición.

Sin embargo, quién aplica la HCN y, sobre todo, su experiencia previa tiene importancia, porque las HCN conllevan cierto grado de subjetividad y, por tanto, la puntuación que se da a un paciente depende de la experiencia del examinador. Así, por ejemplo, STRONGkids incluye

una valoración subjetiva del estado nutricional; tanto STAMP como STRONGkids incluyen un ítem que valora la disminución previa del aporte nutricional (obtenido a través de la entrevista con los padres) y CRINUTPAZ puntúa la posibilidad de que no coma en los próximos 3 días; además, el uso de las Tablas de referencia puede resultar confuso para personal no entrenado, especialmente el cálculo de percentil peso/talla (incluido en el CRINUTPAZ) o el uso de las Tablas UK90 del STAMP.

A pesar de esto, hay pocos datos de cómo funcionan estas HCN cuando son aplicadas por personal sin experiencia previa en nutrición, que será en la práctica el encargado de cribar a todos los pacientes en las primeras 24 horas de ingreso. Expresado de otra manera, ¿podemos reproducir los resultados obtenidos por las HCN en situaciones ideales (aplicación por personal experto) cuando las apliquemos en situaciones reales en la práctica clínica?

Para intentar responder a esta pregunta el Grupo Español de Trabajo en Nutrición Infantil (GETNI) llevó a cabo un estudio multi-céntrico, observacional y prospectivo en 5 hospitales de especialidades en distintos puntos de la geografía española (Galera *et al.* 2014). Durante 3 semanas se propuso participar a todos los pacientes mayores ≥ 1 mes ingresados en el área de Pediatría y Cirugía Pediátrica (excepto Cuidados Intensivos y Hospital de día). Los pacientes fueron evaluados, en las primeras 24 horas de ingreso, por dos observadores de forma independiente: Observador A: nutricionistas o pediatras con experiencia en nutrición pediátrica; Observador B: personal de enfermería o residentes de pediatría sin experiencia previa en nutrición. Ambos observadores aplicaron tres HCN: STRONGkids, STAMP y CRINUTPAZ.

Se incluyeron 223 pacientes (53.4% varones) con un rango intercuartil de 8,92 años. El porcentaje de pacientes clasificados de alto riesgo nutricional fue distinto según la HCN utilizada. En el caso de STRONGkids un 9,9% de los pacientes fueron de alto riesgo según el observador A, y un 6,7% para el B; para STAMP, un 24,6% fueron clasificados de alto riesgo por el observador A frente a un 19,7% por el B; finalmente, con la herramienta CRINUTPAZ el 39,5% de los pacientes fueron considerados de alto riesgo al ingreso por el observador A frente a un 35,1% por el B.

La concordancia entre observadores expertos y no expertos fue muy buena para las tres HCN. El grado de acuerdo entre los resultados de los observadores A y B fue 94.78% para STRONGkids, 92.55% para STAMP y 91.55% para CRINUTPAZ. Además, se calculó el índice *kappa ponderado*, que mide la concordancia entre observadores y toma valores entre 0 (concordancia nula) y 1 (concordancia perfecta). Un valor de índice *kappa* superior a 0,6 se considera una concordancia buena y superior a 0,8 muy buena. El valor de índice *kappa* fue: STRONGkids 0.72 ($p < 0.001$), STAMP 0.74 ($p < 0.001$) y CRINUTPAZ 0.77 ($p < 0.001$).

Por otro lado, se recogió el tiempo de estancia hospitalaria (TdE) de los pacientes y se analizó si el riesgo nutricional al ingreso con las diferentes HCN se aso-

ciaba a diferencias en este TdE. Los resultados obtenidos mostraron que aquellos paciente clasificados al ingreso como de riesgo nutricional alto, tanto por personal experto como no experto, con cualquiera de las tres HCN, presentaron mayor TdE. Esta asociación se mantuvo tras ajustar por edad aunque observamos diferencias según la HCN utilizada. Así, para STRONGkids, un paciente clasificado de alto riesgo por el observador A, presentaba un TdE 4,79 días superior al resto. Para el observador B, los pacientes clasificados de alto riesgo tenían un TdE 5,79 días superior en comparación con los de medio o bajo riesgo. Con STAMP estos TdE fueron de 3,28 días más para el observador A y 2,49 días para el B, y para CRINUTPAZ, 1,91 días más para el observador A y 1,82 días para el B.

CONCLUSIONES

- El cribado nutricional tiene como objetivos identificar no sólo a aquellos pacientes con malnutrición proteico-calórica que ingresan, sino también a los que tienen riesgo de desnutrirse durante su estancia o presentar complicaciones abordables mediante soporte nutricional.
- Se recomienda que todos los pacientes pediátricos sean cribados en las primeras 24 horas de ingreso.
- Cribado nutricional no es lo mismo que valoración nutricional completa: el cribado nutricional debe identificar a aquellos pacientes que precisan valoración nutricional completa por personal experto.
- En el momento actual no existe consenso acerca de la mejor HCN en pediatría. Ninguna de ellas se ha mostrado claramente superior a las demás.
- En relación a su aplicabilidad y reproducibilidad, nuestros datos muestran que la concordancia entre personal experto en nutrición pediátrica y personal sin experiencia previa, fue buena para tres HCN (STRONGkids, STAMP y CRINUTPAZ).
- En nuestro estudio, el riesgo nutricional alto al ingreso se asoció a mayor TdE independientemente de la experiencia del personal que realizó el cribado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hecht C, Weber M, Grote V, Daskalou E, Dell'era L, Flynn D, *et al.* Disease associated malnutrition correlates with length of hospital stay in children. *Clin Nutr* 2015;34:53-9.
2. Joosten KF, Hulst JM. Nutritional screening tools for hospitalized children: Methodological considerations. *Clin Nutr* 2014;33:1-5.
3. Galera R, Moráis A, Ruiz H, López E, Rivero MC, Escartín L, *et al.* Reproducibility and reliability of three pediatric nutritional screening tools. *JPGN* 2014;58, Suppl 1:496.

4. Lama More RA, Moráis López A, Herrero Álvarez M, Caraballo Chicano S, Galera Martínez R, López Ruzafa E, *et al.* Validation of a nutritional screening tool for hospitalized pediatric patients. *Nutr Hosp* 2012;27:1429-36.
5. McCarthy H, Dixon M, Crabtree I, Eaton-Evans MJ, McNulty H. The development and evaluation of the Screening Tool for the Assessment of Malnutrition in Paediatrics (STAMP©) for use by healthcare staff. *J Hum Nutr Diet* 2012;25:311-8.
6. Ling RE, Hedges V, Sullivan PB. Nutritional risk in hospitalised children: An assessment of two instruments. *E-SPEN, the European E-Journal of Clinical Nutrition and Metabolism* 2011;6:e153-7.
7. Hulst JM, Zwart H, Hop WC, Joosten KF. Dutch national survey to test the STRONGkids nutritional risk screening tool in hospitalized children. *Clin Nutr* 2010;29:106-11.
8. Gerasimidis K, Keane O, Macleod I, Flynn DM, Wright CM. A four-stage evaluation of the Paediatric Yorkhill Malnutrition Score in a tertiary paediatric hospital and a district general hospital. *Br J Nutr* 2010;104:751-6.
9. Secker DJ, Jeejeebhoy KN. Subjective Global Nutritional Assessment for children. *Am J Clin Nutr* 2007;85:1083-9.
10. Sermet-Gaudelus I, Poisson-Salomon AS, Colomb V, Brusset MC, Mosser F, Berrier F, Ricour C. Simple pediatric nutritional risk score to identify children at risk of malnutrition. *Am J Clin Nutr* 2000;72:64-70.

COSTE-BENEFICIO CUANDO EL SOPORTE NUTRICIONAL SE INSTAURA CON O SIN HERRAMIENTAS DE CRIBADO

M.ª Carmen Rivero de la Rosa

Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla

La presencia de desnutrición en los pacientes hospitalizados se relaciona con peor evolución clínica, especialmente con una mayor estancia hospitalaria, mayor riesgo de infecciones, necesidad de asistencia respiratoria más prolongada y peor cicatrización. De ahí que exista un creciente interés por identificar tanto a los pacientes ya desnutridos al ingreso como a aquéllos en riesgo de desnutrirse durante su estancia hospitalaria. En el paciente pediátrico esto cobra especial importancia, al tratarse de un individuo en proceso de crecimiento en el que la desnutrición tiene consecuencias negativas a corto y largo plazo sobre el desarrollo global y la salud.

La frecuencia de desnutrición entre la población pediátrica hospitalizada se considera en general elevada, aunque su determinación es difícil debido a la ausencia de un estándar definido para su estimación. Así, los datos referidos sobre su prevalencia varían de unos países a otros y también dependiendo del método utilizado para estudiarla. La correcta identificación de los pacientes

desnutridos y de aquéllos en riesgo permitirá iniciar una intervención adecuada lo más precozmente posible. Con este fin se han diseñado algunas herramientas de cribado nutricional para pacientes pediátricos. Sermet-Gaudelus *et al.* desarrollaron un sistema de puntuación (Pediatric Nutritional Risk Score) para detectar aquellos pacientes con riesgo de perder más de un 2% de su peso durante el ingreso. Secker y Jeejeebhoy, en pacientes pediátricos quirúrgicos, encontraron correlación entre los resultados de la valoración global subjetiva diseñada por Detsky *et al.* y diversos indicadores objetivos del estado nutricional, y refirieron la utilidad de esta herramienta para identificar pacientes con mayor riesgo de presentar complicaciones infecciosas y tiempos de estancia prolongados. Más recientemente, Hulst *et al.* diseñaron la herramienta Screening Tool for Risk on Nutritional Status and Growth (STRONGkids) y comprobaron en un estudio multicéntrico holandés su correlación con indicadores antropométricos de desnutrición aguda y crónica, así como con los días de estancia. En 2008, McCarthy *et al.* validaron en Reino Unido una herramienta sencilla para detectar niños con riesgo nutricional al ingreso: la Screening Tool for the Assessment of Malnutrition in Pediatrics (STAMP); dicha validación se llevó a cabo con una valoración nutricional completa utilizando el método antropométrico para la estimación de la composición corporal. En la actualidad no existe consenso acerca de la herramienta de cribado nutricional más apropiada para aplicar en población pediátrica, debido fundamentalmente a las dificultades para su validación y comparación. Pero parece esencial el uso de las mismas tanto en pacientes adultos como pediátricos, con el objetivo de disminuir complicaciones, estancia hospitalaria y costes sanitarios.

Existen numerosos estudios en este sentido, principalmente en pacientes adultos pero a pesar de la amplia información sobre las consecuencias físicas y psicológicas adversas de la desnutrición, hay poca información sobre sus consecuencias económicas. Los estudios internacionales sugieren que la desnutrición relacionada con la enfermedad aumenta los costos hospitalarios hasta en un 30-70%. Así por ejemplo en Reino Unido se utilizó el Malnutrition Universal Screening Tool (MUST) como base para la identificación de la prevalencia de la desnutrición en diferentes ámbitos de atención. La desnutrición aumentó tanto la frecuencia de ingresos y duración de la estancia en los hospitales, así como la frecuencia de las visitas al médico de familia y las consultas externas del hospital y a hogares de asistencia. Después de asignar los costos por la utilización de estos servicios, el gasto público en la desnutrición relacionada con la enfermedad en el Reino Unido en 2003 se estimó en más de 7,3 mil millones de libras esterlinas. El alto costo de la desnutrición relacionada con la enfermedad significa que los pequeños ahorros de costes de intervención pueden dar lugar a importantes ahorros de costes absolutos.

Como se ha mencionado, ya desde los años ochenta se han publicado diversos estudios que hablan sobre el impacto económico de la malnutrición en pacientes hospitalizados, principalmente en adultos. Reilli *et al.* en

el año 1987 publicaron un estudio en el que se cifraba el aumento de los gastos por paciente con desnutrición hospitalaria en torno a 1,738 y 3,557 dólares con respecto al grupo de pacientes no malnutridos, gastos que ascendían a cifras de entre 2.996 a 6.157 dólares si dichos pacientes presentaban complicaciones durante su estancia en el hospital. Establecieron además que la albúmina sérica fue el predictor clínico más fuerte de costo. Costo al que se le sumaba el uso de soporte nutricional agresivo (parenteral o enteral) cifrado entre 18 y 102 dólares por paciente y día.

De igual forma, Cinda *et al.* establecieron en su estudio publicado en 1997 unos costos de hospitalización por paciente de riesgo de 6,196 dólares frente a 4,563 dólares que suponían los pacientes no de riesgo nutricional.

Más recientemente, Amaral *et al.* publican en Clinical Nutrition su estudio en el que evalúan una muestra de 469 pacientes a los que se le aplica al ingreso el Nutritional Screening Risk-2002 como herramienta de cribado. Los pacientes clasificados como nutricionalmente en riesgo representaron el 42% de la muestra. El análisis estadístico y económico realizado muestra que el costo del tratamiento de un paciente nutricionalmente en riesgo es un 20% superior a la media del resto de pacientes y aquellos que presentan un mayor peso tienen menos probabilidades de aumentar el gasto por encima de la media establecida según el Diagnosis Related Group (DRG).

A su vez, en un estudio irlandés publicado en 2012 y realizado en personas ancianas, los costos de atención pública hospitalaria y social asociado a pacientes adultos mayores desnutridos en Irlanda se estima en más de 1.4 mil millones de euros, que representa el 10% del presupuesto sanitario. Con el apoyo nutricional adecuado se calcula que bajaría hasta el 3% del gasto, por tanto, el costo asociado con el cuidado de pacientes con desnutrición es sustancial y puede aumentar a medida que la proporción de personas mayores dentro de la población aumenta, un grupo en mayor riesgo de desnutrición.

Los trabajos en pacientes pediátricos son escasos, pero la ya comentada alta prevalencia de desnutrición en estos pacientes, hacen comparable el elevado impacto económico que supone no intervenir ni detectar precozmente los pacientes malnutridos o en riesgo. Impacto que además tiene implicaciones a largo plazo, puesto que son pacientes en crecimiento y desarrollo y en los que una mala evolución o la presencia de secuelas puede alargarse en el tiempo.

A la luz de los diferentes trabajos publicados, parece claro que detectar precozmente a los pacientes de riesgo y realizar una intervención nutricional precoz tanto en adultos como en niños, supondría una reducción de costes de hospitalización y asistencia globales, a pesar del coste añadido que podría suponer la implementación de un sistema de cribado e instaurar un soporte nutricional en estos pacientes.

En este sentido, se han publicado diferentes estudios. En 2005, Hinke *et al.* realizaron un trabajo con el objetivo

de describir el coste y la eficacia de la detección precoz y el tratamiento temprano de los pacientes malnutridos ingresados. Para ello, utilizaron una muestra de 297 pacientes médico-quirúrgicos a los que se les aplicó como herramienta de cribado el Short Nutritional Assessment Questionnaire, frente a un grupo control de 291 pacientes en los que no se realizó cribado. El reconocimiento de la desnutrición y los pacientes en riesgo mejoró del 50% al 80% con el uso de la herramienta, reduciéndose igualmente la estancia hospitalaria de los pacientes más frágiles. Estimaron que para acortar la estancia media en el hospital en 1 día para todos los pacientes desnutridos, se precisó una inversión media de 76 euros en el cribado y el tratamiento nutricional que se necesitaba. El incremento de costes fue comparativamente bajo en todo el grupo y en el subgrupo de pacientes desnutridos más frágiles, concluyendo que la aplicación de la herramienta de cribado mejora el reconocimiento de los pacientes desnutridos y proporciona la oportunidad de iniciar el tratamiento en una etapa temprana de la hospitalización, siendo los costos adicionales de atención nutricional globalmente bajos.

De igual forma en un artículo de revisión publicado por Löser en 2010, se concluye que el estado nutricional de todos los pacientes debe ser evaluado al ingreso con herramientas sencillas, de forma que los pacientes que sufren desnutrición o estén en riesgo sean tratados con una intervención nutricional específica precoz. Sólo en Alemania, el impacto de la desnutrición hospitalaria asciende hasta 9 millones de euros al año. Los ensayos terapéuticos y metaanálisis realizados documentan claramente la efectividad y rentabilidad del uso de soporte nutricional específico y que la existencia de malnutrición hospitalaria es tanto médica como económicamente perjudicial. De esta forma, si se detecta a tiempo obtendremos resultados económicos y médicos favorables.

En esta misma línea aparece en el año 2014 un estudio del grupo portugués que tiene como objetivo explorar si el estado de desnutrición al ingreso hospitalario, según la evaluación de diferentes herramientas de detección y diagnóstico, puede predecir los costos de hospitalización del paciente, así como proporcionar un análisis económico actualizado de la carga económica que supone la desnutrición hospitalaria. El coste que suponían los pacientes malnutridos aumentó entre un 19,1 y un 29% dependiendo de la herramienta de cribado utilizada, suponiendo entre 416 y 617 euros sobre pacientes no desnutridos con igual patología, siendo por tanto la desnutrición un factor pronóstico de los costes sanitarios.

Por tanto, a la luz de estos trabajos, parece lógico concluir que si el impacto económico de la desnutrición hospitalaria es importante, detectarla precozmente e intervenir nutricionalmente, permitiría la reducción de la carga económica de forma global.

Sin embargo, también está claro que la implantación de una herramienta de cribado y la instauración del soporte nutricional específico a pacientes detectados de riesgo supone un coste adicional. La rentabilidad de hacerlo re-

side en la disminución de costes de forma global (estancia hospitalaria prolongada, soporte nutricional más agresivo y más caro si se instaura de forma más tardía etc.) De esta forma la herramienta de cribado debe demostrarse eficaz con valores de sensibilidad y especificidad adecuados que permitan detectar al mayor número de pacientes subsidiarios de tratamiento nutricional y abordaje precoz. Si esto no sucede o se aplica de forma inadecuada, la herramienta podría perder su valor y suponer finalmente un aumento de costes globales. En este sentido se ha publicado algún trabajo recientemente, como el recogido en Journal of American Geriatrics Society por el grupo de Bell *et al.* en 2014, en el que se analiza el uso de diferentes herramientas de cribado en pacientes con fractura de cadera al ingreso, comparado con una valoración nutricional completa. Los investigadores detectan que las herramientas no alcanzan el requerimiento mínimo de sensibilidad y especificidad que se les exigía a priori (80 y 60% respectivamente), no detectándose de forma adecuada los pacientes de riesgo y suponiendo un aumento final de costes por implantación y diseño de soporte nutricional específico de forma inadecuada. Por ello alertan sobre uso de dichas herramientas, que consideran debe hacerse correctamente para evitar el efecto contrario de aumento de costes globales.

En pacientes pediátricos no disponemos en la actualidad de análisis coste-efectividad de calidad que evalúen la implantación de las herramientas de cribado nutricional de forma estandarizada y eficaz. Pero se presupone un paralelismo con la situación que tiene lugar en pacientes adultos. Se hace necesario por tanto, más estudios en este sentido, que concluyan de forma clara y evidente la mejoría en los costes sanitarios con el uso de las distintas herramientas y permitan de esta forma generalizar su uso en pacientes pediátricos hospitalizados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Reilly JJ Jr, Hull SF, Albert N, Waller A, Bringardener S. Economic impact of malnutrition: a model system for hospitalized patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1988 Jul-Aug; 12(4):371-6.
2. Chima CS, Barco K, Dewitt ML, Maeda M, Teran JC, Mullen KD. Relationship of nutritional status to length of stay, hospital costs, and discharge status of patients hospitalized in the medicine service. *J Am Diet Assoc.* 1997 Sep; 97(9):975-8; quiz 979-80.
3. Kruizenga HM, Van Tulder MW, Seidell JC, Thijs A, Ader HJ, Van Bokhorst-de van der Schueren MA. Effectiveness and cost-effectiveness of early screening and treatment of malnourished patients. *Am J Clin Nutr.* 2005 Nov;82(5):1082-9.
4. Amaral TF1, Matos LC, Tavares MM, Subtil A, Martins R, Nazaré M, Sousa Pereira N. The economic impact of disease-related malnutrition at hospital admission. *Clin Nutr.* 2007 Dec; 26(6):778-84.
5. Elia M. The economics of malnutrition. *Nestle Nutr Workshop Ser Clin Perform Programme.* 2009; 12: 29-40.
6. Löser C. Malnutrition in hospital: the clinical and economic implications. *Dtsch Arztebl Int.* 2010 Dec; 107(51-52):911-7.
7. Lama More RA1, Moráis López A, Herrero Álvarez M, Caraballo Chicano S, Galera Martínez R, López Ruzafa E, Rodríguez Martínez G, de la Mano Hernández A, Rivero de la Rosa MC; Grupo GETNI. Validation of a nutritional screening tool for hospitalized pediatric patients. *Nutr Hosp.* 2012 Sep-Oct; 27(5):1429-36.
8. Rice N, Normand C. The cost associated with disease-related malnutrition in Ireland. *Public Health Nutr.* 2012 Oct; 15(10):1966-72
9. Bell JJ, Bauer JD, Capra S, Pulle RC. Quick and easy is not without cost: implications of poorly performing nutrition screening tools in hip fracture. *J Am Geriatr Soc.* 2014 Feb; 62(2):237-43.
10. Guerra RS, Sousa AS, Fonseca I, Pichel F, Restivo MT, Ferreira S, Amaral TF. Comparative analysis of undernutrition screening and diagnostic tools as predictors of hospitalisation costs. *J Hum Nutr Diet.* 2014 Dec 23.

CASOS CLÍNICOS INTERACTIVOS

VIERNES 12 DE JUNIO - 18:30-20:00 H - SALA A1

ADOLESCENCIA

Moderadora: María Teresa Muñoz Calvo. *Hospital Universitario Infantil Niño Jesús. Madrid*

PUBARQUÍA PREMATURA

María Teresa Muñoz Calvo
Hospital Universitario Infantil Niño Jesús. Madrid

ADOLESCENTE EMBARAZADA

Luis Rodríguez Molinero
Centro de Salud de la Huerta del Rey. Valladolid

CASO JOAO

MOTIVO DE CONSULTA

Paciente de origen brasileño (Joao) de 14 años que viene a consulta de un IES por acosar a varias niñas de su curso. Estudia 1º de ESO.

A.F.

Madre brasileña de 35 a. empleada en Hostelería. Casada en Brasil. Tiene otro hijo de 11 años que vive con la abuela en Brasil. Estudios primarios. La madre envía dinero para su familia.

Convive con español de 45 años mecánico de profesión. Divorciado. Graduado escolar.

Viven en un barrio de clase baja en casa en alquiler donde hay otros emigrantes con los que convive. Dispone de habitación propia. Baño y calefacción.

A.P.

Nació en Brasil. Estado Seara. Población semirural.

Madre 21 a. Ama de casa. Estudios primarios. Embarazo, no controlado. Parto en clínica. PRN. 2650.

Padre 22 a. Empleado agrícola. Estudios primarios. Temperamental y violento.

Separación a los tres años de casados por violencia doméstica. No hubo denuncia.

Recuerda poco de su infancia. Criado por la familia de la madre mientras la madre trabajaba en una ciudad distante (Fortaleza).

No recuerda enfermedades relevantes.

Escolarización a los 4 años en colegio público. Primaria.

Vacunaciones incompletas. Se inició pauta rápida según calendario del Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría.

HISTORIA ACTUAL

Joao viene a consulta por haber sido denunciado por el padre de una compañera de curso porque desde hace unos dos meses la "toca el culo". Al parecer esa conducta la ha tenido con otras compañeras que no se han quejado, según se ha visto una vez denunciada esta situación.

El padre se ha dirigido al Director quejándose y denunciando la situación si no se corrige. El equipo psicopedagógico pide consulta con el pediatra.

Joao, lleva en España desde hace dos años en que su madre le ha traído para que estudie. Rendimiento escolar bajo. Ha suspendido todas menos música y educación física que ha sacado sobresaliente. No le gusta estudiar. No tiene definido lo que le gustaría ser de mayor.

Carácter: divertido, chistoso, alegre, sociable. Muy hablador y seductor. Muy apreciado por las chicas. Le gusta vestir pero dice que no tiene dinero. Explosivo, "se parece a su padre". Tolerancia mal las frustraciones y se enfada fácilmente. Culpabiliza a su madre de muchas cosas. Se lleva mal con el compañero de la madre con el que apenas se habla. Cree que si se separaran sería mejor para la madre.

No tiene buenos recuerdos de su infancia. Le pegaban porque no obedecía. Echa de menos los amigos de Brasil. Todavía no sabe porque su madre le ha traído a España.

En casa, colabora poco en tareas domésticas. Ni siquiera hace su cama. Habitación muy desordenada. Pasa muchas horas solo, oyendo música preferentemente brasileña. Ve películas porno que sus padres tienen escondidas, durante las horas que está solo en casa.

Come lo que le deja su madre preparado. Duerme mal y poco porque se queda enviando mensajes con sus amigos. No tiene iPhone porque no tiene dinero. Miente a su madre a la que dice que lleva bien todo el curso cuando ha suspendido casi todas asignaturas. La madre se siente desbordada y su compañero le trata con autoritarismo y castigos. No hace mucho estuvieron a punto de pegarse.

En el colegio, acepta mal las normas escolares. Habla mucho, no atiende. No hace las tareas. Suele ser impuntual. Los profesores se quejan mucho pero le consienten algunas cosas ya que es simpático y comprenden la situación de adaptación. Inteligente dicen los profesores.

Ocio, le gusta salir con amigos del barrio y se suele juntar con otros latinoamericanos. Sale todos los días con los amigos. Los fines de semana vuelve mas tarde de lo pactado con los padres, pero no le dicen nada.

Tiempo libre, jugar al futbol, callejear. "Hace botellón" con otros amigos de mas edad. Reconoce haber bebido hasta "el punto". Ha probado inhalantes pero dice no volver a probarlos por lo mal que lo pasó. Nunca se ha peleado ni robado nada. Le gustan los animales y tiene una mascota. No fuma tabaco pero si algún porro que le facilitan los amigos.

Aficiones, ver la tele. Se conecta con amigos de Brasil cuando está en casa solo o con el ordenador de sus amigos.

Amigos, del barrio con los que se siente bien porque se divierten, juegan.

Estado de ánimo, echa de menos su país y sus amigos y cuando lo piensa le entristece y llega a llorar. Nunca ha tenido ideas autolíticas, pero si ha pensado escaparse de casa para volver a su país, sobre todo cuando sus padres o los profesores le reprenden.

Comportamientos sexuales, no tiene novia, le gustan mucho las chicas (se ríe cuando se lo pregunto). Se divierte y se encuentra a gusto con ellas. Ha tenido relaciones sexuales (RS) con varias chicas, la primera de las veces en Brasil. No siempre protegidas. No suele tener dinero para condones. Los que tiene se los dan sus amigos. Refiere haber tenido RS con mujeres mayores, nunca comerciales.

EXPLORACIÓN FÍSICA

P: 59 (Pr. 50) Talla: 168 (50-75)

T.A. 119 (Pr. 25) /68 (Pr. 50) y FC: 79

Desarrollo de Tanner IV.

Resto normal

Análisis clínicos básicos y serología cuando llegó de Brasil: VIH, VHB, VHC y lues negativo.

CUESTIONARIOS

- 1.- Du Paul (ADHD- RS) puntuación para hiperactividad-impulsividad e inatención inferior al Prc. 50.
- 2.- Función familiar: Test de Apgar familiar.

	Casi nunca	A veces	Casi siempre
1. ¿Está satisfecho con la ayuda que recibe de su familia cuando tiene un problema?	0		
2. ¿Conversan entre ustedes los problemas que tienen en casa?	0		
3. ¿Las decisiones importantes se toman en conjunto en la casa?	0		
4. ¿Está satisfecho con el tiempo que pasas con tu familia juntos?	0		
5. ¿Siente que su familia le quiere?		1	
Total			1
Valoración: - Normofuncional: 7 - 10 puntos - Disfuncional leve: 3-6 - Disfuncional grave: 0-2			

Cuestionario M.O.SS para investigación social

Las siguientes preguntas se refieren al apoyo o ayuda de que Ud. dispone:

1. Aproximadamente, ¿Cuántos amigos íntimos o familiares cercanos tiene Ud.? (Personas con las que se encuentra a gusto y puede hablar acerca de todo lo que se le ocurre). Escriba el nº de amigos y familiares cercanos: de 2 a 3

La gente busca a otras personas para encontrar com-

pañía, asistencia, u otros tipos de ayuda. ¿Con qué frecuencia dispone Ud. de cada uno de los siguientes tipos de apoyo cuando lo necesita? Valorar de 1 a 5 las afirmaciones siguientes:

2. Alguien que le ayude cuando tenga que estar en la cama: 2
3. Alguien con quien puede contar cuando necesita hablar: 2
4. Alguien que le aconseje cuando tenga problemas: 0

5. Alguien que le lleve al médico cuando lo necesita: 2
6. Alguien que le muestre amor y afecto: 1
7. Alguien con quien pasar un buen rato: 2
8. Alguien que le informe y le ayude a entender una situación: 2
9. Alguien en quien confiar o con quien hablar de sí mismo y sus preocupaciones: 2
10. Alguien que le abrace: 1
11. Alguien con quien pueda relajarse: 2
12. Alguien que le prepare la comida si no puede hacerlo: 3
13. Alguien cuyo consejo realmente desee: 2
14. Alguien con quien hacer cosas que le sirvan para olvidar sus problemas: 1
15. Alguien que le ayude en sus tareas domésticas si está enfermo: 3
16. Alguien con quien compartir sus temores y problemas más íntimos: 2
17. Alguien que le aconseje cómo resolver sus problemas personales: 1
18. Alguien con quien divertirse: 3
19. Alguien que comprenda sus problemas: 1
20. Alguien a quien amar y hacerle sentirse querido: 1

Este Test, permite investigar 4 dimensiones de Apoyo:

1.- Apoyo Emocional / Informacional:

La expresión de afecto y comprensión empática, así como la guía y oferta de consejos e información.

Preguntas: 3 – 4 – 8 – 9 – 13 – 16 – 17 – 19: 12

2.- Apoyo Instrumental:

La provisión de ayuda material que pueda recibir la persona.

Preguntas: 2 – 5 – 12 – 15: 10

3.- La interacción social positiva:

La disponibilidad de personas con las cuáles poder salir, divertirse o distraerse.

Preguntas: 7 – 11 – 14 – 18: 8

4.- Apoyo Afectivo:

Las expresiones de amor y de afecto.

Preguntas: 6 – 10 – 20: 3

El **Índice global de Apoyo Social** se obtiene sumando los 19 ítems.

El **Apoyo Social es Escaso** cuando el Índice es inferior a 57 puntos: 33

Habrá **Falta de Apoyo Emocional** cuando la puntuación sea menor a 24: 12

Habrá **Falta de Apoyo Instrumental** (p corte >12): 10

Habrá **Falta de Interacción Social** (p corte >12): 8

Habrá **Falta de Apoyo Afectivo** (p corte < 9): 3

COMPORTAMIENTO SEXUAL

Se le pasó un cuestionario que valoraba diferentes comportamientos sexuales y posteriormente se comentaban las respuestas. Habla con mucha naturalidad del tema no mostrando en ningún momento pudor aunque reconoce que sus padres no saben nada. Reconoce hacer esos gestos porque le gusta y para seducir.

Reconoce haber tenido conductas sexuales desde muy pequeño con gente mayor que él que en ningún momento reconoce que pudieran ser catalogadas de abusos porque todo el mundo lo hacía. Sus primeras relaciones sexuales coitales fueron a los 11 años entre amigos de diferente o igual sexo. No suele usar métodos anticonceptivos porque no tiene dinero.

Se sorprende mucho por la denuncia y el riesgo de expulsión del colegio, ya que dice no es para tanto. Se arrepiente sin sentirse culpable.

- MOTIVO DE CONSULTA:

- Acoso sexual
- Denuncia escolar

- JUICIO CLÍNICO:

- Desinhibición sexual
- Ansiedad-depresión
- T. de la vinculación

- CONDUCTAS DE RIESGO:

- Hipersexualidad
- Fracaso escolar
- Relaciones sexuales sin protección: ETS, embarazo

- LISTA DE PROBLEMAS:

- Emigración. Desadaptación cultural
- Disfunción familiar grave
- Riesgo de consumo
- Amistades peligrosas
- Relaciones sexuales de riesgo
- Problemas económicos
- Pobreza cultural

EVOLUCIÓN Y ENFOQUE DEL CASO

Entrevistas con el alumno y su familia (la madre, el padre nunca vino a consulta) advirtiendo gravedad de los hechos y riesgo de castigo legal en Institución de Menores. Advirtiendo la sensibilización de la sociedad con este tema (acoso sexual).

Entrevista con la comunidad educativa: director, tutor y profesores exponiendo el problema, valorando la pasividad de los hechos que venían produciéndose desde varios meses sin que nadie llamara la atención.

Entrevista con la familia desde la institución escolar, empatizando con los padres de la alumna acosada. Y logrando que si en un "periodo breve" hubiera reincidencia se procedería a poner una denuncia en el Ministerio Fiscal de Menores.

Consulta con trabajadora social para investigar los problemas familiares y buscar ayudas sociales.

Derivación a salud mental infanto-juvenil.

Derivación a terapia familiar a Centro OIKOS concertado SACYL.

ENTREVISTA CON JOAO

Las siguientes soluciones fueron propuestas por el paciente y por nuestra parte para poder ser lo más adecuadas y realizadas por nuestro adolescente.

1. Entrevista médico-paciente centrada en sus creencias, problemas.
2. Reforzar y mejorar la relación madre- hijo mediante entrevistas conjuntas.
3. Reparto de tareas domesticas.
4. Realización de tareas o actividades ociosas en compañía de la familia.

TAREAS PROPUESTAS

1. Realización de lista de pros y contras sobre su situación actual y su actitud.
2. Realización de lista de pros y contras sobre su consumo de drogas.
3. Conocer puntos conflictivos con su madre y padrastro, así como posibles soluciones para mejorar la relación y poder tener una mejor convivencia.
4. Hacer conocer a su madre sus deseos, inquietudes, pensamientos sobre la relación que mantiene su madre y su padre.
5. Autorregistro del consumo: anotar en una lista la cantidad de cigarrillos, alcohol y cannabis consumido semanalmente, anotando al lado las sensaciones que estos hechos le ocasionan tanto buenas como malas.
6. Uso de medidas de protección en relaciones sexuales.
7. Refuerzo de las connotaciones positivas sobre las actitudes más saludables.
8. Trabajadora social, ayuda social para estudiar y educador social para hacer tareas escolares (estudia en centro cívico de 5 de la tarde hasta 8 y media).
9. Asistir puntual y regularmente a las clases impartidas en el Centro.

10. Realizar tareas escolares.

11. Respetar las normas de convivencia del Centro Educativo, así como al profesorado y los compañeros de clase.
12. Asistir al tratamiento ambulatorio psicológico.
13. Controlar el consumo de tóxicos y alcohol.
14. Respetar las normas familiares y los horarios de regreso al domicilio marcados por su madre.

EVALUACIÓN DE RESULTADOS

Joao es inteligente y sensible, reconoce que vive en un país muy distinto al suyo y eso facilita las intervenciones. Sigue pensando en regresar a su país aunque empieza a darse cuenta que aquí se vive mejor y puede tener mejor futuro que en su pueblo natal con su abuela. Todos los profesionales desde el trabajador social, el educador del Centro cívico y los psiquiatras están contentos con la evolución de Joao. El trabajo real se manifiesta como un chico responsable aunque reconoce que le cuesta estudiar. Los profesores se muestran esperanzados. Las relaciones con la pareja de su madre no son malas porque procuran estar poco tiempo juntos. Entiende que sus amigos no son los mejores pero no tiene otros. Tiene una buena relación con el educador social.

En los últimos 4 meses no ha repetido ningún gesto molesto y nota que el trato ya es igual que antes. Ha bajado el número de amigos en la clase. Se ha notificado verbalmente el problema con el fiscal de menores que recibes informes regulares de la dirección del colegio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Periantología y reproducción humana, 2010;24(1);7-19.
2. Oliva A, Serra L, Vallejo R. Sexualidad y contracepción en jóvenes andaluces. Estudio cuantitativo. Universidad de Sevilla. Servicio Andaluz de Salud. Junta de Andalucía. Sevilla: Consejería de Salud, 1993.
3. MI Mesa Gallardo, JL Barella Balboa, M Cobeña Manzorro. Comportamientos sexuales y uso de preservativos en adolescentes de nuestro entorno. Aten Primaria. 2004;33:374-80.
4. Eresta Plasín MJ, Delpino Goicochea, Rivas Pérez C. Relaciones afectivas y sexualidad en la adolescencia. Liga Española de la educación. Disponible en: www.ligaeducacion.org/documentos/investigaciones/relaciones-afectivas-y-sexualidad-en-la-adolescencia.pdf
5. Gómez Zapiain J, Ortiz Barón MJ, Eceiza Camarero A. Sexualidad en adolescentes de la Comunidad Autónoma Vasca. Gobierno Vasco-Servicio de Salud 2013. Disponible en: www.euskadi.net/contenidos/informacion/publicaciones_informes_estudio/es_pub/adjuntos/sexualidad_adolescencia.pdf

6. SIECUS. Sexuality Information and Education Council of the United State. Disponible en: www.siecus.org
7. Smilkstein G. The family APGAR: a proposal for a family function test and its use by physicians. *J Fam Pract* 1978;6:1231-9.
8. Smilkstein G, Ashworth C, Montano D. Validity and reliability of the Family APGAR as a test of family function. *J Fam Pract* 1982;15:303-11.
9. Bellón JA, Delgado A, Luna JD, Lardelli P. Validez y fiabilidad del cuestionario de función familiar Apgar-familiar. *Aten Primaria* 1996;18(6):289-95.

SÍNDROME DE PIERNAS INQUIETAS

Gonzalo Pin Arboledas
Hospital Quirón. Valencia

CASOS CLÍNICOS INTERACTIVOS

JUEVES 11 DE JUNIO - 10:45-12:15 H - SALA A1

ARTRITIS Y ALGO MÁS: LA IMPORTANCIA DEL SIGNO GUÍA

Moderadora: M.^a José Lirola Cruz. *Hospital Quirón Sagrado Corazón. Instituto Hispalense de Pediatría. Sevilla*

ARTRITIS Y DOLOR ABDOMINAL

M.^a José Lirola Cruz
Hospital Quirón Sagrado Corazón. Instituto Hispalense de Pediatría. Sevilla

El **dolor e inflamación articular** son manifestaciones comunes de muchas enfermedades musculoesquelética y reumatológicas. El **diagnóstico diferencial** en el niño es amplio y va a incluir tanto a procesos benignos como procesos graves que requieren una intervención médica urgente:

- Infección: Artritis séptica y osteomielitis, así como otros tipos de infecciones como la enfermedad de Lyme o la artritis asociada al parvovirus.
- Artritis reactivas o postinfecciosas.
- Tumores: neoplasias musculoesqueléticas, linfoma y neuroblastoma.

- Trastornos hematológicos: Leucemia, diátesis hemorrágicas y hemoglobinopatías.
- Raquitismo, enfermedades metabólicas y endocrinas.
- Necrosis avascular y trastornos epifisarios.
- Traumatismos: accidentales o no, incluida la hiper movilidad asociada a microtraumatismos.
- Síndromes de dolor idiopáticos: Síndrome de dolor regional complejo tipo I y fibromialgia.
- Enfermedades reumatológicas sistémicas: Lupus eritematoso sistémico, Dermatomiositis juvenil, Síndrome de Sjögren, Enfermedad mixta del tejido conectivo, Púrpura de Schönlein-Henoch.

La **revisión de los diferentes sistemas** es necesaria para detectar la existencia de otros síntomas que puedan contribuir al diagnóstico correcto. Hallazgos clínicos tales como exantema, pérdida de peso, dolor abdominal y anomalías oculares, en combinación con los hallazgos articulares, pueden ser sugestivos de enfermedades específicas basándonos en unos patrones de reconocimiento.

Tabla 1. Revisión de los diferentes sistemas en el diagnóstico diferencial del niño con dolor y/o inflamación articular

Sistema afectado	Diagnóstico	Manifestaciones
Dermatológico	LES	Eritema malar y pérdida de cabello
	Dermatomiositis	Pápulas de Gottron
	AIJ sistémica	Exantema macular rosado evanescente
	PSH	Lesiones purpúricas en piernas
Oftalmológico	Oligoartritis o AIJ psoriásica	Uveitis crónica anterior asintomática
	Artritis relacionada con entesitis	Uveitis aguda sintomática
	Síndrome de Sjögren	Ojo seco con queratitis
Oral	LES	Úlceras orales indoloras en paladar
	Enfermedad de Behcet	Úlceras orales grandes dolorosas
Respiratorio	FQ o inmunodeficiencia	Neumonías recurrentes
	Granulomatosis con poliangiitis	Lesiones destructivas del tracto superior
	LES o AIJ sistémica	Pleuritis
	LES o esclerodermia	Enfermedad intersticial pulmonar
	Síndrome de Churg-Strauss	Neumonía eosinofílica

Cardiovascular	FR o endocarditis	Soplo cardiaco nuevo
	LES, AIJ sistémica o FR	Pericarditis
	LES o esclerodermia	Fenómeno de Raynaud
	Arteritis de Takayasu	Ausencia de pulsos
Gastrointestinal	EII, LES o vasculitis	Pérdida de peso o escaso crecimiento
	EII	Diarrea y dolor abdominal
	Artritis reactiva	Gastroenteritis infecciosa previa
	PSH	Dolor abdominal cólico intermitente
Genitourinario	Artritis gonocócica	Uretritis o cervicitis pustular
	Artritis reactiva	Uretritis no gonocócica
	Enfermedad de Behcet o EII	Grandes úlceras genitales dolorosas
Hematológicas	LES o hemoglobinopatías	Anemia hemolítica
	LES	Pancitopenia
	Trastornos hemorrágicos	Hemartros
Neurológico	LES	Convulsiones y psicosis
	LES y fibromialgia	Dificultad de concentración
	LES, vasculitis o hipercoagulabilidad	Accidente cerebrovascular
	Vasculitis	Polineuropatía asimétrica
	Dermatomiositis y polimiositis	Debilidad muscular proximal

LES: Lupus eritematoso sistémico; AIJ: Artritis Idiopática Juvenil; PSH: Púrpura de Schönlein-Henoch; FQ: Fibrosis Quística; FR: Fiebre reumática; EII: Enfermedad Inflamatoria Intestinal.

El **dolor abdominal** es uno de los síntomas guías que podemos encontrar en algunas enfermedades en las que además existe afectación articular. Puede constituirse de hecho como **síntoma inicial**.

CASO CLÍNICO

Niña de 5 años de edad que ingresa por dolor abdominal de 5 días de evolución, intermitente, de tipo cólico, localizado a nivel periumbilical e irradiado a flanco izquierdo, sin relación con las comidas. Refiere inapetencia progresiva, con un hábito intestinal normal, no existen náuseas o vómitos, tampoco síntomas miccionales. La niña está bien inmunizada incluida vacuna contra rotavirus, neumococo y varicela; presenta bronquitis recurrentes sin mecanismo inmunológico conocido; tendencia al estreñimiento controlado de forma adecuada con dieta. No existe ningún antecedente familiar de interés. Presenta moderada afectación del estado general secundario al dolor, se encuentra estable hemodinámicamente, siendo la exploración por aparatos normal salvo dolor a la palpación de hemiabdomen izquierdo, algo más importante a nivel de fosa iliaca

izquierda sin existir signos de irritación peritoneal. En las pruebas complementarias encontramos una leucocitosis (16480/uL) con neutrofilia del 86%, ligera trombocitosis; coagulación normal; perfil renal y hepático y amilasa normales; PCR 45 mg/L; Rx de abdomen con aumento del contenido aéreo y cierta distensión de asas a nivel de marco cólico izquierdo; ecografía abdominal donde se aprecia un engrosamiento circunferencial del colon a nivel de la flexura esplénica-descendente con incremento de la vascularización, sin imagen de donught, con formaciones ganglionares múltiples en la grasa adyacente y líquido libre intraabdominal en ambas fosas iliacas y en pelvis menor. El cirujano descarta patología quirúrgica urgente en ese momento.

El **dolor abdominal agudo** es uno de los motivos de consulta más frecuentes en pediatría. La causa suele ser típicamente un proceso menor autolimitado, como estreñimiento, gastroenteritis o enfermedad viral. Es importante sin embargo, diferenciar estos procesos menores de aquellos potencialmente graves, quirúrgicos o no, que requieran de una actuación médica específica y rápida. Por otro lado hay que añadir que la edad del paciente es un factor determinante a la hora de sospechar diferentes patologías.

Tabla 2. Causas de dolor abdominal agudo en función de la edad del niño

1 mes- 2 años	años	>5 años
Cólicos del lactante (< 3 m)	Gastroenteritis aguda	Gastroenteritis aguda
Gastroenteritis aguda	Infección del tracto urinario	Traumatismos
Síndromes virales	Faringitis	Apendicitis
Traumatismos (descartar maltrato)	Traumatismos	Infección del tracto urinario
Invaginación intestinal	Apendicitis	Enfermedad inflamatoria pélvica
Hernias inguinales encarcerada	Neumonía y asma	Crisis vasooclusivas de la anemia de células falciformes
Crisis vasooclusivas de la anemia de células falciformes	Crisis vasooclusivas de la anemia de células falciformes	Estreñimiento
Apendicitis	Infecciones virales	Infecciones víricas.
Vólvulo	Estreñimiento	Faringitis
Alergia a la leche de vaca	Divertículo de Meckel	Neumonía. Asma. Fibrosis quística
Tumores	Púrpura de Schönlein-Henoch	Enfermedad inflamatoria intestinal
Intoxicaciones	Fibrosis quística	Úlcera péptica
Deficiencia de disacaridasas	Invaginación intestinal	Colecistitis. Pancreatitis
Enfermedad de Hirschsprung	Síndrome nefrótico	Dolor intermenstrual
Divertículo de Meckel	Hernia encarcerada	Adherencias
Infección del tracto urinario	Neoplasias	Cetoacidosis diabética
	Síndrome hemolítico-urémico	Síndrome hemolítico urémico
	Hepatitis	Miocarditis, pericarditis
	Enfermedad inflamatoria intestinal	Peritonitis primaria bacteriana
	Quiste de colédoco	Migraña abdominal
	Adherencias	Púrpura de Schönlein-Henoch
	Peritonitis primaria bacteriana	Fiebre Mediterránea Familiar
	Absceso intraabdominal	Hepatitis
	Torsión ovárica	Abscesos intraabdominales
	Intoxicaciones	Divertículo de Meckel
	Tumores	Torsión ovárica
	Cetoacidosis diabética	Rotura quiste ovárico
	Porfirias	Torsión testicular
		Urolitiasis

Los receptores del dolor en el abdomen incluyen los receptores viscerales (localizados en las superficies serosas, dentro del mesenterio y dentro de las paredes de las vísceras huecas) y los receptores de mucosa. Los receptores viscerales responden a estímulos mecánicos y químicos, mientras que los de mucosa responden primariamente a estímulos químicos. El dolor visceral normalmente está poco localizado, percibiéndose con frecuencia en la línea media abdominal debido a la inervación bilateralmente simétrica. En algunas circunstancias, como en la apendicitis, se localiza el dolor una vez que el peritoneo parietal adyacente se inflama. El dolor que se origina en una víscera puede en ocasiones percibirse en una localización distante del órgano afectado. El dolor referido se localiza en el dermatoma cutáneo que comparte el mismo cordón espinal que la víscera afectada.

La **localización del dolor** nos orientará en general hacia el origen del mismo: en **epigastrio** cuando se origina en hígado, páncreas, vías biliares, estómago o porción alta del intestino; en región **periumbilical** cuando se origina en la porción distal del intestino delgado, ciego o colon proximal; en **región suprapúbica** si se origina en la parte distal del intestino grueso, vías urinarias u órganos pélvicos; **generalizado** en los casos referidos desde otros órganos no abdominales y en **región sacra** si se originan en el recto.

En la **anamnesis**, dirigida a averiguar la causa del dolor abdominal, es importante recoger información sobre el modo de presentación, duración, tipo de dolor, localización, factores que lo agravan o alivian, existencia de episodios previos, síntomas asociados (digestivos y extradigestivos), procesos intercurrentes, medicaciones, antecedentes traumáticos, alergias o enfermedades de base.

En la **exploración**, además de hacer una valoración sobre el estado hemodinámico del paciente e intentar descartar otros focos infecciosos, realizaremos una correcta inspección, auscultación, percusión y palpación del abdomen, completándola con un tacto rectal.

Las **pruebas complementarias** se orientarán en función del diagnóstico de sospecha. Con frecuencia se solicitará un hemograma, una bioquímica sanguínea con función renal, hepática y amilasa, PCR y análisis de orina. El rendimiento diagnóstico de la radiografía de abdomen suele ser bajo. La ecografía abdominal es normalmente la prueba de imagen de elección en la valoración inicial de un dolor abdominal agudo. Pruebas como el TAC y la RM quedarán reservadas para situaciones de difícil diagnóstico. La endoscopia alta y baja irá dirigida a la visualización directa de determinadas lesiones.

CASO CLÍNICO

A los 3 días de ingreso la niña refiere dolor de pie izquierdo, presentando a las pocas horas dolor y tumefacción de rodilla derecha y ambos tobillos con rechazo de la deambulación. A la exploración en ese momento se evidencian las inflamaciones referidas, observándose unas horas más tarde lesiones equimóticas ligeramente sobreelevadas en bordes externos de ambos pies y talones, así como petequias en piernas y nalgas.

Tras repetir analítica, con el diagnóstico de Púrpura de Schönlein- Henoch, se inicia tratamiento con corticoides, primero iv y posteriormente orales, con resolución del dolor abdominal y de la clínica articular en 48 horas.

La **Púrpura de Schönlein- Henoch** (PSH), también llamada vasculitis por IgA, es la vasculitis sistémica más frecuente en los niños. Puede aparecer en todos los grupos de edad, siendo más frecuente durante la infancia (entre los 3 y 15 años), ocurriendo el 50% de los casos en menores de 5 años y el 75-90% en menores de 10 años. Los hallazgos clínicos son con frecuencia atípicos en las edades extremas y de mayor gravedad en el adulto. La incidencia oscila entre los 10 y 20 casos por cada 100.000 niños menores de 17 años, pudiendo alcanzar los 70 casos/100.000 en el grupo de edad comprendido entre los 4 y 6 años. Existe un ligero predominio de la enfermedad en varones (1,2-1,8:1) sin encontrarse un claro predominio racial, aunque los afroamericanos rara vez se afectan. La enfermedad es más frecuente en otoño, invierno y primavera, lo que hace probable la implicación de determinados procesos infecciosos en su patogénesis. En la mitad de los pacientes existe el antecedente de infección respiratoria de vías altas. La frecuencia de la enfermedad es significativamente más elevada (aproximadamente un 5%) en aquellos pacientes con Fiebre Mediterránea Familiar.

Tabla 3. Criterios diagnósticos de la PSH (EULAR/PRESS 2005)

Criterio	Definición
Criterio obligatorio:	Purpura (frecuentemente palpable) o petequias, predominante en extremidades inferiores y no debida a trombocitopenia o coagulopatía. En caso de purpura con distribución atípica se requiere la demostración de depósito de IgA en una biopsia.
Al menos uno de los siguientes:	
Dolor abdominal	Dolor abdominal cólico difuso de inicio agudo reportado por anamnesis y exploración física.
Artritis o artralgiás	Artritis de inicio agudo definida como tumefacción articular o dolor articular con limitación de la movilidad y/o artralgia de inicio agudo definida como dolor articular sin tumefacción ni limitación de la movilidad.
Afectación renal	Proteinuria >0,3 g/24 horas o cociente albumina/creatinina en orina >30 mmol/mg en muestra de orina de micción única matutina. Hematuria o cilindros de hematíes: >5 hematíes/campo de gran aumento o cilindros de glóbulos rojos en el sedimento o ≥2+ en la tira reactiva.
Histopatología	Típicamente vasculitis leucocitoclástica con depósito predominante de IgA o glomerulonefritis proliferativa con depósito de IgA.

Las **manifestaciones digestivas** aparecen en el 50-75% de los pacientes, siendo el primer síntoma de la enfermedad en el 15-35% de los mismos, lo que haría el diagnóstico significativamente más difícil.

El dolor abdominal es el síntoma más frecuente (65%) y está causado por el edema y hemorragia de la submucosa. Las lesiones purpúricas se pueden visualizar mediante endoscopia a nivel del duodeno descendente, estómago y colon. El íleon terminal también puede verse afectado. Generalmente se trata de un dolor cólico leve-moderado que puede acompañarse de vómitos; en algunos casos el dolor abdominal puede ser muy intenso y limitante. Se encuentra sangre oculta en heces en el 56% de los pacientes aunque la hemorragia intestinal masiva es rara.

La invaginación es la complicación gastrointestinal más frecuente. Se limita al intestino delgado en el 60% de los casos, en contraste con la invaginación intestinal idiopática que suele ser típicamente ileocólica. La incidencia de esta complicación es muy variable, describiéndose hasta en un 2,3-3,5% de los casos en algunas series y solo en un 0,4-0,6% en otras.

La pancreatitis, el hidrops vesicular, la enteropatía pier-de-proteína y la perforación intestinal son complicaciones raras pero también descritas en esta enfermedad.

Distintuir patologías urgentes en relación a un abdomen agudo, como por ejemplo una apendicitis aguda, de una PSH puede ser difícil antes de que se desarrollen las lesiones cutáneas. Aunque el exantema de la PSH normalmente precede a las manifestaciones gastrointestinales y rara vez se retrasa más de pocos días, la evaluación de un potencial abdomen agudo no puede demorarse. Además, el exantema de la PSH puede ser inicialmente no específico, eritematoso o urticarial o limitarse a una o pocas lesiones en nalgas o miembros inferiores. En consecuencia es esencial un cuidadoso y completo examen del niño.

Se realizarán estudios de imagen en aquellos pacientes con síntomas abdominales significativos. En la radiografía de abdomen podemos encontrar asas intestinales dilatadas en relación a una disminución de la movilidad intestinal. En la ecografía abdominal podemos hallar un engrosamiento de la pared intestinal, hematomas, líquido peritoneal e invaginación. Estudios radiológicos utilizados en el despistaje de causas quirúrgicas del dolor abdominal en el niño serán también utilizados en pacientes con PSH que se sospeche puedan haber desarrollado complicaciones gastrointestinales, tales como invaginación, infarto o perforación intestinal.

La **artritis/artralgia** ocurre en torno al 75-82% de los pacientes, constituyéndose como síntoma de presentación de la enfermedad en el 15% de los casos. La artritis es normalmente transitoria o migratoria, típicamente oligoarticular (de 1 a 4 articulaciones) y no deformante. Se afectan con mayor frecuencia las grandes articulaciones de miembros inferiores (caderas, rodillas, tobillos) siendo excepcional la afectación de los miembros superiores

(hombros, muñecas y manos). A menudo existe una importante inflamación y aumento de la sensibilidad periarticular, sin que exista derrame articular, eritema o calor. Los pacientes pueden presentar un dolor muy importante con limitación de la movilidad. No provocan daño articular ni secuelas. **La artritis puede preceder a la aparición de la púrpura**, aunque normalmente no más de 1- 2 días. En estas ocasiones, hasta que el paciente no desarrolle las clásicas lesiones cutáneas de la PSH, tendremos que considerar otras causas de afectación articular.

BIBLIOGRAFÍA

- Balachandran B, Singhi S, Lal S. Emergency Management of Acute Abdomen in Children. *Indian J Pediatr.* 2013;80(3):226-234.
- Kim JM, Kang HS, Han KH, Kin SH, Shin KS, Lee MS, Jeong IH, Kim YS, Kang KS. Systemic Classification for a New Diagnostic Approach to Acute Abdominal Pain in Children. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2014;17(4):223-231.
- Marin JR, Alpern ER. Abdominal pain in children. *Emerg Med Clin North Am* 2011;29:401-28.
- Fatima A, Gibson DP. Pneumatosis Intestinalis Associated With Henoch-Schönlein Purpura. *Pediatrics.* 2014;134(3):e880-3. doi:10.1542/peds.2013-2213.
- Haber JJ, Waseem M. Recurrent intussusception. *Pediatr Emerg Care.* 2013;29(6):753-5.
- Kanik A, Baran M, Ince FD, Cebeci O, Bozkurt M, Cavusoglu D, Eliacik K, Yavascan O, Helvacı M, Aksu N. Faecal calprotectin levels in children with Henoch-Schönlein purpura: is this a new marker for gastrointestinal involvement? *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2015 Mar;27(3):254-8.
- Li M, Omi T, Matano Y, Fujimori S and Kawana S. The diagnostic usefulness of video capsule endoscopy in adolescent immunoglobulin A vasculitis (Henoch-Schonlein purpura). *J Nippon Med Sch.* 2014;81(2):114-17.
- Nagamori T, Oka H, Koyano S, Takahashi H, Oki J, Sato Y, Muroto K, Iseki K, Takeguchi R, Takeda T, Sato M, Sugai R, Kitamura H, Kajino H, Miura Y, Ishioka T, Azuma H. Construction of a scoring system for predicting the risk of severe gastrointestinal involvement in Henoch-Schönlein Purpura. *Springerplus.* 2014 Apr 2;3:171. doi: 10.1186/2193-1801-3-171.
- Özkaya AK, Güler E, Çetinkaya A, Karakaya AE, Gökşüğü Y, Katı Ö, Güler AG, Davutoğlu M. Henoch-Schönlein purpura complicated by acalculous cholecystitis and intussusception, and following recurrent appendicitis. *Paediatr Int Child Health.* 2015; Apr 3:2046905515Y0000000019. [Epub ahead of print]
- Yang YH, Yu HH, Chiang BL, Yang YH, Yu HH, Chiang BL. The diagnosis and classification of Henoch-Schönlein purpura: An updated review. *Autoimmun Rev.* 2014;13(4-5):355-8.

ARTRITIS Y FIEBREM.^a Isabel González Fernández

Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia

La **fiebre** es otro de los síntomas guía que podemos encontrar en algunas enfermedades con afectación articular.

Ante un paciente con **artritis y fiebre** se ha de tener en cuenta el siguiente diagnóstico diferencial:

Causa infecciosa
<ul style="list-style-type: none"> • Artritis séptica • Endocarditis bacteriana • Infección vírica (Parvovirus B19, VHB, VHC, mononucleosis) • Infecciones bacterianas (<i>Borrelia</i>, <i>Brucella</i>, <i>Bartonella</i>...) • Artritis postinfecciosa <ul style="list-style-type: none"> - Fiebre reumática - Artritis reactiva
Causa oncológica
<ul style="list-style-type: none"> • Leucemia • Neuroblastoma
Causa inflamatoria
<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad inflamatoria intestinal • Conectivopatía: LES, DMJ • Vasculitis: • Enfermedad de Kawasaki, poliarteritis nodosa... • Enfermedad autoinflamatoria: <ul style="list-style-type: none"> - Artritis Idiopática Juvenil Sistémica (AIJS) - Enfermedad de Behçet - Síndromes hereditarios de fiebre periódica - Síndromes periódicos asociados a la criopirina (CAPS) - Artritis granulomatosas pediátricas • Enfermedad del suero

LES: Lupus eritematoso sistémico. DMJ: Dermatomiositis Juvenil.

CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de un paciente con artritis de ambas rodillas y que presenta episodios de fiebre recurrente desde los 12 meses de vida.

En la **anamnesis**, además de indagar sobre cuándo se inició la fiebre, grado, patrón y respuesta a antitérmicos, se ha interrogar sobre edad a la que se iniciaron los episodios de fiebre, duración de los episodios, periodicidad, posi-

bles desencadenantes, forma de inicio de los episodios, si se inician de forma brusca, existencia de pródromos. También se ha de preguntar sobre el grado de afectación sistémica del paciente durante los episodios: aspecto de enfermedad grave, anorexia, pérdida de peso...

En cuanto a la artritis, se ha de preguntar sobre cuándo se inició, la posible relación con traumatismo previo, antecedente de cuadros infecciosos previos, afectación de una o más articulaciones, carácter aditivo o migratorio de la artritis.

Es fundamental preguntar sobre la presencia de otros síntomas en el episodio actual y en otros episodios febriles, especialmente dolor abdominal, y si es acompañado de vómitos y/o diarrea, exantema (características y distribución), aftas orales y/o genitales, faringoamigdalitis, adenopatías...

Se recogerán los datos sobre los antecedentes personales: estado vacunal, ingresos, intervenciones quirúrgicas (abdomen agudo con apendicectomía blanca), infecciones graves o por microorganismos no habituales... Es importante recoger la presencia de antecedentes familiares de fiebre recurrente, artritis, psoriasis, enfermedad inflamatoria intestinal, consanguinidad, antecedentes de inmunodeficiencia primaria...

Es fundamental realizar una **exploración física** completa por aparatos: Estado general del paciente. Estado nutricional. Presencia de exantemas, lesiones de vasculitis. Adenopatías. ORL: Aftas orales. Faringoamigdalitis. Exudados. AC: Presencia de soplos. Roce pericárdico, tonos atenuados. AP: Zonas de hipoventilación. Roce pleural. Abdomen: Presencia de dolor abdominal. Masas o megalias. Articular: Se ha de realizar una exploración completa para evaluar la presencia de artritis (tumefacción y/o dolor con limitación articular) a cualquier nivel.

En cuanto a las **pruebas complementarias**, se dirigen a detectar patología infecciosa, inmunodeficiencias, patología oncológica, así como apoyar el posible origen reumático, ya sea autoinmune o autoinflamatorio. Se debe realizar, en función de la sospecha clínica:

- Hemograma y reactantes de fase aguda (PCR, VSG, procalcitonina, ferritina, amiloide sérico A): Ayudan a establecer la intensidad de la respuesta inflamatoria y son útiles en el seguimiento y para valorar la respuesta al tratamiento.
- Estudio inmunológico con inmunoglobulinas (incluir IgD), complemento y poblaciones linfocitarias.
- Hemostasia: Su alteración puede indicar una afectación sistémica grave.
- Mantoux: valoración de infección tuberculosa. Previo a inicio de tratamiento.
- Serologías.
- Cultivos. Frotis faríngeo en faringoamigdalitis de repetición.
- Sedimento urinario: puede estar alterado en vasculitis y enfermedades autoinmunes como LES.

- Autoinmunidad: ANA, FR, ENA, ANCA, anti-DNA.
- Estudio HLA B51 y B27.
- Líquido sinovial: celularidad, bioquímica y cultivo.
- Médula ósea, según sospecha clínica.
- Ácido mevalónico en orina: aumento durante los episodios en el déficit de mevalonato kinasa.
- Pruebas de imagen según la sintomatología acompañante: Rx tórax, ecografía abdominal, serie ósea, ecografía articular, RM...

siones, diarrea, adenopatías y aftas orales. No exantema. En algunos episodios presenta tumefacción y dolor articular. Durante los episodios de fiebre se objetiva leucocitosis con neutrofilia y aumento importante de PCR y VSG. Presenta aumento de IgD e IgA.

No se encuentra causa infecciosa de los episodios, y se ha descartado causa oncológica.

Hermano con episodios febriles similares cada 20 días.

Con todos estos datos, la orientación diagnóstica es de síndrome hereditario de fiebre periódica. Se solicita estudio genético, que confirma el diagnóstico de déficit de mevalonato kinasa.

CASO CLÍNICO

La paciente presenta episodios de fiebre recurrente de 4 días de duración, cada 20-30 días, y que se acompañan de dolor abdominal, náuseas con vómitos en oca-

La aproximación al paciente pediátrico con fiebre recurrente es compleja. Se han de tener en cuenta las siguientes patologías dentro del diagnóstico diferencial:

Infecciones recurrentes o crónicas	Infecciones recurrentes vías respiratorias superiores Infecciones de las vías urinarias Infecciones virales (VEB, Parvovirus B19) Infecciones bacterianas (<i>Borrelia</i> , <i>Brucella</i>) Infecciones parasitarias (Malaria)
Inmunodeficiencias	Primarias (p.e. neutropenia cíclica) Adquiridas (VIH)
Enfermedades oncológicas	Leucemia Linfoma
Enfermedades autoinmunes	LES
Enfermedades autoinflamatorias no hereditarias	Síndrome PFAPA Enfermedad inflamatoria intestinal Enfermedad de Behçet
Enfermedades autoinflamatorias monogénicas	Síndromes hereditarios de fiebre periódica (FMF, MKD, TRAPS) Síndromes periódicos asociados a la criopirina (FCAS, MWS, CINCA)

PFAPA: *Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis, Adenitis.*

Las enfermedades autoinflamatorias son un grupo de enfermedades caracterizadas por episodios espontáneos, recurrentes, a veces persistentes, de inflamación sistémica sin poder establecerse etiología infecciosa, neoplásica o autoinmune. Se producen por una disregulación de la inmunidad innata, a nivel del inflammasoma, y no por autoanticuerpos o linfocitos T autorreactivos como en las enfermedades autoinmunes.

Entre las enfermedades autoinflamatorias sistémicas con base genética conocida, encontramos los síndromes hereditarios de fiebre periódica y los síndromes periódicos asociados a criopirina (CAPS), entidades que presentan como uno de los síntomas principales la fiebre, recurrente o persistente.

Los **síndromes hereditarios de fiebre periódica** son un grupo de enfermedades de herencia mendeliana que se manifiestan como episodios recurrentes de inflamación

sistémica. Se presentan como episodios de fiebre asociado a elevación de reactantes de fase aguda junto con manifestaciones clínicas como rash, serositis (peritonitis, pleuritis, pericarditis), linfadenopatías y artritis. Fueron las primeras enfermedades que se clasificaron como autoinflamatorias. Entre los síndromes hereditarios de fiebre periódica encontramos:

- Fiebre mediterránea familiar (FMF)
- Déficit de mevalonato kinasa (MKD)
- Síndrome periódico asociado al receptor del TNF (TRAPS)

Déficit de mevalonato kinasa (MKD)

También conocido como síndrome hiperIgD (HIDS). Es una enfermedad autosómica recesiva causada por mutaciones en el gen mevalonato kinasa (MVK), en el cro-

mosoma 12, que codifica la enzima MVK. La gravedad del fenotipo se correlaciona con la actividad residual de la proteína. El déficit completo de la enzima causa la aciduria mevalónica que se caracteriza clínicamente por retraso del desarrollo, ataxia, fallo de medro, rasgos dismórficos, miopatía, hepatoesplenomegalia y cataratas. Además, estos pacientes también presentan episodios de fiebre recurrente, exantema y artralgias.

El MKD se manifiesta habitualmente en el primer año de vida. Se caracteriza por episodios de fiebre que duran entre 3 y 7 días, habitualmente separados por periodos asintomáticos de 1-2 meses. Frecuentemente se asocia a la fiebre dolor abdominal, a menudo acompañado de vómitos y/o diarrea. Son también frecuentes la irritabilidad y las adenopatías cervicales (también axilares, inguinales e intraabdominales). Se puede encontrar esplenomegalia en alrededor de la mitad de los casos durante los episodios agudos.

Las manifestaciones mucocutáneas son frecuentes. Puede haber un exantema maculo-papular difuso, nodular, urticarial o morbiliforme. No es migratorio. Puede haber aftas orales o genitales.

En cuanto a la afectación articular, puede haber poliartalgias hasta en el 83% de los pacientes y artritis hasta en el 50% de los casos, no destructiva, habitualmente en grandes articulaciones, y que puede ser oligo o poliarticular.

Los episodios pueden estar precipitados por vacunación, cirugía, trauma o infecciones leves.

En la mayoría de los casos existe aumento de IgD (>100UI/mL) durante los episodios de fiebre y en condiciones basales. Sin embargo, se debe tener en cuenta que este no es un dato específico del MKD y que además hay casos en los que las concentraciones de IgD pueden ser normales. Durante los episodios de fiebre se observa aumento de ácido mevalónico en orina.

Síndromes hereditarios de fiebre periódica						
	Gen	Herencia	Edad inicio	Episodios	Clínica	Afectación articular
FMF	MEFV	AR	>20 años	Duración 1-3 días Frecuencia variable (4-8 semanas)	Poliserositis Dolor abdominal intenso (vómitos, diarrea) Dolor torácico Eritema erisipeloides	Artralgias Artritis de grandes articulaciones Mono-oligoarticular Artritis recurrente
MKD	MVK	AR	<1 año	Duración 3-7 días Frecuencia cada 1-2 meses	Dolor abdominal con vómitos y diarrea Adenopatías Esplenomegalia Exantema Aftas orales	Artralgias Artritis no destructiva Grandes articulaciones Oligo o poliarticular
TRAPS	TNFRSF1A	AD	>10 años	Duración variable (1-2 días a 3-4 semanas) Frecuencia con intervalos irregulares	Poliserositis Con dolor abdominal, torácico o escrotal Edema periorbitario (+/- conjuntivitis). Exantema maculopapular migratorio con mialgias. Fascitis.	Artralgias Oligoartritis Tenosinovitis

Por otro lado encontramos los **síndromes periódicos asociados a criopirina (CAPS)**. Son 3 entidades que ocurren por mutaciones en el gen NLRP3 (también conocido como CIAS1), que codifica una proteína llamada criopirina que es clave en el inflammasoma. Se heredan con un patrón autosómico dominante. De menor a mayor gravedad son:

- Urticaria familiar o síndrome autoinflamatorio inducido por frío (FCAS).
- Síndrome de Muckle-Wells (MWS).
- Síndrome crónico infantil, neurológico, cutáneo y articular (CINCA)/ *neonatal-onset multisystem inflammatory disease* (NOMID):

Síndromes periódicos asociados a criopirina (CAPS)						
	Gen	Herencia	Edad inicio	Episodios	Clínica	Afectación articular
FCAS	NLRP3/ CIAS1	AD	Pueden comenzar en las primeras horas de vida	Episodios intermitentes inducidos por la exposición generalizada al frío Persisten hasta 24 horas	Exantema urticariforme no pruriginoso y fiebre Conjuntivitis Cefalea Fatiga	Artralgias y/o artritis
MWS		AD	Infancia precoz	Episodios febriles frecuentes de 24-48 horas de duración	Exantema urticariforme Mialgias Conjuntivitis y/o epiescleritis Sordera neurosensorial	Artralgias Artritis
CINCA/ NOMID		AD	Periodo neonatal	Episodios frecuentes de fiebre de 24-48 horas de duración varias veces a la semana	Exantema urticariforme migratorio Adenopatías Hepatomegalia Esplenomegalia Meningitis crónica aséptica Convulsiones Sordera neurosensorial Atrofia del nervio óptico Conjuntivitis, episcleritis y uveítis Facies típica	Artralgias Artritis Osteoartropatía crónica deformante de grandes articulaciones (rodillas) Hipercrecimiento epifisario

Dentro de las enfermedades autoinflamatorias con base genética conocida encontramos otras entidades caracterizadas fundamentalmente por la afectación articular como son las artritis granulomatosas pediátricas y el síndrome de artritis piogénica estéril, pioderma gangrenoso y acné (PAPA).

El **diagnóstico** definitivo de estas patologías se establece por la detección de mutaciones en los genes correspondientes, en un estudio solicitado en base a las manifestaciones clínicas.

Ante un paciente con episodios de fiebre recurrente acompañada de estas características clínicas, sobre todo si hay otros familiares afectados, es importante pensar en estas entidades para remitir al paciente a una unidad de reumatología pediátrica donde se realice el estudio específico y se inicie el tratamiento adecuado.

Los objetivos del **tratamiento** son controlar los síntomas, mejorar la calidad de vida del paciente y prevenir las complicaciones a largo plazo. Una de las complicaciones más temidas a largo plazo es la amiloidosis secundaria a la inflamación mantenida, y que se describe con mayor frecuencia en la FMF. El tratamiento de elección de la FMF continúa siendo la colchicina, que se ha de-

mostrado eficaz tanto en la prevención de la recurrencia de los episodios como de la amiloidosis. Los nuevos fármacos biológicos han supuesto una revolución en la aproximación terapéutica de estas enfermedades. En general las enfermedades autoinflamatorias tienen una buena respuesta a los fármacos que bloquean la IL-1, lo que apoya la fisiopatología de estas entidades. Con todo, el tratamiento se debe individualizar en cada caso según la gravedad del fenotipo clínico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Calvo Rey C, Soler-Palacín P, Merino Muñoz R, Savedra Lozano J, Antón López J, Aróstegui JI, *et al*. Documento de Consenso de la Sociedad de Infectología Pediátrica y la Sociedad de Reumatología Pediátrica sobre el diagnóstico diferencial y el abordaje terapéutico de la fiebre recurrente. *An Pediatr (Barc)*. 2011;74(3):194.e1-194.e16.
2. Federici S, Caorsi R, Gattorno M. The autoinflammatory diseases. *Swiss Med Wkly*. 2012;142.
3. Arostegui JI. Enfermedades autoinflamatorias sistémicas hereditarias. *Reumatol Clin* 2011;7:45-50.

4. Caso F, Rigante D, Vitale A, Lucherini OM, Costa L, Atteno M, *et al.* Monogenic Autoinflammatory Syndromes: State of the Art on Genetic, Clinical and Therapeutic Issues. *Int J Rheumatol.* 2013;2013:513782.
5. Galeotti C, Meinzer U, Quartier P, Rossi-Semerano L, Bader-Meunier B, Pillet P, *et al.* Efficacy of interleukin-1-targeting drugs in mevalonate kinase deficiency. *Rheumatology* 2012;51:1855-9.

ARTRITIS Y EXANTEMA

Silvia Rodríguez Blanco

Central Asistencial Universitario de León, León

CASOS CLÍNICOS INTERACTIVOS

SÁBADO 13 DE JUNIO - 14:00-15:30 H - SALA A1

CARDIOLOGÍA INFANTIL

Moderadora: Dimpna C. Albert Brotons. *Hospital Universitario Vall d'Hebrón. Barcelona*

CARDIOLOGÍA INFANTIL

Dimpna C. Albert Brotons

Hospital Universitario Vall d'Hebrón. Barcelona

Esta Sesión es tipo Casos Clínicos, se presentan diferentes casos en tres diferentes supuestos todos relacionados con temas de Cardiología Pediátrica: Diagnóstico por la imagen, utilidad del ECG y síncope.

Se trata de hacer un breve repaso de diferentes entidades relacionadas con Cardiología pediátrica, se preguntará a la audiencia cuál es el diagnóstico más probable y se realizará una revisión de entidades cardiológicas frecuentes en el niño.

La intención es realizar una Sesión dinámica y divertida para aprovechar compartir conocimientos y afianzar conceptos cardiológicos.

DIAGNÓSTICO POR LA IMAGEN EN CARDIOLOGÍA: DE LA RADIOGRAFÍA DE TÓRAX A LA RESONANCIA MAGNÉTICA CARDIACA

Israel Valverde Pérez

Hospital Virgen del Rocío. Sevilla

Se expondrán casos clínicos de las cardiopatías congénitas más relevantes y frecuentes con el objetivo de evaluar las distintas técnicas diagnósticas de imagen más utilizadas.

Utilizando el sistema de preguntas interactivas los participantes podrán participar en la elección de distintas pruebas diagnósticas de imagen y conocer su rendimiento diagnóstico en pacientes con cardiopatías congénitas.

La ponencia se centrará en las técnicas de imagen habituales como radiografía de tórax y ecocardiografía y en aquellas más avanzadas como la tomografía axial computarizada y la resonancia magnética cardíaca.

La complejidad del estudio anatómico y funcional de este tipo de afecciones requiere de técnicas diagnósticas por imagen capaces de proporcionar la información morfológica y funcional de forma precisa y reproducible. La RM cardíaca es la técnica de imagen no invasiva de elección

en la mayoría de los casos. Las principales ventajas respecto a la ecocardiografía son el amplio campo de visión y la excelente resolución espacial de las imágenes, lo que contribuye a proporcionar información anatómica muy detallada incluso en pacientes en el postoperatorio, en los que la ventana ecocardiográfica puede estar limitada y dificultar su estudio. Además, la CRM se considera la técnica de elección en la valoración de la función ventricular derecha, información fundamental en el seguimiento de muchos de estos pacientes. Por otra parte, las técnicas de angio-RM con contraste permiten obtener excelentes imágenes tridimensionales de las estructuras vasculares extracardíacas, que permiten, en muchos casos, evitar el cateterismo.

La tomografía computarizada cardíaca ha desempeñado hasta ahora un papel marginal en la valoración de los adultos con CC, pero es muy probable que con los recientes adelantos técnicos aumente su utilización, ya que se trata de una técnica más disponible y que, además, es compatible con marcapasos y desfibrilador automático implantable. La TC cardíaca es útil tanto para evaluar estructuras cardíacas como extracardíacas (*shunts*, anastomosis cavopulmonares), aspectos funcionales, como la fracción de eyección, y volúmenes ventriculares derecho e izquierdo, así como arterias coronarias y seguimientos tras intervenciones que afecten tanto a las arterias pulmonares como las venas pulmonares o la aorta.

BIBLIOGRAFÍA

- Pujadas S. Cardiopatías congénitas por resonancia magnética y tomografía computarizada con multideector. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2009;09(E):57-66.
- Valverde I. Resonancia Magnética en cardiopatías congénitas. Aplicaciones clínicas y nuevos avances. *Rev Esp Pediatr* 2014;70:271-6.
- Valverde I, Uribe S, Tarique H. Utilidad clínica y nuevas aplicaciones de la resonancia magnética en cardiopatías congénitas. *Cardiocre* 2014;49:4.
- Valverde I, Navarro S, Serrano MP, Uribe S, Coserria JF, García-Angleu F, *et al.* Current and future perspectives of magnetic resonance imaging in congenital heart diseases: comprehensive evaluation of form, function and flow. *Perspectivas presentes y futuras de la resonancia magnética en cardiopatías congénitas: evaluación integral de forma, función y flujo.* *Cardiocre* 2012;47:161-5.

- Valverde I, Tarique H, Razavi, R. Novel imaging techniques for the diagnosis and treatment of congenital heart defects: MR-guided interventions and beyond. *Future Cardiol.* 2012;8(2):149-52.

LA UTILIDAD DEL ELECTROCARDIOGRAMA: CÓMO ACTUAR ANTE UN NIÑO CON PALPITACIONES

Dimpna C. Albert Brotons

Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

Objetivo: En esta mesa se van a presentar varios casos para consolidar conocimientos y llegar a poder diferenciar palpitaciones “normales” de aquellas que pueden indicar patología cardíaca y/o repercusión hemodinámica. Así como hacer una aproximación diagnóstica y terapéutica inicial.

Las palpitaciones consisten en la percepción del latido cardíaco, ya sea por ser más intenso o por una frecuencia diferente de lo habitual, en general taquicardia. Sin embargo, la descripción que los niños pueden hacer de ellas puede no siempre sugerirnos que estamos ante palpitaciones. A veces las refieren como dolor, como sensación extraña, dolor referido en otras partes del cuerpo.

Por otro lado pueden existir palpitaciones debidas a taquicardias normales del corazón, que sean reactivas a situaciones en las que el corazón aumenta su frecuencia de latido como la fiebre, el miedo, el ejercicio físico, la ansiedad, etc. Hay que tener en cuenta que otras veces son producidas por sustancias, ya sea medicaciones (como el salbutamol en el asma, sobre todo cuando se administra en jarabe oral) o consumo de estimulantes (cafeína, o drogas). Raras veces es una primera manifestación de una enfermedad sistémica como el hipertiroidismo, y en algunas ocasiones las palpitaciones pueden ser debidas a una enfermedad del corazón, en general anomalías de la conducción cardíaca.

Dentro de los trastornos del ritmo cardíaco las más frecuentes, en la edad pediátrica, son taquicardia supraventricular (TSV) y los extrasístoles, lo más importante es descartar patología cardíaca que se asocia a las alteraciones del ritmo: anomalías estructurales cardíacas y miocardiopatías.

Los elementos más importantes para orientar al paciente son: historia clínica, exploración física y un electrocardiograma (ECG). Si estos tres aspectos se analizan cuidadosamente, podremos realizar un enfoque correcto y descartar alteraciones cardiológicas importantes.

Las palpitaciones se pueden describir como rápidas o lentas, regulares o irregulares, en el pecho o en el cuello. Las formas de inicio y finalización pueden ser bruscas o progresivas. Pueden existir circunstancias que favorezcan la aparición de palpitaciones (esfuerzos, emociones, movimientos...). Es importante destacar si van asociados a otras manifestaciones clínicas como dolor torácico y la incidencia de dichas palpitaciones, esporádicas o frecuentes.

La exploración física debe ser detallada para descartar cualquier patología.

El ECG basal puede proporcionar una información importante que complementa la anamnesis y, si es posible, el ECG durante un episodio de palpitaciones.

El registro de ECG ambulatorio de 24 horas (Holter) es un método complementario muy útil en el diagnóstico de las palpitaciones. Sin embargo, es muy importante la selección de los pacientes. Por ejemplo, la realización de un Holter a un niño con uno o dos episodios de palpitaciones anuales tiene una utilidad prácticamente nula.

ARRITMIAS “NORMALES” EN PEDIATRÍA

La arritmia respiratoria (Figura 1) es normal en gente joven. Durante la inspiración la aurícula derecha recibe más sangre, se distiende y despierta un reflejo cardioacelerador. Durante la espiración sucede lo contrario y el corazón se lentifica. El ritmo es sinusal pero la frecuencia variable. Los intervalos que separan las ondas se alargan en espiración y se acortan en inspiración. Sólo plantea problemas cuando es tan exagerada que la duración de los ciclos largos dobla la duración de los cortos y nos vemos obligados a excluir una disfunción del nódulo sinusal.

La migración del marcapaso (Figura 2). Es un desplazamiento progresivo del marcapaso desde el nódulo sinusal a la unión auricular y viceversa, sin cambios bruscos ni marcados en la frecuencia cardíaca. Las ondas P cambian progresivamente de polaridad, pasando de positivas a negativas de DII, DIII y aVF. Cuando son negativas, el PR es más corto. Carece de consecuencias. Puede verse en niños sanos. No precisan de derivación para más estudios.

Las *arritmias más frecuentes del niño* en el medio extrahospitalario son las extrasístoles.

Las extrasístoles auriculares (EA) no suelen tener consecuencias hemodinámicas. Se realiza una exploración cardiológica completa y un ECG. Si dicha exploración es normal, el número de EA es inferior o igual a 300/h (5% de la frecuencia ventricular (FV)) y los EA tras el esfuerzo desaparecen, no precisan de más exploraciones y se aconseja la realización de controles periódicos.

Si los EA se perciben como palpitaciones, son superiores en frecuencia al 5% de la FV, son bigeminados, o asociadas a cardiopatía congénita precisan de derivación para más estudios.

Las extrasístoles ventriculares (EV) son contracciones prematuras provocadas por un impulso que nace por debajo de la bifurcación del haz de His. Son complejos precoces, diferentes a los otros, anchos, sin onda P visible y repolarización alterada. Se habla de pausa compensadora completa cuando la suma del ciclo corto que precede al extrasístole y el ciclo largo que le sigue es igual a la suma de dos ciclos cortos precedentes. Los EV precoces que caen sobre la onda T, en el período vulnerable, pueden causar

taquicardia ventricular, *torsades de pointes* o fibrilación ventricular. El EV nacido del ventrículo derecho produce un complejo que recuerda al bloqueo de rama izquierda. Cuando lo hace del ventrículo izquierdo, el EV se parece al bloqueo de rama derecha. Los EV monomorfos son iguales entre sí en la misma derivación. Los multiformes son desiguales. Los EV pueden tener ritmo bigémimo, trigémimo, parejas y realizar episodios de taquicardia.

Se realiza una exploración cardiológica completa y un ECG. Si la exploración es normal, los EV son aislados (entre 40-200/hora: 1-4% de la FV), monomorfos y desaparecen tras el esfuerzo a FV superiores a 150, no precisan de más exploraciones y aconsejamos controles periódicos.

Precisan de derivación para más estudios los EV superiores a 200/h, que aumentan tras el esfuerzo, multiformes, parejas, si son precoces, en bigeminismo y en el contexto de una cardiopatía.

Figura 1.

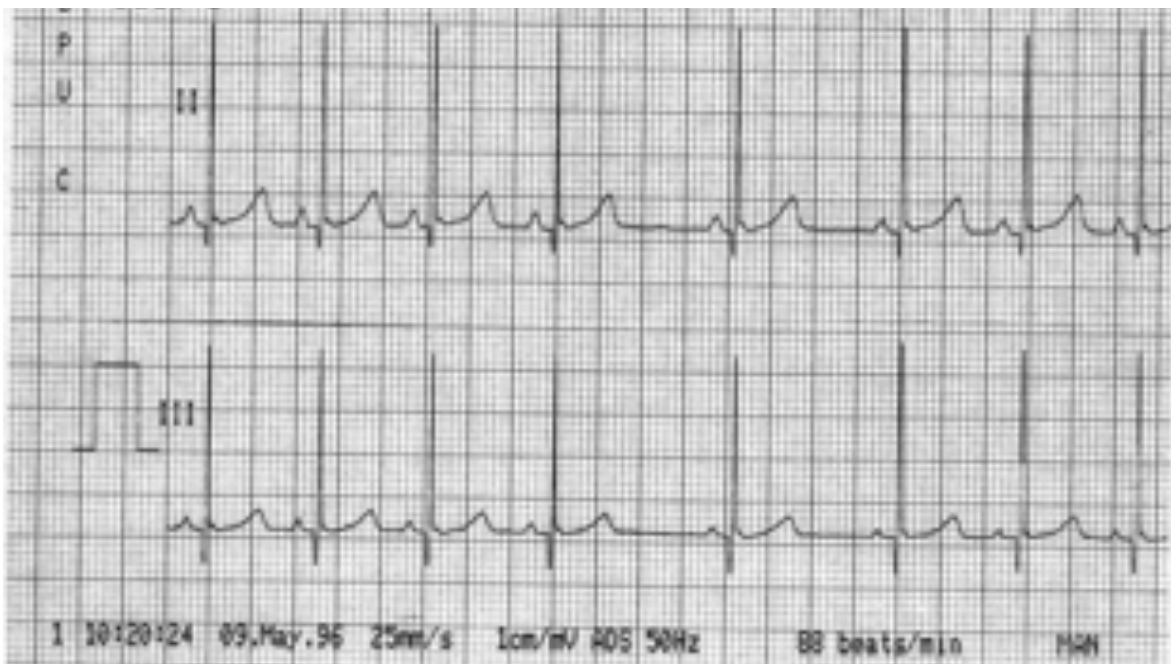
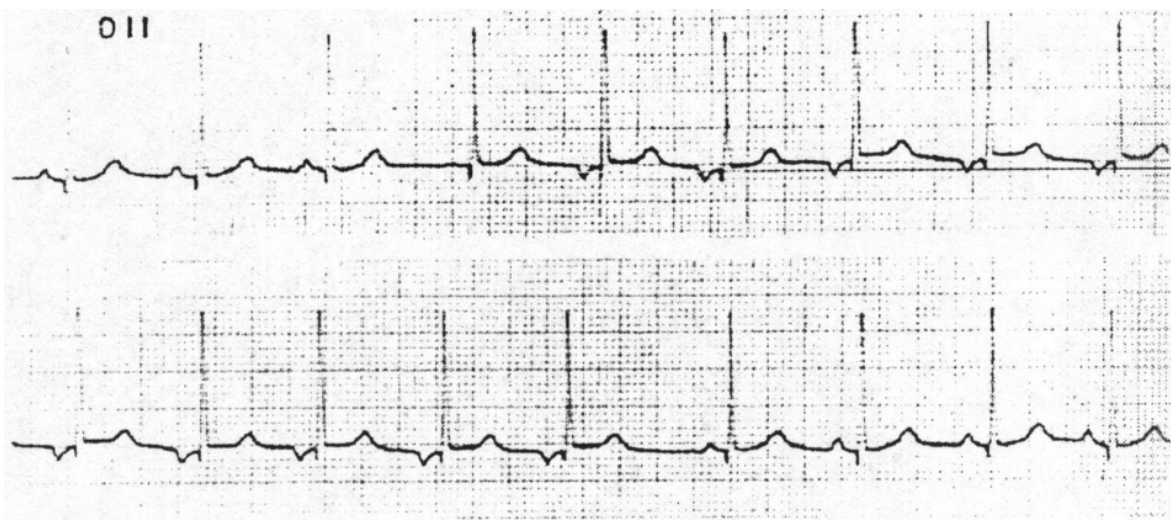


Figura 2.



BIBLIOGRAFÍA

- Balaguer M, Jordán I, Caritg J, Cambra FJ, Prada F, Palomeque A. Taquicardia paroxística supraventricular en el niño y el lactante. An Pediatr (Barc). 2007;67:133-8.
- Ortigado Matamala A. Palpitaciones en Pediatría. Form Act Pediatr Aten Prim. 2011;4:237-42.
- Utilidad del ECG y de la Radiografía de tórax en el diagnóstico de las cardiopatías. Protocolos sociedad Española de Cardiología pediátrica y Cardiopatías congénitas (SECPCC) <http://www.secardioped.org/modules.php?name=webstructure&lang=ES&idwebstructure=2>

SÍNCOPE, LIPOTIMIA O MAREO: ¿CUÁNDO DERIVAR EL PACIENTE AL CARDIÓLOGO?

Ruth Solana Gracia

Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid

INTRODUCCIÓN

La pérdida transitoria del conocimiento es un evento común en la edad pediátrica, que genera una gran ansiedad. La causa más habitual en personas jóvenes es el síncope vasovagal o lipotimia común.

El síncope comparte junto con el dolor torácico la paradoja de ser frecuente y benigno en la mayoría de los casos, pero también es el síntoma cardinal de enfermedades cardiacas raras y potencialmente letales.

Definiciones

- **Síncope** es la pérdida súbita de conocimiento y tono postural debida a una hipoperfusión cerebral global transitoria caracterizada por ser de inicio rápido, duración corta y recuperación espontánea completa.
- **Presíncope** es la sensación de de desfallecimiento inminente aunque sin llegar a una pérdida completa del mismo, y sólo se produce una hipotonía postural transitoria.
- **Mareo**, es un síntoma no específico que puede incluir vértigo, presíncope o lipotimia.
- **No es síncope** los casos en que la pérdida de conocimiento NO es debida a hipoperfusión cerebral global transitoria. Ejemplos: causas neuropsiquiátricas (epilepsia, migraña, hiperventilación/pánico, conmoción cerebral, ictus, narcolepsia, trastorno facticio/conversión), causas metabólicas (hipoglucemia, trastornos hidroelectrolíticos, malnutrición, Addison, hipoglucemia, anorexia) e intoxicaciones (drogas, fármacos, intoxicación por CO).

EPIDEMIOLOGÍA

El síncope es un trastorno corriente con incidencia bimodal en niños y adolescentes, especialmente en mujeres entre los 15-19 años. Hasta un tercio de la población experimentará un síncope a lo largo de su vida, y el 15% antes de los 21 años de edad. La incidencia global se estima en 1/1.000 habitantes. La causa más corriente es el síncope reflejo de mecanismo neural o neurocardiogénico, y en particular el síncope vasovagal (hasta el 75-80% de los casos). La incidencia máxima de síncope vasovagal en el adolescente se relaciona con el periodo de crecimiento rápido. En mujeres jóvenes se relaciona con cambios hormonales que tienen lugar durante el ciclo menstrual.

Las enfermedades cardiacas representan del 2-6% de los casos en pacientes pediátricos. La incidencia anual de muerte súbita cardiaca en esta población es extremadamente rara (0,4-1/100.000).

En los menores de 6 años, la pérdida transitoria del conocimiento es poco frecuente. Se debe considerar en este grupo los espasmos del sollozo, las arritmias cardiacas y los trastornos con convulsiones.

FISIOPATOLOGÍA

Para mantener la consciencia en individuos jóvenes sanos, basta con un flujo cerebral en el rango 5-60ml/100g de tejido/minuto (supone el 12-15% del gasto cardiaco en reposo, 3-3.5ml/100g tejido/minuto). Una interrupción brusca de dicho flujo durante 6-8 segundos o reducción del 20% del aporte de oxígeno al cerebro es suficiente para hacer perder el conocimiento.

La hipoperfusión cerebral global es el factor diferenciador entre el síncope y las causas no sincopales de pérdida transitoria del conocimiento.

CLASIFICACIÓN

Síncope reflejo de mecanismo neural o neurocardiogénico

- Síncope vasovagal

Es el más habitual. Se caracteriza por pródromos de varios segundos a un minuto de duración, descrito con síntomas debidos a alteraciones de la perfusión retiniana y cortical (visión borrosa, incapacidad para pensar con claridad) o síntomas por activación autonómica con hiperactividad simpática (taquicardia que puede ser percibida como palpitaciones, sudor frío, palidez) y posterior actividad parasimpática (bradicardia, náuseas). Los signos del desmayo inminente son palidez, sudoración, inquietud, bostezos, suspiros, hiperventilación y dilatación pupilar.

El pródromo va seguido de desvanecimiento y pérdida del tono muscular durante no más de un minuto y recuperación progresiva gradual completa.

Se produce frecuentemente por las mañanas o tras un periodo de bipedestación prolongada, ansiedad, temor, dolor, visión/extracción de sangre, ayuno, condiciones calurosas y húmedas, lugares multitudinarios. También tras la realización de ejercicio, si se suspende de forma brusca.

La hipótesis más aceptada en cuanto a su fisiopatología es que, en individuos susceptibles, la reducción brusca del retorno venoso al ventrículo derecho en bipedestación produce un aumento de la fuerza de la contracción ventricular, con posterior supresión paradójica de la actividad simpática desde el tallo encefálico (reflejo cardioinhibitorio) dando lugar a vasodilatación periférica, hipotensión y bradicardia que inducen hipoperfusión cerebral global.

Para su diagnóstico, es muy importante la anamnesis, exploración física y conocer los antecedentes personales y familiares del paciente.

- Hipotensión (disautonomía) ortostática postural

Se caracteriza porque en bipedestación la vasoconstricción adrenérgica de venas y arterias no se presenta o es inadecuada, lo que origina hipotensión sin aumento reflejo de la frecuencia cardíaca.

En el pródromo, el paciente experimenta únicamente mareos. Suele relacionarse con medicamentos (antihipertensivos, vasodilatadores, fenotiazinas y diuréticos) o deshidratación, pero puede ser desencadenada por reposo en cama o bipedestación prolongada y situaciones que disminuyen el volumen circulante. La disautonomía también se observa en infecciones agudas o neuropatías periféricas como el síndrome de Guillain Barré.

Se define como el descenso persistente de la tensión sistólica /diastólica de 20/10mmHg, respectivamente, en los tres primeros minutos tras adoptar posición vertical sin mover brazos ni piernas, sin variaciones en la frecuencia cardíaca y sin desmayo.

- Taquicardia ortostática postural o síncope ortostática

Se define por síntomas de hipoperfusión cerebral (mareos, fatiga, debilidad muscular y visión borrosa) y aumento excesivo de la frecuencia cardíaca en bipedestación (taquicardia postural): aumento de 35 lpm sobre la frecuencia cardíaca basal o frecuencia cardíaca mayor a 120 lpm. Pueden existir otros síntomas de disfunción simpática como diaforesis, náuseas o temblor. Se produce síncope en una baja proporción de estas personas. La proporción mujer: hombre es 4-5:1.

Es una forma de neuropatía autonómica que afecta predominantemente a las extremidades inferiores: en bipedestación, la estasis venosa conduce a una disminución del retorno venoso con incremento con-

secutivo de las descargas simpáticas produciendo un grado importante de taquicardia.

Estos pacientes presentan intolerancia ortostática y otros síntomas como fatiga crónica, intolerancia al ejercicio, palpitaciones, mareos, náuseas y síncope inminente recidivante.

El diagnóstico se establece por el aumento de la frecuencia cardíaca en los 10 primeros minutos de estar de pie o en posición erguida acompañado a menudo de hipotensión. Algunos pacientes presentan edema en la porción distal de las extremidades inferiores con pigmentación purpúrea del dorso del pie y del tobillo.

- Síncope por estiramiento o cepillado de pelo

Síncope situacional

Se refiere tradicionalmente al síncope reflejo asociado a ciertas circunstancias específicas. Ejemplos: miconial, tos paroxística, defecación, hipersensibilidad del seno carotideo...

- Síncope relacionado con el ejercicio

Puede señalar una causa orgánica, pero en la mayoría de las ocasiones se debe a una combinación de estasis venosa en los músculos de las piernas, vasodilatación, hidratación inadecuada o temperatura ambiente elevada. La hiperventilación con hipocapnia consecutiva a actividades extenuantes (sensación de hormigueo con entumecimiento de extremidades) también puede ser causa de síncope.

- Síncope instantáneo voluntario autoinducido.

Espasmo del sollozo

Es la causa más frecuente de síncope entre los 0 y los 4 años. Se describen de dos tipos:

- Espasmos de sollozo pálido: tras un susto súbito, caída o traumatismo ligero. La fase de llanto es breve o ausente, como un llanto silente que simula una maniobra de Valsalva. Se produce una importante palidez. La pérdida de consciencia se produce en breves segundos asociando hipotonía, con posterior rigidez y sacudidas mioclónicas. La fisiopatología es la inhibición cardíaca por mecanismo vagal (similar al síncope vasovagal de las personas de más edad).
- Espasmo del sollozo cianótico: tras una carga emocional desagradable o de contrariedad. Inicialmente se produce llanto con intensidad creciente finalizando en una inspiración prolongada y cianosis visible. Se produce pérdida de consciencia con hipotonía y algunas sacudidas mioclónicas. Se postula que está producido por el cierre reflejo de las cuerdas vocales que induce aumento de la presión intratorácica (similar a la producida en una maniobra de Valsalva) con cortocircuito intrapulmonar y desequilibrio ventilación-perfusión.

- Síncope cardiaco

Es potencialmente mortal y ante su sospecha debe remitirse al cardiólogo pediátrico.

Los principales subgrupos que se pueden encontrar son tres:

- Síncope cardiaco secundario a lesiones obstructivas del ventrículo izquierdo (estenosis aortica severa, miocardiopatía hipertrófica obstructiva,..) o del ventrículo derecho (obstrucción pulmonar severa, o aumento de postcarga por hipertensión pulmonar severa). El síncope tiene lugar en situaciones que requieran un aumento del gasto cardiaco, por ejemplo durante la realización de ejercicio o inmediatamente tras finalizarlo. Es frecuente que, además, el paciente refiera ya previamente con el esfuerzo disnea, disminución de la tolerancia al mismo e incluso dolor precordial anginoso (opresivo, irradiado con síntomas vegetativos). La exploración física de estos pacientes suele ser anormal: por palpación torácica de frémito o latido llamativamente reforzado en reposo, auscultación anormal por clicks o soplos patológicos.
- Síncope por afectación miocárdica directa: Miocardiopatías (dilatada, hipertrófica, no compactada, arritmogénica), miocarditis, alteraciones coronarias (congénita/antecedente de Kawasaki). La sintomatología es similar a la del grupo anterior y frecuentemente presentan historia familiar positiva. La exploración física de estos pacientes puede no ser tan obvia, en ocasiones se puede auscultar un ritmo en tres tiempos, que si cursa con taquicardia se denomina ritmo de galope. Para su diagnóstico nos puede ayudar la radiografía de tórax por la presencia de cardiomegalia con redistribución de la vascularización hacia el tercio superior de los campos pulmonares.
- Síncope por arritmias sin cardiopatía estructural:
 - Taquiarritmias:

Ventriculares: son muy infrecuentes y muy severas. Cursan con perdida brusca del conocimiento y ausencia de pulso, poniendo en peligro la vida del paciente. Son desencadenadas por el ejercicio o el estrés. Algunos trastornos congénitos producen taquicardia ventricular tipo torsade de pointes, como el síndrome de QT largo, síndrome de QT corto y el síndrome de Brugada. La taquicardia ventricular polimorfa catecolaminérgica puede inducirse mediante la prueba de esfuerzo.

Supraventriculares: más frecuentes que las anteriores, pero rara vez dan lugar a síncope. El paciente refiere sensación de palpitaciones con reacción vegetativa (nauseas, sensación de sofoco, debilidad). Para su diagnóstico, se debe realizar ECG de inmediato, dado que si el episodio cede de forma espontánea

o con maniobras vagales se habrá perdido la oportunidad de constata que ha habido una arritmia y poderla filiar. En general son bien toleradas durante horas antes de presentar signos de insuficiencia cardiaca. Con frecuencia son intermitentes y de corta duración. Si en el ECG basal existe preexcitación, la posibilidad de que el cuadro sea de etiología arritmogénica es mucho mayor.

- Bradiarritmias:

La frecuencia ventricular excesivamente baja hace, pese a una adecuada repleción diastólica ventricular, que el gasto cardiaco pueda ser insuficiente y el paciente pierda el conocimiento bruscamente (como en las crisis de Stokes Adams del bloqueo AV completo).

DIAGNÓSTICO

La anamnesis detallada del suceso, los antecedentes personales y familiares, la exploración física y la realización de un ECG basal en consulta sirven para el diagnóstico del síncope vasovagal o bien identificar aquellos pacientes con posible etiología cardiaca en la gran mayoría de los casos (**Figura 1**).

TRATAMIENTO

En el *síncope neurocardiogénico* generalmente basta con explicar bien al paciente y a los padres la fisiopatología del mismo y su benignidad. No se precisa medicación. Se debe instruir al paciente para evitar factores predisponentes (calor extremo, deshidratación, aglomeración de personas...) y adoptar medidas físicas ante la aparición de síntomas premonitorios (decúbito, elevación de piernas o ejercicios isométricos que aumenten el retorno venoso sistémico al corazón). Una adecuada hidratación y evitar dietas hiposódicas ayuda a mejorar los síntomas hasta en el 90% de los casos. Se recomienda realizar ejercicio, pero no de forma extenuante. Afortunadamente, incluso los pacientes sumamente sintomáticos, experimentan mejoría simplemente con la edad.

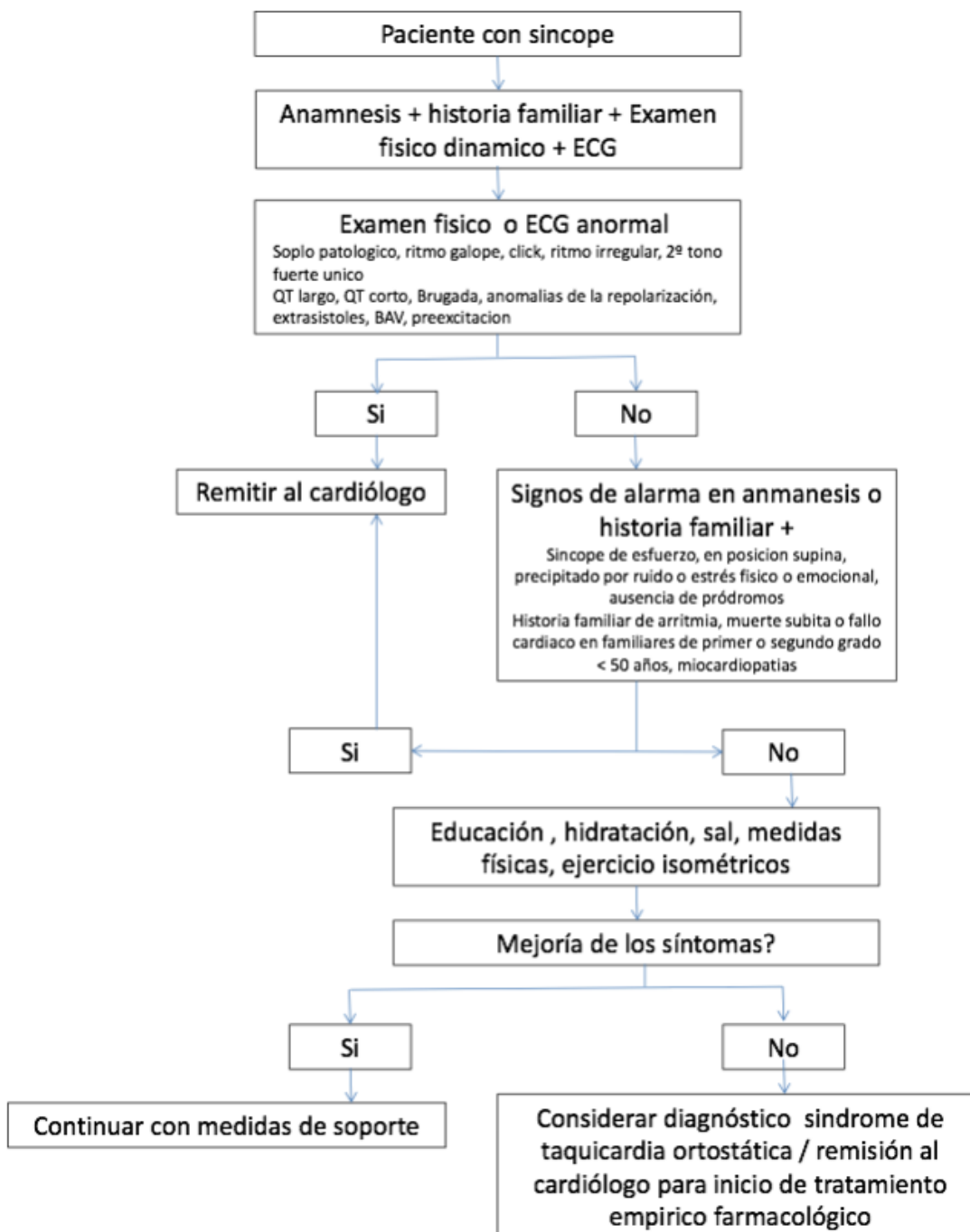
En el *síncope por hipotensión ortostática* en ocasiones resulta eficaz las mismas recomendaciones que para el síncope vasovagal. Se ha utilizado también medias elásticas, dietas con alto contenido de sal, aminas simpaticomiméticas y corticoesteroides. Se debe indicar al paciente que asuma con lentitud la posición erguida.

En el *síncope por taquicardia ortostática* postural e insuficiencia autónoma se deberá controlar cualquier medicamento o sustancia que el paciente esté tomando (vasodilatadores, alcohol, antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la monoaminoxidasa). Se debe evitar el calor y la deshidratación y se recomienda aumentar la ingesta de sal y líquidos. En muchos pacientes son de utilidad fármacos como la fludrocortisona, midodrina o la paroxetina.

En el *síncope cardiaco*, el paciente debe ser remitido al cardiólogo pediátrico. Son criterios de gravedad que hacen sospechar etiología cardiaca:

- Síncope desencadenado por el ejercicio.
- Síncope provocado por situaciones de estrés o peligro. También los asociados a natación o al despertarse por la mañana.
- Antecedentes familiares de muerte súbita en personas jóvenes.
- Antecedentes familiares de miocardiopatía, síndrome de QT largo, síndrome de Brugada, displasia arritmogénica del VD.
- Hallazgos en la anamnesis o exploración física que sugieran cardiopatía.
- ECG patológico.
- Síncopes bruscos sin pródomos.
- Anamnesis no sugerente de síncope vasovagal.

Figura 1. Algoritmo de manejo del síncope



BIBLIOGRAFÍA

- Moya A, Sutton R, Ammirati F, Blanc JJ, Brignole M *et al.* Guía de práctica clínica para el diagnóstico y manejo del síncope (versión 2009). Rev Esp Cardiol 2009;62(12):1466.e1-e52.
- Romero Vivas F, Arias Castro S, Campo Sanpedro F. Síncope en pediatría. Protocolos de la Sociedad de Cardiología Pediátrica y Cardiopatías Congénitas. www.secardioped.org
- Friedman KG, Alexander ME. Chest pain and Syncope in Children: a practical approach to the diagnosis of cardiac disease. J Pediatr 2013;163(3):896-901.
- Fischer JWJ, Cho CS. Pediatric syncope: cases from the emergency department. Emerg Med Clin N Am 2010;28:501-16.
- Stewart JM. Common syndromes of orthostatic intolerance. Pediatrics 2013;131:968-80.

CASOS CLÍNICOS INTERACTIVOS

VIERNES 12 DE JUNIO - 11:30-13:00 H - SALA A1

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DEL SÍNDROME DE DISTRÉS RESPIRATORIO NEONATAL

Moderador: Marcos Linés Palazón. *Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron. Barcelona*

RECIÉN NACIDO CON DISTRÉS RESPIRATORIO DE EVOLUCIÓN ATÍPICA

Marcos Linés Palazón

Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron. Barcelona

Se hará una presentación conjunta con el resto de ponentes sobre el diagnóstico diferencial del síndrome de distrés respiratorio neonatal. Cada ponente (un neonatólogo, una neumóloga pediátrica y un cirujano pediátrico especializado en cirugía neonatal) presentará un caso clínico más afín a su especialidad y desarrollará el diagnóstico diferencial de forma interactiva.

En mi ponencia el caso guía será una displasia alveolocapilar, lo que permitirá repasar gran parte de la patología médico-quirúrgica más o menos frecuente que se presenta durante el período neonatal. La idea es presentar patología más o menos compleja, de tipo malformativo o médico, con imágenes radiológicas, presentando las opciones quirúrgicas actuales en aquellos casos tributarios de cirugía.

Los objetivos formativos de la sesión son:

- Discernir diferentes patrones radiológicos de malformaciones congénitas pulmonares.
- Conocer el diagnóstico diferencial del síndrome de distrés respiratorio (taquipnea transitoria, enfermedad de membrana hialina, neumotórax, malformación adenomatoidea quística pulmonar congénita, secuestro pulmonar, déficit congénito de surfactante, displasia alveolocapilar, etc).
- Conocer actitud quirúrgica y novedades en aquellos casos que requieren cirugía.

RECIÉN NACIDO CON DISTRÉS RESPIRATORIO Y MALFORMACIÓN CONGÉNITA

Alba Torrent Vernetta

Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron. Barcelona

Dentro del diagnóstico diferencial del distrés respiratorio en el recién nacido hay que incluir la posibilidad de una malformación pulmonar congénita. Mediante la exposición de un caso clínico, el objetivo de esta ponencia

es describir las malformaciones pulmonares congénitas que pueden presentarse durante el periodo neonatal con distrés respiratorio, proponer cuál debe ser el enfoque diagnóstico y terapéutico de éstas, y argumentar cuál es el papel del neumólogo pediatra.

Existe un amplio espectro de malformaciones pulmonares congénitas que pueden presentarse con distrés respiratorio en el recién nacido, principalmente son: hipoplasia pulmonar, enfisema lobar congénito, secuestro pulmonar, malformación congénita de la vía aérea (anteriormente denominada malformación adenomatoidea quística), y quiste broncongénico. Actualmente, si la gestación ha estado bien controlada la mayoría de lesiones que debutan con sintomatología en el periodo neonatal se habrán detectado mediante la ecografía prenatal, y en ocasiones también con resonancia magnética, aunque el diagnóstico del tipo de malformación puede no ser exacto. Sin embargo, estas malformaciones también pueden dar sintomatología más tardíamente, o permanecer asintomáticas hasta que se diagnostican casualmente por un estudio radiológico realizado por otro motivo.

Las malformaciones pulmonares congénitas son un grupo heterogéneo de lesiones del desarrollo pulmonar. Teniendo en cuenta todos los tipos de malformaciones pulmonares congénitas, se ha cifrado una incidencia de 3.5/10000 nacidos vivos. Estas malformaciones pueden incluir afectación de la vía respiratoria, del parénquima pulmonar, del sistema vascular y del sistema linfático. También pueden formar parte de síndromes más complejos, siendo lo más frecuente la asociación a malformaciones cardíacas, gastrointestinales y nefrourológicas. En función de las estructuras que contienen se clasifican en: malformaciones traqueo-bronquiales, malformaciones del parénquima pulmonar y malformaciones vasculares. Las malformaciones traqueo-bronquiales incluyen: atresia bronquial, atresia traqueal, fístula traqueo-esofágica y quiste broncongénico. Las malformaciones del parénquima pulmonar incluyen: malformación congénita de la vía aérea, enfisema lobar congénito, secuestro pulmonar, y agenesia o hipoplasia pulmonar.

De todas las teorías sobre la fisiopatología del desarrollo de las malformaciones destaca la que basa el origen en una alteración de las interacciones entre células endodérmicas y el mesénquima circundante mediante la participación de proteínas de señalización y factores de crecimiento. Estas interacciones producirán alteraciones en la septación del intestino primitivo, y en función del

nivel de la malformación (vía aérea central o distal), de si es completa, o del momento en que se producen, darán lugar a todo el espectro de malformaciones.

Frecuentemente las malformaciones pulmonares congénitas son asintomáticas, aunque también se pueden presentar con distrés respiratorio en el recién nacido, dextrocardia o alteraciones hemodinámicas por desplazamiento de mediastino debido a su volumen o como infecciones respiratorias de repetición. También se ha descrito riesgo de malignización en algunas lesiones de tipo malformación congénita de la vía aérea.

El papel principal del neumólogo pediatra es evaluar los factores que van a tener un impacto en el pronóstico a largo plazo en estos pacientes, para decidir cuál debe ser la actitud terapéutica a tomar. Esta decisión siempre se consensua con el equipo de cirugía pediátrica y neonatología. Los principales factores que hay que tener en cuenta para determinar si una lesión debe ser intervenida y en qué momento debe realizarse la intervención son: la capacidad de crecimiento pulmonar compensatorio tras una lobectomía o exéresis de la lesión, el riesgo de las complicaciones infecciosas que pueden producirse si no se interviene la lesión, las complicaciones locales debidas a efecto masa y la posible alteración del desarrollo pondo-estatural del paciente. La cirugía es el tratamiento estándar para las lesiones sintomáticas. Se suele realizar cirugía electiva en casos de malformación congénita de la vía aérea, quiste broncogénico y secuestro intrapulmonar. En cambio se recomienda mantener una actitud expectante en casos de enfisema lobar congénito y secuestro extrapulmonar si no presentan sintomatología. Otro punto importante a tener en cuenta es el momento de realizar la intervención. En caso de presentar sintomatología que inestabiliza al paciente la cirugía se realiza de forma urgente. Sin embargo, cuando no están presentes síntomas graves, no existe urgencia para realizar la cirugía a la menor edad posible, por lo que se suele recomendar realizarla entre los 6-12 meses de edad. Esto es debido a que la capacidad funcional pulmonar que tendrá en el futuro el paciente está definida por la dimensión del tejido resecado, en lugar de por la edad en la que se realiza la cirugía.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pérez Ruiz E, Caro Aguilera P, Pérez Frías FJ, Clarós Tornay S, Moreno Algarra C, Biteri Martínez de Iturrate A. Malformaciones congénitas broncopulmonares. *Rev Esp Pediatr* 2012;68:139-48.
2. Newman B. Congenital bronchopulmonary foregut malformations: concepts and controversies. *Pediatr Radiol* 2006;36:773-91.
3. Kotecha S, Barbato A, Bush A, Claus F, Davenport M, Delacourt C, Deprest J, Eber E, Frenckner B, Greenough A, Nicholson AG, Antón-Pacheco JL, Midulla F. Antenatal and postnatal management of congenital cystic adenomatoid malformation. *Paed Respir Rev* 2012;13:162-71.
4. Fitzgerald DA. Congenital cyst adenomatoid malformations: resect some and observe all? *Paed Respir Rev* 2007;8:67-76.
5. Biyam DR, Chapman T, Ferguson MR, Deutsch G, Dighe MK. Congenital lung abnormalities: embryologic features, prenatal diagnosis, and postnatal radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 2010;30:1721-38.
6. Brown SC, De Laat M, Proesmans M, De Boeck K, Van-raemdonck D, Louw J, Heying R, Cools B, Eyskens B, Gewillig M. Treatment strategies for pulmonary sequestration in childhood: resection, embolization, observation? *Acta Cardiol* 2012;67:629-34.
7. Eber E. Adult outcome of congenital lower respiratory tract malformations. *Swiss Med Wkly* 2006;136:233-40.
8. Kijzer C, Chiu PP, Ratjen F, Langer JC. Pulmonary function after early vs late lobectomy during childhood: a preliminary study. *J Pediatr Surg* 2009;44:893-5.

MANEJO QUIRÚRGICO DE LAS MALFORMACIONES CONGÉNITAS PULMONARES

José Andrés Molino Gahete

Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron. Barcelona

El objetivo de esta ponencia es describir el manejo quirúrgico de las malformaciones pulmonares congénitas, centrándonos en la evaluación y tratamiento quirúrgico prenatal y postnatal; así como su diagnóstico diferencial.

Tras un breve resumen de lo expuesto en ponencias anteriores nos centraremos en el papel del cirujano pediátrico en aquellas malformaciones tributarias de tratamiento quirúrgico, tanto prenatal como postnatalmente.

Con el avance en el diagnóstico prenatal, la mayoría de estas lesiones son diagnosticadas intraútero. Es importante el diagnóstico diferencial entre este grupo de malformaciones y la hernia diafragmática congénita, siendo necesaria la ayuda de la resonancia magnética nuclear para el diagnóstico definitivo en casos complejos. En algunos pacientes puede darse la resolución espontánea en controles sucesivos prenatales, igualmente deben ser evaluados postnatalmente puesto que pueden existir anomalías parenquimatosas residuales.

En las últimas décadas se han descrito varias intervenciones intraútero para las malformaciones congénitas pulmonares, principalmente shunts toracoamnióticos, en lesiones con un gran quiste predominante, o resecciones en lesiones sólidas o más complejas. Es fundamental identificar correctamente a las pacientes que serán sometidas a cirugía fetal ya que el riesgo de complicaciones tanto para la madre como para el feto es relativamente alto. A pesar de ello, aquellas malformaciones que cursan con hidrops o polihidramnios tienen

una alta mortalidad, por lo que este tipo de intervenciones en centros especializados puede ser una opción en casos seleccionados.

Una estrategia adicional para el manejo de estos fetos, que pueden cursar con distres respiratorio importante e incluso letal al nacimiento, es la técnica EXIT (ex utero intrapartum treatment), consistiría en realizar una resección de la malformación pulmonar a través de una toracotomía mientras se mantienen el soporte placentario; es una técnica diseñada para permitir un parto fetal parcial a mediante de una cesárea mientras se mantiene la oxigenación fetal a través de la circulación uteroplacentaria.

En el periodo neonatal, algunos pacientes pueden presentar taquipnea, disnea, cianosis o insuficiencia respiratoria, aunque este tipo de presentación puede suponer una urgencia quirúrgica menos de un tercio de los pacientes debutan al nacimiento, por lo que la necesidad de intervención quirúrgica en el periodo neonatal es inusual. Un manejo expectante muy prolongado tampoco es conveniente debido a la frecuencia y severidad de las complicaciones por infecciones recurrentes y al riesgo de degeneración. Por todo ello es fundamental establecer un protocolo para el seguimiento de estos pacientes, evitando así la realización de pruebas diagnósticas innecesarias y estableciendo el momento óptimo para realizar la intervención quirúrgica. El tratamiento quirúrgico consiste en la resección completa del tejido anormal,

generalmente mediante una lobectomía; ésta se puede llevar a cabo mediante cirugía abierta, toracotomía, o vía toracoscópica; presentando cada vía de abordaje sus ventajas e inconvenientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Adzick NS, Flake AW, Crombleholme TM. Management of congenital lung lesions. *Semin Pediatr Surg.* 2003 Feb;12(1):10-6. Review.
2. Hedrick HL, Flake AW, Crombleholme TM, Howell LJ, Johnson MP, Wilson RD, Adzick NS. The ex utero intrapartum therapy procedure for high-risk fetal lung lesions. *J Pediatr Surg.* 2005 Jun;40(6):1038-43.
3. Biyam DR, Chapman T, Ferguson MR, Deutsch G, Dighe MK. Congenital lung abnormalities: embryologic features, prenatal diagnosis, and postnatal radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 2010;30:1721-38.
4. Stanton M, Njere I, Ade-Ajayi N, Patel S, Davenport M. Systematic review and meta-analysis of the postnatal management of congenital cystic lung lesions. *J Pediatr Surg.* 2009 May;44(5):1027-33.
5. Colon N, Schlegel C, Pietsch J, Chung DH, Jackson GP. Congenital lung anomalies: can we postpone resection?. *J Pediatr Surg.* 2012 Jan;47(1):87-92.

CASOS CLÍNICOS INTERACTIVOS

VIERNES 12 DE JUNIO - 16:30-18:00 H - SALA A1

INFECCIONES CUTÁNEAS

Moderador: Fernando A. Moraga Llop. *Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona*

PLACA INDURADA EN MIEMBRO INFERIOR. LESIONES COSTROSAS EN LA CARA

Fernando A. Moraga Llop
Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

Se presentan dos casos clínicos de infecciones cutáneas bacterianas que permitirán comentar la etiología y el tratamiento de las formas clínicas más frecuentes en atención primaria en el niño inmunocompetente.

INFECCIÓN CUTÁNEA RECURRENTE EN NIÑO PROCEDENTE DE SUDAMÉRICA

Antonio José Conejo Fernández
Hospital Vithas Xanit Internacional. Málaga

Caso clínico interactivo sobre un paciente con infecciones cutáneas recurrentes procedente de Sudamérica. A lo largo de la exposición se abordarán mediante una serie de preguntas dirigidas al público los diferentes aspectos relativos al diagnóstico diferencial y el tratamiento del caso en cuestión.

TUMEFACCIÓN PERIANAL Y PRURITO

María José Martínez Chamorro
Centro de Salud Laredo. Cantabria

Los signos y síntomas que afectan a la zona perianal y perineal de los niños (eritema, dolor, prurito, defecación dolorosa, estreñimiento) son motivos frecuentes de consulta pediátrica. Se debe realizar un diagnóstico correcto de la causa de estos signos y síntomas y un tratamiento etiológico para su resolución y evitar la cronificación o las recurrencias de las lesiones. En esta ponencia se abordarán casos clínicos en los que se indicarán las claves para el diagnóstico y tratamiento de estos procesos.

BIBLIOGRAFÍA

- Conejo-Fernández AJ, *et al.* Documento de consenso SEIP-AEPAP-SEPEAP sobre la etiología, el diagnóstico y el tratamiento de las infecciones cutáneas bacterianas de manejo ambulatorio. *An Pediatr (Barc)*. 2015.

CASOS CLÍNICOS INTERACTIVOS

VIERNES 12 DE JUNIO - 9:30-11:00 H - SALA A1

GENÉTICA CLÍNICA Y DISMORFOLOGÍA

Moderadora: Blanca Gener Querol. *Servicio de Genética. Hospital Universitario de Cruces. Bilbao*

NIÑO CON ANOMALÍAS DE LA PIGMENTACIÓN

Blanca Gener Querol
*Servicio de Genética, Hospital Universitario de Cruces.
Bilbao*

Presentamos el caso de una niña de 10 años con un cuadro de alteración de la pigmentación, discapacidad intelectual, epilepsia y anomalías congénitas en el contexto de una traslocación cromosómica balanceada.

Primera hija de una pareja sana y no consanguínea, sin antecedentes familiares de anomalías de la pigmentación, dificultades de aprendizaje ni otras enfermedades. Fruto de un embarazo que cursó sin incidencias. Parto a término. PN 3040 g, Longitud 48.5 cm, PC 34.5 cm. Puntuación en el test de Apgar: 8 y 9, al minuto y 5 minutos respectivamente. Diagnosticada de subluxación bilateral de cadera con datos ecográficos de displasia de cadera izquierda, tortícolis congénita y fractura de clavícula transparto.

Fue remitida a Neuropediatría por crisis parciales complejas. Se constató retraso en el desarrollo psicomotor (inicio de la deambulación a los 14 meses, retraso de lenguaje) y fenotipo peculiar. El cariotipo convencional puso de manifiesto una traslocación balanceada *de novo*: 46, XX t(X;13)(p11;p11). La RNM cerebral fue normal. A los 6 años 9 meses obtiene la siguiente puntuación en el test de inteligencia WISC-R: C total 88 (verbal 97, manipulativo 80). Posteriormente ha presentado claras dificultades de aprendizaje y necesidad de adaptación curricular. A los 10 años la puntuación el test WISC fue la siguiente: total 68 (CV 80, RP 66, MT 68, VP 85). Se describían episodios de ensimismamiento o bloqueo que correspondían a crisis de ausencia, y frecuentes anomalías en el EEG -frecuente actividad epileptiforme difusa/generalizada con máximo sobre ambas regiones temporo-parieto-occipitales de predominio izquierdo, focal fronto-temporal derecha y focal centro-temporo-parietal derecha; la actividad cerebral de fondo se encuentra sobrecargada de actividad theta difusa, discretamente lentificada para la edad de la paciente-. Durante el tratamiento anticonvulsivo se diagnosticó una alergia a la carbamacepina y una hipertransaminasemia secundaria que requiere seguimiento por Digestivo infantil.

Además, la paciente fue remitida a los 7 años a Endocrinología Infantil por pubarquía precoz.

La primera valoración en Genética Clínica fue a los 7 años y 7 meses. Los datos más relevantes de la exploración eran los siguientes: peso: 28,2 kg. (p52), talla: 132,5 cm (p83). PC: 51,5 cm (p36). Piel con zonas de hiperpigmentación e hipomelánicas, lineales y agrupadas que no respetan la línea media corporal. Pelo normal, frente amplia y abombada, hirsutismo importante en cara y tronco, cejas anchas, mas pobladas sobre todo en tercio externo, sinofridia, ojos almendrados, pestañas espesas y rizadas. Pabellones auriculares despegados. Paladar ojival, discreto prognatismo. Sospecha de dismetría de extremidades inferiores y posible escoliosis, por lo que se deriva a Ortopedia infantil. Otras anomalías en extremidades: Dedos largos e hiperlaxos. Dedo pulgar de mano izquierda desviado cubitalmente y en mano derecha el dedo índice, medio, muy similares.

Asimismo, a los 9 años fue remitida a Dermatología por lesión compatible con dermatofibroma en muslo. Describen maculas hipopigmentadas agrupadas en placas siguiendo patrones en remolinos y arciformes en el tronco, y distribución lineal en los miembros e hipertricosis facial y en tronco.

El conjunto de problemas descritos, la exploración física detallada basada fundamentalmente en las anomalías de la pigmentación y la evolución del cuadro clínico de la paciente es compatible con una HIPOMELANOSIS DE ITO.

Teniendo en cuenta la información derivada del cariotipo convencional, se indica en primer lugar un cariotipo molecular que descartó la presencia de reordenamientos cromosómicos submicroscópicos. Finalmente, los estudios de inactivación del cromosoma X en linfocitos de sangre periférica y diferentes líneas de fibroblastos, pusieron de manifiesto que los genes localizados en el brazo corto del cromosoma X, se expresan en doble dosis en piel, creando un mosaico de metilación y causando una DISOMIA FUNCIONAL DEL CROMOSOMA X muy probablemente responsables de todas las manifestaciones clínicas descritas y que caracterizan la HI en nuestra paciente.

¿QUÉ ES LA HIPOMELANOSIS DE ITO?

La hipomelanosis de Ito (HI) es un síndrome neurocutáneo de manifestaciones multisistémicas. Su incidencia se estima en 1 por cada 7.500 nacimientos. Se considera el cuarto trastorno neurocutáneo más frecuente después

de la neurofibromatosis tipo 1, y la esclerosis tuberosa y el complejo Sturge-Weber. Para establecer el diagnóstico es *criterio sine qua non* la presencia de manchas hipopigmentadas lineales, parcheadas y/o en remolinos; congénitas o de adquisición precoz, generalmente durante el primer año de vida, que pueden ser muy variadas en morfología y extensión y que siguen generalmente las líneas de Blaschko.

Las manifestaciones asociadas más frecuentes son las neurológicas. Se han descrito el retraso psicomotor (RPM), la discapacidad intelectual (DI), anomalías cerebrales de la sustancia blanca o malformaciones estructurales, microcefalia, macrocefalia, trastorno de conducta como el trastorno por déficit de atención e hiperactividad, trastorno obsesivo compulsivo o trastorno del espectro autista. Después del retraso cognitivo, la segunda manifestación más neurológica más frecuente es la epilepsia. Las crisis convulsivas pueden ser muy variadas (espasmos infantiles, crisis tónico-clónicas generalizadas, crisis focales, mioclónicas...) e incluso resistentes al tratamiento. No parece existir una correlación entre la extensión de las lesiones cutáneas y la gravedad de la epilepsia.

Otras manifestaciones sistémicas de la HI afectan al sistema musculo-esquelético e incluyen la hemihipertrofia, anomalías vertebrales estructurales, escoliosis, pulgar bífido.

Asimismo puede asociarse a anomalías cráneo-faciales, oculares alteraciones de la dentición o pubertad precoz.

Si bien la patogenia de la HI no está completamente esclarecida, no se considera debida a una condición única, si no una manifestación no específica de un mosaico cromosómico, estructural o funcional, con manifestaciones multisistémicas y fundamentalmente, neurocutáneas. Se cree que la presencia de líneas celulares en mosaico en precursores ectodérmicos, que dan lugar a diferentes clones de células en etapas muy precoces de la embriogénesis, sería la responsable de los patrones de hipo (e hiperpigmentación) que caracterizan a la HI. En mujeres, se ha descrito la HI asociada a traslocaciones balanceadas entre el cromosoma X y otros autosomas, como el cromosoma 13 del caso clínico descrito previamente.

Por lo tanto, la HI es un trastorno camaleónico en el que las manifestaciones cutáneas son sólo una parte del cuadro clínico. Sin embargo, su correcta identificación ya en etapas muy tempranas, permite el diagnóstico preciso de un cuadro complejo pero reconocible. La importancia de un abordaje clínico integral es fundamental. De ahí que la gran variabilidad en la frecuencia de afectación extracutánea requiere un seguimiento multidisciplinar (Neuropediatría, Dermatología, Ortopedia/Rehabilitación, Endocrinología, Oftalmología, Genética Clínica...) individualizado en el que el Pediatra de Atención Primaria juega un papel relevante.

BIBLIOGRAFÍA

- Pavone P, Praticò AD, Ruggieri M, Falsaperla R. Hypomelanosis of Ito: a round on the frequency and type of epileptic complications. *Neurol Sci.* 2015.

- Assogba K, Ferlazzo E, Striano P, Calarese T, Villeneuve N, Ivanov I, Bramanti P, Sessa E, Pacheva I, Genton P. Heterogeneous seizure manifestations in Hypomelanosis of Ito: report of four new cases and review of the literature. *Neurol Sci.* 2010 Feb;31(1):9-16.
- Gupta S, Shah S, McGaw A, Mercado T, Zaslav AL, Tegay D. Trisomy 2 mosaicism in hypomelanosis of Ito. *Am J Med Genet A.* 2007;143A(20):2466-8.
- Gómez-Lado C, Eirís-Puñal J, Blanco-Barca O, del Río-Latorre E, Fernández-Redondo V, Castro-Gago M. Hypomelanosis of Ito. A possibly under-diagnosed heterogeneous neurocutaneous syndrome. *Rev Neurol.* 2004 Feb 1-15;38(3):223-8.
- Rivera H, Correa-Cerro LS, Robinson DO, Crolla JA. Functional Xp disomy and hypomelanosis of Ito. *Arch Med Res.* 2000 Jan-Feb; 31(1):88-92.
- Correa-Cerro LS, Rivera H, Vasquez AI. Functional Xp disomy and de novo t(X;13)(q10;q10) in a girl with hypomelanosis of Ito. *J Med Genet.* 1997;34(2):161-3.

NIÑO CON RETRASO DE CRECIMIENTO DE ORIGEN PRENATAL

María José Sánchez Soler

Sección Genética Médica, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia

INTRODUCCIÓN

El retraso de crecimiento intrauterino (RCI) es una complicación perinatal frecuente, producida por causas muy diversas entre la que se incluyen: factores maternos (constitucionales, enfermedad crónica, consumo de tóxicos, maltrato físico, HTA, etc.), factores placentarios (infarto, placenta previa, malformaciones vasculares, etc.) y factores fetales (constitucionales, cromosomopatías, infecciones congénitas, gemelaridad, técnicas de reproducción asistida, etc.). Por este motivo, considero el caso de interés, tanto para pediatras de Atención Primaria, como Hospitalaria y especializados en distintas áreas: *Endocrinología, Neonatología, Gastroenterología, Infectología, Genética*, etc. El abordaje de un niño con retraso de crecimiento de origen prenatal debe ser global y multidisciplinar desde el momento del nacimiento, y la detección de determinados antecedentes familiares, maternos, obstétricos y/o signos o síntomas acompañantes específicos en el niño, será lo que nos permitirá alcanzar un diagnóstico etiológico precoz.

CASO CLÍNICO

- **Motivo de consulta:** escolar de 11 años remitido desde Atención Primaria para valoración por rasgos particulares y retraso de crecimiento de origen prenatal.
- **Antecedentes familiares (AF):** Padres jóvenes, sanos, no consanguíneos. Procedencia: Ecuador. Residencia en España desde hace 8 años. No hábitos

tóxicos, no medicación crónica, ambiente familiar adecuado, No exposición materna aparente a estrés crónico. Talla y psiquismo normal de ambos progenitores. GAV: 4-0-4. Dos hijos fallecidos a los 2 y 5 días de vida por cardiopatía congénita y por hipoplasia pulmonar unilateral respectivamente. El peso y longitud de ambos fue normal. Destacar que la madre tenía 20 y 22 años cuando tuvo a sus dos hijos vivos. No otros AF de interés.

- **Antecedentes personales:** gestación conseguida de forma natural, controlada en Ecuador. TA y glucemias normales. Ecografías prenatales: detección de RCI precoz sin otros hallazgos. No procesos febriles, infecciones, ni traumatismos durante la gestación. No tomó ácido fólico preconcepcional. Por amenaza de aborto precisó ingreso en varias ocasiones. Parto finalmente en semana 38 mediante cesárea por sospecha de pérdida de bienestar fetal y RCI. Placenta y vasos umbilicales de tamaño normal. Apgar desconocido, pero nació llorando y no precisó reanimación. PN: 1.000 g, L y PC desconocidos.
- Periodo neonatal: ingreso al nacimiento por bajo peso. Durante 2 meses de ingreso no presentó complicaciones mayores (sepsis, insuficiencia respiratoria, crisis convulsivas, etc.), solo es destacable la presencia de hipoglucemias la primera semana de vida, escasa ganancia ponderal, anemia y dificultades para la deglución, por lo que precisó alimentación por sonda nasogástrica (SNG) el primer mes de vida.

Desarrollo psicomotor algo lento, deambulación autónoma 19-20 meses. Retraso del lenguaje, primeras palabras referenciales a los 2 años y medio, utilización de vocabulario amplio y realización de frases a los cuatro años. Audición normal. En la actualidad escolarización en Colegio ordinario, no ha repetido curso y el rendimiento académico es bueno.

Ingreso en Ecuador durante época de lactante por neumonía. Cierre de fontanelas tardío (2 años). Sudoración profusa, no hipoglucemias ni mala tolerancia al ayuno. Valoración en Consulta de Pediatría General a los 4 años por talla baja y estancamiento ponderal, realizándose cariotipo que fue normal, sin constar seguimiento posterior.

Con una historia detallada familiar y personal, hemos podido descartar múltiples causas de dicho retraso de crecimiento (factores maternos, infecciones congénitas, tóxicos, etc.) y orientar el diagnóstico hacia cuadros constitucionales, cromosomopatías o de causa endocrinológica. En este punto, la exploración física es fundamental, sobre todo en Genética y Dismorfología. Es muy importante seguir siempre una sistemática: descripción cráneo-caudal exhaustiva, incluyendo datos antropométricos, aspecto general, hábito y proporciones corporales, descripción cráneo facial detallada, torácica, abdominal, genitourinaria, ORL, aparato locomotor, piel y anejos¹.

Exploración física: Peso: 31 kg (p3, -2 DE). Talla: 144 cm (p3, -2 DE). IMC: 15.17% (p6, -1.59 DE). Superficie Corporal: 1.13 m². P. cefálico: 51 cm (p<1, -2.93 DE).

Buen estado general, coloración normal. Cráneo: braquicefalía. Cabello grueso. Frente estrecha con lesión eritematosa, malformación capilar central. Orejas displásicas, más evidente izquierda. Arcos ciliares aplanados. Pestañas gruesas. Ojos con hendiduras palpebrales algo acortadas. Nariz con punta bulbosa. Labios finos. Apinamiento dental. Paladar y úvula normal. Voz nasal. Cuello normal. Tórax: se observa mamila izquierda más alta que mamila derecha, ambas bajas y separadas. Auscultación cardiopulmonar normal. Abdomen normal. Genitourinario: testes en bolsa con escroto algo alforzado. Locomotor: hemicuerpo izquierdo más pequeño que el derecho. Mano izquierda con clinodactilia del V dedo. Engrosamiento de articulaciones interfalángicas. Pliegue palmar único bilateral. Sindactilia cutánea leve en ambas manos, mayor en mano izquierda. Escoliosis con elevación de región derecha. Primer dedo de ambos pies grueso. Piel: mancha hiperpigmentada de bordes irregulares de 3 cm de diámetro máximo en costado derecho. Una mancha menor de 0.5 cm en nuca. Neurológico: psiquismo normal para la edad. No focalidad.

SÍNTESIS DE DATOS RELEVANTES (DATOS GUÍA)

- Padres muy jóvenes, no consanguíneos. AF de cardiopatía y muerte prematura en dos hermanos.
- Antecedente de RCI de inicio precoz, hipoglucemias neonatales y dificultad para la deglución (alimentación mediante SNG).
- Sudoración profusa, cierre de fontanelas tardío. Psiquismo normal.
- Talla baja, microcefalia, asimetría corporal y escoliosis.
- Otras anomalías: malformaciones capilares, mancha hiperpigmentada, pliegue palmar único, clinodactilia del V dedo, sindactilia cutánea leve en ambas manos.

Datos que sugieren que estamos ante una talla baja de causa genética:

- **RCI precoz** en ausencia de otros factores causales (maternos, tóxicos, infecciones, etc.).
- **Anomalías congénitas asociadas:** asimetría corporal, escoliosis, clinodactilia del V dedo, mancha café con leche, pliegue palmar único, etc.
- **AF de cardiopatía y muerte prematura** en 2 hermanos.

SÍNDROMES GENÉTICOS FRECUENTES DE RETRASO DE CRECIMIENTO DE ORIGEN PRENATAL

- **Cromosomopatías:**
Turner, trisomía 13, 18, 21, delección 4p (Sdme. Wolf-Hirschhoff), delección 5p (Sdme. Cri du chat), delección 12p14, delección 22q11, entre otros. La mayoría asocian malformaciones congénitas múltiples, retraso psicomotor y fenotipo característico.

Características generales más frecuentes de alguno de ellos:

- Turner (ausencia completa o parcial de un cromosoma X: 45, X0, 45 X0/46 XX, delección o cromosoma X, etc.): variabilidad fenotípica, talla baja, insuficiencia ovárica de inicio variable, cardiopatía, anomalías óseas, linfedema, etc.
- Delección 12p14: microcefalia y RCI. Cara triangular, rasgos particulares, etc.
- Delección distal 4p o Sdme. Wolf-Hirschhorn: trastorno del desarrollo caracterizado por rasgos craneofaciales típicos ("casco de guerrero griego", hipertelorismo, cejas arqueadas, epicantus, comisuras bucales hacia abajo, etc.) retraso en el crecimiento pre y postnatal, discapacidad intelectual grave, convulsiones e hipotonía.
- Delección 5p o Sdme. Cri-du-chat: síndrome caracterizado por grito monocromático agudo, microcefalia, raíz nasal amplia, epicanto, micrognatia y retraso psicomotor moderado.

• *Enfermedades monogénicas:*

S. Cornelia-Lange, SHORT, Silver-Russell, Aaskorg, Dubowitz, etc.

Características más significativas de alguno de estos síndromes:

- Cornelia-Lange: retraso de crecimiento de origen prenatal, edad ósea retrasada. Reflujo gastroesofágico grave. Retraso psicomotor, crisis, afectación del lenguaje, trastorno del espectro autista, trastorno conductual, microcefalia 93% y anomalías craneofaciales particulares (sinofridia, cejas arqueadas y pestañas largas). Otras anomalías: genitourinarias, miopía y otras alteraciones oculares, cardíacas, etc. Gen NIPBL (grave), DXS423E, SMC1A, SMC3.



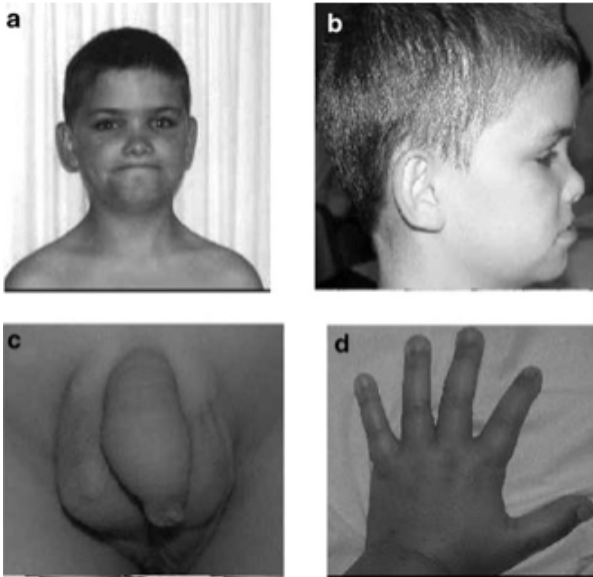
- SHORT (Short stature, hyperextensibility of joints, ocular depression, Riegeranomaly, Teethingdelay): retraso de crecimiento de origen prenatal más leve con empeoramiento postnatal. Cara triangular, frente prominente, hipoacusia neurosensorial, anomalías oculares (Rieger), hipodontia, lipoatrofia, hiperglucemia, hiperlaxitud, edad ósea retrasada. Gen: PIK3R1.



- Silver-Russell: retraso de crecimiento de origen prenatal, cráneo normal (macrocefalia relativa), retraso psicomotor leve o retraso del lenguaje aislado, manchas café con leche, asimetría corporal, dificultades de alimentación (86%), clinodactilia del V dedo y alteraciones craneofaciales características. Otras: hipoglucemias, dificultades de alimentación, escoliosis, déficit de GH, etc. Hipometilación IC1 región 11p15, DUP cr 7, otras anomalías cromosómicas.



- Aaskorg: trastorno raro del desarrollo caracterizado por rasgos faciales peculiares (hipertelorismo, pico de viuda, braquidactilia, membrana interdigital, hiperlaxitud de articulaciones, criptorquidea, macroorquidismo, típico el escroto en chal. Psiquismo generalmente normal, aunque puede haber cierto retraso psicomotor los primeros años. Gen FJD.



- Dubowitz: síndrome de anomalías congénitas múltiples, retraso de crecimiento pre y postnatal, microcefalia, discapacidad mental moderada-severa, alteraciones inmunitarias, eccemas, clinodactilia del V dedo, sindactilia cutánea, y anomalías craneofaciales características (fisuras palpebrales cortas, ptosis, puente nasal ancho, etc.).



Con todo, la sospecha diagnóstica es de **Síndrome Silver- Russell (SRS)**.

Se solicita a parte de estudio genético específico de esta entidad, otras pruebas complementarias, en busca de datos que apoyen la sospecha diagnóstica o que sugieran otra entidad:

- Valoración oftalmológica, ecocardiograma y ecografía abdominal: normales.

- Estudio básico de talla baja: edad ósea, hemograma, bioquímica, hormonas tiroideas, Ac. Transglutaminasa, IGF1, BP3, cariotipo: normales.
- **Estudio de metilación de región 11p15 (MS-PCR):** hipometilación en mosaico del dominio H19DMR/IC1.

COMENTARIOS FINALES

El Síndrome de Silver-Russell (#MIM 180860), es un síndrome genético caracterizado por RCI, talla baja postnatal proporcionada, PC normal generalmente, asimetría de miembros, cara triangular y otras anomalías como clinodactilia del V dedo de manos, problemas de alimentación, reflujo gastroesofágico moderado, etc. Aunque no suele asociar discapacidad intelectual moderada, un porcentaje bajo puede tener retraso psicomotor y dificultades de aprendizaje. La expresividad clínica, el desarrollo psicomotor, el catch-up y la respuesta a terapia con hormona de crecimiento es muy variables entre individuos afectados.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Criterios basados en estudios de *Eggermann²*, *Wakeling³* *et al.* Deben estar presentes 3 criterios mayores y 2 menores:

- Criterios mayores:
 - Retraso de crecimiento prenatal/PEG $p < 10$.
 - Retraso de crecimiento postnatal ($p < 3$).
 - Perímetro craneal normal (macrocefalia relativa).
 - Asimetría corporal y/o facial.
- Criterios menores:
 - Clinodactilia del 5º dedo.
 - Cara triangular.
 - Frente prominente.
 - Talla baja proporcionada o leve acortamiento de brazos.
- Criterios que apoyan el diagnóstico: manchas café con leche o alteraciones pigmentarias, anomalías genitourinarias, retraso psicomotor o del lenguaje (más frecuente en casos de DUP), hipoglucemias, problemas de alimentación. Otros: sudoración profusa, escoliosis, displasia de caderas, etc.

ALTERACIÓN MOLECULAR CAUSANTE DEL CUADRO

1. *El defecto de impronta genómica de la región 11p15*, hipometilación del dominio H19DMR/IC1 de origen paterno, es lo que se detecta con mayor frecuencia en los casos de SRS (50-65%).

Esta región cromosómica contiene genes implicados en la regulación del crecimiento fetal y placentario que se organizan en dos dominios: H19/IGF2 y KC-

NQ10T1/CDKN1C cada uno de ellos controlado por región reguladora de imprinting ICR1/ICR2.

Y ¿qué es la impronta genómica? Los fenómenos de impronta hacen referencia al hecho de que algunos genes se expresan específicamente según el progenitor del que se hereden (expresión monoalélica), lo que es posible gracias a mecanismos epigenéticos de regulación de la actividad genética sin que intervenga el código genético, que será heredable a través de la división celular.

Bases fundamentales:

- Determinado por la metilación del ADN.
- Las enzimas DNA metiltransferasas (DNMT) son las implicadas en este proceso.

La metilación del ADN es una marca heredable y aun así reversible que se propaga establemente con la replicación del ADN y que afecta a la expresión o no expresión de un gen.

2. **Disomía uniparental (DUP) del cromosoma 7.** Una disomía uniparental quiere decir, que las dos copias cromosómicas se heredan de un mismo progenitor. Del total de casos de SRS, un 10-15% se debe a disomía uniparental del cromosoma 7 materno. Esta disomía puede ser completa o parcial, y se ha postulado que las posibles regiones críticas responsable del cuadro clínico sean 7p11.2-p13 y 7q31-qter.
3. **Otros defectos moleculares (raros):** anomalías cromosómicas estructurales en brazo corto de cromosoma 11, deleción intersticial del cromosoma 7 o del 11, DUP 11 materna, defectos de metilación en múltiples locus⁴, etc.

Protocolo diagnóstico ante sospecha de SRS:

1. Estudio de metilación de región 11p15 mediante MS-PCR.
2. En caso de resultar el estudio negativo en linfocitos (sangre periférica), podría valorarse repetirlo en otro tejido, por la posibilidad de mosaicismo.
3. Estudio de DUP cromosoma 7, mediante estudio de microsatélites (ADN de ambos padres).
4. En caso de sospecha baja de SRS, se debe valorar realizar estudio de anomalías cromosómicas mediante arrayCGH.

DEFECTOS DE IMPRONTA Y TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA

Se ha descrito un riesgo mayor de este tipo de defectos en embarazos conseguidos mediante técnicas de reproducción asistida (TRA). No se conoce con exactitud el mecanismo responsable, pero la atención se ha centrado en las perturbaciones epigenéticas que puede sufrir el cultivo embrionario, la clonación somática celular y la tecnología de la reproducción asistida, al aislar, manejar y cultivar gametos y embriones en un momento en que

los genes improntados pueden ser particularmente vulnerables a influencias externas^{5,6}.

ASESORAMIENTO GENÉTICO FAMILIAR, PILARES BÁSICOS

1. **Información general sobre la enfermedad y su pronóstico.** Importante en este caso explicar el pronóstico de talla y las opciones de tratamiento con hormona de crecimiento (GH).

Debemos explicar los rasgos y problemas de salud más característicos del síndrome (ya descritos). La mayoría de casos son esporádicos y su prevalencia se estima en 1 de cada 100.000 (*Christoforidis et al. 2005*). Pese a algunas descripciones de neoplasias (tumor de Wilms, carcinoma hepatocelular y craneofaringioma), los pacientes con SSR no parecen tener un riesgo incrementado de tumores, por lo que no existe un programa establecido para screening tumoral en la actualidad.

Pronóstico de talla: en niños no tratados con GH, la talla media es de 151 cm (-7.8DE) y en niñas 140 cm (-9 DE), pero se ha visto que la talla final mejora en todos los casos de SRS tras iniciar terapia con GH (igual que en casos de RCI de otra etiología), aunque la respuesta descrita en casos de SRS por DUP de cromosoma 7 parece ser mayor. Este hecho parece relacionarse con los niveles más elevados de BP3 detectados en pacientes con defecto de impronta en región 11p15⁷, por ello, aunque éstos suelen ser más graves al nacimiento, la recuperación postnatal es mayor.

Por otro lado, aunque los pacientes afectados no suelen asociar discapacidad intelectual grave, puede existir retraso psicomotor en grado variable. Los casos de DUP de cromosoma 7, asocian mayor afectación neurológica y riesgo de mioclonos-distonía. Algunos artículos apoyan que los casos debidos a defecto en la dosis de metilación de IC1 son más graves, por asociar mayor afectación esquelética y asimetría⁷⁻¹⁰, incluso se han descrito 2 casos de SRS con anomalía de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser y anomalías genitales en varones, que sugerían implicación de esta región en estas anomalías. Un artículo publicado reciente en el que se da esta última asociación sin el defecto de impronta 11p15, sugiere que exista otro mecanismo etiopatogénico⁹.

No existe tratamiento específico del SRS, por lo que el manejo variará en función de las anomalías que presente cada paciente: terapia de estimulación, apoyo y logopedia en caso de retraso psicomotor o del lenguaje, evitar periodos prolongados de ayuno por el riesgo de hipoglucemias y control adecuado del RGE en primeros años de vida, recurriendo a la cirugía si es necesario. Puede ser necesario tratamiento ortopédico en casos de asimetría grave de miembros y la terapia con GH debe valorarse.

2. **Fuentes de información fiables, contacto con asociaciones de pacientes, etc.**

- Fuentes de información: orphanet, genreviews, etc. (*adaptadas al nivel cultural de las familias*).
- Asociaciones específicas SRS: AFIF SSR/PAG -Association Française des familles ayant un enfant atteint du syndrome de Silver-Russell, ou né petit pour l'âge gestationnel et leurs amis, afif.ssr.paq@gmail.com; AISRS - Associazione Italiana Sindrome di Russel-Silver ONLUS.
- Contacto con otras familias, información sobre reuniones científicas, etc.

3. Riesgo de recurrencia en futuras gestaciones

Respecto al riesgo de recurrencia, en los casos de Silver-Russell por hipometilación del dominio de imprinting H19DMR/IC1 el riesgo de recurrencia para los padres es el de la población general y para el afectado también sería bajo. Solo se ha descrito un caso de transmisión padre-hija de SRS por hipometilación (*Bartholdi et al. 2009*). Suelen ser casos esporádicos. En el caso que nos ocupa, además, el defecto de impronta está en mosaico (existen dos líneas celulares distintas, una normal y otra con el defecto), por lo que se produjo durante la mitosis. Esto es importante recordarlo, ya que el riesgo para los padres de nuestro paciente de que se vuelva a repetir en futuras gestaciones sería muy bajo, en torno 1% (posibilidad de mosaicismo germinal). Dado que los defectos de impronta se han asociado con el uso de TRA, se debe informar a las familias sobre ello. El riesgo se estima 4 veces mayor en las gestaciones conseguidas mediante TRA aunque aún no se conoce con exactitud el momento en el que se produce el defecto de metilación, ni el factor asociado con mayor fuerza (cultivo, fecundación, hiperestimulación, etc.).

4. Estudio prenatal y/o preimplantacional

El estudio molecular prenatal no suele realizarse dado que los casos son esporádicos generalmente y el RCI suele detectarse en el tercer trimestre. Se están empezando a realizar estudios de metilación prenatales, pero son frecuentes los falsos negativos debido a que no coincide el estado de metilación en un momento determinado del desarrollo embrionario con el presente al nacimiento.

CONCLUSIONES

Ante un paciente RCI, debemos realizar una historia clínica familiar/personal y exploración física detallada para detectar las posibles causas implicadas: factores maternos, placentarios o fetales.

- El diagnóstico diferencial es fundamental y los síntomas guía nos harán sospechar uno u otro síndrome y solicitar las distintas pruebas complementarias.
- El SRS se caracteriza por RCI, macrocefalia relativa, asimetría corporal, clinodactilia de V dedo, hipoglucemias, sudoración profusa y en ocasiones anomalías genitourinarias o cardíacas.

- La causa genética es heterogénea, siendo el mecanismo más frecuente el defecto de impronta de región 11p15 y DUP cromosoma 7.
- Las TRA se han asociado a un riesgo entre 3.5 y 4 veces mayor de defectos de impronta, causantes de SRS y otras entidades como el S. Beckwith-Wiedeman, S. Angelman y Prader-Willi.
- El asesoramiento genético es fundamental: información sobre la enfermedad y pronóstico, ofrecer fuentes de información a familiares, describir el tipo de herencia y riesgo de recurrencia en futuras gestaciones y ofrecer las opciones terapéuticas y preventivas disponibles en cada caso.

BIBLIOGRAFÍA

1. Helga V. Toriello, Role of the Dysmorphologic Evaluation in the Child with Developmental Delay. *PediatrClin N Am* 55 (2008) 1085-1098 doi:10.1016/f.pcl.2008.07.009
2. Eggermann T, Gonzalez D, Spengler S, Arslan-Kirchner M, Binder G, Schönherr N. Broad clinical spectrum in Silver-Russell syndrome and consequences for genetic testing in growth retardation. *Pediatrics*. 2009 May;123(5):e929-31. doi: 10.1542/peds.2008-3228. Epub 2009 Apr 13.
3. Wakeling EL, Amero SA, Alders M, Bliet J, Forsythe E, Kumar S, Lim DH, MacDonald F, Mackay DJ, Maher ER, Moore GE, Poole RL, Price SM, Tangeras T, Turner CL, Van Haelst MM, Willoughby C, Temple IK, Cobben JM. Epigenotype-phenotype correlations in Silver-Russell syndrome. *J Med Genet*. 2010 Nov;47(11):760-8. doi: 10.1136/jmg.2010.079111. Epub 2010 Aug 3.
4. Salah Azzi *et al.* Complez Tissue- Specific Epigenotypes in Russel-Silver Syndrome Associated with 11p15 CIR1 Hypomethylation. *HUMAN MUTATION*, Vol. 35, No. 10, 1211-1220,2014.
5. Nelissen *et al.* Altered gen expression in human placentas after IVF/ICSI Human Reproduction, Vol. 29, No. 12pp, 2821-2831,2014.
6. Lazaraviciute G, Kauser M, Bhattacharya S, Haggarty P, Bhattacharya SHum Reprod Update. 2014 Nov-Dec;20(6):840-52. doi: 10.1093/humupd/dmu033. Epub 2014 Jun 24. A systematic review and meta-analysis of DNA methylation levels and imprinting disorders in children conceived by IVF/ICSI compared with children conceived spontaneously.
7. Binder G, Seidel AK, Martin DD, Schweizer R, Schwarze CP, Wollmann HA, Eggermann T, Ranke MB. The endocrine phenotype in silver-russell syndrome is defined by the underlying epigenetic alteration. *J ClinEndocrinolMetab*. 2008 Apr;93(4):1402-7. doi: 10.1210/jc.2007-1897.

8. Bruce S, Hannula-Jouppi K, Peltonen J, Kere J, Lipsanen-Nyman M. Clinically distinct epigenetic subgroups in Silver-Russell syndrome: the degree of H19 hypomethylation associates with phenotype severity and genital and skeletal anomalies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Feb;94(2):579-87. doi: 10.1210/jc.2008-1805. Epub 2008 Nov 18.
9. Abraham MB, Carpenter K, Baynam GS, Mackay DJ, Price G, Choong CS. Report and review of described associations of Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome and Silver-Russell syndrome. *J Paediatr Child Health.* 2014 Nov 23. doi: 10.1111/jpc.12778. [Epub ahead of print]
10. Netchine I, Rossignol S, Dufourg MN, Azzi S, Rousseau A, Perin L, Houang M, Steunou V, Esteva B, Thibaud N, Demay MC, Danton F, Petriczko E, Bertrand AM, Heinrichs C, Carel JC, Loeuille GA, Pinto G, Jacquemont ML, Gicquel C, Cabrol S, Le Bouc Y 11p15 imprinting center region 1 loss of methylation is a common and specific cause of typical Russell-Silver syndrome: clinical scoring system and epigenetic-phenotypic correlations. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Aug;92(8):3148-54. Epub 2007 May 15.

NIÑO CON TALLA BAJA DESPROPORCIONADA

Fernando Santos Simarro

Hospital Universitario La Paz. Madrid

Niña de 5 años con talla baja desproporcionada y sospecha de displasia esquelética con diagnóstico confirmado a nivel molecular.

Antecedentes familiares: tercera hija de padres sanos con consanguinidad lejana, ambos con talla normal. Primer hermano fallecido en periodo neonatal por hernia diafrágica congénita aislada no sindrómica, la segunda vive sana. No otros antecedentes familiares de interés.

Antecedentes personales: Embarazo controlado, se detectó retraso del crecimiento intrauterino a partir del segundo trimestre así como acortamiento de huesos largos. Hallazgo prenatal de derrame pericárdico resuelto espontáneamente. Parto por cesárea por no progresión a las 36 semanas de edad gestacional. Peso al nacimiento 1900 g (p6); longitud 42 cm (p2); Ingresada en periodo neonatal para estudio sin llegar a un diagnóstico etiológico; se realizó serie ósea evidenciándose como único hallazgo de relevancia una displasia de caderas que precisó corrección ortopédica.

Evaluada en nuestra consulta por primera vez a los 21 meses de vida por sospecha de displasia esquelética. En ese momento presentaba un peso de 6,2 kg (-4.3DE), talla 69 cm (-4.9DE) y un PC de 44 cm (-3DE) y a la exploración destacaba una desproporción corporal con acortamiento rizomélico, rasgos faciales particulares (frente prominente, hipertelorismo ocular, nariz de base ancha y unos labios finos con micrognatia). Estrechamiento

cintura escapular, manos con pulgares hipoplásicos de implantación baja, pies normales. Desarrollo psicomotor adecuado para su edad sin problemas de vista o audición.

Se realizan en ese momento los siguientes **estudios complementarios:**

- Analítica general y estudio endocrinológico de eje del crecimiento, tiroideo y cortico-suprarrenal: normal.
- Serie ósea: silla turca en forma de jota e hiperostosis cortical de parietal derecho sin otros hallazgos significativos.
- Cariotipo y estudio de reestructuraciones cromosómicas de regiones subteloméricas y síndromes de microdelección mediante MLPA: resultados normales.
- Fondo de ojo: normal.
- Potenciales evocados auditivos: normales.

Reevaluación posterior a los 4 años de vida:

En este momento presenta uno hallazgos clínicos similares, constitución muy menuda, macrocefalia relativa, talla 86,5cm (-5DE); peso (-3DE), PC: 49,5cm (p25); hipoplasia de cintura escapular, limitación a la pronosupinación del antebrazo, piel de consistencia gomosa, pliegues profundos, pulgares hipoplásicos de implantación baja; rasgos faciales dismórficos. Desarrollo psicomotor adecuado para su edad sin problemas de vista o audición ni otros problemas de salud. Ante la sospecha clínica de nanismo de MULIBREY se realizan los siguientes estudios complementarios dirigidos:

- Estudio radiológico de extremidades superiores e inferiores: alteración de ambos codos con desarrollo insuficiente de las cabezas de cúbito y radio, engrosamiento de la cortical del húmero con un canal medular estrecho, primer metacarpiano y pulgares hipoplásicos, no se aprecian lesiones de displasia fibrosa en ambas tibias.
- Fondo de ojo: hipopigmentación retiniana difusa, múltiples lesiones hipopigmentadas (blanco- amarillentas) compatibles con atrofia focal del epitelio pigmentado de la retina-coriocapilar.
- Ecocardiograma: se visualiza pericardio engrosado e hiperrefringente sin otros hallazgos de relevancia.

Los estudios complementarios apoyan la sospecha diagnóstica por lo que se procede al análisis molecular del gen TRIM 37 detectándose una mutación (c.1478-1479del; p.Glu493GlyFs*5) en el exón 15 del gen en homocigosis que predice el truncamiento de la proteína y por tanto confirman el diagnóstico de nanismo Mulibrey.

- Estudio en ambos padres: se detecta dicha alteración en heterocigosis en cada uno de ellos.

TALLA BAJA DESPROPORCIONADA/NANISMO MULIBREY

La talla baja constituye uno de los principales motivos de consulta en pediatría y se define como aquella que se en-

cuenta situada por debajo de -2 DE para edad y sexo en relación a la media de la población de referencia. Se clasifica en talla baja idiopática y talla baja patológica. La talla baja idiopática (TBI) hace referencia a todas aquellas condiciones de talla baja en la que desconocemos la causa de la misma y que, además, cumplen los siguientes criterios: longitud y peso del recién nacido normal para la edad gestacional, proporciones corporales normales, ausencia de enfermedad crónica, orgánica, endocrinopatía o trastornos psicoafectivos, nutrición adecuada y un tiempo de crecimiento o maduración que puede ser normal o lento. La talla baja patológica se subdivide a su vez en función de si existe o no desproporción corporal.

El origen de la talla baja desproporcionada son las displasias esqueléticas o el raquitismo. Las displasias esqueléticas se pueden manifestar de forma prenatal, al nacimiento o a lo largo de la infancia, de modo que resulta difícil determinar la incidencia real de este grupo de patologías, que se estima en 1 caso en 4.000-5.000 nacimientos. Su origen está en alteraciones en los complejos procesos del desarrollo óseo, crecimiento y homeostasis, y su correcto diagnóstico supone un desafío en la práctica clínica actual debido a la gran variabilidad fenotípica y genotípica que presentan. En general, las displasias esqueléticas están asociadas con desproporción del cuerpo debido a anomalías en la talla, longitud de brazos, piernas y tronco, y forma y tamaño del cráneo. Algunos tipos específicos de displasias pueden presentar hallazgos asociados como alteraciones en manos y pies, anomalías en estructuras faciales, malformaciones cerebrales con discapacidad intelectual asociada, defectos cardiacos, respiratorios, sensoriales, etc., que pueden ayudar a establecer un diagnóstico. En 2009, el "Nosology Group of the International Skeletal Dysplasia Society" publicó una lista consenso para la clasificación de este tipo de trastornos. Se describieron un total de 456 entidades diferentes englobadas en 40 grupos definidos por sus características moleculares, bioquímicas y/o radiológicas. Actualmente se conocen 241 genes relacionados con 316 de las displasias esqueléticas recogidas en la clasificación internacional, por lo que aún se desconoce el defecto molecular en el 30% restante.

En la práctica clínica habitual los listados moleculares pueden ser excesivos y es importante recordar que el abordaje inicial de un paciente con sospecha de displasia esquelética se basa en una evaluación clínica detallada así como en los hallazgos radiológicos. En general es importante medir las proporciones corporales incluyendo la relación entre segmento corporal superior e inferior, la altura sentado, y la braza. Además es importante conocer si existe afectación de tronco y/o las extremidades y si existe acortamiento rizomélico (húmero; fémur), mesomélico

(radio-cúbito; tibia-peroné) o acromélico (manos; pies). También es importante hacer una evaluación sistemática de problemas en otros órganos o sistemas así como una historia familiar detallada. La valoración radiológica (serie ósea) se debe hacer en todos aquellos pacientes con talla baja desproporcionada y siempre en edad prepuberal lo que permitirá evaluar los segmentos corporales afectados así como si existe afectación metafisaria, epifisaria o diafisaria. Este abordaje permitirá realizar una orientación diagnóstica en la mayoría de las ocasiones.

El nanismo MULIBREY se caracteriza por un retraso importante del crecimiento pre- y postnatal, problemas de alimentación en los primeros años de vida e hipotonía muscular además de hallazgos craneofaciales, radiológicos y oftalmológicos característicos; también es frecuente la presencia de hepatomegalia y/o pericarditis. El desarrollo psicomotor es habitualmente normal y recientemente se ha sugerido una mayor frecuencia de tumores en estos niños. Se trata de un trastorno genético que se transmite siguiendo un patrón de herencia autosómica recesiva causado por mutaciones en el gen TRIM37. Esta es una proteína que se localiza preferentemente en peroxisomas, con actividad ubiquitin- ligasa aunque su proteína diana es actualmente desconocida. A pesar de las manifestaciones esqueléticas, el nanismo MULIBREY, no se incluye actualmente en la clasificación internacional de displasias esqueléticas.

BIBLIOGRAFÍA

- Alanay Y, Lachman RS. A Review of the Principles of Radiological Assessment of Skeletal Dysplasias. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2011;3(4):163-178.
- Karlberg N, Jalanko H, Perheentupa J, Lipsanen-Nyman M. Mulibrey nanism: clinical features and diagnostic criteria. *J Med Genet* 2004;41:92-98.
- Karlberg N, Karlberg S, Karikoski R, Mikkola S, Lipsanen-Nyman M, Jalanko H. High frequency of tumours in Mulibrey nanism. *J Pathol*. 2009 Jun;218(2):163-71.
- Pombo M, Castro-Feijóo L, Cabanas Rodríguez P. El niño de talla baja. *Protoc diagn ter pediatr*. 2011;1:236-54.
- Warman ML, Cormier-Daire V, Hall C, Krakow D, Lachman R, LeMerrer M, Mortier G, Mundlos S, Nishimura G, Rimoin DL, Robertson S, Savarirayan R, Sillence D, Spranger J, Unger S, Zabel B, Superti-Furga A. 2011. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2010 revision. *Am J Med Genet Part A* 155:943-968.

CASOS CLÍNICOS INTERACTIVOS

JUEVES 11 DE JUNIO - 17:30-19:00 H - SALA A1

LAS SOMATIZACIONES EN PEDIATRÍA: POR QUÉ NO SIEMPRE ES NECESARIO DERIVAR A SALUD MENTAL

Moderadora: María Jesús Mardomingo Sanz. *Hospital Gregorio Marañón. Madrid*

LAS SOMATIZACIONES EN PEDIATRÍA: POR QUÉ NO SIEMPRE ES NECESARIO DERIVAR A SALUD MENTAL

María Jesús Mardomingo Sanz
Hospital Gregorio Marañón. Madrid

Una de las características de nuestro tiempo es el aumento de los problemas psiquiátricos y psicológicos de los niños y adolescentes, especialmente aquellos relacionados con el estrés ambiental, que se manifiestan en síntomas psicósomáticos. El pediatra tiene que enfrentarse en la consulta con estos problemas y decidir en qué medida debe derivar al niño a Salud Mental o tratarlo él mismo.

A lo largo de esta sesión, se exponen casos clínicos de este tipo y se analizan las opciones más adecuadas para su resolución. Un alto porcentaje pueden ser abordados por el pediatra, aminorando el estrés del niño y de la familia. Otros deberán abordarse en colaboración con el psiquiatra infantil.

El objetivo de esta sesión es proporcionar a los pediatras claves de decisión sobre estos problemas y los pasos a dar para la mejor resolución de los mismos.

TOS PSICÓGENA

Azucena Díez Suárez
Clínica Universidad de Navarra. Pamplona

Se presenta el caso de una niña de 11 años con tos psicógena de un año de evolución, sin causa filiada.

Se describirá la estrategia seguida en la consulta de Psiquiatría del niño y adolescente para identificar aquellos factores que influyen en la sintomatología somática de la paciente, así como el tratamiento psicoterapéutico y psicofarmacológico aplicado.

Se analizará por qué tanto el esquema de la exploración realizada, como los tratamientos elegidos, se pueden realizar desde una consulta de pediatría.

ADOLESCENTE CON MIEDO Y PÉRDIDA DE CONSCIENCIA

Maximino Fernández Pérez
Centro de Salud de La Felguera, Asturias

Adolescente de 13 años con historia anterior de miedo específico, que presenta con posterioridad pérdida de conciencia relevante.

Se llevan a cabo estudios complementarios que permiten el enfoque para orientar el caso.

CASOS CLÍNICOS INTERACTIVOS - SESIÓN MIR

SÁBADO 13 DE JUNIO - 12:00-13:30 H - SALA A1

PREGUNTAS FRECUENTES SOBRE VACUNAS EN LA EDAD PEDIÁTRICA EN ATENCIÓN PRIMARIA Y ESPECIALIZADA

Moderador: Javier de Arístegui Fernández. *Hospital Universitario de Basurto, Universidad del País Vasco, Bilbao*

PREGUNTAS Y RESPUESTAS SOBRE LA VACUNACIÓN DE NIÑOS CRÓNICOS Y CON SITUACIONES ESPECIALES (I)

Javier de Arístegui Fernández

Hospital Universitario de Basurto, Universidad del País Vasco, Bilbao

PREGUNTAS Y RESPUESTAS SOBRE LA VACUNACIÓN EN ATENCIÓN PRIMARIA

Nuria García Sánchez

CS Delicias Sur, Zaragoza

PREGUNTAS Y RESPUESTAS SOBRE LA VACUNACIÓN DE NIÑOS CRÓNICOS Y CON SITUACIONES ESPECIALES (II)

Jesús Ruiz Contreras

Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid

CASOS CLÍNICOS INTERACTIVOS

JUEVES 11 DE JUNIO - 15:30-17:00 H - SALA A1

RESOLVIENDO CASOS EN PATOLOGÍA EMERGENTE

Moderadora: Rosa Macipe Costa. *CS San Pablo, Zaragoza*

CASO 1: FIEBRE EN NIÑO INMIGRANTE PROCEDENTE DE ÁFRICA

Rosa Macipe Costa
CS San Pablo, Zaragoza

CASO 2: VALORACIÓN DE NIÑA PAKISTANÍ A SU LLEGADA A ESPAÑA

M.^a José Cilleruelo Ortega
Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid

CASO 3: EOSINOFILIA EN PACIENTE PROCEDENTE DE AMÉRICA LATINA

M.^a José Cilleruelo Ortega
Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid

CONTROVERSIAS

SÁBADO 13 DE JUNIO - 12:00-12:45 H - SALA E

EFICACIA DE LAS FÓRMULAS ESPECIALES PARA LA PREVENCIÓN DE LA ALERGIA A LA PROTEÍNA DE LECHE DE VACA

Moderador: José Manuel Moreno Villares. *Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid*

EN CONTRA DE LA UTILIZACIÓN DE FÓRMULAS ESPECIALES PARA PREVENIR LA ALERGIA A PROTEÍNAS DE LECHE DE VACA

Félix Sánchez-Valverde Visus
*Sección de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica.
 Servicio de Pediatría. Complejo Hospitalario de Navarra.
 Pamplona*

La utilización de Formulas Especiales (FE) durante la lactancia con intención de prevenir el desarrollo de enfermedades alérgicas que se puedan desarrollar en el futuro,

viene siendo una intervención nutricional propuesta de forma constante en muchas guías y revisiones clínicas.

Entre todas las indicaciones la que más cuerpo ha cogido en los últimos años es la Utilización en población general o en enfermos de alto riesgo de fórmulas con la proteína parcialmente hidrolizada (FE-PH) o extensamente hidrolizada (FE-EH). Esta es la propuesta de intervención nutricional en los primeros meses de vida, que más análisis y revisiones ha suscitado en los últimos tiempos. Las últimas guías publicadas en los últimos años en Europa, EE.UU. y Australia, aconsejan la utilización de FE en lactantes de alto riesgo para la prevención de enfermedades alérgicas. En la **siguiente Tabla-Resumen** podemos observar las más recientes revisiones de este tema y los consejos realizados en algunas guías clínicas.

Autores	Título	Favor	Contra	Año	FE-PF	FE-EH	Comentarios
Osborn DA, Sinn JKH	Formulas containing hydrolysed protein for prevention of allergy and food intolerance in infants. Cochrane Database Syst Rev 2006;(4): CD003664.	SI	NO	2003, 2006, 2009	SI	SI	
Fleisher DM.	“Introducing formula and solid foods to infants at risk for allergic disease” En UpToDate. Last Update. Febrero 2015. Disponible en www.uptodate.co Visitado Abril de 2015.	SI	NO	2015	SI	SI +	
Vandenplas Y, Bhatia J, Shamir, <i>et al.</i>	Hydrolyzed formulas for allergy prevention. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2014 May;58(5):549-52.	SI	NO	2014	SI	SI	Dermatitis atópica Enfermedades Alérgicas

Autores	Título	Favor	Contra	Año	FE-PF	FE-EH	Comentarios
Vandenplas Y, Abuabat A, Al-Hammadi S, <i>et al.</i>	Middle East Consensus Statement on the Prevention, Diagnosis, and Management of Cow's Milk Protein Allergy. <i>Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.</i> 2014 Jun;17(2):61-73.	SI	NO	2014	SI+	SI	A favor de FE-PH por sabor y economía
de Silva D, Geromi M, Halken S, <i>et al.</i> ; EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines	Primary prevention of food allergy in children and adults: systematic review. <i>Allergy.</i> 2014 May;69(5):581-9.	SI	NO	2014	SI	SI	
Muraro A, Halken S, Arshad SH, <i>et al.</i> EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines.	Primary prevention of food allergy. <i>Allergy.</i> 2014 May; 69(5):590-601.	SI	NO	2014	SI	SI	Acepta como posibilidad la toma de leche entera
Lodge CJ, Allen KJ, Lowe AJ, Dharmage SC.	Overview of evidence in prevention and aetiology of food allergy: a review of systematic reviews. <i>Int J Environ Res Public Health.</i> 2013 Nov 4;10(11):5781-806.	NO	SI	2014	NO	NO	Revisión de la metodología de las revisiones y los meta-análisis Método AMSTAR
Allen KJ, Lowe AJ, Dharmage SC.-	The role of hydrolysates for atopy prevention-con. <i>Pediatr Allergy Immunol.</i> 2013 Dec;24(8):724-6.	NO	SI	2013	NO	NO	Problemas metodología Falta de consistencia resultados actuales

En el momento actual no existe unanimidad sobre este tema, aunque son mayoría los que de alguna forma aconsejan la utilización de este tipo de fórmulas en caso de que no se pueda dar lactancia materna en niños en menores de 6 meses, en niños de alto riesgo alérgico. La Sociedad Española de Neonatología, publicó recientemente una nota sobre este tema en la cual aconsejaba la utilización de FE-PH en los niños de riesgo alérgico.

Como se puede observar la mayoría de los artículos abogan por la utilización de FE hidrolizadas para la prevención de la Enfermedad Alérgica en General a excepción de los dos últimos que básicamente realizan una crítica de la metodología de los trabajos originales en que se basan estas indicaciones. Por otra parte la revisión se hace sobre FE-PH, y FE-EH, y como podemos observar en algunas de las revisiones el mensaje es más favorable

a favor de las FE-PH, (por su mayor aceptación de sabor y ser más económicas) y en el caso de FE-EH por una ligera mayor efectividad.

Los principales argumentos en contra de introducir esta práctica nutricional son los siguientes: En el momento actual las evidencias científicas sobre esta práctica no son fuertes y es necesario esperar resultados serios de casos-control randomizados y ciegos y con una amplia población.

La revisión de Cochrane (2003, 2006, 2009), aconseja esta práctica, pero encarece a los investigadores a que realicen más investigaciones ya que el consejo no es sólido. El consejo se basa sobre todo en el estudio GINI en lo que se refiere a FE-PH y algunos autores han criticado que posiblemente, por haber pocos estudios negativos

se haya sobreestimado el efecto positivo de FE-PH en este tipo de revisiones de evidencia. Por otra parte se ha realizado otro amplio estudio sobre las FE-PH en la prevención de la alergia en Australia (Melbourne), el llamado estudio MACSS, cuyos resultados coinciden con GINI en lo referente a FE-PH. Sin embargo, a pesar de que los resultados a los 6 años de seguimiento de la cohorte de la serie GINI eran prometedores, estos datos no se han confirmado en el periodo entre 7-10 años, salvo en exclusiva para la Dermatitis Atópica. Por otra parte en esta misma última publicación del estudio GINI se observa unas cifras más positivas para los FE-EH de caseína y estos datos no han aparecido valorados todavía en la revisión Cochrane. Ambos estudios han sido promocionados por la industria a través de la provisión de fórmulas.

La indicación de forma sistematizada de una fórmula interfiere con la lactancia materna, que es además el mejor sistema para prevenir el problema que queremos evitar.

El número de niños de alto riesgo que necesitan la intervención para prevenir un solo caso de alergia es de más de 80.

Ninguno de los dos estudios, GINI y MACS, es concluyente sobre asma y rinitis.

Ambos estudios se han realizado mostrando los resultados de “análisis por protocolo” y no por “intención de tratar”, es decir que se analizan los casos que persisten en protocolo y no se aplican ni criterios de sustitución ni otras medidas correctoras. Al excluirlos, se está analizando a los pacientes de mejor pronóstico y perdemos el efecto de la randomización inicial. Cuando se hacen análisis de “intención de tratar” los resultados se diluyen en ambas series.

En definitiva y con respecto a la prevención de las enfermedades alérgicas a través de la intervención nutricional mediante FE hidrolizadas, las conclusiones son las siguientes: En ningún caso se ha demostrado que la intervención en la población general sea efectiva. La mejor intervención es promocionar la Lactancia Materna.

Por el momento no existe una evidencia contundente de que la utilización de FE-PH o EH representen una estrategia adecuada para prevenir las enfermedades alérgicas en general. Solo hay resultados continuos para la dermatitis atópica que pierden potencia si se realiza análisis de intención de tratar.

Los últimos resultados del estudio de seguimiento de la cohorte GINI, parecen demostrar que el efecto protector de las fórmulas especiales se diluye con la edad.

Es necesario de acuerdo a las primeras indicaciones de la revisión Cochrane, realizar estudios más amplios de caso-control, con una mejor definición de los objetivos y de que hablamos cuando decimos prevenir las enfermedades alérgicas y por otra parte haciendo análisis de intención de tratar para mantener la potencia de la randomización. Existen otros factores que pueden estar relacionados con la pérdida de tolerancia y que están presentes en la práctica clínica diaria de la salud del lactante y que deberían ser tenidos en cuenta a la hora de realizar consejos para

la prevención del desarrollo de enfermedades alérgicas. La indicación de las FE, en la mayoría de las guías, está basada exclusivamente en los Antecedentes Familiares de Alergia. Es necesario tener en cuenta que hay otros factores asociados al desarrollo de enfermedades alérgicas en la que los pediatras podemos prevenir además del ya conocido de la **Lactancia Materna**.

BIBLIOGRAFÍA

- Osborn DA, Sinn JKH. Formulas containing hydrolysed protein for prevention of allergy and food intolerance in infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(4):CD003664. Revision posterior 2009.
- Szajewska H, Horvath A. Meta-analysis of the evidence for a partially hydrolyzed whey formula for the prevention of allergic diseases. *Curr Med Res Opin* 2010;26:423-437.
- von Berg A, Filipiak-Pittroff B, Krämer U, Link E, Bollrath C, Brockow I *et al*. Preventive effect of hydrolyzed infant formulas persists until age 6 years: long-term results from the German Infant Nutritional Intervention Study (GINI). *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1442-7.
- von Berg A, Filipiak-Pittroff B, Krämer U, Hoffmann B, Link E, Beckmann C, Hoffmann U, Reinhardt D, Gröbl A, Heinrich J, Wichmann HE, Bauer CP, Koletzko S, Berdel D; GINIplus study group. Allergies in high-risk schoolchildren after early intervention with cow's milk protein hydrolysates: 10-year results from the German Infant Nutritional Intervention (GINI) study. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(6):1565-73.
- Vandenplas Y, Bhatia J, Shamir R, Agostoni C, Turck D, Staiano A, Szajewska H. Hydrolyzed formulas for allergy prevention. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014 May;58(5):549-52.
- Muraro A, Halken S, Arshad SH, Beyer K, Dubois AE, Du Toit G, Eigenmann PA, Grimshaw KE, Hoest A, Lack G, O'Mahony L, Papadopoulou NG, Panesar S, Prescott S, Roberts G, de Silva D, Venter C, Verhasselt V, Akdis AC, Sheikh A; EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines. Primary prevention of food allergy. *Allergy*. 2014 May;69(5):590-601.
- de Silva D, Geromi M, Halken S, Host A, Panesar SS, Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Cardona V, Dubois AE, Poulsen LK, Van Ree R, Vlieg-Boerstra B, Agache I, Grimshaw K, O'Mahony L, Venter C, Arshad SH, Sheikh A; EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. Primary prevention of food allergy in children and adults: systematic review. *Allergy*. 2014;69(5):581-9.
- Fleisher DM. "Introducing formula and solid foods to infants at risk for allergic disease" En UpToDate. Last Update. Febrero 2015. Disponible en www.uptodate.co Visitado Abril de 2015.

- Lodge CJ, Allen KJ, Lowe AJ, Dharmage SC. Overview of evidence in prevention and aetiology of food allergy: a review of systematic reviews. *Int J Environ Res Public Health*. 2013 Nov 4;10(11):5781-806.
- Allen KJ, Lowe AJ, Dharmage SC. The role of hydrolysates for atopy prevention--con. *Pediatr Allergy Immunol*. 2013 Dec;24(8):724-6.

A FAVOR DE LA UTILIZACIÓN DE FÓRMULAS ESPECIALES PARA PREVENIR LA ALERGIA A PROTEÍNAS DE LECHE DE VACA

Víctor Manuel Navas López
Unidad de Gastroenterología y Nutrición Infantil. Hospital Materno Infantil Carlos Haya. Málaga

La prevención primaria de los problemas alérgicos se ha convertido en una prioridad en países desarrollados con elevada prevalencia de dermatitis atópica, alergia alimentaria, asma y rinitis alérgica. El desarrollo de tolerancia y el riesgo de alergia están influenciado por factores genéticos, epigenéticos, tipo de parto y lactancia, microbiota y exposición a tóxicos y otros agentes ambientales¹.

En lactantes sanos y en aquellos con alto riesgo de desarrollo de alergia (presencia de síntomas alérgicos en el padre/madre o hermano) se recomienda alimentación con lactancia materna exclusiva durante 6 meses y la introducción de la alimentación complementaria a los 4-6 meses^{2,3}.

Se ha sugerido que en lactantes en riesgo que no pueden ser alimentados con lactancia materna se utilice una fórmula parcialmente hidrolizada hasta los 4-6 meses de edad^{4,5}. **Concepto de fórmulas hidrolizadas:** Las fórmulas hidrolizadas contienen proteínas de leche de vaca que han sido sometidas a hidrólisis química y enzimática para disminuir el peso molecular y el tamaño de los péptidos, y con ello la alergenicidad del componente proteico. El tamaño peptídico viene condicionado por el grado de digestión enzimática (parcial o extensa). Para conseguir el menor grado de alergenicidad, las proteínas de leche de vaca se someten inicialmente a tratamiento térmico que desdobra los epítopos conformacionales y posteriormente a una hidrólisis enzimática que destruye los epítopos secuenciales. Basándonos en el grado de hidrólisis enzimática, tratamiento térmico y ultrafiltración los hidrolizados de proteínas pueden ser clasificados en parciales y extensos^{1,8}. El peso molecular de las diferentes fracciones proteicas de las fórmulas infantiles oscila entre los 14 kilo Daltons (kD) de la lactoalbúmina y los 67 kD de la albúmina sérica bovina. Las fórmulas parcialmente hidrolizadas de seroproteínas contienen oligopéptidos con un peso molecular generalmente inferior a 5 kD aunque el rango oscila entre los 3-10 kD a diferencia de lo que ocurre en las fórmulas extensamente hidrolizadas donde más del 90% de los péptidos tienen un tamaño inferior a 3kD^{1,9}. El peso molecular necesario para que los péptidos actúen como alérgenos se establece en el rango 10-70 kD. A modo

de guía para los fabricantes de este tipo de fórmulas, el punto de corte que define a los péptidos de gran tamaño son los 1,5 kD^{4,10-12}.

La ESPGHAN (Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Infantil) insiste en no emplear el término hipoalergénico para referirse a las fórmulas hidrolizadas recomendando los términos hidrolizados *parciales* o *extensos*. En esta sesión de controversia trataremos de argumentar que las fórmulas hidrolizadas están indicadas en los lactantes en los que la lactancia materna no sea posible para prevenir la alergia a proteínas de leche de vaca y otros trastornos alérgicos. En esta sesión también argumentaremos las respuestas a las siguientes preguntas: ¿Qué lactantes se pueden beneficiar de la alimentación con fórmulas parcialmente hidrolizadas? ¿Qué lactantes se pueden beneficiar de la alimentación con fórmulas extensamente hidrolizadas? ¿Todas las fórmulas extensamente hidrolizadas tienen el mismo papel preventivo en el desarrollo de alergias en la infancia?.

CONCLUSIONES

Determinados hidrolizados extensos y algunos hidrolizados parciales son adecuados para reducir el riesgo de alergia en lactantes en riesgo, cuando la lactancia materna no es posible.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vandenplas Y, Cruchet S, Faure C, Lee H, Di Lorenzo C, Staiano A, *et al*. When should we use partially hydrolysed formulae for frequent gastrointestinal symptoms and allergy prevention? *Acta Paediatr* 2014;103(7):689-95.
2. ESPGHAN Committee on Nutrition, Agostoni C, Braegger C, Decsi T, Kolacek S, Koletzko B, Michaelsen KF, *et al*. Breast-feeding: A commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;49(1):112-25.
3. Agostoni C, Decsi T, Fewtrell M, Goulet O, Kolacek S, Koletzko B, *et al*. ESPGHAN Committee on Nutrition.: Complementary feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;46(1):99-110.
4. Vandenplas Y, Bhatia J, Shamir R, Agostoni C, Turck D, Staiano A, *et al*. Hydrolyzed formulas for allergy prevention. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;58(5):549-52.
5. Osborn DA, Sinn J. Formulas containing hydrolysed protein for prevention of allergy and food intolerance in infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(4):CD003664.
6. Ballabriga A, Moya M, Martín Esteban M, Dalmau J, Doménech E, Bueno M. *et al*. Recomendaciones sobre el uso de fórmulas para el tratamiento y prevención de las reacciones adversas a proteínas de leche de vaca. *An Esp Pediatr* 2001; 45:372-9.

7. Dalmau Serra J, Martorell Aragonés A. Alergia a proteínas de leche de vaca: prevención primaria. Aspectos nutricionales. *An Pediatr (Barc)* 2008;68:295-300.
8. von Berg A, Filipiak-Pittroff B, Krämer U, Hoffmann B, Link E, Beckmann C *et al.* GINIplus study group. Allergies in high-risk schoolchildren after early intervention with cow's milk protein hydrolysates: 10-year results from the German Infant Nutritional Intervention (GINI) study. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131(6):1565-73.
9. Lowe AJ, Dharmage SC, Allen KJ, Tang ML, Hill DJ. The role of partially hydrolyzed whey formula for the prevention of allergic disease: evidence and gaps. *Expert Rev Clin Immunol* 2013;9(1):31-41.
10. Greer FR, Sicherer SH, Burks AW; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition; American Academy of Pediatrics Section on Allergy and Immunology. Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolyzed formulas. *Pediatrics* 2008;121(1):183-91.
11. Alexander DD, Cabana MD. Partially hydrolyzed 100% whey protein infant formula and reduced risk of atopic dermatitis: a meta-analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;50(4):422-30.
12. Szajewska H, Horvath A. Meta-analysis of the evidence for a partially hydrolyzed 100% whey formula for the prevention of allergic diseases. *Curr Med Res Opin* 2010;26(2):423-37.

CONTROVERSIAS

SÁBADO 13 DE JUNIO - 12:45-13:30 H - SALA E

ESTUDIO ALERGOLÓGICO EN LA ESOFAGITIS EOSINOFÍLICA. VISIÓN DEL GASTROENTERÓLOGO Y DEL ALERGÓLOGO

Moderador: Luis Ángel Echeverría Zudaire. *Hospital Universitario Severo Ochoa. Madrid*

INTRODUCCIÓN

La esofagitis eosinofílica (EEO) es una enfermedad crónica, inmune, mediada por antígenos que cursa con inflamación eosinofílica del esófago, con sintomatología de disfunción esofágica en la que los antígenos alimentarios parece ser jugar un papel importante en la patogenia de esta enfermedad. La inflamación eosinofílica está limitada al esófago y se han debido descartar otras causas de eosinofilia esofágica, sobre todo el reflujo gastroesofágico y la eosinofilia esofágica con respuesta a altas dosis de inhibidores de la bomba de protones. La incidencia y prevalencia de la EEO están en continuo incremento siendo una enfermedad emergente. Basándose en diversos datos, los estudios epidemiológicos, clínicos y de investigación ponen en evidencia un posible origen alérgico de esta patología. La EEO se encuadra en el grupo de enfermedades alérgicas con un origen mixto IgE y no-IgE mediado, por lo que las herramientas diagnósticas que podemos emplear serán por un lado las que nos son útiles para diagnosticar la alergia IgE mediada, como son las pruebas cutáneas por método prick y la determinación de IgE específica (CAP, diagnóstico molecular) y las empleadas en las no-IgE mediadas como la prueba del parche. Los EEO serían el resultado final de unas complejas interacciones entre la base genética del individuo y determinados factores ambientales incluyendo no solo alérgenos alimentarios sino también aeroalérgenos ya que se ha demostrado tanto en modelos animales experimentales de EoE como en humanos que la infiltración eosinofílica puede producirse tras la penetración del alérgeno por vía inhalatoria.

Desafortunadamente en la EEO es muy difícil identificar por historia clínica los supuestos alérgenos responsables y dada las características retardadas de esta enfermedad, tampoco es fácil establecer la relación entre exposición y clínica. Por ello, el diagnóstico de la posible alergia alimentaria se basa en la identificación potencial por las pruebas alérgicas de estos alérgenos, cuando ello es posible y la resolución tanto clínica como histológica de la inflamación eosinofílica cuando se evitan. Otro problema añadido en el estudio de la EEO es que a diferencia de la alergia IgE-mediada que podemos considerarla generalmente como una enfermedad sistémica, la EEO es un trastorno localizado en sistema digestivo no pudiendo establecer una buena correlación entre los resultados que encontramos a nivel de piel o de sangre y lo que sucede en esófago. Como una de las bases de la patogenia de la EoE parece ser la reacción adversa ante un antígeno

alimentario se propone, como un pilar fundamental del tratamiento, la realización de dietas de exclusión de los alimentos que teóricamente originan la inflamación eosinofílica, bien sea una dieta elemental, o una dieta dirigida por los resultados del estudio alergológico o por último, una dieta empírica de los alimentos frecuentemente implicados en la EoE que en nuestra zona serían leche, huevo, trigo, legumbres, frutos secos y pescado/marisco. Existen resultados controvertidos sobre cuál de los tres tipos de dietas es la más eficaz. Cualquiera de ellas es difícil de seguir, dificultando la vida diaria del niño y su familia con un claro empeoramiento de su calidad de vida. Al poder realizar el tratamiento dietético con una dieta empírica que no precisa la realización de test cutáneos podría plantearse que no sería necesario en su manejo realizar un estudio alergológico con el fin de intentar confirmar la presencia de una posible alergia alimentaria. Por otra parte no debemos olvidar que cuando realizamos una dieta de exclusión de un alimento que no desencadena reacción clínica pero al que se está sensibilizado, podemos romper la tolerancia que se había establecido, con lo que su posterior reintroducción en la alimentación podría teóricamente desencadenar reacciones alérgicas clínicamente graves. Conocer el dato de la sensibilización o no a algún alimento es importante para plantear cómo y dónde se realizará su reintroducción. Por todo ello nos planteamos: ¿qué puede aportar el alergólogo pediátrico al gastroenterólogo infantil para el manejo de esta enfermedad? ¿Necesita el gastroenterólogo al alergólogo pediátrico para el tratamiento de la EEO?

BIBLIOGRAFÍA

1. Spergel J, Andrews T, Brown-Whitehorn T, Beausoleil J, Liacouras C. Treatment of eosinophilic esophagitis with specific food elimination diet directed by a combination of skin prick and patch tests. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 95:336-43.
2. Rizo J, De La Hoz B, Redondo C, Terrados S, Roy G, Riesco J, *et al.* Allergy Assessment in Children with Eosinophilic Esophagitis. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011;21(1):59-65.
3. Canani R, Ruotolo S, Auricchio L, Caldore M, Porcaro F, Manguso F, *et al.* Diagnostic accuracy of the atopy patch test in children with food allergy-related gastrointestinal symptoms. *Allergy* 2007; 62:738-43.

4. Ishimura N, Furuta K, Sato S, Isihara S, Kinoshita Y. Limited role of allergy testing in patients with eosinophilic gastrointestinal disorders. *J Gastroenterol Hepatol* 2013;28:1306-13.
5. Gottlieb S, Johnston D, Markowitz J. A role for food allergy testing in eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2013;1:242-3.
6. Erwin E, James H, Gutekunst H, Russo J, Kelleher K, Platts-Mills T. Serum IgE measurement and detection of food allergy in pediatric patients with eosinophilic esophagitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;104:496-502.
7. Ferré-Ybarz L, Nevot S, Plaza-Martín A. Eosinophilic oesophagitis: clinical manifestations and treatment options. The role of the allergologist. *Allergol et Immunopathol* 2008;36(6):358-65.
8. Aceves S. Food Allergy Testing in Eosinophilic Esophagitis: What the Gastroenterologist Needs to Know. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; doi: 10.1016/j.cgh.2013.09.007.
9. Liacouras C, Furuta G, Hirano I, Atkins D, Attwood S, Bonis P, *et al.* Eosinophilic esophagitis: Updated consensus recommendations for children and adults. *J. Allergy Clin Immunol* 2011;128(1): 3-20.e6.
10. Spergel J, Brown-Whitehorn T, Cianferoni A, Shuker M, Wang M, Verma R, *et al.* Identification of causative foods in children with eosinophilic esophagitis treated with an elimination diet. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130(2):461-7.
11. Henderson C, Abonia J, King E, Putnam P, Collins M, Franciosi J, *et al.* Comparative dietary therapy effectiveness in remission of pediatric eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129 (6):1570-8.
12. Papadopoulou A, Koletzko S, Heuschkel R, Dias JA, Allen KJ, Murch SH, *et al.* Management guidelines of eosinophilic esophagitis in childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;58:107-18.
13. Gonsalves N, Yang G, Doerfler B, Ritz S, Ditto A, Hirano I. Elimination Diet Effectively Treats Eosinophilic Esophagitis in Adults; Food Reintroduction Identifies Causative Factors. *Gastroenterol* 2012;42:1451-9.
14. Chehade M, Aceves S, Furuta G, Fleischer D. Food Allergy and Eosinophilic Esophagitis: What Do We Do? *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015;3:25-32.

ESOFAGITIS EOSINOFÍLICA. VISIÓN DEL GASTROENTERÓLOGO INFANTIL

Sonia Fernández Fernández
Hospital Universitario Severo Ochoa. Madrid

La Esófagitis eosinofílica (EEo) es una enfermedad esofágica crónica emergente tanto en la población pediátrica como en adultos. Se caracteriza clínicamente por síntomas de disfunción esofágica e histológicamente por

una inflamación eosinofílica limitada al esófago. El criterio histológico necesario para su diagnóstico es la presencia de una cifra de eosinófilos ≥ 15 por campo en al menos una muestra esofágica y/o otros hallazgos sugerentes de inflamación esofágica como microabscesos de eosinófilos, eosinófilos en la capa superficial de la mucosa o degranulación de los mismos¹.

La EEo está ligada a la atopia y mediada por antígenos, y aunque conocemos que la alimentación y otros factores ambientales tiene un papel fundamental, aún está por conocer de manera completa los posibles agentes etiológicos que intervienen en el desarrollo de la enfermedad. Trabajos recientes muestran que determinados factores genéticos independientemente de los factores ambientales pueden influir en la expresión de los diferentes tipos de eosinofilia esofágica. En cuanto al mecanismo fisiopatológico, se cree que los alérgenos alimentarios y aéreos son responsables a nivel esofágico de la respuesta anómala celular Th2, con estímulo de citoquinas claves en el reclutamiento de eosinófilos y mastocitos. Las citoquinas más importantes son la eotaxina -3, IL-4, IL-5 e IL-13. Además de este mecanismo local, en estos momentos se cree que un aumento de permeabilidad a nivel de la barrera intestinal que condiciona la exposición a determinados antígenos a este nivel pudiera estar relacionado de igual manera con la inflamación esofágica.

Para su diagnóstico y según el protocolo actual de manejo es necesario la exclusión de otras causas de eosinofilia esofágica, fundamentalmente los respondedores a dosis altas de inhibidores de la bomba de protones (IBP) que conforman un grupo aparte¹ En cuanto a las manifestaciones clínicas, no existe un síntoma o signo característico de la enfermedad. Aunque la disfagia, clínica de reflujo o impactación de alimentos son muy sugerentes de esta patología en los niños mayores, en los más pequeños son más frecuentes los vómitos o la hiporexia. El diagnóstico se basa en el estudio histológico de las muestras esofágicas obtenidas por endoscopia. A pesar de que no existe una imagen endoscópica patognomónica, las erosiones longitudinales en toda la extensión esofágica, exudados algodonosos o traquealización son muy sugerentes de esta patología. En el momento actual disponemos de un score endoscópico validado para la EEo publicado por Hirano *et al.* que facilita el diagnóstico y seguimiento de estos pacientes. Dentro del enfoque diagnóstico se realizan de manera habitual en éstos pacientes pruebas alérgicas a los alimentos y aeroalérgenos principales. Los test alérgicos están dirigidos a determinar los dos mecanismos diferentes de hipersensibilidad IgE y no IgE mediadas que están presente en esta patología: Las formas IgE mediadas son detectadas mediante un Prick test o IgE específica y las formas no IgE mediadas mediante los parches cutáneos. Un resultado positivo en cualquiera de estas pruebas no basta para considerar un alimento responsable de la enfermedad. Para ello debemos demostrar cambios histológicos hacia la curación con la retirada del mismo y reaparición del infiltrado eosino-

nofílico característico con su reintroducción. Por tanto, ninguna prueba alérgica es sustitutiva de la realización de endoscopia digestiva alta con la subsiguiente toma de biopsias esofágicas para determinar los alimentos implicados².

En general los pacientes con EEO tienen un alto índice de atopia y tienden a la polisensibilización tanto a alérgenos como a alimentos. Los valores de IgE específica, pueden estar elevados en algunos individuos en ausencia de sintomatología alérgica, lo que referimos como sensibilización. En estos pacientes existe una alta posibilidad de pérdida de tolerancia de los alimentos retirados, pudiendo aparecer posteriormente reacciones de tipo IgE con la nueva introducción. Además existen positividad cruzadas entre pólenes, otros factores ambientales y ciertos alimentos como frutas, cereales etc., que si no son valorados por un experto pueden dar lugar a dietas restrictivas sin sentido. La interpretación de los resultados obtenidos en las pruebas alérgicas deben ser valorados cuidadosamente y para ello es fundamental la evaluación del alergólogo³ Una reciente publicación realizada por Spergel *et al.*⁴ estudia el valor del prick- test / IgE específica y los parches cutáneos para detectar los alimentos implicados en el desarrollo de la EEO en la edad pediátrica (demostrados mediante estudio endoscópico). Para ello revisa de manera retrospectiva más de 300 pacientes con EEO concluyendo que el valor predictivo positivo (VPP) para ambas pruebas en la mayoría de los alimentos es bajo (47%) con excepción de la leche y el huevo con resultados sensiblemente mayores. Sin embargo al valor predictivo negativo (VPN) es >90% con excepción fundamental de la leche que muestra un valor mucho menor (30%) aunque también es menor en el caso del trigo, huevo y soja. La combinación de ambos test aumenta el VPN a >93% a excepción de la leche (31%) y el trigo (88%), pero no parece incrementarse el VPP. Por tanto, según concluye este estudio las pruebas alérgicas tienen en general, excepto para la leche, un alto valor predictivo negativo siendo mucho menor su valor predictivo positivo. Henderson *et al.*⁵ en un estudio comparativo entre los diferentes tipos de tratamiento dietético llega a resultados similares para el VPP de las IgE específicas a los alimentos con cifras algo menores para el VPN (40-60%).

El tratamiento ideal será aquel que normalice los síntomas y cure el esófago tanto macro como microscópicamente. En este sentido el tratamiento dietético se postula como el más efectivo en el momento actual, no solo para el momento agudo si no para el mantenimiento de la curación en el tiempo. Desde que en los años 90 Kelley *et al.*⁶ demostró mejoría de la eosinofilia esofágica con las fórmulas elementales, numerosos autores han optado por la eliminación de los antígenos de la dieta para el tratamiento de la EEO. En cualquiera de los tratamientos dietéticos, una vez comprobada la remisión es necesaria la introducción de los alimentos individualmente (o en grupos de menos a más alérgicos si la restricción es muy amplia) realizando un estudio endoscópico por cada reintroducción.

Existen tres tipos de tratamientos dietéticos:

- La dieta elemental: basada en fórmulas de aminoácidos. Son dietas muy eficaces, logrando cifras de curación de hasta el 90%, como demuestra un estudio comparativo recientemente publicado⁷. Se reservan para los casos más graves, puesto que en general no son bien toleradas por su alto nivel de restricción.
- La dieta de eliminación basada en los estudios alérgicos: se retiran todos los alimentos con resultado positivo en las pruebas alérgicas. Estas dietas tienen un nivel de eficacia mucho menor (45% de media) como publica algún estudio pediátrico que compara diferentes tratamientos dietéticos^{4,5}. Este porcentaje puede aumentar hasta un 70% de curación excluyendo la leche de manera empírica junto a los alimentos con resultado positivo en las pruebas alérgicas⁴. A pesar de que en ocasiones el número de alimentos excluidos puede ser menor que en las dietas empíricas la dificultad para la interpretación de los resultados y el bajo valor predictivo positivo de las pruebas, hace que podamos establecer en un porcentaje nada despreciable dietas muy restrictivas que lleven incluso a una alimentación elemental.
- Dieta empírica de eliminación de 6-8 alimentos: las dietas empíricas de exclusión de 6-8 alimentos alérgicos (leche, huevo, soja, trigo, cacahuete, pescado/ marisco) son muy efectivas llegando a un 70%⁸ de curación de la mucosa esofágica e incluso se ha demostrado la capacidad de revertir la fibrosis subepitelial desarrollada en el esófago de algunos pacientes. El único trabajo prospectivo realizado en la población pediátrica con dieta empírica de exclusión de 6 alimentos⁹ muestra que en la mayoría de los pacientes eran tan sólo 1 o 2 alimentos los causantes de la enfermedad. Los alérgenos más comunes, teniendo en cuenta que se trata de una población de EE.UU., fueron: Leche (74%), trigo (26%), huevos (17%), soja (10%) y cacahuete (6%). Un estudio español de dieta empírica de exclusión realizado en la población adulta¹⁰ incluye como alérgenos causantes además de la leche, cereales y huevo, las legumbres (20%) debido a nuestro consumo habitual. A pesar de que el tratamiento dietético empírico de 6 alimentos es una estrategia terapéutica con altos índices de respuesta, la amplia restricción dietética, el elevado número de endoscopias y el largo periodo de tiempo para la introducción de los alimentos, hace que en el momento actual se intente reducir el número de alimentos a retirar. De manera muy reciente Kagalwalla *et al.* publica un estudio en la población pediátrica donde demuestra una remisión de hasta el 70% de los pacientes tan solo con retirada de la leche. En el mismo sentido Molina-Infante *et al.* encuentra que tres de cada 4 pacientes adultos respondedores a la dieta de 6 alimentos también responde a la de cuatro (leche, huevo, gluten y legumbres). A pesar de los buenos resultados obtenidos hasta el momento con el tratamiento dietético, existe un escaso conocimiento de la historia natural de la enfermedad que hace

que no podamos valorar con totalidad la eficacia de los tratamientos a largo plazo. En base a los estudios realizados con los diferentes tratamientos dietéticos, nos planteamos el papel real de las pruebas alérgicas en estos pacientes, puesto que parece que las dietas mejor toleradas y con mayor éxito en el tratamiento son las empíricas de los alimentos más alergénicos en detrimento de las guiadas por los resultados de las pruebas alérgicas. La dificultad para la correcta interpretación de las mismas en pacientes con un alto índice de atopia hace imprescindible el trabajo conjunto entre gastroenterólogo y alergólogo.

BIBLIOGRAFÍA

- Mathews CJ, Kingsley G, Field M, Jones A, Weston V C, Phillips M, Walker D, Coakley G. Management of septic arthritis: a systematic review. *Ann Rheum Dis* 2007;66:440-445.
- Kang SN, Sanghera T, Mangwani J, Paterson JM, Ramachandran M. The management of septic arthritis in children: systematic review of the English language literature. *J Bone Joint Surg Br.* 2009;91:1127-33.
- Dodwell ER. Osteomyelitis and septic arthritis in children: current concepts. *Curr Opin Pediatr* 2013; 25: 58-63.
- Peltola H, Pääkkönen M, Kallio P, Kallio MJ; Osteomyelitis-Septic Arthritis (OM-SA) Study Group. Prospective, randomized trial of 10 days versus 30 days of antimicrobial treatment, including a short-term course of parenteral therapy, for childhood septic arthritis. *Clin Infect Dis.* 2009;48:1201-10.
- Paakkonen M, Kallio MJT, Kallio PE, Peltola H. Sensitivity of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in childhood bone and joint infections. *Clin Orthop Relat Res* 2010;468:861-6.
- Peltola H, Pääkkönen M, Kallio P, Kallio MJ; Osteomyelitis-Septic Arthritis (OM-SA) Study Group. Prospective, randomized trial of 10 days versus 30 days of antimicrobial treatment, including a short-term course of parenteral therapy, for childhood septic arthritis. *Clin Infect Dis.* 2009;48:1201-10.
- Jagodzinski NA, Kanwar R, Graham K and Bache CE. Prospective evaluation of a shortened regimen of treatment for acute osteomyelitis and septic arthritis in children. *J Pediatr Orthop* 2009;29:518-25.
- Givon U, Ganel A. Treatment of early septic arthritis of the hip in children: comparison of results of open arthrotomy versus arthroscopic drainage. *J Child Orthop* 2008;2:499.
- Saavedra-Lozano J, Calvo C, Huguet Carol R, Rodrigo C, Núñez E, Pérez C, Merino R, Rojo P, Obando I, Downey FJ, Colino E, García JJ, Cilleruelo MJ, Torner F, García L. Documento de consenso SEIP-SERPE-SEOP sobre etiología y diagnóstico de artritis séptica y osteomielitis agudas no complicadas. *An Pediatr (Barc)* 2014 Oct 9. pii: S1695-4033(14)00417-2. doi: 10.1016/j.anpedi.2014.08.006.
- Saavedra-Lozano J, Calvo C, Huguet Carol R, Rodrigo C, Núñez E, Pérez C, Merino R, Rojo P, Obando I, Downey FJ, Colino E, García JJ, Cilleruelo MJ, Torner F, García L. Documento de consenso SEIP-SERPE-SEOP sobre el tratamiento de la artritis séptica y osteomielitis agudas no complicadas. *An Pediatr* 2014 Nov 28 Epub ahead of print.

ESOFAGITIS EOSINOFÍLICA. VISIÓN DEL ALERGÓLOGO INFANTIL

Mònica Piquer Gibert

Sección de Inmunoalergia, Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona

La esofagitis eosinofílica (EoE) es un trastorno inflamatorio crónico que afecta al esófago y que se caracteriza por infiltración eosinofílica de la mucosa esofágica.

Si bien los primeros casos de EoE con disfagia fueron descritos en 1975, no es hasta 1993 cuando se describe en la literatura por primera vez en adultos como una entidad clínica patológica. Desde entonces hasta el momento, el número de pacientes diagnosticados ha ido progresivamente en aumento, particularmente en la edad pediátrica. Este incremento parece corresponder tanto a un aumento en la prevalencia real como a un mayor reconocimiento de la enfermedad por el clínico. La amplia difusión en la literatura de esta patología y de forma especial las guías de consenso publicadas han facilitado el reconocimiento, diagnóstico y manejo de la enfermedad.

En 2007 se publica el primer consenso sobre esofagitis eosinofílica, basado en una revisión sistemática de la literatura por un grupo de expertos. Esta guía proporcionó orientación clínica e histopatológica para el diagnóstico y tratamiento de la EoE, permitiendo unificar criterios.

Recientemente, estas primeras directrices han sido actualizadas, incluyendo la literatura publicada desde el año 2006 hasta el 2010, con nueva información y recomendaciones en las distintas áreas de la enfermedad.

En esta última revisión define la esofagitis eosinofílica como una enfermedad crónica e inmune mediada por antígeno que se caracteriza clínicamente por síntomas relacionados con disfunción esofágica e histológicamente por inflamación con predominio de eosinófilos. La EoE se considera un trastorno aislado crónico del esófago diagnosticado por características clínicas y patológicas, habiendo de descartar la enfermedad por reflujo gastroesofágico (RGE) con un estudio de pH normal o por la falta de respuesta al tratamiento con inhibidores de la bomba de protones (IBP).

EPIDEMIOLOGÍA

La EoE afecta predominantemente a varones (alrededor del 70%), de raza caucásica (94,4%), y además los pacientes con EoE tienen una fuerte asociación con mani-

festaciones atópicas, presentando altas tasas de sensibilización a alimentos e inhalantes, así como, una mayor prevalencia de enfermedad alérgica que la población general, especialmente en niños.

ETIOPATOGENIA

A pesar de los importantes avances de investigación de la última década, el conocimiento de la fisiopatología de la EoE sigue siendo un desafío. Es característica la presencia de eosinófilos en la mucosa esofágica, aunque como sabemos este hallazgo no es patognomónico de la enfermedad, ya que puede encontrarse también en otras enfermedades, como la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE). Para la mayoría de autores, el acúmulo de eosinófilos responde a una manifestación más de la enfermedad alérgica con clara participación del sistema inmunológico.

Diversos hallazgos apoyan la teoría de la implicación de factores ambientales (exposición a alérgenos alimentarios e inhalantes) en pacientes predispuestos genéticamente para el desarrollo de la enfermedad. Proteínas antigénicas, característicamente de alimentos y en menor frecuencia de inhalantes, desencadenan una respuesta adaptativa tipo Th2 mediada por células que producen citocinas (IL-5, IL-13). La IL-13 estimula células propias del esófago que producen otras proteínas; el gen más inducido es el de la eotaxina-3 que recluta eosinófilos del a sangre periférica. La evidencia del papel de la alergia alimentaria en la patogenia de la EoE se basa en la respuesta clínica de los cuando siguiendo dietas de eliminación se consigue la resolución de los síntomas y la normalización de las biopsias esofágicas. Por otro lado, es evidente que esta patología tiene una fuerte asociación familiar, incluso mayor que otras patologías alérgicas. En este sentido, la existencia de antecedentes familiares en primer grado y personales de atopia hasta en un 80% de los pacientes, sugiere desde las primeras descripciones de la enfermedad un vínculo genético. En los últimos años se han detectado defectos genéticos asociados a predisposición a EoE como en el gen de eotaxina-3, identificación de un locus en 5q22 que incluye el gen codificador de la linfopoyetina estromal del timo (TSLP), variantes en el gen de la filagrina, el gen CAPN14.

CLÍNICA

Los síntomas más comunes son la disfagia, la impactación alimentaria, los vómitos y el dolor abdominal recurrente. En niños se ha descrito una gran variabilidad de manifestaciones clínicas, que se relacionan con la edad. En lactantes y niños pequeños es frecuente la clínica de reflujo gastroesofágico con dificultades para la alimentación, que se manifiestan como náuseas, rechazo a la alimentación vómitos y/o falta de medro. En la edad escolar predominan los vómitos y el dolor abdominal recurrente y, en adolescentes, la disfagia y la impactación de alimentos. Los episodios de impactación de alimentos

son en ocasiones repetidos y subsidiarios de desimpactación endoscópica de urgencia. Es importante resaltar que ante un episodio de impactación o clínica de disfagia siempre debe descartarse la existencia de EoE.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa en la sospecha clínica ante un paciente con síntomas de disfunción esofágica, y es confirmado por el estudio histológico. Es fundamental, realizar una exhaustiva historia clínica ya que estos pacientes frecuentemente como ocurre en otras enfermedades crónicas, minimizan su sintomatología. Por otro lado, en todos aquellos pacientes con antecedentes personales de atopia que presenten sintomatología digestiva crónica debe considerarse el diagnóstico de EoE.

Dada la fuerte asociación entre EoE y atopia, es recomendable un estudio alergológico en todos los pacientes afectados de EoE, que debe incluir una detallada historia clínica para descartar alergia respiratoria y alergia alimentaria dada la alta prevalencia en estos pacientes. Las pruebas cutáneas mediante prick tanto a alimentos como a inhalantes nos ayudan en el tratamiento de estos pacientes.

Permiten identificar alergias respiratorias que con frecuencia vemos asociadas: 50-75% rinitis, 30-50% asma en pacientes pediátricos. Del 15 al 43% de los pacientes presenta hipersensibilidad IgE mediada a alimentos y se ha descrito un elevado porcentaje de anafilaxia, las pruebas cutáneas identifican los alimentos que pueden representar un riesgo de reacción alérgica aguda, así en las dietas de eliminación deba supervisarse la reintroducción e estos alimentos, también son útiles para ayudar a identificar potenciales alimentos causantes de la EoE. No obstante, es importante tener claro que estas pruebas deben ser interpretadas siempre con cautela y por personal experimentado, y únicamente podemos identificar un alimento como implicado en el desarrollo de la enfermedad si con la retirada del alimento se asocia a remisión histológica y su reintroducción a reaparición de la enfermedad.

El diagnóstico definitivo de EoE requiere una endoscopia con biopsia con un recuento de eosinófilos superior a 15 eosinófilos por campo de gran aumento. Una de las principales preocupaciones al respecto, ha sido el riesgo y el coste del número de endoscopias que deben realizarse durante el seguimiento de un paciente bajo el régimen de eliminación / reintroducción en la dieta de eliminación de alimentos. Sin embargo el consenso de expertos, apoya el estudio histológico independientemente de la ausencia de síntomas, debido a los riesgos conocidos a largo plazo de remodelación del esófago, fibrosis y desarrollo de estenosis.

El infiltrado eosinofílico afecta a todo el esófago, a menudo de un modo irregular, por lo que se requieren múltiples biopsias para lograr un diagnóstico preciso, con un aumento de la sensibilidad con el número de muestras obtenidas. Para un correcto estudio histológico y según

recomendaciones de consenso, se deben realizar múltiples tomas de muestras incluyendo esófago distal, medio y proximal. Para el diagnóstico, es necesario además biopsia de mucosa gástrica y duodenal para descartar la gastroenteritis eosinofílica.

TRATAMIENTO

Los objetivos del tratamiento de EoE deben incluir: 1) resolución clínica e histológica, 2) evitar efectos iatrogénicos, 3) mejorar la calidad de vida de los pacientes.

A pesar de su creciente importancia, no existe un criterio único de tratamiento para la EoE. Las terapias incluyen: a) las dirigidas a evitar alérgenos dietéticos potencialmente nocivos (dieta de eliminación y de exclusión), b) tratamiento farmacológico (IBP, corticoides sistémicos, corticoides tópicos), y c) tratamiento endoscópico, para corregir las reducciones del calibre del esófago.

Inhibidores bomba de protones

En el consenso del 2011 se define un nuevo fenotipo, la Esofagitis Eosinofílica Respondedora a Inhibidor de Bomba de Protones (PPI-REoE). Estudios posteriores en población adulta con EoE y la experiencia clínica reciente encuentran una prevalencia de PPI-REoE del 30-40% según las series. Los IBP son capaces de inhibir la expresión de eotaxina-3. La respuesta a IBP no puede predecirse en condiciones basales, es indistinguible en cuanto a síntomas, hallazgos endoscópicos e histológicos. El tratamiento con IBP debe ser el primer escalón terapéutico en niños con EoE y todos los pacientes con sospecha diagnóstica deben seguir un tratamiento con IBP durante 8 semanas como prueba terapéutica.

Tratamiento dietético

Hasta el 98% de los niños que tienen esofagitis eosinofílica responden al tratamiento dietético, ya que en la gran mayoría la enfermedad se presenta como una respuesta adversa a los antígenos de la dieta, pudiendo ser controlados con una dieta de eliminación, al evitar aquellos alimentos que desencadenan la inflamación. En la última década son numerosos los estudios que han evaluado la efectividad de dietas.

Los estudios evidencian que la leche es el desencadenante más frecuente en población pediátrica, y también es frecuente en adultos. Algunos de estos pacientes toleran alimentos lácteos horneados o fórmulas de leche de vaca altamente hidrolizadas. El trigo y el huevo son los siguientes desencadenantes en frecuencia en niños. Aunque los cacahuetes, frutos secos, pescado y mariscos son alérgenos que pueden producir clínica de anafilaxia no son desencadenantes frecuentes de EoE ni en niños ni en adultos.

En la actualidad contamos con tres alternativas en cuanto a dieta:

- **Dieta elemental:** basada en fórmulas elementales. Es la dieta más eficaz y se ha objetivado una buena respuesta tanto clínica como histológica en los

pacientes tratados, llegando a superar el 90% de eficacia. No obstante, la edad de presentación de esta enfermedad en preadolescentes y adolescentes constituye una limitación importante para la aceptación y el cumplimiento de estas dietas.

- **Dieta dirigida:** Basada en el estudio alergológico. Se retiran los alimentos frente a los cuales el paciente está sensibilizado. Algunos estudios han demostrado una eficacia del 60-75% en niños. La leche es el alimento más implicado en niños, a pesar de presentar las pruebas cutáneas un bajo VPN. Sin embargo si incluimos la retirada de leche en la dieta de exclusión dirigida la eficacia aumenta llegando porcentaje igual o superior a la dieta empírica. También es importante a la hora de perfilar la batería a realizar, contar con las sensibilizaciones específicas de la zona. Así la implicación de las legumbres es frecuente en las series europeas a diferencias de las americanas. Esto se correlaciona a la una elevada sensibilización en nuestra población debido al alto consumo de este alimento en la dieta mediterránea. Las sensibilizaciones alimentarias más frecuentemente detectadas en nuestro medio, el área mediterránea, incluyen legumbres y frutas, a diferencia de otras series americanas publicadas. Una de las ventajas de esta dieta es que deben evitarse menos alimentos, cosa que facilita la adherencia al tratamiento, y también permite detectar sensibilizaciones a alimentos menos frecuentes como desencadenantes.
- **Dieta empírica.** Se caracteriza por la retirada de aquellos alimentos que con mayor frecuencia se han asociado al desarrollo de EoE en la literatura. Son dietas de 4, 6 u 8. Los alimentos retirados serían: leche, gluten, huevo, legumbres, soja, frutos secos, pescado, marisco y carnes. Una de las más utilizadas es la eliminación de 6 alimentos (SFED): leche, huevo, soja, trigo, cacahuete/frutos secos, pescado/marisco. SFED fue eficaz en un 74% de los casos (26 de 35 pacientes pediátricos). Los inconvenientes de este tipo de dieta son el cumplimiento y el riesgo de déficits nutricionales.

Tras la mejoría clínica del paciente, los grupos de alimentos deben ser introducidos de uno en uno con control endoscópico y estudio histológico posterior. Solo los alimentos causantes de la enfermedad deben ser retirados de la dieta de forma permanente, para evitar restricciones dietéticas excesivas y prolongadas. Si no hay mejoría, debe revisarse el cumplimiento, valorar la posibilidad de participación de los alérgenos inhalantes en la enfermedad, si se ha realizado dieta empírica valorar pruebas cutáneas para detectar posibles alimentos desencadenantes, y valorar la posibilidad de tratamiento farmacológico.

Tratamiento farmacológico

- **Corticoides:** constituyen el tratamiento médico de elección. Su uso se relaciona con la disminución de citocinas pro-inflamatorias y la inducción de apoptosis eosinofílica. En uno de los estudios más amplios

publicados hasta la fecha en pacientes pediátricos, demostraban la desaparición de síntomas, así como la mejoría (que no resolución) de la infiltración mucosa, con corticoterapia sistémica. Sin embargo, tras la supresión de la medicación, los autores observaban una alta tasa de recurrencia tanto clínica como anatomopatológica. Con el fin de minimizar los efectos secundarios, se realizan tratamientos tópicos a base de preparados esteroideos utilizados habitualmente como antiinflamatorios inhalados. Estos preparados son bien tolerados con pocos efectos adversos, a diferencia de los corticoides sistémicos. La recurrencia después de la suspensión de los esteroides es casi universal, aunque el seguimiento de estos pacientes todavía es relativamente breve (<10 años para los niños).

Tratamientos biológicos

- **Anti IL5 (Mepolizumab, reslizumab):** la interleucina 5 (IL-5) es una citocina implicada en diferentes aspectos de la acción de los eosinófilos (producción, activación y reclutamiento) y cuyo papel en la patogenia de la EoE ha quedado demostrado. Recientemente, estudios han valorado la eficacia en cuanto a la resolución histológica sin embargo no se objetivaron cambios clínicos. El anticuerpo monoclonal frente IgE (omalizumab) y el anti-TNF α no han mostrado eficacia.
- **Anti-IL13 (QAX576):** la interleucina 13 (IL-13) ha sido reconocida como una potencial diana terapéutica. En un ensayo clínico reciente anti-IL13 mejoró la eosinofilia sanguínea y la expresión de moléculas quimiotácticas para mastocitos, eosinófilos remodelación titular y de función barrera.

Dilataciones esofágicas

En los últimos 20 años han aumentado los casos descritos en adultos, en su mayoría pacientes con clínica de larga evolución con EoE no diagnosticada durante años. Esto podría explicar el hecho de que en los pacientes adultos la EoE se presente asociada en ocasiones a diferentes grados de estenosis esofágica y que en muchos casos sea necesario el tratamiento a base de dilataciones neumáticas. La dilatación esofágica es efectiva en la desaparición de la disfagia, pero es una técnica dolorosa, no exenta de posibles complicaciones (laceraciones y, en menor medida, perforación), con alta tasa de recidivas subsidiarias de nuevas dilataciones y que no modifica la enfermedad de base.

HISTORIA NATURAL

No conocemos con certeza la evolución de la EoE y sus consecuencias a largo plazo. Hay evidencia clínica de la persistencia de la disfagia a lo largo de los años, con la consiguiente afectación de la calidad de vida. La literatura pone de manifiesto que sin tratamiento la inflamación eosinofílica en el esófago persiste, dando lugar a esteno-

sis más o menos extensas, incluido el llamado esófago de pequeño calibre, desgarros y roturas esofágicas. Además, las recurrencias son comunes, por lo que se recomienda el tratamiento y seguimiento prolongado de estos pacientes. Estudios retrospectivos sugieren una correlación directa entre el tiempo de evolución de la enfermedad sin tratamiento con la prevalencia de estenosis. La presencia de una enfermedad fibroestenósante aumenta marcadamente con la edad, por cada incremento de diez años se dobla la posibilidad de presentar un genotipo fibroestenótico. Esto sugiere una historia natural de la EoE es una progresión de la enfermedad desde el fenotipo inflamatorio al estenosante.

CONCLUSIONES

La EoE es una enfermedad crónica inmunológica, antígeno-mediada, caracterizada por síntomas de disfunción esofágica e histológicamente por inflamación de predominio eosinofílica.

La implicación de la alergia en la EoE queda demostrada tanto en estudios clínicos en pacientes pediátricos y adultos como en estudios de investigación en modelos animales.

El estudio mediante técnica de prueba cutánea a alimentos e inhalantes tiene en la actualidad un mayor número de estudios que aportan resultados de VPP y VPN. Otras técnicas como los parches cutáneos (por su falta de estandarización y dificultad en la realización) y la determinación de IgE específicas (no existen estudios que aporten valores pronóstico) podrían ser de utilidad aunque son necesarios más estudios. En general, las pruebas cutáneas y los parches tiene un buen VPN y un bajo VPP (excepto la leche).

La utilidad de las pruebas cutáneas a inhalantes se debe a la necesidad de un buen diagnóstico y tratamiento de otras enfermedades atópicas (asma, rinitis) en la EoE. Además, se ha descrito un patrón estacional en el diagnóstico de EoE. Se han descrito pacientes con EoE coincidente con estación polínica, y que presentan normalización de la histología fuera de la estación polínica.

Las pruebas cutáneas a alimentos tienen 2 objetivos básicos, la posibilidad de identificar alimentos causantes de la EoE, e identificar los alimentos a los que presenta sensibilización, puesto que si se eliminan de la dieta existe el riesgo de reacción alérgica en su reintroducción.

La EoE se trata de una enfermedad compleja que precisa de la colaboración entre gastroenterólogos, dietistas y alergólogos para mejorar el tratamiento y la calidad de vida de los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Landres RT, Kuster GC, Strum WB Eosinophilic esophagitis in a patient with vigorous achalasia. *Gastroenterology* 1978;74:1298-1301.

2. Martín de Carpi J, Varea V, Gómez M, Castejón E, Villegas P, Masiques ML, *et al.* Eosinophilic esophagitis: increasing prevalence or best recognized? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004; 39 Suppl 1:S240-1.
3. Sprenger RA, Arends JW, Pley JW, Kuipers EJ, Borg F. Eosinophilic esophagitis: an enigmatic, emerging disease. *Neth J Med* 2009;67:8-12.
4. Furuta GT, Liacouras CA, Collins MH, *et al.* Eosinophilic esophagitis in children and adults: a systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment. *Gastroenterology.* 2007; 133(4):1342-63.
5. Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I, Atkins D, Attwood SE, Bonis PA, *et al.* Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol* 2011;28:3-20.
6. Noel RJ, Putnam PE, Rothenberg ME. Eosinophilic esophagitis. *N Engl J Med* 2004;351:940-1.
7. Plaza-Martín, AM, Jiménez-Feijoo, R, Andaluz, C, Giner-Muñoz, MT, Martín-Mateos, MA, Piquer-Gilbert, M and J.I. Sierra-Martínez. Polysensitization to aeroallergens and food in eosinophilic esophagitis in a pediatric population. *Allergol et Immunopathol* 2007;35(1):35-7.
8. Taft TH, Kern E, Keefer L, Burstein D, Hirano I. Qualitative assessment of patient-reported outcomes in adults with eosinophilic esophagitis. *J Clin Gastroenterol* 2011;45:769-74.
9. Spergel JM, Brown-Whitehorn TF, Beausoleil JL, Franciosi J, Shuker M, Verma R, *et al.* 14 years of eosinophilic esophagitis: clinical features and prognosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;48:30-6.
10. Spergel JM. Eosinophilic esophagitis in adults and children: evidence for a food allergy component in many patients. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007;7:274-8.
11. Sanchez-Garcia S, Ibanez MD, Martínez-Gomez MJ, Escudero C, Vereda A, Fernández-Rodríguez M, *et al.* Eosinophilic esophagitis, celiac disease, and immunoglobulin E-mediated allergy in a 2-year-old child. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2011;21:73-5.
12. Liacouras CA, Spergel JM, Ruchelli E, Verma R, Mascarenhas M, Semeao E, *et al.* Eosinophilic esophagitis: a 10-year experience in 381 children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:1198-206.
13. Mishra A. Mechanism of eosinophilic esophagitis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2009;58:457-66.
14. Mirna Chenade and Seema S Aceves. Food allergy and eosinophilic esophagitis. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology.* 2010;10:231-237.
15. Spergel J, Rothenberg M E, Fogg M. Eliminating eosinophilic esophagitis. *Clinical Immunology* 2005;115:131-32.
16. Markowitz JE, Spergel JM, Ruchelli E, *et al.* Elemental diet is an effective treatment for eosinophilic esophagitis in children and adolescents. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:777-82.
17. Simon D, Marti H, Herr P, Simon HU, Braathen LR, Strauman A. Eosinophilic esophagitis is frequently associated with IgE mediated allergic airway diseases. *J. Allergy Clin Immunol.* 2005;1115(5):1190-2.
18. Liacouras C, Wenner W, Brwn K, *et al.* Primary eosinophilic esophagitis in children: successful treatment with oral corticosteroids. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.*1998;26:380-5.
19. Rothenberg ME. Biology and treatment of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology.* 2009;137:1238-49.
20. Blanchard C, Stucke EM, Rodríguez-Jimenez B, *et al.* A striking local esophageal cytokine expression profile in eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:208-217.
21. Spergel J, Beausoleil JL, Mascarenhas M, *et al.* The use of skin prick tests and patch tests to identify causative foods in eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109:363-8.
22. Straumann A, Bauer M, Fischer B, Blaser K, Simon H-U. Idiopathic eosinophilic esophagitis is associated with a TH2-type allergic inflammatory response. *J. Allergy Clin Immunol.* 2002;108:954-61.
23. Blanchard C, Stucke EM, Burwinkel K, *et al.* Coordinate interaction between IL-13 and epithelial differentiation cluster genes in eosinophilic esophagitis. *J. Immunol* 2010;184:4033-4041.
24. Huang JJ, Joh JW, Fuentebella J, *et al.* Eotaxin and FGF enhance signaling through an extracellular signal-related kinase (ERK)-dependent pathway in the pathogenesis of eosinophilic esophagitis. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010;6:25.
25. Roman S, Hirano I, Kwiatek MA, *et al.* Manometric features of eosinophilic esophagitis in esophageal pressure topography. *Neurogastroenterol Motil* 2011;23:208-214;e111.
26. Zuo L, Fulkerson PC, Finkelman FD, *et al.* IL-13 induces esophageal remodeling and gene expression by an eosinophil-independent, IL-13R alpha2-inhibited pathway. *J Immunol* 2010;185:660-669.
27. Aceves SS., Newbury RO, Dohil R., *et al.* Remodelación esofágica en esofagitis eosinofílica pediátrica. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:206-12.
28. Lieberman JA, Morotti RA, Konstantinou GN, Yershov O, Chehade M. Dietary therapy can reverse esophageal subepithelial fibrosis in patients with eosinophilic esophagitis: a historical cohort. *Allergy.*2012; 67:1299-1307.
29. Blanchard C, Wang N, Rothenberg ME. Eosinophilic esophagitis: pathogenesis, genetics, and therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:1054-9.

30. Sherrill JD, Gao PS, Stucke EM, *et al.* Variants of thymic stromal lymphopoietin and its receptor associate with eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:160-165;e163.
31. Rothenberg ME, Spergel JM, Sherrill JD, *et al.* Common variants at 5q22 associate with pediatric eosinophilic esophagitis. *Nat Genet* 2010;42:289-291.
32. Kaplan M, Mutlu EA, Jakate S, Bruninga K, Losurdo J, Keshavarian A. Endoscopy in eosinophilic esophagitis "feline" esophagus perforation risk. *Cli Gastroenterol Hepatol*. 2003 Nov;1(6):433-7.
33. Muller S, Puhl S, Vieth M, Stolte M. Analysis of symptoms and endoscopic findings in 117 patients with histological diagnoses of esofagitis. *Endoscopy* 2007;39(4):339-344.
34. Liacouras CA, Spergel JM, Ruchelli E, *et al.* Eosinophilic esophagitis: a 10 year experience in 381 children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;12:1198-1206.
35. Kagalwalla AF, Sentongo TA, Ritz S, Hess T, Nelson SP, Emerick KM, *et al.* Effect of six food elimination diet on clinical and histologic outcomes in eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1097-102.
36. Spergel JM, Andrews T, Brown-Whitehorn TF, Beausoleil JL, Liacouras CA. Treatment of eosinophilic esophagitis with specific food elimination diet directed by a combination of skin prick and patch tests. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;95:336-43.
37. Spergel JM, Brown-Whitehorn T, Beausoleil JL, Shuker M, Liacouras CA. Predictive values for skin prick test and atopy patch test for eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:509.
38. Kagalwalla AF, Shah A, Li BU, Sentongo TA, Ritz S, Manuel-Rubio M, *et al.* Identification of specific foods responsible for inflammation in children with eosinophilic esophagitis successfully treated with empiric elimination diet. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;53:145-9.
39. Gonsalves N, Yang GY, Doerfler B, Ritz S, Ditto A M, Hirano I. Elimination diet effectively treats eosinophilic esophagitis in adults: food reintroduction identifies causative factors. *Gastroenterology* 2012; 142:1451-9, e1.
40. Henderson, Abonia JP, King E, Putnam P, Collins M, Franciosi J, Rothenberg M. Comparative dietary therapy effectiveness in remission of pediatric eosinophilic esophagitis *J Allergy Clin Immunol* 2012.
41. Spergel JM, Brown-Whitehorn T, Cianferoni A, Shuker M, Wang M L, Verma R, Liacouras C. Identification of causative foods in children with eosinophilic esophagitis treated with an elimination diet. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:461-7.
42. Lucendo AJ, Arias A, Gonzalez-Cervera J, *et al.* Empiric 6 food elimination diet induced and maintained prolonged remission in patients with eosinophilic esophagitis: a prospective study on the food cause of disease. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:797.
43. Molina-Infante J, Arias A, Barrio J, *et al.* Four-food Group elimination diet for adult eosinophilic esophagitis: a prospective multicenter study. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:1093-9.
44. Lucendo A, Sanchez-Cazalilla. Adult versus pediatric eosinophilic esophagitis: important differences and similarities for the clinician to understand. *M. Expert Rev Clin. Immunol* 2012;8:733-45.
45. Liacuras C, Wenner W Brwn K, Ruchelli E. Primary eosinophilic esophagitis in children successful treatment with oral corticosteroids. *J Pediatr Gastroenterol Nutri* 1998;26:380-5.
46. Aceves SS, Bastian JF, Newbury RO, Dohil RD Oral viscous budesonide a potential new therapy for eosinophilic esophagitis in children. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2271-9.
47. Kukuruzovic RH, Elliott EE, O Loughlin EV, Markowitz JE. Intervenciones no quirurgicas para esofagitis eosinofílica. *The Cochrane Plus Library*, 2004.
48. Remedios M, Campbell C, Jones DM, *et al.* Eosinophilic esophagitis in adults: clinical, endoscopic, histologic findings, and response to treatment with fluticasone propionate. *Gastrointest Endosc.* 2006; 63:3-12.
49. Noel RJ, Putnam PE, Collins MH, Assa'ad AH, Guajardo JR, Jameson SC, *et al.* Clinical and immunopathologic effects of swallowed fluticasone for eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2:56
50. Faubion W, Perrault J, Burgart L, Zein N, Clawson M, Freese D. Treatment of eosinophilic esophagitis with inhaled corticosteroids. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1998;27:568-75.
51. Arora AS, Perrault J, Smyrk TC. Topical corticosteroid treatment of dysphagia due to eosinophilic esophagitis in adults. *Mayo Clin Proc.* 2003;78:830-5.
52. Garret JK, Jameson SC, Thomson B, Collins MH, Wagoner LE, Freese DK, *et al.* Anti-interleukin-5 (mepolizumab) therapy for hypereosinophilic syndromes. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113:115-9.
53. Plotz SG, Simon HU, Darsow U, Simon D, Vassina E, Yousefi S, *et al.* Use of anti-interleukin-5 antibody in the hypereosinophilic syndrome with eosinophilic dermatitis. *N Engl J Med.* 2003;349:2334-9.
54. Spergel J, Rothenberg M, Collins M, Furuta G, Markowitz J, Fuchs G, O'Gorman M, Abonia JP, Young, J, Henkel T, Wilkins, A., Liacouras C. Reslizumab in children and adolescents with eosinophilic esophagitis: Results of a double-blind, randomized, placebocontrolled trial. *J. Allergy Clin Immunol* 2012;129:456-63.
55. Straumann A, Conus S, Grzonka P *et al.* Anti-interleukin-5 antibody treatment (mepolizumab) in active eosinophilic esophagitis: a randomised, placebo controlled, double blind trial. *Gut.* 2010;59(1) 21-30.

56. Rothenberg ME, Wen T, Greenberg A, *et al.* Intravenous anti IL13 mAb QAX576 for the treatment of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:500-7.
57. Sposito S, Marinello D, Paracchini R, *et al.* Long-term follow-up of symptoms and peripheral eosinophil counts in seven children with eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004;38:452-6.
58. Straumann A, Spichtin HP, Grize L, *et al.* Natural history of primary eosinophilic esophagitis: a follow-up of 30 adult patients for up to 11.5 years. *Gastroenterology.* 2003;125:1660-9.
59. Straumann A, Bussmann C, Zuber M, Vannini S, Simon HU, Schoepfer A. Eosinophilic esophagitis: analysis of food impaction and perforation in 251 adolescent and adult patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:598-600.

CONTROVERSIAS

JUEVES 11 DE JUNIO - 17:30-18:15 H - SALA E

INFECCIONES OSTEOARTICULARES ¿INGRESO HOSPITALARIO OBLIGADO O POSIBILIDAD DE TRATAMIENTO AMBULANTE?

Moderador: Fernando Baquero Artigao. *Hospital Universitario La Paz*

TRATAMIENTO HOSPITALARIO DE LAS INFECCIONES OSTEOARTICULARES

Cristina Calvo Rey

Hospital Universitario Severo Ochoa. Madrid

El tratamiento de las infecciones osteoarticulares ha cambiado enormemente en los últimos años. El diagnóstico correcto y precoz, y un tratamiento antibiótico adecuado son los pilares que van a conducir a una pronta recuperación. Pero fuera de estas dos vertientes indiscutibles, no hay acuerdo uniforme en la literatura, ni en la práctica clínica, sobre cómo debería ser el tratamiento. Hasta hace no mucho tiempo, y aun es así en algunos centros, los niños con infección osteoarticular, eran sometidos a cirugía y limpieza de la articulación, independientemente de la localización de la misma y posteriormente a largos periodos de antibioterapia intravenosa. En las últimas dos o tres décadas, se han realizado numerosos estudios que incluyen ensayos clínicos randomizados, que han demostrado que una aproximación más conservadora a esta patología, es posible, tanto en niños como en adultos, con excelentes resultados y sin aumento de las complicaciones¹⁻³. De este modo, la antibioterapia intravenosa se ha reducido significativamente hasta proponerse duraciones entre 3 y 5 días intravenosos, considerando la mejoría clínica, analítica y de la proteína C reactiva como los parámetros que pueden marcar el paso a tratamiento oral^{4,5}.

Este abordaje, ha sido validado mediante ensayos clínicos randomizados llevados a cabo fundamentalmente por el grupo finlandés^{6,7}. Una limitación de los estudios llevados a cabo por este grupo, es la escasa incidencia de infecciones por estafilococos resistente a meticilina (SAMR) existentes en los países escandinavos, por lo que las infecciones por este agente y por el *S.aureus* productor de LPV sensible o no a meticilina, no deberían recibir tratamientos intravenosos cortos, sino prolongar la antibioterapia durante 10 a 14 días. Igualmente, las infecciones del periodo neonatal, quedan fuera de esta terapia secuencial y deberían recibir todo el tratamiento de forma intravenosa.

Hasta la fecha, ningún estudio ha puesto de manifiesto que la antibioterapia inicial pueda llevarse a cabo íntegramente de manera oral.

Tanto la artrocentesis como la artrotomía (drenaje quirúrgico) permiten el lavado con suero fisiológico de la articulación y la evacuación del material purulento. Este es el segundo pilar del tratamiento, que permite la evolución favorable de las infecciones osteoarticulares. La artrocentesis tiene la ventaja de ser una técnica menos traumática y conseguir una recuperación más rápida del paciente, incluso con un descenso más acelerado de la proteína C reactiva, lo que podría disminuir la duración del antibiótico IV y la estancia hospitalaria. La realización precoz de la artrocentesis, la valoración clínica diaria y la repetición de la misma cuando precise, acompañada del lavado articular, son las claves del éxito de esta aproximación terapéutica⁸. Todo ello, se llevará a cabo con la supervisión del equipo de profesionales encargados, pediatras infectólogos, traumatólogos y/o reumatólogos, permitiendo cada vez más cortos periodos de hospitalización con muy buenos resultados.

Las Sociedades de Infectología Pediátrica, Reumatología Pediátrica y Ortopedia Pediátrica, han elaborado recientemente un Documento de Consenso de etiología y diagnóstico⁹ y una segunda parte de abordaje terapéutico de las infecciones osteoarticulares¹⁰. Hoy por hoy, las recomendaciones actuales basadas en la evidencia disponible, recomiendan la hospitalización y la antibioterapia intravenosa inicial en todos los casos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mathews CJ, Kingsley G, Field M, Jones A, Weston V C, Phillips M, Walker D, Coakley G. Management of septic arthritis: a systematic review. *Ann Rheum Dis* 2007;66:440-445.
2. Kang SN, Sanghera T, Mangwani J, Paterson JM, Ramachandran M. The management of septic arthritis in children: systematic review of the English language literature. *J Bone Joint Surg Br*. 2009;91:1127-33.
3. Dodwell ER. Osteomyelitis and septic arthritis in children: current concepts. *Curr Opin Pediatr* 2013; 25: 58-63.
4. Peltola H, Pääkkönen M, Kallio P, Kallio MJ; Osteomyelitis-Septic Arthritis (OM-SA) Study Group. Prospective, randomized trial of 10 days versus 30 days of antimicrobial treatment, including a short-term course of parenteral therapy, for childhood septic arthritis. *Clin Infect Dis*. 2009;48:1201-10.

5. Paakkonen M, Kallio MJT, Kallio PE, Peltola H. Sensitivity of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in childhood bone and joint infections. *Clin Orthop Relat Res* 2010;468:861-6.
6. Peltola H, Pääkkönen M, Kallio P, Kallio MJ; Osteomyelitis-Septic Arthritis (OM-SA) Study Group. Prospective, randomized trial of 10 days versus 30 days of antimicrobial treatment, including a short-term course of parenteral therapy, for childhood septic arthritis. *Clin Infect Dis*. 2009;48:1201-10.
7. Jagodzinski NA, Kanwar R, Graham K and Bache CE. Prospective evaluation of a shortened regimen of treatment for acute osteomyelitis and septic arthritis in children. *J Pediatr Orthop* 2009;29:518-25.
8. Givon U, Ganel A. Treatment of early septic arthritis of the hip in children: comparison of results of open arthrotomy versus arthroscopic drainage. *J Child Orthop* 2008;2:499.
9. Saavedra-Lozano J, Calvo C, Huguet Carol R, Rodrigo C, Núñez E, Pérez C, Merino R, Rojo P, Obando I, Downey FJ, Colino E, García JJ, Cilleruelo MJ, Torner F, García L. Documento de consenso SEIP-SERPE-SEOP sobre etiología y diagnóstico de artritis séptica y osteomielitis agudas no complicadas. *An Pediatr (Barc)* 2014 Oct 9. pii: S1695-4033(14)00417-2. doi: 10.1016/j.anpedi.2014.08.006.
10. Saavedra-Lozano J, Calvo C, Huguet Carol R, Rodrigo C, Núñez E, Pérez C, Merino R, Rojo P, Obando I, Downey FJ, Colino E, García JJ, Cilleruelo MJ, Torner F, García L. Documento de consenso SEIP-SERPE-SEOP sobre el tratamiento de la artritis séptica y osteomielitis agudas no complicadas. *An Pediatr* 2014 Nov 28 Epub ahead of print.

TRATAMIENTO AMBULANTE DE LAS INFECCIONES OSTEOARTICULARES

Agustín Remesal Camba
Hospital Universitario La Paz. Madrid

INTRODUCCIÓN

Hace más de 30 años, cuando se confirmaba la existencia de osteomielitis (OM) o artritis séptica (AS), el tratamiento antibiótico se iniciaba siempre vía parenteral durante 2 o 3 semanas y se mantenía al menos durante un total de 6 semanas. Además la inmovilización del paciente durante el tratamiento antibiótico era la norma. Por su parte la cirugía se realizaba en todos los casos de OM y muchos casos de AS, en particular si ésta se localizaba en hombro o cadera. Debido a todo esto el diagnóstico de una infección osteo-articular (IOA) se acompañaba siempre de periodos de hospitalización prolongados.

Sin embargo con el paso de los años el tratamiento se ha ido simplificando de manera progresiva, siendo cada

vez menos agresivo. Los tiempos de hospitalización y antibioterapia han disminuido, así como las intervenciones quirúrgicas.

NUESTRA EXPERIENCIA

Se realizó un estudio retrospectivo de las IOA diagnosticadas y tratadas en nuestro servicio desde enero de 2012 a noviembre de 2013.

Para realizar el diagnóstico de estas infecciones sin duda el *gold estándar* es la confirmación bacteriológica. Sin embargo es conocido que el porcentaje de resultados positivos en los cultivos, en cuadros por lo demás compatibles con IOA, es en general bajo.

Por ello se consideraron IOA las siguientes situaciones:

1. **Osteomielitis:** clínica de limitación con dolor localizado junto a aumento de la velocidad de sedimentación globular (VSG) y/o de la proteína C reactiva (PCR), además de captación compatible en la gammagrafía con tecnecio y por último evolución favorable con tratamiento antibiótico. Todo ello hubiese o no crecimiento de un agente patógeno en el hemocultivo. También se tuvo en cuenta para apoyar el diagnóstico la presencia de lesiones osteolíticas en la radiografía convencional.
2. **Artritis séptica:** casos en los que existía tumefacción y/o limitación dolorosa de la movilidad articular (con demostración en la mayoría de los casos de derrame articular en la ecografía), junto a incremento de la VSG y/o la PCR, y evolución favorable con antibioterapia. Máxime si se disponía de recuento celular en líquido articular que apoyara el diagnóstico y/o los cultivos resultaron positivos. Por presentar un manejo clínico similar se incluyeron como AS las osteo-artritis (artritis séptica y osteomielitis simultáneas). En ellas la presencia de artritis se acompañó de captación gammagráfica patológica en un hueso intra-articular.
3. **Espondilodiscitis:** cuando al trastorno de la marcha y la sedestación se asoció con elevación de la VSG y/o la PCR así como captación patológica del isótopo en la gammagrafía. En la radiografía de algunos casos pudo apreciarse disminución del espacio intervertebral. En ninguno de los pacientes con este diagnóstico el resultado de los cultivos fue positivo.

La muestra estaba formada por 46 pacientes, sin diferencias entre sexos. La mediana de edad fue de 1,7 años con un rango de entre 15 días de vida y 14 años. Es interesante recalcar que únicamente 7 pacientes fueron mayores de 5 años. La mediana del tiempo hasta la consulta fue de 3 días.

La distribución por diagnósticos de los 46 pacientes fue de 22 OM, 20 AS y 4 espondilodiscitis. En su gran mayoría las infecciones se localizaron en miembros inferiores. En el caso de las OM el hueso más afectado fue el astrágalo seguido del fémur. En cambio en las AS la localiza-

ción más frecuente fue la rodilla seguida de la cadera. Por último las espondilodiscitis mostraron preferencia por la zona lumbar de la columna (en particular L4-L5).

Entre los síntomas acompañantes destaca que únicamente el 67% de los pacientes habían presentado fiebre en algún momento de la evolución del cuadro. Es decir que, pese a la creencia generalizada, hasta un 33% de los pacientes no presentaron fiebre asociada al cuadro de IOA en ningún momento de su evolución. El 40% de los niños asociaban catarro de vías altas al diagnóstico, en particular los menores de 5 años.

En los casos de OM la prueba de imagen más utilizada para el diagnóstico fue la gammagrafía que apoyó el diagnóstico en casi todos los casos. En 3 casos se realizó también Resonancia Magnética (RM) que permitió orientar el diagnóstico. En los pacientes con artritis séptica la ecografía fue la exploración complementaria de mayor utilidad aunque la gammagrafía permitió el diagnóstico de los 3 casos de osteo-artritis.

La artrocentesis diagnóstica y terapéutica con lavado articular con suero salino fisiológico (SSF) se realizó en el 90% de los casos en los que se confirmó artritis séptica. Las únicas excepciones fueron una sacroilítis y una osteo-artritis incipiente con escasa cantidad de líquido en la articulación (objetivado por ecografía). Se obtuvo muestra de líquido articular en 15 de los 18 pacientes a los que se les practicó la artrocentesis. Sin embargo únicamente en 11 de los 15 casos la cantidad de muestra obtenida fue suficiente para recuento celular en laboratorio. En todos los casos en los que se pudo analizar el líquido articular se obtuvo abundante celularidad (media de 176.000 células/uL). Entre los 15 líquidos articulares obtenidos hubo muestra suficiente para cultivo en 13 de ellos.

Únicamente en 4 casos el resultado fue positivo:

- *Streptococo agalactiae* en neonato de 15 días de vida con artritis de rodilla.
- *Streptococo pneumoniae* en lactante de 3 meses con artritis de hombro.
- *Kingella kingae* en 2 pacientes menores de 5 años.

Del total de los 46 pacientes se realizó hemocultivo en 42, de los cuales únicamente 5 fueron positivos (10%). La baja rentabilidad del hemocultivo es acorde con otros trabajos publicados en los que se describe el *Estafilococo aureus* como el germen más frecuente en toda la edades exceptuando 2 situaciones, los recién nacidos y los menores de 3 años (en estos últimos varios trabajos han encontrado *Kingella kingae* como el agente causal más frecuente). En nuestro estudio los gérmenes fueron *Streptococo pneumoniae* en el mismo lactante de 3 meses en el que también creció en el líquido articular del hombro, *Kingella kingae* en 2 pacientes menores de 5 años y *Estafilococo aureus* en 2 pacientes mayores de 5 años.

Fueron hospitalizados 11 de los 46 pacientes diagnosticados de IOA. Recibieron tratamiento antibiótico intrave-

noso 9 de ellos. La mediana del tiempo de ingreso fue de 5 días. Cabe destacar que la edad fue un dato que marcó diferencias significativas en cuanto a la probabilidad de ingreso, siendo los mayores de 5 años ingresados con mayor frecuencia. Dicha diferencia puede deberse a que cuanto mayor es el niño menos probable es que la clínica pase desapercibida.

El tratamiento antibiótico exclusivamente oral fue la elección terapéutica en 35 de los pacientes diagnosticados de IOA, es decir en el 76% de los niños. Esta actitud terapéutica supone ventajas evidentes tanto para la familia como para los pacientes. En primer lugar la comodidad de encontrarse en su medio habitual durante el proceso de curación. Además evita los riesgos asociados a cualquier ingreso como el contagio por otros gérmenes habituales en los hospitales durante algunas épocas del año (Virus respiratorio sincitial, Gripe, Rotavirus etc.). Por último se evitan las complicaciones asociadas a la canalización de accesos venosos periféricos en niños: dificultad técnica para obtención de la vía en los niños más pequeños, flebitis, extravasación frecuente etc. Todo ello sin olvidar otro aspecto esencial, la disminución en el tiempo de hospitalización es una de las medidas más coste-eficiente.

En cuanto a la elección empírica del tratamiento antibiótico para el manejo de las IOA, en nuestra serie el uso de Cefuroxima-Axetilo se asoció de manera significativa a edad menor de 5 años mientras que la utilización de Clindamicina a edad mayor de 5 años. En 3 casos se modificó la pauta de tratamiento habitual:

- 1) Linezolid se empleó en una paciente mayor diagnosticada de osteomielitis de calcáneo que asociaba lesión lítica en la radiografía y en cuyo hemocultivo creció *Estafilococo aureus*.
- 2) Ciprofloxacino se utilizó en una artritis de cadera que precisó 4 artrocentesis y lavados con SSF y en la que en todo momento los cultivos fueron estériles.
- 3) Asociación de Ampicilina y Gentamicina en el menor de 1 mes con artritis de rodilla en el que creció *Streptococo agalactiae* en el líquido articular.

El tratamiento quirúrgico no fue preciso en ningún caso ya que todos los niños presentaron mejoría progresiva hasta la completa resolución del cuadro tanto clínica como analíticamente.

El tiempo de seguimiento global de los pacientes fue 31 días de mediana con un rango de 13 a 366 días. Tras la finalización del tratamiento antibiótico y presentando exploración física y estudio analítico normalizados cualquier nueva revisión podía ser solicitada por la familia si lo estimaba necesario. Únicamente en 3 casos se programó de manera reglada una nueva revisión, aquellos en los que se demostró lesión osteolítica al inicio del cuadro, por lo que en ellos el tiempo de seguimiento fue mayor. En los 3 casos la exploración continuó siendo normal y la radiografía de control realizada mostró reosificación de la zona afectada en todos los niños.

CONCLUSIONES

Consideramos que el tratamiento ambulatorio de las IOA es posible siempre y cuando se cumplan algunos requisitos, basados todos ellos en un seguimiento cercano del paciente que permita:

- 1) Asegurar el adecuado cumplimiento terapéutico.
- 2) Re-explorar tantas veces como sea necesario para determinar si la evolución es favorable.
- 3) Repetir lavados intra-articulares con SSF las veces que sea necesario en aquellas artritis sépticas que lo requieran.

Por último reseñar que, aunque casi la totalidad de nuestros pacientes fueron diagnosticados utilizando como prueba de imagen la gammagrafía ósea y/o la ecografía articular, la RM puede ser muy útil en aquellos casos en los que el diagnóstico no esté claro o bien la evolución no sea la esperable.

De igual modo la biopsia ósea puede plantearse con el objetivo de descartar otros posibles diagnósticos de sospecha aunque en nuestra serie no fuera necesaria en ningún caso.

BIBLIOGRAFÍA

- Paakonen M, Kallio MJ, Kallio P, Peltola H. Shortened hospital stay for childhood bone and joint infections: analysis of 265 prospectively collected culture-positive cases in 1983-2005. *Scand J Infect Dis.* 2012;44:683-8.
- Dartnell J, Ramachandran M, Katchburian M. Haematogenous acute and subacute paediatric osteomyelitis. *J Bone Joint Surg Br.* 2012;94:584-95.
- Paakonen M, Peltola H. Management of a child with suspected acute septic arthritis. *Arch Dis Child.* 2012;97:287-92.
- Peltola H, Paakonen M, Kallio P, Kallio MJ, Osteomyelitis-Septic Arthritis Study Group. Short- versus long-term antimicrobial treatment for acute hematogenous osteomyelitis of childhood: prospective, randomized trial on 131 culture-positive cases. *Pediatr Infect Dis.* 2010;12:1123-8.
- Prado MA, Lizama M, Peña A, Valenzuela C, Viviani T. Tratamiento intravenoso inicial abreviado en 70 pacientes pediátricos con infecciones osteo-articulares. *Rev Chil Infec.* 2008;25:30-36.

CONTROVERSIAS

JUEVES 11 DE JUNIO - 18:15-19:00 H - SALA E

MITOS Y REALIDADES DE LA DIETA CETOGÉNICA

Moderador: Javier Blasco Alonso. *Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga*

MITOS DE LA DIETA CETOGÉNICA

María Dolores Mora Ramírez

Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga

Los fármacos antiepilépticos son el tratamiento de primera línea para las crisis epilépticas y son efectivo en el control de las crisis en muchos pacientes, sin embargo hay de un 25 a 30% de pacientes que no están libre de crisis y requieren tratamientos no farmacológicos como la cirugía, estimulación del nervio vago y la dieta cetogénica (DC) que fué ampliamente prescrita en 1920 y 1930, por su efecto anticonvulsivo, después decayó su uso debido a la aparición de los primeros fármacos antiepilépticos (fenobarbital en 1917 y fenitoína en 1937).

Desde 1990 ha habido un interés creciente por parte de neuropediatras, para utilizar la DC en la epilepsia refractaria a fármacos, cuyas crisis repetidas suponen un deterioro neurológico y peor calidad de vida, también se emplea como tratamiento dietético en otras enfermedades neurológicas como trastornos metabólicos con disfunción de la glicolisis y en otros procesos.

La DC, es rica en grasa adecuada en proteína y pobre en hidrato de carbono, que aporta como fuente de energía cuerpos cetónicos, en lugar de glucosa, que atraviesan la barrera hematoencefálica, esencial para la biosíntesis de membranas celulares y lípidos en un cerebro en desarrollo.

Al igual que otros tratamientos utilizados, la DC, tiene un mecanismo de acción anticonvulsiva no del todo claro, no está exenta de efectos adversos a corto y largo plazo, interacciones y contraindicaciones, además existen controversias en su modo de aplicación: si debe ser con o sin ayuno previo, si se debe iniciar en el hospital o en el domicilio, cual es el momento de introducción apropiado; cuyo conocimiento es crucial para su aplicación y adherencia correcta, de lo que depende su eficacia^{1,2}.

El primer estudio randomizado realizado sobre la eficacia de la DC en la epilepsia refractaria fue publicado en 2008, incluía 145 niños con epilepsia refractaria a dos o más fármacos, el grupo de los tratados con DC mostraron más reducción de las crisis frente al grupo control⁵.

Debe ser considerada como una probable opción de tratamiento en síndromes epilépticos específicos: como el síndrome de West después de los fármacos de primera

línea, en el síndrome de Dravet, epilepsia con crisis mio-clónicoastática, o síndrome de Doose, en la epilepsia de la esclerosis tuberosa no candidata a cirugía, en el síndrome de Rett con epilepsia.

Es el tratamiento de elección en la deficiencia de GLUT 1, trastorno genético donde está disminuido el transporte de glucosa a través de la barrera hematoencefálica, que cursa con epilepsia generalizada, retraso del neurodesarrollo asociado a trastornos del movimiento. La DC provee cetonas como fuente de energía al cerebro, aunque actualmente se está ensayando otras alternativas como un triglicérido llamado triheptanoína⁵. En el déficit de piruvatodeshidrogenasa, enfermedad mitocondrial caracterizada por acidosis láctica, daño neurológico severo y epilepsia intratable. La DC provee una energía alternativa y puede mejorar la evolución.

En los niños con epilepsia refractarias portadores de gastrostomía o alimentados con fórmulas, en los cuales la aplicación de la DC es más fácil con fórmulas en polvos para reconstituir o preparados líquidos.

Existen otros síndromes epilépticos donde solo existen informes aislados de la eficacia de la DC como: síndrome de Landau Kleffner o afasia epiléptica adquirida, síndrome de Lennox Gastaut, epilepsia con ausencias, estatus epiléptico refractario. En la panencefalitis esclerosante subaguda, defectos de complejos I, IV y I y IV la cadena respiratoria mitocondrial y en epilepsias focales refractarias, en la lipofuscinosis cerebral infantil tardía y en el síndrome epiléptico relacionado con infección febril o FIFRES, y en el status epiléptico refractario que tiene alto riesgo de morbilidad y mortalidad de los niños^{3-5,7}.

Existen contraindicaciones de la DC médicas y sociofamiliares. Las contraindicaciones médicas son: algunos errores congénitos del metabolismo como defectos en el metabolismo de las grasas, de las cetonas, porfiria aguda intermitente y algunos trastornos mitocondriales. El diagnóstico de error congénito del metabolismo es difícil de realizar porque los síntomas pueden ser achacados a la refractariedad de las crisis o a los FAEs, siempre habrá que plantearse ese posible diagnóstico en niños con retraso psicomotor de etiología no determinada, hipotonía, intolerancia al ejercicio, vómitos cíclicos, fatigabilidad, hepatomegalia, cardiomiopatía, retinitis pigmentaria, hipoacusia, acidosis metabólica, hipoglucemia y cetonuria.

Antes de la introducción de la DC es aconsejable evaluación con resonancia magnética (RM), velocidad de con-

ducción nerviosa, fondo de ojo, que nos pueden aportar signos para el diagnóstico; y si la clínica lo sugiere descartar error innato del metabolismo mediante análisis en plasma, orina y LCR.

En los niños con errores congénitos del metabolismo no conocidos la DC puede tener complicaciones graves durante el inicio del ayuno. LA DC está contraindicada en el déficit primario de carnitina (carnitina palmtoiltransferasa I y II y translocasa) o secundario, en el defecto del metabolismo de ácidos grasos en especial para la deficiencia de la enzima acylCoA deshidrogenasa. Otros defectos del metabolismo de las grasas, pueden agravar la hipoglucemia cetosica como es en la deficiencia de AcylCoA deshidrogenasa de cadena larga y corta, y defectos en el metabolismo de las cetonas, en la aciduria glutárica tipo II. La DC nunca debe usarse en la deficiencia de piruvato carboxilasa, con fatales consecuencias si se administra.

Existen otras contraindicaciones médicas como : la epilepsia candidata a cirugía, en niños con fallo de medro, alergias alimenticias o requerimientos dietéticos especiales, en enfermedades que se pueden agravar con la DC como nefrolitiasis, dislipemias, enfermedad hepática, reflujo gastroesofágico, cardiomiopatías, acidosis metabólicas crónica, esta también contraindicada en deficiencias inmunitarias que pueden empeorar con la dieta, por lo que hay que descartar previamente trastornos inmunológicos.

Las contraindicaciones sociofamiliares: cuando la familia no está preparada para aceptar y cumplir todo el protocolo de la dieta. Se debe informar y discutir el tipo de dieta, el proceso, las expectativas, y de la importancia que se impliquen en él. Y se facilitará material para su realización correcta, para ello el centro debe contar con todos los medios y tiempo disponible, para su correcta aplicación y seguimiento (dietista, medico nutricionista y neurólogo infantil).

En la implantación de la DC, no existe recomendación sobre qué tipo es la mejor según el síndrome epileptico. La elección se basa más en el tipo de paciente (p.ej. portador de sonda o gastrostomía se elegirá dieta líquida preparada) y en la experiencia de utilización del centro.

En la evaluación de los efectos adversos nos debemos preguntar ¿el efecto secundario se debe a la dieta o al trastorno subyacente?, ¿es un efecto transitorio que desaparece al suspender la dieta?, ¿deben reevaluarse los beneficios y riesgos durante la dieta y estos últimos son mayores que los beneficios obtenidos? Aunque haya una disminución o desaparición de crisis no debe limitarse el seguimiento de los efectos adversos.

La DC carece de vitaminas minerales y electrolitos al menos que se complementen adecuadamente. Los cambios metabólicos inducidos por la DC son radicales y difusos, obligando a todas las células del cuerpo a confiar principalmente en la beta oxidación en lugar de la glucólisis para la producción de energía.

El uso de DC obliga a un seguimiento estricto por la restricción de calorías y proteínas en periodo de crecimiento del niño y más aún si se mantiene más de 2 años.

Los efectos adversos se pueden presentar precozmente o a largo plazo.

Los efectos adversos precoces, al inicio de la DC, pueden ser: problemas gastrointestinales en 12-50% de los niños (nauseas, vómitos, diarrea, pérdida de apetito, estreñimiento, dolor abdominal), sepsis, deshidratación, cardiomiopatía, hepatitis, pancreatitis, trastornos bioquímicos (hipoglucemia en el periodo de ayuno, hipertrigliceridemia, hiperuricemia(2-26%), hipertransaminemia, hipercolesterolemia, hipoproteinemia, hipocalcemia (2%) hipomagnisemia (5%), hiponatremia, acidosis metabólica (5%).

Muchos de estos efectos pueden ser transitorios y corregidos con estrategias adecuadas. Las náuseas y vómitos y el rechazo a comer o beber se debe al elevado contenido de grasa en la dieta; el estreñimiento es producido por la escasez de fibras aportadas y se puede tratar con laxantes. La deshidratación es frecuente al inicio de la dieta debido al ayuno y se corrige evitándolo y suministrando líquidos sin dextrosa. Las complicaciones graves incluyen sepsis atribuidas a enfermedad metabólica preexistentes, cardiomiopatía, neumonía por aspiración lipídica, hepatitis y pancreatitis aguda relacionada con FAEs especialmente con VPA y con trastornos bioquímicos como la hipertrigliceridemia; aumento de transaminasas relacionadas con ácido valproico.

Los efectos adversos a largo plazo después de tres meses de tratamiento incluyen: retraso del crecimiento (hasta 86% de pacientes) por la disminución de proteínas, es más frecuente en los que inician la dieta con menos de un año y presentan retraso psicomotor previo, que los niños mayores; hipercolesterolemia hasta en el 15 al 59%, fallo hepático, enteropatía pierde proteínas disminución de vitaminas y minerales (hipomagnisemia), trastornos inmunes (disminución de la función de neutrófilos), trastornos cardiacos como cardiomiopatía y QT largo, nefrolitiasis en el 5-7% por la deshidratación, la acidosis metabólica como causa de hipercalcemia, hipocitruuria, ph urinario bajo, malabsorción grasa y la inhibición de la anhidrasa carbonica algunos autores proponen utilizar soluciones de citrato para disminuir los efectos. Osteopenia por escaso aporte nutricional, escasa movilidad, falta de exposición solar y FAEs. La hipercalcemia es una complicación poco frecuente de DC. Trastornos metabólicos como déficit de carnitina, anémica ferropénica, hiperuricemia, acidosis metabólica mantenida, hiponatremia y dislipemia.

Existen interacciones entre la DC y los fármacos anti-epilépticos, los niños que reciben DC toman fármacos anti-epilépticos (FAE) y fármacos para otras condiciones intercurrentes, cuyas interacciones son frecuentes, aunque no existe pauta de tratamiento anti-epiléptico que contraindique el uso de la DC, por otra parte no se conoce que FAEs aumentan la eficacia de la DC.

La DC asociada a fenobarbital a niveles terapéuticos elevado produce sedación y hay que reducir la dosis en un 30%. La reducción de algunos FAE como fenobarbital o benzodiazepinas al inicio de la dieta puede reducir la hipotonía y la somnolencia. Tanto la dieta y los FAE que

inhiben la anhidrasa carbónica comotopiramato (TPM), zonisamida (ZNS) y acetazolamida puede causar acidosis metabólica, y hay mayor riesgo de acidosis cuando se administra la dieta con estos. Se aconseja analizar valores de bicarbonato en sangre. La pancreatitis aguda es fatal y rara, pero puede ser precipitada por ácido valproico (VPA) y hipertrigliceridemia, si esta ocurre al inicio de la DC, en paciente con VPA previo, se aconseja la retirada de la DC.

La hepatitis puede ser causada por la disminución de la oxidación de los ácidos grasos y déficit de carnitina cuando se combina DC y VPA.

La urolitiasis es otra complicación de la DC por inhibición de la anhidrasa carbónica, y fármacos como ZNS y TPM tienen este mismo efecto enzimático, la consecuencia es formación de piedras de oxalato calcio. En estos pacientes se recomiendan hidratación, alcalinización de la orina, más aun si presentan anomalías renales o historia familiar de nefrolitiasis.

La cardiomiopatía es una complicación potencialmente mortal de la dieta, lo que puede manifestarse como bradicardia, disminución del voltaje QRS y los intervalos QT prolongados. Se ha informado de que se correlaciona con la deficiencia de selenio, niveles bajo en suero de bicarbonato elevación de beta-hidroxibutirato y deficiencia de carnitina aunque algunos autores no encontraron evidencia de hipocarnitinemia en la dieta. Dado que el ácido valproico también puede reducirlos niveles de carnitina, puede haber interacción con mayor riesgo para este efecto secundario. La mayoría de los autores, sin embargo, están de acuerdo en que la suplementación de carnitina se reserve sólo para hipocarnitinemia que se manifiesta con síntomas clínicos tales como debilidad generalizada, fatiga excesiva, disminución de fuerza muscular o cardiomegalia leve.

Los fármacos que inducen enzimas microsomales hepáticas como fenobarbital, fenitoína y carbamazepina, disminuyen los niveles ácido fólico y se recomienda suplementar con folatos para mejorar la farmacodinámica y farmacocinética con reducción de las crisis.

La DC no es incompatible con anestesia general, excepto el propofol que no debe usarse en niños con DC porque puede provocar severas complicaciones como acidosis metabólica, lipemia, rhabdomiólisis y fallo miocárdico; porque produce alteración en la oxidación de ácidos grasos al impedir la entrada de acilcarnitina en la mitocondria, lo que conduce a una deficiencia de la cadena respiratoria mitocondrial.

Hay que alertar a los padres de medicamentos que contienen hidratos de carbono no solo como glucosa, también como por ejemplo glicerina, porque pueden influir sobre el efecto de la dieta^{2,6,8}.

En resumen, la DC es un tratamiento no farmacológico de epilepsias refractarias a dos o más fármacos antiépilépticos, porque reduce las crisis. Existen trastornos específicos donde es tratamiento de primera línea. Antes del inicio de la DC se aconseja realizar exámenes com-

plementarios para descubrir enfermedades donde está contraindicada. Los efectos secundarios se deben conocer para prevenirlos con suplementos y tratamientos específicos. LA DC requiere un periodo mínimo de tres meses y máximo de dos años, por lo que la formación del personal sanitario y los cuidadores es esencial para una correcta aplicación del protocolo y cumplimiento, y evitar la gran tasa de abandono⁵.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pablos-Sánchez T, *et al.* Experiencia en el tratamiento con dieta cetogénica de la epilepsia refractaria. *Rev Neurol* 2014 58 (2):55-622.
2. Freeman J, *et al.* *Epilepsy Research* 68;2006:145-80.
3. Heric HW Kossof Ketogenic diet. www.uptodate.com 2015
4. Armeno M, *et al.* Consenso nacional sobre dieta cetogénica. *Rev Neurol* 2014;59 (5): 213-223
5. Pascual JM. Triheptanoín for Glucose Transporter Type I Deficiency (G1D) Modulation of Human Ictogenesis, Cerebral Metabolic Rate, and Cognitive Indices by a Food Supplement. *JAMA Neurol.* 2014;71(10):1255-1265.
6. Levy RG, Cooper PN, Giri P, Pulman J. Ketogenic diet and other dietary treatments for epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012.
7. Kossoff EH, *et al.* Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: Recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group *Epilepsia*, 2009;50(2):304-317.
8. Amisha Patel, *et al.* Long-term outcomes of children treated with the ketogenic diet in the past. *Epilepsia* 2010;51(7):1277-1282.
9. Srishti Nangia *et al.* Is the ketogenic diet effective in specific epilepsy syndromes? *Epilepsy Research* 2012;100:252-257.
10. Bergqvist CH.A.G. Long-term monitoring of the ketogenic diet: Do's and Don'ts *Epilepsy Research* 2012;100:261-266.

REALIDADES DE LA DIETA CETOGENICA

Susana Roldán Aparicio

Hospital Materno-Infantil Virgen de las Nieves. Granada

INTRODUCCIÓN

La dieta cetogénica (DC) se define como una dieta rica en grasa y pobre en proteínas y sobre todo en hidratos de carbono, cuyo rasgo esencial es la producción hepática de cuerpos cetónicos como sustrato alternativo a la glucosa para su uso energético.

Existen referencias desde la antigüedad respecto a la utilización del ayuno como tratamiento de las convulsiones. El ayuno fue el precursor del empleo de la DC como tratamiento de la epilepsia. Se utiliza como tratamiento anticonvulsivante desde 1921 tras descubrir Woodyatt y Wilder la aparición de acetona y ácido hidroxibutírico en los sujetos en ayuno, lo que mejoraba las crisis, Peterman creó entonces lo que hoy se conoce como DC.

Con la aparición de los nuevos fármacos antiepilépticos (FAE) disminuyó su uso, sin embargo en los últimos 20 años ha vuelto a resurgir como tratamiento de la epilepsia refractaria a medida que se demuestra mayor efectividad y conforme no se obtienen en muchos casos los resultados esperados de los nuevos FAE.

Actualmente la evidencia parece demostrar una mejor respuesta a la DC en determinados tipos de síndromes epilépticos muy refractarios. No obstante, no es un tratamiento de primera elección sino cuando se consolida la refractariedad de la epilepsia, excepto en 2 errores congénitos del metabolismo en las que la DC es el tratamiento de primera elección: deficiencia del transportador de glucosa (GLUT-1) y deficiencia de piruvato deshidrogenada (PDH). No hay que olvidar que en algunos trastornos metabólicos la DC puede empeorar el proceso.

Se utilizan diferentes modalidades de DC según hábitos alimentarios, requerimientos nutricionales del paciente y experiencia de los centros. Las variaciones son entre la proporción de lípidos y carbohidratos + proteínas (4:1 ó 3:1), así como en la fuente lipídica (TG de cadena larga o media) sin encontrar diferencias en su efectividad, aunque sí en la tolerabilidad y aceptación.

Presenta efectos secundarios, algunos inmediatos a la introducción de la DC habitualmente leves y transitorios los más frecuentes, aunque en ocasiones algunos de ellos pueden ser muy graves, alteraciones bioquímicas que precisan control y seguimiento así como medidas para prevenirlas o resolverlas y efectos secundarios a largo plazo.

Cuando se instaura lentamente la DC con una buena explicación y colaboración del niño y familia la tolerancia y los resultados son mejores. Un equipo multidisciplinar que conozca bien la DC y sus complicaciones puede ayudar a minimizar los posibles efectos secundarios precoces y anticiparse a las complicaciones tardías.

FISIOPATOLOGÍA DEL EFECTO ANTIEPILEPTÓGENO DE LA DC

No se conoce en la actualidad con certeza el mecanismo específico de acción. Parece que optimiza el metabolismo celular activando programas bioquímicos y genéticos en el cerebro en respuesta a la cetosis, a la reducción de glucosa y al aumento de AGL, lo que contribuiría a controlar la disfunción neuronal asociada a la actividad epiléptica.

Se han planteado numerosas hipótesis sin que ninguna haya sido totalmente aceptada:

- Acción a nivel de los neurotransmisores (NT) que favorece la síntesis de glutamina siendo ésta el precursor esencial del GABA, NT inhibitorio por excelencia y un importante agente anticonvulsivo.
- Efecto sobre el metabolismo de las aminas biógenas.
- El cambio en la producción de ATP (la DC fuerza al cuerpo humano a utilizar la grasa como fuente de energía), haría que las neuronas sean más elásticas en la acción de demandas metabólicas durante las convulsiones.
- Efecto bioquímico sobre la epileptogénesis: alteración del PH neuronal que afecta a la excitabilidad y efectos inhibitorios directos sobre los iones cálcicos de los cuerpos cetónicos y de los ácidos grasos.

La DC tiene muchos efectos y es posible que actúe por diversos mecanismos y que pueda resultar efectiva en otras enfermedades, se investiga en enfermedades metabólicas, oncológicas, degenerativas y trastornos psiquiátricos. Se propone también un posible efecto neuroprotector en TCE o AVC al proporcionar un sustrato energético adicional a tejidos con riesgo de muerte celular.

INDICACIONES DE LA DIETA CETOGÉNICA EN EPILEPSIA REFRACTARIA

Como indicación genérica, se plantea el tras fracaso de 2-3 FAE en epilepsias generalizadas sintomáticas (en parciales también puede probarse pero está aún por demostrar sus efectos y además en éstas conviene explorar antes otras opciones como las quirúrgicas).

Las indicaciones actuales, en función de los resultados de los estudios y de la experiencia que vamos adquiriendo (aunque aún se precisan más trabajos con muestras más amplias y criterios homogéneos que permitan extrapolar resultados), se resumen en la **Tabla 1**.

RESULTADOS DE LA EFECTIVIDAD DE LA DIETA CETOGÉNICA

La DC es eficaz en el tratamiento de las epilepsias refractarias (ER) infantiles. Los trabajos presentan resultados variables, aunque las coincidencias superan a las discrepancias. En general:

- Al menos un 50% de los niños tratados con DC presenta una reducción de las crisis de al menos el 50% (en algunos estudios publican que hasta en un 88,9% de las epilepsias generalizadas logran una reducción de crisis >50%). Un tercio de los pacientes alcanza una reducción > 90% de las crisis.
- Epilepsias generalizadas con crisis tipo mioclono-as-táticas mejoran en su gran mayoría (83,3%) y se logra control completo de las crisis en la mitad de los casos.
- Muchas veces permite reducir FAE o en algunos casos suprimirlos.

Tabla 1. Indicaciones del tratamiento con DC

Tratamiento de elección	- Déficit GLUT-1 - Déficit PDH
Particularmente útil	- Síndrome de Dravet - Síndrome de Doose - Síndrome de West y espasmos infantiles - Esclerosis tuberosa - Síndrome de Rett - SLG - FIRES y Status refractario
Se sugiere su utilidad (pocos estudios)	- Defectos de cadena respiratoria mitocondrial (I, II, IV) - Deficiencia fosfofructocinasa - Síndrome de Landau-Kleffner y POCS - Glucogenosis tipo V - Enfermedad de Labora - Hamartoma hipotalámico - Síndrome de Angelman - Panencefalitis esclerosante subaguda - Ohtahara - Enfermedad de Sturge – Weber - Epilepsia + autismo - Epilepsias parciales sintomáticas sin indicación quirúrgica - Combinado con estimulador del nervio vago

El reciente trabajo del grupo del Hospital 12 de octubre (Pablos-Sánchez *et al.* 2014) publica resultados de eficacia de la DC a los 6 meses del inicio y a los dos años, encontrando que este efecto se mantiene estable:

- Alguna respuesta positiva en el 47,37% del total de la muestra.
- Reducción crisis al menos 50% en un 36,84% de la muestra.
- El 10,53% de los niños alcanzó más de un 90% de reducción de crisis y un 5,26% quedó libre de crisis - Aproximadamente un 50% por grupo de edad de los más pequeños respondió de manera positiva.
- Las encefalopatías epilépticas respondieron mejor a DC (respuesta positiva en un 50%) que otros síndromes epilépticos y mantiene respuesta positiva más tiempo.
- En cuanto a la etiología resultados muy similares en respuesta para las causas estructurales-metabólicas (37,5%) y causas desconocidas (33,33%), genéticas (alrededor del 50%).
- Según el tipo de crisis no se pueden establecer conclusiones aunque parece que las mioclónicas obtienen una mejor respuesta (muestra pequeña).
- En la mayoría de niños se logró disminuir el número de FAE así como las dosis empleadas.
- Mejora también el estado de alerta y la conexión, interacción y la conducta.

ESPASMOS INFANTILES Y SÍNDROME DE WEST

Se han descrito series de pacientes en los que se ha obtenido una buena respuesta. El grupo de Baltimore con 104 pacientes con espasmos infantiles y una edad media de 1,2 años en los que el 71% eran sintomáticos. Previamente se habían ensayado más de 3 FAE, incluidos corticoides y VGB. Los autores concluyen que la DC es eficaz en 2/3 de los pacientes tratados y que se debe considerar cuando la VGB y los corticoides han fallado.

En un reciente trabajo de una población de nuestro medio (Hospital 12 de Octubre de Madrid, Pablos-Sánchez *et al.* 2014): 50% disminución de las crisis de al menos 50%.

En general: responden 2/3, logrando un control completo 1/3. La respuesta cuando es positiva es rápida (en menos de 2 meses se ve si es eficaz o no). Considera en éste síndrome DC como probable 3ª opción tras ACTH y VGB.

SÍNDROME DE DRAVET

Se ha descrito que la dieta cetogénica es de gran utilidad en el síndrome de Dravet. Una vez ensayados los fármacos que se utilizan en esta forma de epilepsia, si persisten las crisis, la mayoría de los autores aplican la DC con buenos resultados hasta en un 75% de los casos, los trabajos describen incluso mejoría en el trastorno de conducta hiperkinético característico de estos pacientes.

En general: 2/3 de los pacientes son respondedores, reduciéndose > 90% el número de crisis o quedando li-

bres de ellas entre 10-30%. Permite reducir politerapia y disminuye el número de status y de crisis prolongadas. La DC sería la opción a considerar junto con TPM tras fracaso de las terapias de primera línea como son VPA, CLB y STP.

SÍNDROME DE DOOSE

En esta forma de epilepsia refractaria a los FAE diversos autores han ensayado la DC con efectos muy beneficiosos.

En general: responden 60-90%. Aproximadamente 50% de los casos logran reducción de crisis > 90% o quedan libres de ellas. Considerar DC cuando fracasan FAE de primera línea.

SÍNDROME DE LENNOX-GASTAUT

En general: responden 40 – 50%. El 7-25% logra reducción > 90% de las crisis o queda libre. Permite reducir politerapia. Debería probarse en el primer año de evolución. Destacar su posible efecto sinérgico con estimulador del nervio vago.

ESCLEROIS TUBEROSA

Diferentes trabajos describen series de pacientes afectos de ET con respuesta positiva a DC aunque aún resultan insuficientes para extraer conclusiones contundentes.

FIRES Y STATUS REFRACTARIO

En general: mejoría o control en el 50-80% de los niños. Se precisa SNG (Ketocal). Usar de manera precoz (en la primera semana). La respuesta si existe es precoz, en 7-10 días. Mejora el pronóstico vital y cognitivo.

CONTROL DE LA RESPUESTA A DIETA CETOGÉNICA

Se establecen unos criterios clínicos para evaluar el efecto de la DC que son los criterios de Huttenlocher.

- Excelente control: control completo de las crisis.
- Muy buen control: disminución de crisis más de un 90%.
- Buen control: disminución crisis 50-90%.
- Control regular: disminución crisis < 50%.
- Ausencia de efecto: sin cambios en el número de crisis.
- Negativo: aumento del número de crisis.

Además del seguimiento clínico la efectividad de la dieta se controla con el EEG: mejoría en la organización del trazado, reducción del número de paroxismos hasta en un 50-70% de los pacientes e incluso normalización del EEG en un 30% en algunos estudios.

Se mantiene 2-3 meses y si no se aprecia efectividad se suspende, ya que difícilmente será efectiva en un tiempo futuro. A veces hay que esperar más tiempo y dejar que el niño y la familia se adapten antes de rechazarla como ineficaz. Si la DC resulta eficaz se mantiene al menos 2 años. En algunos casos (GLUT-1 y déficit PDH) puede ser preciso de por vida, según respuesta y tolerancia individual.

La retirada de la dieta debe hacerse muy lenta y cuidadosamente.

EFFECTOS SECUNDARIOS

Los trabajos recogen una incidencia de efectos secundarios alrededor del 58,54%, aunque en su mayoría son tolerables y transitorios no provocando la retirada de la DC.

- Los más frecuentes (> 50%): GI (estreñimiento, diarrea, RGE, vómitos), hiperlipemia, enlentecimiento del crecimiento (aunque parece no afectarse la talla final), déficits minerales, vitamínicos y electrolíticos, nefrolitiasis, osteopenia (fracturas).
- Ocasionales (5%): acidosis metabólica, urolitiasis, déficit de carnitina o selenio.
- Raros: pancreatitis, miocardiopatía, alargamiento QT y elevación de transaminasas (remiten al suspender la dieta).
- Algunos autores encuentran interacción entre DC y tratamiento con VPA, tanto en lo que se refiere a potenciar la deficiencia de carnitina como a lograr niveles plasmáticos adecuados (De Vivo *et al.*) mientras que otros autores no lo confirman en sus series (Panico *et al.* y Pablos-Sanchez *et al.*).

CONTRAINDICACIONES DIETA CETOGÉNICA

- Relativas: no garantía de cumplimiento, enfermedades que pueden empeorar con la dieta (dislipemias, urolitiasis, miocardiopatía, RGE, estreñimiento) y epilepsia focales (aún pocos resultados).
- Absolutas (enfermedades metabólicas que empeoran con DC): déficit piruvato carboxilasa, trastornos de la cetogénesis, déficit oxidación ácidos grasos, deficiencia múltiple de Acil CoA deshidrogenada, acidurias glutáricas, porfiria, déficit primario de carnitina y déficit de carnitina translocasa.

DIETA CETOGÉNICA EN EPILEPSIA REFRACTARIA: COSTE-EFICIENCIA

El efecto beneficioso de la dieta cetogénica ha sido descrito en numerosos estudios y revisiones, sin embargo no existía información de la relación coste-efectividad, por lo que las autoridades sanitarias eran reacias.

Un grupo holandés (De Kindren *et al.*) ha presentado un estudio prospectivo con DC comparando niños y adoles-

centes con epilepsia refractaria que no cumplen criterios para cirugía. El estudio aleatorizado consta de 50 niños y adolescentes con ER. Se introducen en el estudio pacientes con dieta normal y con DC. Evalúan la reducción de crisis mayor del 50% y en segundo lugar la gravedad de las crisis, efectos secundarios, función neurocognitiva, social-emocional y calidad de vida. El coste-efectividad se evalúa continuamente con un diario prospectivo y un cuestionario retrospectivo con controles cada 3 meses durante 16 meses. Los resultados constituyen el primer estudio coste-efectividad de DC en la infancia.

POSICIÓN DE LA CHARLIE FOUNDATION EN 2009

“La DC ha sido documentada de un modo consistente respecto a la eficacia del tratamiento de la epilepsia en cientos de niños desde 1924. En los últimos 15 años, se han comprobado estos resultados en alrededor de 750 revisiones, se han publicado su implementación y sus mecanismos científicos. Existen dos grandes comunicaciones que han incluido 44 revisiones referentes a más de un centenar de niños que recibieron un DC como tratamiento, confirmando que al menos un 50% o más mejoraron de sus crisis convulsivas”.

CONCLUSIONES

Los datos aportados en la literatura evidencian que un grupo de pacientes con ER puede beneficiarse de la DC, no solo por la reducción del número de crisis sino también por la mejoría apreciada en las funciones cerebrales superiores.

Por lo que se refiere a la mejora sobre el cognitivo, interacción, conducta y resto de funciones superiores, aún no existen estudios que concluyan en la causa de este efecto positivo, tratándose probablemente de una suma de factores favorables: disminución de FAE y/o disminución de crisis así como un posible efecto directo neuroprotector de la DC.

Todos estos efectos positivos conllevan una mejora innegable en la calidad de vida de los pacientes pediátricos con ER.

Es fundamental la creación de un equipo multidisciplinar, adquiriendo especial relevancia el papel del nutricionista - dietista y el diseño de un protocolo individualizado para el estrecho seguimiento de estos pacientes (controles nutricionales y analíticos), así como para la educación de las familias en la dieta. Si en todo tratamiento resulta importante la participación de los padres, en este tipo de dieta, tan restrictiva y compleja, es especialmente trascendente la aceptación y concienciación de los mismos para el éxito.

El efecto de la DC puede permanecer incluso después de suprimir la dieta, por lo que se cree que puede tener, además, un efecto transformador del tipo de epilepsia en algunos pacientes.

La DC supone una buena alternativa terapéutica en los casos de ER en la edad pediátrica, con mayor probabilidad de beneficio cuanto menor sea la edad del niño al inicio de la dieta. Constituye un tratamiento seguro y efectivo con efectos adversos la mayoría tolerables y tratables.

Dados los beneficios observados, creemos que la DC sigue formando parte del arsenal terapéutico en ER, no debe considerarse un “último recurso cuando todo ha fracasado”, sin olvidar el papel favorecedor que puede desempeñar sobre las funciones cerebrales superiores. La mejor selección de candidatos aumentará su eficacia.

BIBLIOGRAFÍA

- Chiron C. Current therapeutic procedures in Dravet syndrome. *Dev Med Child Neurol* 2011 Apr; 53 Suppl 2:16-8.
- Coppola G, *et al.* The effects of the ketogenic diet in refractory partial seizures with reference to tuberous sclerosis. *Eurp J Ped Neurol* 2006;10:148-51.
- De Kinderen R, Lambrechts D, Postulart D, Kessel A, *et al.* Research into the cost-effectiveness of the ketogenic diet among children and adolescents with intractable epilepsy: design of a randomized controlled trial. *BMC Neurology* 2011, 11:10. doi: 10.1186/1471-2377-11-10
- Hong AM, Turner Z, Hamdy Rf, Kossoff EH. Infantile spasms treated with the ketogenic diet: prospective single-center experience in 104 consecutive infants. *Epilepsia* 2010;51:1403-7.
- Keene DL. A systematic review of the use of the ketogenic diet in childhood epilepsy. *Pediatr Neurol* 2006; 35(1):1-5.
- Kossoff EH, *et al.* Tuberous sclerosis complex and the ketogenic diet. *Epilepsia*. 2005;46:1864-66.
- Marsh EB, Freeman JM, Kossoff, *et al.* The outcome of children with intractable seizures: a 3 to 6 years follow-up of 67 children who remained on the ketogenic diet less than one year. *Epilepsia* 2006;47:425-30.
- Neal EG, Chaffe H, Schwartz RH, *et al.* The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy. A randomized controlled trial. *Lancet Neurol* 2008;7:500-6.
- Pablos-Sanchez T, Oliveros-Leal L, Nuñez-Enamorado N, Camacho-Salas A, Moreno-Villares JM, Simón-De las Heras R. Experiencia en el tratamiento con dieta cetogénica de la epilepsia refractaria en la edad pediátrica. *Rev Neurol* 2014;58(2):55-62.
- Zupec-Kania BA, Spellman E. An overview of the ketogenic diet for pediatric epilepsy. *Nutr Clin Pract* 2008;23(6):589-96.

ENCUENTROS CON EL EXPERTO

JUEVES 11 DE JUNIO - 14:15-15:00 H - SALA B TERRAZA

ACTUALIZACIÓN EN TROMBOSIS Y ANTICOAGULACIÓN EN PEDIATRÍA. UN PROBLEMA CRECIENTE DE GRAN RELEVANCIA

Francisco José Climent Alcalá. *Hospital Universitario La Paz. Madrid*

1. INTRODUCCIÓN

Los casos de tromboembolismo venoso (TEV) en la infancia están aumentando en los últimos años. Este aumento se debe en parte a la mayor supervivencia de enfermedades que antes resultaban fatales, al aumento en la utilización de catéteres en venas centrales (CVC), así como a la mejoría en las técnicas diagnósticas empleadas. La frecuencia real de los TEV, fundamentalmente los causantes de mortalidad, su recurrencia, así como el desarrollo de síndrome postrombótico (SPT), es desconocida.

El uso de heparina no fraccionada (HNF), heparinas de bajo peso molecular (HBPM) y anticoagulantes orales (ACO), se ha extendido en la edad pediátrica. Sin embargo gran parte de la práctica diaria en el manejo de la los TEV viene de los datos extrapolados de los adultos, siendo en la infancia aún necesaria más investigación respecto a la dosis óptima, el rango terapéutico, la eficacia y la duración de estos fármacos. Otras terapias anticoagulantes (AC) como inhibidores directos de la trombina (IDT) y el inhibidor del FXa fondaparinux no tienen actualmente eficacia ni seguridad establecida en niños. Dada la falta en muchas ocasiones de recomendaciones basadas en la evidencia el manejo debe ser individualizado, valorando el riesgo-beneficio del tratamiento en cada paciente.

Identificar a los pacientes con mayor riesgo de trombosis es el primer paso para prevenir los TEV.

Una de las recomendaciones más importantes realizadas en las guías del American College of Chest Physicians (ACCP) y otros trabajos es la creación en cada hospital de un protocolo para la prevención y tratamiento de los TEV. Este protocolo trata de establecer el manejo adecuado ante la sospecha de un fenómeno tromboembólico, desde su diagnóstico, el tratamiento y posterior seguimiento.

2. INCIDENCIA

La incidencia real de TEV se cree subestimada, los trabajos más recientes indican que es aproximadamente 0,05-14 por 10.000 niños, o 18,8-58,0 eventos de TEV por cada 10.000 ingresos hospitalarios. La mayoría de trabajos sugieren una distribución bimodal con picos en el período neonatal y la adolescencia, en ambos períodos se produce en relación a la disminución del sistema fibrinolítico, el cual es un sistema dinámico y variable en el tiempo. No existen diferencias respecto a género.

En los casos de trombosis venosas cerebrales (TVC) y accidente cerebrovascular agudo (ACVA) de origen arterial en la infancia se calcula una incidencia aproximada de 0,67 y 1,6 por cada 100.000 niños respectivamente. Los ACVA arteriales son más frecuentes en los menores de 1 año (4,14 por 100.000/año), sin diferencias respecto al sexo.

Respecto a las trombosis arteriales no existen registros nacionales comparables. Los datos aportados por algún estudio reciente sugieren una incidencia de 8,5 por cada 10.000 admisiones hospitalarias. La localización más común fue la extremidad inferior (47%), seguido por el sistema nervioso central (34%) y corazón (19%). Casi la mitad de los pacientes eran lactantes (47%), y en casi la mitad de estos casos, la trombosis se asoció con un catéter arterial permanente.

3. FACTORES DE RIEGO

En contraste con los adultos los TEV idiopáticos en niños son poco frecuentes. Aproximadamente entre el 70% y 90% de los niños con TEV tienen al menos un factor de riesgo (FR) reconocido para el TEV. Estos FR son, en su mayor parte, los mismos que en adultos. Sin embargo, al contrario que en éstos en los que el embarazo y el uso de anticonceptivos orales son los FR, en los niños dichos factores tienen menor importancia. Durante la infancia las condiciones más frecuentemente asociadas son: CVC (33-60%), sepsis (7-46%), malignidad (4-25%), y cirugía reciente (5,8-15%).

1. **Catéter venoso central.** Los CVC representan uno de los factores de riesgo más importantes para TEV en los niños. Su uso se ha extendido en el manejo de los pacientes críticos, con un notable aumento en los casos de trombosis. La frecuencia de trombosis relacionadas con CVC es muy variable, en función del método de inserción y localización, edad del paciente, tiempo de permanencia... pero se estima entre 10 y 80%. En una revisión de la Cochrane se objetivó que el riesgo de trombosis es 11,53 (95% IC 2,80-47,52) veces mayor cuando se canaliza la vena femoral que cuando es la subclavia, lo que se ha corroborado en otros trabajos, por lo que parece recomendable elegir la vena subclavia como primera posibilidad. No se han demostrado diferencias entre el acceso por vena subclavia o yugular.

2. La **inflamación** (infecciosa o no) y la deshidratación desempeñan un papel importante en el desarrollo de TEV del sistema nervioso central en la infancia, la otitis media aguda es un importante FR para el desarrollo de trombosis de seno venoso central.
 3. Los **tumores** son otro factor de riesgo importante en el desarrollo de TEV. El aumento de trombosis se relaciona tanto por los cambios producidos en los factores de la coagulación y el sistema fibrinolítico por la propia enfermedad, como por los factores inflamatorios desencadenados por los tratamientos empleados, fundamentalmente la asparaginasa. La mayoría de estos pacientes también tienen catéteres venosos centrales, nutrición parenteral... que pueden desencadenar el inicio de la formación de trombos. Otros factores que se han relacionado en adultos con cáncer y desarrollo de TEV son la obesidad, la anemia, la leucocitosis y la trombocitosis.
 4. Las **cardiopatías congénitas** (CC) representan un FR para el TEV por varias razones, fundamentalmente por las englobadas en la llamada triada de Virchow: alteración en el flujo sanguíneo, alteración en la composición de la sangre y anomalías en la integridad de la pared vascular. Entre las alteraciones del flujo vascular se encuentran las producidas por la disminución del diámetro vascular como estenosis, fistulas... Cuando se trata de una CC cianógena se acompaña habitualmente de policitemia que conduce a un estado de hiperviscosidad. Por otro lado existe un estado de estasis venoso que favorece la formación de trombo. Además en los niños con CC se observa una alteración del sistema de coagulación. También cuando la CC es cianógena se produce la activación de los neutrófilos y daño vascular, con la subsecuente activación de la cascada de la coagulación. Otros factores de riesgo importante son las cirugías y los cateterismos. Las trombosis producidas pueden ser venosas, arteriales, intracardiacas, tromboembolismo pulmonar y en las situaciones en las que exista un shunt de derecha a izquierda existirá el riesgo de tromboembolismo cerebral.
 5. La **inmovilización prolongada**, superior a 72 horas, es otro de los factores de riesgo asociado a trombosis.
 6. Aunque es raro que la trombosis se encuentre en el cuadro inicial de un **síndrome nefrótico**, su aparición durante la evolución está descrita hasta en el 4-28% de los casos debido al desequilibrio entre los sistemas pro- y anticoagulante, derivado de la pérdida urinaria de anticoagulantes como la antitrombina III y la proteína S.
 7. Aproximadamente 11% de los niños **con anemia de células falciformes** sufrirá un accidente cerebrovascular en los primeros 20 años. Existe un mayor riesgo tanto de trombosis arteriales como venosas. El riesgo de tromboembolismo pulmonar es 4 veces superior que en personas con dicha enfermedad, por lo que es importante descartarlo ante un dolor torácico o hipoxemia en estos pacientes.
 8. El **síndrome antifosfolípido (SAF)** condiciona un estado de hipercoagulabilidad multisistémico poco frecuente en niños. El SAF secundario es más frecuente que el primario.
 9. Las **válvulas de derivación ventrículoatrial** representan un factor de riesgo independiente para la formación de trombosis. Los pacientes pueden debutar con hipertensión pulmonar, *cor pulmonale* o trombosis de vena cava superior.
 10. La **nutrición parenteral** constituyen un riesgo aumentado de TEV, la infusión de soluciones hiperosmolares puede dañar el endotelio vascular y desencadenar la formación del trombo. Además la administración de nutrición parenteral lleva implícita en la mayoría de las ocasiones la presencia de un CVC que multiplica el riesgo protrombótico.
 11. El uso de **anticonceptivos orales aumenta el riesgo de TEV en la infancia** hasta 5 veces (OR 5.0 IC 95% 4,2 a 5,8). A pesar de ello no se recomienda hacer ningún estudio antes de iniciar tratamiento.
 12. Los pacientes con 2 o más factores hereditarios de **trombofilia** tienen mayor riesgo de TEV que el resto de la población. Algunos estudios señalan que la prevalencia de defectos trombofílicos en niños con VTE es muy variable, entre 10-78%. Su frecuencia es igual entre las razas estudiadas salvo la mayor prevalencia de mutación de FV Leyden en la raza caucásica, lo que también está descrito en adultos.
- Para las trombosis venosas cerebrales se han descrito diferentes factores de riesgo: las infecciones bacterianas o virales, traumatismos craneoencefálicos, inmovilización (reposo en cama > 4 días), obesidad, CVC en venas yugular o subclavia, tumores sólidos, leucemia y linfoma, anemia, enfermedades autoinmunes, enfermedades renales, trastornos metabólicos, asfixia perinatal y malformaciones cardiacas.
- Los ACVA arteriales son secundarios en su mayoría, 83%. Son muchos los factores de riesgo relacionados con ACVA arteriales en la infancia, siendo los más importantes: enfermedad sistémica aguda, arteriopatía, enfermedad sistémica crónica, cardiopatía, enfermedad de cabeza y cuello, estado protrombótico, y otros factores de riesgo de aterosclerosis como los del adulto. En un estudio desarrollado en Europa se observó el mayor riesgo de sufrir un ACVA arterial en los menores de 1 año, y en los niños de raza negra y asiática frente a los de raza caucásica. Este aumento del riesgo se explica por la mayor prevalencia de anemia de células falciformes en la raza negra y de ferropenia en los niños asiáticos estudiados.

4. DIAGNÓSTICO

4.1. Imagen

Son diversas las técnicas diagnósticas empleadas, su indicación dependerá fundamentalmente de la localización de la sospecha de trombosis (**Tabla 1**).

4.2. Estudios de laboratorio

La trombosis puede ser una manifestación de una enfermedad sistémica, por lo que se recomiendan los análisis encaminados a descartar patología subyacente. Deben realizarse de manera individualizada según la anamnesis y exploración física de cada paciente. Además las pruebas de laboratorio ayudan a establecer la seguridad del tratamiento anticoagulante.

Dentro del estudio general se realiza un hemograma, estudio de coagulación y bioquímica con creatinina, urea, proteínas totales, enzimas hepáticas, con idea de descartar anemia, enfermedad metabólica, renal... Algunos trabajos han sugerido la deficiencia de hierro como un factor de riesgo independiente para la trombosis por lo que podría valorarse su estudio.

En los casos de ACVA arterial es recomendable estudiar el ácido láctico y pirúvico (MELAS), hemoglobinopatías, velocidad de sedimentación globular y Ac antinucleares (vasculitis), serologías de VIH y sífilis.

Aunque el dímero-D ha demostrado su utilidad como valor predictivo negativo en los pacientes adultos, su especificidad es baja. Su valor puede aumentar ante infecciones, cirugías, cáncer u otras patologías. El valor de corte habitual es 500 ng/ml, sin embargo hay trabajos que sugieren aumentar el valor hasta 1.000 ng/ml en pacientes con bajo riesgo de trombosis para aumentar la especificidad y evitar la realización de más pruebas innecesarias. La persistencia de un dímero-D elevado tras iniciar tratamiento AC se ha relacionado en niños con un mayor riesgo de recurrencias, al igual que el aumento del factor VIII. En la infancia solo un estudio ha corroborado estos datos por lo que la indicación de mantener anticoagulación en función de estos valores no está clara.

Tabla 1. Pruebas de imagen recomendadas según localización

Localización trombosis	Primera elección	Complementarias
Extremidades superiores	Ecografía	Venografía Angio-TAC Angio-RM
Extremidades inferiores	Ecografía	Angio-RM
Venas intraabdominales	Ecografía	Angio-RM
Tromboembolismo pulmonar	Gammagrafía V/P	Angio-TAC Angio-RM Angiografía
Seno venoso cerebral	Angio-RM	TAC Ecografía
ACVA arterial	Angio-RM	Angio-TAC

4.3. Estudio de trombofilia

No existe un consenso claro acerca de en que niños debe hacerse el estudio de trombofilia. En los niños con TEV con algún factor de riesgo claro no está indicado realizar el estudio. En general en los niños asintomáticos con antecedentes familiares de trombofilia se recomienda retrasar los estudios hasta la pubertad, período en el que aumenta la incidencia de TEV y se puede plantear el inicio de anticonceptivos orales.

Entre los análisis de laboratorio de factores trombofílicos asociados con riesgo de TV en los niños se recomienda estudiar: la mutación G1691A en el factor V Leiden, la mutación G20210A en el factor II, factor VIII, antitrombina, proteína C, proteína S, anticuerpos antifosfolípidos o anticoagulante lúpico, homocisteína y lipoproteína(a).

5. TRATAMIENTO

Los objetivos del tratamiento antitrombótico en los niños con TEV son en primer lugar reducir el riesgo de muerte debido a la extensión del trombo o embolización, en segundo lugar reducir la incidencia de recurrencia de trombosis, en tercer lugar reducir la incidencia de SPT limitando el daño vascular, y en cuarto lugar mantener la permeabilidad del vaso cuando es necesario un buen acceso vascular.

Actualmente existen pocos ensayos clínicos con anticoagulantes en la edad pediátrica, por lo que su empleo se realiza en base generalmente a documentos de consenso. La elección de los AC más apropiados debe basarse en la edad, la comorbilidad y otros factores de cada paciente. Las recomendaciones actuales son mantener la

anticoagulación al menos tres meses cuando el TEV es secundario, mientras que cuando es idiopático se recomiendan 6-12 meses de tratamiento. En el caso de trombosis idiopáticas recurrentes o niños con anticuerpos antifosfolípido se recomienda anticoagulación permanente con ACO.

Tanto en el primer episodio de TEV como en las trombosis recurrentes cuando ambos son secundarios a un FR claro como quimioterapia, síndrome nefrótico, CVC... la anticoagulación se mantendrá durante los 3 meses y se prolongará mientras se mantenga el FR.

5.1. Heparinas

5.1.1. Heparina No Fraccionada (HNF)

La HNF tiene las ventajas de tener una vida media corta y la capacidad de ser revertido su efecto completamente con protamina si es necesario. Sin embargo, las dificultades de uso de HNF incluyen la necesidad de acceso venoso, la supervisión frecuente y la monitorización del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA). Su principal indicación es la necesidad de la corrección rápida de la trombosis.

Los lactantes y preescolares manifiestan una relativa "resistencia" a la heparina, atribuible a los inferiores niveles de antitrombina III y también a su mayor volumen de distribución. Como consecuencia requieren una mayor dosis de carga y de mantenimiento que los niños más mayores. En neonatos se recomienda la monitorización del TTPA y el anti-FXa. Las guías actuales indican unos niveles correctos de anti-Xa entre 0,35 y 0,7 U/ml o un TTPA se correlacione con este rango de anti-FXa o un tiempo de titulación de protamina de 0,2 a 0,4 U/ml.

Los efectos adversos de la HNF incluyen hemorragia, trombopenia y osteopenia. La trombopenia inducida por heparina (TIH) es una complicación grave pero poco frecuente, hasta el 2,3% pacientes tratados con HNF en unidades de cuidados intensivos pediátricos.

5.1.2. Heparinas de Bajo Peso Molecular (HBPM)

Aunque el tratamiento de inicio ante una trombosis se puede hacer igualmente con HBPM o HNF, ya que se ha demostrado su igual eficacia, se recomienda el empleo de las primeras dado el menor riesgo de hemorragia y menor necesidad de controles. Las HBPM más empleadas son la enoxaparina, bemiparina, dalteparina, nadroparina y tinzaparina.

El uso de HBPM ha demostrado ser tan eficaz como la HNF y los anticoagulantes orales (ACO). En estudios recientes parecen demostrar menor riesgo de hemorragia que la HNF, menor trombocitopenia y a largo plazo parece producir también menos osteoporosis. El riesgo de hemorragia con HBPM se estima entre 0-10,8%.

La monitorización de la anticoagulación lograda con las HBPM se debe realizar con la actividad anti-FXa con un objetivo de 0,5 a 1,0 unidades/ml en una muestra tomada 4 a 6 h después de la inyección subcutánea o 0.5 a

0,8 unidades / ml en una muestra tomada de 2 a 6 h después de la inyección subcutánea.

Dosis: por lo general a menor edad es necesaria mayor dosis de HBPM. En los neonatos se recomienda iniciar con 1,5mg/kg/12 horas, aunque estudios más recientes recomiendan 1,7mg/kg/12 horas en los recién nacidos a término y 2mg/kg/12 horas en los pretérminos sin factores de riesgo de hemorragia. En los pacientes mayores la dosis recomendada es de 1mg/kg/12horas o 2mg/kg/24horas.

5.1.3. Antídoto

El sulfato de protamina neutraliza el efecto anticoagulante de la heparina con la formación del complejo protamina-heparina. Cuando se administra solo presenta efecto anticoagulante. Eficacia y seguridad no establecida en niños, se usa la misma dosis que en adultos. Inicio acción iv en 1 min, efecto máximo iv en menos de 5 min y duración efecto iv 2 h. Preparación 1 ampolla (5ml/50mg) + 95 ml SSF o SG5% (1 mL = 0,5 mg). 1 mg neutraliza aproximadamente 100 UI (1 mg) de heparina (1mg=2ml=100 UI heparina). Inyección IV lenta o diluida (velocidad 10 mg en 2-3 min, dosis máxima 50mg en 10 min). La dosis depende de la dosis de heparina y el tiempo transcurrido: tiempo 0 (1-1,5mg/100UI), 30-60 min (0,5-0,75mg/100UI) y > 2h (0,25-0,37mg/100UI). Con las HBPM nunca se neutraliza toda la actividad anti-Xa (60-75%). Si la administración es s.c. dar parte de la protamina i.v. en bolo y parte en perfusión 8-16 horas.

5.2. Anticoagulación oral

Al igual que las heparinas los antagonistas de la vitamina K han demostrado tener una cierta resistencia en los lactantes y preescolares, lo que unido a su difícil control en enfermos con múltiples patologías o tratamientos concomitantes, hace que sea un tratamiento más práctico para los niños mayores. Su indicación es la terapia de mantenimiento una vez lograda una anticoagulación precoz con las heparinas (generalmente en los niños mayores de 1 año), deben iniciarse precozmente y suspender las heparinas sobre el sexto día o cuando se alcance un INR de 2.

Las recomendaciones de control de los ACO se basan fundamentalmente en los trabajos de adultos. El INR recomendado es de 2,5 (rango, 2-3). La monitorización del INR es más cómoda que la de las HBPM y el anti-FXa, ya que la primera se puede realizar con sistema de monitorización sangre capilar de manera ambulante.

El riesgo de hemorragia en los niños con warfarina es 0,5%. La terapia con warfarina a largo plazo en los niños puede ser asociado con el desarrollo de osteoporosis.

El antídoto empleado en el caso intoxicación por anticoagulantes orales es la vitamina K.

5.3. Inhibidores directos de la trombina (IDT)

Lepirudina, bivalirudina y argatroban son tres IDT que se han empleado en niños. Los IDT presentan como ventajas respecto las heparinas que se unen directamente

a la trombina formando complejos inactivos, por lo que no dependen de los niveles plasmáticos de antitrombina. Además se unen tanto a la trombina circulante como a la adherida, por lo que su farmacocinética es más predecible. Las principales desventajas son que no existe antídoto y que su uso es hospitalario porque debe administrarse en perfusión continua (dabigatran es un IDT oral que se está actualmente investigando en niños).

La indicación principal de los IDT es su uso en pacientes con TIH. En niños sólo existen dosis recomendadas de argatroban, la dosis de inicio recomendada es 1 mcg/kg/min (0.2 o 0.75 mcg/kg/min en pacientes disfunción hepática grave o enfermos críticos respectivamente).

5.4. Otros anticoagulantes

Fondaparinux es un inhibidor del FXa dependiente de antitrombina. Sólo existe un estudio prospectivo en niños que muestra una seguridad excelente, con adecuado alcance de niveles terapéuticos con la dosis inicial, pero no indica su eficacia. Es inyectable y requiere una única dosis diaria. La principal desventaja es que su efecto no es reversible con protramina.

Rivaroxaban es un inhibidor directo del FXa de administración oral, aprobado para su uso en adultos y que se está investigando en la actualidad en niños.

Otros fármacos con los que se está investigando en la actualidad son: apixaban, semuloparina sódica, edoxaban y vorapaxar.

5.5. Ácido acetil salicílico (AAS)

Su uso como tratamiento en niños con trombosis es muy limitado, pudiendo tener una indicación en el tratamiento del ACVA arterial. Su dosis más empleada es 5 mg/kg/día.

5.6. Terapia trombolítica

Los agentes trombolíticos resuelven con mayor rapidez la trombosis pero se asocian a mayor riesgo de hemorragia, hasta 50%. El uso del activador de plasminógeno tisular recombinante (rTPA) y de uroquinasa en niños han demostrado su eficacia, existiendo mayor controversia en la dosis y duración requeridas.

El uso de la terapia trombolítica es generalmente reservado para los niños con trombosis con riesgo vital como TEP masivo, trombosis que comprometa la viabilidad de alguna extremidad (trombosis arterial femoral...), trombosis con riesgo de pérdida de un órgano (trombosis renal...), trombosis de vena cava superior o inferior, y trombosis intracardíacas. Es importante evaluar el beneficio de una rápida resolución del trombo frente al riesgo de hemorragia por el tratamiento. Estudios recientes sugieren menor riesgo de STP en pacientes con trombosis de EEII cuando se emplea la trombolisis.

La uroquinasa ha sido uno de los agentes trombolíticos más empleados. Su vida media es de 9 a 16 minutos, y las recomendaciones indican iniciar el tratamiento con un bolo de 4.400 UI/Kg, seguido de una perfusión durante 6-12 horas a 4.400 UI/Kg/h.

Sin embargo, en la actualidad ha sido sustituido por el activador tisular del plasminógeno recombinante (rTPA; Alteplase®). La vida media del rTPA es de 4-5 minutos. La pauta más común es 0,1-0,6mg/kg/h, con reevaluación a las 6 horas. Existe una pauta alternativa con dosis inferiores 0,015-0,06 mg/kg/h administrada durante 12-96 horas (máxima dosis 2mg/h), demostrándose menor riesgo de sangrado. El rTPA puede administrarse sistémicamente o localmente a través de un CVC, lo que permitiría disminuir las dosis.

El Reteplase es similar al rTPA pero con mejor penetración en el trombo. La dosis de inicio es 0,1 UI y se puede aumentar en 0,1 UI hasta un máximo de dosis de 0,4 UI. Tiene la misma eficacia que el rTPA pero requiere menos tiempo de permanencia. Se necesitan más ensayos en niños.

Los lactantes tienen menores niveles de plasminógeno, lo cual afecta a la eficacia del rTPA, por lo que ocasionalmente se podrían beneficiar de la administración previa de plasma fresco congelado.

El seguimiento recomendado es incierto aunque algunos estudios sugieren que los niveles de fibrinógeno deben mantenerse >100 mg/dL y los de plaquetas > 100.000/ μ L.

5.7. Cirugía

La trombectomía y reconstrucción vascular no suele estar recomendada en la infancia y se prefieren antes otras medidas terapéuticas. La principal indicación es ante el riesgo vital para el paciente por una trombosis arterial o trombosis venosa masiva.

5.8. Filtros en vena cava inferior

Existen pocos trabajos en niños sobre el uso de filtros en vena cava inferior. Existen complicaciones técnicas en los niños menores de 10 kg, además si bien disminuyen el número de TEP se ha visto que existe la aparición de trombos en la cara proximal del filtro, por lo que su uso es limitado. La recomendación actual es la implantación de filtros transitorios en niños mayores de 10kg con trombosis de EEII en los que la anticoagulación esté contraindicada.

5.9. Casos especiales

5.9.1. Trombosis asociadas a CVC

En el caso de CVC obstruido (por depósito de fibrina o sangre) está indicado el tratamiento con rTPA o uroquinasa para restaurar la permeabilidad. Si después de, al menos, 30 minutos de la instilación local de trombolítico permanece obstruido se sugiere una segunda dosis. Si el CVC permanece bloqueado después de dos dosis de tratamiento trombolítico local, se debe realizar estudio radiológico para descartar trombosis relacionada CVC.

Los dos fármacos más empleados son la uroquinasa y el rTPA:

1. Uroquinasa: dosis única de 5000 UI/ml en un volumen para llenar el catéter (2 ml/lumen en CVC o 3 ml

en Port-A-Cath). Después de 2-4 h se debe intentar refluir de la vía, y si no se consigue se puede realizar un segundo intento con la misma dosis de uroquinasa.

2. rTPA: infundir 0,5 mg/ml 1 ml y mantener de 20 a 240 minutos. Si no se logra la repermeabilización del CVC se puede aumentar la concentración a 1mg/ml e infundir 1 o 2 ml. La pauta con rTPA se ha demostrado más eficaz por lo que es la más recomendada, con ella se logran repermeabilizar el 75-90% de los CVC en el primer intento y más del 95% tras el segundo.

En el caso de TEV asociado a CVC, salvo que éste sea imprescindible se recomienda su retirada tras 2-4 días de tratamiento anticoagulante. Se debe iniciar el tratamiento con HNF o HBPM. Se sugiere una duración total de la anticoagulación de entre 6 semanas y 3 meses. Si el CVC permanece al término de la anticoagulación, ésta debe mantenerse a dosis profiláctica.

Para los recién nacidos y los niños con un catéter arterial periférico (CAP) relacionado con trombosis está indicada su retirada inmediata. En caso de ser sintomática se debe iniciar HNF con o sin trombolisis o trombectomía quirúrgica.

5.9.2. Trombosis cerebrales

En los niños con TVC no asociadas a hemorragia intracranial deben ser tratados con heparina. Si la hemorragia es pequeña, no produce efecto masa ni es intraventricular, no existe contraindicación para el tratamiento. En los niños que a los 3 meses de terapia todavía presentan datos de trombosis o tienen sintomatología se sugiere anticoagular durante otros 3 meses.

5.9.3. ACVA arterial

Aunque en los adultos existen pautas de tratamiento precoz con agentes fibrinolíticos (fundamentalmente rTPA) ante un ACVA que han demostrado claro beneficio fundamentalmente en las secuelas, con gran mejoría a nivel del autocuidado, realización de las funciones básicas y ausencia de dolor, en los niños su uso no está aprobado para esta indicación. Para los niños con accidente cerebrovascular agudo (ACVA) de origen arterial, con o sin trombofilia, se recomienda la HNF o HBPM o AAS como terapia inicial hasta descartar causas cardioembólicas o disección arterial. Una vez descartadas se debe mantener profilaxis con AAS durante 2 años, si existe recurrencias de ACVA durante este tiempo es necesario cambiar la pauta a HBPM o ACO o clopidogrel. En el caso de ser secundario a causa cardioembólica se sugiere el tratamiento anticoagulante con HBPM o ACO durante 3 meses. En caso de derivaciones de derecha a izquierda demostradas (por ejemplo, foramen oval permeable) se recomienda su cierre.

6. PROFILAXIS

Las medidas generales de prevención deben incluir el mantenimiento de una hidratación adecuada, especialmente pericirugía, la movilización precoz después de

la cirugía y la eliminación de CVC tan pronto como sea posible. En las adolescentes sometidas a cirugía, se debe considerar a la interrupción de la píldora anticonceptiva combinada 4 semanas antes de la fecha prevista de intervención, especialmente si hay historia familiar de trombosis o un factor de riesgo de trombofilia conocido.

6.1. Medidas físicas

Las medias de compresión graduada (MCG) y los dispositivos de compresión neumática intermitente aumentan el flujo venoso y reducen el estasis dentro de las venas de las piernas, aunque sólo es aplicable por lo general a los mayores de 40 kg. Su utilización se recomienda en los niños mayores con alto riesgo de TEV, cuando hay un alto riesgo de sangrado o para complementar profilaxis a base de anticoagulantes.

6.2. Medidas farmacológicas

En los pacientes con múltiples factores de riesgo como infección, malignidad, inmovilización, cirugía, traumatismos o cardiopatías congénitas, se debe considerar de manera individualizada el riesgo de TEV y la necesidad de iniciar anticoagulación. Los tratamientos más empleados como profilaxis son las HBPM y los ACO.

La dosis de enoxaparina para profilaxis es de 0,75mg/kg/12 horas en los menores de 2 meses y 0,5 mg/kg/12 horas en los mayores de dicha edad.

El ácido acetil salicílico tiene pocas indicaciones en la infancia, se emplea fundamentalmente como profilaxis antitrombótica en patología cardíaca así como en el síndrome de Kawasaki. La dosis antiagregante recomendada es 1-5 mg/kg/día.

6.3. Prevención trombosis relacionada con CVC

La canalización de la vena yugular interna es la que menos complicaciones trombóticas tiene (8%), seguida de la braquial (12%), subclavia (27%) y femoral (32%), por lo que siempre que sea posible sea posible se elegirá como primera opción.

Para los recién nacidos con CVC existe recomendación de mantener HNF continua a 0,5 unidades/kg/h como profilaxis o trombolisis local intermitente. Para los recién nacidos y los niños con catéteres arteriales periféricos se recomienda HNF en infusión continua 0,5 U/ml a 1 ml/h en comparación con solución salina normal.

Hay trabajos que sugieren el uso de anticoagulación en los pacientes en unidades de cuidados intensivos con CVC, observándose en los pacientes tratados menor incidencia de trombosis e infecciones que en los no tratados. Actualmente no existe suficiente evidencia para generalizar su uso por lo que no se recomienda en la actualidad. Su uso debe ser valorado en el caso de existir más factores de riesgo como infección, malignidad, inmovilización, cirugía, traumatismos o cardiopatías congénitas.

Los CVC con heparina se han estudiado en la infancia demostrando resultados contradictorios, por lo que su indicación no se puede generalizar.

Aunque son pocos los ensayos clínicos que han estudiado la profilaxis de trombosis relacionada con CVC sin uso continuado en la infancia, mediante su sellado, las recomendaciones actuales indican heparinizar cada 7-21 días. La concentración de solución de heparina no ha sido bien establecida pero literatura muestra una amplia gama de posibles concentraciones (10 U / ml hasta 5000 U / ml), siendo lo más recomendado el uso de 20U/ml, con un volumen de 2 ml o 3-5 ml en caso de dispositivos tunelizados o Port-a-cath.

En el caso de antecedentes de trombosis relacionados con el CVC el agente fibrinolítico utilizado como solución de sellado debe ser el mismo que el utilizado para la resolución de la trombosis intraluminal: uroquinasa 5000 U/ml o rTPA 1 mg/ml. El volumen administrado será el 110% del catéter. Existen controversias respecto a la periodicidad en la renovación de la solución de bloqueo fibrinolítica, existen pautas cada 72 horas y hasta 2 semanas.

Ya sea el sellado con heparina o agentes fibrinolíticos, antes de que el CVC sea utilizado de nuevo la solución de bloqueo tendrá a ser aspirada y se desechada.

6.4. Prevención trombosis asociada a nutrición parenteral

La incidencia de TEV en pacientes con CVC que reciben nutrición parenteral (NP) varía entre el 1 y 35%. Son muchos los estudios realizados sobre la necesidad de anticoagular en los pacientes con NP, siendo los resultados contradictorios. En la actualidad las recomendaciones de la ACCP sugieren profilaxis con ACO durante la NP prolongada o la administración de heparina 1UI/ml.

6.5. Prevención en patología cardiopulmonar

Los pacientes con cardiopatías tienen un riesgo aumentado de trombosis por los factores descritos previamente. Las enfermedades cardiacas con mayor riesgo de trombosis son aquellas con comportamiento hemodinámico tipo ventrículo único, la técnica de Fontan, las arritmias, la enfermedad de Kawasaki con aneurismas coronarios, y la miocardiopatía/miocarditis. Las indicaciones de anticoagulación en niños con patología cardiaca son las resumidas en la **Tabla 2**.

Tabla 2. Prevención de trombosis en patología cardiopulmonar

Blalock-Taussig	AAS 1-10mg/kg/día
Doble derivación cavopulmonar	HNF postcirugía
Fontan	AAS o HNF seguida de ACO
Stent endovascular	HNF pericirugía
Cardiomiopatía	ACO hasta inclusión en programa de trasplante
Hipertensión pulmonar primaria	ACO
Prótesis valvulares	ACO según indicaciones en adultos
Dispositivos de asistencia ventricular	HNF
Kawasaki	AAS como antiagregante tras fase inicial y durante 6-8 semanas

6.6. Hemodiálisis

Las recomendaciones actuales sugieren el uso de HNF o HBPM durante hemodiálisis, así como la profilaxis con ACO o HBPM en caso de CVC o fístula arteriovenosa.

7. COMPLICACIONES

El registro canadiense refiere una mortalidad directamente atribuible a TEV del 2,2%. Kenet G. describe en su trabajo una mortalidad del 3,03% de los pacientes con trombosis venosa cerebral, sucediendo en estos casos por hemorragia posterior, herniación cerebral por edema y/o infecciones sobreañadidas. En el caso de trombosis arteriales la mortalidad global referida fue del 6,8%, con casi la mitad de los supervivientes con morbilidad significativa a largo plazo.

Además de la importancia sobre la mortalidad, las secuelas a largo plazo de los episodios de TEV en niños son importantes. En el 50% de los casos persiste el trombo a pesar de una correcta anticoagulación (excluyendo los casos relacionados con CVC), del 26-70% de los niños sufrirá el desarrollo del síndrome posttrombótico y del 4-21,3% la recurrencia de TEV.

7.1. Recurrencia

La recurrencia de episodios de TEV varía del 4-21,3%, dependiendo del tiempo de seguimiento de los estudios y sin que disminuya el riesgo con la mayor duración del tratamiento anticoagulante. El riesgo de recurrencia es mayor en los casos de trombosis idiopática, en los casos de alteraciones en los factores de la coagulación y ante el aumento del Dímero-D y Factor-VIII al diagnóstico y tras el tratamiento. Tanto Kenet G. como Goldenberg NA.

también observaron un aumento de episodios de recurrencias de TEV durante la adolescencia, posiblemente por cambios hormonales y disregulación del sistema fibrinolítico.

En el estudio realizado por Kenet G. se observó que en las trombosis cerebrales existía mayor riesgo de recurrencia cuando el primer episodio había sucedido por encima de los dos años de vida, cuando no se había administrado ningún tratamiento anticoagulante, cuando persistía la oclusión venosa en los controles de neuroimagen y ante la presencia de la mutación G20210A en el factor II. En el 70% de los casos ocurrieron en los primeros 6 meses tras el primer episodio.

La indicación de profilaxis secundaria debe ser analizada de forma individualizada en función los factores de riesgo de cada paciente. Sin embargo, ante la presencia de trombosis recurrente el tratamiento anticoagulante debe mantenerse indefinidamente.

7.2. Síndrome postrombótico

Es una de las complicaciones crónicas de los TEV, con una incidencia variable entre 26-70%, y una aparición que puede ser tardía tras décadas del primer episodio. Se caracteriza por el dolor crónico, hinchazón y decoloración de las extremidades.

El tratamiento consiste en el uso de medias de compresión, la elevación del miembro, evitar la bipedestación prolongada y la necesidad de analgesia.

BIBLIOGRAFÍA

- Chan AK, Monagle P. Updates in thrombosis in pediatrics: where are we after 20 years? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012:439-43.
- Chalmers E, Ganesan V, Liesner R, *et al*. Guideline on the investigation, management and prevention of venous thrombosis in children. *Br J Haematol*. 2011;154(2):196-207.
- de Lorenzo-Pinto A, Sánchez-Galindo AC, Manrique-Rodríguez S, Fernández-Llamazares CM, *et al*. Prevention and treatment of intraluminal catheter thrombosis in children hospitalised in a paediatric intensive care unit. *J Paediatr Child Health*. 2014;50(1):40-6.
- Goldenberg NA, Knapp-Clevenger R, Manco-Johnson MJ. Elevated plasma factor VIII and D-dimer levels as predictors of poor outcomes of thrombosis in children. *N Engl J Med*. 2004;351(11):1081-8.
- Kenet G, Kirkham F, Niedestadt T, *et al*. Risk factors for recurrent venous thromboembolism in the European collaborative paediatric database on cerebral venous thrombosis: a multicentre cohort study. *Lancet Neurol*. 2007;6(7):595-603.
- Mallick AA, Ganesan V, Kirkham FJ, Fallon P, Hedderly T, *et al*. Childhood arterial ischaemic stroke incidence, presenting features, and risk factors: a prospective population-based study. *Lancet Neurol*. 2014;13(1):35-43.
- Monagle P, Chan AK, Goldenberg NA, Ichord RN, Journeycake JM, Nowak-Göttl U, *et al*. Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e737S-801S.
- Raffini L, Huang YS, Witmer C, Feudtner C. Dramatic increase in venous thromboembolism in children's hospitals in the United States from 2001 to 2007. *Pediatrics*. 2009;124(4):1001-8.
- Saver JL, Fonarow GC, Smith EE, Reeves MJ, MV G-S, *et al*. Time to treatment with intravenous tissue plasminogen activator and outcome from acute ischemic stroke. *JAMA*. 2013;309(23):2480-8.
- Tolbert J, Carpenter SL. Common acquired causes of thrombosis in children. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2013;43(7):169-77.

ENCUENTROS CON EL EXPERTO

VIERNES 12 DE JUNIO - 15:00-15:45 H - SALA A3 1

ALERGIA A ALIMENTOS NO IgE MEDIADA

Iñaki Irastorza Terradillos. *Hospital Universitario de Cruces. Universidad del País Vasco – E.H.U. Bilbao*

INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas han disminuido considerablemente las reacciones adversas a alimentos asociadas a toxoinfecciones e intoxicaciones alimentarias gracias a los controles higiénicos introducidos en la producción, manipulación y conservación de los alimentos. Sin embargo, en este mismo periodo, ha aumentado la prevalencia de reacciones adversas idiosincráticas individuales atribuidas a los alimentos, sean estas de base alérgica o no.

La prevalencia de fenómenos de hipersensibilidad alimentaria ha seguido un curso claramente ascendente en los últimos 20 años. Han aumentado tanto las alergias clásicas, IgE mediadas, como las que se atribuyen a reacciones inflamatorias no-IgE mediadas.

Dentro de estas reacciones no-IgE mediadas se ha mantenido la incidencia de las formas clásicas de enterocolitis, enteropatía y la colitis alérgicas no-IgE mediadas, aunque su prevalencia ha disminuido gracias al mayor conocimiento de la profesión médica y a la disponibilidad de fórmulas hidrolizadas y elementales.

Sin embargo, han emergido nuevas entidades de base alérgica como la esofagitis eosinofílica, que era prácticamente desconocida hace 20 años, y que ahora es un diagnóstico frecuente en la consulta de gastroenterología pediátrica.

A otras alteraciones digestivas como el reflujo gastroesofágico, el estreñimiento, el dolor abdominal recurrente o el colon irritable también se ha atribuido en ciertos casos una etiología alérgica.

Una de las dificultades que entraña el diagnóstico de las alergias no-IgE mediadas es la ausencia de exploraciones complementarias específicas que permitan confirmar la sospecha diagnóstica. Los parches cutáneos y la determinación de IgG específicas no están validados, y las alteraciones histológicas no son patognomónicas e implican la realización de exploraciones invasivas. El diagnóstico se suele establecer por la existencia de signos y síntomas compatibles y el cumplimiento de los criterios de Goldman: desaparición de la semiología al retirar el presunto alérgeno y reaparición de la misma al reintroducirlo, repitiendo este procedimiento, en teoría, 5 veces.

DEFINICIÓN

Las reacciones adversas individuales a la ingesta de alimentos se pueden dividir en alergias alimentarias, que están mediadas inmunológicamente, y el resto de reacciones en las que el mecanismo no está basado en la activación del sistema inmunológico.

Excepción hecha de la intolerancia a la lactosa, es frecuente que tanto los padres como los profesionales médicos asuman que toda reacción adversa individual a un alimento tenga un origen alérgico. Sin embargo las reacciones adversas a alimentos sin etiología alérgica demostrada son mucho más frecuentes que las reacciones alérgicas alimentarias.

Existen varios fenotipos de alergia alimentaria, cada uno de ellos con sus peculiaridades clínicas y fisiopatológicas. Lo fenómenos de alergia alimentaria tradicionalmente se han dividido en IgE mediados y no-IgE mediados, aunque algunos fenotipos presentan características de mixtas como la dermatitis atópica o los trastornos eosinofílicos digestivos.

En otros casos, la intolerancia a alimentos no tiene una base inmunológica bien definida, como es el caso del reflujo gastroesofágico o el estreñimiento asociado a la ingesta de proteínas de leche de vaca. En estas entidades se constatan cambios en la motilidad de digestiva dependiendo de la ingesta o exclusión de proteínas de leche de vaca, pero en la literatura médica no hay acuerdo sobre si existen cambios inflamatorios mucosos o en el perfil de las citoquinas inflamatorias.

Finalmente existen intolerancias alimentarias cuya etiología es claramente no alérgica. Algunas de estas entidades se conocen desde antiguo como la intolerancia/malabsorción de lactosa o sacarosa. En los últimos años se ha descrito una forma de intolerancia a alimentos que frecuentemente era ignorada por el pediatra por su escasa repercusión orgánica o que era erróneamente catalogada como “enteropatía o colitis minor” no-IgE mediada. Recientemente se ha descubierto que muchos de estos cuadros de “enteropatía o colitis minor no-IgE mediada” corresponden en realidad a la existencia de variaciones individuales en la digestibilidad de azúcares de pequeño tamaño. Estas variaciones pueden condicionar la aparición de dolor abdominal y diarrea con la ingesta de muy variados alimentos en ciertos individuos y familias. Este

grupo de alimentos y dietas se conocen genéricamente como FODMAP (Fermentable Oligo, Di, and Mono-saccharides and Polyols).

Las alergias no-IgE mediadas tienen una forma de presentación más lenta que las IgE mediadas existiendo habitualmente un decalaje de horas o días entre la exposición al alérgeno y la aparición de los síntomas. El órgano diana suele ser en general el aparato digestivo pero no es infrecuente que aparezcan síntomas cutáneos, conductuales e incluso afectación sistémica.

La intensidad de la semiología dependerá del fenotipo de la reacción alérgica pero también de la intensidad de exposición al alérgeno, si se consume en pequeñas o grandes cantidades o si se consume a diario o de forma ocasional.

ALERGIAS ALIMENTARIAS NO-IgE MEDIADAS CLÁSICAS

Son conocidas desde hace décadas. Su diagnóstico es principalmente clínico porque, a excepción de la enfermedad celíaca, no tiene hallazgos analíticos ni histopatológicos específicos. Tradicionalmente se han diagnosticado basándose en los criterios de Goldman, la sintomatología y la exclusión de otras patologías como las alergias alimentarias IgE mediadas, los procesos infecciosos o las malabsorciones específicas.

- **Enterocolitis alérgica:** Es el cuadro más grave de entre las alergias alimentarias no IgE mediadas. El cuadro afecta a estómago, intestino delgado y colon. Puede llegar a parecerse bastante al provocado por una bacteria enteropatógena con vómitos profusos, dolor cólico abdominal, diarrea con productos patológicos e incluso deshidratación y shock. En ocasiones la intensidad del cuadro puede remedar a un shock anafiláctico IgE mediado. En casos menos graves puede haber vómitos y diarrea mantenidos que provoquen malnutrición.

Suelen presentar parámetros analíticos sugestivos de reacción inflamatoria aguda: leucocitosis con desviación izquierda, hipoalbuminemia, anemia microcítica, ferropenia, acidosis metabólica, elevación de reactantes de fase aguda, etc.

Los cuadros agudos graves suelen presentarse entre 30 minutos y unas pocas horas después de la ingesta del alérgeno responsable y suele remitir en pocas horas.

En los cuadros menos agudos, y habitualmente menos graves, la sintomatología puede establecerse gradualmente a lo largo de varios días y tras retirar el alérgeno el aparato digestivo suele requerir varios días o semanas hasta que se recupera el daño mucoso y cede la sintomatología. No es infrecuente que puedan quedar secuelas motoras intestinales que requieran varios meses hasta su completa resolución.

El alérgeno más frecuentemente implicado es la leche.

- **Enteropatía alérgica:** No existe un límite preciso entre la enterocolitis y la enteropatía alérgica. Se trata de la misma entidad pero en la que la respuesta inflamatoria es menos intensa, más crónica y limitada principalmente al aparato digestivo proximal. La forma de presentación habitual es en forma de vómitos ocasionales, heces malformadas pero sin productos patológicos, dolor abdominal recurrente y cierto grado de malnutrición con bajo peso o fallo de medro.
- **Proctocolitis alérgica:** Se caracteriza por la presencia de sangre mezclada con heces de características normales en un lactante sano. La etiología más frecuente es la alergia a proteínas de la leche de vaca que puede ser ingeridas directamente por un lactante alimentado con lactancia artificial, o indirectamente a través de la lactancia materna. La sangre en las heces desaparece a los pocos días de eliminar el alérgeno alimentario, habitualmente la leche. La alergia alimentaria suele desaparecer antes del año en la mayoría de los casos. La mayoría de las proctocolitis alérgicas, sobre todo las de curso más benigno, se caracterizan histopatológicamente por la presencia de una colitis parcheada con infiltrado predominantemente eosinofílico en la lámina propia. Las proctocolitis con infiltrado predominantemente neutrofilico y linfo-plasmocitario suelen tener un curso y afectación más intensa compartiendo algunas características con la enterocolitis alérgica.
- **Síndrome de Heiner:** Se caracteriza por la aparición de neumonías recurrentes con hemosisiderosis pulmonar, anemia ferropénica y fallo de medro. Es extremadamente rara y secundaria a una alergia alimentaria no IgE medicada, habitualmente por proteínas de leche de vaca.
- **Enfermedad celíaca:** Fisiopatológicamente es una forma de alergia al gluten no-IgE mediada pero es suficientemente bien conocida y no será objeto de desarrollo en esta ponencia.

ALERGIAS ALIMENTARIAS DE ETIOLOGÍA MIXTA IgE/NO-IgE MEDIADA

La dermatitis atópica y los trastornos eosinofílicos digestivos comparten una etiopatogenia IgE y no IgE mediada.

Dermatitis atópica: Hasta en un tercio de los pacientes con dermatitis atópica se identifica un desencadenante o un exacerbante alimentario. El decalaje entre la ingesta del alérgeno alimentario y el brote de dermatitis oscila entre minutos y días. En los casos de dermatitis atópica no-IgE mediada, la exposición al alimento suele tener un efecto acumulativo y el eczema se va haciendo más evidente según transcurren los días y la remisión del brote es también más lenta tras retirar el alérgeno.

- **Trastornos eosinofílicos digestivos:** Los trastornos eosinofílicos digestivos se caracterizan por la aparición de síntomas digestivos postprandiales específicos de la infiltración mucosa (pirosis o diarrea) y transmural con afectación de la motilidad del segmento afecto.
 - **Proctocolitis eosinofílica:** ha sido tratada con anterioridad en el apartado de *Alergias no-IgE mediadas clásicas*.
 - **Gastroenteritis eosinofílica:** Es una enfermedad poco frecuente. La edad de presentación suele ser en el niño preescolar o escolar. La presentación durante la lactancia, a diferencia de la proctocolitis eosinofílica, frecuentemente se asocia a trastornos de la respuesta inmunitaria. La afectación mucosa provoca diarrea y malabsorción, y la afectación transmural puede provocar vómitos, suboclusiones e invaginaciones intestinales. En muchos casos no se puede identificar un alimento responsable y los pacientes sólo responden a dietas elementales y/o a la utilización de fármacos inmunosupresores.
 - **Esofagitis eosinofílica:** Su incidencia y prevalencia ha aumentado exponencialmente en los últimos años. Se suele presentar en niños en edad escolar. Suelen presentar una clínica de disfagia, pirosis y epigastralgia; la aparición de episodios de impactación esofágica durante la ingesta es muy típica y específica de esta enfermedad. En algunos de estos niños se identifican antecedentes de alergia IgE mediada a alimentos y es frecuente que respondan a la eliminación de dichos alimentos, el más frecuente de ellos la leche de vaca. En otros casos no se consigue identificar el alimento o alimentos responsables y se tratan con dieta elemental o con fármacos inmunosupresores, fundamentalmente con glucocorticoides y antagonistas de los receptores de los leucotrienos como el montelukast.

Sin embargo, en todo paciente con sospecha clínica e histológica de esofagitis eosinofílica se recomienda tratarlo inicialmente con inhibidores de la bomba de protones puesto que el reflujo gastroesofágico puede provocar los mismos síntomas y hallazgos histológicos.

OTROS CUADROS DIGESTIVOS DE POSIBLE ETIOLOGÍA NO-IgE MEDIADA

Hasta en un tercio de los lactantes con síntomas de *reflujo gastroesofágico* se ha observado que mejoran al retirar las proteínas de leche de vaca de su dieta eliminando los lácteos de la dieta de la madre o sustituyendo las fórmulas adaptadas por fórmulas hidrolizadas o elementales.

En el caso del *estreñimiento crónico*, se ha publicado que en torno a un tercio de los niños estreñidos, desaparece el estreñimiento al retirar las proteínas de la leche de vaca de su dieta. En el caso de los lactantes alimentados

a pecho, retirando los lácteos de la dieta de la madre o sustituyendo las fórmulas adaptadas por fórmulas hidrolizadas o elementales. En niños no lactantes se pueden utilizar bebidas vegetales enriquecidas con calcio.

CUADROS DIGESTIVOS ERRÓNEAMENTE ASOCIADOS A ALERGIA NO-IgE

En los últimos años ha sido frecuente que tanto las familias como los médicos hayan diagnosticado de alergia no-IgE mediada a pacientes con semiología digestiva, en forma principalmente de dolor abdominal recurrente y diarrea crónica, en los que la exclusión de algunos alimentos mejoraba parcial o completamente su sintomatología.

Sin embargo, muchos de estos pacientes, en los que no existen datos de malnutrición, alteraciones analíticas ni histológicas, ni fallo de medro, no sufren alergias no-IgE mediadas.

El término FODMAP es un acrónimo que hace referencia a "Fermentables Oligo-, Di-, Mono-sacáridos y Polioles".

Estos carbohidratos están muy presentes en la dieta occidental y cuando no son absorbidos son osmóticamente activos y se fermentan en el tubo digestivo provocando distensión de la luz intestinal con dolor, sensación de plenitud, estímulo vagal, diarrea, etc.

La restricción dietética de los alimentos ricos en estos carbohidratos mejora los síntomas pudiendo llevar a la errónea opinión de que se trata de alergias no-IgE mediadas a ciertos alimentos.

Es bien conocida la intolerancia a la lactosa, pero muchos casos de intolerancia no celíaca al gluten y a otros vegetales se debe a estos FODMAPs.

Las pruebas de hidrogeno y metano espirado pueden ayudar a diagnosticar algunos de estos casos.

La intolerancia a alimentos histamino-liberadores o ricos en histidina (escombriosis) o a ciertos condimentos alimentarios como el glutamato monosódico también pueden ser erróneamente orientados como alergias no-IgE mediadas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ho M, Wong W, Chang C. Clinical Spectrum of Food Allergies: a Comprehensive Review Clin Rev Allerg Immunol. 2014;46:225-40.
2. Mehr S, Kakakios A, Frith K, Kemp AS. Food protein-induced enterocolitis syndrome: 16 year experience. Pediatrics. 2009;123:e459-64.
3. Furuta GT, Liacouras CA, Collins MH, Gupta SK, Justinich C, Putnam PE, *et al*. Eosinophilic esophagitis in children and adults: a systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment. Gastroenterology. 2007;133:1342-63.

4. Irastorza I, Ibañez B, Delgado-Sanzonetti L, Maruri N, Vitoria JC. Cow's-milk-free diet as a therapeutic option in childhood chronic constipation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;51:171-6
5. Meijer CR, Shamir R, Mearin ML. Coeliac disease and noncoeliac gluten sensitivity. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015;60:429-32.
6. Gibson PR, Shepherd S. Evidence-based dietary management of functional gastrointestinal symptoms: The FODMAP approach. *J Gastroenterol Hepatol.* 2010;25:252-8.

ENCUENTROS CON EL EXPERTO

JUEVES 11 DE JUNIO - 14:15-15:00 H - SALA A4

ALERGIA A MEDICAMENTOS EN LA INFANCIA: UTILIDAD DE LAS PRUEBAS FUNCIONALES

José Luis Corzo Higuera. *Hospital Regional Universitario Carlos Haya, HMI. Málaga*

INTRODUCCIÓN

“El incremento del uso de fármacos aumenta el número de reacciones adversas a los mismos (RAM)¹ y por tanto de enfermedades yatrogénicas” a pesar de esto, estamos hablando de una patología que ofrece un alto grado de desconocimiento, ya no por falta de estudios, que han aumentado en los últimos años en adultos y se han mantenido estables en la infancia, sino por falta de metodología y pruebas no consensuadas y, por tanto, difícilmente reproductibles.

En edad pediátrica, encontramos un predominio del sexo masculino en el estudio realizado en nuestro Servicio.

Presencia de más procesos infecciosos en la edad pediátrica. De 135 pacientes sólo en el 18% no se refiere proceso infeccioso previo a la toma del fármaco, según nuestras fuentes

Respecto a la **incidencia real** de esta patología en la población general, aunque no se conoce con exactitud, según el informe ALERGOLÓGICA 2005¹, el 14.7% de los pacientes que acuden por primera vez a las consultas de alergología es debido a algún tipo de reacción por un medicamento. Concretamente, si se trata de pacientes alérgicos a antibióticos, principales responsables de las reacciones alérgicas, aproximadamente un 15% de la población afirma reaccionar a la penicilina. De este grupo, sólo el 15-20% se confirma como alérgico verdadero. En realidad, no hay bases de datos de RAM sólo estudios parciales, que nos indican que en la infancia los fármacos implicados más frecuentes son:

- En el 79,7% el **fármaco implicado** es un b-lactámicos (38,3% amoxicilina, 40,2% amoxiclavulánico, 19,8% cefalosporinas, 1,6% penicilina); 11,8% antiinflamatorios (ibuprofeno 61%, paracetamol 17,7%, metamizol 21,3%, AAS 11.01%); Otros antibióticos 3,3%, otros medicamentos 3,2%, anestésicos tópicos 1%, no recuerda el fármaco el 1%.
- **La clínica cutánea** es la reacción adversa más frecuente, teniendo, en la mayoría de los casos, un estudio alergológico negativo. Esto indica que esta sintomatología está relacionada con el proceso infeccioso y no con un mecanismo de hipersensibilidad al fármaco administrado.

DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN

La OMS definió en 1968 las reacciones adversas medicamentosas como “el efecto perjudicial o indeseado que aparece con las dosis utilizadas en el hombre para la profilaxis, el diagnóstico o la terapéutica”.

Recientemente se ha adoptado la siguiente definición: Reacciones de hipersensibilidad a fármacos (DHRS) son los efectos adversos de las formulaciones farmacéuticas (incluyendo activos fármacos y excipientes) que clínicamente se asemejan a la alergia². Reacciones de hipersensibilidad de Drogas (DSRHes la terminología preferida).

Sólo cuando un mecanismo inmunológico definida (ya sea anticuerpo o células T) específica de drogas, estas reacciones deben clasificarse como alergia a medicamentos.

Estas reacciones adversas han sido objeto de distintas clasificaciones, siendo la más extendida la que las clasifica en dos grandes grupos:

- I. **Reacciones de tipo A:** como consecuencia de los efectos farmacológicos directos o indirectos del medicamento. Son habitualmente reacciones *previsibles, dosis dependientes*, que afectan a una mayor parte de la población, y evitables en gran proporción. Se estima que su frecuencia es del 70-80% de todas las reacciones adversas. Dentro de estas reacciones se incluyen:
 - 1.- *Sobredosificación.*
 - 2.- *Efectos colaterales.*
 - 3.- *Efectos secundarios.*
- II. **Reacciones de tipo B:** son aquellas no relacionadas con las acciones farmacológicas del medicamento, *imprevisibles*. Ocurren sólo en sujetos especialmente predispuestos y se descubren en la mayor parte de los casos después de su comercialización. Son generalmente infrecuentes, pero su importancia estriba en la gravedad que suelen conllevar. Se incluyen en este apartado las siguientes:
 - 1.- *Reacciones de idiosincrasia.*
 - 2.- *Reacciones alérgicas o de hipersensibilidad.*

DHRS pertenecen al tipo de reacciones adversas de la droga B.

REACCIONES ADVERSAS A FÁRMACOS CON BASE INMUNOLÓGICA

Son reacciones que tienen lugar cuando una exposición, previa o continuada al mismo fármaco o a uno estructuralmente relacionado, estimula la producción de anticuerpos específicos, células T sensibilizadas o ambos. En general afectan a un pequeño número de pacientes y, habitualmente, ocurren con dosis más bajas que las requeridas para conseguir el efecto farmacológico.

Los medicamentos son sustancias exógenas, reconocidas por el organismo como extrañas, frente a las cuales se induce una respuesta inmunológica en numerosas ocasiones. Su inmunogenicidad se ve incrementada al aumentar el tamaño y la complejidad molecular. Sin embargo, la mayor parte de los fármacos son haptenos y su capacidad para provocar una respuesta alérgica depende de la posibilidad de que adquiera capacidad antigénica al combinarse con macromoléculas, generalmente protéicas, a las que se unen por enlaces covalentes.

Mecanismos inmunológicos

Las reacciones alérgicas inducidas por fármacos, pueden producirse por cualquiera de los cuatro tipos de reacciones inmunológicas descritos por Gell y Coombs, aunque en su gran mayoría están mediadas por IgE específica o por células T³.

- 1. Reacción tipo I, de hipersensibilidad inmediata o anafiláctica.** Son las reacciones alérgicas a medicamentos más frecuentes. Se producen por la unión del antígeno a su anticuerpo IgE específico.
- 2. Reacción tipo II, por anticuerpos citolíticos o citotóxicos.** Estas reacciones están mediadas por la interacción de los determinantes antigénicos de un fármaco presentes en la superficie de diferentes células con anticuerpos circulantes preformados IgG, IgM y en menor medida IgA, que reconocen el tejido en cuestión.
- 3. Reacción tipo III, mediada por inmunocomplejos.** Ocurren cuando los antígenos derivados de fármacos circulantes reaccionan en los espacios tisulares con anticuerpos solubles, fundamentalmente IgM, dando lugar a inmunocomplejos y formando microprecipitados que se depositan sobre el endotelio de los pequeños vasos sanguíneos, causando un daño secundario a las células.
- 4. Reacción tipo IV, de hipersensibilidad retardada.** Se producen a partir de las 24 horas tras la administración del medicamento. Participan células T, células NK y células de la estirpe monocito-macrofágica.

Reacciones por posible mecanismo inmune, no bien esclarecido

Quedan sin clasificar algunas reacciones adversas en las que siempre se ha sospechado la intervención del sistema inmune, especialmente de las células T, entre las que se incluyen el exantema retardado, exantema fijo, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrolisis

epidérmica tóxica, dermatitis exfoliativa, infiltrados pulmonares con eosinofilia, nefritis o vasculitis. En la actualidad, se denominan **síndromes por metabolitos activos, reactivos o reacciones idiosincrásicas a fármacos**. Estas reacciones no precisan obligadamente la exposición previa, pero cuando se presentan en la primera exposición al fármaco, lo hacen siempre al cabo de un tiempo de administración del mismo.

Desde el punto de vista práctico se utiliza la clasificación cronológica de Levine que relaciona la reacción con el tiempo transcurrido entre la toma del fármaco y la aparición de la misma:

- 1.- Reacciones inmediatas** las que aparecen en menos de 1 hora.
- 2.- Reacciones aceleradas** (de 1 a 72 horas).
- 3.- Reacciones tardías** (más de 72 horas tras la toma del fármaco).

REACCIONES ALÉRGICAS A FÁRMACOS EN PEDIATRÍA

Indicaciones

Hacer una correcta historia clínica. *“Más datos objetivos, mejor diagnóstico”*.

Un problema pediátrico frecuente es diferenciar si una erupción cutánea es una reacción alérgica a un fármaco o se trata de la manifestación clínica de una infección viral. Especialmente en los menores de 5 años, cuyos procesos febriles son en su mayoría de etiología vírica, con diferentes tipos de manifestaciones cutáneas, son en ocasiones tratados con antibióticos por procesos febriles a pesar de no tener datos indicativos de la etiología bacteriana del mismo. Es frecuente, que en el transcurso de la enfermedad aparezca una erupción cutánea como otra manifestación clínica, por lo que son considerados alérgicos y se les suspende el tratamiento aunque sea el fármaco de elección y se utilizan fármacos alternativos que pueden estar menos indicados, con más efectos secundarios y además encarecer el tratamiento. Es por esto fundamental realizar una correcta evaluación del niño mediante un completo estudio alergológico para evitar falsos diagnósticos. Diversos criterios caracterizan a una reacción alérgica, entre ellos, destacan: 1) la ausencia de evocación de efecto farmacológico del fármaco; 2) la existencia de un intervalo libre variable antes del comienzo de los síntomas; 3) manifestaciones clínicas reconocidas como de naturaleza alérgica y 4) la resolución de los síntomas con la suspensión del tratamiento. Por otra parte, se acepta que la nueva administración de dicho medicamento, o de otro fármaco de estructura similar, produce una reaparición de los síntomas por lo que a pesar de una historia clínica correcta, la prueba de exposición controlada (PEC) se convierte, la mayoría de las veces, en herramienta diagnóstica imprescindible⁹.

Un objetivo que hay que plantearse es estudiar los mecanismos que participan en las RAM con base inmunológica en niños, tanto en las IgE mediadas como en las

no IgE mediadas, así como la búsqueda de patrones inmunológicos (66) que permitan establecer un claro diagnóstico diferencial entre reacciones cutáneas por virus y por medicamentos ya que ambos interactúan de manera conjunta con el sistema inmune.

Historia clínica

La historia clínica debe ser dirigida, con un modelo consensuado y al ser posible la misma para todos los centros que estudian RAM, aún completa tiene baja sensibilidad a pesar de recoger: 1) información detallada del fármaco o fármacos sospechosos; 2) enfermedad por la cual se indicó el tratamiento; 3) espacio de tiempo entre la toma del medicamento; 4) descripción de los síntomas presentados; 5) duración de los mismos; 6) necesidad de tratamiento para controlarlos (antihistamínicos, corticoides...); 7) parte de urgencia donde fue atendido, sobre todo si hubo compromiso vital.

Con esta historia clínica se consigue en muchas ocasiones información suficientemente válida para establecer el diagnóstico, gana en sensibilidad y especificidad cuando se hace durante la fase aguda y se puede acompañar de determinación de triptasa, es un marcador de gran utilidad para evaluar reacciones de hipersensibilidad a fármacos IgE específicas incluso, se pueden determinar niveles en suero en estados post-mortem como *marcador de anafilaxis fatal*. También se puede determinar TLH y

eosinofilia, aunque no hay ningún síntoma clínico ni dato exploratorio específico de RAM.

Sólo un 5-10% de los pacientes que dicen padecer una RAM la tienen, si estos datos los extrapolamos a la infancia, la historia clínica fue sugestiva de reacción alérgica en el 19,5% de los casos, dudosa en el 16%, y no sugerente de reacción alérgica en el 64,5%. El 3,7% de los estudios realizados se confirmó el diagnóstico de alergia y, por el contrario, los niños que no acudieron a un Servicio de Alergia se les etiquetó de alergia a un medicamento sin causa justificada asumiendo un diagnóstico erróneo durante años.

Diagnóstico

Desde los años 60, es la principal herramienta diagnóstica en reacciones IgE mediadas junto con la prueba de exposición controlada. Hay tres tipos básicos: Intraepidérmica (Prick), de sensibilidad moderada. Intradérmica (ID), mejor sensibilidad y peor especificidad. Epicutáneas (Parch-test), de difícil aplicación. En todas se pueden valorar lecturas inmediatas y tardías.

Recomendaciones

Durante la realización de las pruebas cutáneas el niño no debe padecer fiebre, ni procesos inflamatorios que alteren la reactividad de la piel así como no tomar cierta medicación expuesta en la **tabla adjunta**.

Medicación	R. inmediata	R. tardía	Días sin medicación
Antihistamínicos	Inhibe	No	3-10 días
Glucocorticoides	No	Inhibe	3 días-3 semanas
Corticoides tópicos	Si/no	Si	1 -2 semanas
Montelukast	No parece afectar	No parece afectar	Ninguno
Pimecrolimus	¿Similar C.tópicos?	¿Similar C.tópicos?	Se desconoce
Tacrolimus	¿Similar C.tópicos?	¿Similar C.tópicos?	Se desconoce

Si la prueba cutánea se realiza con fármacos de elevado peso molecular (insulina) es más fiable que si se realiza con un hapteno, lo que ocurre es que, en la mayoría de los casos, no tiene preparado comercial disponible, por lo que hay que establecer la dilución en el umbral de corte de lo irritativo.

Hay que tener presente que, aunque consideradas inofensivas, hay descritas reacciones sistémicas sobre todo con la ID (Anafilaxia).

¿Podemos preparar diluciones para varios días? No existen datos, pero parece ser que tienen validez dentro de la semana. Se realizan para cualquier medicamento aunque solo están bien establecidas para las penicilinas. Se recomienda repetir en 1 mes si la historia es sospechosa.

La mayoría de los grupos de trabajo de RAM utilizan intervalos de tiempo comprendidos mínimo de tres semanas desde que ocurrió la reacción y máximo de tres meses.

La prueba se debe valorar en reacción inmediata 20-30 min. y tardía a las 48-72 horas, según las técnicas descritas, a veces, son difíciles de interpretar hasta en un 17%. En general, **una prueba positiva** con lectura inmediata indica reacción mediada por IgE, pero teniendo en cuenta los falsos positivos (solución empleada no fisiológica, irritante para la piel, fármaco histamino liberador) y **una prueba negativa** no elimina ninguna posibilidad, aunque hay que contemplar: respuesta IgE selectiva o metabolito no testado; pérdida sensibilidad de la prueba por el tiempo transcurrido desde que ocurrió la reacción⁸; pérdida sensibilidad de la piel por medicación concomitante.

Patologías donde la prueba cutánea **no tiene utilidad**: Lupus inducido por fármacos; Patología renal o hepática por fármaco; Penfigo vulgar; Enfermedad pulmonar intersticial.

La prueba por Prick debe ser negativa antes de hacer las intradérmicas.

En reacciones no inmediatas se intenta establecer si la prueba epicutánea debe acompañar a las intradérmicas, la sustituye o la complementa, excepto en exantema fijo medicamentoso y estudio a sulfamidas cuyo uso está testado, en la infancia no se tiene experiencia.

PRUEBAS DE EXPOSICIÓN CONTROLADA

Existen diferentes nombres como -exposición controlada-prueba de provocación a fármacos o -prueba de tolerancia-. Se está imponiendo la denominación de exposición controlada ya que el resto de definiciones toman parte en el resultado final.

Definición

“Administración controlada de un fármaco para confirmar o descartar alergia”. Es la prueba *gold standar* del estudio RAM, el motivo es que las pruebas cutáneas y aquellas realizadas *in vitro*, como el RAST, pueden ayudar al diagnóstico de la reacciones de hipersensibilidad inmediata mediadas por IgE y especialmente a los antibióticos beta-lactámicos. En otros tipos de reacciones mediadas por células T, los test cutáneos tienen baja sensibilidad y los test *in vitro*, de proliferación celular a fármacos disponibles hasta la actualidad, no muestran una gran especificidad en la respuesta obtenida.

Indicaciones

- 1.- Excluir hipersensibilidad a fármaco implicado tanto por historias no sugestivas como por historias no concluyentes.
- 2.- Encontrar una alternativa segura en caso de hipersensibilidad.
- 3.- Si hubiese varios fármacos, debemos probarlos todos, empezando con el que menos probabilidades tiene de producir reacción.
- 4.- Comprobar reactividad cruzada de fármacos relacionados.
- 5.- Establecer un diagnóstico de certeza.

Normativa

Hay pocos consensos, el más empleado corresponde a la Academia Europea de Alergología. Lo primero es el consentimiento informado, es una herramienta legal imprescindible al iniciar el estudio.

Consentimiento informado. Modelo propuesto por Comité RAM en la infancia.

Para satisfacción de los Derechos del Paciente menor de edad y en cumplimiento de la Ley General de Sanidad (25/4/1986) Art. 10.

METODOLOGÍA PRUEBAS DE EXPOSICIÓN CONTROLADA: DECÁLOGO

1. **Evaluar riesgo/beneficio.** Hay que considerar la necesidad de una medicación y sus alternativas para una determinada patología, los beneficios de seguir utilizando la misma medicación y el riesgo potencial de empeorar la patología que padece, sobre todo en niños con patología crónica.
 2. **Pautas a seguir.** El niño debe estar con buen estado de salud y no debe tomar ninguna medicación al ser posible (valorar medicación patología crónica). Aunque no está establecido se acepta: No tomar antihistamínicos de acción rápida 3 días antes, y retardados 14 días, los corticoides orales, es lo que menos establecido está, los retiramos los 3 días previos excepto, si se han hecho pautas superiores a tres semanas, que lo prudente sería, al menos, 1 semana de intervalo, montelukast, 3 días antes, sólo si el estudio está relacionado con AINES y asma⁴, resto medicación frecuente en la infancia como antibióticos, antitérmicos, mucolíticos, antitusígenos... retirarlos 3 días antes por supuestas interferencias.
 3. **¿Dónde realizarla?** Siempre intrahospitalaria con las garantías habituales de control y sus posibles complicaciones.
 4. **¿Quién la realiza?** Directamente personal entrenado: Médico, DUE.
 5. **Material y medicamentos adecuados.** No está protocolizado hay algunos documentos⁵ del grupo ENDA y otras publicaciones. Es necesario oxígeno, adrenalina, broncodilatadores, esteroides, antihistamínicos, suero I.V, material de reanimación, aspiración, canalización tensiometro y pulsioxímetro.
 6. **Protocolo tratamiento de anafilaxia.**
 7. **Preparativos previos a la prueba.** Una semana antes, pedir fármacos y placebo a farmacia, etiquetas identificativas del niño y del medicamento, incluido preparaciones y diluciones. Comprobar que el paciente o cuidadores legales han firmado el consentimiento y no quiere renunciar a la prueba o parte de ella (p.e sólo se hacen pruebas cutáneas), no ha vuelto a tomar la medicación que se va a comprobar y no padece enfermedad aguda.
 8. **Vía de administración.** Se debe utilizar la misma vía que produjo la reacción, la tendencia en la infancia es a utilizar la vía oral, aunque puede retardar la absorción es la más usada. En la vía intramuscular no se conoce el grado de absorción y se reserva casi con exclusividad para prueba de exposición /tolerancia a vacunas de calendario y la vía subcutánea se utiliza en contadas ocasiones, como en el caso de los anestésicos locales.
- La I.V es de elección en antibióticos que no tienen vía oral, Ceftacídima, vancomicina.

9. Utilizar fármacos comerciales, sin mezclas y al ser posible el mismo que motivó la reacción, ya que a veces cambia el aditivo, p.e el Ibuprofeno al 2 y 4%.

10. Hoja médica. Tipo de prueba, tipo de reacción, nombre del fármaco, dosis a administrar y cc de cada dosis, intervalos de tiempo, si tiene que seguir tomándolo en casa y nº de días.

Hoja de enfermería. Nombre del paciente, tipo de prueba, constantes. nº de dosis a administrar, horario, teléfono de contacto, órdenes claras y por escrito para domicilio.

11. Informe final. Una vez finalizado el estudio debe darse un informe médico por escrito, tanto si los resultados son positivos como negativos. El informe debe ser claro, conciso y debe incluir alternativas al tratamiento; si es alérgico debe incluir medicación de emergencia, en nuestro caso, entre otros, recomendamos adrenalina auto-inyectable.

Se evitarán recomendaciones ambiguas tales como "Aunque el estudio ha sido negativo deberá tener precaución con.... En caso de que no complete el estudio, por renuncia, se informará igualmente con el resultado de alergia a medicamentos implicados y se recomendará no usarlos.

Pautas de administración

Se usa normalmente:

- 1.ª dosis 1/100.
- 2.ª dosis 1/10.

- 3.ª dosis 1/1.

Nota: A nivel práctico no se descuenta de la 3.ª dosis la 1 y 2.ª, utilizar siempre dosis terapéuticas.

Intervalo entre dosis: 1 hora.

Horario: Empezar a primera hora. (Nuestra experiencia nos dice que dura más de lo previsto en la teoría).

Tiempo de espera: 2 horas después de la última dosis excepto en AINES que se prolonga a 3 horas. En caso necesario, dejar informado a Urgencias, si la situación lo requiere. Cuando la prueba continúa en domicilio debe tomar el medicamento el mismo número de días que tomó cuando ocurrió la reacción.) así como dar medicación adecuada en caso de reacción: Dexclorfeniramina 0.15-0.20 mg/kg/día / 6 h (0.5 ml/kg/día / 6 h) y corticoides orales Prednisolona 0.15-2 mg/kg/día.

Re - provocación

- Historia sugerente y estudio negativo.
- Periodo prolongado entre estudio y provocación >de 2 años.
- Antes de iniciarla, pedir Rast (si lo hubiera) a las 6 semanas del estudio si no, repetir ID. Si el fármaco implicado fuera de obligada prescripción, como ocurre con las vacunas de calendario, se procederá a realizar prueba de tolerancia o desensibilización.

El siguiente **cuadro** resume la pauta de RAM con la medicación más frecuente en la infancia:

Medicamentos	Tipo	P. <i>in vitro</i>	P. cutáneas	Provocación	Desensibilidad
Antibióticos	Lactámicos	RAST TAB (6)(10)	Prck / I.D/ Epic.	Oral	O, P (1) y pauta F. Quística
	Macrólidos	No	Prck / I.D/ Epic. No rentabilidad diagnóstica	Oral	Toleran otros No descrita.
	Quinolonas	No	Prck / I.D. No rentabilidad diagnóstica si fotoparche	Oral	Oral y Endovenosa
AINES	AAS	No rutinario (4) LT-Cis-test	Prck / I.D. No rentabilidad diagnóstica	Oral/nasal	Oral pauta rápida y lenta
	Ibuprofeno	No Rutinario (4) LT-Cis-test	Prck / I.D. No rentabilidad diagnóstica	Oral	No descrita/ Tienen alternativas

	Paracetamol	NoRutinario (4) LT-Cis-test	Prck / I.D. Para perfusión No rentabilidad dignóstica	Oral	No descrita
	Nolotil	No rutinario LT-Cis-test (4) TAB (6)(11)	Si Prck / I.D.	Oral	No descrita
Anticonvulsiv	Valp/lamot	No rutinario/ CLA+ (5)	No/ Epic E. fijo	No	Si. R. leve No. Si R.grave
Anestésicos Latex	Rmus:curares Latex Hipnóticos	No Si SAS (2)	Prck / I.D. Si	No Guante	No No
Corticoides	Generales Locales	No	Prck / ID./Epic. o ROAT (3)	Oral y epicutanea Buscar alternativa	No hay datos (7)
Heparina	Dalte-Enox- Nadro-Ca- Na-Heparina	No	Prck /Epic. escasa rentabilidad I.D. mejor rentabilidad I y T	Test tolerancia S.C. (1) I /T	Si R. Cruzada / utilizar de bajo Pm o inhibidores de la trombina
Sulfonamidas	TMX 207	No	Prck / ID	ver	Si: R. leve No: Si R. grave Protocolo para SIDA (9)
Anestésicos locales	Lido-mepi- bupi-articaina	No	Prck / ID muchos Falso(+) Epic:True test (8)	S.C	Solo R. cruzada entre grupos
Vacunas calendario	Tétanos	Si	Prck / ID	Si	Si

(1) O, P y S.C: Oral, parenteral y subcutáneo.

(2) SAS: Special allergy service de farmacia estudio *in vitro*.

(3) ROAT Repited open path test. Sin la epicutánea es negativa se realiza con corticoide comercial supuestamente implicado 2 veces al día durante 7 días en el sitio de la reacción o cara anterior antebrazo.

(4) LT-Cis-Test: Test de leucotrienos cisteinicos De Weck AL. Cellular allergen simulation test (CAST); a new dimension in allergy diagnostics.ACI News 1993;1(5);914.

(5) CLA: Cutaneous lymphocyte-associated antigen. Leiva L, Torres MJ, Posadas S, Blanca M, Besso G, Valle F *et al*. Anticonvulsant-induced toxic epidermal necrolysis. Monitoring the immunologic response. J Allergy Clin Immunol 2000;105(1/1);157-165.

(6) TAB: Test activación basofilo.

(7) Una desensibilización descrita con hidrocortisona. Clee M, Ferguson J, Browning M, Jung R, Clark R. Glucocorticoid hypersensitivity in asthmatic patient presentation and treatment. Thorax 1985;40:477-478.

(8) TRUE TEST Mezcla comercializada incluye la serie estándar del GEIDC, contiene Lidocaina 5% cloruro procaina 1%, cloruro cincocaina 5%, cloruro ametocaina 1% y benzocaina 1% en vaselina.

(9) Yoshizawwa S, Yasuoka A, Kikuchi Y. A 5-day course of roal desensitization to TMX is succesful in pathients with human inm unodeficiency virustype 1infection who were previously intolerant but had no TMX specific IgE Ann Allergy Asthma Immunol 2000;85:241-244.

(10) Sanz ML, Gamboa PM, De Weck AL. Clinical evaluation of *in vitro* tests in diagnosis of immediate allergic reactions to betalactam antibiotics. ACI Internacional 2002;14/5;185-192.

(11) Gamboa PM, Sanz ML, Caballero MR, Antepará I, Urrutia I, Jauregui I *et al*. Use of CD 63 expression as a marker of *in vitro* basophil activation and leucotriene determination in metamizol allergic patients Allergy 2003;58:312-317.

CONTRAINDICACIONES A PEC

Dependientes de la prueba

No ofrecer garantías adecuadas a su realización.

Fármacos en desuso o de eficacia dudosa.

Dependientes del paciente

Negarse a firmar consentimiento informado.

Riesgo potencial más alto que la patología que provocó el medicamento o anafilaxia anterior en relación con el fármaco a estudiar.

Situaciones especiales como diabetes no estabilizada (con excipiente de glucosa se puede realizar.)

Que esté contraindicado el uso de adrenalina: HTA, arritmias, hipertiroidismo

Alteraciones psicológicas en el niño o en los cuidadores que puedan influir en el desarrollo de la misma.

Valorar patología grave de base, de difícil control.

Valorar si merece la pena cuando ha pasado demasiado tiempo desde la reacción.

Se debe posponer y valorar posteriormente si:

Toma medicación que enmascare resultados.

Patología aguda que impida una correcta valoración: fiebre., vómitos...

Riesgo de sangrado digestivo por medicación gastroerosiva: Hemorragias por AINES poco frecuentes en la infancia.

Síndrome de Mallory-Weiss.

Urticaria crónica.

Asma sin controlar.

No se debe realizar:

Toxicodermias relevantes. Entre estas reacciones cutáneas destacan:

1. Exantema Fijo Medicamentoso: lesión rojo violácea, única o múltiple, en piel y/o mucosas (típicamente en la zona genital), que aparecen siempre en la misma localización al administrar el fármaco responsable. Se producen sobre todo por AINES y sulfamidas.
2. Síndrome de Steven-Johnson: erupción cutánea generalizada con típicas lesiones en diana que afecta también a mucosas. Los más frecuentes implicados: AINES, sulfamidas, penicilinas y anticomiciales.
3. Necrolisis epidérmica tóxica o Síndrome de Lyell: es la reacción cutánea más grave causada por fármacos aunque su frecuencia es muy baja, aspecto de grandes quemados. Presenta una mortalidad elevada (de un 30%). Aparece sobre todo en relación a la toma de AINES, sulfamidas, hidantoínas, barbitúricos y penicilinas⁵.

4. Pustulosis exantemática aguda generalizada: muy rara. Se caracteriza por la aparición de lesiones pustulosas. Generalmente son cuadros leves. Se asocia a muchos fármacos: AINES, cefalosporinas, sulfamidas, etc.
5. Reacciones de fotosensibilidad: se trata de erupciones que aparecen al administrarse medicamentos *por vía tópica o sistémica y exponerse al sol. Pueden ser fototóxicas (más frecuentes y con aspecto de quemadura solar) o fotoalérgicas, más raras.*
6. S.Dress: exantema por medicamentos, eosinofilia, síntomas sistémicos e hipersensibilidad retardada multiorgánica⁶.

FUTURO Y ALTERNATIVAS A LA PRUEBA DE EXPOSICIÓN CONTROLADA

Inmunidad humoral

Estudio de IgG específica:

Los anticuerpos IgG frente a betalactámicos se producen en una fase temprana de la respuesta inmune a penicilinas. No tienen valor diagnóstico en los pacientes alérgicos a betalactámicos ya que la población general posee niveles elevados de los mismos siendo un indicador de consumo más que de reacción.

Estudio de mediadores inflamatorios

La liberación de mediadores es *señal de una respuesta alérgica inmediata*. Existen varios mediadores:

- Histamina: es liberada por mastocitos y basófilos y a los pocos minutos de la reacción se encuentran niveles máximos en sangre periférica y rápidamente se produce su metabolización a N-metil-histamina que se *elimina por la orina*. La determinación de *N-metil-histamina* en orina tiene un margen más amplio. Tiene dificultades técnicas, algunos fármacos como las **quinolonas** pueden interferir en el resultado, al tener estructura química similar, dando falsos positivos. Todo esto hace *que no sea considerado* un marcador de utilidad.
- Test de liberación de histamina: mide la *liberación de histamina in vitro por basófilos obtenidos de sangre periférica tras la interacción de los haptenos* con los anticuerpos IgE unidos a los receptores de membrana celular. *La capacidad diagnóstica de esta prueba es insuficiente.*
- Triptasa: Es un mediador exclusivo de mastocitos? de ahí su gran utilidad como marcador de activación en las reacciones alérgicas inmediatas. Es una técnica de sensibilidad moderada pero de gran especificidad, por ello, los individuos normales tienen niveles no detectables, <1ng/ml, de triptasa en suero o plasma y en los pacientes con anafilaxia se elevan por encima de 5 ng/ml.

Inmunidad celular

En las reacciones de hipersensibilidad a fármacos están implicadas una serie de células cuyo estudio hoy día sólo está disponible para investigación.

Estudios de marcadores membrana celular mediante citometría de flujo: *durante el proceso de la reacción alérgica* se producen en los linfocitos expresión de marcadores de membrana tales como marcadores de activación (CD25 o CD69), de subpoblaciones (CD4 o CD8) o de *homing*, mediante técnicas de citometría de flujo se pueden detectar el número de células que expresan cada uno de estos marcadores, se intenta monitorizar el desarrollo y evolución de las reacciones en el momento en que éstas se están produciendo.

Participación de linfocito T

Se ha observado que en *reacciones no inmediatas a fármacos con afectación cutánea* existe un aumento de la expresión de Antígeno Linfocitario Cutáneo CLA confirmando la participación de los linfocitos T en este tipo de reacciones.

También se ha evaluado el papel que desempeña estos linfocitos en reacciones más severas como el Síndrome de Lyell, inducido por anticonvulsivantes, encontrando aumento de los niveles de células T CLA positivas en paralelo a la evolución de la enfermedad, tanto en la subpoblación CD4 como en la CD8, y activación celular.

Test de transformación linfocitaria (TTL)

Esta técnica en desuso, debido a su *poca especificidad*, se ha vuelto a utilizar con una serie de modificaciones que parecen haber aumentado su especificidad y sensibilidad. Básicamente consiste en medir la proliferación de los linfocitos T en presencia del antígeno o hapteno específico que indujo la reacción, posteriormente se medirá la proliferación que se expresará como índice de estimulación que se considera positivo cuando es mayor a 3.

Plantea dos problemas fundamentales, por un lado, la dificultad técnica que obliga a tener un laboratorio equipado de cultivos celulares, no siempre disponible, por otro, que los controles también pueden proliferar debido a la memoria inmunológica linfocitaria que tienen sujetos que consumen medicamentos. Todo esto hace que esta técnica no sea utilizada rutinariamente.

Estudio de activación de marcadores. Medición de citoquinas

Se pueden detectar mediante citometría de flujo, midiendo la producción de citoquinas intracelulares, o mediante técnicas de biología molecular, detectando la expresión de RNAm específico de cada una de ellas. De esta forma podemos determinar el tipo de reacción que se ha producido ya que las reacciones tipo I, en el que intervienen linfocitos T **Th2**, inducen fundamentalmente **IL-4, IL-5, IL-6, IL-10**; mientras que las reacciones retardadas producidas por linfocitos **Th1** producen **IL-2, TNF-a e IFN-g**. En un estudio reciente se ha descrito que las reacciones

inmediatas a fármacos presentan básicamente un patrón Th2 y las tardías un patrón Th1⁷.

Biopsias

Dado que la mayoría de las reacciones alérgicas a fármacos afectan a la piel, y éste es un órgano fácilmente accesible, la realización de ésta técnica es de una gran utilidad y con grandes posibilidades de futuro. Es el único método que nos permite analizar *in situ* el proceso inflamatorio.

Test de activación de basófilos aplicado al diagnóstico de RAM

Se ha aplicado a beta-lactámicos y metamizol. La sensibilidad del TAB en alergia a beta-lactámicos fue del 52,8% y la especificidad del 92,6%. Para metamizol la sensibilidad fue del 42,3% y la especificidad del 100%.

La utilización conjunta de TAB y CAP (IgE específica) permite diagnosticar un 65% de los pacientes alérgicos a beta-lactámicos. El uso combinado de pruebas cutáneas y TAB en alergia a metamizol detectó útil, con fut a el 70% de los casos.

El TAB es una técnica con futuro prometedor, no invasiva en el diagnóstico *in vitro* de la alergia a beta-lactámicos y metamizol así como a otros medicamentos.

Recomendaciones para el diagnóstico y manejo DHR

Los niveles de evidencia y grado de recomendación son:

R 1: Evitación permanente de los medicamentos: drogas y de reacción cruzada, se recomienda cuando se ha producido la anafilaxia inducida por fármacos **Nivel de evidencia: 4 / Recomendación: D.**

R 2: El estudio de alergia específica debe llevarse a cabo de 4-6 semanas después de la resolución completa de todos los síntomas y signos clínicos de una sospecha DHR **N: 4 / R: D.**

R 3: Sensibilidad y valores predictivos de las pruebas cutáneas varían entre clases de fármacos: Niveles que van de "bueno" para DHRs inmediatas a los antibióticos beta-lactámicos, músculo relajantes, sales de platino y heparinas, para pasar a "baja" para la mayoría otros fármacos **N: 2 + + / R: B.**

R 4: Las pruebas cutáneas son útiles para el diagnóstico de DHRs inmediatos a RCM yodado **N: 2 + / R: C.**

R 5: DPT. P. provocación es el estándar de oro para identificación de la droga a provocar **N: 2+ / R: C.**

R 6: Para DPT, se prefiere la vía oral siempre que sea posible **N: 3 / R: D.**

R 7: Las contraindicaciones debe observarse antes de realizar DPT, y hay que disponer de tratamiento inmediato que permita una rápida y completa recuperación **N: 4 / R: D.**

R 8: Pacientes que sufrieron reacciones inmediatas graves a los beta-lactámicos y que mostraron resultados

negativos en la primera evaluación, que incluía un TED, puede ser considerado para una nueva prueba de 2-4 semanas después de la evaluación inicial **N: 2- / R: D.**

R 9: Los métodos biológicos disponibles actualmente para el diagnóstico de la droga supuestamente alérgica, una prueba negativa no excluye la imputabilidad de la drogas, mientras que un resultado positivo muestra la sensibilidad a la droga pero no confirma de manera fiable la causalidad **2+** para la beta-lactámicos **2-** a **3** para otros **G de recomendación C.**

R 10: HLA -B * 5701 reduce el riesgo de DHR al abacavir y es obligatorio antes de iniciar el tratamiento **1 ++ / A.** Referencias: No se ha clasificado en anterior consensos.

R 11: Una lista indicativa y actualizada de los medicamentos para evitar y lista de posibles alternativas se debe dar a los pacientes con un DHR **4 / D.**

R 12: La búsqueda de alternativas seguras puede requerir DPTs en un hospital y establecer cuando las alternativas pertenecen a la misma clase de drogas **2+ / C.**

R 13: Cuestionamiento específico de la historia de alergia a medicamentos por cada médico antes de la prescripción de la receta es esencial, tanto desde el punto de vista médico como médico-legal **4 / D.**

R 14: Medidas preventivas de pre -medicación (por ejemplo la inyección lenta y pre -tratamiento con glucocorticoides y antihistamínicos H1 son útiles principalmente para DHRS no alérgicos, pero los corticosteroides y Antihistamínicos H1 podrían no evitar completamente dependiente de IgE (anafilaxia) **2+ / C.**

R 15: En ausencia de protocolos generalmente aceptados para la desensibilización de drogas en los casos de DHRS inmediatos, la referencia a aplicarse con éxito se recomienda protocolos existentes **2 + / C.**

R 16: La desensibilización a la aspirina como una intervención terapéutica puede ser considerado en pacientes asmáticos seleccionados con exacerbaciones con enfermedades respiratorias o pólipos nasales **2 - / D.**

Abreviaturas

R: Recomendación; **DHR(s):** Reacción (s) hipersensibilidad a fármacos; **RCM:** Los medios de contraste radiológico; **DPT(s):** Prueba (s) provocación de drogas; **HLA:** antígenos de leucocitos humanos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Alergologica 2005. Presentacion de resultados en XXXV Reunión anual de Alergosur.
2. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF *et al.* Revised nomenclature for allergy for globaluse: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:832-836.
3. Gruchalla R. Understanding drug allergies. *J Allergy Clin Immunol* 2000;Supl 637-644.
4. Klos K, Zakrewrki A, Kruzcewski J. Sulk K, Dudziak M The laser doppler flowmetry for estimation the skin Prick tests before and after application of antileucotrienes *JACI* 2005. 115 (2).S55.
5. Aberer W, Bircher A, Romano A, Blanca M, Campi P, Fernández J, Borcknow K *et al.* Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: General considerations. *Allergy* 2003;58:854-63.
6. Valencak J., Ortiz Urda S, Heere R, Base W, Carbamacepine-induced dress síndrome with recurrent fever and exantema *International J Dermatol* 2004;43;51-4.
7. Posadas S, Leyva L, Torres MJ, Rodríguez JL, Bravo I, Rosal M, Fernández J, Juárez C, Blanca M. Subjects with allergic reactions to drugs show in vivo polarized patterns of cytokine expression depending on the chronology of the clinical reaction. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:769-776.
8. Reacciones alérgicas inmediatas a toxoide tetánico: estudios inmunológicos C. Mayorga, J.A. Cornejo-García, C. Antúnez, M.J. Torres, J.L. Corzo, A. Jurado, M. Blanca. SEAIC 2002.
9. Patrones de respuesta inmunológica en niños con infecciones virales y con reacciones alérgicas a fármacos. M.J. Torres, C. Antúnez, J.A. Cornejo-García, J.L. Corzo, A. Jurado, C. Mayorga, M. Blanca. XXVI Congreso de la SEICAP.

ENCUENTROS CON EL EXPERTO

VIERNES 12 DE JUNIO - 15:00-15:45 H - SALA A2

ANOMALÍAS VASCULARES EN PEDIATRÍA: PAPEL DEL RADIÓLOGO EN SU DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

Gustavo Albi Rodríguez. *Hospital Universitario Infantil Niño Jesús. Madrid*

INTRODUCCIÓN

Las anomalías vasculares son un grupo de malformaciones que en los últimas décadas ha cambiado su clasificación, diagnóstico y tratamiento; con una gran importancia de las técnicas de imagen, con un abordaje multidisciplinar en el que participan de forma muy destacada tanto los pediatras de atención primaria como los de hospitalaria.

La ecografía y la resonancia magnética son fundamentales en el diagnóstico y seguimiento, para así poder determinar el tratamiento adecuado y la respuesta al mismo.

La radiología intervencionista ha supuesto una nueva forma de tratar algunas de estas anomalías, en especial en las malformaciones de bajo flujo, tanto venosas como linfáticas.

OBJETIVOS DOCENTES

- Hacer un pequeño recordatorio de las diferentes anomalías vasculares (tumores, malformaciones), su clasificación, peculiaridades, etc.

- Exponer los métodos de imagen disponibles para su diagnóstico y caracterización, sobretodo los hallazgos en la ecografía y la resonancia magnética.
- Aprender cuáles son las ventajas e inconvenientes de cada una de dichas técnicas, cuándo realizarlas, y qué información van a aportar.
- Establecer los posibles diagnósticos diferenciales desde el punto de vista de la imagen.
- Explicar los procedimientos de radiología intervencionista que se utilizan para su tratamiento; sus indicaciones, sus ventajas respecto a otros métodos y sus inconvenientes.

CLASIFICACIÓN

Mulliken y Glowacki en 1982 propusieron una clasificación basada en la apariencia clínica y el comportamiento biológico. En 1996 la "International Society for the Study of Vascular Anomalies" (ISSVA) adoptó esta clasificación siendo la última propuesta en 2014. La correcta distinción de una anomalía vascular entre un tumor vascular como el hemangioma, o en una malformación vascular, ya sea de bajo o de alto flujo, va a ser fundamental en el tratamiento de este tipo de patología.

Clasificación de anomalías vasculares. ISSVA 2014				
Tumores vasculares	Malformaciones vasculares			
* Benignos (por ej. Hemangioma)	simple	combinadas	de los principales vasos	asociadas a otras anomalías
* Localmente agresivos o "borderline" (por ej. hemangioendotelioma kaposiforme)	Capilares Linfáticas Venosas	Capilares-linfáticas Capilares-venosas etc.	De vasos linfáticos De venas De arterias	Síndrome Klippel-Trenaunay etc
* Malignos (por ej. hemangioendotelioma epitelioides, angiosarcoma)	Malformaciones/ fístulas arteriovenosas			

Las malformaciones vasculares también se pueden clasificar según sus características hemodinámicas, de bajo flujo como las venosas o las linfáticas, y de alto flujo como las malformaciones/fístulas arteriovenosas.

MÉTODOS DE IMAGEN

A modo de resumen, en la **siguiente tabla** se exponen las diferentes técnicas de imagen y su utilidad diagnóstica en las entidades más importantes.

	Hemangioma infantil	Malf. Capilar	Malf. Venosa	Malf. Linfática	Malf. Arteriovenosa
Ecografía/doppler	+++	++	++	++	+++
Radiografía	-	-	++ (flebolito)	+/- (hueso)	+ (hueso)
Resonancia Magnética (RM), angio-RM	++	-	+++	+++	++
Tomografía Computarizada (TC)	+	-	+	+	+
Angio-TC	-	-	+	-	++
Estudio angiográfico	-	-	+	-	+++

La ecografía es la técnica inicial de elección para el estudio de las masas de partes blandas, especialmente de las malformaciones vasculares, que nos va a permitir diferenciarlas entre alto y bajo flujo mediante el uso del doppler.

La resonancia magnética se emplea para caracterizar la lesión y determinar su extensión exacta.

Ambos métodos de imagen son esenciales en pediatría ya que no emiten radiaciones ionizantes.

TRATAMIENTO

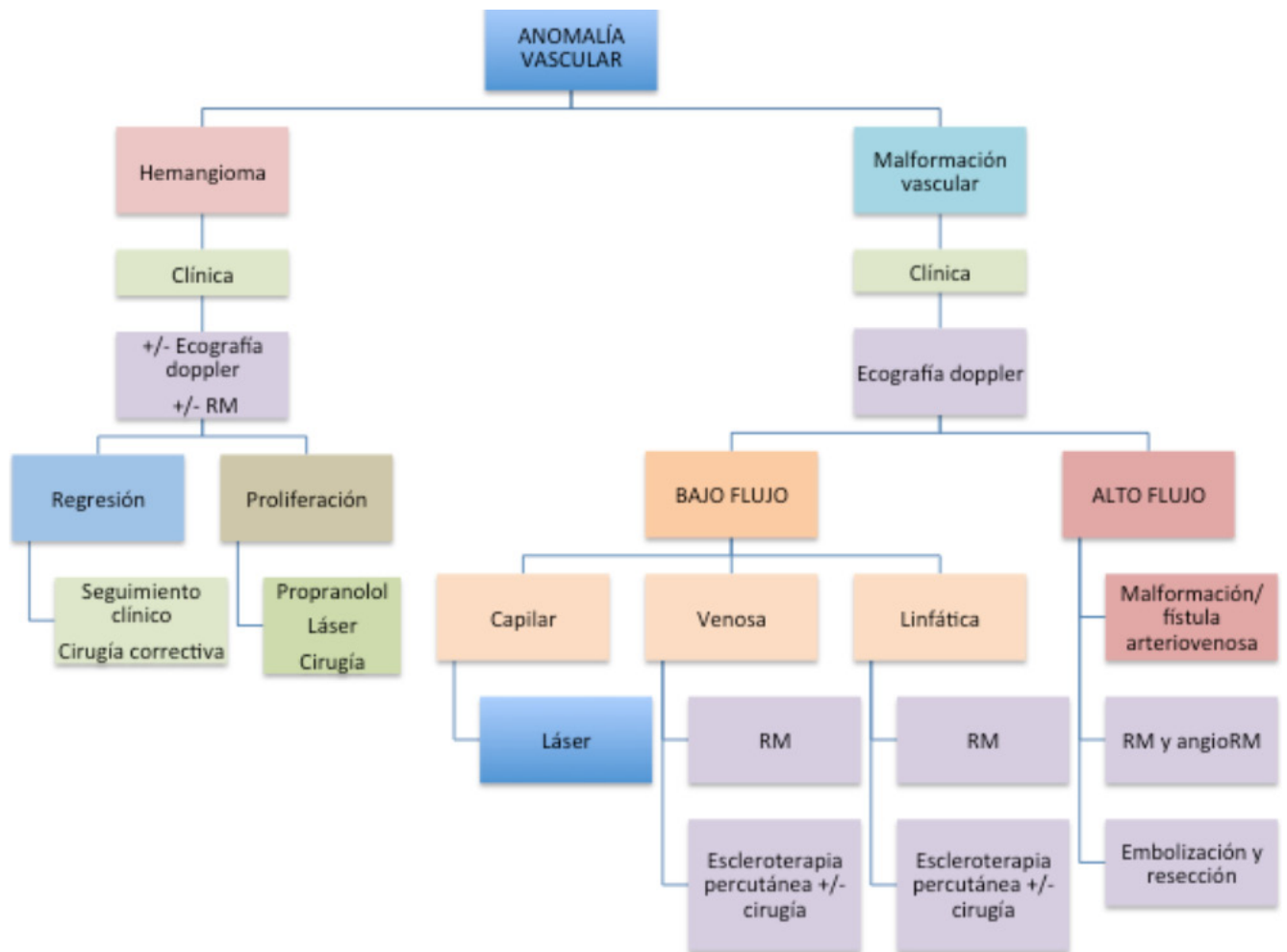
Los diferentes métodos terapéuticos se exponen sucintamente en la **siguiente tabla**.

	Tumores vasculares	Malformaciones vasculares
Tratamiento farmacológico	+++	+/-
Láser	+	MC +++ MV y ML +
Cirugía	++	++
Escleroterapia percutánea	-	MV y ML +++ MAV +
Embolización transarterial	+/-	AVM +++ VM +/-

El papel de la radiología intervencionista supone un abordaje terapéutico eficaz y con baja comorbilidad en determinadas entidades. Dependiendo de la entidad se puede utilizar la escleroterapia percutánea con control de imagen (ecografía y angiografía con sustracción digital)

o la embolización transarterial mediante angiografía con sustracción digital.

Como algoritmo diagnóstico y terapéutico, algunos autores proponen el siguiente:



BIBLIOGRAFÍA

- Mulliken JB, Glowacki J. Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics. *Plast Reconstr Surg* 1982;69:412-22.
- ISSVA Classification of Vascular Anomalies ©2014 International Society for the Study of Vascular Anomalies. Available at "issva.org/classification".
- Linden E, Otoide-Vree M, Pattynama PMT. Percutaneous treatment of peripheral vascular malformations in children: long-term clinical outcome. *2012 Apr*;35(2):316-24.
- Cahill AM, Nijs ELF. Pediatric vascular malformations: pathophysiology, diagnosis, and the role of interventional radiology. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2011 Aug;34(4):691-704.
- Churchill P, Otal D, Pemberton J, Ali A, Flageole H, Walton JM. Sclerotherapy for lymphatic malformations in children: a scoping review. *Journal of Pediatric Surgery*. 2011 May;46(5):912-22.
- Ernemann U, Kramer U, Miller S, Bisdas S, Rebmann H, Breuninger H, *et al*. Current concepts in the classification, diagnosis and treatment of vascular anomalies. *European Journal of Radiology*. Elsevier Ireland Ltd; 2010 Jul 1;75(1):2-11.
- Dubois J, Alison M. Vascular anomalies: what a radiologist needs to know. *Pediatric Radiology*. 2010 Jun;40(6):895-905.
- Oosthuizen JC, Burns P, Russell JD. Lymphatic malformations: a proposed management algorithm. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2010 Apr;74(4):398-403.
- Legiehn GM, Heran MKS. Venous Malformations: Classification, Development, Diagnosis, and Interventional Radiologic Management. *Radiologic Clinics of NA*. 2008 May;46(3):545-97.
- Hyodoh H, Hori M, Akiba H, Tamakawa M, Hyodoh K, Hareyama M. Peripheral vascular malformations: imaging, treatment approaches, and therapeutic issues. *Radiographics*. 2005 Oct;25 Suppl 1:S159-71.

ENCUENTROS CON EL EXPERTO

VIERNES 12 DE JUNIO - 15:00-15:45 H - SALA B TERRAZA

APEGO PRECOZ: LA RELEVANCIA DE LAS VINCULACIONES EMOCIONALES DE LOS PRIMEROS AÑOS

Aranzazu Fernández Rivas. *Sección de Psiquiatría Infanto-Juvenil. Hospital Universitario Basurto, Bilbao. Profesora asociada de Psiquiatría, Universidad del País Vasco*

Las relaciones vinculares que el niño realiza con sus cuidadores principales a lo largo de los primeros años de vida ejercen una función sobre la maduración psíquica del menor, como no ocurrirá en otro tiempo de la vida. Son los 3 primeros años de vida una fase especialmente sensible en este sentido.

Muchos son los autores que han estudiado este tema, pero mencionaremos especialmente las aportaciones de autores tan relevantes como R. Spitz (su aportación conceptual de “organizadores” en el desarrollo del niño), J. Bowlby (con su concepto de apego) o M. Ainsworth (desarrollo de técnica de valoración del apego denominada “situación extraña”).

Se describen dos tipos de apego: apego seguro y apego inseguro. Además el apego inseguro engloba a otros subtipos como son el apego ansioso o evitativo, el apego ambivalente o resistente y el apego desorganizado. La presentación de cada tipo de apego se relaciona bien con estabilidad en el desarrollo madurativo-emocional del menor (apego seguro) o bien con ciertas dificultades o síntomas de psicopatología (apego inseguro).

Se denomina Trastorno reactivo de la vinculación a la patología que menores presentan secundaria a las carencias en las vinculaciones con sus cuidadores principales en los primeros años de vida. Como consecuencias de estas carencias los niños que padecen este trastorno presentan alteración en el desarrollo afectivo así como en el desarrollo cognitivo, además son frecuentes los trastornos psicósomáticos, las dificultades de adaptación a situaciones sociales y los trastornos del comportamiento, así como un mayor riesgo de desarrollar trastornos psiquiátricos como clínica depresiva, o trastornos de carácter o personalidad en su evolución.

Es por lo tanto importante la detección de este tipo de problemática en las vinculaciones emocionales en los primeros años de vida entre los menores y sus cuidadores principales. Para esta labor será especialmente relevante contar con la valoración del médico pediatra que atiende a estos niños. Este es el objetivo de esta presentación: sensibilizar y formar a pediatras para optimizar la detección de la patología del apego lo más precozmente posible para favorecer su intervención y minimizar consecuencias en el desarrollo ulterior del menor.

ENCUENTROS CON EL EXPERTO

SÁBADO 13 DE JUNIO - 14:45-15:30 H - SALA A2

APLICACIONES MÓVILES PEDIÁTRICAS. PROPUESTAS DEL CM-AEP PARA SU REGULACIÓN Y USO

Alfonso Pedro Piñeiro Pérez. *Pediamécum. Comité de Medicamentos de la AEP. Madrid*

El objetivo de la ponencia es analizar el impacto del uso creciente y no regulado de aplicaciones móviles de salud en el ámbito pediátrico, valorar si concierne a las funciones de las sociedades científicas y profesionales, y proponer un debate sobre si es necesaria una legislación específica de mHealth y un sistema de validación y registro de sus productos para garantizar la seguridad del paciente.

El desarrollo y distribución de apps presentadas como pertenecientes al campo de la mSalud es vertiginoso. Puesto que el mercado de apps está básicamente controlado por las tiendas online de los dos grandes creadores de sistemas operativos para dispositivos móviles (iPhone y Android), resulta muy fácil medir esta tendencia contabilizando el número de apps que tienen etiquetadas en sus catálogos bajo denominaciones de interés sanitario. Se calcula por este procedimiento que más de 97000 apps ofertan (principios de 2015, datos de la Unión Europea) funciones relacionadas con la salud y hábitos sanitarios. De ellas, un 30% están dirigidas a profesionales. Muchas son antiguas o no han sido actualizadas y más de la mitad no son relevantes por número de descargas, pero este hecho no minimiza la dimensión del fenómeno.

En los últimos diez años, el uso creciente de este tipo de apps ha alertado a sociedades científicas, organizaciones sociales y autoridades sanitarias acerca de las ventajas, inconvenientes y, sobre todo, riesgos de tal tendencia.

La FDA (U.S. Food and Drug Administration) se interesó hace varios años por el impacto de las apps en la salud y decidió analizar si era necesaria su intervención para regular el mercado, determinar cómo debería catalogarse cada aplicación y, si llegaba el caso, autorizar y respaldar específicamente aquellas que pudieran ser beneficiosas para los pacientes. Sus estudios generaron una gran expectativa.

En septiembre de 2013, después de varios borradores, la FDA publicó un documento titulado "Mobile Medical Applications. Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff", en el que "reconoce la gran variedad de las actuales y futuras funciones de las apps móviles, el veloz ritmo de innovación y los beneficios y riesgos potenciales que representan para la salud pública" y asegura que "este documento pretende clarificar a qué tipo de app intentará la FDA aplicar su autoridad".

La posición final de la FDA es que intervendrá en el mercado cuando las funciones de una app permitan que el dispositivo móvil sea utilizado como accesorio de un dis-

positivo médico regular (por ejemplo, como medio de lectura de una prueba radiológica) o transformen el dispositivo móvil mismo en un dispositivo médico (por ejemplo, para conectarlo a un estetoscopio o a sensores electrocardiográficos). Y en estos casos se las denominará Aplicación Médica Móvil. Con esta resolución, la mayor parte del mercado de apps queda fuera de la intervención de la FDA, lo que ha resultado decepcionante para las organizaciones que pretendían una regulación más clara.

La Comisión Europea dispone de un programa específico eSalud para el que se elaboró un plan de acción en 2004. Sus objetivos iniciales eran remover las barreras fronterizas al desarrollo de la eSalud en los campos sanitario, jurídico y comercial.

En abril de 2014, la CE lanzó una encuesta pública sobre mHealth, en forma de Libro Verde, dirigida a las autoridades de los países integrantes de la Unión, proveedores de servicios de salud, organizaciones de pacientes y empresarios web, con las cuestiones que consideraba esenciales para desarrollar una política europea sobre la salud móvil y las aplicaciones: protección de datos, marco legal, seguridad del paciente y transparencia de la información, papel de la mHealth en los sistemas sanitarios y la igualdad de acceso, interoperabilidad, modelos de reembolso, responsabilidad, investigación e innovación, cooperación internacional y acceso al mercado.

Simultáneamente, publicó un documento de trabajo sobre el marco legal existente que podría aplicarse de inmediato al mercado de las apps de salud, como las directivas de protección de datos, e-Privacidad, derechos de los consumidores y otros derechos comerciales. La Comisión constató que había bastante legislación para las garantías de consumo pero insuficiente en el campo de la seguridad del paciente.

Los resultados de la encuesta de la Comisión Europea, 211 respuestas, se publicaron en enero de 2015. La opinión general de los encuestados es que el marco legal europeo es insuficiente y debería crearse una legislación mHealth específica, guías para desarrolladores y un sistema de certificación y registro para garantizar la seguridad del paciente. No obstante, muchos de los encuestados advierten de que una intervención excesiva frenaría el desarrollo de la mHealth, como podría suceder si se exigieran estudios a largo plazo y estudios de impacto para probar la eficacia de las apps (siempre que no estén afectadas por la legislación de dispositivos médicos).

A lo largo de 2015, la Comisión planteará a los Estados miembros un conjunto de propuestas basadas en los resultados de la encuesta.

En España, el Ministerio de Sanidad no se ha pronunciado oficialmente y todo hace suponer que, por ahora, no tiene intención de abordar la regulación y validación de las apps de salud al margen de lo que se disponga en la Unión Europea.

Dos comunidades, Andalucía y Cataluña, han tomado la iniciativa.

La Agencia de Calidad Sanitaria de Andalucía ha elaborado una "Guía de recomendaciones para el diseño, uso y evaluación de apps de salud" con 31 recomendaciones en cuatro apartados: Diseño y pertinencia, Calidad y seguridad de la información, Prestación de servicios y Confidencialidad, y Privacidad. La Agencia ofrece, de forma gratuita y abierta a todas las apps que lo soliciten, un proceso de validación que otorga el distintivo de AppSaludable. Este distintivo es válido en tanto los creadores de la apps no introduzcan modificaciones sustanciales. Hasta mediados de enero de 2014, la Agencia había validado 5 aplicaciones y tenía otras 27 en curso.

En Cataluña, el Colegio Oficial de Médicos de Barcelona (que dispone de un órgano para validar webs médicas, Web Médica Acreditada) es uno de los principales impulsores de un sello de calidad para las apps, como expusieron sus responsables en las XVI Jornadas ACEBA (Associació Catalana d'Entitats de Base Associativa) celebradas en octubre de 2012 y en las jornadas #Salut20COMB (Colegio Oficial de Médicos de Barcelona) celebradas en mayo de 2013 bajo el título "Apps y salud, un paso adelante". Mientras promueve algún tipo de certificación para las apps de salud, el Colegio se ha convertido en una de las voces más respetadas sobre esta cuestión.

En junio de 2014, The App Date publicó "Informe 50 Mejores Apps de Salud en Español", seleccionadas, según el editor, según los siguientes criterios: "a) contenido riguroso y de calidad, en donde hemos valorado muy positivamente la existencia de avales científicos; b) diseño y experiencia de uso; c) reconocimiento y premios recibidos y d) utilidad para el público al que va dirigido".

EL CASO DE LAS APPS PEDIÁTRICAS

La población pediátrica es nativa digital y móvil. Es decir, ha crecido o crecerá con Internet accesible en cualquier momento y desde cualquier lugar. No obstante, en la actualidad, un porcentaje importante de sus padres, sus educadores y sus médicos son "analfabetos digitales" o "inmigrantes digitales", a la espera de que vaya tomando el relevo la generación de los *millennials*, nacidos a partir de 1982. Los riesgos por tanto de la exposición de los niños al mundo digital, en el que nacen, ya es objeto de debate hace varios años. Los riesgos de su exposición al ámbito mSalud no son menores, pero ni siquiera somos conscientes de su existencia.

Dado el estadio de inmadurez de la respuesta científica, tecnológica y política a la expansión de la oferta y uso de apps relacionadas con la salud con carácter general, cabe esperar que la atención al problema en la población pediátrica esté aun más lejana.

Sin embargo, la mercadotecnia de las apps ya cuenta con el segmento pediátrico. En primer lugar, por su condición de nativos digitales. En segundo lugar, porque sus afecciones crónicas (como la diabetes, TDAH o desórdenes alimentarios) los convierten, a ellos y a sus padres, en "clientes" de largo recorrido.

¿CONCIERNE A LAS SOCIEDADES CIENTÍFICAS Y PROFESIONALES?

Existe consenso sobre que el creciente uso de aplicaciones móviles de salud plantea problemas similares a los del uso de fármacos, y en muchos casos afecta al empleo mismo de los medicamentos. La expectativa general es que las agencias estatales de vigilancia de fármacos y dispositivos médicos asumirán las competencias para regular este mercado.

La edad pediátrica delimita un segmento de población de enorme interés para creadores y distribuidores de apps de salud, por su habilidad natural en el manejo de nuevas tecnologías y la sensibilidad general por sus patologías y la innovación farmacológica en sociedades económicamente desarrolladas.

El uso de apps pediátricas sin control médico (incluso bajo la tutela de los padres) puede inducir al auto-diagnóstico, la auto-medicación y al desarrollo erróneo de segundas opiniones no contrastadas con profesionales.

El uso inadecuado de apps pediátricas puede entorpecer la adherencia a los tratamientos médicos regulares, empeorar ciertas enfermedades e incluso crear *afecciones* nuevas bajo la denominación genérica de *cibercondria* (la obsesión por la monitorización permanente y el auto-diagnóstico).

Frente a los riesgos y la falta de respuesta institucional, los sistemas públicos de salud están decididos a promover la mSalud, que ya empieza a conocerse como "Salud Ubicua", como un medio de optimización de recursos y reducción de la factura farmacéutica. Los profesionales, en todas las áreas sanitarias, estiman cada vez más el uso de mSalud como apoyo a sus decisiones, para monitorizar a sus pacientes y como medio para disponer de información actualizada sobre tratamientos y fármacos. Es decir, el proceso parece imparable y sus efectos se intensificarán en muy pocos años.

PROPUESTAS

Las apps que conciernen al ámbito pediátrico y la posible respuesta de la *comunidad sanitaria* (a los efectos de estas propuestas: salud pública, sociedades científicas

y organizaciones médicas), cabría clasificarlas en los siguientes tipos:

No presentadas como mSalud pero que sí pueden modificar hábitos saludables. (Por ejemplo, hace algo más de un año se retiró del mercado un juego para niñas que consistía en cuidar a una adolescente virtual y practicarle una liposucción si engordaba. Otra app, japonesa, insultaba a las usuarias para inducirles a adelgazar). No son una responsabilidad específica de los profesionales de la medicina, pero:

La comunidad sanitaria debería contribuir a la difusión regulada de información relevante para conocimiento de profesionales y padres.

Informativas sobre patologías de la infancia y la adolescencia. Habitualmente están conectadas con grandes bases de datos documentales. En ocasiones requieren datos personales del paciente. Para este grupo debería exigirse:

- *Declaración del objetivo, funciones y público al que se destina.*
- *Identificación inequívoca de sus distribuidores, y de sus creadores si no fuesen los mismos.*
- *Declaración de posibles conflictos de intereses con sus fuentes de financiación y patrocinio.*
- *Publicidad y acreditación científica de sus fuentes.*
- *Garantía de que los documentos fuente corresponden a la última versión.*
- *Manifiesto de qué documentos responden al criterio de "evidencia científica".*
- *Garantía de confidencialidad de los datos del paciente de acuerdo con las leyes de su país de residencia.*
- *Servicio de atención y ayuda, con formación adecuada para determinar si el usuario potencial coincide con el perfil del público objetivo de la aplicación.*

Coadyuvantes del tratamiento de patologías de la infancia y la adolescencia. Almacenan datos personales que se transmiten o no a un servidor central, elaboran conclusiones sobre el estado del paciente (*riesgo elevado de auto-diagnóstico*) y recomiendan acciones. Además de los requisitos del grupo b):

- *Identificación inequívoca del equipo médico que se responsabiliza de la "lógica médica" de la app y de las fuentes seleccionadas (Guías de práctica clínica, algoritmos, calculadoras médicas, dosificación,...)*
- *Información completa, públicamente registrada, de los test y ensayos previos a su lanzamiento.*
- *Sistema de notificación de alertas sobre efectos adversos con compromiso de respuesta pública en un plazo prefijado a través de los medios que garanticen como mínimo la difusión a todos los usuarios de la app.*
- *Advertencia contractual ("Acepto/No acepto") de que el uso de la app debe ser comunicada al equipo médico del paciente, cuyas prescripciones prevalecerán sobre las recomendaciones de la app.*

Sistemas de control de tratamientos, generalmente vinculadas a los dispositivos y sensores de medida de empresas farmacéuticas y de tecnología de la salud. Muy desarrolladas en el tratamiento de la diabetes.

- *Competen a las autoridades sanitarias, por su condición de dispositivos médicos.*
- *Desde el punto de vista estrictamente profesional deberían considerarse dentro del grupo f).*

Informativas para profesionales de la medicina. En muchos casos, son desarrolladas por grandes centros de documentación y editoriales, específicamente pediátricas o con secciones pediátricas, que ya existían antes de la expansión del mundo web y las apps. En otros, son iniciativas web que suelen ofrecer actualización permanente de guías clínicas y nuevos tratamientos.

- *Deberían tratarse con los mismos criterios que las publicaciones científicas e incorporarse a los sistemas ya existentes de evaluación científica y evidencia.*
- *Si fueran accesibles a cualquier usuario, debería advertirse que son de uso exclusivo profesional, enumerar los riesgos para profanos y exigir, como mínimo, la conformidad con el mensaje y que se entienden los riesgos.*

Control de tratamiento para profesionales, para seguimiento de sus pacientes con o sin conexión a los dispositivos móviles de estos. En este caso, las apps del paciente tendrían que estar "prescritas" por su médico o facilitadas por los sistemas de salud dentro de sus programas de telemedicina.

- *Deben ser consideradas a todos los efectos como herramientas o dispositivos médicos y estar sometidas a los controles legales, técnicos y médicos correspondientes.*
- *La comunidad sanitaria debería analizar periódicamente, mediante encuestas u otro tipo de estudios, qué apps de este tipo se están utilizando y con qué resultados, de igual modo que se analiza el uso de antibióticos o fármacos off-label. Las conclusiones de tales análisis deberían ser públicas.*

Los estándares técnicos (seguridad informática, vulnerabilidad, acceso a dispositivos, uso eficiente de conexiones, etc.) deberían ser garantizados por el último distribuidor, las *stores* de cada marca. No obstante, parece pertinente que la comunidad sanitaria se implique en crear un manual básico de mínimos basado en la experiencia de la comunidad digital.

La comunidad sanitaria debería promover la creación de un registro de apps pediátricas científicamente validadas, el correspondiente procedimiento de certificación y una base de datos con las incidencias conocidas en salud pediátrica de cualquier tipo de app dirigida a niños y adolescentes.

BIBLIOGRAFÍA

- Commission Staff Working Document on the existing EU legal framework applicable to lifestyle and well-being apps http://ec.europa.eu/information_society/newsroom/cf/dae/document.cfm?doc_id=5146
- Guía de recomendaciones para el diseño, uso y evaluación de apps de salud. Agencia de Calidad Sanitaria de Andalucía. 2013. <http://www.calidadappsalud.com/listado-completo-recomendaciones-app-salud/>
- Green Paper on mobile health (“mHealth”) http://ec.europa.eu/information_society/newsroom/cf/dae/document.cfm?doc_id=5147
- Health apps library. NHS. <http://apps.nhs.uk/>
- Informe 50 Mejores Apps de Salud en Español -The App Date <http://madrid.theappdate.com/wp-content/uploads/2014/03/Informe-TAD-50-Mejores-Apps-de-Salud.pdf%20>
- Mobile Medical Applications. Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff. FDA. Septiembre 2013. PDF inglés. Disponible en <http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/.../UCM263366.pdf>
- Regulation of health apps: a practical guide. d4 (Devices 4 Limited). Enero 2012. PDF inglés. Descargable en <http://www.d4.org.uk/research/regulation-of-health-apps-a-practical-guide-January-2012.pdf>
- Summary Report on the Public Consultation on the Green Paper on Mobile Health <https://ec.europa.eu/digital-agenda/en/news/summary-report-public-consultation-green-paper-mobile-health>
- The European Directory of Health Apps - PatientView. <http://www.patient-view.com/-bull-directories.html>

ENCUENTROS CON EL EXPERTO

JUEVES 11 DE JUNIO - 14:15-15:00 H - SALA BARRIA A

ANALES DE PEDIATRÍA ANTE EL RETO DE LA DIFUSIÓN DE LA INVESTIGACIÓN PEDIÁTRICA FINANCIADA

María Francisca Abad García. *Universidad de Valencia*

ENCUENTROS CON EL EXPERTO

JUEVES 11 DE JUNIO - 14:15-15:00 H - SALA A3 2

INTRODUCCIÓN DEL GLÚTEN EN LA DIETA DEL LACTANTE

Carmen Ribes-Koninckx. *Servicio de Gastroenterología Pediátrica. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia*

Las recomendaciones del Comité de Nutrición de la ESPGHAN (CN-ESPGHAN) actualmente en vigor, y que datan del año 2008, referentes a la edad de introducción del gluten en la dieta del lactante, tienen como principal motivo el prevenir el desarrollo de la enfermedad celíaca (EC) y adicionalmente el reducir el riesgo de Diabetes Mellitus Tipo I (DM T I) y de alergia al trigo. Así el CN-ESPGHAN declara que: *“es prudente evitar la introducción precoz (antes de los 4 meses) y tardía (después de los 7 meses) del gluten, e introducirlo gradualmente mientras el lactante recibe LM ya que así se puede reducir el riesgo de EC, DMT1 y alergia al gluten”*. Esta recomendación fue corroborada en un informe de la EFSA en el 2009 y una revisión sistemática sobre la alimentación del lactante y la prevención de EC, si bien en esta última se precisaba que eran necesarios más estudios para clarificar cuestiones no resueltas en los estudios citados.

Sin embargo estudios recientes de alto grado de evidencia científica han demostrado que ni la edad de introducción del gluten en la dieta del lactante, ni la forma de introducción juega un papel relevante en el desarrollo de EC en población con riesgo genético de padecerla. Las **conclusiones específicas que se extraen de ambos estudios son:**

- Que la edad de introducción del gluten (entre los 4-6m, a los 6m o a los 12m) no modifica el riesgo de

desarrollar la enfermedad celíaca, no encontrándose evidencia de una ventana de edad que propicie el desarrollo de tolerancia al gluten.

- El fenotipo genético individual es el factor determinante de riesgo de desarrollar la EC; los individuos homocigotos (DQ2 / DQ2) tendrían mayor riesgo de desarrollar EC en edades tempranas de la vida.
- Ni el tipo de lactancia materna, parcial o exclusiva, ni la duración de la misma proporciona protección contra el desarrollo de la EC.

Estos resultados ponen en tela de juicio las pautas de introducción que están siendo aplicadas actualmente siguiendo tanto las recomendaciones de la ESPGHAN, las de la European Food Safety Authority (EFSA), así como las de la American Academy of Pediatrics (AAP).

Según la evidencia científica disponible en el momento actual la introducción de la alimentación complementaria en general antes de los 4 meses se asocia a un riesgo aumentado de enfermedad, mientras que la introducción por encima de los 7 meses no tiene ningún efecto protector. Bajo esta perspectiva sigue estando vigente el consejo de introducir otros alimentos, incluyendo el gluten, en la dieta, distintos de la leche, alrededor de los 6 meses de edad.

ENCUENTROS CON EL EXPERTO

JUEVES 11 DE JUNIO - 14:15-15:00 H - SALA E

LA PREVENCIÓN DE LA MUERTE SÚBITA CARDIACA (O CUANDO EL PEDIATRA SE CONVIERTE EN SHERLOCK HOLMES)

Francisco Javier Pérez-Lescure Picarzo. *Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Madrid*

OBJETIVOS

- Conocer la incidencia y las causas de la muerte súbita en la edad pediátrica.
- Conocer los datos clave de la historia clínica, los antecedentes personales y familiares y la exploración que pueden ser premonitorios de muerte súbita cardiaca.
- Recordar los hallazgos electrocardiográficos de patología cardiaca que predispone a muerte súbita y que todo pediatra debe ser capaz de detectar.
- Conocer las estrategias de prevención de muerte súbita en la edad pediátrica: cuándo, a quién y cómo.
- Recordar la importancia esencial del pediatra en la prevención de la muerte súbita.

RESUMEN

La muerte súbita se define como la muerte abrupta e inesperada en ausencia de anomalías cardiovasculares conocidas. La muerte súbita cardiaca en pediatría es por fortuna un hecho muy poco frecuente, pero al ser un acontecimiento absolutamente inesperado y de consecuencias devastadoras se deben buscar estrategias basadas en la evidencia que permitan prevenir estos eventos de una manera coste efectiva. La probabilidad de un paciente joven de sobrevivir tras una parada cardiaca fuera del hospital es <20%. Aunque la disponibilidad de desfibriladores externos automáticos combinado con maniobras de reanimación cardiopulmonar de forma inmediata puede mejorar la supervivencia sustancialmente, la identificación de pacientes en riesgo es de importancia vital. Como la mayoría de las muertes súbitas tienen una causa cardiovascular, es teóricamente posible identificar los pacientes en riesgo antes del evento y prevenirlo.

Las causas que predisponen a muerte súbita cardiaca en el niño y adolescente se muestran en la siguiente **Tabla¹**:

Alteraciones estructurales / funcionales

1. Miocardiopatía hipertrófica*
2. Anomalías de las arterias coronarias
3. Ruptura aórtica / Síndrome de Marfan*
4. Miocardiopatía dilatada o restrictiva*
5. Miocarditis
6. Obstrucción al tracto de salida del ventrículo izquierdo
7. Prolapso de la válvula mitral
8. Enfermedad aterosclerótica de las arterias coronarias
9. Miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho*
10. Postoperatorio Cardiopatía congénita

Causas eléctricas

11. Síndrome de QT largo*
12. Síndrome de Wolff-Parkinson-White
13. Síndrome de Brugada*
14. Taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica
15. Síndrome de QT corto*
16. Bloqueo cardíaco completo

Otras causas

17. Drogas y estimulantes (cocaína)
18. Hipertensión pulmonar primaria*
19. Commotio cordis.

(*) de origen familiar/genético

CAUSAS CARDIACAS QUE PREDISPONEN A MUERTE SÚBITA CARDIACA (MSC) EN EL NIÑO Y ADOLESCENTE

Alteraciones estructurales/funcionales

1. Miocardiopatía hipertrófica. La miocardiopatía hipertrófica (MCH) es la causa más frecuente de MSC en menores de 30 años, estimándose la prevalencia hasta el 1 por 500 en los adultos jóvenes. La MCH es a menudo clínicamente silente, pero el ECG puede mostrar hipertrofia ventricular izquierda o anomalías de la onda T. La MSC suele estar desencadenada por el esfuerzo y habitualmente secundaria a arritmias ventriculares malignas. LA MCH es un trastorno congénito autosómico dominante caracterizado por hipertrofia septal asimétrica y una alteración de las fibras musculares ventriculares, que contribuyen al riesgo de arritmias incluso en pacientes con hipertrofia mínima y sin obstrucción evidente al tracto de salida del ventrículo izquierdo.
2. Anomalías de las arterias coronarias. En los Estados Unidos las anomalías de las arterias coronarias son la segunda causa más frecuente de MSC en los jóvenes. La anomalía más común asociado con la MSC es el origen de la coronaria izquierda en el seno de Valsalva derecho pasando su trayecto entre la aorta y la arteria pulmonar. Se ha propuesto que durante el esfuerzo el aumento de tamaño de los grandes vasos comprimirían la arteria coronaria izquierda ocasionando la isquemia.
3. Ruptura aórtica / Síndrome de Marfan. El 25% de pacientes presentan afectación cardiovascular durante la edad pediátrica incluyendo dilatación de la raíz aórtica con riesgo de disección aórtica, poco frecuente en la infancia pero de importancia en la adolescencia. Otras alteraciones son el prolapso valvular mitral y arritmias.
4. Miocardiopatía dilatada o restrictiva. La miocardiopatía dilatada se caracteriza por dilatación ventricular y disminución de la función sistólica. Hay formas adquiridas secundarias a isquemia, miocarditis o tóxicos y formas hereditarias, por lo general como un rasgo autosómico dominante con penetrancia variable. Los síntomas de presentación más frecuentes son disnea e intolerancia al ejercicio secundarios a disminución del gasto cardíaco y/o hipertensión venosa pulmonar con edema pulmonar. Los pacientes pueden presentar un soplo de insuficiencia mitral y/o ritmo de galope a la exploración.
5. Miocarditis La miocarditis se ha encontrado con frecuencia en la necropsia de los pacientes con muerte súbita de causa desconocida. Puede no haber síntomas previos o aparecer síntomas de insuficiencia cardíaca o hallazgos sutiles, como una frecuencia cardíaca elevada. También puede aparecer bloqueo auriculoventricular o arritmias ventriculares.
6. Obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo La estenosis aórtica valvular está relacionada clásicamente con la MSC en los niños. Una historia previa de síncope, dolor torácico o hipertrofia ventricular izquierda con signos de obstrucción severa son factores de riesgo para la misma.
7. Prolapso de la válvula mitral El prolapso severo de la válvula mitral se asocia con arritmias y fibrilación auricular que pueden evolucionar hasta producir paro cardíaco y MSC. No está claramente definida la relación causa-efecto entre el prolapso mitral y las arritmias, por lo que también se postula que la MSC sea secundaria a la insuficiencia mitral grave o a la insuficiencia cardíaca congestiva que estos pacientes pueden terminar desarrollando.
8. Enfermedad aterosclerótica de las arterias coronarias En raras ocasiones puede aparecer enfermedad arterial coronaria adquirida precoz en menores de 30 años. La predisposición familiar junto con otros factores de riesgo puede conducir a episodios coronarios por aterosclerosis.
9. Miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho. La displasia o miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho (DAVD/MAVD) es la causa más frecuente de MSC en deportistas jóvenes en Italia. La presentación clínica se produce normalmente en la adolescencia temprana y la edad adulta. Es una miocardiopatía hereditaria y progresiva que se caracteriza por el reemplazo graso y fibroso del miocardio, causando adelgazamiento de la pared libre del ventrículo derecho e inestabilidad eléctrica. Pueden aparecer arritmias ventriculares que a menudo son provocados por el ejercicio. El ECG en reposo puede mostrar extrasistolia ventricular con morfología de bloqueo de rama izquierda y eje superior, inversión de la onda T en las derivaciones derechas (V1, V2 y V3), onda épsilon siguiendo los QRS en la derivación V1 y QRS ancho en las derivaciones V1-V3. Las pruebas genéticas pueden ayudar en el diagnóstico, en casos con antecedentes familiares.
10. Postoperatorio cardiopatía congénita. La incidencia de muerte súbita en pacientes con cardiopatía congénita es de 100/100.000 pacientes/año. Es más alta en cardiopatías cianógenas y lesiones obstructivas del corazón izquierdo y puede ser debido a arritmias, embolias o alteraciones circulatorias. El riesgo de MSC parece aumentar con la edad y el tiempo desde la cirugía. Algunos defectos congénitos tienen un riesgo más alto de arritmias adquiridas después de la reparación. En concreto, la tetralogía de Fallot se asocia con mayor incidencia de taquicardia ventricular.

Causas eléctricas

1. Síndrome de QT largo. La forma congénita del síndrome de QT largo (SQTL) es una enfermedad genética familiar que se produce en 1 de cada 2500-3500 personas. Se manifiesta por alteraciones de la repolarización ventricular secundarias a mutaciones de los canales iónicos cardíacos. En los pacientes sintomáticos, el síntoma de presentación suele ser el síncope secundario a taquicardia ventricular tipo "torsades de

pointes.” El síncope puede ocurrir con desencadenantes específicos, como el estrés, la natación y los estímulos auditivos fuertes, o puede ocurrir cuando el niño está bradicárdico durante el reposo o el sueño. En la mayoría de los casos, el intervalo QT corregido en el ECG está prolongado pero hay una considerable superposición con la distribución normal de los intervalos QT en la población sana. En general se considera normal el intervalo QTc < 0,45 seg.

2. Síndrome de Wolff-Parkinson-White. Además de causar taquicardia supraventricular paroxística (TSVP), el síndrome de WPW puede dar lugar a fibrilación auricular con conducción rápida a través de la vía accesoria que conduce a la fibrilación ventricular y muerte súbita. Este cuadro es inusual en pacientes pediátricos, pero su incidencia aumenta en la adolescencia. En los adultos, existe una incidencia de muerte súbita en pacientes asintomáticos de 1 por 1.000 pacientes-año, pero esta tasa también puede ser mayor en los niños, que, por definición, no habrían sobrevivido hasta la edad adulta.
3. Síndrome de Brugada. Es un síndrome arritmogénico hereditario caracterizado por alteraciones del ECG y arritmias ventriculares potencialmente mortales. Los hallazgos electrocardiográficos son característicos. Se han descubierto varias mutaciones genéticas siendo el defecto SCN5A el más frecuente.
4. Taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica (TVPC). Se caracteriza por extrasistolia ventricular inducida por el ejercicio o el estrés emocional. Se trata de un canalopatía de base genética. El inicio de los síntomas ocurre típicamente en la niñez y la adolescencia. La ergometría es importante para el diagnóstico, ya que la TVPC no se puede diagnosticar en el ECG basal. Durante la prueba de esfuerzo, la extrasistolia aumenta con mayores niveles de actividad y puede aparecer taquicardia ventricular “bidireccional”.
5. Síndrome de QT corto. El conocimiento de este síndrome es reciente habiéndose relacionado con MSC a edades tempranas.
6. Bloqueo AV completo. El bloqueo AV completo congénito suele ser el resultado de un proceso autoinmune con destrucción del sistema de conducción en el nódulo auriculoventricular. Ningún impulso auricular se conduce a los ventrículos, siendo la actividad auricular y ventricular independientes. En el ECG, las ondas P están disociadas de los complejos QRS. A pesar de que los ritmos auricular y ventricular están disociados, ambos son regulares, manteniendo intervalos PP y RR regulares. La duración del complejo QRS es normal si el bloqueo es proximal al haz de His, mientras que la existencia de un complejo QRS ancho indica que el bloqueo es más distal. Si existe un ritmo de escape de la unión o ventricular con frecuencia adecuada, los pacientes pueden permanecer asintomáticos aunque con bradicardia en reposo y con frecuencia cardíaca limitada al ejercicio. Los pacientes pueden presentarse con fatiga, intoleran-

cia al ejercicio, síncope, presíncope o convulsiones. El hallazgo clínico de bradicardia en un deportista joven puede traducir una disfunción sinusal, un bloqueo AV completo o una bradicardia sinusal fisiológica en un paciente entrenado siendo necesario la realización un ECG para su distinción.

Otras causas

1. Drogas y estimulantes (cocaína).
2. Hipertensión pulmonar primaria.
3. *Commotio cordis*. Este término define la MSC debido a un impacto leve en la pared anterior del tórax en personas con un corazón normal. Requiere un golpe directo sobre el corazón, justo antes del pico de la onda T en la fase vulnerable de repolarización, que desencadenaría una arritmia por lo general fibrilación ventricular. Es una causa muy poco frecuente de MSC en los jóvenes, aunque su frecuencia puede ser subestimada, las víctimas suelen ser varones menos de 18 años de edad.

SIGNOS Y SÍNTOMAS DE ALARMA

Aunque la MSC puede ser la primera manifestación de la enfermedad, los pacientes con enfermedad cardíaca estructural-funcional o eléctrica primaria tienen con frecuencia síntomas previos como mareo, dolor de pecho, síncope, palpitaciones, disnea o antecedentes familiares de muerte súbita²⁻³. A veces, estas señales de advertencia pueden ser mal interpretadas o ignoradas, tanto por los pacientes, los padres o el personal médico.

En la mayoría de los casos, la causa inmediata de la MSC es una taquiarritmia ventricular letal (fibrilación ventricular o taquicardia ventricular sin pulso) con parada cardíaca. Algunas de estas arritmias pueden ser autolimitadas, causando episodios de síncope/presíncope o convulsiones⁴. Estos pacientes son remitidos en ocasiones a neurología lo que condiciona un retraso en el diagnóstico y tratamiento correctos.

El dolor torácico rara vez está presente en pacientes con trastornos eléctricos primarios pero es más probable en pacientes con miocardiopatías, anomalías congénitas de las arterias coronarias, o enfermedad de la aorta (por ejemplo, la disección o ruptura asociada con el síndrome de Marfan).

En ocasiones la disminución de la distensibilidad ventricular izquierda o la hipertensión venosa pulmonar secundaria a las miocardiopatías puede provocar síntomas sugestivos de broncoespasmo inducido por ejercicio que se mal interpretan como asma de esfuerzo. La normalidad de las pruebas de función pulmonar en un niño con sospecha de asma de esfuerzo debe condicionar la evaluación cardiovascular del paciente para descartar patología cardíaca.

Las convulsiones febriles podrían ser un signo de presentación del Síndrome de Brugada⁵.

Aproximadamente el 5-10% de los casos de muerte súbita del lactante pueden estar relacionados con mutaciones genéticas productoras de canalopatías como el Síndrome de QT largo, Síndrome de Brugada o la taquicardia ventricular polimorfa catecolaminérgica⁶.

Las estrategias para la prevención pasan por reconocer las enfermedades que pueden acabar en una muerte súbita mediante los procedimientos de cribado y mantener un índice de sospecha adecuado cuando se atienden los niños en la consulta.

PROCEDIMIENTOS DE CRIBADO

No hay ningún método de cribado validado con alta efectividad en la detección de niños con riesgo de MSC. Pueden realizarse como parte del reconocimiento predeportivo y durante los controles del niño sano en Atención Primaria.

REVISIÓN PREDEPORTIVA

Como la MSC es más frecuente durante la práctica deportiva se han desarrollado distintos protocolos de evaluación predeportiva. Recientemente la Sociedad Española de Cardiología Pediátrica y Cardiopatías Congénitas (SECPCC) ha desarrollado una Guía Clínica de revisión predeportiva con objeto de detectar patología cardiovascular de riesgo. En esta Guía se recomienda una evaluación sistemática de los antecedentes personales y familiares, realización de historia clínica dirigida a la presencia de dolor precordial, síncope o presíncope, palpitations o disnea, exploración física general y específica con tensión arterial, presencia de deformidades torácicas, auscultación cardíaca, palpación de pulsos y presencia de estigmas síndrome de Marfan. Además, la Guía recomienda la realización sistemática de un ECG en la evaluación predeportiva de los niños por su utilidad en el diagnóstico de miocardiopatías (hipertrófica, arritmogénica, dilatada), enfermedades del sistema de conducción (bloqueo aurículo-ventriculares, síndromes de pre-excitación como el Wolff-Parkinson-White o algunas canalopatías (SQTL, SQTC, S. de Brugada). La Guía puede descargarse desde la página de la Sociedad Española de Cardiología Pediátrica y Cardiopatías Congénitas (<http://www.secardioped.org>).

CONTROLES DEL NIÑO SANO

Se debe considerar la evaluación de riesgo cardiovascular en la infancia y la adolescencia en todos los pacientes, a todas las edades y por cualquier pediatra durante los controles del niño sano. Los pediatras de atención primaria deben conocer los signos de alarma de la MSC y actuar de forma adecuada con una evaluación cardiovascular, realización de ECG, remisión del paciente a unidad de cardiología y restricción de la actividad física cuando sea necesario. Existen diferentes cuestionarios que evalúan el riesgo de MSC, la mayoría de los cuales recogen al menos las siguientes cuatro preguntas básicas:

1. ¿Síncope o convulsión sin síntomas previos especialmente durante el ejercicio o con desencadenantes como despertador o timbres?
2. ¿Dolor torácico o dificultad respiratoria en relación al ejercicio?
3. ¿Antecedentes familiares de muerte súbita antes de los 50 años?
4. ¿Antecedentes familiares de enfermedades predisponentes a muerte súbita como miocardiopatía hipertrófica, síndrome de QT largo o síndrome de Brugada...?

El reconocimiento del origen genético de varias entidades relacionadas con la MSC y el estudio de la familia tiene gran relevancia clínica pues puede identificar de forma prospectiva miembros de la familia incluso asintomáticos afectos genotípicamente por una enfermedad que predispone a MSC.

ATENDIENDO NIÑOS EN LA CONSULTA

Muchas de las causas más frecuentes de muerte súbita en niños y adolescentes pueden ser identificados a partir de la historia clínica, los antecedentes personales y familiares y la exploración física.

Síncope

El síncope es un motivo de consulta relativamente frecuente en pediatría. La evaluación cuidadosa de un niño que experimenta por ejemplo un síncope asociado con el ejercicio es de suma importancia ya que puede ser la última oportunidad para diagnosticar una afección potencialmente mortal.

En la siguiente **tabla** se muestra el diagnóstico diferencial entre el síncope cardiogénico y el síncope vasovagal⁷.

Sospecha síncope cardiovascular	Sospecha síncope vasovagal
<ul style="list-style-type: none"> • Presencia de cardiopatía estructural • Historia familiar de MSC • Durante el esfuerzo, o en posición supina • Inicio súbito de palpitations seguidas de síncope • Puede existir lesiones por la caída • Soplo orgánico • ECG anormal 	<ul style="list-style-type: none"> • Desencadenado por ortostatismo o dolor • Precedido de visión borrosa, debilidad y sudoración, palidez, náuseas • Pérdida de conciencia breve (menos de 15-30 segundos) • Recuperación inmediata en posición de decúbito • No suele existir lesiones por la caída • ACP normal • ECG normal

Los datos que han mostrado mayor sensibilidad para detectar el síncope de origen cardiológico son síncope de esfuerzo, sin pródromos, precedido por dolor torácico o palpitations, que requiere reanimación cardiopulmonar, examen físico anormal, ECG anormal, historia cardiaca previa, antecedentes familiares de riesgo⁸.

La literatura sugiere que a todos los niños con síncope se debe realizar un ECG. Un ECG normal puede ser tranquilizador, ya que las causas graves a menudo tienen cambios en el ECG, sin embargo, un ECG normal no siempre excluye patología cardíaca subyacente. En adultos el ECG ha mostrado una sensibilidad del 86% y una especifici-

dad del 70% para excluir patología cardiovascular⁹. Algunas entidades muy poco frecuentes como la taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica tienen ECG de reposo normal, pero dado que la prevalencia de esta entidad es desconocida (aparte de que sea poco frecuente), es difícil saber cuántos niños con esta patología se pueden perder si se lleva a cabo sólo un ECG de reposo (y no de ejercicio). Una vez más, la historia es lo más importante.

En la siguiente **tabla** se muestran causas cardíacas que pueden producir síncope en la edad pediátrica y los cambios en el ECG correspondientes.

Síndrome QT largo	Romano-Ward, autosómico dominante: ↑QTc. 10 subtipos. Tipo 1: (30%) onda T de base ancha, con una duración muy prolongada. Tipo 2: (30%) onda T de baja amplitud, con muescas. Tipo 3 (10%): onda T acuminada, de aparición tardía. Jervell-Lange-Nielsen, autosómico recesivo, sordera: ↑↑QTc 2 subtipos.
Síndrome QT corto	QTc ≤0,330 seg
Síndrome de Brugada	Patrón ECG en precordiales derechas (V1-V3): Tipo I (diagnóstico): elevación del segmento ST “en ensenada” > 2 mm, seguido de onda T descendente negativa. Tipo II (sugestivo, no diagnóstico) elevación del segmento ST en “silla de montar” > 2 mm con T positiva o bifásica. Tipo III (sugestivo, no diagnóstico) elevación del segmento ST en “silla de montar” o “ensenada < 1mm.
Miocardiopatía hipertrófica	HVI, ↑ voltaje QRS, ondas Q profundas II, III, aVF, V5, V6, CAI.
Miocardiopatía / Displasia arritmogénica ventrículo derecho	Ondas T invertidas en derivaciones precordiales derechas en V1-V3 o más allá (variante normal en < 12 años de edad y en 2% adultos sanos), onda epsilon (pequeña onda en segmento ST tras QRS en V1-V3, alteración de la conducción en VD, TV con morfología de BRI.
Taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica	ECG normal en reposo. El ejercicio induce: extrasístoles ventriculares, taquicardia ventricular, taquicardia ventricular polimórfica/bidireccional.
Hipertensión pulmonar	Signos de HVD: desviación del eje QRS a la derecha, ondas P altas, BIRD.
Síndrome de Wolf-Parkinson-White	QRS ancho (>LSN), PR corto (<LSN), presencia de onda delta.
Síndrome de Long-Ganong-Levine / Conducción AV acelerada	PR corto, QRS normal, TSV.
Miocarditis	↓ voltajes QRS, T aplanadas, ondas Q patológicas, alteraciones conducción AV (desde ↑ PR a disociación AV), TSV, TV, taquicardia sinusal inexplicada, extrasístoles supraventriculares o ventriculares, elevación ST.

ACI: arteria coronaria izquierda. **AP:** arteria pulmonar. **AV:** aurículoventricular. **BAV:** bloqueo aurículoventricular. **BIRD:** Bloqueo de rama izquierda. **BRI:** bloqueo de rama izquierda. **CAI:** crecimiento aurícula izquierda. **CBA:** crecimiento biauricular. **DAVD:** displasia arritmogénica ventrículo derecho. **HVI:** hipertrofia ventricular izquierda. **HVD:** hipertrofia ventricular derecha. **LSN:** límite superior normalidad. **TSV:** taquicardia supraventricular. **TV:** taquicardia ventricular. **VD:** ventrículo derecho. **VI:** ventrículo izquierdo.

No todos los trastornos que causan MSC en los niños tienen alteraciones fácilmente identificables en el ECG. Entre las enfermedades detectables habitualmente por ECG se encuentran la Miocardiopatía hipertrófica, el Síndrome QT largo, el síndrome de Wolff-Parkinson-White o el síndrome de Brugada. Todos los pediatras deben estar familiarizados con estos patrones y buscarlo de forma activa en un niño con sospecha de síncope cardiovascular o sitomatología cardiológica.

Dolor torácico

Entre las enfermedades cardiacas que pueden debutar con dolor torácico en niños sin antecedentes de cardiopatía se encuentran la miocarditis, pericarditis, anomalías coronarias, hipertensión pulmonar, tromboembolismo pulmonar, disección aortica, arteritis de Takayasu, la Miocardiopatía hipertrófica y la miocardiopatía dilatada.

El ECG es una prueba no invasiva, barata y de fácil realización aunque su especificidad para identificar condiciones cardíacas subyacentes en adolescentes con dolor torácico no es elevada¹⁰. En la inmensa mayoría de los casos con la historia y la exploración, y en ocasiones con un ECG¹¹, llegaremos al diagnóstico. El uso juicioso de otras pruebas como Rx de tórax, analítica sanguínea (troponina, dímero D), ecocardiografía, ergometría etc. nos ayudaran en casos muy seleccionados.

Aunque cada una de las condiciones mencionadas anteriormente tienen tratamiento específico, el tratamiento inmediato más eficaz para cambiar la MSC en MS abordada es aumentar la prevalencia de la capacitación en reanimación cardiopulmonar en la población general, y la disponibilidad de desfibriladores externos automáticos (DEA). Los DEA deben estar ubicados en lugares donde grandes grupos de personas se reúnen, incluso cuando los jóvenes atletas pueden competir.

BIBLIOGRAFÍA

1. Morrow W, Berger S, Jenkins K, Minich L, *et al.* Pediatric sudden cardiac arrest. *Pediatrics*. 2012 Apr;129(4):e1094-102. doi: 10.1542/peds.2012-0144. Epub 2012 Mar 26.
2. Pediatric sudden cardiac arrest. Section on Cardiology and Cardiac Surgery. *Pediatrics* 2012; 129:e1094.
3. Liberthson RR. Sudden death from cardiac causes in children and young adults. *N Engl Med*. 1996;334(16):1039-1044.
4. Wisten A, Messner T. Symptoms preceding sudden cardiac death in the young are common but often misinterpreted. *Scand Cardiovasc J*. 2005;39(3):143-149.
5. Probst V, Denjoy I, Meregalli PG, *et al.* Clinical aspects and prognosis of Brugada syndrome in children. *Circulation*. 2007;115(15):2042-2048.
6. Arnestad M, Crotti L, Rognum TO, *et al.* Prevalence of long-QT syndrome gene variants in sudden infant death syndrome. *Circulation*. 2007;115(3):361-367.
7. Moya A *et al.* Guía de práctica clínica para el diagnóstico y manejo del síncope (versión 2009). *Rev Esp Cardiol*. 2009;62(12):1466.e1-e52.
8. Tretter JT, Kavey RE. Distinguishing cardiac syncope from vasovagal syncope in a referral population. *J Pediatr*. 2013 Dec;163(6):1618-1623.
9. Quinn J, McDermott D. Electrocardiogram findings in emergency department patients with syncope. *Acad Emerg Med* 2011;18:714-18.
10. Hanson CL, Hokanson JS. Etiology of chest pain in children and adolescents referred to cardiology clinic. *Wis Med J* 2011;110:58.
11. Effectiveness of Screening for Life-Threatening Chest Pain in Children. Saleeb F *et al.* *Pediatrics* 2011;128:e1062.

ENCUENTROS CON EL EXPERTO

VIERNES 12 DE JUNIO - 15:00-15:45 H - SALA A4

LOS BANCOS DE LECHE HUMANA: CONTRIBUCIÓN EN INVESTIGACIÓN Y SALUD

Ana Gimeno Navarro. *Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia*

ENCUENTROS CON EL EXPERTO

SÁBADO 13 DE JUNIO - 14:45-15:30 H - SALA A3 1

MALTRATO INFANTIL: NUEVAS FORMAS DE MALTRATO. ACTUACIÓN MÉDICA Y JURÍDICA EN PEDIATRÍA

Gemma Ochando Perales. *Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia*

INTRODUCCIÓN

El Observatorio de la Infancia en España define el maltrato infantil (MTI) como: “Acción, omisión o trato negligente, no accidental, que prive al niño de sus derechos y su bienestar, que amenacen y/o interfieran su ordenado desarrollo físico, psíquico y/o social, cuyos autores pueden ser personas, instituciones o la propia sociedad”.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) aproximadamente un 20% de las mujeres y un 5 a 10% de los hombres manifiestan haber sufrido, al menos en alguna ocasión, abusos sexuales en la infancia, mientras que un 25 a 50% de los niños de ambos sexos refieren alguna experiencia de maltrato físico. Actualmente es la 2ª causa de muerte durante los primeros 5 años (excluido el primer mes). El 12% de los niños que sufren maltrato físico sufren simultáneamente abuso sexual (ASI). Los menores víctimas de ASI sólo presentan manifestaciones físicas en un 15 a 20% de los casos. El 20% de los menores queda lesionado de forma permanente y las secuelas psicopatológicas son las más graves y duraderas.

Además, aproximadamente una tercera parte de los niños maltratados causarán daño a sus propios hijos, es lo que conocemos como violencia transgeneracional.

Sea nuestro diagnóstico de certeza o de sospecha de maltrato estaremos obligados a asegurar la protección del menor y a comunicarlo a las Autoridades Judiciales y a la Institución Gubernamental responsable de las políticas de Protección del Menor. El diagnóstico de MTI suele tener consecuencias legales por lo que siempre que sea posible se solicitará al Juzgado la personación del médico forense, quien se ocupará de la parte legal de la intervención (obtención de pruebas y evidencias, protección de muestras, etc...). Si el forense no se persona nuestra actuación deberá abarcar dicho aspecto además de la parte asistencial.

TIPOS DE MALTRATO INFANTIL

El MTI puede ser activo con efectos físicos visibles (abuso físico, abuso sexual) e invisible (abuso emocional o psicológico) y pasivo (negligencia y abandono).

Existen diferentes formas de MTI:

a) Abuso o maltrato físico: es cualquier acción no accidental por parte de la persona que provoque daño físico o enfermedad en el niño o le coloque en grave riesgo de padecerlo.

b) Abuso sexual: es cualquier clase de contacto sexual que involucre a un niño por parte de otra persona valiéndose de su posición de poder o autoridad, bien mediante contacto físico (tocamientos, penetración...) o sin él (seducción, solicitud indecente, exhibicionismo, masturbación, pornografía...).

c) Abuso emocional o maltrato psicológico: hostilidad verbal crónica en forma de insulto, rechazo, desprecio, humillaciones, burlas, crítica o amenaza de abandono, aislamiento y constante bloqueo de las iniciativas de interacción infantiles (desde la evitación hasta el encierro o confinamiento) que puede causar deterioro en el desarrollo emocional, social e intelectual del niño. Dependiendo del lugar donde sucede el abuso emocional hacia el niño podríamos hablar de: abuso emocional familiar (cuando la hostilidad verbal crónica, el desprecio, la crítica o la amenaza proviene de algún miembro adulto del grupo familiar), abuso emocional escolar o *bullying* y acoso a través de internet y/o nuevas tecnologías o *Cyberbullying* (provocación incendiaria, denigración, suplantación de la personalidad, violación de la intimidad, exclusión o cyberacoso).

d) Negligencia en el cuidado o maltrato por omisión, puede ser:

- Física: falta de atención temporal o permanente por algún miembro del grupo que convive con el niño a las necesidades físicas básicas del menor como son la alimentación, el vestido, la higiene, la protección y la vigilancia en las situaciones potencialmente peligrosas, la educación y/o los cuidados médicos y/o psicológicos.
- Emocional: falta persistente de respuesta a las señales, expresiones emocionales y conductas procuradoras de proximidad e interacción iniciadas por el niño, y falta de iniciativa de interacción y contacto, por parte de una figura adulta estable.
- Abandono: delegación total de los padres/tutores del cuidado del niño en otras personas, con desaparición física y desentendimiento completo de la compañía y cuidado del menor.

e) Síndrome de Münchhausen por poderes: los padres o tutores del niño lo exponen a múltiples exploraciones, medicaciones, ingresos alegando síntomas ficticios.

- f) **Maltrato institucional:** es cualquier procedimiento, actuación u omisión que provenga de los poderes públicos.
- g) **Otros:** el **maltrato prenatal**, la **explotación y/o corrupción de menores**, los **“Niños de la Calle”** o el **abuso pedagógico**.

Aunque estos tipos de maltrato pueden ocurrir por separado, por lo común ocurren en combinación y no aisladamente. Puede afirmarse, de hecho, que en el abuso sexual se producen simultáneamente todos los tipos de maltrato.

DIAGNÓSTICO

a) **Observación de indicadores de maltrato:** Los indicadores de MTI son observables y hacen referencia a una serie de señales, circunstancias o conductas que pueden hacer sospechar la presencia de su existencia.

- Indicadores físicos en el niño: lesiones o manifestaciones físicas en el menor.
- Indicadores comportamentales del niño: pudor y/o miedo inexplicable y excesivo en la exploración, reacción de defensa ante la presencia de un adulto, cara inexpresiva, reacción paradójica de adaptación a la hospitalización, conductas de huida o evitación respecto al hogar o a cierto entorno o personas, conductas agresivas o victimización de terceros, crisis de agitación psicomotriz inexplicadas, conocimientos o conductas sexuales inapropiadas para su edad, regresión en hitos de maduración, etc.
- Indicadores comportamentales del cuidador: quejas sobre el niño, culpabilizan al menor, despreocupación por temas de salud, incumplimiento de tratamientos, indiferencia emocional, visitas cortas en el hospital, dificultad en establecer sintonía con el profesional; consultas tardías o aduciendo mecanismo de producción “peregrino” o poco congruentes ante lesiones que se intuyen traumáticas; en el perpetrador de ASI, sobreatención y control “asfixiante” sobre la vida del menor.
- Indicadores de la interacción padres/hijo: padres insensibles, no calman ni reconfortan al niño, contacto físico pobre o inapropiado, no prestan atención a necesidades y demandas del niño, juego tenso, estereotipado o aburrido.

b) **Anamnesis detallada:** La anamnesis debe ser completa y detallada siendo en ocasiones la única prueba que se puede obtener.

- Facilitar el relato del niño creando un clima de tranquilidad, seguridad y confianza, utilizando un lenguaje comprensivo para el niño. Anotar literalmente las palabras utilizadas por el niño y los nombres de las personas que cita. Es importante ser conscientes de que el desvelamiento de

los hechos casi nunca se consigue en primeras entrevistas (miedo por imposición habitual de secreto bajo amenazas) y puede requerir de meses o años de atención psico-emocional especializada hasta que ocurra.

- Buscar datos que permitan hacer pensar que los hechos se han vivido (sensaciones, detalles, olores...).
- No presionar al niño con preguntas directas. No sugerir respuestas.
- Usar métodos especializados para la edad, como el contar historias en dibujos o el “juego diagnóstico” con el uso de una mascota lesionada o familia de muñecos sexuados.
- Reseñar la actitud, gestos y sentimientos del menor.
- Reflejar si hay: retraso en buscar asistencia médica, discordancia entre la historia referida y la gravedad clínica, múltiples ingresos, antecedentes traumáticos de repetición, falta de controles de salud en cartilla infantil.

c) Exploración física:

- Lesiones cutáneo-mucosas: las más frecuentes y de mayor valor diagnóstico.
 - Hematomas, equimosis, contusiones, pinchazos, erosiones, heridas, cicatrices: múltiples, en diferentes fases de curación (rojo:<2 días, púrpura: 3-5 días, verde-amarillento: 5-7 días, amarillo-pardusco: 7-10 días, pardo: 10-14 días), diferentes tipos de lesiones, no coherentes con la historia proporcionada, localizadas en zonas no prominentes y protegidas o en zonas no habituales, con formas geométricas y delimitadas.
 - Quemaduras y escaldaduras: localización múltiple y/o bilateral, con la forma del objeto causante (plancha, cigarrillo, sartén...), simétricas, en forma de “calcetín” (inmersión en agua caliente) o “espejo” (bofetada, patada...), en zonas no expuestas de la piel, en distintos estadios evolutivos.
 - Mordeduras: reproducen arcada dentaria, si es realizada por un adulto la distancia intercanina es >3 cm.
 - Alopecia traumática.
- Lesiones dentales: decoloración por traumatismo antiguo (necrosis de pulpa), fracturas, avulsiones, desplazamientos. Caries, granulomas o infecciones por ausencia de vigilancia de higiene.
- Lesiones osteoarticulares:
 - Fracturas de huesos largos en niños que no caminan.
 - Fracturas múltiples en distintos estadios evolutivos de consolidación.

- Fractura discordante con la historia referida y la capacidad del niño, asociada a otras lesiones.
- Fractura con callo exuberante por no inmovilización debido a demora en solicitar asistencia.
- Fracturas altamente sospechosas de maltrato: compresión torácica, zarandeo y tracción-torsión, fracturas costales múltiples, postero-mediales o fracturas en las que la historia de trauma es ausente o inconsistente con las lesiones.
- Lesiones orgánicas internas: aisladas o asociadas a otras lesiones:
 - Lesiones abdominales y torácicas.
 - Lesiones intracraneales: sospechar maltrato ante lesión intracraneal grave producida, supuestamente, por caída sin testigos o desde poca altura (<1,20 m), especialmente si es menor de un año. El mecanismo de producción puede ser por aceleración/desaceleración de la cabeza (“Síndrome del niño zarandeado”), compresión de la carótida (estrangulamiento), compresión de tórax persistente y violenta, aceleración rotacional brusca de la cabeza por golpe en oído (“tin ear síndrome”).
 - Lesiones oculares: las lesiones intraoculares son frecuentes y graves por lo que se recomienda hacer fondo de ojo. Las más frecuentes son: hemorragia retiniana (si son bilaterales, numerosas y afectan a varias capas de la retina, sin edema de papila o enfermedad subyacente sugieren traumatismo craneal no accidental y hay que sospechar maltrato), desprendimiento de retina, queratitis, subluxación de cristalino, catarata traumática, hemorragia vítrea y/o del nervio óptico, edema corneal, sinequias irido-cristalinas, atrofia de iris, glaucoma.
 - Lesiones óticas: desgarros en pliegue auricular por tracción traumática, otopematomas, otorragia, hemotímpano, perforación de tímpano, lesión en cadena de huesecillos, deformación del pabellón.
 - Lesiones genitales: El relato positivo de abuso por parte del niño (es importante validarlo por expertos para prevenir la retractación impuesta por familia en casos incestuosos), el hallazgo de esperma o líquido seminal en el cuerpo, los cultivos/serologías positivas (sífilis, *neisseria gonorrhoeae*, *chlamydia trachomatis*, VIH (sin evidencia de contagio vertical ni exposición previa de riesgo serológico), el desgarrar de himen o ano por penetración intencional y/o el embarazo antes de edad del consentimiento son altamente específicos de abuso sexual. Las lesiones más

frecuentemente encontradas son: desgarrar de himen o ano, himen ausente, dilatación anal refleja, eversión del canal anal, fisuras profundas de localización posterior, pliegues del esfínter anal engrosados, hemorragia genital y/o rectal, parafimosis, balanitis, vulvitis, adherencias, verrugas genitales, anales u orales, excoriaciones, hematomas, disuria, dolor y prurito.

- d) Exploración psicológica:** Las consecuencias del maltrato van a depender de varios factores: la edad del niño y la etapa de su desarrollo en el que ocurre la situación de maltrato, el tipo de abuso (físico, emocional, sexual, negligencia o abandono), la frecuencia, duración y severidad del maltrato y la relación entre la víctima y el agresor. Existen a su vez unos factores de protección que van a contribuir a la recuperación de un niño maltratado. Entre estos factores encontraremos la resiliencia o capacidad temperamental para asumir con flexibilidad situaciones límite y sobreponerse a ellas, las características individuales (inteligencia, optimismo, independencia, autoestima, creatividad, sentido del humor), el apoyo intrafamiliar, las relaciones adecuadas con compañeros y amigos y el apoyo social (influencias positivas de maestros o personas admiradas, vecindario seguro, escuelas y servicios médicos de calidad).

Las consecuencias del maltrato pueden manifestarse en la infancia, adolescencia y edad adulta. La principal secuela que se produce es el retraso en el desarrollo. Las manifestaciones más frecuentemente encontradas son: dificultades de aprendizaje, problemas de conducta, clínica psicósomática y trastornos psiquiátricos.

e) Exploraciones complementarias:

- Análisis: Hemograma, SMAC, Pruebas de coagulación, Sedimento.
- Estudio radiológico: serie ósea, ecografía abdominal. Si este estudio es negativo se completará con gammagrafía ósea. Si el caso es severo se solicitará TAC craneal y/o toracoabdominal.
- Estudio oftalmológico: fondo de ojo.

- f) Valoración psicológica:** estudio del menor y del entorno familiar y social.

- g) Otras:** Se recomienda realizar fotografías con cinta métrica al lado. Se debe cumplir la Ley de Protección de Datos.

PAUTA DE ACTUACIÓN

Ante cuadro sospechoso:

- a) Informar al jefe de guardia:** con el fin de consensuar la actuación legal y completar las pruebas exploratorias convenientes. Debe ser el adjunto el que realice la notificación y firme el parte de lesiones.

b) Valorar necesidad de ingreso si:

- Gravedad de lesiones (físicas y/o psíquicas).
- Necesidad de completar exploración inicial.
- Medida de protección del menor: necesidad de separar al niño del potencial agresor.

Si los padres se niegan al ingreso se contactará con el Juez de Guardia y la Policía para obtener un permiso para ingreso y estudio.

En caso de no requerir ingreso: se realizará informe médico, informe del asistente social y parte de lesiones al Juez.

c) Notificación:

Ante la sospecha de MTI se cumplimentará el Parte de Lesiones y la Hoja de Notificación y se remitirá al Juzgado. Si no se aprecian lesiones se deberá hacer constar junto con el motivo por el que se deduce la existencia del mismo (relato del menor o de los acompañantes, etc.). En los casos en los que se considere necesaria la intervención del forense, se solicitará telefónicamente al Juzgado (además del parte de lesiones) y se procurará contactar directamente con el forense. En caso de duda en el diagnóstico puede retrasarse hasta que se complete el estudio.

La notificación al Juzgado no constituye una denuncia, tan sólo una notificación, corresponde al Juez decidir si implica en la investigación al médico forense y/o a la policía judicial.

Debe informarse a los padres de los trámites iniciados y aclararles lo que ello supone.

d) Recogida de datos: Realizar una adecuada anamnesis (reflejar quien realiza la consulta, realizar dibujos de las lesiones y su localización, realizar fotografías y anotar detalladamente el relato del menor utilizando sus palabras), exploración física y psicológica y pruebas complementarias.

e) Contactar con asistente social lo antes posible.

f) Valorar atención psicológica del menor.

g) Examinar a los hermanos antes de 24 horas ya que el 20% de ellos también sufren maltrato.

h) Protección jurídica del menor: En los casos en que la integridad física o moral del menor requiera medidas urgentes de protección (declaración de situación de desamparo y tutela automática) y que se asigne un recurso (acogimiento familiar o residencial) al alta médica se deberá contactar con la Dirección Territorial de Bienestar Social (sección del Menor) por teléfono o fax. Fuera del horario habitual la solicitud de medidas de protección se dirigirá a cualquiera de los Centros de Recepción de Menores. En los casos de menores tutelados por la Generalitat Valenciana que

sean hospitalizados se establecerá conjuntamente con la Sección del Menor de la Consejería de Bienestar Social las pautas de actuación ante las posibles demandas de visitas de padres o familiares y la asignación de recurso de protección tras la alta médica.

BIBLIOGRAFÍA

- American Academy of Pediatrics, Committee on Child and Neglect. Clinical Report: The evaluation of sexual abuse in children. *Pediatrics* 2005;116:506-12.
- Dwek JR. The Radiographic Approach to Child Abuse. *Clin Orthop Relat Res* 2011; 469:776-789.
- Domingo A. *et al.* Observatorio de la infancia. Maltrato infantil: detección, notificación y registro de casos. (Octubre 2006). Madrid. Edita: Subdirección General de Información Administrativa y Publicaciones. Visitado el 22 de octubre de 2009 en: <http://www.mtas.es>
- El abuso y la negligencia de menores. (2008). Visitado el 22 de octubre de 2009 en: <http://www.child-welfare.gov/español>
- English DJ, Widom CS, Brandford C. (2004). Another look at the effects of child abuse. *NIJ Journal*, 251,23-24.
- Ochando G, Jiménez M, Gormaz M, Gómez J, Puchol E. Maltrato Infantil. En: Pautas de Pediatría (coord.: Monteagudo E.). Ed.Ergon (2015):págs. 60-71.
- Oliván G. Indicadores de maltrato infantil. Visitado el 25 de octubre de 2012 en: <http://www.fisterra.com/guias-clinicas/indicadores-maltrato-infantil>.
- Pou J. Maltrato infantil. Actuación en urgencias. Visitado el 25 de octubre de 2012 en: www.aeped.es/sites/default/files/documentos/maltrato_infantil._actuacion_en_urgencias.pdf.
- Quigley AJ, Stafrace S. Skeletal survey normal variants, artefacts and commonly misinterpreted findings not to be confused with non-accidental injury. *Pediatr Radiol* 2014; 44:82-93.
- Romeu FJ. El papel del ámbito sanitario en la detección y abordaje de situaciones de desprotección o maltrato. *Generalitat valenciana* (2006). Visitado el 4 de noviembre de 2012 en: <http://www.bsocial.gva.es/portal/portal?docid=12143>
- Soriano FJ. Promoción del buen trato y prevención del maltrato en la infancia en el ámbito de la atención primaria de la salud. *Rev Pediatr Aten Primaria* 2009;11(41). Actualizado en octubre 2011. Visitado el 18 de octubre de 2012 en <http://www.aepap.org/previnfad/Maltrato.htm>

ENCUENTROS CON EL EXPERTO

SÁBADO 13 DE JUNIO - 14:45-15:30 H - SALA A3 2

PASO DEL CUIDADO DEL PEDIATRA A LA MEDICINA DEL ADULTO: LA TRANSICIÓN

José Casas Rivero. *Unidad de Medicina de la Adolescencia. Hospital Universitario La Paz. Madrid*

El cuidado óptimo de la salud se logra cuando cada persona, a cualquier edad, recibe la atención médica apropiada a su desarrollo madurativo. El objetivo de una transición de la atención de la salud es la de potenciar el funcionamiento a lo largo de la vida y el bienestar para todos los jóvenes, incluidos los que tienen necesidades especiales como los que no.

Este proceso incluye garantizar que servicios de atención médica de alta calidad, adecuados al desarrollo de la persona, están disponibles de manera ininterrumpida en el paso de la adolescencia a la edad adulta. El momento adecuado de la transición es específico para cada persona y se produce idealmente entre las edades de 18 y 21 años. La coordinación del paciente, la familia, y los profesionales sanitarios permite a los jóvenes desarrollar su capacidad de asumir las funciones y actividades de adultos.

ARGUMENTOS A FAVOR DE MEJORAS: TRANSICIÓN

No sólo los jóvenes con necesidades especiales necesitan el paso al modelo de atención adulto, TODOS los adolescentes deben pasar de la atención pediátrica al modelo adulto. La mayoría de los jóvenes están mal preparados para este cambio, y tampoco los profesionales se sienten capaces de atender adecuadamente a esta franja de edad en su paso hacia la época adulta.

La transición del cuidado de la salud es el proceso de prepararse para el cuidado de la salud en la edad adulta. Durante la infancia, los padres suelen ser los responsables del cuidado y supervisión de las necesidades médicas de sus hijos, piden las citas, les llevan al médico, y controlan la medicación. Con la edad, el control de las necesidades médicas se convierte en su propia responsabilidad. El logro de esta independencia requiere de un proceso de transición organizada, para adquirir habilidades de cuidado de la salud independientes, prepararse para un modelo adulto de atención, y el paso a nuevos profesionales.

El objetivo óptimo de transición es proporcionar cuidado de la salud que sea ininterrumpida, coordinada, adecuada al desarrollo psicológico del paciente y que atienda a sus necesidades personales y sociales.

La adolescencia, independiente del estado de salud, es un proceso de transición. Una enfermedad crónica se suma a su complejidad e importancia. La pubertad, la autonomía, identidad personal, la sexualidad, la educación y las opciones de formación profesional, pueden estar influidos por deterioro de las capacidades físicas o mentales, dolor, complicaciones médicas, dependencia forzosa, o el pronóstico percibido. Los adolescentes, especialmente aquellos con enfermedad crónica grave, necesitan atención multidisciplinar y la orientación de profesionales que entiendan tanto los aspectos médicos como los psicosociales de sus patologías.

Todas personas, bien en los servicios de Medicina primaria o atención terciaria, merecen una atención que sea apropiada para su edad y etapa de desarrollo. Los adolescentes que se implican en su propio cuidado hacia un modelo de atención adultos mejoran su sentido de responsabilidad y control personal, reciben el mensaje de que van a sobrevivir; desplaza gradualmente las decisiones de los padres a la unión del adolescente-padres, y por fin al adulto joven. Los pediatras tienden a ser más protectores y normativos en comparación con los especialistas de adultos. El modelo pediátrico centrado en los padres puede no abordar problemas propios de adolescencia la como la salud sexual y reproductiva, abuso de sustancias, conductas de riesgo, orientación vocacional y la vida independiente. Perpetuar una atención pediátrica puede enviar el mensaje incorrecto que estas cuestiones no son importantes dado la severidad de la enfermedad o su mal pronóstico. También puede, enfatizar la diferencia que los jóvenes con enfermedades crónicas pueden sentir cuando son atendidos en un medio en el que sus compañeros ya se han “graduado”. El mayor regalo puede ser un “dejarlos ir” en un ambiente de apoyo y con un proceso planificado y reflexivo.

ENCUENTROS CON EL EXPERTO

VIERNES 12 DE JUNIO - 15:00-15:45 H - SALA BARRIA A

PEQUEÑOS CONSEJOS, GRANDES SOLUCIONES EN EL MUNDO DE LAS ARRITMIAS

Georgia Sarquella-Brugada. *Hospital Sant Joan de Dèu. Barcelona*

Las arritmias son afecciones relativamente frecuente en la población pediátrica. Aunque alguna de ellas pueden ser benignas y desaparecer con la edad, otras pueden requerir de tratamientos farmacológicos prolongados, tratamientos intervencionistas o otras, las más graves, la necesidad de implantar un dispositivo cardiaco tipo marcapasos, desfibrilador.

Además, según la patología de base, puede que el paciente tenga una limitación en su vida diaria, que le impida hacer las actividades deportivas, lúdicas y escolares normales como el resto de sus compañeros.

El efecto de todas estas circunstancias en el desarrollo del paciente puede ser devastador.

Aprenderemos a entender estas situaciones, ver cómo podemos ayudar y conocer los puntos críticos de ser portador de una enfermedad arrítmica o con riesgo de muerte súbita.

ENCUENTROS CON EL EXPERTO

JUEVES 11 DE JUNIO - 14:15-15:00 H - SALA A3 1

PRESENTE Y FUTURO DE LAS TECNOLOGÍAS DE DIAGNÓSTICO EN COOPERACIÓN

Pascual José Caballero Fernández. *Sydney Medical Unit, Sydney, Australia. Médicos Sin Fronteras*

Existe una creencia generalizada en el colectivo sanitario, al igual que en la población general, que las actividades de ayuda humanitaria y cooperación al desarrollo son netamente asistenciales; tras más de 4 décadas de trabajo en contextos límite generados por catástrofes naturales, conflictos armados y enfermedades olvidadas, con altísimo impacto en la población pediátrica, desde Médicos Sin Fronteras podemos argumentar que nuestras labores no pueden ni deben limitarse a labores únicamente de tratamiento, sino que otras áreas han de ser indefectiblemente abordadas para una mejor eficacia y eficiencia en el auxilio de esas poblaciones afectadas.

La prevención de enfermedades, la capacitación técnica del personal local de dichos países (para el diagnóstico precoz y óptimo tratamiento con los recursos disponibles), y la investigación científica realizada in situ, y no por analogía con contextos totalmente diferentes, son mandatorias para un enfoque adecuado de los problemas y sus soluciones a corto, medio y largo plazo. Apoyando en todos estos campos, es relevante el papel que tiene el desarrollo tecnológico acontecido en los últimos años, tan abrumador y sorprendente en nuestro entorno, con evidentes mejoras en nuestras condiciones de vida, y en prestaciones profesionales en el ámbito de la salud, pero aun por eclosionar en los países “en vías de desarrollo”, por evidentes déficits económicos, estructurales, incluso culturales. Es en estos lugares donde el médico, y en nuestro caso el pediatra, debe ir más allá de su mera posición ejecutora asistencial, y adoptar una postura mucho más analista, creativa, demandante y promotora: reconocer y priorizar las necesidades de los pacientes y sus familiares, estimar la capacidad de los recursos estructurales y humanos presentes en terreno (generalmente muy limitados), e integrar sus conocimientos médico-tecnológicos “occidentales” para considerar de manera realista las posibilidades de avance en diagnóstico, tratamiento, formación e investigación en esos contextos, donde la implementación de tecnología está absolutamente condicionada a la escasez (incluso ausencia) de soporte eléctrico, cadenas de frío, material biomédico, o coberturas telefónicas. En ese ámbito toman parte fundamental profesionales de otros campos como la biotecnología, laboratorio, estadística, etc. pero es básica la función del médico como nexo bidireccional, primero para percibir las demandas sanitarias de la población y su transmisión a los especialistas, empresas o entidades capaces de proceder a su diseño y fabricación, y posteriormente en una función moduladora y de asesora-

ramiento en las respuestas de posible implementación que dichos compañeros formulen, en cualquiera de los 4 grandes enfoques que se proponen: prevención, asistencia (diagnóstico y tratamiento en ambos), formación, e investigación.

Durante el encuentro, dirigido a Pediatras hospitalarios (residentes o especialistas), interesados en Ayuda Humanitaria y Cooperación, se discutirá el rol del médico pediatra occidental en Low Resources Settings (lugares de pocos recursos), y se expondrán, discutirán y comentarán algunas de las nuevas aplicaciones diagnóstico-terapéuticas recientemente implementadas, así como tecnologías actuales y en estudio para mejorar de manera eficaz y eficiente la atención neonatal y pediátrica, y sus paralelismos y posibles aplicaciones en centros sanitarios de países occidentales de renta alta, dada la fácil movilidad de personas (y con ello de enfermedades) en el momento actual de globalización.

- Presenciar nuevas aplicaciones tecnológicas (implementadas o en proceso de desarrollo) para diagnóstico intra y extrahospitalario de diversas enfermedades (universales o tropicales), su prevención, y su tratamiento, en contextos rurales y hospitales de países en vías de desarrollo.
 - PEEK: diagnóstico de retinopatía palustre (neuropaludismo) mediante Smartphone.
 - Monitoring mat, alfombra de monitorización continua no invasiva de signos vitales.
 - Body inteligente, elaborado con un tejido hipoalérgico sin costuras.
 - Monitores de apnea.
 - Implementación de mini-Laboratorios básicos en proyectos en países de renta baja.
 - Novedades de Laboratorio, y nuevas propuestas de investigación.
 - Implementación de ventilación mecánica invasiva/ no invasiva (Cánula nasal de alto flujo, CPAPs), Baby wrap e incubadoras en países de renta media.
 - Fototerapia:
 - Filtros de luz natural.
 - Aparatos de bajo consumo.
 - Aplicaciones de Nanotecnología en las vacunas.

- Vacunas sin cadena de frío.
- Neveras no eléctricas.
- Algoritmo electrónico en smartphones y tablets para el manejo de enfermedades infantiles y uso racional de antibióticos y antipalúdicos.
- Conocer sistema de triage pediátrico ETAT TETU, para el despistaje clínico precoz de casos graves y su tratamiento inmediato, en los servicios de urgencia extra e intrahospitalario.
- Conocer graficas de monitorización clínica de pacientes admitidos en unidades neonatales NEWS y pediátricas PEWS SAPP, para identificación temprana de complicaciones, y su corrección.
- Plataformas on-line para telemedicina: apoyo y formación de personal médico y paramédico en lugares con pocos recursos o de difícil acceso (razones geográficas o contextos de seguridad).
 - MSF Tele-expertise platform.
 - Tropicaltelemedicine.org, plataforma española de telemedicina, de libre acceso.
- Conocer la estructura existente dentro de Médicos Sin Fronteras para la actividad investigadora en países de renta media y baja, enumerando y comentan-

do algunos ensayos clínicos actuales y venideros en terreno para mejorar el conocimiento, la prevención y manejo de:

- Sepsis neonatal.
- Sepsis pediátrica y shock.
- Marcadores biológicos de infección: Proteína C Reactiva, procalcitonina, Human Neutrophil Lipocalin.
- Métodos alternativos a la autopsia para clarificar causas de muerte.
- Infecciones nosocomiales.
- Malnutrición: programa RONI, CMAM India ...
- Raquitismo.
- Malaria.
- Leishmaniosis.
- Tuberculosis.
- HIV.
- Ébola.

Siendo un tema tan amplio, al final de la exposición se abrirá un turno de debate, con participación de los asistentes.

ENCUENTROS CON EL EXPERTO

JUEVES 11 DE JUNIO - 14:15-15:00 H - SALA A2

RECONOCIMIENTO DE LAS ANOMALÍAS DE LA DIFERENCIACIÓN SEXUAL (ADS) Y CONTROVERSIAS ACTUALES EN SU MANEJO

Amaia Rodríguez Estévez. *Hospital Universitario de Cruces. Bilbao*

RELEVANCIA CLÍNICA

- Las Anomalías de la Diferenciación Sexual –ADS– (en inglés DSD: Disorders or Differences of Sexual Development) son un grupo heterogéneo de enfermedades en las que existe una discrepancia entre el sexo cromosómico, gonadal y fenotípico (genitales externos).
- Pueden diagnosticarse en el periodo neonatal por Genitales Ambiguos, presentes en 1/4000-1/5000 recién nacidos (RN). Formas más leves de anomalías en los genitales externos son frecuentes (1/300 RN), en su mayoría Hipospadias (75%).
- En 46,XY ADS con fenotipo femenino al nacimiento, el diagnóstico con frecuencia se realiza en la adolescencia, siendo el síntoma guía la amenorrea primaria. En ocasiones, el Gonadoblastoma puede estar ya presente si tiene gónada disgenética.
- En 46,XX ADS, cuya etiología más frecuente es la Hiperplasia Suprarrenal Congénita (HSC), el diagnóstico precoz evitará un cuadro de pérdida salina que puede poner en riesgo la vida del neonato.
- El diagnóstico etiológico, la necesidad de asignación de sexo y las cirugías que conlleva son decisiones complejas, que deben llevarse a cabo por un equipo multidisciplinar¹ -endocrinólogo pediátrico, cirujano y/o urólogo, psicólogo/psiquiatra, ginecólogo, genetista, neonatólogo, enfermera, trabajador social-. Los padres deberán intervenir en la toma de decisiones con el asesoramiento de este equipo.
- El estudio hormonal es complejo y no siempre concluyente. Requiere la realización de pruebas de estímulo (hCG, ACTH...) o valoración basal en el periodo denominado “minipubertad” entre 1º-4º mes de vida. Durante el resto de la infancia, la valoración de la función de la célula de Leydig requerirá de un estímulo previo.
- La asignación de sexo en las ADS que cursan con genitales ambiguos se realiza en etapas muy precoces de la vida. Precisa de cirugías (genitoplastia masculinizante/feminizante, gonadectomía) que son irreversibles. Debemos tener en cuenta factores culturales (en África, la valoración social del varón es mayor). Los padres deben ser informados por el equipo multidisciplinar de los potenciales riesgos y beneficios de la asignación a uno u otro sexo, y del impacto potencial de esta decisión en el futuro.
- En la actualidad, grupos de personas afectas de ADS reclaman su derecho a decidir en etapas posteriores de la vida (adolescencia o edad adulta), ya sea el género al que desean ser asignados como el tipo de cirugía al que van a ser sometidos. En algunos casos plantean la existencia de un “tercer género” (ni femenino ni masculino). Países como Alemania y Nepal autorizan a sus ciudadanos a colocar una X en el espacio “sexo” de su pasaporte. En noviembre de 2013, Alemania autorizó que los recién nacidos puedan ser registrados sin indicación de sexo; uno de los objetivos fundamentales de esta ley es evitar la necesidad de una cirugía precoz para asignar sexo. La justicia australiana, por otra parte, en abril 2014 reconoció la existencia de un “tercer sexo” o “género neutro”.
- A pesar de estos cambios incipientes, hoy en día es difícil plantearse la opción de mantener unos genitales ambiguos durante la infancia. La escasa información que tiene la sociedad sobre este tipo de anomalías, y el hecho de que los órganos diana de las mismas sean los genitales externos estigmatiza estas alteraciones.
- En el seguimiento de ADS son necesarias una serie de medidas especiales que salvaguarden la intimidad de los pacientes, que permitan mantener la confidencialidad y que eviten la estigmatización. Deben tratarse con el mayor mimo posible temas delicados como la identidad de género, las relaciones sexuales, la fertilidad, etc.

BARRERAS PARA UNA BUENA PRAXIS

- Prevalencia baja de ADS y desconocimiento de estas patologías, con frecuencia infradiagnosticadas en la infancia.
- Publicaciones escasas de los resultados del tratamiento a largo plazo (satisfacción con el sexo asignado, relaciones sexuales, fertilidad y riesgo de malignidad); no pudiendo además determinar la evolución en las entidades cuyo diagnóstico molecular es desconocido (60-70% de 46,XY DSD asignados al sexo masculino).
- Estigmatización social de estas patologías “genitales”. El desconocimiento de sus causas, la “invisibilidad”

de las mismas por temor al menosprecio, y la obligatoriedad de asignar un sexo en el Registro Civil determina la necesidad de realizar tratamientos quirúrgicos precoces, que pueden no adecuarse a las necesidades psicosexuales del paciente en edad adulta.

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

La participación en esta sesión pretende que los asistentes puedan:

- Reconocer las ADS y abordar un planteamiento diagnóstico inicial.
- Identificar los beneficios/riesgos de los posibles tratamientos propuestos por el equipo multidisciplinar. Intervenir como pediatras responsables del niño, junto con los padres, en las decisiones terapéuticas, y apoyar a los padres/pacientes durante la infancia/adolescencia a superar los problemas psicológicos que estas anomalías conllevan.
- Desmitificar y desestigmatizar estas enfermedades raras en la práctica clínica, mediante el conocimiento de su fisiopatología. Intentar normalizarlas ante la sociedad, al igual que ha sucedido en los últimos años con otras enfermedades.

ESTRATEGIAS PARA EL DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y MANEJO

Antecedentes en el Manejo de ADS

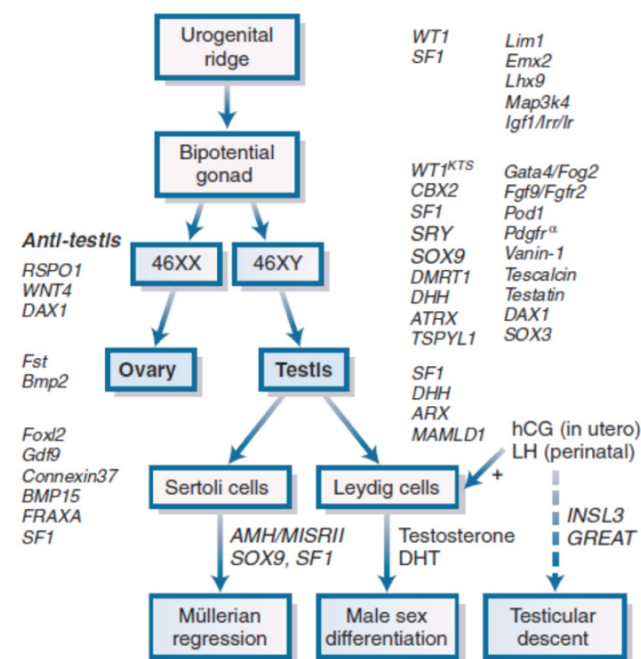
- En la década de los 60, la asignación de sexo en el recién nacido se basaba en el tamaño adecuado del falo en el varón, y en la fertilidad potencial en la mujer. El paradigma de tratamiento en aquellos años era la asignación al sexo femenino en 46,XY ADS si el pene no era adecuado a nivel funcional; y asignación al sexo femenino en 46,XX ADS si presentaban útero y ovarios.
- A partir del Consenso de 2006, se realiza un cambio en la actitud terapéutica, recomendándose la asignación al sexo masculino a 46,XY ADS con evidencia de función testicular y exposición de andrógenos intraútero. Así, en el Registro Internacional de DSD (I-DSD Registry)², constataron un aumento progresivo de asignación al sexo masculino en 46,XY ADS: antes de 1990 al 35% y posterior al año 1999 al 68%. La recomendación actual es la asignación al sexo masculino en los casos con un score de virilización mayor.
- En 46,XX ADS la etiología más frecuente es la Hiperplasia Suprarrenal Congénita; y la asignación general es al sexo femenino.

Diferenciación Sexual

- Clásicamente se ha hablado de tres “sexos”: 1.) Sexo genético: Cariotipo 46XY, 46XX y mixtos; 2.) Sexo Gonadal: Testes, Ovarios u Ovotestes; 3.) Sexo fenotípico o genital: Varón Subvirilizado o Mujer Virilizada.

- El desarrollo del sistema reproductivo comienza en la 4-5 semana de gestación con una primera fase denominada: Determinación Sexual en la que la gónada bipotencial se convierte en teste u ovario; y una segunda fase de Diferenciación Sexual en la que el teste u ovario producen hormonas y esteroides.
- La determinación del Teste es un proceso activo que se inicia en la 6ª semana de gestación con la expresión del gen SRY (Yp11.3) en la gónada indiferenciada. Por ello, mutaciones y deleciones en SRY producen Disgenesia Gonadal en sujetos 46,XY (10-15% de DGC). Mutaciones en otros genes (GATA, WT1, SF1/NR5A1) así como la sobreexpresión de otros (duplicación de DAX1/NROB1) provocan en sujetos 46,XY un desarrollo testicular alterado (gónada disgenética).
- En ausencia de un teste funcionando (DGC) sin células de Leydig (testosterona) ni Sertoli (AMH), el fenotipo de los genitales externos será femenino; y en ausencia de AMH no regresarán los conductos de Müller (46,XY ADS con DGC) (**Figura 1**).
- Clásicamente se ha especulado que en ausencia del cromosoma Y (SRY gen) o de otros genes reguladores de la diferenciación testicular, la gónada primitiva se diferenciaría espontáneamente a ovario. De hecho, en ausencia de gónadas (o gónadas disgenéticas), el fenotipo de los genitales externos es femenino y en ausencia de AMH, persisten los derivados de Müller. Sin embargo, aunque el mecanismo del desarrollo ovárico no está claro, es probable que algunos genes y proteínas (WNT4, RSOP1, receptor de estrógenos...) estén implicados en procesos que activamente antagonizan con el desarrollo testicular.

Figura 1.



- Una vez la gónada se ha desarrollado, en el caso del testículo, la célula de Leydig fetal secreta andrógenos (8^a-9^a semana). La producción local de testosterona es necesaria para estabilizar los conductos de Wolff (epidídimo, vasos deferentes y vesículas seminales). Su metabolito la dihidrotestosterona, con mayor afinidad por el receptor de andrógenos, produce la androgenización de los genitales externos y del seno urogenital (próstata). La AMH producida por la célula de Sertoli, provocará la regresión de las estructuras de Müller entre la 9^a-12^a semanas de gestación. Por eso, varones con mutaciones en el gen o en el re-

ceptor de la AMH (AMH o AMHR2) presentan restos Müllermanos (útero rudimentario).

Definición y Clasificación

El término inglés DSD fue acuñado en el Consenso de Chicago en 2006³. Propusieron una nueva terminología que abandonara denominaciones peyorativas para las personas afectas (**Tabla 1**). Establecieron, asimismo, una nueva clasificación en la que se incluían también anomalías cromosómicas que cursan con Disgenesia Gonadal, pero sin ambigüedad genital (**Tabla 2**).

Tabla 1.

PREVIO	PROPUESTO
Intersexo	DSD
Varón Pseudohermafrodita o Subvirilizado	46,XY DSD
Mujer Pseudohermafrodita o Virilizada	46,XX DSD
Hermafrodita Verdadero	DSD Ovotesticular
Varón XX o XX sex-reversal	46,XX DSD Testicular
XY sex-reversal	46,XY Disgenesia Gonadal Completa

Tabla 2.

SEX CHROMOSOME DSD	46,XY DSD	46,XX DSD
45,X (S Turner y variantes)	Desarrollo Gonadal (testicular): 1. Disgenesia Gonadal Completa (S Swyer); 2. Disgenesia Gonadal Parcial; 3. Regresión Gonadal; 4. Ovotesticular DSD	Desarrollo Gonadal (ovárico): 1. Ovotesticular DSD; 2. DSD testicular (ej SRY+; duplicación SOX9); 3. Disgenesia Gonadal.
47,XXY (S Klinefelter y variantes)	Síntesis o Acción de Andrógenos: 1. Deficiencia en Síntesis (5aR2 y 17β-HSD-3); 2. Deficiencia en Acción (CAIS, PAIS); 3. Deficiencia en Receptor de LH (Aplasia/Hipoplasia de Células de Leydig); 4. Alteraciones del gen o receptor de AMH (S Conductos de Müller Persistentes).	Exceso de Andrógenos: 1. Fetal (ej Deficiencia de 21-Hidroxilasa, Deficiencia del enzima 11-Hidroxilasa); 2. Fetoplacentaria (Deficiencia de Aromatasa o de POR); 3. Maternal (Luteoma, Exógenos, etc).
45,X/46,XY (MGD u Ovotesticular DSD)		Otras: Extrofia de Cloaca, Atresia Vaginal, MURCS y otros síndromes.
46,XX/46,XY (Quimera u Ovotesticular DSD)		

Evaluación Diagnóstica

- El planteamiento diagnóstico es diferente en ADS 46,XX y 46,XY; siendo mucho más complejo en 46,XY ADS.
- En las **46,XX ADS** el diagnóstico etiológico es relativamente sencillo, siendo en su mayoría (~90%) formas Clásicas de **Hiperplasia Suprarrenal Congénita (HSC)** por deficiencia del enzima 21-Hidroxilasa. Mucho más infrecuente es la **46,XX Testicular ADS**, varones con testes y genitales externos masculinos. Otro posible diagnóstico es la **46,XX Ovotesticular ADS** con presencia de tejido ovárico y testicular o con ovotestes. En la adolescencia también podemos diagnosticar **46,XX Disgenesia Gonadal**, mujeres con fallo ovárico primario, producido por mutaciones en genes que controlan el desarrollo del ovario. Otras posibles causas de virilización fetal en 46,XX ADS son la **Deficiencia de Aromatasa Placentaria** que no permite la conversión de andrógenos en estrógenos; la **latrogenia** durante la gestación (testosterona, progesterona) o el **Luteoma**.
- Las **46,XY ADS** se caracterizan por virilización disminuida y pueden ser causadas por múltiples anomalías genéticas que provocarán una **Disgenesia Gonadal** (completa/parcial: DGC/DGP) o una **Alteración en la Síntesis/Acción de los Andrógenos**.
- En **46,XY ADS** asignadas al sexo femenino, el diagnóstico molecular es más sencillo. La etiología más frecuente es la Insensibilidad Completa a Andrógenos. Sin embargo, en 46,XY ADS asignados al sexo masculino, el diagnóstico molecular es menos frecuente: 20% presentan mutación en el Receptor de Andrógenos (AR), 10% en NR5A1 (SF-1) y 5% en MAMLD1. En el resto no se identifica la mutación.

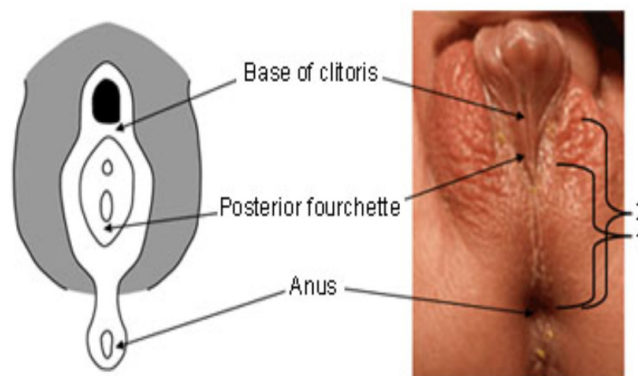
¿Cuándo debemos sospechar una ADS?:

- Ambigüedad genital clara.
- Historia familiar de ADS (Insensibilidad Completa a Andrógenos).
- Discordancia entre apariencia genital y cariotipo:
 1. Fenotipo genital masculino en 46,XX ADS: **HSC** (1/14000 RN). Otra posibilidad son los **46, XX ADS Testicular** (1:20.000 RN varones) con fenotipo similar a los varones 47,XXY (testes hipoplásicos, azoospermia, genitales externos de varón y conductos de Wolff presentes); un 10% asocian hipospadias y en el 80% se encuentra el gen SRY.
 2. Fenotipo genital femenino normal en 46,XY ADS: El diagnóstico más frecuente es el **Síndrome Insensibilidad Completa a Andrógenos (SIA)**, y debemos pensar en el ante una lactante con "hernia inguinal" con gónada palpable (teste). Otra forma de presentación del SIA es la amenorrea primaria; son mujeres con talla alta, desarrollo mamario normal, y escaso o ausente vello corporal. Menos frecuentes son las **Disgenesias Go-**

nadales Completas 46,XY (Síndrome de Swyer) cuya forma de presentación habitual es una mujer con amenorrea primaria y/o Gonadoblastoma.

- Genitales femeninos con hipertrofia de clítoris y fusión labial posterior (**Figura 2**).

Figura 2.



Clitoromegalia: Anchura >6 mm y Longitud >9 mm; 4. **Fusión Labial Posterior:** Índice ano-genital (distancia ano-fourchette posterior/ano-base de clítoris) >0,5.

- Genitales femeninos con masa en región inguinal/labios mayores: forma frecuente de presentación del SIA.
- Genitales masculinos con testes no descendidos bilaterales.
- Genitales masculinos con Hipospadias Proximal (escrotal) (**Figura 3**).

Figura 3.



- Genitales masculinos con Hipospadias Distal o Medio asociado a teste no descendido (unilateral).
- Anomalías en los cromosomas sexuales y Patrón Mixto de Cromosomas Sexuales.

1. Los cariotipos 45,X y 47,XXY cursan sin ambigüedad sexual.
2. Los mosaicismos 45,X/46,XY y 45,X/46,XXX son raros con una incidencia de 1.7/10.000 gestaciones. El 5-10% de los diagnósticos prenatales 45,X/46,XY tienen genitales ambiguos al nacer, presentando el resto un fenotipo genital normal de varón. Cuando cursan con anomalías genitales el espectro es variable, desde un varón fenotípico con criptorquidia o hipospadias hasta una mujer con disgenesia gonadal y fenotipo Turner. La combinación de teste unilateral, cintilla ("streak" gónada) y persistencia de conductos de Müller se ha denominado clásicamente Disgenesia Gonadal Mixta (DGM). Puede asociar anomalías cardíacas (16%), renales (16%), y fenotipo Turner (13%) Otros cariotipos asociados a la DGM incluyen el 45,X/47,XXX y también el 46,XY.
3. ADS Ovotesticular es una forma rara (3-10%) de ADS que se define por la presencia de tejido ovárico y testicular funcionando en un mismo individuo. La mayoría presentan genitales internos femeninos (generalmente un útero rudimentario), siendo el genotipo predominante 46,XX con SRY negativo; aunque también se asocia a mosaicos 45,X/46,XY y 46,XX/46,XY. Cuando la misma gónada contiene folículos ováricos y túbulos seminíferos se denomina "ovoteste".

Antecedentes Familiares:

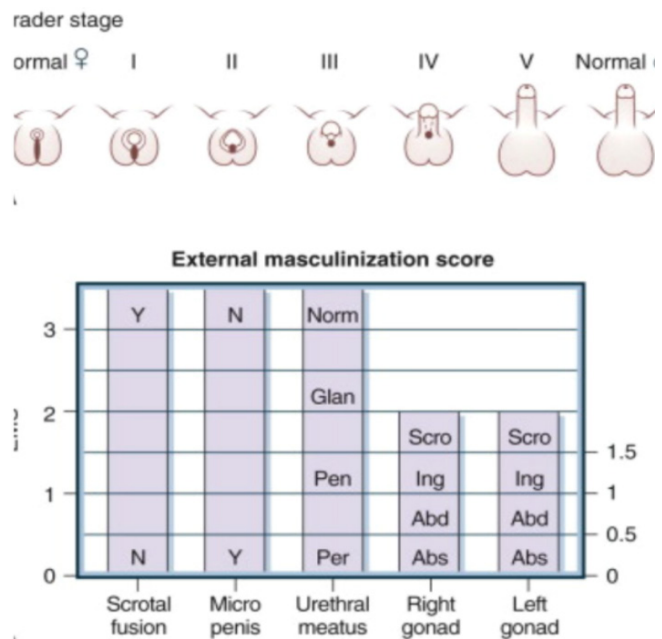
Debemos investigar antecedentes de:

1. Exposición prenatal a Andrógenos (progesterona, danazol, testosterona) o a Disruptores Endocrinos (fenitoína, aminoglutetimida).
2. Virilización materna en gestación: Deficiencia de Aromatasa Placentaria o Luteoma.
3. Mujeres (tías maternas) sin descendencia y con amenorrea primaria: Insensibilidad a Andrógenos.
4. Lactantes con Muerte Súbita no filiada: Hiperplasia Suprarrenal Congénita (HSC).
5. Consanguinidad (transmisión recesiva): HSC y Alteraciones de Síntesis de Andrógenos.

Exploración

- Para la evaluación del grado de virilización genital en 46,XX ADS se utiliza la escala de Prader (**Figura 4**).
- En 46,XY ADS, el grado de subvirilización genital se valora mediante el Índice de Masculinización Externa (**Figura 4**) o Escala de Quigley.

Figura 4.



- Realizaremos un examen físico completo con inspección y palpación para localizar gónadas; medición de pene, clítoris, índice ano-genital. Además debemos valorar si existen dismorfias para descartar cuadros sindrómicos que asocian anomalías genitales.

Exámenes complementarios

Estudios de Primera Línea

Ante un recién nacido con genitales ambiguos debemos realizar un estudio inicial que incluya:

- Cariotipo y/o valoración SRY por FISH (fluorescence in situ hybridization), método más rápido: el cariotipo permite una clasificación inicial en: a.- 46,XX ADS; b.- 46,XY ADS o c.- Patrón mixto de cromosomas sexuales.
- 17-Hidroxiprogesterona (17OH-P) y electrolitos: es urgente en un RN fenotípicamente varón con testes no palpables bilaterales, para descartar una HSC. La clínica de insuficiencia adrenal aparece en la 1ª-2ª semana de vida.
- Hormona Anti-Mülleriana (AMH): es una analítica sencilla que permite determinar la presencia de células de Sertoli y, por lo tanto de testículo. Los valores de un varón son claramente superiores a los de una mujer: en el primer año de vida el percentil 3 de AMH de un varón es 25.8 ng/ml, y de una mujer el percentil 97 es 4.2 ng/ml.
- Ecografía: la presencia de útero orientará el diagnóstico a 46,XX ADS Disgenesia Gonadal, 46,XY ADS DGC o ADS Ovotesticular. Cuando los resultados de la ecografía no son concluyentes, se debe recurrir a otras pruebas: Resonancia Magnética Nuclear (RMN), genitograma o laparoscopia.

Los resultados del cariotipo y de la ecografía deben estar disponibles en las primeras 48 horas. Aunque el análisis por FISH usando sondas específicas X- e Y- son útiles para la evaluación inicial, es recomendable realizar también un cariotipo para diagnosticar mosaicismos. También debe repetirse en caso de discordancia con el cariotipo prenatal.

Además de 17OH-progesterona deben investigarse: testosterona, AMH, cortisol, androstendiona, gonadotropinas y esteroides urinarios. Deben referenciarse a valores de normalidad tanto del ensayo analítico como para la edad; y estar disponibles en una semana.

La ausencia de AMH indicara anorquia, 46,XY DGC o Síndrome de Conductos de Müller Persistente por mutación en el gen AMH.

Estudios de Segunda Línea

- Deben orientarse con los hallazgos de los estudios previos. En la mayoría de los casos, estos estudios de primera línea, pueden ser suficientes para la asignación de sexo.
- En esta segunda fase se puede estudiar el eje gonadal mediante la realización de una prueba de estímulo de hCG⁴: valoración de testosterona, androstendiona, dihidrotestosterona (DHT). El test más usado: hCG intramuscular 1000-1500 unidades 3 días consecutivos. Si la respuesta es pobre puede completarse con un test prolongado: 1500 unidades durante 3 días consecutivos la primera semana seguidos de 1500 unidades 2 días/semana en la segunda y tercera semana. En lactantes y niños mayores con un eje gonadotrópico más activo puede ser suficiente con un test corto de hCG. Debe medirse la testosterona, androstendiona y dehidrotestosterona los días 1 y 4 del test corto, siendo los valores más discriminativos de A y DHT los del 4º día (a las 24 horas de la última dosis de hCG).
- También puede ser necesario realizar un test de LHRH (luteinising hormone-releasing hormone), test de ACTH (adrenocorticotrophic hormone), valoración de renina y aldosterona; y estudio de esteroides urinarios por CG-MS (gas chromatography-mass spectrometry). La medición de colesterol sérico y 7-dehidrocolesterol son útiles para el diagnóstico del Síndrome de Smith-Lemli-Opitz.
- Imagen: ecografía, RMN, genitograma, cistouretroscopia, laparoscopia, etc.
- Anatomía Patológica: la biopsia gonadal puede ser útil para diferenciar entre teste u ovario maduro, ooteste o gónada disgenética. Con frecuencia se plantea la duda de si una toma de biopsia representa toda la gónada.
- Genética: debe realizarse un Cariotipo de alta-resolución; si es posible de diferentes tejidos (sangre, piel, gónadas...). Además conviene guardar DNA para ulteriores estudios moleculares.

DILEMAS TERAPEÚTICOS

1. Diagnóstico

- El estudio molecular de las ADS es fundamental; no solo para su diagnóstico etiológico, también para plantear el tratamiento más adecuado: 1) Tiene una relación estrecha con el pronóstico a largo plazo; 2) Los resultados de los estudios hormonales son, con frecuencia, poco concluyentes: pacientes con mutación en el receptor de andrógenos (AR) con respuesta insuficiente de testosterona tras hCG; o escasa sensibilidad diagnóstica de los índices T/DHT (>10) para el déficit de 5 α R2 y A/T (<0.8) para 17 β -HSD-3, con mutación en estos genes en pacientes con índices considerados "normales".
- Dada la variabilidad fenotípica de las distintas ADS y la complejidad del estudio hormonal, se ha propuesto el estudio de paneles de genes⁵ de 1 y 2ª línea: a) Genes de vía de Andrógenos: AR, 5 α R2; b) Genes frecuente en el desarrollo de la Gónada: NR5A1, SRY, MAP3K; c) Genes poco frecuentes en el desarrollo de la Gónada: CBX2, GATA-4; D.-Genes nuevos potenciales por CNV arrays: SOX3, SOX9, DMRT1.

2. Asignación de sexo

- La disforia de género (malestar causado por la discrepancia entre la identidad de género de una persona y el sexo asignado) es difícil de predecir, y es una de las causas de mayor sufrimiento en los pacientes con ADS. Se atribuyen como posibles etiologías el cariotipo, la exposición prenatal a andrógenos, el grado de virilización de genitales externos, y el sexo asignado.
- En las ADS mas prevalentes como la HSC por deficiencia de 21-Hidroxilasa en 46,XX DSD o el Síndrome de Insensibilidad Completa a Andrógenos -SIA- en 46,XY DSD, ambas con asignación en general al sexo femenino, se sabe que la disforia de género es excepcional.
- Sin embargo, esta información es escasa en las ADS menos prevalentes. Se ha publicado una prevalencia de disforia de género en formas Parciales de Insensibilidad a Andrógenos en el 23% de casos, sin diferencias con respecto al sexo de asignación, ya fuera varón o mujer.
- En pacientes con deficiencia de 5 α -reductasa (5 α -RD-2) y de 17 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa-3 (17 β HSD), encontraron una mayor prevalencia de las alteraciones del rol de género en pubertad (56-63% en 5 α -RD-2 y 39-64% en 17 β -HSD-3) cuando se asignaba el sexo femenino⁶.
- Dada la complejidad de esta decisión, las recomendaciones para la asignación de sexo deben basarse en: 1) Resultados psicosexuales conocidos en el adulto para cada diagnóstico específico. 2) Fertilidad potencial. 3) Opciones quirúrgicas. 4) Necesidad de tratamiento hormonal sustitutivo en pubertad.

3. Gonadectomía

- Es un reto decidir si se realiza gonadectomía en un paciente 46,XY ADS. Debemos considerar el riesgo tumoral de la gónada, el potencial de fertilidad y de función sexual. Los pacientes y sus padres deben saber que aunque puede mantenerse la masculinización y función eréctil con la administración de andrógenos exógenos, tras la gonadectomía la fertilidad es imposible. Además, en aquellos 46,XY ADS cuya etiología se desconoce no puede determinarse el riesgo tumoral.
- En la actualidad se aconseja gonadectomía precoz en:
 1. XY ADS asignadas al sexo femenino.
 2. XY ADS asignados al sexo masculino con “streak” gónadas (cintillas) o con gónadas de alto riesgo de malignización, como sucede en la Disgenesia Gonadal presencia de material cromosómico Y y en el Insensibilidad Parcial a Andrógenos con gónadas no-escrotales.
- En el resto, en general está indicado realizar orquidopexia si se asigna al sexo masculino; aconsejando un examen testicular rutinario a partir de la pubertad.
- En el caso concreto de mujeres con Insensibilidad Completa a Andrógenos (SIA) se recomienda retrasar la gonadectomía, puesto que la malignización de las gónadas es excepcional en la etapa prepuberal, siendo el caso más precoz publicado una adolescente de 14 años. Además, si se mantienen las gónadas hasta la etapa postpuberal se producirán una feminización puberal (por aromatización de los andrógenos) sin que haya necesidad de administrar estrógenos exógenos; optimizando tanto el desarrollo mamario como la mineralización ósea. Puesto que el riesgo de cáncer aumenta con la edad, se recomienda la gonadectomía una vez finalizada la pubertad.
- En las formas Parciales de Insensibilidad a Andrógenos, el riesgo de cáncer es significativamente mayor que en las formas Completas, sobre todo cuando las gónadas no han descendido al área labioescrotal; recomendándose en estos casos la gonadectomía en el momento del diagnóstico.
- En la deficiencia de 5 α R2 y 17 β -HSD-3 cuando los testes se encuentran en escroto no se consideran de alto riesgo, y ambas condiciones presentan masculinización en pubertad si se dejan los testes. Además se ha conseguido fertilidad en algunos varones con 5 α R2.
- En varones y mujeres con 45X/46XY DSD o 46XX/46XY DSD el riesgo de tumor gonadal es elevado, especialmente si las gónadas se localizan en abdomen, por lo que se recomienda gonadectomía precoz.

4. Riesgo de tumor gonadal y biopsia gonadal

- Las ADS tienen riesgo aumentado de cáncer de células germinales⁷ (GCC) (**Tabla 3**).
- En general, las ADS con Hipervirilización no presentan riesgo de GCTs; pero el riesgo es variable en los pacientes con Hipovirilización y Disgenesia gonadal. Debemos categorizar el riesgo en diferentes grados, con los siguientes criterios:
 1. Anomalía genética y presencia de material cromosómico Y.
 2. Características de la gónada: posición anatómica (escrotal, inguinal o abdominal); estadio madurativo (no diferenciada, ovario, testículo u ovotestes), siendo menor el riesgo tumoral cuanto más madura es la gónada.
- Además, las células germinales malignas del carcinoma in situ (CIS) y del Gonadoblastoma (GB) son positivas a marcadores de células madre embriológicas (embryonic stemcell) OCT3/4 (octamer binding transcription factor 3/4) así como a otros marcadores pluripotenciales; que pueden ser estudiados en la biopsia gonadal.

5. Seguimiento de testes tras orquidopexia

- Si no se realiza gonadectomía, los testes deben colocarse en posición escrotal.
- El manejo de estos testes debe considerarse de alto riesgo de malignización. No existe evidencia de que una biopsia normal excluya tejido tumoral; y cada biopsia puede dañar el teste. Por lo tanto, para monitorizar estos testes disgenéticos se aconseja realizar ecografías regulares y utilizar marcadores endocrinos de malignidad.
- En casos excepcionales, los testes pueden criopreservarse para una futura maduración *in-vitro* con el objetivo futuro de espermatogénesis.

6. Genitoplastia: reconstrucción quirúrgica de los genitales externos femeninos o masculinos

- Las personas afectas de 46,XY ADS requieren, en general, procedimientos quirúrgicos diagnósticos, extirpación de gónadas o restos de Müller y genitoplastia reconstructiva.
- La genitoplastia no está destinada a evitar un riesgo vital, como sucede con la gonadectomía. Su objetivo es mejorar la función urinaria y la apariencia de los genitales externos.
- Cuando se plantea este tipo de cirugía debemos anticipar los posibles resultados tanto a nivel cosmético como funcional, la posibilidad de futuras cirugías y las potenciales complicaciones de las mismas. Debemos ofertar expectativas realistas. Es fundamental que el cirujano, que pertenecerá al equipo multidisciplinar, tenga experiencia en este tipo de cirugías.

Tabla 3.

Riesgo	Tipo DSD	Prevalencia %
Alto	Disgenesia Gonadal (DG)	12*
	46,XY DG	30
	Síndrome de Frasier	60
	Síndrome Denys-Drash	40
	45,X/46,XY DG	15-40
Intermedio	PAIS	15
	17 β -HSD-3	17
Bajo	CAIS	0.8
	DSD Ovotesticular	2.6
Desconocido	5aR2	?
	Hipoplasia de Células de Leydig	?

Genitoplastia masculinizante

- La cirugía del varón “subvirilizado” es muy compleja⁸. Se recomienda realizar la genitoplastia masculinizante de forma precoz en el periodo de lactante, entre los 6 y 12 meses de edad. Se aboga por la reconstrucción en un solo tiempo, y antes de la cirugía se aconseja tratamiento con andrógenos (pomada de testosterona al 2% en la piel del pene), si el pene es menor de 35x15 mm.
- La cirugía del micropene es poco efectiva con resultados desalentadores en la mayoría de pacientes. En una serie amplia (n=59) de genitoplastia masculinizante, el 75% (44/59) seguía presentando micropene tras la cirugía. Debemos considerar que en cada procedimiento quirúrgico de genitoplastia puede dañarse la piel y el tejido eréctil. Por ello, se debe realizar si es posible una única cirugía con liberación del chordee, corrección de las deformidades escrotales y uretroplastia.
- Los pacientes con testes no desarrollados o a los que se ha realizado gonadectomía son candidatos a prótesis testicular, que generalmente se coloca en edad puberal (10 años) con prótesis de tamaño adulto.

Genitoplastia feminizante

- Se llevará cabo en 46,XY ADS con genitales externos ambiguos y sexo asignado femenino; y en 46,XX ADS con virilización de genitales externos.
- Los objetivos de esta genitoplastia son: 1) Dar una apariencia femenina a los genitales externos. 2) Conseguir un tracto urinario no obstruido y continente. 3) Proveer cuando sea posible de una función sexual y reproductiva adecuada.
- En la guía de Consenso de Manejo de HSC de 2010⁹ se recomienda la clitoroplastia con preservación del

paquete neurovascular y reconstrucción perineal en el periodo de lactante (12 meses) en mujeres muy virilizadas (Prader \geq 3).

- Con respecto al tejido eréctil, debe sopesarse el daño potencial del paquete neurovascular durante el procedimiento de reducción del clítoris; porque en cierta medida se reducirá la clitoromegalia si controlamos la secreción excesiva de andrógenos.

7. Vaginoplastia

- Se realiza en pacientes: a) 46,XX ADS: HSC; b) 46,XY ADS: SIA; c) Síndrome de Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser (MRKH): 46,XX con fallo en el desarrollo de conductos de Müller; d) Anomalías de Cloaca y Extrofia de Vejiga.
- La cirugía debe llevarla a cabo un cirujano con experiencia en este campo.
- El momento más adecuado para la vaginoplastia sigue siendo motivo de controversia¹⁰. Los dos tiempos propuestos son en el periodo de lactante de 6-12 meses, cuya ventaja es la mejor aceptación de los padres al niño; y la adolescencia, cuando el paciente puede dar su consentimiento informado y los genitales han alcanzado ya su anatomía adulta.
- La vaginoplastia precoz como parte de la cirugía genital feminizante tiene como objetivo la corrección completa (genitoplastia+vaginoplastia) en un solo tiempo. Se realiza generalmente durante el primer año de vida. Sin embargo, no es una cirugía necesaria hasta la edad de la menarquia. Presenta frecuencias altas de estenosis de introito, y necesidad de repetir la cirugía reconstructiva en la adolescencia.
- La vaginoplastia tardía conlleva mejor cicatrización de la vagina porque la piel está completamente estrogenizada. Además, en la adolescencia pueden

utilizarse tratamientos coadyuvantes para prevenir la estenosis como dilatadores vaginales que están contraindicados en la niña.

8. Fertilidad

- En general puede decirse que las mujeres con HSC tienen la fertilidad comprometida, sobre todo los fenotipos más severos; sin embargo, cuando demandan atención médica las tasas de embarazo se acercan a la normalidad.
- Otras patologías son incompatibles con la fertilidad, como la Insensibilidad Completa a Andrógenos, Disgenesia Gonadal, 46XX ADS Testicular o tras gonadectomía.
- Debemos considerar el impacto que la infertilidad puede suponer en cada individuo y dar el apoyo psicológico que requiere esta situación.

CASOS CLÍNICOS

Caso 1

Varón de 13 días que acude a Urgencias por decaimiento, pérdida de peso y deshidratación severa. Presenta mal estado general, afebril, mucosas secas e hipotensión. Genitales masculinos con escroto hiperpigmentado y testes no palpables. Analítica: glucosa 110 mg/dl, Na 103 mEq/l, K 6.6 mEq/l. Se administra fluidoterapia endovenosa con corrección de la deshidratación.

Pregunta: ¿Qué pruebas adicionales te parecen importantes para el diagnóstico y que tratamiento añadirías?

- Valoración de 17OH-Progesterona y ARP (actividad de renina en plasma).
- Cariotipo (y SRY –FISH–).
- Iniciaría tratamiento con Hidrocortisona IV y Fludrocortisona.
- Todas son correctas.

Caso 2

Varón de 13.5 años remitido por ginecomastia, criptorquidia unilateral y teste derecho en escroto de 2 ml, pubarquia en estadio IV de Tanner y pene G2. Analítica: FSH: 25 UI/L; LH 18 UI/L, Testosterona 380 ng/dl; estradiol 21 pg/ml.

Pregunta: ¿Cuál sería tu sospecha diagnóstica inicial y que pruebas realizarías?

- El paciente presenta un Hipogonadismo hipergonadotropo que asociado a la clínica orienta a un 47,XXY. Realizaría un Cariotipo.
- Esperaría hasta los 14 años que es límite de normalidad de inicio de pubertad espontánea y derivaría a cirugía para localización del teste izquierdo y orquidopexia.

- Tiene una adecuada síntesis de testosterona; estudiaría la célula de Sertoli (AMH e Inhibina B -INH-B) para valorar su potencial de fertilidad.
- Realizaría un estudio hormonal para descartar patologías susceptibles de ginecomastia y remitiría a cirugía para orquidopexia izquierda y mastectomía subcutánea.

Caso 3

Mujer de 14 años que consulta por Amenorrea Primaria con ausencia de desarrollo mamario y virilización en pubertad. En la exploración: talla 163 cm, pubarquia en estadio IV de Tanner y vello axilar adulto. Estudio hormonal: FSH 112 U/L, LH 37.8 U/L; AMH indetectable y Testosterona 193 ng/dl.

Pregunta: ¿Qué diagnóstico te sugieren estos datos y qué estudios complementarios realizarías?

- La virilización en pubertad sugiere una HSC virilizante simple que no ha sido tratada. Solicitaría 17OH-Progesterona.
- Estamos ante un caso Hipogonadismo hipergonadotropo en una mujer con virilización en pubertad. Solicitaría un Cariotipo.
- El hipogonadismo hipergonadotropo asociado a ausencia de AMH (y por lo tanto de célula de Sertoli) orienta a una Disgenesia Gonadal (DG) con cierta funcionalidad de la célula de Leydig. Solicitaría cariotipo para descartar 46,XY ADS y ecografía para valorar genitales internos. Si presencia de cromosoma Y(o SRY): valoración de marcadores tumorales (hCG...) por presentar riesgo de malignidad (gónada disgenética no descendida en adolescencia).
- Realizaría una ecografía para valoración de genitales internos.

Caso 4

RN mujer que en amniocentesis detectan cariotipo 46,XY no compatible con los hallazgos ecográficos prenatales. Al nacimiento: genitales externos femeninos normales y dos bultomas en labios mayores. En ecografía postnatal: ausencia de útero. Analítica a los 15 días de vida: 17OH-Progesterona 5.8 ng/ml, Estradiol 37 pg/ml, Testosterona 259 ng/dl, DHT 1.2 ng/ml.

Pregunta: ¿Cuál de los siguientes diagnósticos etiológicos te parece más probable?

- HSC por deficiencia de CYP11A1.
- 46,XY DGC.
- Insensibilidad completa a andrógenos.
- ADS ovotesticular.

Caso 5

Varón de 3.9 años trasladado del Norte de África para cirugía de genitales ambiguos. Presenta micropene de 1 cm, incurvación peneana (chordee), hipospadias severo escrotal, escroto bifido y criptorquidia unilateral con gónada izquierda palpable. Cariotipo 46, XX SRY negativo. Se realiza un test de hCG (1500 UI x3 dosis) con analítica en día 4: Testosterona 147 ng/dl.

Pregunta: ¿Cuál de los siguientes diagnósticos te parece más probable?

- A. Disgenesia gonadal mixta.
- B. ADS Ovotesticular.
- C. 46, XX Disgenesia gonadal.
- D. 46,XX ADS Testicular.

DISCUSIÓN DE CASOS Y RESPUESTAS

Caso 1: La respuesta correcta es **D**.

Los resultados de estas pruebas confirmaron la sospecha diagnóstica de Hiperplasia Suprarrenal Congénita (HSC) Forma Severa Pierde Sal por déficit de 21-Hidroxilasa. Cariotipo: 46,XX y presentaba valores elevados de 17OH-Progesterona de 130 ng/ml y ARP 20 ng/ml/h. Se inicio tratamiento con Hidrocortisona IV y corrección hidroelectrolítica; añadiendo mineralocorticoide (Fludrocortisona 0.1 mg/día) con suplementos de ClNa.

Este es un caso antiguo en que el diagnóstico de la HSC fue tardío con la sintomatología ya instaurada de un cuadro pierde sal, que puso en riesgo la vida de la recién nacida. Además la ausencia de testes en un fenotipo genital de varón debe implicar el estudio urgente previo a la asignación de sexo, que en nuestro caso preciso reasignación posterior.

Caso 2: La respuesta correcta es **A**.

El síndrome de Klinefelter (47,XXY) es la causa genética más frecuente de hipogonadismo Hipergonadotropo (1/600 RN varón). Tienen testes pequeños y firmes, asocian con frecuencia criptorquidia y ginecomastia... Uno de los motivos habituales de diagnóstico es la infertilidad en el varón adulto. En nuestro caso, el cariotipo fue 46,XX siendo diagnosticado de 46,XX ADS Testicular (1:20.000-25.000 varones) con clínica similar. Generalmente presentan testes pequeños, genitales externos e internos masculinos, y azoospermia. Un 10% asocian Hipospadias. El 80% tienen material cromosómico Y con SRY (FISH) positivo, que se encuentra translocado en uno de los cromosomas X o en un autosoma.

Caso 3: La respuesta correcta es **C**.

En la RMN presentaba un útero hipoplásico. La causa más frecuente de amenorrea primaria con gonadotropinas (FSH y LH) elevadas en una mujer es la Disgenesia Gonadal en 46,XX; por ello siempre debe realizarse un cariotipo (mujeres sin menarquia a los 15 años o pre-

puberales a los 13 años). Sin embargo, en esta paciente llama la atención la virilización en pubertad y los niveles elevados de testosterona, que sugiere presencia de un teste (ya sea disgenético parcialmente funcionante, o una alteración severa en la síntesis de andrógenos). Algunos de estos cuadros muestran un fenotipo femenino o "casi femenino" al nacer, como la Hipoplasia de Células de Leydig (mutación inactivante en el receptor de la LH) o el déficit severo de 17β-hidroxiesteroide deshidrogenasa-3 (17β-HSD-3) y de 5-α-reductasa -2 (5α-RD-2). En estos 2 últimos casos suele existir cierto grado de virilización genital al nacer, aunque los genitales externos pueden tener una apariencia "casi" femenina; sin embargo, en pubertad virilizan y con frecuencia desarrollan una identidad de género masculina.

En este caso estamos ante una mujer fenotípica 46,XY con DGC. El estudio molecular mostraba una mutación en el gen NR5A1/SF1.

Caso 4: La respuesta correcta es **C**.

La causa más probable es la Insensibilidad Completa Andrógenos, siendo esta la causa más frecuente de 46,XY ADS con fenotipo femenino. La forma de presentación clínica es la típica: una lactante con genitales externos femeninos y con gónadas palpables (hernia inguinal). Una gónada palpable por debajo del anillo inguinal externo debe hacernos sospechar que se trata de un teste. Los valores normales de testosterona para un varón en minipubertad (1-4 mes de vida) indican la presencia de un teste funcionante, no disgenético. El SIA se hereda de forma Recesiva ligada a X, aunque hasta un 30% de las mutaciones son de novo. Se estima una prevalencia de 1 en 20.000-99.000 varones. 6/8 presentan formas completas.

Caso 5: La respuesta correcta es **B**.

En la cirugía se observa teste en lado derecho y ovoteste en el izquierdo. Los genitales ambiguos asociados a asimetría gonadal y cariotipo 46,XX orientan hacia una ADS Ovotesticular. Esta entidad es la causa más frecuente de ADS en África con una prevalencia en algunas series del 60%. La presencia histológica de tejido testicular y ovárico en las gónadas de un mismo individuo caracteriza la ADS Ovotesticular. El cariotipo más frecuente es 46 XX (60-100%), la mayoría SRY negativo. Se manifiesta con genitales ambiguos al nacimiento. Debe realizarse una biopsia de gónada en todo su eje longitudinal para evitar el diagnóstico erróneo de las formas mixtas (ovotestes).

Tanto el Cariotipo como la respuesta normal de testosterona (>100 ng/ml) tras HCG excluyen una DGM; las gónadas disgenéticas no responderían al estímulo. Además, el Cariotipo más frecuente en la DGM es 45,X/46,XY.

En la laparoscópica presentaba un teste derecho y ovoteste izquierdo. Se realizó tratamiento con testosterona con aumento del tamaño del pene y se extirpo el componente ovárico del ovoteste, realizando orquidopexia bilateral.

BIBLIOGRAFÍA

1. Palmer BW, Wisniewski AB, Schaeffer TL, Mallappa A, Tryggestad JB, Krishnan S, Chalmers LJ, Copeland K, Chernaused SD, Reiner WG, Kropp BP. A model of delivering multi-disciplinary care to people with 46 XY DSD. *Journal of Pediatric Urology* 2012;8:7-16.
2. Kolesinska Z, Ahmed SF, Niedziela M, Bryce J, Molinska-Glura M, Rodie M, *et al.* Changes over time in sex assignment for disorders of sex development. *Pediatrics* 2014.
3. Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, Lee Pa. Consensus statement on management of intersex disorders. *Arch Dis Child* 2006;91:554.
4. Ahmed SF, Rodie M. Investigation and initial management of ambiguous genitalia. *Best practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 24. 2010;197-218.
5. Ahmed SF, Bashamboo A, Lucas-Herald A, McElreavey K. Understanding the genetic aetiology in patients with XY DSD. *British Medical Bulletin* 2013;106:67-89.
6. Cohen-Kettenis PT. Gender Change in 46,XY Persons with 5 α -Reductase-2 Deficiency and 17 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase-3 Deficiency. *Archives of Sexual Behavior* 2005; 34 (4): 399–410
7. Pleskacova J, Hersmus R, Oosterhuis JW, Setyawati BA, Faradz SM, Cools M, *et al.* Tumor Risk in Disorders of Sex Development. *Sex Dev* Jun 2010,1-10.
8. Sircili MH, Silva FA, Costa EM, Brito VN, Arnhold IJ, Denes FTI. Long-term surgical outcome of masculinizing genitoplasty in large cohort of patients with disorders of sex development. *J Urol* 2010 Sep;184(3):1122-7.
9. Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, *et al.* Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:4133-4160.
10. Gaurino N, Scommegna S, Majore S, Rapone AM, Ungaro L, Morrone A, *et al.* Vaginoplasty for disorders of sex development. *Frontiers in Endocrinology* 2013;4:29.

PRESENTACIÓN

VIERNES 12 DE JUNIO - 9:30-11:00 H - SALA AUDITORIO

INICIATIVAS DE INVESTIGACIÓN PEDIÁTRICA DE LA AEP

Moderador: Manuel Ramírez Orellana. *Hospital Universitario Niño Jesús. Madrid*

MAPA DE RECURSOS Y CENTROS PARA LA INVESTIGACIÓN PEDIÁTRICA EN ESPAÑA

María Jesús del Cerro Marín
Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

INFECCIONES VIRALES RESPIRATORIAS Y ESTUDIO DE LOS FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS AL DESARROLLO DE SIBILANCIAS RECURRENTE EN UNA COHORTE DE NIÑOS DE LA COMUNIDAD DE MADRID

Cristina Calvo Rey
Hospital Universitario Severo Ochoa. Madrid

INTRODUCCIÓN

Las infecciones respiratorias agudas constituyen las enfermedades infecciosas más frecuentes del ser humano y constituyen aproximadamente el 70% de las enfermedades infecciosas que son motivo de consulta en pediatría extrahospitalaria¹. El virus respiratorio sincitial (VRS) es el más importante agente causal de hospitalización por patología respiratoria, fundamentalmente en lactantes². Los avances en el diagnóstico virológico de los últimos años han permitido identificar un agente viral en el 75-80% de todos los niños hospitalizados con infección respiratoria. Tanto en episodios de bronquiolitis como de sibilancias recurrentes en niños menores de 2 años, el VRS es el más frecuentemente identificado con cerca de un 60-70% de los casos seguido por rinovirus, bocavirus y metapneumovirus^{3,4}. Existen muchos menos estudios de infecciones respiratorias en niños no hospitalizados, aunque parece que el rinovirus es el agente preponderante⁵. Es conocido, que los niños que sufren una infección por VRS de la suficiente gravedad como para precisar hospitalización, tienen un alto riesgo de desarrollar asma a largo plazo. Sigurs, *et al.*, en una cohorte de pacientes infectados por VRS en la primera infancia, ha objetivado esta asociación hasta la edad de 18 años⁶, asociándose también con sensibilización alérgica posterior⁷. En los estudios iniciados por nuestro grupo, la bronquiolitis por hMPV confiere un riesgo de desarrollar sibilancias recurrentes hasta la edad de 5 años, al menos tan importante como la infección por VRS⁸. En los últimos años, se ha estudiado también el papel del rinovirus como inductor de asma a largo plazo. De especial relevancia son los

estudios llevados a cabo por Lehmske *et al.*⁹, que estudiando una cohorte de niños hasta la edad de 3 años, encuentran que la existencia de una infección respiratoria con sibilancias asociada a rinovirus, durante el primer año de vida, es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de sibilancias recurrentes hasta la edad de 3 años, con una odds ratio (OR) de 10. A pesar de todos estos estudios, muy poco se conoce sobre la importancia que tienen las infecciones virales ambulatorias, para el desarrollo posterior de sibilancias recurrentes, aunque se presupone que la severidad de la infección confiere un mayor riesgo.

Por todo ello, los objetivos de este trabajo, son conocer las infecciones virales respiratorias de diferente gravedad, desde asintomáticas a graves, en una cohorte de recién nacidos y estudiar el desarrollo posterior de sibilancias recurrentes en los primeros 3 años de la vida.

PACIENTES Y MÉTODOS

Estudio observacional prospectivo de las infecciones respiratorias en una cohorte de niños reclutada al nacimiento en un área sanitaria de Madrid. Se analizarán todos los episodios de infección respiratoria durante los primeros tres años de vida, mediante recogida de datos clínicos e identificación de 17 agentes virales en aspirado nasofaríngeo, mediante técnicas moleculares (reacción en cadena de polimerasa en el Laboratorio de Gripe y Virus Respiratorios del Centro Nacional de Microbiología). Se correlacionará la susceptibilidad a infecciones virales y a presentar episodios de sibilancias recurrentes durante los primeros 3 años de la vida con las diferentes infecciones virales y con la severidad de las mismas, considerando la hospitalización como criterio de gravedad. El reclutamiento se inició en septiembre de 2012 en 5 centros de salud del área sur de Madrid (M^a Jesús Hereza, Jaime Vera, Leganés Norte, M^a Ángeles López-Gómez y Cuzco) a los 15 días de vida. En el momento de presentar esta comunicación ha finalizado el periodo de reclutamiento que se extendió durante dos años, pero únicamente serán analizados los niños que hayan cumplido 1 año de vida en agosto de 2014.

Se consideró infección respiratoria cuando los niños presentaban fiebre, tos, o dificultad respiratoria acompañados o no de síntomas inespecíficos. La rinorrea aislada no se consideró infección respiratoria. Además los propios

pacientes fueron incluidos como controles sanos, mediante la recogida de aspirado nasofaríngeo en los controles de salud, a los 15 días, 2, 4, 6 y 12 meses.

RESULTADOS

Aunque se han reclutado más de 400 pacientes, se analizarán 302 niños que en agosto de 2014 habían cumplido un año. De ellos 7 niños no cumplieron el seguimiento íntegro de recogida de muestras por cambios de domicilio, pero se contactó con los pediatras para saber su evolución clínica. Fueron varones el 55% (167), el 80% procedían de familias españolas y el 14% de familias de origen latinoamericano. El 35% de los niños estaban sometidos al humo del tabaco en el hogar. El 36% de las madres y el 37% de los padres tenían asma y/o alergia. Solo dos niños fueron prematuros (33 semanas).

Se analizaron un total de 1293 muestras, de las cuales 1005 correspondieron a controles sanos y 288 a niños con infección respiratoria. De las muestras realizadas a controles sanos, el 30,8% (310) fueron positivas, mientras que de las realizadas por infección respiratoria fueron positivas el 77,8% (224), $p < 0.001$ (OR: 3, IC= 2,4-3,8). Las infecciones asintomáticas aumentaron en porcentaje con la edad de los niños, siendo un 20,8% en los niños de 15 días y ascendiendo hasta un 42% en los niños de 12 meses.

De los 302 niños, en 239 casos se identificó al menos un aislamiento viral positivo (79%). Se analizó el primer aislamiento positivo. El RV fue el agente aislado con mayor frecuencia (181, 71%), seguido de PIV, AD y VRS en torno a un 5-6% cada uno. Solo 21 (8,8% fueron coinfecciones). El 66% de los niños se encontraban asintomáticos o con rinitis como único síntoma, en 45 casos tuvieron una infección de vías altas (20%) y en 19 casos una bronquiolitis (8,5%). La edad media de la primera infección fue 3,4 + 2,8 meses (rango 14 días- 12 meses). Se siguió la evolución de estos niños durante su primer año de vida y 27 de ellos presentaron episodios de sibilancias recurrentes (11%). Tuvieron una media de 2,9 + 1,2 episodios (rango 2-5). Desarrollaron sibilancias recurrentes el 58,3% de los niños que requirieron hospitalización en su primera infección viral, vs 8,6% de los lactantes cuya primera infección fue leve o asintomática ($p < 0.001$, OR 2,18; IC= 1,05-4,5). De los 27 niños, 5 precisaron tratamiento antiastmático (montelukast o budesonida). El agente causal del primer episodio de bronquiolitis fue el RV en el 66% de los casos, sin diferencias entre los niños que requirieron o no hospitalización. El VRS fue el segundo en frecuencia con un 11%. No se encontraron diferencias en cuanto a los antecedentes de asma o alergia en los padres entre los niños que desarrollaron o no sibilancias en el primer año.

Las infecciones ambulatorias fueron 288 episodios en 160 niños que presentaron entre 1 y 6 episodios en el año (media y DS). Los síntomas más frecuentes fueron: fiebre 90 (38%), rinitis 224 (96%), tos 223 (96%),

dificultad respiratoria 51 (21%) y síntomas inespecíficos 35 (15%). Los diagnósticos más frecuentes fueron: infección respiratoria de vías altas (147, 51%), bronquiolitis (48, 16%) y en menor frecuencia episodios de sibilancias recurrentes, laringitis, etc.. Solo dos pacientes tuvieron infiltrado radiológico y dos de ellos precisaron ingreso en su evolución. Los agentes virales detectados fueron, RV en 127 casos (55,8%), seguidos de PIV (13%), VRS (12,5%), hMPV (8,9%) y gripe (8%). Por patologías, en la infección respiratoria de vías altas, el agente causal más frecuente fue RV en el 61%, seguido de PIV (13%) y AD (11%). Los niños con bronquiolitis tuvieron RV en el 53% de los casos, VRS en el 25% y hMPV en el 18%.

Se analizaron 19 episodios de hospitalización que correspondieron a 14 niños (4,6% del total, y 5,8% de los que tuvieron alguna infección viral positiva), ya que 5 de ellos fueron hospitalizados dos veces durante su primer año de vida. El 58% fueron varones. La edad media al ingreso fue de 3,6 + 2,5 meses (rango 6 días- 8 meses). El 42% tuvieron fiebre (38,6 + 0,9), con una duración de 3,5 + 2 días. El 68% (13 niños) precisaron oxígeno con una duración de la hipoxia de 5 + 3 días, y una duración de la hospitalización de 5,8 + 3,6 días. El 26% tuvieron un infiltrado radiológico. El diagnóstico fue bronquiolitis en 12 casos (63%), sibilancias recurrentes en 3 (15%), infección respiratoria de vías altas en 3 y neumonía en 1 caso. Solo tres niños recibieron tratamiento antibiótico. En el 42% de los casos se detectó VRS, y en el 52% un RV. En 4 casos se detectó una coinfección viral.

Respecto a los controles asintomáticos, el virus más frecuentemente identificado fue el RV en el 82% (254) de los casos. En mucha menor proporción se encontraron AD (9,7%), PIV (4,2%), BoV (3,2%), hMPV (2,9%), FLU (2,2%) y VRS (1,6%). Los niños que tuvieron rinitis como síntoma aislado, y que no les impidió la vacunación, están incluidos en este grupo. Para valorar si era posible diferenciar las muestras con aislamiento de RV en niños asintomáticos, de las muestras positivas para RV en niños con patología severa, se realizó una aleatorización de muestras y se determinó la carga viral en 28 niños asintomáticos, frente a 29 niños que habían sido hospitalizados por infección única por RV en esta misma temporada. Aunque la carga viral de media era algo superior en los niños hospitalizados (97.000 + 172.000 vs 54.000 + 95.000 en los controles sanos), los resultados presentaron una enorme dispersión de valores de manera que no fue una diferencia estadísticamente significativa.

CONCLUSIONES

Aunque los resultados de nuestro estudio son aún limitados en el tiempo y preliminares, podemos concluir que la gravedad de las infecciones respiratorias en el primer año de vida se relaciona claramente con la aparición posterior de sibilancias recurrentes, siendo la hospitalización un

factor de riesgo para su desarrollo (OR= 2,18). El agente viral que con más frecuencia causa infecciones en el primer año de vida, es el RV, sean leves o graves y parece que la severidad de las mismas es el factor que condiciona el pronóstico a largo plazo. Las infecciones leves o asintomáticas por RV, aunque son muy frecuentes, no deben preocuparnos en cuanto a su pronóstico a largo plazo. Sin embargo, los niños que requieren hospitalización por bronquiolitis tanto por RV como por VRS deberían ser controlados estrechamente.

BIBLIOGRAFÍA

1. García-Rodríguez JA, Fresnadillo MJ. Microbiología de la infección respiratoria pediátrica. *An Esp Pediatr*. 2002;56(Supl 1):2-8.
2. Nichols WG, Campbell AJP, Boeckh M. Respiratory viruses other than influenza virus. Impact and therapeutic advances. *Clin Microbiol Rev* 2008;21:274-90.
3. Calvo C, Pozo F, García-García ML; Sanchez M, López-Valero M, Pérez-Breña P, Casas I. Detection of new respiratory viruses in infants hospitalized with bronchiolitis. A three year prospective study. *Acta Paediatr*. 2010;99:883-7.
4. García-García ML, Calvo C, Falcón A, Pozo F, Pérez-Breña P, de Cea JM, Casas I. Role of emerging respiratory virus in severe acute episodes of wheezing in children. *Pediatr Pulmonol* 2010;45:585-91.
5. Bueno Campaña M, Calvo Rey C, Vázquez Alvarez MC, Parra Cuadrado E, Molina Amores A, Rodrigo García G, Echávarri Olavarría F, Valverde Cánovas J, Casas Flecha I. Infecciones virales de vías respiratorias en los primeros 6 meses de vida. *An Pediatr (Barc)*:2008;69:400-5.
6. Sigurs N, Gustafsson P, Bjarnason R, Lundberg F, Schmidt S, Sigurbergsson F, Kjellman B. Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy and asthma and allergy at age 13. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:137-41.
7. Sigurs N, Ajassim F, Kjellman B, Robinson PD, Sigurbergsson F, Bjarnason R *et al*. Asthma and allergy patterns over 18 years after severe RSV bronchiolitis in the first year of life. *Thorax* 2010 65:1045-52.
8. García-García ML, Calvo C, Casas I, Bracamonte T, Rellán A, Gozalo F, Tenorio T, Pérez-Breña P. Human Metapneumovirus Bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma at age 5. *Pediatr Pulmonol* 2007;42:458-64.
9. Lemandske RF, Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, Li Z, Shult PA *et al*. Rhinovirus illnesses during infancy predict subsequent childhood wheezing. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:571-7.

DIAGNÓSTICO PRECOZ DE LA INFECCIÓN POR VIH-1 EN BATA, GUINEA ECUATORIAL

Luis Manuel Prieto Tato

Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Getafe. Madrid

INTRODUCCIÓN

Se estima que aproximadamente 3,2 millones de niños viven con la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en todo el mundo. Aproximadamente 240.000 niños se infectaron con el VIH en 2014. En el 90% de los casos, el niño adquiere la infección por la transmisión su madre durante la gestación, el parto o la lactancia materna. En los países con recursos limitados, alrededor del 35% -50% de los niños infectados por el VIH fallecerán antes de los dos años de vida si no reciben tratamiento antirretroviral. El diagnóstico precoz de la infección por VIH en los recién nacidos es esencial para el inicio de la terapia antirretroviral (ART) con el fin de reducir esta mortalidad, pero también para disminuir la morbilidad a largo plazo.

El diagnóstico de la infección por VIH en adultos se basa en la positividad de las pruebas serológicas. Sin embargo, estas técnicas, no se pueden utilizar para confirmar la infección por el VIH en niños, porque los anticuerpos maternos transferidos a través de la placenta pueden persistir en el recién nacido hasta los 18 meses. El diagnóstico precoz de la infección por VIH en niños requiere la detección de virus, bien mediante técnicas moleculares que detectan la presencia de ácidos nucleicos de VIH (ADN proviral, ARN virus) o bien mediante la detección del antígeno viral p24.

La recolección de muestras de sangre total en papeles de filtro (DBS, *dried blood spots*) representa una alternativa a las muestras habituales de sangre total o plasma con un rendimiento comparable para el diagnóstico de la infección por VIH. Al ser los DBS más fáciles de recoger, almacenar y transportar y menos infecciosos, la OMS ha recomendado su uso para mejorar el acceso a las pruebas virológicas en entornos de recursos limitados.

En Guinea Ecuatorial, el *Plan Nacional de Lucha contra el Sida*, con el apoyo técnico del *Centro Nacional de Medicina Tropical del Instituto de Salud Carlos III* de España, actualizó el protocolo nacional de prevención de la transmisión materno-infantil de VIH (PTMH) en 2008. Siguiendo los protocolos internacionales, en esta actualización se recomendaba el cribado de la infección por VIH en toda mujer embarazada. En caso de confirmarse la infección en la gestante, se valoraba la indicación de tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) o de profilaxis con antirretrovirales según las recomendaciones de la OMS entonces vigentes (Opción A). De igual forma, este protocolo incluía recomendaciones para la profilaxis antirretroviral y el seguimiento del niño expuesto. Las opciones de alimentación infantil de los ni-

ños expuestos incluían la lactancia materna o la lactancia artificial.. Un programa nacional apoyado por el gobierno proporciona leche de fórmula gratis para aquellas madres que eligieran esta opción.

Sin embargo, durante los siguientes años no existió en Guinea Ecuatorial la tecnología necesaria para hacer un diagnóstico precoz de la infección por VIH en niños, lo que limitaba la evaluación del programa de PTMH.

El objetivo de nuestro trabajo fue valorar la eficacia del protocolo de la prevención de la transmisión materno-infantil de VIH-1 en el Hospital de Bata, Guinea Ecuatorial, con el fin último de mejorar la prestación sanitaria dada a los niños en Guinea Ecuatorial.

La Asociación Española de Pediatría decidió otorgar la 24ª Beca Dodot 2012 de investigación pediátrica a este proyecto, gracias a lo cual pudo llevarse a cabo.

MÉTODOS

Selección de la población de estudio

Se realizó un estudio observacional prospectivo en el Hospital Regional de Bata. Se incluyeron los hijos de madres que viven con VIH-1, con edades comprendidas entre las 6 semanas y las 12 semanas, en seguimiento en la Consulta de Salud Materno-Infantil desde noviembre de 2012 hasta diciembre de 2013. Se registraron las características clínicas de las madres infectadas por el VIH-1 y los lactantes expuestos. Los pacientes adultos dieron el consentimiento informado para su participación y la participación de los menores y el estudio fue aprobado por los comités éticos de las instituciones involucradas.

Recogida de muestras

Mediante la punción con una lanceta del talón de cada niño se extrajeron dos gotas de sangre que impregnaron cada uno de los círculos (aprox 100 µl sangre/círculo) de dos tarjetas de papel de filtro (DBS) Whatman™ 903 (Schleicher y Schuell, Dassel, Alemania). Los DBS se seccionaron por separado a temperatura ambiente en el hospital durante una noche. Posteriormente los DBS fueron guardados en una bolsa de plástico desecante con cierre hermético y transportadas en hielo seco para mantener la integridad del ácido nucleico. Se almacenaron a -80°C hasta su uso. Cuando fue preciso, y para confirmar los resultados en los recién nacidos con al menos un resultado positivo por técnicas moleculares, se recogieron muestras longitudinales en DBS.

En esa misma visita, tras realizar el estudio al niño, se recogió sangre total en DBS procedente de la madre tras venopunción.

Pruebas de laboratorio para el diagnóstico de la infección por VIH

Para el diagnóstico precoz de la infección por VIH-1 en niños se aplicaron cuatro técnicas virológicas moleculares: *tests cualitativo Roche CAP / CTM v1.0* (Roche-

dx-v1), *test cualitativo Roche CAP / CTM v2.0* (Roche-dx-v2), *test cuantitativo Roche CAP / CTM v2.0* (Roche-VL-v2) y *test cuantitativo Siemens VERSANT ARN VIH-1 v1.0* (kPCR).

Diagnóstico de la infección por VIH-1 en niños basado en DBS

Para el diagnóstico de la infección por VIH-1 en los niños del estudio seguimos las recomendaciones de la OMS de 2010. Así, todo primer resultado positivo fue confirmado en una segunda muestra 4 semanas después. Por otro lado, la infección VIH-1 se descartó tras una prueba virológica negativa obtenida tras las 4 primeras semanas de vida en el caso de que el niño no recibiese lactancia materna, o al menos 6 meses después del fin de la lactancia.

Toda la información obtenida con estas pruebas fue puesta a disposición de los clínicos en Guinea Ecuatorial.

Subtipo de VIH-1

Para descartar contaminaciones, se compararon las variantes del VIH-1 y las mutaciones virales comunes de los pares de muestras hijos / madres. La extracción del ARN de VIH-1 y la amplificación se realizaron siguiendo las recomendaciones de la OMS, y las variantes del VIH-1 se identificaron por análisis filogenético.

Diagnóstico de la infección por VIH-1 en niños en el terreno basado en técnicas serológicas

En Guinea Ecuatorial, y acorde con el protocolo vigente desde 2008, se descartaba la infección por VIH en un niño, tras el resultado negativo del test rápido *Determine* (Abbott Laboratories, EE.UU.) a partir del sexto mes de vida, confirmado en una segunda muestra sanguínea, siempre y cuando el niño no recibiera lactancia materna. En caso de recibir lactancia materna, se consideraba que el niño no estaba infectado, cuando los tests eran negativos en al menos en dos ocasiones, a partir de los seis meses de cese de la lactancia materna.

De igual forma, se confirmaba la infección por VIH cuando los tres tests rápidos *Determine*, *Hexagon* (Acon Laboratories, San Diego, California, EE.UU.) y *Unigold* (Michigan Regional Laboratory System) eran positivos después de los 18 meses de vida. En niños menores de 18 meses no se podía conocer el estado de infección en caso de test rápidos positivos, debido a que los anticuerpos maternos transferidos a través de la placenta podían persistir hasta ese momento en el recién nacido.

Estadística

Las variables cuantitativas fueron expresadas en medianas y rangos y comparadas mediante el test de U de Mann Whitney. Las variables cualitativas fueron expresadas en porcentajes y comparadas mediante el test de Fisher. Los resultados con $p < 0,05$ se consideraron estadísticamente significativos. El análisis se realizó con el programa estadístico SPSS 20.0.

RESULTADOS

De los 72 niños evaluados nacidos de madres infectadas por el VIH-1 en el Hospital de Bata, 68 cumplieron los criterios de inclusión para el estudio. Tres niños fueron excluidos del análisis debido a la falta de una muestra en paralelo de sus madres y 1 niño murió antes de que la infección por VIH pudiera ser descartada. La mediana de edad de las madres a en el momento de la entrada en el estudio fue de 22 años (IQR: 19-35). Todas ellas eran de África subsahariana. Sesenta y una mujeres (88,4%) estaban en un estadio clínico de la infección 1, según la clasificación de la OMS. Veinte mujeres (29%) recibieron profilaxis con zidovudina durante el embarazo y veintiocho mujeres (40,6%) recibieron tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA). Sesenta niños (87%) nacieron por parto vaginal. Treinta y seis eran niñas (52,9%). Cuarenta y seis (67,6%) recibieron profilaxis postnatal con zidovudina, y diez niños recibieron también nevirapina (14,5%). Ningún niño recibió lactancia materna durante el período de estudio, de acuerdo con los informes médicos. La mediana de edad cuando se recogió el primer DBS fue de 2,4 meses (rango 1.2 a 4.9).

Las técnicas dieron un resultado positivo en el primer DBS en dos (2,9%) lactantes expuestos al VIH-1 (P1 y P2). Ambos presentaban una alta viremia (> 5 log). Ambos niños fueron infectados por la misma variante que sus madres (CRFO2_AG y subtipo C), descartando la contaminación entre DBS. P1 nació por parto vaginal de una madre infectada por el VIH-1 que recibió profilaxis con ZDV desde la semana 28 del embarazo. El bebé fue alimentado con lactancia artificial y recibió profilaxis postnatal con ZDV durante cuatro semanas. P2 nació por cesárea de una madre infectada por el VIH-1 que recibió profilaxis con ZDV en el tercer trimestre del embarazo. El bebé fue alimentado con lactancia artificial y recibió profilaxis postnatal con ZDV durante una semana. Los resultados de las cuatro técnicas virológicas confirmaron la infección en una segunda muestra de DBS en estos dos pacientes. El reconocimiento precoz de la infección por VIH-1 en estos dos pacientes permitió el inicio de TARGA inmediatamente después de obtenerse la sangre para la segunda muestra de DBS, encontrándose los dos pacientes asintomáticos.

En 62 pacientes (91%) se pudo descartar la infección por VIH-1 en base a las técnicas moleculares y/o serológicas.

Cuatro pacientes se perdieron durante el seguimiento. Aunque se pudieron obtener muestras longitudinales, sin embargo, finalmente el estado de infección de VIH-1 no pudo ser conocido en estos niños.

Asumiendo los niños perdidos en el seguimiento como infectados, la tasa de transmisión de las madres infectadas por VIH-1 a sus hijos en nuestro estudio fue de 8,8%.

CONCLUSIONES

Este estudio permitió una evaluación detallada de la eficacia del programa de prevención de la transmisión materno-infantil de VIH-1 en Bata, Guinea Ecuatorial. Las técnicas de diagnóstico precoz permitieron la identificación temprana de los niños infectados por el VIH-1 antes de observarse cualquier progresión de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Newell ML, Coovadia H, Cortina-Borja M, Rollins N, Gaillard P, Dabis F, *et al.* Mortality of infected and uninfected infants born to HIV-infected mothers in Africa: a pooled analysis. *Lancet* 2004; 364:1236-43.
2. Ministerio de Sanidad y Bienestar Social de Guinea Ecuatorial. Protocolo de diagnóstico y seguimiento por laboratorio del VIH/SIDA en Guinea Ecuatorial. 1st Ed. Malabo: MINSABS2009.
3. De Mulder M, Holguín A. [Dried blood spots for monitoring HIV infection in Public Health Programs in developing countries]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2013;31:100-7.
4. Smit PW, Sollis KA, Fiscus S, Ford N, Vitoria M, Es-sajee S, *et al.* Systematic review of the use of dried blood spots for monitoring HIV viral load and for early infant diagnosis. *PLoS One* 2014; 9:e86461.
5. WHO. Technical and operational considerations for implementing HIV viral load testing. 2014. Available at: <http://www.who.int/hiv/pub/arv/viral-load-testing-technical-update/en/> Accessed April 12th 2015.
6. Badillo K, Prieto L, Obiang J, Avedillo P, Vargas A *et al.* Evaluación inicial del programa de prevención de la transmisión materno-infantil de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en Guinea Ecuatorial. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014;32:31-6.
7. WHO. March 2014 supplement to the 2013 consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. 2014. Available at: http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/arvs2013supplement_march2014/en/ Accessed April 12th 2015.
8. WHO. Recommendations on the diagnosis of HIV infection in infants and children. 2010. Available at: <http://www.who.int/hiv/pub/paediatric/diagnosis/en/index.html> Accessed April 12th 2015.

PRESENTACIÓN

SÁBADO 13 DE JUNIO - 10:45-11:15 H - SALA A4

PRESENTACIÓN DEL LIBRO “CARDIOLOGÍA PEDIÁTRICA Y CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS DEL NIÑO Y DEL ADOLESCENTE”

Coordinadora: Dimpna C. Albert Brotons. *Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona*

PRESENTACIÓN

SÁBADO 13 DE JUNIO - 10:00-10:30 H - SALA A4

PRESENTACIÓN DEL LIBRO “GUÍA CLÍNICA DEL CIBERACOSO PARA PROFESIONALES DE LA SALUD”

Coordinadora: María Angustias Salmerón Ruiz. *Hospital Universitario La Paz, Madrid*

PRESENTACIÓN DEL LIBRO “GUÍA CLÍNICA DEL CIBERACOSO PARA PROFESIONALES DE LA SALUD”

María Angustias Salmerón Ruiz
Hospital Universitario La Paz, Madrid

INTRODUCCIÓN

La “*Guía clínica sobre ciberacoso para profesionales de la salud*” fue publicada en febrero de 2015, como fruto de la colaboración de la Sociedad Española de Medicina del Adolescente (SEMA), el Hospital Universitario La Paz y el Ministerio de Industria, Energía y Turismo a través de Red.es.

La guía ha sido realizada por un total de tres coordinadores y de once autores de diversas disciplinas: pediatras, psicólogos, psiquiatras, una abogada especialista en evidencias electrónicas y técnicos expertos en la seguridad de los menores en internet.

El objetivo de la guía es que los profesionales de la salud, principalmente médicos pediatras, médicos de familia o especialistas y personal de enfermería que atiendan a la población infanto-juvenil, dispongan de una guía completa para prevenir, diagnosticar y tratar el ciberacoso, tanto para la víctima como para el acosador y los observadores, abordando la problemática desde un punto de vista multidisciplinar y eminentemente práctico.

¿QUÉ ES EL CIBERACOSO?

El ciberacoso es el acoso ejercido de forma reiterada a través de internet con la intencionalidad de provocar un daño.

Cuando el acosador y la víctima son menores y no existe un fin sexual se denomina **ciberacoso escolar o ciberbullying**. Si el acosador es un adulto o hay diferencia de edad entre el acosador y la víctima y existe un fin sexual, se denomina **grooming**.

¿POR QUÉ ES IMPORTANTE QUE LOS PROFESIONALES DE LA SALUD CONOZCAN EL CIBERACOSO?

Es importante que los pediatras lo conozcan porque en múltiples ocasiones son los primeros profesionales consultados por algún tipo de patología psicosomática, como

cefalea, dolor de barriga o insomnio, los cuales esconden detrás un caso de ciberacoso y, evidentemente, si no se sospecha, no se pregunta y por tanto, no se diagnostica. Ante dicha clínica hay que preguntar acerca del uso que el menor hace de las TIC. El principal riesgo del ciberacoso es la depresión grave y el suicidio. La Sociedad Americana de Psiquiatría en 2013 y la OMS en 2014 pusieron de manifiesto la necesidad de que los pediatras estén formados y en EE.UU desde el año 2014 el ciberacoso está considerado un problema de salud pública y se pone de relevancia el papel del personal sanitario en su conjunto.

Por otro lado, el ciberacoso, al igual que el acoso escolar, es un tipo de maltrato y es labor de todos los adultos y en especial de los profesionales que trabajan con los menores, como el caso del pediatra, proteger los derechos del niño.

¿CUÁL ES LA FUNCIÓN DE LOS PROFESIONALES DE LA SALUD ANTE EL CIBERACOSO?

- Prevención primaria. Deben incluirse en los exámenes en salud aspectos preventivos sobre el uso, las oportunidades y los riesgos de las TIC en los menores, al igual que se hace en otros aspectos, como la educación vial o la prevención de los accidentes infantiles en el hogar. Por otra parte, deberían integrarse preguntas acerca de las TIC ante cualquier demanda de salud en edad adolescente.
- Prevención secundaria. Diagnosticar precozmente los casos de ciberacoso. Ante cualquier síntoma sin causa aparente que persista en el tiempo hay que interrogar sobre la familia, la convivencia escolar, la red social y las TIC.
- Prevención terciaria. Evitar las comorbilidades, la depresión grave y el suicidio.
- La coordinación con otros profesionales como profesores, abogados, Cuerpos y Fuerzas de Seguridad del Estado y la familia es otra labor fundamental del pediatra.

¿CÓMO SURTIÓ LA NECESIDAD DE UNA GUÍA DE CIBERACOSO DIRIGIDA A LOS PROFESIONALES DE LA SALUD?

El primer caso diagnosticado en la Unidad de Medicina del Adolescente del Hospital Universitario La Paz fue

en 2012. Era una patología nueva, de las que no se tenían referencias previas y la búsqueda de bibliografía era compleja, sobre todo en la terminología, la parte técnica y la legal.

Al aumentar el número de casos vistos en la Unidad, se detectó que síntomas frecuentes como el dolor de cabeza, dolor abdominal o problemas de sueño escondían un ciberacoso. Muchos de estos pacientes habían acudido a múltiples especialistas y se les habían realizado infinidad de pruebas diagnósticas, como el TAC craneal o la endoscopia digestiva, sin haberse llegado al diagnóstico.

La dificultad en encontrar información, la gravedad del problema y la importancia de que los profesionales de la salud, en especial los pediatras, conozcan en profundidad el ciberacoso fue lo que impulsó a hacer una guía que abordara el ciberacoso en su conjunto.

¿QUÉ DIMENSIONES ABORDA LA GUÍA?

La guía aborda el ciberacoso en todas sus dimensiones, dirigida a los profesionales de la salud y enfocada a la prevención, diagnóstico y tratamiento, e incluye a todos los perfiles implicados: la víctima, el acosador y los observadores.

La guía aborda todos los aspectos que un pediatra debe conocer: la definición y los subtipos de ciberacoso, la epidemiología, características de los perfiles implicados, prácticas de riesgo asociadas, síntomas clínicos, historia clínica, actuación en consulta, tratamiento, proceso judicial y prevención.

Por otro lado, contiene dos anexos:

- Herramientas en consulta: son fichas independientes para poder dar información en consulta a padres y pacientes que, por su interés, han sido separadas de la guía principal para su fácil manejo en la práctica clínica diaria.
 - Información para padres: Riesgos en Internet (educación en TIC).
 - Información para menores: Riesgos en Internet (educación en TIC).

- Coordinación con centros educativos: ciberacoso escolar.
 - Información de cómo actuar ante el ciberacoso (padres).
 - Información de cómo actuar ante el ciberacoso para menores (víctima).
 - Información de cómo actuar ante el ciberacoso para menores (espectador).
 - Información de cómo actuar ante el ciberacoso para menores (acosador).
- Un resumen de la legislación relacionada.

La guía se puede descargar en la página de la Sociedad Española de Medicina del Adolescente (SEMA), en el siguiente enlace: <http://www.adolescenciasema.org/index.php?menu=423>

BIBLIOGRAFÍA

- Kindrick K, Bullying, cyberbullying, and teen suicide: results from the 2011 youth risk behavior survey. Poster presented at: 166th Annual Meeting of the American Psychiatric Association; May 18-22, 2013; San Francisco, CA. NR7-18.
- Grupo de trabajo de la Guía Clínica de ciberacoso para profesionales de la salud. Guía clínica de ciberacoso para profesionales de la salud. Plan de confianza del ámbito digital del Ministerio de Industria, Energía y Turismo. Hospital Universitario La Paz, Sociedad Española de Medicina del Adolescente, Red. es. Madrid. 2015.

PRESENTACIÓN

JUEVES 11 DE JUNIO - 15:30-16:00 H - SALA B TERRAZA

PRESENTACIÓN DEL LIBRO “HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA PEDIÁTRICAS (3.ª EDICIÓN)”

Director: Luis Madero López. *Hospital Universitario Niño Jesús, Madrid*

Co-directores: Álvaro Lassaleta Atienza y Julián Sevilla Navarro. *Hospital Universitario Niño Jesús, Madrid*

PRESENTACIÓN

SÁBADO 13 DE JUNIO - 12:30-14:00 H - SALA A3 2

RED DE INVESTIGACIÓN EN SALUD MATERNO INFANTIL Y DEL DESARROLLO (SAMID)

Moderador: Máximo Vento Torres. *Coordinador Nacional de la Red SAMID. Instituto Carlos III (Ministerio de Economía y Competitividad). Servicio de Neonatología. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia*

RED DE INVESTIGACIÓN EN SALUD MATERNO INFANTIL Y DEL DESARROLLO (SAMID)

Máximo Vento Torres

Coordinador Nacional de la Red SAMID. Instituto Carlos III (Ministerio de Economía y Competitividad). Servicio de Neonatología. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia

La mesa redonda propuesta por la Dra. C.R. Pallás (Hospital 12 de Octubre, Madrid) tiene el propósito de presentar a la Pediatría de nuestro país las características, actividades y contribuciones de la Retic Red de Salud Materno Infantil y del Desarrollo (SAMID) perteneciente al grupo de Redes financiadas por el Instituto Carlos III. La Red SAMID comprende 12 grupos acreditados por su calidad científica, un gestor de la Red y un coordinador nacional todos ellos financiados por el ISCIII. La finalidad de SAMID es el establecimiento de interacciones entre grupos diversos de nuestro país para la investigación básica, experimental o traslacional dentro del área de la salud de la gestante, y del paciente pediátrico desde la época neonatal hasta el final de la adolescencia. Los grupos integrados en la red pertenecen a distintos hospitales de referencia regional relevantes y que poseen una dilatada experiencia investigadora, pero también es objetivo de la red incorporar como afiliados a hospitales de otro nivel e incluso centros de atención primaria que estén interesados en contribuir a los proyectos de investigación que se vayan planteando. Dentro de los grupos hay representantes de obstetricia, pediatría y cirugía pediátrica, y en esta última sub-especialistas en neonatología, metabolismo, nutrición, cuidados intensivos pediátricos, etc., pero también numerosos investigadores de otras áreas del conocimiento como biólogos, bioquímicos, genetistas, químicos etc.

En la presente mesa se presentarán 3 ponencias que va a cubrir distintos aspectos de gran interés. Por una parte, el Dr. López Herce (Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid) nos hablará del Curso de Experimentación Animal que por primera vez se ha celebrado con gran éxito y del que saldrá publicada una monografía. La Dra. Pallás (Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid) nos relatará los planteamientos de su estudio sobre el contacto piel con piel que ha obtenido financiación FIS y es un multicéntrico en el que partici-

pan numerosos hospitales de nuestra red. En su presentación describirá no sólo las características propias de su estudio sino también cómo se diseña un estudio multicéntrico prospectivo aleatorizado, las dificultades que entraña y la forma de obtener financiación etc. Finalmente, el Dr. García-Algar (Hospital del Mar, Barcelona) nos hablará sobre los detalles de uno de los proyectos principales de la Red SAMID cuál es la creación de una Red de Hospitales de Excelencia que permita la realización de ensayos multicéntricos y que se integre en la red europea de ensayos clínicos pediátricos.

CURSO DE EXPERIMENTACIÓN ANIMAL EN PEDIATRÍA

Jesús López-Herce Cid, Javier Urbano Villaescusa

Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

INTRODUCCIÓN

La investigación es una actividad fundamental de la Medicina y en concreto de la Pediatría. La investigación es esencial, tanto para poder progresar, como para comprobar la efectividad de los antiguos y nuevos métodos de diagnóstico y tratamiento.

La investigación clínica es sin duda la más importante, ya que es la que tiene una aplicación directa en la práctica clínica.

Sin embargo, en la mayoría de los casos, antes de poder llevar a cabo una experimentación clínica, es necesaria una investigación básica y, en determinadas ocasiones, también una investigación en animales.

La investigación en animales es más necesaria cuando se realizan estudios con métodos diagnósticos o fármacos que potencialmente pueden producir efectos secundarios graves. Hasta hace poco tiempo, casi toda la investigación animal y clínica se había realizado sobre individuos adultos. Esto era debido por una parte a los problemas éticos que supone la investigación con niños, y por otra, a la gran dificultad de realizar investigación en esta época de la vida, con individuos en continuo cambio y crecimiento.

Pero la situación ha cambiado, y en los últimos años la legislación europea ha exigido que todo nuevo fármaco, antes de su aprobación, tenga una investiga-

ción pediátrica específica. Este hecho ha estimulado la investigación pediátrica, tanto a nivel clínico como experimental animal.

INVESTIGACIÓN EXPERIMENTAL ANIMAL

Los modelos animales intentan ser una aproximación para entender el funcionamiento biológico de la enfermedad, los métodos diagnósticos y o los tratamientos en los humanos.

No hay ningún modelo animal perfecto, ya que existen grandes diferencias entre cualquier especie y la humana. Sin embargo, lo más importante en los modelos animales es que, independientemente del tamaño y forma del animal, reproduzcan el proceso que se quiere estudiar de una manera similar a la que ocurre en el ser humano. Hay que tener en cuenta que la cercanía en la escala filogenética no implica similitud en la respuesta. Por esta razón, entre otras, se tiende a utilizar los animales en los que existe una amplia documentación sobre su anatomía, fisiología, y respuesta en diferentes experimentos.

INDICACIONES DE LA INVESTIGACIÓN ANIMAL EN PEDIATRÍA

Existen muchos campos en los que es necesario realizar investigación animal antes de introducir una prueba o tratamiento en la práctica clínica.

En concreto en la pediatría está indicada en el estudio de:

- La etiología y patogenia de anomalías congénitas complejas.
- La etiología y patogenia de enfermedades infecciosas, tóxicas, traumáticas, vasculares, tumorales, etc.
- Desarrollo de nuevas técnicas diagnósticas.
- Desarrollo de nuevos métodos de tratamiento quirúrgico.
- Prueba de nuevos tratamientos farmacológicos, y estudios de farmacocinética y farmacodinamia.

Además de para investigación, los modelos animales pueden servir para el aprendizaje y entrenamiento, tanto de técnicas y modelos quirúrgicos como de otros procedimientos médicos.

VENTAJAS E INCONVENIENTES DE LA INVESTIGACIÓN ANIMAL

- Las principales ventajas de los modelos animales son: que son sistemas más simples, que el ambiente es más controlado, que permiten realizar métodos invasivos y obtención de muestras de diversos tejidos; y que el tiempo de estudio es en general más corto que en el ser humano.
- La mayor limitación de los modelos animales es que siempre existen diferencias anatómicas, y fisiológicas

que hay que tener en cuenta a la hora de extrapolar los datos a la población humana.

FORMACIÓN EN INVESTIGACIÓN

La formación en investigación debe ser una parte importante de la educación médica, y es esencial para los profesionales que están realizando un programa de formación en una especialidad pediátrica.

La formación en investigación pediátrica debe ser fundamentalmente práctica e incluir metodología de la investigación, investigación clínica, introducción a la investigación animal, investigación docente y ética e investigación.

Por desgracia, en nuestro país ha existido una escasa sensibilización de la importancia de la formación en investigación en la Medicina y aún más en Pediatría. De hecho los programas de formación pregrado y posgrado apenas la incluyen.

Sin embargo, en los últimos años ha existido una progresiva mentalización de la importancia de la investigación, aunque la mayoría de los esfuerzos se han dirigido a la formación de los profesionales en el análisis estadístico. Pero, aunque éste es importante, es sólo una parte menor del proceso de investigación.

FORMACIÓN EN INVESTIGACIÓN EXPERIMENTAL ANIMAL

Tradicionalmente la formación en experimentación animal se ha realizado de forma no estructurada, generalmente con la ayuda de veterinarios y cirujanos.

En la última década, en parte debido a la necesidad de controlar y asegurar el buen trato a los animales de experimentación, se ha exigido en nuestro país que antes de realizar experimentación animal se haga un curso acreditado de categoría B (para el manejo de animales de experimentación) o C (para dirigir estudios de experimentación animal). Los cursos de acreditación B y C son cursos teórico-prácticos sobre investigación experimental animal general y no incluyen capacitación pediátrica.

Los procesos de acreditación de estos cursos son diferentes en cada una de las Comunidades Autónomas Españolas.

FORMACIÓN EN INVESTIGACIÓN EXPERIMENTAL ANIMAL PEDIÁTRICA

En España muy pocos grupos han desarrollado una línea específica de investigación experimental animal en Pediatría, y tampoco ha existido hasta el momento un sistema de formación de los investigadores

Tampoco hemos encontrado en la literatura ningún curso específico de formación en investigación experimental en Pediatría.

LA INVESTIGACIÓN EXPERIMENTAL ANIMAL EN LA RED SAMID

La Red SAMID es una red de investigación que incluye a pediatras y obstetras, lo que permite estudiar de forma longitudinal al niño desde la gestación a la adolescencia.

Por otra parte, la Red SAMID tiene una visión integradora de la investigación pediátrica, incluyendo a muy especialistas muy diversos, lo que permite abarcar muy diversos aspectos de la investigación en niños. Por otra parte la Red SAMID pretende cubrir todos los campos de la investigación, la básica, la clínica y la investigación experimental animal.

Objetivos de la investigación experimental animal en la Red SAMID

Los objetivos fundamentales en investigación experimental animal de la Red SAMID son:

- Potenciar una investigación experimental de calidad y aumentar el número de grupos que desarrollan investigación experimental en Pediatría y Obstetricia.
- Desarrollar proyectos unicéntricos y multicéntricos de experimentación animal integrados en los paquetes de trabajo de la Red SAMID (desarrollo neurológico neonatal y postneonatal, alteraciones nutricionales neonatales y postneonatales, y alteraciones tóxicas).
- Desarrollar una plataforma de medios y modelos experimentales animales para facilitar la realización de estudios experimentales en la Red SAMID y ofrecerla a otros grupos pediátricos y obstétricos.
- Desarrollar métodos de formación en experimentación animal en Pediatría y Obstetricia.

Para el desarrollo de estos objetivos se ha creado un comité de investigación experimental animal.

Actividades de investigación experimental animal de la Red SAMID

Las actividades fundamentales de investigación experimental animal de la Red SAMID han sido:

1. Registro de medios experimentales. Se ha realizado un registro de los medios experimentales con los que cuenta la Red SAMID. Siete grupos (un 58,3% de los grupos de la Red SAMID) desarrollan en proyectos de investigación animal. La Red SAMID cuenta con un número importante de técnicas y medios, y un amplio número de especies y modelos animales, lo que permite el desarrollo de líneas de investigación muy variadas.
2. Modelos animales. Se está realizando un registro de los modelos animales disponibles en la Red, que se publicará y tendrá un acceso libre para que otros grupos puedan utilizarlos.
3. Cursos de formación. Se ha diseñado un curso de iniciación a la experimentación animal que pretende ser el modelo y la base para extender la formación experimental animal en Pediatría y Obstetricia.

4. Manual de experimentación animal en Pediatría y Obstetricia. A partir de la experiencia del curso de formación en experimentación animal se ha realizado un manual práctico que será publicado próximamente por el Ministerio de Sanidad.

Este manual no pretende ser un tratado extenso de las bases teóricas de la experimentación animal, ni una descripción exhaustiva de las técnicas experimentales. El texto pretende ser una guía sencilla y práctica para los alumnos del curso, que también puede servir de ayuda para otros profesionales que quieren empezar a realizar investigación animal sobre problemas clínicos pediátricos y obstétricos.

CURSO DE INTRODUCCIÓN A LA EXPERIMENTACIÓN EN PEDIATRÍA

Justificación del curso de experimentación animal pediátrica

Para potenciar una investigación experimental de calidad, además de aumentar el número de grupos que desarrollan investigación experimental en Pediatría y Obstetricia, es fundamental formar a los investigadores.

Esta formación debe incluir, además de los cursos de acreditación oficial categoría B y C, otros cursos de específicos, fundamentalmente orientados a la formación y entrenamiento en modelos animales pediátricos y obstétricos.

Organización

El curso está organizado por la Red de Salud Materno Infantil y del Desarrollo (RED SAMID II), ha sido desarrollado gracias al apoyo del Dr. Adolfo Valls, primer coordinador de la Red SAMID, está autorizado por la Consejería de Medio Ambiente y Ordenación del Territorio de la Comunidad de Madrid y ha sido validado por la Asociación Española de Pediatría (Nº 20141015-02-Fid35).

Características del curso de experimentación animal pediátrica y neonatal

El curso de experimentación animal tiene una parte teórica sencilla sobre la experimentación animal pediátrica, el diseño de estudios y diversos modelos animales utilizados en Pediatría y Obstetricia, y unas prácticas de diseño de estudios y modelos animales en ratas y cerdos neonatales y pediátricos.

Objetivos del curso de experimentación animal en Pediatría

El curso tiene como objetivos: que los alumnos conozcan las posibilidades de experimentación animal en investigación pediátrica y las aplicaciones de los modelos animales a otras actividades (docentes y evaluación de tecnologías y fármacos); que aprendan a realizar un diseño sencillo de un estudio animal; y que se inicien las nociones básicas de instrumentación en animales.

Alumnos potenciales del curso

Este curso está dirigido a pediatras, cirujanos pediátricos, ginecólogos, médicos residentes de pediatría y cirugía pediátrica, ginecólogos, biólogos y otros investigadores sobre temas pediátricos y obstétricos.

Profesores

Los profesores son pediatras, cirujanos pediátricos y biólogos expertos en investigación animal translacional y acreditados en experimentación animal.

Programa del curso

El programa del curso de experimentación animal está resumido en la **Tabla 1**.

El curso tiene una duración de 19 horas lectivas (6 horas de formación teórica, 1 de evaluación teórica y 12 de formación práctica).

Clases teóricas

En la parte teórica se explican los conceptos generales de la investigación experimental pediátrica, sus indicaciones y los requisitos legales y éticos; el diseño de estudios; las características, ventajas y limitaciones de algunos de los modelos más utilizados en pediatría (modelos quirúrgicos en ratas, modelos neonatales en cerdos y corderos, modelos pediátricos en cerdos y modelos en pez cebra), y la recogida, procesamiento y manipulación de las muestras.

Prácticas

Los alumnos se dividen en grupos de 3 a 4 alumnos realizando las siguientes prácticas, que tienen una duración de tres horas:

1. *Práctica quirúrgica con rata gestante de 3 semanas*

- Objetivos:
 - Que los alumnos vean la anestesia, cesárea y manipulación con microscopio de la ratas y los fetos.
 - Que los alumnos aprendan la instrumentación básica de experimentación animal con ratas y el uso del microscopio.
- Actividades:

Se realiza la anestesia de la rata, cesárea, extracción de los fetos, y disección de la rata y los fetos (cada alumno realiza la extracción y disección de al menos uno de los fetos).

2. *Práctica en cerdo neonatal*

- Objetivos:
 - Que los alumnos vean la secuencia de modelo de encefalopatía hipóxicoisquémica en un modelo de cerdo neonatal.
 - Que los alumnos aprendan la instrumentación básica de experimentación animal con cerdos neonatales.

- Actividades:

En un cerdo neonatal de 2 a 3 kg se realiza la canalización venosa periférica, monitorización sedación, traqueotomía, canalización arterial y venosa por disección, medición del gasto cardíaco, inducción de isquemia cerebral mediante oclusión de ambas carótidas; inducción de hipoxia mediante reducción de la FiO₂ al 10-12% y reversión de la misma, eutanasia y obtención de muestras.

3. *Práctica de shock hemorrágico y parada cardíaca en el cerdo pediátrico*

- Objetivos:
 - Que los alumnos vean la secuencia de dos modelos de experimentación animal pediátrica.
 - Que los alumnos aprendan la instrumentación básica de experimentación animal con cerdos.
- Actividades:

En un cerdo pediátrico de 10-12 kg se realiza sedación, canalización venosa periférica, intubación endotraqueal, canalización arterial y venosa central con control ecográfico, medición de gasto cardíaco, inducción de un shock hemorrágico por extracción de sangre y posterior reversión del mismo; inducción de parada cardíaca hipóxica por retirada de la ventilación mecánica y reanimación cardiopulmonar.

Evaluación del curso

Al final del curso se realiza:

1. Una evaluación teórica basada en los contenidos teóricos y prácticos del curso.
2. Una evaluación del curso, en la que los alumnos y profesores valoran cada una de las partes del curso y realizan propuestas de mejora.

Experiencia del primer curso de experimentación animal

El primer curso de formación experimental pediátrica y obstétrica organizado por la Red SAMID se realizó del 18 al 20 de noviembre de 2014 en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid

Resultados

Alumnos

Participaron 13 alumnos (diez pediatras, un biólogo, un biomédico y un genetista) de 7 hospitales de 5 comunidades autónomas españolas.

Evaluación teórica final

En la evaluación teórica final la puntuación media de los alumnos fue de 8,1.

Evaluación del curso por los alumnos

En la evaluación del curso por los alumnos la valoración general fue muy buena, cumpliendo el curso las expectativas de los alumnos.

Las puntuaciones del curso fueron:

- Duración y coordinación del curso: 100% adecuado
- Clases teóricas: 8,4
- Clases práctica: 9,6
- Profesorado: 8,8

Planes de futuro

El objetivo de la Red SAMID es realizar de forma periódica, por lo menos anualmente, el curso de introducción a la experimentación animal en pediatría, aumentando el número de modelos animales y desarrollándolo en distintas localidades para ofrecer la formación experimental animal pediátrica a todos los profesionales interesados.

CONCLUSIONES

1. La experimentación animal es una parte importante de la investigación en Pediatría, que debe integrarse con la investigación básica y la clínica.
2. Es necesario impulsar la formación de los pediatras en experimentación animal.
3. El Curso de Experimentación Animal en Pediatría y Obstetricia puede ser un buen método para iniciar a los pediatras en la experimentación animal y para estimular el desarrollo de los grupos de investigación pediátrica.

Tabla 1. Programa del curso de introducción a la experimentación animal en pediatría y obstetricia

1º día.	
9:00-9:30	Introducción. Características del curso
9:30-10:00	Concepto experimentación animal
	Indicaciones de experimentación animal. Aplicaciones pediátricas. Requisitos legales y éticos.
10:00-10:30	Descanso-café
10:30-11:15	Diseño de estudios
11:15-14:00	Prácticas de diseño de estudios
	Diseño de estudios. Presentación y discusión de los diseños
14:00-16:00	Comida
16:00-17:00	Modelos animales con ratas y ratones
	Indicaciones en pediatría. Ventajas e inconvenientes. Técnicas instrumentales. Analgesia y eutanasia
17:00-18:00	Modelos animales con cerdos neonatales

	Indicaciones en pediatría. Ventajas e inconvenientes. Técnicas instrumentales. Analgesia y eutanasia
2º día.	
9:00-10:00	Modelos animales con cerdos pediátricos
	Indicaciones en pediatría. Ventajas e inconvenientes. Técnicas instrumentales. Cuidados. Analgesia y eutanasia
10:00-10:30	Descanso-café
10:30-13:30	Prácticas de modelos animales (rotación I)
	Ratas-cerdos neonatales-cerdos pediátricos
13:30-15:30	Comida
15:30-18:30	Prácticas de modelos animales (rotación II)
	Ratas-cerdos neonatales-cerdos pediátricos
3º día.	
9:00-9:45	Otros modelos: Pez cebra
9:45-10:30	Recogida, procesamiento y conservación de muestras
10:30-11:00	Descanso-café
11:00-14:00	Prácticas de modelos animales (rotación III)
	Ratas-cerdos neonatales-cerdos pediátricos
14:00-15:00	Evaluación
	Evaluación teórica final. Evaluación del curso
15:00	Clausura

CUIDADO PIEL CON PIEL. PROTOCOLO DE ENSAYO CLÍNICO

Carmen Rosa Pallás Alonso
Servicio de Neonatología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

INTRODUCCIÓN

El contacto piel con piel precoz entre la madre y el recién nacido (RN) es fundamental para la vinculación y la lactancia materna. Coincidiendo con la implantación de este procedimiento se han descrito casos de niños que han sufrido episodios aparentemente letales o muertes súbitas durante el mismo. Se desconoce su causa; sólo se han identificado ciertos factores de riesgo.

OBJETIVO

Comparar, durante las dos primeras horas postparto, el número de RN sanos que presentan episodios de saturación de oxígeno $\leq 90\%$, estando en piel con piel con su madre en posición incorporada 45° frente a 15° . Objetivos secundarios: comparar los dos grados de inclinación en cuanto a saturación media, número de episodios de saturación $\leq 85\%$, número de veces que la frecuencia cardiaca (FC) del RN es < 111 lpm o > 180 lpm y frecuencia con la que se tiene que finalizar el contacto piel con piel.

MATERIAL Y MÉTODOS

Ensayo clínico aleatorizado multicéntrico (Observer-blind) en 10 hospitales de diferentes niveles asistenciales en el entorno de la Red SAMID. Tras firmar el consentimiento, parto, se aleatorizará a las madres para que su posición, en las dos primeras horas postparto, sea incorporada 45° o 15° . En estas dos horas se monitorizará la saturación de oxígeno y la FC de los niños. Se incluirá en cada brazo del estudio a 1.275 niños. Como la aleatorización será parto algunos de los casos posparto no podrán ser incluidos, considerando estas pérdidas y otras posibles se aleatorizarán 5.865 madres parto. Para monitorizar a los RN se ha instalado en los centros

participantes el sistema Patient SafetyNet de Masimo® que registra todos los datos de la saturación y de la FC. Se está registrando el ensayo en el ClinicalTrials.gov.

COMENTARIOS

Actualmente, se está realizando el pilotaje y hay 24 RN incluidos. Hasta ahora no hay ningún estudio prospectivo acerca de los factores que pueden influir en la aparición de estos eventos. Tampoco se ha valorado el efecto de ninguna intervención en la FC y saturación de oxígeno durante ese tiempo. Con los resultados se aportará información sobre las variaciones de estos parámetros durante las dos primeras horas de vida. Además, se valorará si la posición materna postparto influye en la estabilidad de la saturación y de la FC del RN en piel con piel.

Proyecto FIS PI13/00481.

Red SAMID (Ref RD12/0026/0007)

RED DE EXCELENCIA DE HOSPITALES PARA LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Óscar García Algar

Hospital del Mar. Barcelona