

Revista Española de PEDIATRÍA

Clínica e Investigación

Órgano de expresión de la Sociedad Española de
Investigación en Nutrición y Alimentación en Pediatría



Sumario

- PUESTA AL DÍA**
- 9 Manejo y actualización de las vacunas frente al virus del papiloma humano (VPH) en Pediatría
F. Barrio Corrales, J. González Hachero, J. Mares Bermúdez
- ORIGINALES**
- 29 Sistema de triaje y evaluación de Urgencias pediátricas
A. Amat Madramany, P. Marín Reina, D. Cuesta Peredo, E. Gastaldo Simeón
- 35 Casos de paludismo en un Hospital Terciario. Revisión de los últimos 10 años
A. Abizanda Guillén, I. Galé Ansó, E. Aguilar Perdiguer, A.Mª Mateo Ferrando, O. Gómez Cámara, F. De Juan Martín
- 39 Estudio descriptivo retrospectivo de las meningitis ingresadas en nuestro hospital
E. Cid París, MªE. Rubio Jiménez, N. López de Andrés, MªJ. García Mazarío, G. Arriola Pereda, J.M. Jiménez Bustos
- COMUNICACIONES BREVES**
- 43 Miopatía de Bethlem e hiperqueratosis folicular: una clave importante para el diagnóstico
D. Martín Fernández-Mayoralas, A. Fernández-Jaén, N. Muñoz Jareño, B. Calleja Pérez
- 46 Hallazgos en la resonancia magnética potenciada en difusión en un niño con cerebelitis aguda
D. Martín Fernández-Mayoralas, A. Fernández-Jaén, N. Muñoz Jareño, B. Calleja Pérez, M. Recio Rodríguez, M. Jiménez de la Peña
- 50 Anomalía congénita portal como causa de hemorragia digestiva alta
G. Galicia Poblet, E. Cid París, A. Olloqui Escalona, P. Urruzuno Tellería, E. Medina Benítez, M. Rasero Ponferrada, J.M. Jiménez Bustos
- 53 Hiperinsulinismo neonatal por nueva mutación del gen ABBCC8 con evolución hacia diabetes hipoinsulínica
V. Rebage Moisés, G.M. Lou Francés, J.P. García Íñiguez, M.M. Gil Marín, Y. Armendáriz Cuevas, G. Pérez de Nanclares Leal, J.I. Labarta Añpuz, M. Rodríguez Rigual, I. García Jiménez, A. Baldellou Vázquez
- REVISIONES**
- 59 Cáncer infantil de origen ocupacional: leucemias y linfomas
A. López Dueñas, A.E. Aldea Romero, J.M. Sanz Anquela, J.M. Jiménez Bustos
- 65 Cáncer infantil de origen ocupacional: neuroblastoma y tumores del SNC
A.E. Aldea Romero, A. López Dueñas, J.M. Sanz Anquela, J.M. Jiménez Bustos
- ARTÍCULO ESPECIAL**
- 69 La poesía del dolor en el descendimiento de Rogier van der Weyden
M. Bastida Eizaguirre
- 72 NOTICIAS

Revista Española de
PEDIATRÍA
Clínica e Investigación

Enero-Febrero 2012

Volumen 68 - Número 1

DIRECTOR

Manuel Hernández Rodríguez

SECRETARIO DE REDACCIÓN

Arturo Muñoz Villa

EDITORES PARA EL EXTRANJERO

A.E. Cedrato (Buenos Aires)
N. Cordeiro Ferreira (Lisboa)
J. Salazar de Sousa (Lisboa)
J.F. Sotos (Columbus)

CONSEJO DE REDACCIÓN

Milagros Alonso Blanco
Juan M. Aparicio Meix
Julio Ardura Fernández
Josep Argemí Renom
Jesús Argente Oliver
Javier Arístegui Fernández
Raquel Barrio Castellanos
Emilio Blesa Sánchez
Josep Boix i Ochoa
Luis Boné Sandoval
Augusto Borderas Gaztambide
Juan Brines Solanes
Cristina Camarero Salces
Ramón Cañete Estrada
Antonio Carrascosa Lezcano
Enrique Casado de Frías
Juan Casado Flores
Manuel Castro Gago
Manuel Cobo Barroso
Joaquín Colomer Sala
Manuel Crespo Hernández
Manuel Cruz Hernández
Alfonso Delgado Rubio
Ángel Ferrández Longás
José Ferris Tortajada
Manuel Fontoira Suris
Jesús Fleta Zaragozano
José M^a Fraga Bermúdez
Alfredo García-Alix Pérez
José González Hachero

Javier González de Dios
Antonio Jurado Ortiz
Luis Madero López
Serafín Málaga Guerrero
Antonio Martínez Valverde
Federico Martinón Sánchez
José M^a Martinón Sánchez
Luis A. Moreno Aznar
Manuel Moro Serrano
Manuel Nieto Barrera
Ángel Nogales Espert
José Luis Olivares López
Alfonso Olivé Pérez
José M^a Pérez-González
Juan Luis Pérez Navero
Jesús Pérez Rodríguez
Joaquín Plaza Montero
Manuel Pombo Arias
Antonio Queizán de la Fuente
Justino Rodríguez-Alarcón Gómez
Mercedes Ruiz Moreno
Santiago Ruiz Company
Francisco J. Ruza Tarrío
Valentín Salazar Villalobos
Pablo Sanjurjo Crespo
Antonio Sarría Chueca
Juan Antonio Tovar Larrucea
Adolfo Valls i Soler
José Antonio Velasco Collazo
Juan Carlos Vitoria Cormenzana

CONSEJO EDITORIAL

Presidente

José Peña Guitián

Vocales

Alfredo Blanco Quirós
Emilio Borrajo Guadarrama
Manuel Bueno Sánchez
Cipriano Canosa Martínez
Juan José Cardesa García
Eduardo Domenech Martínez
Miguel García Fuentes
Manuel Hernández Rodríguez
Rafael Jiménez González
Juan Antonio Molina Font
Manuel Moya Benavent
José Quero Jiménez
Armando Romanos Lezcano
Rafael Tojo Sierra
Alberto Valls Sánchez de la Puerta
Ignacio Villa Elízaga

© 2012 ERGON

Arboleda, 1. 28221 Majadahonda
<http://www.ergon.es>

Soporte Válido: 111-R-CM
ISSN 0034-947X
Depósito Legal Z. 27-1958
Impreso en España

Reservados todos los derechos. El contenido de la presente publicación no puede reproducirse o transmitirse por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopia, grabación magnética o cualquier almacenamiento de información y sistema de recuperación, sin el previo permiso escrito del editor.

Periodicidad

6 números al año

Suscripción anual

Profesionales 68,97 €; Instituciones: 114,58 €; Extranjero 125,19 €; MIR y estudiantes 58,35 €; Canarias profesionales: 66,32 €.

Suscripciones

ERGON. Tel. 91 636 29 37. Fax 91 636 29 31. suscripciones@ergon.es

Correspondencia Científica

ERGON. Revista Española de Pediatría.
C/ Arboleda, 1. 28221 Majadahonda (Madrid)
carmen.rodriguez@ergon.es

Sumario

PUESTA AL DÍA

- 9 **Manejo y actualización de las vacunas frente al virus del papiloma humano (VPH) en Pediatría**
F. Barrio Corrales, J. González Hachero, J. Mares Bermúdez

ORIGINALES

- 29 **Sistema de triaje y evaluación de Urgencias pediátricas**
A. Amat Madramany, P. Marín Reina, D. Cuesta Peredo, E. Gastaldo Simeón
- 35 **Casos de paludismo en un Hospital Terciario. Revisión de los últimos 10 años**
A. Abizanda Guillén, I. Galé Ansó, E. Aguilar Perdiguier, A.Mª Mateo Ferrando, O. Gómez Cámara, F. De Juan Martín
- 39 **Estudio descriptivo retrospectivo de las meningitis ingresadas en nuestro hospital**
E. Cid París, MªE. Rubio Jiménez, N. López de Andrés, MªJ. García Mazarío, G. Arriola Pereda, J.M. Jiménez Bustos

COMUNICACIONES BREVES

- 43 **Miopatía de Bethlem e hiperqueratosis folicular: una clave importante para el diagnóstico**
D. Martín Fernández-Mayoralas, A. Fernández-Jaén, N. Muñoz Jareño, B. Calleja Pérez
- 46 **Hallazgos en la resonancia magnética potenciada en difusión en un niño con cerebelitis aguda**
D. Martín Fernández-Mayoralas, A. Fernández-Jaén, N. Muñoz Jareño, B. Calleja Pérez, M. Recio Rodríguez, M. Jiménez De La Peña
- 50 **Anomalía congénita portal como causa de hemorragia digestiva alta**
G. Galicia Poblet, E. Cid París, A. Olloqui Escalona, P. Urruzuno Tellería, E. Medina Benítez, M. Rasero Ponferrada, J.M. Jiménez Bustos
- 53 **Hiperinsulinismo neonatal por nueva mutación del gen ABBCC8 con evolución hacia diabetes hipoinsulínica**
V. Rebage Moisés, G.M. Lou Francés, J.P. García Íñiguez, M.M. Gil Marín, Y. Armendáriz Cuevas, G. Pérez de Nanclares Leal, J.I. Labarta Aipuz, M. Rodríguez Rigual, I. García Jiménez, A. Baldellou Vázquez

REVISIONES

- 59 **Cáncer infantil de origen ocupacional: leucemias y linfomas**
A. López Dueñas, A.E. Aldea Romero, J.M. Sanz Anquela, J.M. Jiménez Bustos
- 65 **Cáncer infantil de origen ocupacional: neuroblastoma y tumores del SNC**
A.E. Aldea Romero, A. López Dueñas, J.M. Sanz Anquela, J.M. Jiménez Bustos

ARTÍCULO ESPECIAL

- 69 **La poesía del dolor en el descendimiento de Rogier van der Weyden**
M. Bastida Eizaguirre

- 72 **NOTICIAS**

Contents

- UP-DATING
- 9 **Management and up-date of the human papilloma virus (HPV) vaccines in Pediatrics**
F. Barrio Corrales, J. González Hachero, J. Mares Bermúdez
- ORIGINALS
- 29 **Pediatric Emergency Department Triage System**
A. Amat Madramany, P. Marín Reina, D. Cuesta Peredo, E. Gastaldo Simeón
- 35 **Cases of malaria in a Tertiary Hospital: A review of the last 10 years**
A. Abizanda Guillén, I. Galé Ansó, E. Aguilar Perdiguier, A.M^a Mateo Ferrando, O. Gómez Cámara, F. De Juan Martín
- 39 **Retrospective descriptive study of the meningitis admitted to our hospital**
E. Cid París, M^aE. Rubio Jiménez, N. López de Andrés, M^aJ. García Mazarío, G. Arriola Pereda, J.M. Jiménez Bustos
- SHORT COMMUNICATIONS
- 43 **Bethlem myopathy and follicular hyperkeratosis: an important key for the diagnosis**
D. Martín Fernández-Mayoralas, A. Fernández-Jaén, N. Muñoz Jareño, B. Calleja Pérez
- 46 **Findings in diffusion-weighted magnetic resonance in a child with acute cerebellitis**
D. Martín Fernández-Mayoralas, A. Fernández-Jaén, N. Muñoz Jareño, B. Calleja Pérez, M. Recio Rodríguez, M. Jiménez De La Peña
- 50 **Congenital abnormality of the portal vein as cause of upper digestive tract bleeding**
G. Galicia Poblet, E. Cid París, A. Olloqui Escalona, P. Urruzuno Tellería, E. Medina Benítez, M. Rasero Ponferrada, J.M. Jiménez Bustos
- 53 **Neonatal hyperinsulinism due to new mutation of ABCC8 gene with evolution towards hypoinsulinemic diabetes**
V. Rebage Moisés, G.M. Lou Francés, J.P. García Íñiguez, M.M. Gil Marín, Y. Armendáriz Cuevas, G. Pérez de Nanclares Leal, J.I. Labarta Aipuz, M. Rodríguez Rigual, I. García Jiménez, A. Baldellou Vázquez
- REVIEWS
- 59 **Childhood cancer of occupations origin: leukemia and lymphomas**
A. López Dueñas, A.E. Aldea Romero, J.M. Sanz Anquela, J.M. Jiménez Bustos
- 65 **Childhood cancer of occupational origin: neuroblastoma and CNS tumors**
A.E. Aldea Romero, A. López Dueñas, J.M. Sanz Anquela, J.M. Jiménez Bustos
- SPECIAL ARTICLE
- 69 **The poetry of pain in the descent of Rogier van der Weydenn**
M. Bastida Eizaguirre
- 72 NEWS

Manejo y actualización de las vacunas frente al virus del papiloma humano (VPH) en Pediatría

F. Barrio Corrales¹, J. González Hachero², J. Mares Bermúdez³

¹Hospital Comarcal de la Axarquía. Vélez-Málaga, Málaga. ²Hospital Virgen Macarena. Sevilla. ³Instituto Pediátrico Marés-Riera. Blanes, Girona.

RESUMEN

Los autores hacen una revisión de conjunto y puesta al día sobre los aspectos pediátricos más relevantes aparecidos en el curso de los últimos años sobre las vacunas frente al virus del papiloma humano (VPH), señalando la relación existente entre el VPH y el desarrollo del cáncer de cuello uterino (CCU). Actualmente es admitido por la comunidad científica internacional que el VPH es causa necesaria, aunque no suficiente, para la producción del CCU y otras localizaciones de cáncer en el área genital, si bien deben coexistir otros factores adicionales y determinantes de la carcinogénesis.

Se realiza un resumen de la clasificación de los distintos grupos del VPH, señalando aquellos tipos patógenos y las enfermedades producidas por ellos.

Mención especial merecen la epidemiología, conductas sexuales y su relación con la transmisión de la infección, analizando los datos de los estudios existentes en nuestro país. Se describen también las principales formas clínicas, su expresión, así como los métodos diagnósticos más importantes recogidos en la literatura.

Describimos brevemente el procedimiento de obtención de las vacunas frente al VPH por la técnica de *virus like particles* (partículas similares al virus), confirmando se trata de vacunas profilácticas y no terapéuticas, sin genoma ni capacidad infectiva.

En España se encuentran comercializadas y autorizadas dos vacunas desde el 2007-2008; se denominan Gardasil®, tetravalente de Sanofi Pasteur MSD y Cervarix®, bivalente de GlaxoSmithKline, con una eficacia, inmunogenicidad y seguridad próximas al 100%. Revisamos igualmente los da-

tos sobre eficacia en hombres de la vacuna tetravalente aparecidos recientemente.

Las recomendaciones de la vacunación por VPH en nuestro país, se establecieron por el Consejo Interterritorial del SNS durante el año 2007, a elegir entre una cohorte de niñas desde los 11-14 años por las distintas comunidades autónomas en función de sus necesidades, logística y prioridades en sus programas; la financiación es completa a través del sistema sanitario público bajo las condiciones mencionadas previamente.

El cribado que en la actualidad se recomienda como sistema de prevención secundaria, debe seguir realizándose por no cubrir las vacunas actuales todos los tipos virales del papiloma humano productores de patología.

Finalmente, se hacen unas consideraciones en torno al papel que desempeña el pediatra en la implementación de estas vacunas, su importancia en todo el proceso de aceptabilidad de los padres, adolescentes etc. y su colaboración en la captación de las niñas para incrementar las coberturas vacunales, dada la dificultad existente de alcanzar buenas coberturas en estas edades de la vida y lograr una gran efectividad e impacto.

Palabras clave: Vacunas del Papiloma Humano; Eficacia; Inmunogenicidad; Pauta de administración; Recomendaciones.

ABSTRACT

A review is made of the group and an up-date made on the most relevant pediatric aspects that have appeared over recent years on human papilloma virus (HPV) vaccines, pointing out the relation existing between human papilloma virus and the develop of uterine cervical cancer. At present, the scientific community accepts that the human papilloma virus is a necessary but not sufficient cause for the production of uterine cervical cancer and other localizations in the genital area, although other additional factors and determinants of cervical carcinogenesis must exist.

Correspondencia: Dr. F. Barrio Corrales. Servicio de Pediatría. Hospital Comarcal de la Axarquía. Finca el Tomillar s/n. 29740 Vélez-Málaga. Málaga.
E-mail: francisco.barrio.sspa@juntadeandalucia.es
Recibido: Julio 2011

A summary is made of the classification of the different papilloma virus groups, indicating those pathogen types and diseases related with them. Special mention is made to the epidemiology of the disease, virus transmission, sexual behavior and relation to the transmission of the disease. The study data on sexual behaviors in our country are analyzed. Some comments are made on the clinical manifestations of the different diseases caused by human papillomas and an update is made of the Bethesda classification, mentioning the principal methods of detection of the human papilloma virus and utility in the diagnosis. The principal identification tests are indicated as the PCR and hybrid capture.

A brief description was made on how the vaccines are obtained for HPV using the virus like technique (particles similar to the virus), indicating that these are prophylactic and never therapeutic vaccines, with no genome and therefore without any infective capacity.

In Spain, 2 vaccines have been on the market since the year 2007-2008 and approved by the AEMPS through the procedure centralized through the European Drug Agency. These vaccines are the tetravalent called Gardasil® Sanofi Pasteur MSD, effective against types 6, 11, 16 and 18 and the bivalent Cervarix® of GlaxoSmithKline, effective against types 16 and 18. Both vaccines have a demonstrated efficacy of about 100%. The latest data on the efficacy in men of the tetravalent vaccine are analyzed. Both vaccines show immunogenicity and elevated safety with seroconversion of approximately 100%.

The vaccination recommendations in our country that were established by the Interterritorial Council of the National Health system during 2007 are reviewed. It is recommended to choose a cohort of girls from 11-14 years of age, according to the choice of the different regional communities and based on their needs, logistics and priorities of their vaccination programs, this being financed by the public health care system under the previously mentioned conditions.

Remarks are made on the need to also continue with the HPV vaccination, with the screening as secondary prevention system, it being recommended to not stop doing it, because it does not cover all the viral types of the human papilloma included in the existing vaccine on the market and currently available.

Finally, remarks are made about the role played by the pediatrician in the implementation of these vaccines, their importance in the process of acceptability by the parents, adolescents, etc., on the adequate information, communication and collaboration in the capturing of the girls to increase the vaccine coverages, given the difficulty for reaching adequate coverages in these ages of life and achieving great effectivity and impact.

Key words: Human Papilloma Vaccines; Efficacy; Immunogenicity; Administration regime; Recommendations.

INTRODUCCIÓN

La relación existente entre el virus del papiloma humano (VPH) y el cáncer de cuello uterino (CCU) ha quedado completamente establecida a través de las publicaciones científicas aparecidas durante los últimos treinta años⁽¹⁾. Tanto las evidencias epidemiológicas, microbiológicas, anatomopatológicas y estudios moleculares acumulados, confirman esta relación. Se puede afirmar que el VPH es la causa necesaria, pero no suficiente, para la producción del (CCU) y otros cánceres en el área genital, existiendo cofactores adicionales y determinantes del VPH en la carcinogénesis cervical⁽²⁻⁵⁾ (Tabla 1).

La infección por el VPH es la más frecuente en la etiología de las enfermedades de transmisión sexual en ambos sexos⁽⁶⁻⁸⁾, estando implicada la especie humana en la cadena epidemiológica al ser portadora asintomática, transmisora y víctima de la infección por el VPH.

Se puede afirmar que el CCU es el resultado final de una enfermedad venérea no resuelta y en donde es posible actualmente, como en otras enfermedades infecciosas, la prevención primaria mediante vacunas profilácticas⁽⁷⁻¹³⁾.

El objetivo de este artículo es revisar el estado actual de las vacunas del VPH disponibles en nuestro país, sus indicaciones, recomendaciones, calendarios vacunales etc., dentro del ámbito de la Pediatría y en especial durante esa etapa tan complicada de la vida como es la adolescencia.

VIROLOGÍA Y CLASIFICACIÓN DEL VPH

Los VPH forman parte del grupo de los papiloviridae, son virus pequeños (aproximadamente 8.000 pares de bases) con ADN de doble cadena circular y envueltos por una cubierta proteica compuesta por dos moléculas (L1 y L2) denominadas de expresión tardía que forman parte de la estructura del virus^(14,14bis). El genoma tiene capacidad de codificar las dos proteínas anteriormente mencionadas situadas en la cápside y otras seis denominadas como tempranas (E1, E2, E4-7), las cuales intervienen en la replicación del ADN viral y se utilizan para el ensamblaje de las partículas virales recién producidas en el interior de las células infectadas⁽¹⁵⁾. Entre ambos grupos de genes proteínas tempranas y tardías existe una "región reguladora codificante" que no codifica sino que contiene elementos necesarios para la regulación génica, replicación del genoma y su ensamblaje en partículas virales.

Los papilomavirus están perfectamente adaptados al tejido del huésped, la célula epitelial en vías de diferenciación de la piel o mucosas y activan la maquinaria celular.

Forman una familia de más de 100 tipos de VPH a nivel molecular y aproximadamente 40 de ellos son capaces de infectar al tracto genital^(14bis,16). Desde el punto de vista filogenético, los VPH genitales pertenecen al género alfa y los asociados a la epidermodisplasia verruciforme cutánea, pertenecen al grupo beta. En la Tabla 2 puede observarse la

TABLA 1. Cofactores probables de carcinogénesis cervical.

| Cofactores establecidos | Cofactores probables |
|---|--|
| Tabaquismo | Coinfección por virus del herpes simple II |
| Uso de anticonceptivos durante largo tiempo | Coinfección por <i>Chlamydia trachomatis</i> |
| Infección por VIH | Inmunosupresión |
| Multiparidad | Dieta y nutrición |

Modificada de: N. Muñoz y cols. *El VPH en la etiología del cáncer humano*. *Vaccine*. 2006; (S:3): 1-10.

clasificación de estos virus y su agrupación con las enfermedades relacionadas claramente definidas.

En una publicación reciente de S. De Sanjosé y cols.⁽¹⁷⁾, tras el análisis de 10.575 muestras de cáncer cervical invasivo confirmadas en 38 países de todo el mundo y al objeto de conocer los genotipos de los papilomavirus humanos presentes en las muestras histológicas, resultó que del total de las mismas 8.977, el 85% eran positivas frente al VPH por PCR-ADN y los tipos más frecuentes fueron el 16, 18, 31, 33, 25, 45, 52 y 58 con una contribución relativa del 91%. Los tipos 16 y 18 se detectaron en el 71% de todos los casos de cáncer invasor, mientras que los tipos 16,18 y el 45 se detectaron en el 94% de los adenocarcinomas. Los tipos 16,18 y 45 se asociaron con una edad más precoz de padecer cáncer invasivo. Estos resultados son una importante contribución científica para el futuro, especialmente cuando deban ser formulados nuevos antígenos a incluir en las nuevas vacunas del VPH.

La expresión clínica más conocida de la infección por el VPH son los condilomas acuminados o verrugas genitales, asociadas en más del 90% a infecciones por los virus VPHs

6 y 11 y más infrecuentemente al VPHs 42 y 16, que pueden transmitirse por la madre en el momento del parto^(13,14).

Las lesiones neoplásicas cervicales (CIN), tanto vulvares, vaginales, pene y ano (AIN) se asocian frecuentemente con VPH benignos o de bajo riesgo como el VPH6 y el VPH11, pero más comúnmente a los VPHs típicamente carcinogénicos de alto riesgo oncogénico como el VPH 16, 18, 31 y 45. Se han aislado más de 35 tipos de VPH en lesiones neoplásicas del tracto anogenital.

EPIDEMIOLOGÍA

Los estudios epidemiológicos y clínicos han incorporado técnicas de biología molecular⁽¹⁸⁾ de una alta sensibilidad en muestras biológicas adecuadas que detectan VPHs oncogénicos o de alto riesgo en prácticamente el 100% de los cánceres cervicales. Se ha llegado a cuestionar la existencia de lesiones cancerígenas cervicales no asociadas al virus del VPH. También el ADN viral se detecta en la mayoría (70-90%) de las lesiones precursoras las lesiones intraepiteliales, de alto grado y en menor proporción en las lesiones de bajo grado. Las evidencias epidemiológicas en estudios llevados a cabo (casos y controles)^(19,20) en el carcinoma invasor indican riesgos relativos (factor multiplicador de la probabilidad de desarrollar enfermedad estando expuesto, sobre la probabilidad de desarrollar la enfermedad no estando expuesto) entre el 50 y 100 para la detección del ADN de VPH en general y riesgos (“odds ratios”) de entre 100 y 500 para los VPHs 16 y 18 (Fig. 1).

El VPH se transmite por vía sexual^(21,22) a través de los contactos con las superficies mucosas y cutáneas de sujetos previamente infectados por el VPH y sus distintos genotipos de papilomavirus. Este mecanismo es el más frecuente de todos, estimándose una frecuencia del 40-80% de contagio tras una relación sexual sin protección.

TABLA 2. Virus del papiloma humano: tipos patógenos y enfermedades relacionadas claramente definidas.

| Grupo ¹ | Tipos del VPH | | Enfermedades asociadas |
|--------------------|---|--|---|
| | Vacuna | No vacuna | |
| Cutáneos | | | |
| Alto riesgo | | | Verrugas plantares y cutáneas Epidermodisplasia verruciforme |
| Mucosos | | | |
| Bajo riesgo | 6 11 > 90% ² de los condilomas | 42, 43, 44, 55+ | Condilomas acuminados Papilomatosis laríngea Tumor de Buschke-Loewenstein |
| Alto riesgo | 16, 18 > 70% ³ de los cánceres cervicales | 31, 33, 45 26, 35, 39, 51, 55 52, 56, 58, 59, 66, 68 | Verrugas planas, enfermedad de Bowen Displasia y carcinoma cervical Carcinoma de pene, vulva, vagina, ano |

1. Wieland y cols. *Papillomaviruses in human pathology: epidemiology, pathogenesis and oncogenic role*. En: Gross, Barasoso, eds. *Human papillomavirus infection: A clinical atlas*. Ullstein-Mosby; 1997. p. 1-18. 2. Von Krogh. *Eur J Dermatol*. 2001; 11 :598-603. 3. Muñoz et al *N Engl J Med*. 2003; 348: 518-527.

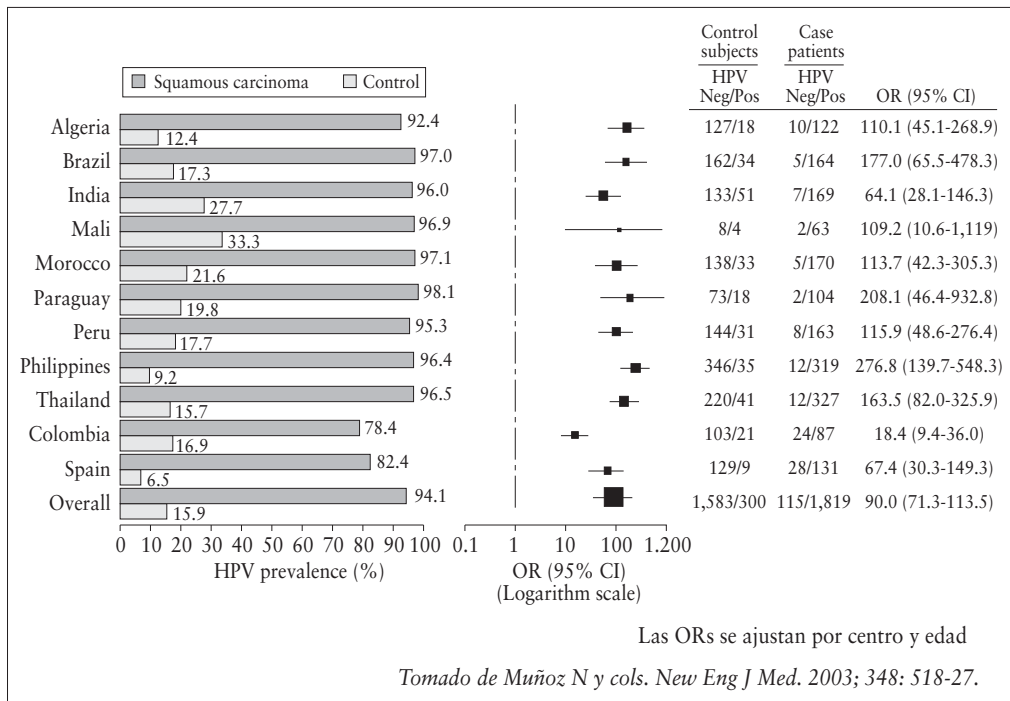


FIGURA 1. Prevalencia del HPV-DNA por país y mujer y carcinoma escamoso y controles. Odds ratios para CEC cervical.

Hay otros mecanismos de transmisión vertical⁽²³⁾, como es el caso de los recién nacidos durante el parto, cuyas madres están infectadas por el VPH y que se contagian a través de la boca (laringe), produciendo el cuadro de papilomatosis laríngea recurrente de la infancia, entidad poco frecuente pero con una alta morbilidad y tratamiento complicado⁽²⁴⁾.

Otros factores de riesgo asociados a la infección por el VPH vienen determinados por la conducta sexual de cada individuo^(25,26). Los más importantes son la edad precoz en el inicio de las relaciones sexuales, elevado número de compañeros sexuales a lo largo de toda la vida sexual, contactos con individuos de alto riesgo, como las mujeres que ejercen la prostitución, contactos frecuentes con hombres y múltiples parejas sexuales, etc.

La conducta sexual es un factor que determina el mayor o menor riesgo de infección, la edad precoz en el inicio de las relaciones sexuales se asocia a mayor riesgo de prevalencia. Datos epidemiológicos en España⁽²⁶⁾ (estudio AFRODITA) sitúan la edad de la primera relación sexual entre los 17 y 21 años, aunque en más de un 7% de las mujeres se reduce a los 14-16 años. Además, confirma el avance en más de 5 años en la edad de la primera relación sexual entre las mujeres jóvenes (18-25 años) en comparación con las mujeres de mayor edad (56-70 años).

El número de compañeros sexuales a lo largo de toda la vida sexual es el factor correlacionado con un mayor riesgo de infección, estimándose un incremento de un 3-5% por cada compañero sexual para la infección por VPH 16 y 18. Datos del estudio AFRODITA indican que en España un

50% de las mujeres entre 18 y 25 años mantienen relaciones monógamas, incrementándose en estas edades el porcentaje de mujeres con 2-4 o más de 5 parejas sexuales en 4 y 8 veces más respectivamente en relación a mujeres de mayor edad.

Un incremento del número de contactos sexuales de la pareja masculina de una mujer aumenta el riesgo de infección de esta.

Cabe destacar que la infección por el VPH en edades jóvenes y con mayor actividad sexual es muy frecuente pero en la gran mayoría de las mujeres se resuelve espontáneamente (entre 12 y 24 meses) y solo en una pequeña fracción persiste entre el 3 y 10% y suele ser por los tipos oncogénicos⁽²⁷⁾ (Fig. 2).

Este grupo de mujeres portadoras crónicas de VPHs de alto riesgo es el que tiene mayor posibilidad de que las lesiones progresen y desarrollar lesiones neoplásicas intraepiteliales precancerosas. En estos casos los cofactores mencionados precedentemente constituyen causas adicionales y determinantes en la progresión⁽²⁸⁾ (Tabla 1).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El VPH es capaz de producir distintas formas de expresión clínica⁽²⁹⁻³²⁾.

Verrugas genitales, condilomas acuminados

Casi el 95-100% están producidas por el VPH 6 y 11 aunque puede haber coinfecciones con VPH de alto riesgo. Fundamentalmente producen problemas estéticos, psicológicos y elevados costes para el sistema sanitario. Los

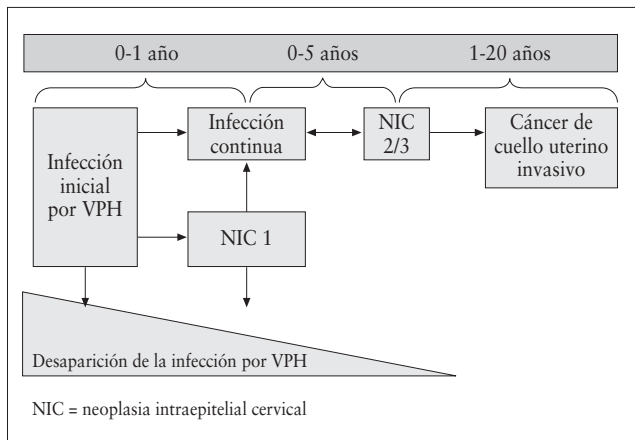


FIGURA 2. Historia natural de la infección por VPH y evolución potencial a cáncer de cuello uterino. Infección es causa necesaria pero no suficiente.

tratamientos empleados son poco eficaces. Producen una gran morbilidad.

Papilomatosis laríngea recurrente

Producida por el VPH 6 y 11 (ambos considerados de bajo riesgo). Es poco frecuente (4 x 100.000 niños). Se producen papilomas en el tracto respiratorio, especialmente en la laringe. Hay dos formas clínicas: la infantil, con un comienzo a los 3-4 años, en la que el contagio se produce en el nacimiento al atravesar el canal del parto, existiendo mayor riesgo si la madre tiene verrugas genitales. La cesárea no protege totalmente la posibilidad de contagio. La papilomatosis laríngea requiere repetidas cirugías poco gratificantes. La forma adulta se transmite por contacto sexual.

Lesiones precancerosas de cuello uterino

- Lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado. Neoplasia intraepitelial cervical (CIN) o lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (LSIL). Afectan a menos de 1/3 del grosor epitelial. Suele desaparecer con el tiempo y progresan en muy pocos casos a lesiones de medio o alto grado. El periodo de latencia entre la infección inicial y la aparición de CIN puede ser de meses a años. Generalmente no requieren tratamiento.
- Lesiones escamosas intraepiteliales de grado medio CIN 2 o lesión escamosa intraepitelial de alto grado (HSIL)*. Son lesiones precancerosas de cérvix que aparecen tras una infección persistente, aunque a veces pueden aparecer directamente sin pasar por CIN 1. Existe un mayor engrosamiento del epitelio, aproximadamente 2/3 requieren tratamiento aunque a veces pueden regresar.
- Carcinoma *in situ* CIN 3 o HSIL. Todo el epitelio está afectado. Es difícil de diferenciar CIN 3 y carcinoma *in situ* (CIS) en ocasiones. El tratamiento habrá que adaptarlo al propio paciente.

*La lesión escamosa intraepitelial de alto grado (HSIL), incluye CIN 2 y CIN 3, cambios por displasia moderada y grave, carcinoma *in situ*. Clasificación citológica de Bethesda.

Cáncer de cérvix^(33,34)

Es el segundo cáncer más frecuente a nivel mundial en la mujer en edades comprendidas entre los 15-44 años después del cáncer de mama. Se estima que la incidencia de cáncer invasivo de cuello uterino en el conjunto de los países desarrollados (tasa cruda) es de 15 casos nuevos por 100.000 mujeres/año. En España ocurren aproximadamente unos 2.000 casos por año y 739 muertes, lo que representa 2 muertes/día. En Europa ocurren unos 60.000/año registrados. En nuestro país se documentan diferencias significativas entre las distintas regiones con una incidencia más alta en ciudades como Mallorca o Tarragona (más de 9 casos por 100.000 mujeres y año) y más baja en otras como Cuenca o Navarra (menos de 4 casos por 100.000 mujeres y año). En su conjunto la incidencia es una de las más bajas a nivel mundial, con una tasa de global de mortalidad en el año 2005 de 2,69/100.000 habitantes. El 70% de los casos de cáncer de cérvix están producidos por el tipo 16 y 18. El 85% son de células escamosas, encontrando VPH 16 con más frecuencia y el 15% restante son glandulares, predominando el VPH 18.

Los genotipos 16 y 18 están también implicados en un 50-90% de otros tipos de cánceres ano-genitales en ambos sexos (vulgares, vaginales, anales y de pene).

Neoplasias de cabeza y cuello en ambos sexos

El VPH tipo 16 está especialmente implicado en el desarrollo de un conjunto de carcinomas de células escamosas de la cabeza y cuello. El orofaríngeo⁽³²⁾ tiene una clínica que difiere de los otros cánceres de esta localización, estando relacionado fundamentalmente con individuos que abusan del alcohol y del tabaco. Los carcinomas escamosos de cabeza y cuello asociados al VPH tienen un mejor pronóstico que los que no relacionados con el VPH.

MÉTODOS DE DETECCIÓN DE LA INFECCIÓN POR VPH

Los métodos utilizados para identificar la infección por VPH se basan en la detección del genoma del VPH y analizan la presencia de secuencias de ADN viral; estos métodos deben ser capaces de detectar, identificar y cuantificar la presencia de varios tipos de VPH y otros factores moleculares que modifican el riesgo en la infección por VPH, como son la carga y la integración viral^(18,30,31).

El método de "captura de híbridos" es una técnica de amplificación de la señal que da buenos resultados, habiendo una adecuada relación entre la sensibilidad y la especificidad.

Se presenta en dos formatos que incluyen dos mezclas de sondas, una para 13 tipos de alto riesgo y otra para la detección de 5 tipos de bajo riesgo. En la práctica clínica solo se utilizan habitualmente las de alto riesgo.

La captura de híbridos tiene como ventaja adicional la posibilidad de semicuantificar la carga viral como indicador clínico de riesgo de progresión.

Otros métodos están basados en la *reacción en cadena de polimerasa (PCR)*, utilizando nucleótidos sintéticos específicos. Es un método de amplificación molecular que permite identificar pequeñas cantidades de ADN objetivo de la muestra analizada.

Tiene una alta sensibilidad y es capaz de detectar hasta un mínimo de 10 copias de ADN viral entre 1 millón de células.

La PCR es un sistema que detecta tanto tipos específicos, como otros inespecíficos, con un amplio número de tipos. Los sistemas de PCR de amplio espectro son los más utilizados en la detección de VHP, estando diseñados la mayor parte para detectar la región L1 del genoma.

La *determinación de anticuerpos frente al VPH* no se utiliza actualmente en el diagnóstico clínico de las infecciones por el VPH por la gran variabilidad de tipos y las reacciones cruzadas que existen entre ellos. Su uso está limitado a un número pequeño de laboratorios^(30,31).

VACUNAS FRENTE AL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

El principio fundamental de estas vacunas es la creación de antígenos capaces de inducir anticuerpos neutralizantes impidiendo estos la entrada del virus a la célula del huésped^(26,28,30-32,34,35).

Su mecanismo de acción se basa en el principio de que la *“infección por el VPH está asociada con una disminución del riesgo de una reinfección”*. Si este efecto va asociado con un aumento de los títulos de anticuerpos específicos frente al patógeno, se puede afirmar que la protección derivada es el resultado de la presencia de estos anticuerpos específicos.

Las vacunas son meramente profilácticas⁽³⁵⁾ y no terapéuticas, ofreciendo la posibilidad de prevenir la infección inicial por el VPH frente los genotipos incluidos en ellas, sin efecto terapéutico alguno sobre la infección establecida previamente ni sobre las potenciales lesiones secundarias a la misma.

El diseño de estas vacunas ha sido complejo al no poder adoptar estrategias válidas aplicables a otros tipos de vacunas de virus. Al contener el genoma viral del VPH *“oncogenes”*, existiría la posibilidad teórica de producir carcinogénesis inducida por la propia vacuna. Por ello la estrategia fundamental en el diseño de estas vacunas y en el caso del VPH se ha centrado fundamentalmente en el uso de *“subunidades”*.

Desde el descubrimiento *in vitro* de las *“virus like particles”* (VLPs o partículas similares al virus) estructural y antigénicamente similares a los viriones nativos, pero sin contener genoma del virus y, por tanto, sin capacidad infecciosa ni de replicación y mucho menos de producción de cáncer, este ha sido el procedimiento para su elaboración⁽²⁹⁾.

Las partículas son producidas por la expresión del gen L1 que codifica la proteína mayor de la cápside en sistemas eucarióticos, levaduras o células de insectos y bacterias⁽³⁶⁾. Cuando este gen se expresa como proteína recombinante en las células eucarióticas, se auto ensambla en partículas VLPs.

La vacunas reducen la incidencia de las displasias de bajo y alto riesgo, también el cáncer de cérvix, verrugas (en el caso de la tetravalente), otros cánceres y enfermedades asociadas al VPH.

En la actualidad, existen dos vacunas profilácticas frente al VPHs en nuestro país, autorizadas a través de procedimiento centralizado por la EMA⁽³⁷⁻³⁸⁾ (autorización de comercialización europea con dictamen positivo), registradas en España que se introdujeron en los calendarios vacunales de las distintas Comunidades Autónomas a partir del 2008 tras su autorización por parte del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud y el informe técnico de la Ponencia de Programa y Registro de vacunaciones de la Comisión de Salud Pública⁽³⁰⁾.

Estas dos vacunas son⁽³⁷⁻⁴⁰⁾:

- **Gardasil®**. Sanofi Pasteur MSD. Vacuna tetravalente frente al VPH, obtenida mediante ingeniería genética, técnica recombinante DNA, basada en las VLP (partículas semejantes al virus) desprovistas de capacidad infecciosa e imposibilidad potencial de producir cáncer. Es una vacuna que contiene la proteína mayor de la cápside (L1) del VPH y los genotipos 6, 11.16 y 18.
- **Cervarix®**. GlaxoSmithKline. Vacuna bivalente frente al VPH, obtenida mediante técnica recombinante DNA y basada en las VLP (partículas idénticas al virus) que contiene la proteína mayor de la cápside viral (L1) y los genotipos 16 y 18.

En la Tabla 3 se detallan las características diferenciales entre una y otra vacuna, así como la composición, adyuvantes y forma de producción.

Merece la pena mencionar a los adyuvantes que difieren notablemente de una a otra; así, mientras que Gardasil® contiene fosfato de aluminio, Cervarix® contiene un adyuvante especial AS04 que en su composición tiene hidróxido de aluminio hidratado y monofosforil lípido A (MPL)⁽⁴¹⁾. Este último podría contribuir a mantener respuestas inmunitarias prolongadas. En la Figura 3 se pueden observar las concentraciones medias geométricas de anticuerpos (GMC) en las vacunas que contienen solo Al y las que contienen el adyuvante AS04, con unas respuestas de anticuerpos mayores y más prolongadas en estas últimas, tanto en el serotipo 16 como en el 18.

TABLA 3. Diferencias entre las dos vacunas preventivas VPH.

| Laboratorio | Merck | GlaxoSmithKline |
|--|---|---|
| Sistema de expresión de la proteína L1 | VLPs: 16, 18, 6, 11 (40, 20, 20, 40 µg) | VLPs: 16, 18 (20, 20 µg) |
| Adyuvante | <i>Saccaromyces cerevisiae</i> | Baculovirus |
| Indicación | 225 µg Al (PO ₄) | ASO4 = 500 µg Al (OH) ₃ y 50 µg MPL* |
| Pauta de vacunación | Cáncer de cérvix y condilomas | Cáncer de cérvix |
| Vía de administración | 0, 2, 6 meses | 0, 1, 6 meses |
| Nombre comercial | Intramuscular | Intramuscular |
| | Gardasil® | Cervarix® |

*ASO4-adyuvante (hidróxido de aluminio y monofosforil lípido A)

Posología^(37,38)

En cuanto a la posología y forma de administración, existen pequeñas diferencias en la ficha técnica de ambas vacunas. Así, en **Cervarix®** se recomienda el siguiente esquema de vacunación de **0, 1, 6 meses**. Esta pauta es flexible, administrándose la 2ª dosis entre el 1º mes y 2,5 meses después de la primera dosis y la tercera entre 5 y 12 meses después de la primera dosis.

En el caso de **Gardasil®** el esquema es **0, 2, 6 meses**, también flexible como la anterior. Si es necesario otro esquema alternativo, la segunda dosis debe administrarse al menos un mes después de la primera y la tercera dosis debe ser administrada al menos 3 meses después de la segunda. Las tres dosis deben ser administradas dentro del periodo del primer año. No se han establecido dosis de recuerdo en ninguna de las dos vacunas.

La forma de presentación en ambas vacunas es la de suspensión inyectable en jeringa precargada con líquido blanco turbio, siendo la vía de elección la intramuscular (deltoides), administrándose 0,5 ml de la solución.

Evaluación de la eficacia⁽⁴²⁻⁵¹⁾

El indicador fundamental en este tipo de vacunas es la evaluación de la eficacia frente al cáncer, sin embargo es imposible utilizar el cáncer cervical como objetivo de evaluación ya que no es ético observar a las mujeres hasta desarrollar un cáncer. Por esta razón, la OMS y la FDA recomiendan como objetivos finales de evaluación en los ensayos clínicos fase III las lesiones precancerosas de alto grado; neoplasia intraepitelial de cérvix (CIN 2/3), neoplasia intraepitelial de vulva (NIV 2/3) y la neoplasia intraepitelial de vagina (NIVA 2/3).

La vacuna tetravalente **Gardasil®** ha sido evaluada en más de 33.000 individuos de 33 países y la eficacia se ha analizado en distintas poblaciones (Estudios FUTURE I y II). En el Tabla 4 se muestran los datos finales de los distintos ensayos clínicos seguidos durante 4 años correspondientes a la eficacia vacunal tras el seguimiento de 4 años y frente a las lesiones CIN 2/3, CIN 3 y AIS, también se muestran los resultados parciales al final de los 2 años de seguimiento.

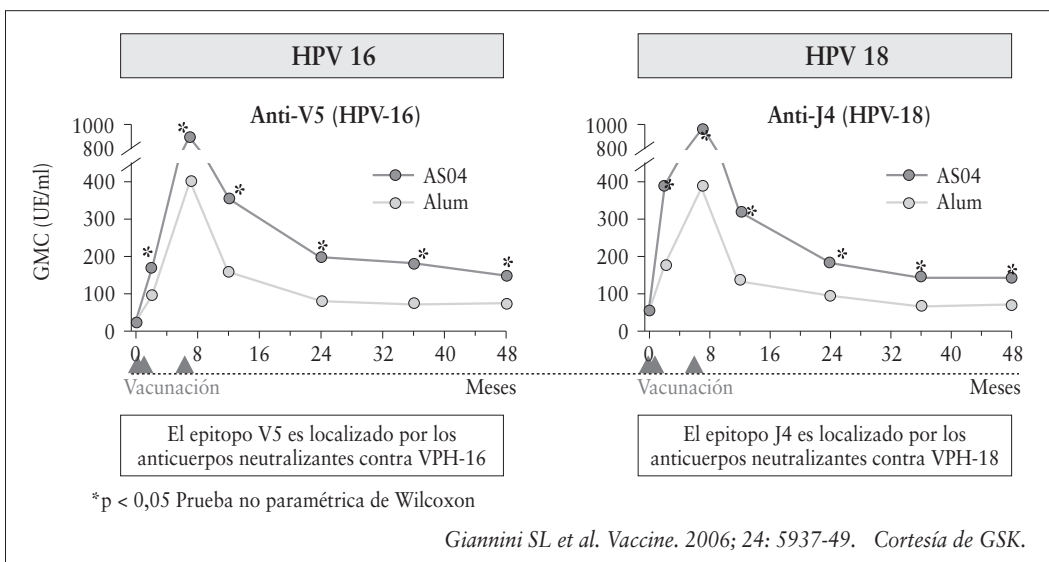


FIGURA 3. Mecanismos de protección sistema ASO4 (MPL + Alum) vs aluminio: respuesta en anticuerpos mayor y más duradera.

TABLA 4. Eficacia de la VPH tetravalente¹ frente a las lesiones de alto grado en la población por PPE (Ficha técnica Agosto 2010; Sanofi Pasteur MSD).

| | | Gardasil | Placebo | % eficacia a 2 años IC 95% | Gardasil | Placebo | % eficacia final del ensayo** |
|--|------------------------|------------|-------------|-------------------------------|------------|--------------|----------------------------------|
| CIN 2/3 o AIS relacionados con VPH 16/18 | Nº casos Nº indiv.* | 0 8.487 | 53 8.460 | 100 (92,9-100) | 2 8.493 | 112 8.464 | 98,2 (93,5-99,8) |
| CIN 3 relacionada con VPH 16/18 | Nº casos Nº indiv.* | 0 8.487 | 29 8.460 | 100 (86,5-100) | 2 8.493 | 64 8.464 | 96,9 (88,4-99,6) |
| AIS relacionado con VPH 16/18 | Nº casos Nº indiv.* | 0 8.487 | 6 8.460 | 100 (14,8-100) | 0 8.493 | 7 8.464 | 100 (30,6-100) |

¹Gardasil®. *Nº de individuos con 1 visita después del mes 7. **Seguimiento 4 años.

Cabe señalar que la eficacia en la prevención de las lesiones de alto grado está en torno al 100%.

En el FUTURE III se demuestra que la vacuna tetravalente es altamente efectiva para prevenir HPV6/11/16/18, tanto en la infección persistente, CIN etc., en mujeres de 24 a 45 años⁽⁵²⁾.

La eficacia de la vacuna tetravalente frente a enfermedades e infecciones por el VPH en hombres ha quedado demostrada en un estudio publicado recientemente⁽⁴⁷⁾ llevado a cabo con 4.065 hombres de 16 a 26 años de edad, resultando que dicha vacuna previene las lesiones externas genitales en hombres en las mencionadas edades. El detalle de la eficacia del estudio queda reflejada en la Tabla 5.

En cuanto a la eficacia de la vacuna bivalente Cervarix®, se ha evaluado en ensayos clínicos en fase III en más de 19,000 en mujeres de 15-25 años en más de 25 países, no cribadas previamente para el VPH, sin tener en cuenta la citología basal ni el estado serológico para VPH ni el estado de ADN para VPH. La variable primaria fue CIN2+ (CIN2/3 o AIS) asociada a VPH 16 y/o VPH 18. La neoplasia cervical intraepitelial (CIN) de grado 2 o 3 (CIN2/3 y el adenocarcinoma cervical *in situ* (AIS) fueron utilizados en los ensayos como marcadores subrogados de protección del cáncer de cérvix. Las variables secundarias incluyeron la infección persistente a los 6 y 12 meses.

La eficacia frente a las lesiones cervicales de alto grado asociadas con VPH-16/18 y en la cohorte por protocolo (PPT) fue del 92,9% frente a la CIN2/3 o AIS y frente al CIN3 o AIS del 80%. La eficacia de la vacuna frente a las variables virológicas asociadas a VPH-16/18 y por protocolo frente a la infección persistente a 6 meses fue del 94,3% y frente a la infección persistente a 12 meses fue del 91,4%. Estudio PATRICIA. En la Tabla 6 quedan reflejados estos datos de la eficacia vacunal frente al VPH 16 y 18 en una cohorte de mujeres seguidas durante 35 meses., tras un análisis primario de CIN 2+ con VPH 16,18 detectados en la lesión y con los no oncogénicos tipos, sugiriendo que la vacuna reduce la incidencia del pre y cán-

TABLA 5. Eficacia de la vacuna tetravalente frente a enfermedades e infecciones por VPH en hombres.

| Modalidad | Eficacia | CI 95% |
|--|----------|-----------|
| Intención de tratar: | | |
| Lesiones externas genitales | | |
| Cualquier tipo | 60,2% | 40,8-73,8 |
| VPH 6,11,16,18 | 65,5% | 45,8-78,6 |
| Por protocolo: | | |
| Lesiones externas genitales | | |
| Lesiones producidas por el VPH 6,11,16,18 | 90,4% | 69,2-98,1 |
| Intención de tratar: | | |
| “Infección persistente” frente al VPH 6,11,16,18 | 47,8% | 36,0-57,6 |
| Detección de DNA en cualquier momento | 27,1% | 16,6-36,3 |
| Por protocolo: | | |
| “Infección persistente” frente al VPH 6,11,16,18 | 85,6% | 73,4-92,9 |
| Detección de DNA en cualquier momento | 44,7% | 31,5-55,6 |

Giuliano AR et al. *New Eng J Med.* 2011; 364: 401-11.

cer cervical en mujeres con DNA negativo para el tipo correspondiente⁽⁵³⁾.

Indicaciones terapéuticas

Gardasil® está indicada a partir de los 9 años para la prevención de las lesiones genitales precancerosas (cervicales, vulvares y vaginales) y el cáncer cervical relacionadas con ciertos tipos oncogénicos del VPH y las verrugas genitales externas (condilomas acuminados) relacionadas con tipos específicos del VPH y lesiones de bajo grado (CIN 1) causada por los tipos 6,11,16,18⁽³⁷⁾.

Cervarix® está indicada a partir de los 10 años de vida para la prevención de las lesiones cervicales premalignas y

TABLA 6. Eficacia de la vacuna bivalente. Cervarix®: Eficacia frente a CIN 2+ VPH 16/18 (PP) (Cohorte con 39 meses de seguimiento).

Análisis primario: CIN 2+ con VPH 18/18 detectados en la lesión^{1,2}

| Variable | Grupo | N | n | % | Eficacia vacunal | | p |
|---------------------------------------|---------|-------|----|------|------------------|------|----------|
| | | | | | LI | LS | |
| CIN 2/3 o AIS. VPH 16/18 ¹ | VPH | 7.344 | 4 | 92,9 | 79,9 | 98,3 | < 0,0001 |
| | Control | 7.312 | 56 | | | | |
| CIN 2+ VPH 16 | VPH | 6.303 | 2 | 95,7 | 82,9 | 99,6 | < 0,0001 |
| | Control | 6.165 | 46 | | | | |
| CIN 2+ VPH 18 | VPH | 6.794 | 2 | 86,7 | 39,7 | 98,7 | 0,0013 |
| | Control | 6.746 | 15 | | | | |

Cohorte PP = 3 dosis, ADN negativas para VPH 16/18 en el mes 0 y 6 y seronegativas para 16/18 en el mes 0.

En un análisis adicional, se evaluó la eficacia de Cervarix® frente a CIN3 o AIS relacionados con VPH 16/18: -2 casos en Cervarix® y 10 en control. EV del 80% (0,3-98%)

1. *Ficha Técnica Cervarix® Agosto 2010.* 2. *Paavonen J et al. Lancet. 2009; 374; 301-14. Cortesía de GSK.*

el cáncer de cérvix causados por determinados tipos del VPH. La eficacia protectora en varones no ha sido evaluada en el momento actual⁽³⁸⁾.

Inmunogenicidad⁽⁵⁴⁻⁵⁹⁾

Los ensayos clínicos realizados con ambas vacunas demuestran que las dos son inmunogénicas con tasas de seroconversión próximas al 100% y eficaces para la prevención de la infección cervical persistente por los tipos virales incluidos en las vacunas y también en la prevención de la neoplasia intraepitelial cervical (CIN 2/3 y adenocarcinoma *in situ*)⁽⁵⁸⁾.

Los estudios de seguimiento de la vacuna bivalente durante un periodo > 8 años indican que es altamente inmunogénica, alcanzando un alto grado de protección frente a la infección por VPH 16-18 y las lesiones de cuello uterino asociadas. También con la vacuna tetravalente se alcanzan unos títulos claramente ascendentes para los cuatro serotipos tras completar la pauta de vacunación con las tres dosis, logrando unos títulos medios geométricos (TMG) elevados, muy superiores a las cifras consideradas basales.

Llama la atención el bajo porcentaje de seropositividad frente al serotipo del VPH 18 al final de algunos estudios y la eficacia clínica tan alta muy cerca del 100%, lo que sugiere que el título de anticuerpos tan bajo medido frente a este serotipo, no es un buen indicador que se correlacione con la eficacia de la protección clínica. Esto presupone que la respuesta anamnésica desempeña un papel fundamental en la eficacia/efectividad de la vacuna^(60,61).

En la actualidad no se conoce un marcador inmunológico que indique de forma inequívoca protección. No obstante, se dispone de evidencias que las VLPs son altamente inmunogénicas y los resultados de los análisis publicados

hasta el momento indican que los individuos vacunados con VPLs han tenido respuestas de anticuerpos muy superiores a los producidos por la infección natural, más de 40 veces los títulos de anticuerpos ocurridos tras la infección natural.

La inmunogenicidad y seguridad del GARDASIL ha sido demostrada en niños varones de 9-15 años de edad, con buenos resultados, habiéndose publicado recientemente los datos de la eficacia en este grupo⁽⁴⁷⁾.

Presencia de anticuerpos locales

Se ha demostrado recientemente que existen buenas correlaciones entre los anticuerpos séricos y los anticuerpos en las secreciones vaginales en mujeres vacunadas de 15 a 55 años⁽⁶²⁾ tras dos años de la primovacuna con Cervarix®. Ambas correlaciones han sido positivas tanto para el Anti VPH 16 como para el 18. Estos hallazgos hacen pensar en la posibilidad en una buena garantía de protección frente a la infección con la presencia de anticuerpos locales en el lugar de la infección⁽⁶²⁾. En la Figura 4 pueden observarse las correlaciones indirectas en mujeres y en el 24º mes después de la vacunación bivalente.

Duración de la protección^(63,64)

Tras la administración de las tres dosis de vacuna bivalente, se induce una producción con títulos altos de anticuerpos que han persistido más de 8 años en la vacuna bivalente y que superan los títulos observados en la infección natural por tipos de VPH anogenitales, incluso con la regresión de las respectivas lesiones.

Tres modelos matemáticos diferentes basados en los niveles de anticuerpos en el seguimiento hasta 7,3 años, tras la vacunación con Cervarix® predicen la persistencia de los

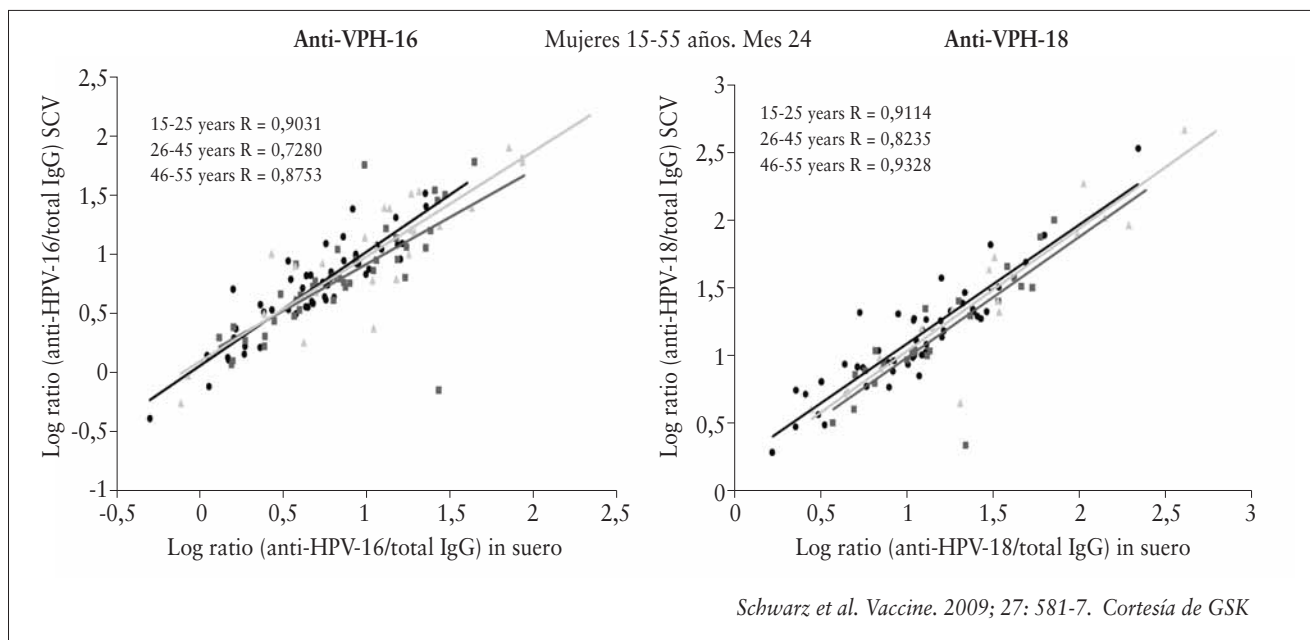


FIGURA 4. Cervarix®: correlación entre anticuerpos séricos y secreciones cervicales.

anticuerpos frente a VPH 16 y 18 por encima del nivel de la infección natural hasta al menos 20 años.

En la vacuna tetravalente se ha observado una eficacia protectora al menos de 4,5 años posteriores a la finalización de las tres dosis de vacuna. En los estudios de Olsson SE⁽⁶⁰⁾, se demuestra la existencia de memoria inmunológica con Gardasil® en el mes 60° (5 años). Existen en marcha estudios de seguimiento a más largo plazo.

Con ambas vacunas se ha demostrado la existencia de memoria inmunológica con elevación importante de anticuerpos tras una dosis de recuerdo (Booster)⁽⁶⁵⁾.

Durante estos periodos de tiempo, las mujeres han estado protegidas contra infecciones persistentes y lesiones CIN asociadas a los tipos presentes en la vacunas.

El hecho de que haya transcurrido poco tiempo de observación hace que actualmente sea difícil predecir si se requerirán dosis de recuerdo y, de ser así, en qué momento sería conveniente administrarlas.

Seguridad^(66,67)

Tanto Gardasil® como Cervarix® han resultado ser, en general, muy seguras y bien toleradas. En la vacuna bivalente Cervarix® no se ha observado ningún efecto adverso significativo relacionado con su administración.

Se han señalado, en el grupo vacunado, más síntomas de tipo local (dolor, hinchazón, enrojecimiento en el punto de la inyección) que en el grupo que recibió el placebo (94 frente al 88%) ($p < 0,001$) estadísticamente significativa, pero en general estos síntomas fueron leves y de poca consideración. Frente al grupo de síntomas locales, los sistémicos fueron cefaleas, fatiga, síntomas gastrointestina-

les, prurito, fiebre, sin diferencias significativas frente al placebo.

También en la vacuna tetravalente Gardasil® ocurrieron síntomas semejantes a los anteriores, siendo el dolor el más preferente. Entre los síntomas generales similares a los de la vacuna bivalente fueron más frecuentes en el grupo de los vacunados que en el placebo (38% frente al 33%), siendo el más frecuente la cefalea.

Los estudios de seguimiento a largo plazo de hasta más de 6 años han confirmado la seguridad de las vacunas frente al VPH al no encontrar diferencias en el número de acontecimientos adversos, acontecimientos adversos graves o enfermedades crónicas de nueva aparición entre los grupos a comparar.

Señalar que el adyuvante AS04 empleado en la formulación de la vacuna bivalente y en otras vacunas autorizadas, virus de la hepatitis B (enfermos sometidos a diálisis), herpes simple tipo II, etc., no se asoció con mayor riesgo de enfermedades autoinmunes ni otros acontecimientos adversos significativos^(66,67).

Los estudios en fase IV de vigilancia post-comercialización y tras más de 20 millones de dosis administradas (vacuna tetravalente) no superaron el 6% de acontecimientos adversos graves (12 casos por millón de dosis).

Puesta al día (*catch-up*)⁽⁶⁸⁻⁷⁰⁾

– La realización de *catch-up* hasta la edad de 26 años mejora la eficiencia de la vacunación y acorta significativamente el tiempo que tiene que transcurrir hasta la obtención de los beneficios de la vacunación en términos de salud pública.

TABLA 7. Eficacia frente a la protección cruzada. Eficacia frente a CIN 2+. Variables compuestas VPH no vacunales.

| Merck ¹ | | | | | |
|---|-------|-----------|-------------|-------|------|
| Tipo | n VPH | n Control | CIN 2+ EV % | LI | LS |
| VPH 31 o 45 | 11 | 27 | 58,7 | 14,1 | 81,5 |
| VPH 31, 33, 45, 52 o 58 | 44 | 66 | 32,5 | -0,3 | 55,0 |
| VPH 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 o 59 | 62 | 93 | 32,5 | 6,0 | 51,9 |
| TNV especies A9 (VPH 31, 33, 35, 52 o 58) | 44 | 69 | 35,4 | 4,4 | 56,8 |
| TNV especies A7 (VPH 39, 45 o 59) | 11 | 21 | 47,0 | -15,0 | 76,9 |

| GSK - Estudio HPV-008 ² | | | | | |
|---|-------|-----------|-------------|------|-------|
| Tipo | n VPH | n Control | CIN 2+ EV % | LI | LS |
| VPH 31 o 45 | 0 | 24 | 100,0 | 82,2 | 100,0 |
| VPH 31, 33, 45, 52 o 58 | 15 | 47 | 68,2 | 40,5 | 84,1 |
| VPH 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 o 59 | 20 | 63 | 68,4 | 45,7 | 82,4 |
| TNV especies A9 (VPH 31, 33, 35, 52 o 58) | 16 | 47 | 66,1 | 37,3 | 82,6 |
| TNV especies A7 (VPH 39, 45, 59 o 687) | 5 | 22 | 77,3 | 36,0 | 93,7 |

■ Valores con LI IC > 0 Estadísticamente significativo.

1. Brown et al. *J Infect Dis.* 2009; 199: 26-35. 2. Skinner SR et al. *25th International Papillomavirus Conference (Abstract O-29.01)*, 2009. Cortesía de GSK.

- El ACIP (Comité Americano de Prácticas de Inmunización) recomienda el *catch-up* desde los 13 años hasta los 26, aprovechando la visita al especialista⁽⁶⁹⁾.
- El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos también ha recomendado la vacuna hasta los 26 años.

Fundamentos de la protección cruzada (PC)^(39,64,71,72)

Con este término (PC) se quiere significar la protección adicional conferida por las vacunas frente a otros tipos de virus relacionados (pertenecientes a la misma familia de papiloma virus, filogenéticamente muy próximos) para los cuales las vacunas no estaban diseñadas específicamente.

Con base a las directrices del Comité de Expertos de Normalización Biológica de la OMS, se requieren datos de eficacia clínica para demostrar la (PC):

- Incidencia de las lesiones (como CIN 2/3 o AIS) por los tipos en cuestión y/o
- Persistencia viral (infección persistente \geq de 12 meses).

Con ambas vacunas (tetravalente y bivalente) se han obtenido resultados de protección cruzada que pueden apreciarse en la Tabla 7, la eficacia frente a las lesiones CIN 2+ variables compuestas y su significación estadística, con un IC >0 y color gris claro^(71,72).

Gran parte de los anticuerpos producidos por estas vacunas se unen a las correspondientes proteínas de la cápside viral. Algunos anticuerpos se unen también a epítomos de la cápside de otros VPH no vacunales y entonces estos

anticuerpos de neutralización cruzada pueden inducir protección contra la infección.

La protección cruzada contra los tipos de VPH relacionados con los incluidos en la vacuna es factible y, de hecho, existen publicaciones en las que se documenta una alta homología entre las proteínas L1 de los tipos de VPH relacionados. Se ha evidenciado la estrecha relación entre la especie A9 y el VPH 16, A7 y el VPH 18 y entre la especie A6 y el VPH 56, etc. En la Figura 5 se puede observar la relación entre todos ellos organizado por géneros y especies según homología de la secuencia del gen de la L1, principal proteína de la cápside.

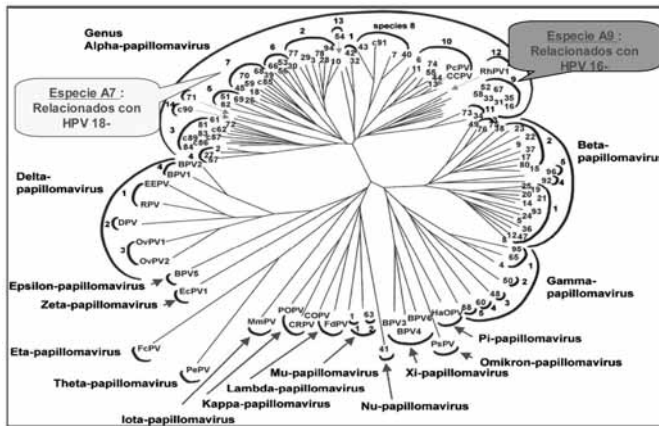
Recientemente han sido publicados datos comparativos entre las dos vacunas de eficacia frente a la infección persistente (6 meses o más) y genotipos no vacunales. En la Tabla 8, está representado este estudio comparativo entre las dos vacunas frente a la infección persistente y genotipos no vacunales y los tipos más frecuentes relacionados con el cáncer de cérvix.

El uso de la vacuna puede prevenir casos adicionales de CIN 2/3 o AIS⁵⁸ (provocados por otros tipos no incluidos en la vacuna), con lo que la efectividad de la vacuna podría incrementarse en varios puntos porcentuales.

Efecto de reemplazo^(73,74)

Es posible que, como en otras vacunas, exista la posibilidad de reemplazo en los distintos tipos virales una vez que sea implantada la vacunación universal. Sin embargo, este

Los tipos de virus del papiloma humano (VPH) de una misma especie son afines:
 especie alfa 7: VPH 18, 39, 45, 59, 68, 70, c85
 especie alfa 9: VPH 16, 31, 33, 35, 52, 58, 67
 especie alfa 10: VPH 6, 11, 13, 44, 55, 74, PcPV, CCPV



Los tipos de VPH se organizan por géneros y especies con base en la homología de la secuencia del gen de la L1 (la principal proteína de la cápside)

De Villiers EM, Fauquet C, et al. Classification of papillomavirus: minireview. *Virology*. 2004; 324: 17-27. Disponible online en: www.sciencedirect.com. (Con modificaciones).

FIGURA 5. Familia *Papillomaviridae* - género *Papillomavirus*.

efecto es poco probable dada la estabilidad estructural del virus (VPH) y la independencia de las infecciones.

Se ha descrito en la literatura la dificultad para que los distintos tipos virales compitan por un nicho celular “tipo específico” en el interior del epitelio y se ha demostrado que las infecciones también aumentan el riesgo de adquisición de otros genotipos, tanto en el hombre como en la mujer. La persistencia o resolución está influenciada por la coinfección de otros genotipos.

Se puede concluir, con los datos disponibles actualmente, que el efecto de reemplazo es poco probable con estas vacunas.

Vacunación en mujeres infectadas por otros genotipos distintos a los incluidos en las vacunas^(69,71,75)

Ante estas condiciones no es necesario determinar el estado previo a la vacunación, aun cuando exista la posibilidad de poder estar infectado/a por algunos de los tipos.

Es poco probable la infección por los dos tipos vacunales de “alto riesgo” contenidos en la vacunas⁽⁷¹⁾. Se conoce que las vacunas no contienen ningún virus activo y que el aclaramiento o la eliminación de la infección por el VPH depende de la propia inmunidad del individuo, no viéndose afectada por posibles reexposiciones debidas a la actividad sexual continuada.

Por todo ello, no es necesario hacer ninguna citología ni recomendar la práctica rutinaria de un test de VPH antes de la vacunación.

Vacunación en mujeres sexualmente activas de cualquier edad > de 26 años^(76,77)

Ante todo y en nuestro país habrá que valorar la edad permitida por la AEMPS (contenida en ambas fichas téc-

TABLA 8. Comparación de la eficacia de la vacuna del VPH Gardasil® (tetavalente) y la bivalente Cervarix® frente a la infección persistente (6 meses o más) y genotipos no vacunales.

| Vacuna | Eficacia frente a los serotipos, % de IC* | | | | |
|-----------------------|---|--------|--------|--------|--------|
| | HPV-31 | HPV-33 | HPV-45 | HPV-52 | HPV-58 |
| Gardasil® tetavalente | 46,2 | 28,7 | 7,8 | 18,4 | 5,5 |
| Cervarix® bivalente | 36,1 | 36,5 | 59,9 | 31,6 | -31,4 |

VPH-45 y VPH-31: 3º y 4º tipos más frecuentes relacionados con el cáncer de cérvix.

*IC: 95% para Gardasil® y 97,5% para Cervarix®.

Herrero R. Editorial comentary. *J Infect Dis*. 2009; 199: 919-22.

nicas), siendo la edad permitida para Cervarix® y Gardasil® la de 25-26 años, respectivamente.

Se han presentado datos recientes con Gardasil de protección frente a la lesión intraepitelial avanzada en mujeres de hasta 45 años y en Cervarix hasta mujeres con 55 años⁶².

Todo ello sugiere la posibilidad de ampliar la edad de vacunación en un futuro próximo a edades superiores a las permitidas en este momento.

Precauciones

La vacunación debe ser diferida en los pacientes que presentan una enfermedad aguda, moderada o grave como con otras inmunizaciones⁽⁷⁶⁾.

Dado que entre los efectos adversos figura el síncope (desfallecimiento) en adolescentes, se recomienda permane-

cer sentado o en reposo durante al menos 15-20 minutos tras la administración de estas vacunas.

Contraindicaciones⁽⁷⁶⁾

Hipersensibilidad a alguno de los componentes de la vacuna, principio activo o excipientes contenidos en la misma.

Coadministración con otras vacunas^(37,38,68,76)

Es posible la administración simultánea con otras vacunas, como se ha podido comprobar en distintos ensayos clínicos. Así, **Gardasil**[®] puede ser administrado sin problema alguno con la vacuna de la hepatitis B (vacuna recombinante) aunque en un sitio diferente de inyección, no habiendo interferido con la respuesta inmune. Igualmente, también puede administrarse con la Td (tétanos, difteria tipo adulto).

En cuanto a **Cervarix**[®], es factible su coadministración sin interferencias en la respuesta inmune con las vacunas Tdpa (**Boostrix**[®]) y IPV (vacuna antipoliomielítica inactivada), HA y HB (**Twinrix**[®]) y hepatitis B, en edades entre los 9-15 y 20-25 años, cuyos resultados han sido validados en varios ensayos clínicos.

Intercambiabilidad

Las dos vacunas no son intercambiables. No existen datos de seguridad, inmunogenicidad ni de eficacia que apoyen el intercambio entre ambas vacunas frente al VPH. La secuencia de administración debe ser completada con la vacuna con la que se inició^(37,38).

Conservación^(37,38)

Como con otras vacunas, debe conservarse entre +2° y +8°C. No deben congelarse y se debe agitar antes de su administración.

RECOMENDACIONES OFICIALES DE LA VACUNACIÓN FRENTE AL VPH^(30,76-79)

En nuestro país, en octubre del año 2007, se autorizó la inclusión de las vacunas del VPH en el Calendario del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud tras su aprobación por este organismo. Posteriormente, se fueron incorporando en los calendarios de las distintas comunidades y ciudades autónomas de forma sistemática, y financiadas por el sistema sanitario público, siempre que se cumplan los requisitos y/o las recomendaciones oficiales.

Anteriormente, el Grupo de Trabajo de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones de las Comunidades Autónomas había aprobado, el 20 de febrero de 2007, un documento de trabajo y consenso con una propuesta a la Comisión Nacional de Salud Pública con las siguientes recomendaciones⁽³⁰⁾:

- Iniciar la vacunación sistemática de las “**niñas**” de una cohorte, a elegir entre los 11-14 años de edad por cada

Comunidad Autónoma en función de sus necesidades y prioridades y logística de los programas de vacunación.

- Dicha Ponencia revisaría periódicamente estas recomendaciones cuando se obtuviesen evidencias científicas. Por otra parte, la *Ponencia de Programas y Registro de Vacunaciones* hace las siguientes consideraciones⁽³⁰⁾:
 - En el contexto de una vacunación universal deberá ponerse en marcha un grupo de trabajo específico que elabore las recomendaciones pertinentes para la mejora del cribado de cuello de útero.
 - Se deberán realizar estudios periódicos para conocer los genotipos circulantes de los virus del papiloma humano.

RECOMENDACIONES DE LAS SOCIEDADES CIENTÍFICAS⁽⁷⁷⁻⁷⁹⁾

En 2008, nueve sociedades científicas españolas, entre las que se incluye la Asociación Española de Pediatría (AEP), elaboraron un documento de consenso sobre las recomendaciones de las vacunas profilácticas frente al papilomavirus, en donde quedan reseñadas las recomendaciones a la luz de la evidencia científica; estas recomendaciones son las siguientes:

1. **Niñas de 9 a 14 años.** Máxima prioridad por su máximo potencial preventivo:
 - Elevada inmunogenicidad en este rango de edad.
 - No exposición previa al VHP y, por tanto, máximo potencial preventivo de la vacuna. En España, el 7% de menores de 16 años han tenido relaciones sexuales (RS). Edad media de inicio: 17 años. Un 0,1% de 14 años tienen RS.
2. **Mujeres hasta 25/26 años.** Alta prioridad por evidencia de alto potencial preventivo.
 - Elevada inmunogenicidad en este rango de edad y eficacia demostrada.
 - Aquellas sin relaciones sexuales no habrán contactado con el VPH.
 - Algunas con relaciones sexuales pueden no haber estado expuestas al VPH.
3. **Mujeres mayores de 26 años.** Datos de inmunogenicidad y eficacia preliminares por lo que la indicación debe individualizarse.
 - Vacuna no contraindicada para mujeres en esta edad.
 - Datos de eficacia hasta 45 años comunicados para **Gardasil**[®].
 - Datos de inmunogenicidad hasta 55 años comunicados para **Cervarix**[®].
4. **Varones⁽⁷⁶⁻⁷⁷⁾.** Sin indicación actual de vacunación en España.
 - **Gardasil**[®]: datos publicados de inmunogenicidad superior en niños de 9-15 años comparados con niñas de la misma edad.

- Recientemente se han publicado los resultados de ensayos clínicos sobre eficacia frente a la transmisión, la infección persistente, las verrugas genitales, las lesiones peneanas y anales⁽⁴⁷⁾. En Estados Unidos se autorizó la vacuna HPV₄ en octubre del año 2010 para uso en varones en edades entre los 9-26 años^(77bis).
- Puede ser la clave desde la perspectiva de la salud pública en caso de no lograr altas coberturas en mujeres.

Las recomendaciones publicadas por el CDC y la Academia Pediátrica Americana (AAP) y CDC^(69,78), etc., no varían sustancialmente de las referidas previamente. Añadir que la vacuna no está recomendada durante el embarazo y si accidentalmente se administrara alguna dosis durante el mismo, se interrumpirá el resto hasta la terminación de la gestación.

En determinadas condiciones la vacuna puede ser administrada sin riesgos especiales^(69,78).

- Cuando la paciente tiene unos resultados en el Papanicolau anormales o dudosos.
- Cuando la mujer esté lactando. (Se ha comprobado en ensayos clínicos con Gardasil® y no con Cervarix®).
- Cuando exista una inmunodeficiencia/inmunodepresión por una enfermedad o medicación⁽⁶⁹⁾.

CRIBADO⁽⁸⁰⁻⁸³⁾

El cribado es un sistema de prevención secundaria que, realizado de manera sistemática, reduce la mortalidad del cáncer de cérvix hasta un 70%.

Entre sus inconvenientes destacan sus altos costes, inasistencia de las mujeres en los países con programas de cribado y la escasa equidad que genera por su poca accesibilidad en países con bajo nivel de ingresos⁽⁸⁴⁾. En estos casos se deben utilizar estrategias que permitan disminuir el número de visitas, ofreciendo alternativas limitadas a la inspección visual o a la realización del test de HPV DNA, lo que resultará más coste-efectivo.

Se ha planteado si, tras la implantación de la vacunación universal frente al VPH, se debería o no continuar con el cribado. El cribado es un método que sigue siendo necesario por varias razones.

Las vacunas disponibles actualmente son tipo específicas y no cubren todos los tipos de VPH, por ello y aunque se esté vacunado con la vacuna del VPH, no se está protegiendo contra los otros virus oncogénicos no contenidos en las vacunas.

Igualmente, el período de incubación que transcurre entre la infección por el VPH y el desarrollo del cáncer de cérvix es largo y puede que este no sea una realidad hasta pasados 20-25 años para las cohortes que se vacunen actualmente. Esto obliga para no dejar a estas mujeres desprotegidas que deban ser sometidas a un cribado con cierta periodicidad para detectar patología infecciosa y/o neoplásica.

De igual forma, si la vacunación se implementa en pre-adolescentes y adolescentes, el cribado prácticamente no se deberá realizar hasta que las generaciones vacunadas alcancen los grupos diana de los programas de cribado.

No obstante, es probable con la muy alta eficacia probada de la vacuna frente a la infección VPH incidente, se permita que las cohortes vacunadas puedan iniciar su programa de cribado más tarde que lo hacen actualmente y más espaciado. Las mujeres vacunadas podrán iniciar sus controles de forma más espaciada, una estrategia de cribado con inicio a los 30-35 años con intervalos cada 5 años, se muestra muy eficaz y eficiente en los modelos publicados recientemente.

Es evidente que, a corto/medio plazo, se constatará con el cribado una menor tasa de resultados citológicos anómalos en las mujeres vacunadas.

Una vez consolidada la vacunación, en los cribados se buscarán lesiones menos prevalentes (CIN) que en la actualidad, lo que planteará problemas para los tests analíticos con “baja sensibilidad” que se vienen usando actualmente y que se abandonarán por otros de mayor sensibilidad. También ocurrirán cambios en la posición de las citologías en los programas de cribado de las poblaciones vacunadas, dejando paso al test de captura de DNA/VPH, (quedando la citología como segundo escalón para evaluar los casos de VPH+) y la colposcopia como tercer escalón para los casos de citología anómala. En síntesis, cambiará^(74,83) el protocolo establecido⁽³¹⁾ y admitido en la actualidad por las distintas sociedades científicas de Obstetricia y Ginecología.

ESTUDIOS DE COSTE-EFECTIVIDAD

Existen al menos dos publicaciones en España sobre análisis de coste-efectividad de la vacuna frente al VPH. Las dos han realizado la evaluación económica con la misma vacuna tetravalente (Gardasil®), utilizando modelos de Markow adaptados al contexto español y desde la perspectiva del sistema sanitario.

En el 1^{er} estudio de N. Llargeron y cols.⁽⁸⁵⁾ se comparó la estrategia (*añadir la vacuna 6, 11, 16 y 18, administrada a una cohorte de niñas de 11 años de edad, con coberturas del 80% a los sistemas de cribado actuales*), con la estrategia de cribado existente; demostrando ser una estrategia eficiente en la reducción de la carga del cáncer cervical, las lesiones precancerosas y las verrugas genitales. El coste incremental de año de vida ganado (AVG) y año ganado de vida ajustado por calidad de vida (AVAC) desde la introducción de la vacuna frente al VPH, junto con los programas de cribado actuales en España fue de 8.657 € y 6,493 €, respectivamente. La conclusión final en esta intervención demostró que el añadir un programa de vacunación frente al VPH al cribado es una estrategia eficiente desde el punto de vista de la sanidad y salud pública.

En la 2ª publicación, también de habla hispana, J. López Alemany y cols.⁽⁸⁶⁾, empleando también el modelo de Markow y en una cohorte de niñas de 11 años en seguimiento hasta cumplir los 100 años (teóricos) y comparando los resultados obtenidos en una cohorte vacunada frente a otra no vacunada. Las conclusiones fueron recomendar la utilización de la vacuna frente al papiloma humano en España, por presentarse como alternativa eficiente en la prevención del CCU y resultar un beneficio clínico y social (en forma de vidas salvadas y años de vida ganados).

En una publicación de J. Puig-Junoy⁽⁸⁷⁾, en la que se analizan 15 estudios de coste-efectividad de habla inglesa utilizando la vacuna tetravalente Merck., en niñas de 12 años combinada con el cribado, frente al cribado solo. Concluyen los autores que existe una amplia disparidad y unas diferencias notables en el coste de los QALY (años ganados ajustados por calidad de vida) entre los distintos programas de vacunación global.

La mayor fuente de incertidumbre de todos los estudios analizados fue el señalar la duración de la protección de la vacunación que en la mayor parte de los casos fue considerada de inmunidad permanente (toda la vida).

La variabilidad global de los distintos estudios estuvo en dependencia de la mayor prevalencia de la infección y de la alta incidencia de cáncer de cérvix (la vacunación sería muy rentable en países de Latinoamérica y África Subsahariana). El precio de la vacuna constituyó un dato importante, existiendo variaciones entre los distintos estudios oscilando entre 2\$ a 150\$.

La vacunación universal en todas las mujeres entre 13 y 26 años elevó enormemente los costes, lo que la haría poco recomendable en términos de eficiencia.

Las importantes variaciones existentes entre los estudios son debidas a diferencias metodológicas, a la asunción de determinadas condiciones y a su aplicación local en un área determinada. Por todo ello, las conclusiones son dispares y poco validas.

Un grave inconveniente de este tipo de modelos es las asunciones que se tienen que hacer y que, en la mayor parte de los casos, condicionan las conclusiones de los estudios de coste-efectividad.

En contraposición con los estudios americanos en los españoles, Gardasil® (vacuna tetravalente), resulta coste-efectiva, incluso mucho más que otras intervenciones terapéuticas asumidas y practicadas por el SNS.

Respecto a la vacuna bivalente (Cervarix®), no hay datos de eficiencia, que conozcamos (coste-beneficio) publicados en España.

Recientemente ha aparecido una publicación española teniendo en cuenta las coberturas vacunales⁽⁸⁸⁾ existentes tras la introducción de la vacuna, en donde se analiza el coste-efectividad de la vacunación frente al virus del papiloma humano junto con el cribado en España y se concluye que

con la desigualdad en las coberturas vacunales y la sobreutilización de la citología, estos programas de detección son poco eficientes⁽⁸⁹⁾.

No obstante, son necesarios estudios más amplios de coste-efectividad en nuestro país, fiables y a más largo plazo, cuando las coberturas sean mayores y las vacunas estén totalmente implementadas y se conozcan mejor los resultados para poder extraer y aplicar conclusiones seguras.

LAS VACUNAS DEL PAPILOMA HUMANO Y EL PAPEL DE LA PEDIATRÍA

La adolescencia es una época de la vida del niño durante la cual se producen una serie de cambios rápidos del tamaño, forma y fisiología corporal y del funcionamiento psicológico y social que favorecen la transición de la edad infantil a la adulta.

En este periodo de la vida el pediatra adquiere un protagonismo especial en su condición de prevenir enfermedades y en su papel en la educación sanitaria. La mayor expresión de la prevención en medicina la constituyen las vacunaciones, en un momento, la adolescencia, en que la mayor parte de los calendarios sistemáticos infantiles están agotados, quedando solamente como vacunas incluidas en los calendarios sistemáticos infantiles, la primovacuna para el virus del papiloma humano (VPH) aprovechando también la edad ideal recomendada, ya que la efectividad de la vacuna es mayor cuando se administra a niñas que no han estado expuestas a los tipos del VPH incluidos en las vacunas, es decir, antes del inicio de las relaciones sexuales.

El adolescente, por definición, es reactivo y rebelde a las nuevas vacunas y otras intervenciones en salud y no suelen estar acostumbrados a interactuar de forma sistemática con los sistemas de salud, por lo que garantizar la accesibilidad a la vacuna puede constituir un reto importante.

Se conoce cómo estas vacunas son de difícil inclusión⁽⁹⁰⁻⁹⁴⁾ en los programas de niños, por la escasa aceptación de los padres, múltiples culturas etc., y relajación de la práctica del sexo, así como por la seguridad de las mismas⁽⁹³⁾. Representan una situación difícil entre los padres y el médico pediatra.

El desconocimiento del adolescente sobre las enfermedades de transmisión sexual es una realidad que ya ha sido previamente descrita. En Ontario (Canadá), un 87% de los estudiantes, cuando se les realizó una encuesta, no habían oído hablar del VPH y las niñas adolescentes que estaban informadas sobre la necesidad del test de Papanicolaou, solo en un 39% de las que tenían relaciones sexuales sabían que debían someterse a esta prueba⁽⁹⁵⁾.

La idea más generalizada en estos casos es que la vacuna frente al VPH favorece e incrementa la promiscuidad, facilitando las relaciones sexuales, lo que dificultaría la aceptación por parte de los padres⁽⁹⁴⁾.

Toda esta problemática, muy compleja, obligará al pediatra a dar una información sencilla y comprensible sobre la historia natural de la infección por VPH y su vacunación como forma de prevención del cáncer de cuello uterino y otros tumores y cánceres del área genital.

Dado que se ha venido observando de forma pronunciada un incremento de la infección por VPH tras el inicio de la vida sexual activa, el pediatra tiene la obligación de informar del papel crucial que juega la vacuna en la protección de los/as adolescentes durante este momento de mayor riesgo de infección.

También deberá informar que la vacunación no reemplaza en absoluto el cribado, que deberá seguir haciéndose y que ambas estrategias, vacunación y cribado, mejorarán la efectividad en la disminución del cáncer cérvico-uterino.

De gran importancia será comunicar que las vacunas no protegen frente a todos los virus oncogénicos humanos transmitidos a través de la vía sexual, sino solo sobre los contenidos en las vacunas.

Otro de los aspectos a considerar será la falta de confianza en la seguridad⁽⁹³⁾ de estas vacunas por los acontecimientos históricos ocurridos en nuestro país, sin que en ningún momento se haya advertido una relación causa efecto con la administración de las vacunas⁽⁹⁶⁾.

El pediatra también colaborará con la Administración Sanitaria y prestará su ayuda, favoreciendo el aumento de las coberturas vacunales, ya que en estos casos alcanzar coberturas en preadolescentes mayores del 85% con este tipo de vacunas es muy difícil de conseguir. Por ello, será necesario planificar estrategias específicas de vacunación en el ámbito escolar o en atención primaria integradas en las plataformas de vacunación ya existentes a esas edades, en especial en determinadas comunidades autónomas donde no se alcanzan las coberturas mínimas deseadas⁽⁸⁸⁾ que incluyan las 3 dosis de vacuna recomendadas para lograr que la vacunación sea completa y con efectividad e impacto en la comunidad.

Las estrategias más importantes⁽⁶⁸⁾ serían las de difusión, a desarrollar por expertos en comunicación y en educación para la salud en la escuela y expertos en publicidad. Los mensajes deberían tener muy presente el objetivo fundamental de la inmunización.

CONCLUSIONES

1. El virus del VPH es causa necesaria, aunque no suficiente, para producir el cáncer de cuello uterino y otros cánceres del área genital, debiendo existir cofactores adicionales determinantes del VPH en la carcinogénesis cervical.
2. Los tipos más frecuentes de VPH, detectados a través de técnicas de biología molecular, son el 16, 18, 31, 33, 25, 45, 52 y 58, que representan aproximadamente el 90%

de los casos, siendo el 16 y 18 los que se detectaron en un porcentaje más alto (70%) de casos de cáncer invasor; mientras que el 16, 18 y 45 se detectaron en un porcentaje aproximado del 95% en los adenocarcinomas (AIS).

3. Se utilizan varios métodos para detectar la infección por VPH que son reconocidos por la comunidad científica internacional, destacando los que presentan una buena relación de sensibilidad/especificidad, tal como es el de la “captura de híbridos” y otros como el de la “PCR” (reacción de la cadena de polimerasa) por su buena sensibilidad y de amplificación molecular.
4. Las vacunas existentes en nuestro país frente al VPH, son vacunas completamente profilácticas y no terapéuticas obtenidas a través de la técnica de “*virus like particles*” (VLs o partículas similares a los virus) que, por no contener genoma, no tienen capacidad infectiva, ni de replicación y no pueden producir cáncer.
5. Disponemos de una vacuna bivalente que contiene la proteína mayor de la cápside viral con los genotipos 16 y 18 y otra tetravalente que contiene los tipos 6,11,16,18 y la proteína mayor de la cápside viral.
6. La eficacia de ambas vacunas ha sido probada consistentemente girando en torno al 99% con los tipos relacionados 6,11,16 y 18 y en el 100% de los casos AIS. Con la vacuna bivalente, la eficacia vacunal (EV) valorada fue del 93% con los tipos relacionados 16 y 18.
7. Ambas vacunas son muy inmunógenas con tasas de seroconversión próximas al 100% y muy eficaces para la prevención de la infección cervical persistente. La inmunogenicidad y la seguridad de la vacuna tetravalente ha sido probada en varones de 9-15 años.
8. Los resultados relacionados con la seguridad de ambas vacunas han sido confirmados en los estudios de seguimiento superiores a los 6 años, tras no haberse encontrado diferencias significativas en el número de acontecimientos adversos y acontecimientos adversos graves, así como en determinadas enfermedades crónicas de nueva aparición entre los grupos a comparar.
9. Las recomendaciones oficiales en nuestro país a través del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud en 2007 fueron las de iniciar la vacunación sistemática en una cohorte de niñas a elegir entre los 11-14 años en cada Comunidad Autónoma en función de las necesidades, prioridades y logística de los programas. Ambas vacunas están financiadas por la sanidad pública en todas las comunidades y ciudades autónomas españolas.
10. Nueve sociedades científicas españolas, incluida la Asociación Española de Pediatría, emitieron una serie de recomendaciones en el año 2008 a través de un consenso que se mantienen en vigor. Estas recomendaciones no difieren de las del CDC, AAP y las publicadas por el CAV de la AEP en sus calendarios anuales.

11. A pesar de la implementación de la vacunación por ambas vacunas profilácticas frente al VPH, el cribado sigue siendo necesario por varias razones. a) Los tipos contenidos en las dos vacunas no cubren todos los serotipos oncogénicos que infectan a la especie humana. b) El tiempo transcurrido desde la infección por el VPH y el desarrollo del cáncer es largo y durante todo este tiempo no se puede mantener desprotegida a la mujer frente a los tipos no contenidos en las vacunas.
12. Las publicaciones de coste efectividad son dispares, poco válidas y concluyentes por existir variaciones importantes entre los distintos estudios debidas a diferentes metodologías y a la asunción de determinadas condiciones en la aplicación en determinados lugares y áreas sanitarias.
13. El pediatra como interlocutor válido entre los padres y adolescentes juega un papel primordial en las recomendaciones de estas inmunizaciones.

Estas vacunas son de sobra conocidas, como son de difícil inclusión en los programas de vacunación en la adolescencia por su poca aceptación entre los padres, diferentes culturas del sexo y relajación en la práctica del mismo y en general por la seguridad de las mismas.

En resumen, representan una situación difícil entre los padres y el pediatra. Por esta razón, es obligación de este último informar, comunicar y hacer una captación activa de estos adolescentes a fin de lograr coberturas completas que incrementen su efectividad en la comunidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, et al. The casual relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol.* 2002; 55: 244-65.
2. Sin J-I. Human Papillomavirus vaccines for treatment of cervical cancer. *Expert Rev Vaccines.* 2006; 5: 783-92.
3. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Eng J Med.* 2003; 348: 518-27.
4. Moscicki AB, Schiffman M, Kjaer S, et al. Chapter 5: Updating the natural history of HPV and anogenital cancer. *Vaccine.* 2006; 24(S:3): 42-51.
5. Schiffman M, Castle PH. Epidemiologic studies of a necessary causal risk factor: Human Papillomavirus infection and cervical neoplasia. *J Natl Cancer Inst.* 2003; 95(6): E2.
6. Schiffman M, Herrero R, DeSalle R, et al. The carcinogenicity of human papillomavirus types reflects viral evolution. *Virology.* 2005; 337: 76-84.
7. Lowndes CM. Vaccines for cervical cancer. *Epidemiol Infect.* 2006; 134: 1-12.
8. Frazer I, Cox JT, Mayeaux EJ, et al. Advances in prevention of cervical cancer and other human papillomavirus-related diseases. *Pediatr Infect Dis J.* 2006; 25: S65-S81.
9. Hanz S, Alain S, Denis F. Vaccines prophylactiques antipapillomavirus: enjeux and perspectives. *Gynecologie Obstétrique & Fertilité.* 2006; 34: 647-55.
10. Saslow D, Castle PhE, Cox T, et al. American Cancer Society Guideline for human Papillomavirus (HPV) vaccine use to prevent cervical cancer ant its precursors. *CA Cancer J Clin.* 2007; 57: 7-28.
11. Organización Panamericana de la Salud. Unidad de Inmunización. Vacunas contra el virus del papiloma humano: Una nueva herramienta para la prevención del cáncer cervicouterino. 20 de Septiembre del 2005.[monografía en Internet]. [Consultado 6 de abril del 2007]. Disponible en: <http://www.ops-oms.org/Spanish/AD/FCH/IM/HPV-FactSheet1.pdf>
12. Reisinger KS, Block ST, Lazcano-Ponce E, et al. Safety and persistent immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus types 6,11,16,18 L1 virus-like particle vaccine in preadolescents and adolescents. A randomized controlled trial. *Pediatr Infect Dis J.* 2007; 26: 201-9.
13. Sinai SH, Woods CR. Human papillomavirus infections of the genital and respiratory tracts in young children. *Semin Pediatr Infect Dis.* 2005; 16: 306-16.
14. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Eng J Med.* 2003; 348: 518-27.
- 14bis. Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, ET al. Classification of papillomaviruses. *Virology* 2004; 324: 17-27.
15. Saveria Campo M. The essential transforming protéins of HPV: E5, E6 and E7. *HPV Today.* 2005; 7: 8-10.
16. Castellsagué Piqué X, Albero Abril G, Martí Cardona D, et al. Prevención primaria: vacunas frente al virus del papiloma humano (VPH) para la prevención del cáncer de cuello uterino. En: Sanjosé de S, García García AM, Eds. *Virus del papiloma humano y cáncer: epidemiología y prevención.* Madrid: Sociedad Española de Epidemiología; 2006. p. 107-130.
17. De San José S, Quint W, Alemany L, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cancer. A retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol.* 2010; 11: 1048-56.
18. Caussy D, Orr W, Daya DA, et al. Evaluation methods for detecting human Papillomavirus Deoxyribonucleotide sequences in clinical specimens. *J Clin Microbiol.* 1988; 26: 236-43.
19. Bosch FX, Diaz Sanchiz M, de SanJosé S, et al. Epidemiología de las infecciones por virus del papiloma humano (VPH). Riesgo de carcinoma cérvico-uterino y de otros tumores anogenitales. Nuevas opciones preventivas. En: SanJosé S, García AM, Eds. *Virus del Papiloma humano y Cáncer: Epidemiología y Prevención.* Sociedad Española de Epidemiología. Madrid: Emisa; 2006. p. 31-50.
20. Muñoz N, Castellsagué X, Berrington de González, A, et al. El VPH en la etiología del cáncer humano. En: Bosch FX (editor). *Vacunas VPH y cribado en la prevención del cáncer de cuello uterino.* *Vaccine (Ed Esp).* 2006; 24(S:3): 1-10.
21. Cisterna Villadrich, C, Esteban Carlero C, Granado de la Orden S, et al. Papel de las vacunas en la prevención del cáncer de cerviz. *Pediatrka.* 2006; 26: 101-7.
22. Kahn JA, Bernstein DI. Human papillomavirus vaccines and adolescents. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2005; 17: 476-82.
23. Moscicki AB. Infección por el virus del papiloma humano. En: *Ginecología de la Adolescente. Parte II: La adolescente con actividad sexual. Clínicas Pediátricas de Norteamérica (Ed Esp).* México: Mc Graw-Hill Interamericana; 1999. p. 829-853.

24. Jiménez Castro D, Díaz Nuevo G, Pérez Rodríguez E. Papi-
lomatosis traqueal y pulmonar. Arch Bronconeumol. 1999;
35: 299.
25. Castellsagué X, Bosch FX, Muñoz N. The male role in cervi-
cal cancer. Salud pública de México. 2001; 45(S:3): S345-
S353.
26. Puig-Tintoré LM, Castellsagué X, Torné A, et al. Coverage
and factors associated with cervical cancer screening: results
from the AFRODITA study: a population-based survey in
Spain. J Low Genit Tract Dis. 2008; 12: 82-9.
27. May J. HPV vaccination. A paradigm shift in public health.
Austr Fam Physician. 2007; 38: 106-11.
28. Villa LL. Vacunas contra infección y enfermedad causadas
por papilomavirus. Rev Chil Infectol [serie en Internet]. 2006;
23: 157-63. [citado 6 Julio 2007]. Disponible: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182006000200010&lng=es&nrm=iso
29. Martínón Torres F, Bernaola Iturbe E, Giménez Sánchez F, et
al. Vacuna frente al virus del papiloma humano: Un nuevo
reto para la pediatría. An Pediatr. 2006; 65: 461-9.
30. Grupo de trabajo de la Ponencia de Programa y Registro de
Vacunaciones de la Comisión de Salud Pública y las Comuni-
dades Autónomas. Ministerio de Sanidad y Consumo. Vir-
sus del Papiloma Humano. Situación actual, vacunas y pers-
pectivas de su utilización. Documento definitivo, Madrid 7
de Marzo del 2007.
31. Puig-Tintoré LM, Cortés J, Castellsagué X, et al. Preven-
ción del cáncer cuello uterino ante la vacunación frente al vi-
rus del papiloma humano. Prog Obstet Ginecol. 2006; 49
(S:2): 5-62.
32. Psyri A, Boutati E, Karageorgopoulou S. Human papillo-
mavirus in head and neck cancers: biology, prognosis, hope of
treatment, and vaccines. Anticancer Drugs. 2011; 22: 586-90.
33. Parkin MD, Bray F, Ferlay J, et al. Global Cancer Statistics,
2002. CA Cancer J Clin. 2005; 55: 74-108.
34. Castellsagué X, Bosch X. Vacunas frente al virus del papilo-
ma humano. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2008; 26(S1): 3-
11.
35. Onon TS. Viral treatment and prophylactic vaccination strat-
egies. En: Prendeville W, Davles PH, Eds. HPV Handbook.
1ª Ed. Taylor&Francis. The European Consortium for Cervi-
cal Cancer Education. Abingdon, Oxon; 2004. p. 55-72.
36. Siddiqui MAA, Perry CM. Human Papillomavirus Quadri-
valent (types 6,11,16,18) recombinant Vaccine (Gardasil®).
Drugs. 2006; 66: 1263-71.
37. EMA. Informe Público Europeo de Evaluación de Gardasil.
Disponible en: www.ema.europa.eu Consultado: 5 de Julio
del 2011.
38. EMA. Informe Público Europeo de Evaluación de Cervarix.
Disponible: www.ema.europa.eu Consultado: 5 de Julio del
2011.
39. Wheeler CM, Kjaer SK, Sigurdsson K, et al. The Impact of
Quadrivalent human Papillomavirus (HPV, Types 6,11,16,
and 18) L1 virus like particle vaccine on infection and disea-
se due to oncogenic nonvaccine HPV Types in sexually ac-
tive women ages 16-26. J Infect Dis. 2009; 199: 936-44.
40. Paavonen J, Naud P, Salmerón J, et al. Efficacy of human pa-
pillomavirus (HPV)-16/18 adjuvanted vaccine against cervi-
cal infection and precancer caused by oncogenic HPV types
(PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised
study in young women. Lancet. 2009; 374: 301-14.
41. Schward TF. Vacuna experimental frente al virus del papilo-
ma humano 16/18 adyuvada con AS04 y su impacto sobre la
incidencia de cáncer de cerviz. Expert Rev Obstet Gynecol
(Ed Esp). 2007; 2: 293-303.
42. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. Qua-
drivalent Vaccine against human Papillomavirus to prevent
anogenital Diseases. N Eng J Med. 2007; 356: 1928-43.
43. The Future II Study Group. Quadrivalent Vaccine against hu-
man Papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. N
Engl J Med. 2007; 356: 1915-27.
44. Villa LL, Costa RLR, Andrade RP, et al. High sustained ef-
ficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus
types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5
years of follow-up. Br J Cancer. 2006; 95: 1459-66.
45. Mao C, Koutsky LA, Ault KA, et al. Efficacy of human Pa-
pillomavirus-16 vaccine to prevent cervical intraepithelial ne-
oplasia. A randomized controlled trial. Obstet Gynecol. 2006;
107: 18-27.
46. Castellsagué X, Muñoz N, Pitisuttithun P, et al. End-of-
study safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent HPV (ty-
pes 6,11,16,18) recombinant vaccine in adult women 24-45
years of age. Br J Cancer. 2011; 105: 28-37.
47. Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, et al. Efficacy of Qua-
drivalent HPV Vaccine against HPV infection and disease in
males. N Eng J Med. 2011; 364: 401-11.
48. The Future II Study Group. Effect of prophylactic human pa-
pillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical
intraepithelial neoplasia grade2, grade 3, and adenocarci-
noma in situ: a combined analysis of four randomised clini-
cal trials. Lancet. 2007; 369: 1861-8.
49. Kohli M, Ferko H, Martin A, et al. Estimating the long-
term impact of a prophylactic human papillomavirus 16/18 vac-
cine on the burden of cervical cancer in the UK. Br J Cancer.
2007; 96: 143-50.
50. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, et al. Eficacia man-
tenida durante 4,5 años de una vacuna bivalente de partícu-
las tipo viral L-1 frente al papiloma humano tipo 16 y 18: se-
guimiento de un ensayo controlado y aleatorizado. Lancet
(Ed esp). 2006; 367: 1247-55.
51. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, et al. Efficacy of bi-
valent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection
with human papillomavirus types 16 and 18 in young wo-
men: a randomised controlled trial. Lancet 2004; 364: 1757-
65.
52. Ferris D, for the FUTURE III Steering Committee. Quadri-
valent HPV (Types 6/11/16/18) vaccine: End-of-study efficacy
against HPV5/11/16/18-Related persistent infection and dis-
ease in women aged 24 to 45. Eurogin 2010. Abstracts:
SS 3-3.
53. Wheeler C, on behalf of the HPV PATRICIA Study Group.
Efficacy of the AS04-adjuvanted HPV-16/18 vaccine in re-
ducing abnormal cytology and against lesions associated with
vaccine and non-vaccine oncogenic HPV Types an analysis
of women negative for specific HPV types at baseline. Eu-
rogin 2010. Abstracts: PvC2. Pag. 218
54. Villa LL, Ault KA, Giuliano AR, et al. Immunologic respon-
ses following administration of a vaccine targeting human

- papillomavirus types 6,11,16, and 18. *Vaccine*. 2006; 24: 5571-83.
55. Crosbie EJ, Kitchener HC. Cervarix®-s bivalent L1 virus like particle vaccine for prevention of human papillomavirus type 16- and 18-associated cervical cancer. *Expert Opin Biol*. 2007; 7: 391-6.
 56. Poland GA, Jacobson RM, Koutsky LA, et al. Immunogenicity and reactogenicity of a novel vaccine for human papillomavirus 16: A 2-year randomized controlled clinical trial. *Mayo Clin Proc*. 2005; 80: 601-10.
 57. Block SL, Nolan T, Sattler C, et al. Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (Types 6,11,16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in male and female adolescents and young adult women. *Pediatrics*. 2006; 118: 2135-45.
 58. Ault KA, Joura EA, Kjaer SK, et al. Adenocarcinoma in situ and associated human papillomavirus type distribution observed in two clinical trials of a quadrivalent human papillomavirus vaccine. *Int J Cancer*. 2011; 128: 1344-53.
 59. Giannini SL, Hanon E, Moris PH, et al. Enhanced humoral and memory B cell immunity using HPV 16/18 L1 VLP vaccine formulated with the MPL/aluminium salt combination (AS=4) compared with aluminium salt only. *Vaccine*. 2006; 24: 5937-49.
 60. Olsson SE, Villa LL, Costa RL, et al. Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 particle (VLP) vaccine. 2007; 25: 4931-9.
 61. Muñoz N, Reina JC, Sánchez I. La vacuna contra el virus del papiloma humano (VPH): un gran arma para la prevención primaria del cáncer de cuello uterino. *Colomb Med*. 2008; 39: 185-92.
 62. Schwarz TF, Spaczynski M, Schneider A, et al. Immunogenicity and tolerability of a HPV-16/18 AS04-adjuvanted prophylactic cervical cancer vaccine in women aged 15-55 years. *Vaccine*. 2009; 27: 581-7.
 63. Bayas JM, Torné A, García Sicilia J, et al. Infección natural y vacunas frente al virus del papiloma humano: papel de los anticuerpos en la protección a largo plazo. *Prog Obstet Ginecol*. 2009; 52: 281-93.
 64. Brabin L, Kitchener HC, Stern PL. Implementation of prophylactic vaccination: progress and future challenges. *Expert Rev Obstet Gynecol*. 2010; 5: 591-603.
 65. Pérez G. Gardasil®. Vacuna tetravalente 6,11,16 y 18. Eficacia Clínica y actualización. Ponencia en el Symposium Review. Una revolución en la salud de la mujer. Drug Farma S.L. 2008: 9-12.
 66. Bayas Rodríguez JM. Seguridad de las vacunas frente al VPH. En: AEP y CAV. Editores. Jornadas de Vacunas de la AEP 2010. Resumen de las ponencias. 2010: 22-24.
 67. Wood D, Shin Jh, Duval B, et al. Assuring the quality, safety and efficacy of HPV vaccines. The scientific basis of regulatory expectations pre- and post-licensure. En: Bosch FX ed. HPV vaccines and screening in the prevention of cervical cancer. *Vaccine*. 2006; 24(S3): 187-92.
 68. Navarro Alonso JA, Bernal-González PJ, Pérez Martín JJ. Interrogantes en la introducción de la vacuna frente al virus del papiloma humano en los calendarios sistemáticos. *Med Clin*. 2007; 129: 55-60.
 69. CDC. Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMRW*. 2007; 56: 1-24.
 70. Committee on Adolescent Health Care and AGOG working Group on immunization Human papillomavirus vaccination. *Obstet Gynecol*. 2006; 108: 699-705.
 71. Herrero R. Human Papillomavirus (HPV) Vaccines: Limited cross-protection against additional HPV Types. *JID*. 2009; 199: 919-22.
 72. Brown D, Kjaer SK, Sigurdsson K, et al. The impact of quadrivalent human papillomavirus (HPV; Types 6, 11, 16 and 18) virus-like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic nonvaccine HPV types in generally HPV-naïve women aged 16-26 years. *J Infect Dis*. 2009; 199: 926-35.
 73. Roden R. Reemplazo de los genotipos del VPH tras la vacunación. *HPV Today (Ed Esp)*. 2007; 11: 8-9.
 74. Cortés J. Gardasil® en la práctica clínica: Preguntas más frecuentes. Ponencia al Symposium Review: Una revolución en la salud de la mujer. Drug Farma S.L. 2008: 17-20.
 75. Ferris D, Garland S. Evaluation of Quadrivalent HPV 6,11,16,18 vaccine efficacy against cervical and anogenital disease in subjects with prior vaccine HPV type infection. Comunicación al 13th International Congress on infectious disease. Kuala Lumpur, Malasia, Junio 19-22, 2008.
 76. Torné Blade A. Criterios de aplicación de las vacunas frente al VPH. En: Evidencia científica en Vacuna frente al virus del papiloma humano. Manual de actuación. OMC y Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid: IMC&; 2009. p. 67-83.
 77. Cortes Bordoy J. (Coordinador). Documento de Consenso 2008 de las Sociedades Científicas Españolas (9 Sociedades). Vacunas Profilácticas frente al virus del Papiloma Humano. 2008.
 - 77bis. CDC. FDA licensure of quadrivalent human papillomavirus vaccine (HPV4 Gardasil) for use in males and guidance from Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). [Consultado 8 de Julio del 2011]. *MMRW* 2010; 59: 630-632. Disponible en URL: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5920a5.htm>
 78. AAP. Committee on Infectious Disease. Prevention of human Papillomavirus Infection: Provisional Recommendations for immunization of Girls and women with Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine. *Pediatrics*. 2007; 120: 666-8.
 79. Marés J, van Esso D, Moreno D, et al. Calendario de vacunaciones de la AEP. Recomendaciones 2011. Consultado. [7 de julio del 2011]. Disponible en URL: http://vacunasaep.org/sites/vacunasaep.org/files/CalVacAEP_2011.pdf
 80. Kitchener HC, Castle PE, Cox JT. Achievement and limitations of cervical cytology screening. En: Bosch (editor). HPV Vaccines and screening in the prevention of cervical cancer. *Vaccine*. 2006; 24(S3): 63-70.
 81. Denny L, Quinn M, Sankaranarayanan R. Screening for cervical cancer in developing countries. En: Bosch (editor). HPV Vaccines and screening in the prevention of cervical cancer. *Vaccine*. 2006; 24(S3): 71-6.
 82. Arbyn M, Sasieni P, Meijer CJLM, et al. Clinical applications of HPV testing: A summary of meta-analyses. En: Bosch (editor). HPV Vaccines and screening in the prevention of cervical cancer. *Vaccine*. 2006; 24(S3): 78-89.
 83. Cortes Bordoy J. Impacto de la vacuna frente al VPH en los programas de cribado. Análisis de coste-beneficio. Evidencia

- científica en Vacuna frente al virus del papiloma humano. Manual de actuación. OMC y Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid: IMC&; 2009. p. 51-65.
84. Goldie SJ, Gaffikin L, Goldhaber-Fiebert JD, et al. Cost effectiveness of cervical-cancer screening in five developing countries. *N Eng J Med.* 2005; 353: 2158-68.
 85. LARGERON N, Remy V, Oyee J, et al. Análisis de coste-efectividad de la vacunación del virus del papiloma humano tipos 6, 11, 16 y 19 en España. *Vacunas.* 2008; 9: 3-11.
 86. López Alemany J, Cortés JM, Gil de Miguel A. Estudio coste-efectividad de la vacuna tetravalente del papilomavirus humano. *Rev Esp Econ Salud.* 2007; 6: 400-8.
 87. Puig-Junoy J, López-Valcárcel B. Economic evaluations of massive HPV vaccination within-study and between study variations in incremental cost per QALY gained. *Preventive Medicine.* 2009; 48: 444-8.
 88. Limia A, Pachón I. Coverage of human papillomavirus vaccination during the introduction in Spain. *Eurosurveillance* 2011; 16 (21):1-4. Disponible en URL: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19873>
 89. Diaz M, de Sanjose S, Ortendahl J, et al. Cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination and screening in Spain. *Eur J Cancer.* 2010; 46: 2973-85.
 90. Pichichero ME. Prevention of cervical Cancer through vaccination of adolescents. *Clin Pediatr (Phila).* 2006; 45: 393-8.
 91. Zimet GD. Improving adolescent health: Focus on HPV vaccine acceptance. *J Adolescent Health.* 2005; 37: S17-S23.
 92. Rand CM, Shone LP, Albertin C, et al. National Health Care Visit Patterns of Adolescents. Implications for delivery of new adolescent vaccines. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2007; 161: 252-9.
 93. Nieto Guevara J, Muñoz H. Evaluación de la percepción y actitud de los padres ante una eventual vacunación contra el virus del Papiloma humano (VPH) en adolescentes pre-púberes. *Rev Hosp del niño.* 2007; 23:157-9.
 94. Roberto AJ, Krieger JL, Katz ML, et al. Predicting Paediatricians communication with parents About the human papillomavirus (HPV) vaccine: An application of the theory of reasoned action. *Health Commun.* 2011; 26: 303-12.
 95. Ortunio MS, Guevera H, Herrera E, et al. Conocimiento sobre el virus del papiloma humano en estudiantes de enfermería. *Rev Obstet Ginecolol Venez.* 2009; 69: 179-85.
 96. AEMPS. Seguridad de la vacuna frente al virus del papiloma humano. Gardasil. Comunicado 16 de Febrero del 2009. Nota informativa. http://www.aemps.gob.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/NI_2009-02_gardasil.htm.

Sistema de triaje y evaluación de Urgencias pediátricas

A. Amat Madramany¹, P. Marín Reina¹, D. Cuesta Peredo², E. Gastaldo Simeón¹

¹Pediatra, Servicio de Pediatría; ²Médico de Familia, Servicio de Calidad Asistencial. Hospital Universitario de la Ribera. Alzira, Valencia.

RESUMEN

En las últimas décadas, se ha registrado un aumento progresivo de las consultas a los Servicios de Urgencias hospitalarios. De ahí surge la necesidad de optimizar la organización de los mismos e instaurar sistemas de clasificación de los pacientes. El objetivo del trabajo es evaluar el funcionamiento de nuestro servicio y del sistema de triaje de Manchester en nuestro medio.

Material y métodos. Se realizó una revisión de historias clínicas de las urgencias pediátricas atendidas durante el año 2009. Se registraron datos descriptivos y epidemiológicos y se estudiaron indicadores de calidad definidos por la SEUP e indicadores relacionados con el sistema de triaje.

Resultados. El número total de urgencias atendidas fue de 23.173. El 32,7% de ellas han sido atendidas en el último trimestre del año, con una clara afluencia máxima en las últimas horas de la tarde. Con respecto a los indicadores de calidad, se cumplen los estándares en clasificación de pacientes, peticiones de radiología, porcentaje de ingresos y de readmisión.

El 95,3% de los pacientes se clasificaron en los niveles 4 y 5. Existe una adecuada correlación entre el nivel de gravedad, el porcentaje de exploraciones complementarias y la tasa de hospitalización.

Discusión. La utilización de un sistema de triaje informatizado es fundamental tanto para la selección de aquellos pacientes que requieren ser atendidos con mayor celeridad como para poder valorar la calidad de nuestros servicios de urgencias, los cuales se hallan colapsados mayoritariamente por patología banal.

Correspondencia: Dra. Ana Amat Madramany. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de la Ribera. Crtra. Corbera, km. 1. 46600 Alzira, Valencia.
E-mail: anaamat1981@hotmail.com
Recibido: Marzo 2011

REV ESP PEDIATR 2012; 68(1): 29-34

Palabras clave: Urgencias hospitalarias; Triage informatizado; Selección de pacientes.

ABSTRACT

During the last decades, a progressive increase of the episodes visited in the emergency services has been reported. Therefore, the optimization of the organisation of these services is essential. The objective of this article is to evaluate the working of our pediatric emergency unit and the applicability of the Manchester's triage system.

Material and methods. We did a review of the Pediatric Urgency episodes visited during 2009. Descriptive and epidemiologic characteristics were registered and quality indicators defined by the SEUP and other quality indicators about the triage system were examined.

Results. The total number of episodes visited in the emergency services was 23,173. 32,7% of them were visited during the last trimester of the year and mostly in the afternoon. The quality indicators reached were the standard of classification, the solicitude of radiology, the percentage of hospitalization and the percentage of readmitted patients.

95.3% of the patients were classified as level 4 and 5. It existed a good correlation between gravity level, percentage of complementary explorations and hospitalization rate.

Conclusion. The use of a computerized triage system is essential in order to select those patients who have to be visited quickly and for the evaluation of the working of the emergency services.

Key words: Hospital emergencies; Computerized triage; Patient screening.

INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas, se ha objetivado un aumento progresivo de las visitas atendidas en los Servicios de Urgencias hospitalarios en todos los países desarrollados^(1,2).

En nuestro país, desde 1997 al 2005 se registró un incremento medio anual del 2,5%⁽³⁾. Este fenómeno se ha observado también en los Servicios de Urgencias pediátricas^(4,5). No se justifica con un crecimiento paralelo de la población pediátrica ni de la gravedad de los cuadros que motivan la consulta, sino que se ha relacionado con aspectos tales como una mayor confianza de los usuarios en los centros hospitalarios, la fácil accesibilidad a los mismos o los horarios laborales de los padres^(6,7).

En cualquier caso, este hecho ha obligado a intensificar el trabajo en la organización de los Servicios de Urgencias pediátricas y en la clasificación de los pacientes en función de la urgencia con que requieran ser atendidos⁽⁸⁾.

La aplicación de los sistemas de triaje permite no solo asegurar una demora asistencial aceptable según el estado de los pacientes, sino también establecer indicadores de calidad y conocer las características de cada servicio de urgencias⁽⁹⁾.

Desde el año 2008, en nuestro centro, se ha aplicado el sistema de triaje de Manchester (MTS). El MTS recoge criterios y algoritmos específicos para el paciente pediátrico. Diferentes estudios demuestran su aplicabilidad⁽¹⁰⁾ y lo consideran como el sistema más adecuado para Pediatría⁽¹¹⁾.

El objetivo de nuestro trabajo es describir la casuística y las características de las urgencias pediátricas atendidas en el hospital durante el año 2009, evaluar el funcionamiento del MTS y valorar el funcionamiento de nuestro servicio según determinados indicadores de calidad desarrollados por el Grupo de Trabajo de Indicadores de Calidad de la Sociedad Española de Urgencias en Pediatría⁽⁸⁾.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se trata de un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo. Realizado en el Servicio de Urgencias de Pediatría del Hospital Universitario de La Ribera (Alzira), perteneciente al Departamento de Salud 11 de la Comunidad Valenciana.

La población que representa la muestra de este estudio la componen todos los pacientes entre 0 y 14 años que acudieron a urgencias de dicho hospital durante el año 2009. Se realizó una revisión de las historias clínicas informatizadas de dichos pacientes, con la obtención de los siguientes datos: tiempo pretriaje, porcentaje de pacientes clasificados según gravedad y nivel asignado, tiempo de espera, tiempo de atención, diagnóstico, petición de pruebas complementarias, porcentaje global de peticiones de radiología, destino al alta, pacientes que reconsultan, porcentaje de readmisión con ingreso y pacientes que se van sin ser atendidos. Los datos se recogieron en una tabla Excel para su posterior análisis.

El Servicio de Pediatría de nuestro Hospital dispone de 23 camas para hospitalización pediátrica, y una unidad neonatal (nivel IIb) con 12 camas. Además, en urgencias hay 4 cunas y 4 camas para observación. No disponemos de unidad de cuidados intensivos neonatales ni pediátricos.

La dotación del servicio de urgencias pediátricas la componen 2 médicos pediatras, 1 residente de Pediatría, 1 enfermera y 1 auxiliar de enfermería. Entre las 15:00 y las 22:00 se refuerza con un médico del servicio de urgencias de adultos. Durante el fin de semana dicho refuerzo es desde las 10:00 hasta las 22:00.

Según las recomendaciones de la Agencia Valenciana de Salud, en el año 2008 se implantó el sistema de triaje Manchester. El triaje lo realiza enfermería con contrato laboral fijo, para asegurar un adecuado conocimiento del funcionamiento del hospital. Complementan su formación realizando el curso de Triaje Manchester del EVES (Escuela Valenciana de Estudios de la Salud).

Las consultas de triaje se encuentran en el acceso a urgencias del hospital, junto al área de admisión y la sala de espera, al lado del box de reanimación pediátrica y del resto de las consultas de exploración. Las salas de triaje cuentan con ordenador, tensiómetro, pulsioxímetro, termómetro y glucómetro.

Una vez que los pacientes ya han sido triados, el nivel de prioridad es revisado por la enfermera asignada a Pediatría o por los pediatras de guardia.

Se han estudiado los indicadores de calidad de atención sanitaria establecidos por el Grupo de Trabajo de Indicadores de Calidad de la Sociedad Española de Urgencias en Pediatría⁽⁸⁾ que consideramos más relevantes en relación con el sistema de triaje: indicador de clasificación (existencia de una sistemática de clasificación o triaje de pacientes) y entre los indicadores de adecuación diagnóstico-terapéutica el tiempo de respuesta de consultores, peticiones de radiología, readmisión en 72 h, readmisión con ingreso en 72 h, demora en la primera asistencia facultativa y tasa de hospitalización global.

El triaje aporta criterios de actuación comunes, nos permite conocer el funcionamiento de nuestro servicio y la evolución a lo largo del tiempo. Además de los indicadores de calidad de atención sanitaria, hemos estudiado otros indicadores propuestos para evaluar el sistema de triaje⁽¹⁰⁻¹²⁾:

- Tiempo de espera en relación con el nivel de gravedad.
- Porcentaje de petición de exploraciones complementarias, según prioridad.
- Tasa de hospitalización por nivel de gravedad.
- Porcentaje de pacientes que se van sin ser evaluados por un médico.

RESULTADOS

La población del departamento durante el año 2009 estaba compuesta por 255.408 habitantes, de los cuales 38.741 eran menores de 14 años. El total de urgencias pediátricas atendidas durante el año 2009 fue de 23.173 (107.373 urgencias totales).

En la figura 1 vemos representada la distribución de urgencias por meses; destaca que el 32,7% de las urgencias fue-

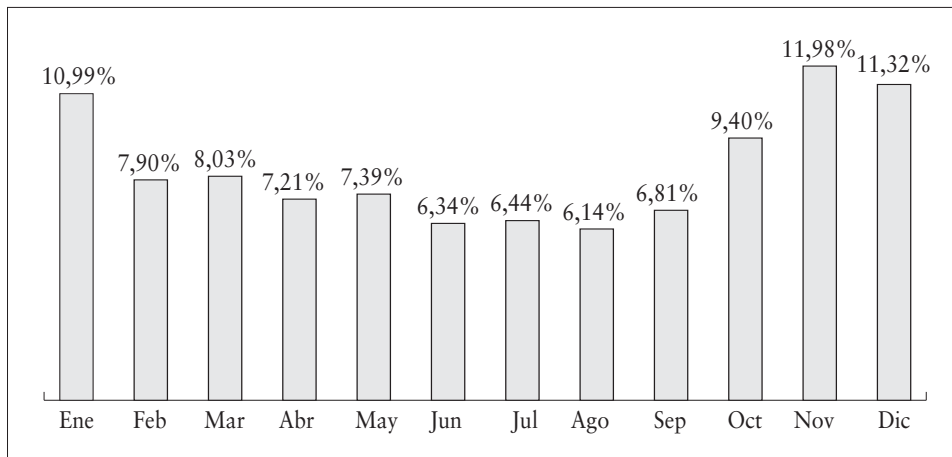


FIGURA 1. Frecuentación por meses.

TABLA 1. Diagnósticos según orden de prioridad.

| P1 | P2 | P3 | P4 | P5 |
|---------------------------|--|--|--|--|
| Convulsiones | Infección aguda de vías respiratorias superiores | Bronquitis | Bronquitis | Infección aguda de vías respiratorias superiores |
| Obstrucción respiratoria | Bronquitis | Infección aguda de vías respiratorias superiores | Infección viral inespecífica | Bronquitis |
| Alteraciones pancreáticas | Convulsiones | Convulsiones | Gastroenteritis | Control médico |
| | Fiebre | Gastroenteritis | Infección de vías respiratorias superiores | Alteraciones cutáneas |
| | Traumatismo craneal | Traumatismo craneal | Dolor abdominal | Cefalea |

ron atendidas en el último trimestre del año. Respecto a la frecuentación por días (Fig. 2), se objetivó un claro ascenso durante el fin de semana, siendo el domingo el día con mayor número de urgencias. Si dividimos la asistencia diaria en periodos de 8 horas, de 00:00 a 08:00 se atendieron 2.527 niños, de 08:00 a 16:00 8.708 y en el último tramo del día 11.938. Con un pico de afluencia entre las 18:00 y 21:00 en el que se atendieron el 30% de las urgencias, siendo las 19:00 la hora de afluencia máxima (8,4% del total de las urgencias).

Los pacientes se triaron inmediatamente a su llegada al hospital. El tiempo de espera medio para la valoración médica fue de 31,66 minutos. Y la duración media de la atención fue de 99,44 min.

Del total de las urgencias atendidas, el 0,5% de los pacientes fueron clasificados como prioridad (P) 1; el 0,9% como P2; el 3% como P3; el 93,6% como P4; y el 1,7% como P5; en el 0,3% de pacientes no constaba la prioridad.

Los diagnósticos más frecuentes según el orden de prioridad quedan reflejados en la tabla 1.

En lo que se refiere a los indicadores de calidad de atención sanitaria estudiados, en nuestro centro se cumplió satisfactoriamente el criterio de clasificación de pacientes, con un cumplimiento del 99,78% y con un tiempo de respues-

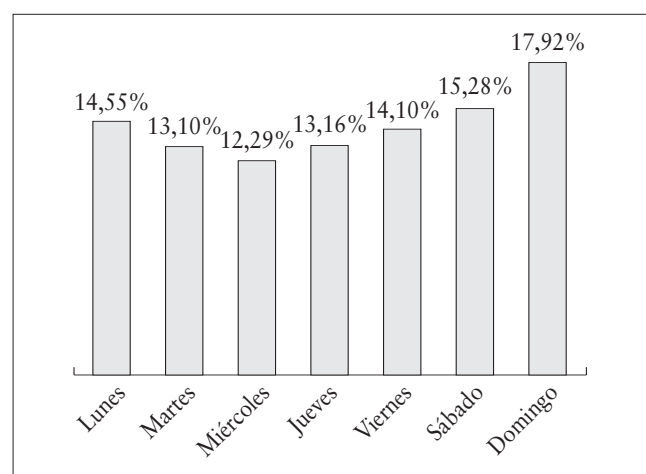


FIGURA 2. Frecuentación por días.

ta mínimo, pues esta primera atención se realizó inmediatamente tras la llegada al Servicio de Urgencias. El porcentaje global de peticiones de radiología fue del 14,03% (estándar de 30%). Para considerar la tasa de hospitalización global deberíamos sumar el porcentaje de ingresos y

TABLA 2. Objetivo del tiempo de espera en resultados.

| Nivel de gravedad | Asistencia médica | Cumplimiento real | Objetivo tiempo espera |
|-----------------------------|-------------------|-------------------|------------------------|
| Nivel 1 | Inmediata | 100% | 98% |
| Nivel 2 | 15 Min | 78,33% | 95% |
| Nivel 3 | 30 Min | 78,45% | 90% |
| Nivel 4 | 60 min | 89% | 85% |
| Nivel 5 | 120 min | 98,65% | 80% |
| Total de respuesta adecuada | | | 88,4% |

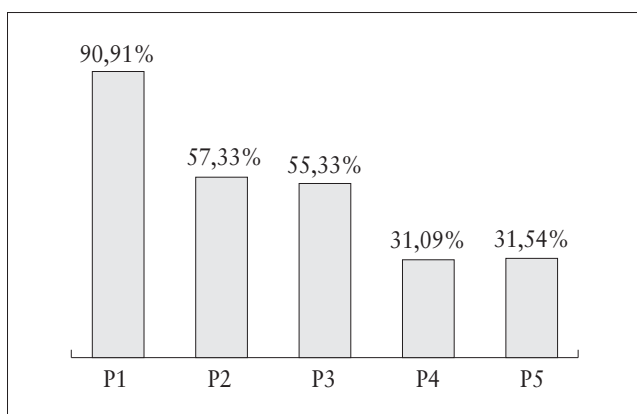


FIGURA 4. Petición de exploraciones complementarias según prioridad.

de traslados, lo que nos dio un total de 4,95%, de modo que no se superó el 5%. El porcentaje de pacientes que esperaron más de media hora para recibir la primera asistencia facultativa fue del 63% (estándar inferior al 80%).

Respecto a los indicadores de calidad vinculados al triaje:

1. El objetivo del tiempo de espera en resultados queda representado en la tabla 2.
2. Petición de exploraciones complementarias:
 - En las figuras 3 y 4 vemos representada la petición de exploraciones complementarias según el orden de prioridad. En el 90,91% de los pacientes con prioridad 1 se realizó alguna exploración complementaria; en el 42,86% se realizaron radiografías.
 - El porcentaje de petición de cualquier prueba complementaria según prioridad queda representado en la tabla 3.
 - La realización de exploraciones complementarias disminuyó progresivamente junto con el orden de prioridad, aunque las prioridades más bajas siguieron suponiendo un porcentaje no desdeñable.

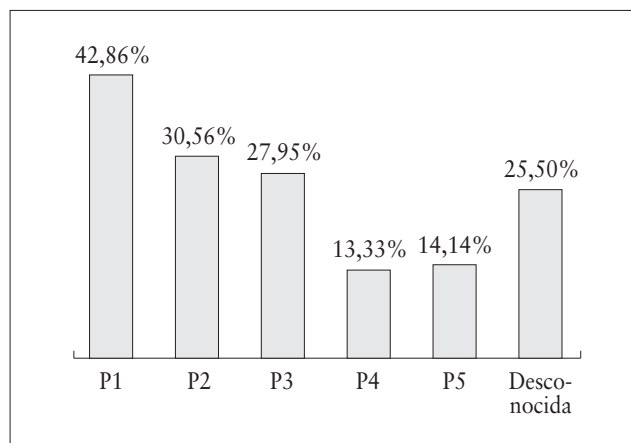


FIGURA 3. Petición de radiografías según prioridad.

3. Hospitalización. Como podemos ver representado en la figura 5, la tasa global de ingresos disminuyó drásticamente según el nivel de prioridad. Siendo la tasa de hospitalización del 4,76% y la tasa de traslados a Unidades de Cuidados Intensivos del 0,19%, suponiendo una tasa global de ingresos del 4,95%.
4. El porcentaje de pacientes que se fueron sin ser evaluados por un médico supusieron el 0,17% del total de las urgencias. El objetivo es que sea inferior al 2%. Además, todos los pacientes que se marcharon sin ser evaluados inicialmente se clasificaron dentro de la prioridad 4.
5. Pacientes que reconsultaron en < 72 horas, y clasificación por nivel de prioridad: volvieron a consultar en urgencias un total de 2.571 pacientes (11,09%); la mayor parte de ellos fueron clasificados como prioridad 4 y no requirieron ingreso.

DISCUSIÓN

En los últimos cuatro años, el incremento del número de episodios de urgencias pediátricas en nuestro Hospital ha sido de un 8,4% anual, cifra que supera incluso las estimaciones en otros centros⁽¹⁻⁴⁾. Durante el año 2009, la tasa de visitas a urgencias fue de 559/1.000 habitantes. El aumento progresivo de la demanda asistencial requiere de una reevaluación continua del funcionamiento del Servicio de Urgencias y una estratificación adecuada de los pacientes. Los sistemas de triaje informatizados son una herramienta de gran utilidad tanto para identificar a los pacientes que requieren una asistencia inmediata, como para la obtención de datos sobre la población y el funcionamiento de la Unidad⁽¹³⁾.

La patología atendida en nuestro centro, así como la distribución temporal y estacional de las urgencias se corresponde con los datos descritos en otros hospitales^(4,7,12,14). La franja horaria con mayor frecuentación es durante la tarde-noche y los fines de semana, hecho observado repetidamente.

TABLA 3. Solicitud de exploraciones complementarias según prioridad.

| Prioridad | % exploraciones |
|-----------|-----------------|
| P1 | 90,91% |
| P2 | 57,33% |
| P3 | 55,33% |
| P4 | 31,09% |
| P5 | 31,54% |
| En blanco | 44,62% |
| Global | 32,17% |

te y que se ha relacionado con factores tales como la fácil accesibilidad a los centros y la incorporación de ambos progenitores al mercado laboral^(6,7). Correspondiéndose con las características epidemiológicas de las enfermedades pediátricas más prevalentes, los meses de mayor carga asistencial se distribuyen entre noviembre y enero.

En una encuesta a nivel nacional realizada en 40 hospitales en el año 2006 por Grupo de Trabajo de Calidad de la Sociedad Española de Urgencias de Pediatría, se concluyó que los estándares de clasificación se cumplían en un 79% de los centros, de hospitalización global en un 82% y de readmisión con ingreso en un 15%⁽¹⁵⁾. En nuestro hospital, se han cumplido los objetivos de los estándares de clasificación de pacientes, el porcentaje global de peticiones de radiología, la tasa de las readmisiones en 72 horas, de readmisión con ingreso, pacientes que se van sin ser atendidos y hospitalización.

En lo que se refiere al empleo del sistema de triaje Manchester, llama la atención la alta tasa de pacientes clasificados en el nivel 4. En el estudio de Roukema⁽¹⁰⁾, el porcentaje en los niveles 3, 4 y 5 fue de 23,9%, 40,8% y 0,8%, respectivamente, frente al 3,23%, 93,93% y 1,61% de nuestro estudio. Para contrastar estos datos, se han estudiado otros indicadores que se consideran con buena correlación con el nivel de gravedad, como son el porcentaje de ingreso y exploraciones complementarias⁽¹⁶⁻¹⁹⁾. Entre los niveles 2 y 3, estas cifras son similares, tal y como sucede entre los niveles 4 y 5. Por tanto, según nuestros datos, diferenciaríamos tres grupos: episodios extremadamente urgentes en el nivel 1, una categoría intermedia con los niveles 2 y 3 y otra leve con los niveles 4 y 5. Varios estudios concluyen que la escala de Manchester es más útil para identificar a los pacientes más graves que para distinguir en nivel de urgencia en casos más leves^(10,20). Este tipo de error se ha considerado de menor gravedad, debido a que la sensibilidad para seleccionar las emergencias es adecuada. En cualquier caso, se debería revisar la aplicación de la escala de Manchester en nuestro medio.

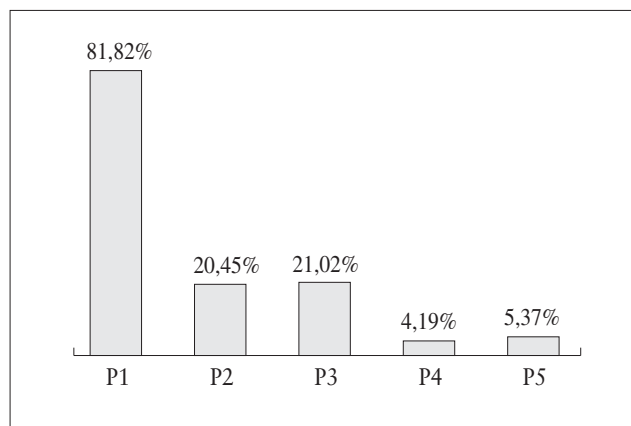


FIGURA 5. Tasa de hospitalización global según prioridad.

El porcentaje de cumplimiento de los tiempos de atención no se logró en los niveles 2 y 3, siendo un 16,67% y un 11,55% inferior, respectivamente. Este hecho puede deberse a una de las limitaciones de la informatización de los datos, ya que, con frecuencia, existe un tiempo de decalaje entre el inicio real de la asistencia al paciente y la introducción de datos al ordenador por el facultativo. En un 0,3% de los episodios no se registró el nivel de urgencia. Si bien es una cifra aceptable, debería disminuir hasta el 0%.

En nuestro centro, la evaluación del funcionamiento del servicio es positiva. El principal punto a revisar es la aplicación de la escala de Manchester. Es importante que exista una adecuada formación de los profesionales y la concienciación de los mismos sobre la relevancia de hacer un uso correcto del sistema informático y las bases de datos. Sería interesante indagar en los factores que han condicionado el aumento tan destacado de la demanda asistencial. Cabría también realizar estudios comparativos entre centros en los cuales las urgencias infantiles son atendidas en primera instancia por pediatras y aquellos en que es realizada por médicos de familia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Derlet R, Richards J, Kravitz R. Frequent overcrowding in U.S. emergency department. *Acad Emerg Med.* 2001; 8: 151-5.
2. Mc Caig L, Burt C. National Ambulatory Medical Care Survey. 2001 Emergency Department Summary. *Adv Data.* 2003; 335:1-36
3. Peiró S, Libro J, Rida M, Bernal-Delgado E y Grupo de Variaciones en la Práctica Médica en el Sistema Nacional de Salud. Variabilidad en la utilización de los servicios de urgencias hospitalarios del Sistema Nacional de Salud. *Gac Sanit.* 2010; 24: 6-12.
4. Mintegi Raso S, Benito Fernández J, García González S, et al. Demanda y asistencia en un servicio de urgencias hospitalario. *An Pediatr (Barc).* 2004; 61: 156-61.

5. Schneider SM, Gallery ME, Schafermeyer R, et al. Emergency department crowding: a point in time. *Ann Emerg Med.* 2003; 42: 167-72.
6. Pou J, Cambra FJ, Moreno J, et al. Estudio de la demanda urgente de asistencia pediátrica en el servicio de urgencias de un hospital infantil. *An Esp Pediatr.* 1995; 42: 27-30.
7. Lapeña López de Armentia, Reguero Celada et al. Estudio epidemiológico de las urgencias pediátricas en un hospital general. Factores implicados en una demanda inadecuada. *An Esp Pediatr.* 1996; 44: 121-125.
8. Grupo de Trabajo de Indicadores de Calidad de la Sociedad Española de Urgencias de Pediatría. Servicios de Urgencias: indicadores de calidad de la atención sanitaria. *An Pediatr (Barc).* 2004; 60: 569-80.
9. Jimenez JG, Murray MJ, Beveridge R, et al. Implementation of Canadian emergency triage and Acuity Scale (CATS) in the Principality of Andorra: Can triage parameters serve as emergency department quality indicators? *CJEM.* 2003; 5: 315-22.
10. Roukeme J, Steyerberg EW, Van Meurs A, et al. Validity of the Manchester Triage System in paediatric emergency. *Emerg Med J.* 2006; 23: 906-10
11. Van Veen M, Moll H. Reliability and validity of triage systems in paediatric emergency care. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2009; 27: 17-38.
12. Gómez Jiménez J, Boneu Olaya F, Becerra Cremidis O, et al. Validación clínica de la nueva versión del Programa de Ayuda al Triage web_e-PAT v3 del Modelo Andorrano de Triage (MAT) y Sistema Español de Triage (SET). Fiabilidad, utilidad y validez de la población pediátrica y adulta. *Emergencias.* 2006; 18: 207-214.
13. Dong SL, Bulladr MJ, Meurer DP, et al. Emergency triage: comparing a novel computer triage program with standard triage. *Acad Emerg Med.* 2005; 12 : 502-507.
14. Melgar Pérez J, Suárez Castañón C, Morán Poladura M, et al. Distribución temporal de las urgencias pediátricas hospitalarias durante los últimos diez años. *Rev Esp Pediatr.* 2010; 66 : 181-185
15. Luaces Cubells C, Ortiz Rodríguez J, Trenchs Sáinz de la Maza, et al y Grupo de Trabajo de Calidad de la Sociedad Española de Urgencias de Pediatría (SEUP). Encuesta nacional sobre las Urgencias Pediátricas. Aspectos Organizativos y funcionales. *Emergencias.* 2008; 20: 322-327.
16. Baumann MR, Strout TD. Evaluation of the Emergency Severity Index (Version 3). Triage Algorithm in Pediatric Patients. *Acad Emerg Med.* 2005; 12: 219-224.
17. Gouin S, Gravel J, Amre K, et al. Evaluation of the Paediatric Canadian Triage and Acuity Scale in pediatric ED. *Am J Emerg Med.* 2005; 23: 243-247.
18. Maningas PA, Hime DA, Parker DE. The use of the Soterion Rapid Triage System in children presenting to the Emergency Department. *J Emerg Med.* 2006; 31(4): 353-356.
19. Fernández A, Pijoán JI, Ares MI, et al. Evaluación de la escala canadiense de triaje pediátrico en un servicio de urgencias de pediatría europeo. *Emergencias.* 2010; 22: 335-360.
20. Van Veen M, Steyerberg EW, Ruige MI, et al. Manchester triage system in paediatric emergency care: prospective observational study. *BMJ.* 2008; a1501: 1-7

Casos de paludismo en un Hospital Terciario. Revisión de los últimos 10 años

A. Abizanda Guillén, I. Galé Ansó, E. Aguilar Perdiguier, A.M^a Mateo Ferrando, O. Gómez Cámara, F. De Juan Martín

Unidad de Infectología pediátrica. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza.

RESUMEN

Objetivos. El paludismo sigue siendo un problema de salud pública a nivel global. Según la OMS, 108 países son endémicos en el mundo. En España, el número de casos importados ha crecido paulatinamente desde los años 70 debido al aumento de la inmigración, el turismo y trabajadores estacionales en países endémicos.

Pacientes y métodos. Estudio descriptivo retrospectivo de los casos de paludismo confirmado en niños ingresados en la unidad de Infecciosos de nuestro Hospital, entre enero del 2000 y enero de 2010.

Resultados. Fueron ingresados 51 niños con el diagnóstico de paludismo. La edad media de presentación fue de 6 años (rango: 11 meses y los 13 años). El 92,3% de los pacientes procedían del África SubSahariana con predominio de Guinea Ecuatorial (17 casos: 43,6%). En 35 casos (89,7%) constaba un viaje reciente a su país de origen, habiendo recibido profilaxis antipalúdica 2 casos. Presentaron fiebre en el 71,8% de los casos, hepatomegalia en el 59%, esplenomegalia en el 56,4% y 3 casos requirieron ingreso en UCI. Todos los casos se diagnosticaron mediante el método de gota gruesa. El *Plasmodium falciparum* fue el más frecuente (71,8%), seguido de *Plasmodium vivax* (12,8%) y de *Plasmodium malarie* (5,1%). La detección de antígeno de *Plasmodium* en sangre se realizó en 21 casos (53,8%) y en ninguno se realizó la determinación genómica con PCR. La combinación de quinina con pirimetamina y sulfadoxina se aplicó en el 61,5% de la muestra. Se encontró parasitación intestinal concomitante en 8 casos.

Conclusiones. En nuestra casuística, como en otras series publicadas en nuestro país, el 92,3% de los pacientes

procedían del África Subsahariana con predominio de Guinea Ecuatorial y en el 89,7% constaba un viaje reciente a su país de origen. La gota gruesa fue el método diagnóstico más útil. Hay que destacar la importancia de efectuar una profilaxis antipalúdica adecuada antes de realizar un viaje a zonas endémicas (en nuestro estudio únicamente 2 casos la habían realizado). Es importante realizar en todos los casos un despistaje de otras parasitosis intestinales asociadas.

Palabras clave: Malaria en la infancia; *Plasmodium*.

ABSTRACT

Objectives. Malaria remains a public health problem worldwide. According to WHO, 108 countries are endemic in the world. In Spain, the number of imported cases has grown steadily since the 70's due to increased immigration, tourism and seasonal working in endemic countries.

Patients and methods. A retrospective of confirmed malaria cases in children admitted to the Infectious Diseases Unit of our hospital, between January 2000 and January 2010.

Results. 51 children were admitted with the diagnosis of malaria. The mean age at diagnosis was 6 years (range: 11 months to 13 years). 92.3% of patients came from sub-Saharan Africa with prevalence of Equatorial Guinea (17 cases: 43.6%). In 35 cases (89.7%) a recent trip to his home country had been made, two of them having received anti-malarial prophylaxis. There was fever in 71.8% of the cases, hepatomegaly in 59%, splenomegaly in 56.4% and 3 patients required admission to ICU. Thick smear was carried out as diagnostic initial method in 100% of the cases. *Plasmodium falciparum* stands out among the other affecting 71.8% of cases, followed by *Plasmodium vivax* (12.8%) and *Plasmodium malarie* (5.1%). Antigen detection of *Plasmodium* in blood was performed in 21 cases (53.8%) and none was performed to determine genomic PCR. The com-

Correspondencia: Dra. Inés Galé Ansó. C/ Eduardo S. Hernanz, 17 1º A. 50008 Zaragoza.
E-mail: i.gale@hotmail.com
Recibido: Marzo 2011

bination of quinine and pyrimethamine with sulfadoxine was applied in 61.5% of the sample. Concomitant intestinal parasitism was found in 8 cases.

Conclusions. In our series, as in other series in our country, 92.3% of patients came from sub-Saharan Africa with prevalence of Equatorial Guinea and 89.7% comprised a recent trip to their country of origin. The thick smear was the most useful diagnostic method. An adequate prophylaxis (it had been performed just in 2 cases in our study) and a thorough screening of other associated parasitosis would be instrumental in fighting this disease.

Key words: Child malaria; *Plasmodium*.

INTRODUCCIÓN

El paludismo es una enfermedad debida a protozoos del género *Plasmodium* transmitida por la picadura de la hembra del mosquito *Anopheles sp.* Existen 5 especies de *Plasmodium* que causan la malaria en humanos: *Plasmodium vivax* es el más extendido en Asia y América Latina y causa enfermedad debilitante; *Plasmodium malariae* causa las infecciones menos severas pero más persistentes; *Plasmodium falciparum* produce las infecciones más severas y es el responsable de la mayoría de las muertes ocasionadas por el paludismo; *Plasmodium ovale* produce infecciones en África Occidental, básicamente, y es el menos prevalente; y *Plasmodium knowlesi* cuyo huésped natural el macaco de Java, pero cada vez se detectan más casos en humanos.

El paludismo sigue siendo un problema de salud pública a nivel global. La OMS señala a 108 países del mundo como endémicos donde cerca de 3.000 millones de personas viven expuestas a esta enfermedad que causa casi 250 millones de episodios clínicos y 863.000 muertes anuales. El 85% de los casos nuevos y el 89% de las muertes se concentran en el África Subsahariana, siendo los niños y las mujeres embarazadas los grupos más vulnerables. Pero todos los datos no son negativos y en la última década una tercera parte de los países endémicos han experimentado una reducción en su incidencia de más del 50%⁽¹⁾.

En España el número de casos importados ha crecido paulatinamente desde la década de los 70 debido al aumento de la inmigración, el turismo y trabajadores estacionales en países endémicos. En los últimos años se registran alrededor de 350-400 casos nuevos anuales⁽²⁾.

En Aragón, en el periodo 1998-2009 se han notificado en la Red de Vigilancia Epidemiológica un total de 299 casos de paludismo lo que corresponde a una incidencia anual de 2 casos por 100.000 habitantes y una media de 25 casos por año. Cabe destacar que el primer caso de paludismo autóctono en España se ha diagnosticado en octubre del 2010 en Huesca en una mujer de 44 años⁽³⁾.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se realiza estudio descriptivo retrospectivo de 39 casos de paludismo confirmado en edad pediátrica (0 a 14 años) ingresados en la Unidad de Infecciosos del Hospital Infantil Miguel Servet de Zaragoza entre enero del año 2.000 a enero del 2010. Se revisaron las historias recogiendo datos epidemiológicos (edad, sexo, procedencia del niño, realización de viajes recientes, antecedentes familiares y personales), clínicos (sintomatología predominante y comorbilidad asociada) y analíticos. Además, se recogen los métodos utilizados para hacer el diagnóstico y las especies de *Plasmodium* causantes de la infección. Igualmente se recoge el tratamiento administrado en cada caso y posibles efectos adversos de los mismos.

RESULTADOS

En el periodo anteriormente descrito fueron ingresados 51 niños con el diagnóstico de paludismo. El estudio se lleva a cabo con datos de 39 pacientes por no haber podido recuperar el resto de historias clínicas.

La edad media de presentación fue de 6 años (con un rango de edad comprendido entre los 11 meses y los 13 años y siendo la mediana 5 años y medio). En cuanto al sexo, el 46,2% fueron varones y 53,8% mujeres. El 92,3% de los pacientes procedían del África Subsahariana, con predominio de Guinea Ecuatorial (17 casos: 43,6%) y el 7,7% restantes procedían de la India. En 35 casos (89,7%) constaba un viaje reciente a su país de origen (la media de tiempo transcurrido desde el regreso hasta la aparición de la clínica fue de 9,5 días) habiendo recibido profilaxis antipalúdica 2 casos. En 5 casos existía el antecedente de paludismo en la familia y 6 niños habían tenido un episodio previo de paludismo (4 de ellos estaban infectados por *P. falciparum* y dos por *P. vivax*).

En cuanto a la clínica de presentación del cuadro, existió fiebre en el 71,8% de los casos, hepatomegalia en el 59%, esplenomegalia en el 56,4% y vómitos en el 35,9%. El resto de síntomas asociados aparecen en la Tabla 1. La duración media de la fiebre durante el ingreso fue de 15 horas (con un máximo de 4 días). El 28,2% de los casos precisaron transfusión de concentrado de hematíes (todos ellos infectados por *P. falciparum*) y 3 casos precisaron traslado en UCI.

Respecto a la analítica al ingreso, presentaban una media de 9.600 leucocitos (máximo 40.500 leucocitos; mínimo 4.400; mediana 8.500) con desviación izquierda (> 70% neutrófilos) en el 20%, trombopenia (< 150.000 plaquetas) en un 15,7%, siendo la media de 196.000. La hemoglobina fue 9,5 mg/dL (rango de 4,9-13,4 mg/dL) y la media de hematocrito fue de 28,6% (rango 13,1-40,2%) con LDH aumentada en el 88% como signo de hemólisis. La PCR se elevó por encima de 0,5 mg/dL en el 46,1% de los casos, con un valor máximo de 26,3 mg/dL. Existía hiperbilirru-

TABLA 1. Clínica al ingreso.

| Síntomas y signos | Casos (%) |
|---------------------------------|------------|
| Fiebre | 28 (71,8%) |
| Duración media fiebre: 8,4 días | |
| Vómitos | 14 (35,9%) |
| Hepatomegalia | 23 (59%) |
| Esplenomegalia | 22 (56,4%) |
| Dolor abdominal | 11 (28,2%) |
| Palidez mucocutánea | 10 (25,6%) |
| Astenia | 9 (23,1%) |
| Cefalea | 7 (17,9%) |
| Escalofríos | 4 (10,3%) |

binemia en el 45% de los casos, todos a expensas de la indirecta, también como signos indirecto de hemólisis.

En el 100% de los casos se realizó gota gruesa como método diagnóstico inicial. El *P. falciparum* destaca entre los demás afectando al 71,8%. El *P. vivax* infectó al 12,8% de nuestra muestra, el *P. ovale* al 2,6% y el *P. malarie* al 5,1%. En ningún caso se identificó *P. knowlesi*. La detección de antígeno de *Plasmodium* en sangre se realizó en 21 casos (53,8%) y en ningún caso se determinó la determinación genómica con PCR.

El tratamiento más utilizado en nuestra Unidad fue la combinación de quinina + fansidar (pirimetamina con sulfadoxina) que se aplicó en el 61,5% de la muestra. El resto de pautas de tratamiento utilizadas se plasman en la Tabla 2. Solo 2 casos precisaron tratamiento intravenoso con quinina.

Como complicaciones encontramos un paludismo con afectación del SNC y una insuficiencia renal prerrenal secundaria a anemia (Hb= 4,9 g/dl). Además de la infección por *Plasmodium*, en 8 casos existía parasitación concomitante. El resto de comorbilidades aparecen en la Tabla 3.

Un 87,2% de los pacientes fueron seguidos en consultas externas de infectología con un tiempo medio de seguimiento de 41 días.

DISCUSIÓN

Como muestran las últimas estadísticas españolas sobre la malaria, la incidencia de esta enfermedad está aumentando. Por este motivo, en los últimos meses se ha actualizado el protocolo de actuación en Urgencias de nuestro Hospital ante un caso sospechoso de paludismo y además se decidió realizar este estudio.

La mayoría de nuestros pacientes presentaban fiebre, dolor abdominal y organomegalias y analíticamente se caracterizaban por anemia y LDH (como signos indirectos de hemólisis) y PCR elevada. Muy importante es sin duda el antecedente de haber realizado un viaje a zona endémica previo a la aparición de la clínica, lo que orienta de forma casi definitiva el diagnóstico. Como en otras series publica-

TABLA 2. Tratamiento recibido.

| Tratamiento | Casos (%) |
|------------------------------------|------------|
| Quinina+ pirimetamina+ sulfadoxina | 24 (61,5%) |
| Quinina+ doxiciclina | 5 (12,8%) |
| Cloroquina+primaquina | 4 (10,3%) |
| Quinina+ clindamicina | 2 (5,1%) |
| Cloroquina | 1 (2,6%) |
| Atovaquona/proguanil | 1 (2,6%) |
| Mefloquina | 1 (2,6%) |
| Artemeter-lumeantrina | 1 (2,6%) |

TABLA 3. Comorbilidad.

| Patología | Casos (%) |
|---|-----------|
| Parásitos | 11 |
| Nemátodos (<i>Trichuris</i> , <i>Ascaris</i> , <i>Filarias</i>) | 5 |
| Tremátodos (<i>Schistosoma</i>) | 1 |
| Arácnidos (<i>Sarcoptes scabiei</i>) | 1 |
| Apicomplexos (<i>Cryptosporidium</i> , <i>Toxoplasma</i>) | 2 |
| Flagelados (<i>Giardia lamblia</i>) | 1 |
| Bacterias | 5 |
| <i>Campylobacter</i> | 1 |
| <i>Mycoplasma</i> | 1 |
| <i>Gemella haemolysans</i> | 1 |
| <i>Salmonella</i> | 1 |
| <i>Mycobacterium tuberculosis</i> | 1 |
| Virus | 3 |
| CMV | 2 |
| Hepatitis B | 1 |
| Protozoos (<i>Blastocystis</i> , <i>Trichomonas</i>) | 2 |
| Otras | 5 |
| Anemia drepanocítica | 1 |
| Anemia ferropénica | 4 |

das en España, la mayoría de nuestros pacientes procedían del África Subsahariana, con claro predominio de Guinea Ecuatorial (no hay que olvidar que hasta 1969 dicho país era colonia española).

En todos los casos el principal método diagnóstico es la gota gruesa, aunque hay que señalar que ante un caso sospechoso de paludismo en nuestro Hospital de modo urgente no se realiza gota gruesa pero sí frotis de sangre periférica, lo que orienta el diagnóstico.

El *P. falciparum* fue la especie más prevalente en nuestra serie, siendo esta la causante de la enfermedad en los casos de paludismo cerebral e insuficiencia renal. Igualmente, cabe destacar que todos los niños que presentaban parasitación intestinal estaban infectados por *P. falciparum*.

El tratamiento debe ser orientado por tres factores: especie de *Plasmodium*, estado clínico del paciente y la sus-

TABLA 4. Signos y síntomas de gravedad en malaria infantil

| | |
|---|--|
| - | Disminución del nivel de conciencia y/o coma |
| - | Convulsiones de repetición: > 3 episodios al día |
| - | Insuficiencia respiratoria aguda grave |
| - | Hemorragias espontáneas, CID o rotura esplénica |
| - | Anemia severa: Hb < 5 g/dl y/o Hto < 15% |
| - | Acidosis metabólica grave: bicarbonato < 5 mEq/L |
| - | Fallo renal agudo oligúrico |
| - | Ictericia (indicador de fallo hepático): transaminasas > 3 veces la normalidad |
| - | Shock y fallo multiorgánico (hipotensión, hipoperfusión) |
| - | Hemoglobinuria |

ceptibilidad a los fármacos antipalúdicos que depende del área geográfica donde se adquirió la infección^(4,5).

P. falciparum puede originar un cuadro grave de inicio rápido mientras que el resto de las especies no suelen causar graves enfermedades. Es necesario, por tanto, comenzar rápidamente el tratamiento apropiado una vez conocida la especie de *Plasmodium*; las infecciones por *P. vivax* y *P. ovale* necesitan tratamiento adicional para eliminar los hipnozoitos del hígado, que pueden ser causa de recaída; y *P. falciparum* y *P. vivax* pueden ser resistentes a algunos fármacos en función del país de procedencia.

En un primer momento hay que valorar el estado clínico del niño. Los pacientes con paludismo no complicado pueden recibir el tratamiento por vía oral y los pacientes con uno o más de los criterios de gravedad (Tabla 4)⁽⁶⁾ deben recibir tratamiento por vía parenteral.

Es importante conocer el área geográfica donde fue adquirida la infección porque determina la resistencia del parásito a los diferentes antipalúdicos, especialmente a la cloroquina, y permite iniciar el tratamiento adecuado.

A la mayoría de nuestros pacientes se les administraron los antipalúdicos de forma oral a excepción del caso de malaria cerebral y un caso de resistencia a tratamiento oral. La pauta más utilizada fue sulfato de quinina+ fansidar (pirimetamina+ sulfadoxina).

Hoy en día, la OMS recomienda la terapia combinada de un derivado de las artemisininas⁽⁷⁾, fármacos con alta efica-

cia pero vida media muy corta, con otro fármaco de vida media más larga. La terapia combinada con artemisininas protege a estas frente al desarrollo de resistencias⁽⁸⁾, aunque los primeros datos de aparición de resistencias a estas drogas han sido ya documentados en varios países del sudeste asiático^(9,10). Para el tratamiento de *P. vivax*, la cloroquina sigue siendo el tratamiento de elección en aquellos países donde no se han encontrado tasas importantes de resistencia⁽⁷⁾.

La principal limitación de este estudio es la pérdida de casos a la hora de recopilar historias clínicas aunque nuestros datos no discrepan de otras series registradas en otras zonas de España.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. The World malaria Report 2009. Disponible en http://www.who.int/malaria/world_malaria_report_2009/en/index.html
2. Red nacional de vigilancia epidemiológica de España. Disponible en http://www.isciii.es/htdocs/centros/epidemiologia/EDO_series_temporales/
3. Red de vigilancia epidemiológica de Aragón. Disponible en [https://www.aragon.es/DepartamentosOrganismosPublicos/Departamentos/SaludConsumo/AreasTematicas/Profesionales/SaludPublica/VigilanciaEpidemiologica/ci.Enfermedades-de-Declaración-Obligatoria\(EDO\).detalleDepartamento?channelSelected=0#section13](https://www.aragon.es/DepartamentosOrganismosPublicos/Departamentos/SaludConsumo/AreasTematicas/Profesionales/SaludPublica/VigilanciaEpidemiologica/ci.Enfermedades-de-Declaración-Obligatoria(EDO).detalleDepartamento?channelSelected=0#section13)
4. CDC guidelines about Malaria. Guidelines for clinicians. Disponible en www.cdc.gov/malaria/pdf/treatment
5. DCD Malaria Surveillance. United States, 2008. MMWR. 2010; 59(ss-7): 1-15.
6. Patología infecciosa importada I: Malaria. Protocolo patología infecciosa, Asociación Española de Pediatría. Disponible en www.aeped.es/protocolos/
7. World Health Organization. Guidelines for the treatment of malaria, 2nd ed. (2010). Disponible en http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547925_eng.pdf
8. White NJ, Olliaro PL. Strategies for the prevention of anti-malarial drug resistance: rationale for combination chemotherapy for malaria. *Parasitol Today*. 1996; 12: 399-401.
9. Noedl H, Se Y, Schaecher K, Smith BL, et al. Evidence of artemisinin-resistant malaria in western Cambodia. *N Engl J Med*. 2008; 359: 2619-20.
10. Dondorp AM, Nosten F, Yi P, et al. Artemisinin resistance in *Plasmodium falciparum* malaria. *N Engl J Med*. 2009; 361: 455-67.

Estudio descriptivo retrospectivo de las meningitis ingresadas en nuestro Hospital

E. Cid París, M^aE. Rubio Jiménez, N. López de Andrés, M^aJ. García Mazarío, G. Arriola Pereda, J.M. Jiménez Bustos

Servicio de Pediatría. Hospital General de Guadalajara. Universidad de Alcalá.

RESUMEN

Introducción. La meningitis es una enfermedad infecciosa con especial incidencia en la edad infantil, producida por inflamación de las cubiertas meníngeas. Puede provocar secuelas graves, irreversibles e incluso la muerte del paciente si no se actúa pronto.

Pacientes y métodos. Se revisan, de forma retrospectiva, las historias clínicas de los niños hospitalizados por meningitis (víricas y bacterianas) entre el año 2005 y el 2009. Se estudiaron las siguientes variables: edad, sexo, antecedentes personales, clínica y hallazgos exploratorios, exámenes complementarios, duración del ingreso, tratamiento, evolución, complicaciones y secuelas al alta.

Resultados. Nuestra muestra consta de 45 niños, con una edad media de 5,91 años. Los síntomas principales al ingreso fueron la fiebre y los vómitos. En un 15,5% el diagnóstico fue de meningitis bacteriana, siendo el resto por meningitis asépticas o víricas. La mayoría de los casos presentó buena evolución con la excepción de 3 casos en los se objetivaron secuelas neurológicas en dos de ellos e hipoacusia en uno.

Conclusiones. En los niños con meningitis es fundamental distinguir aquellas de origen bacteriano de las virales, hasta entonces, el tratamiento debe ser precoz, con antibioterapia empírica incluso en casos dudosos. Se recomienda tratamiento con dexametasona en la meningitis por *Haemophilus influenzae tipo b* y neumocócica, ya que disminuye significativamente la mortalidad y la incidencia de secuelas, sobre todo la sordera grave en niños. En nuestra serie

los 3 niños que presentaron secuelas no habían recibido tratamiento previo con dexametasona.

Palabras clave: Meningitis; Punción lumbar; Puntuación de Boyer modificada.

ABSTRACT

Background. It is an infectious disease with special emphasis on childhood, caused by inflammation of the meningeal coverings. It can cause serious consequences, irreversible and even patient death if nothing is done soon.

Patients and methods. We retrospectively reviewed the medical records of children hospitalized for meningitis (viral and bacterial) between 2005 and 2009. We studied the following variables: age, sex, personal history, clinical examination findings, and examinations, duration of admission, treatment, outcome, complications and sequelae at discharge.

Results. Our sample consists of 45 children, with a mean age of 5.91 years. The main symptoms at admission were fever and vomiting. In 15.5%, the diagnosis was bacterial meningitis, the remainder being aseptic or viral meningitis. Most patients had good performance with the exception of 3 cases observe any neurological sequelae in two of them and hearing loss in one.

Conclusions. In children with meningitis is crucial to distinguish those of bacterial origin of the virus, until then, treatment should be early, with empirical antibiotic therapy even in doubtful cases. We recommend treatment with dexamethasone in the *Haemophilus influenzae type b* and pneumococcal meningitis, and which significantly reduces mortality and the incidence of sequelae especially severe deafness in children. In our series, 3 children had sequelae had not received prior treatment with dexamethason.

Key words: Meningitis; Lumbar puncture; Boyer score modified.

Correspondencia: Dra. Esther Cid París. Servicio de Pediatría. Hospital General de Guadalajara. C/ Donantes de Sangre, s/n. 19002 Guadalajara.
E-mail: estercid@hotmail.com
Recibido: Abril 2011

INTRODUCCIÓN

La meningitis bacteriana aguda es una patología que hoy en día sigue siendo frecuente en Pediatría; el 80% de los diagnósticos de meningitis de etiología bacteriana ocurren en la infancia, especialmente en menores de 10 años⁽¹⁾. En la última década, con la introducción de nuevas vacunas frente a los gérmenes causales más frecuentes (*Haemophilus influenzae b*, *Neisseria meningitidis C* y *Streptococcus pneumoniae*) y con el desarrollo de antibióticos más potentes y con buena penetración de la barrera hematoencefálica, ha disminuido la incidencia y ha mejorado el pronóstico de la infección bacteriana, aunque las secuelas y la mortalidad no han sufrido grandes cambios: en nuestro entorno dicha mortalidad se encuentra cercana al 4-5%, cifras que alcanzan el 15-25% en los países en vías de desarrollo, mientras que las secuelas derivadas por esta enfermedad⁽²⁾ (pérdida auditiva, déficit cognitivos, epilepsia e hidrocefalia) todavía son superiores al 20%, principalmente en los casos que afectan a los recién nacidos y niños de corta edad.

Sin embargo, no podemos olvidar que la mayor parte de las meningitis, tanto en niños como en el periodo adulto, son de etiología viral, con carácter benigno y curso autolimitado⁽³⁾, aunque en algunos casos puede resultar complicado, desde el punto de vista clínico, diferenciarlas de las meningitis bacterianas⁽⁴⁾.

El objetivo de nuestro trabajo es el estudio de las características clínicas, diagnósticas y terapéuticas de los niños con meningitis ingresados en el Servicio de Pediatría de nuestro centro.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo, revisando las historias clínicas de los niños menores de 14 años que ingresaron con el diagnóstico de meningitis, en el Servicio de Pediatría del Hospital Universitario de Guadalajara durante el periodo comprendido entre enero de 2005 y diciembre de 2009.

Se recogieron diversas variables sociodemográficas y clínicas, como la edad, sexo, manifestaciones clínicas que presentaba el paciente (fiebre, cefalea, vómitos, síntomas respiratorios y/o digestivos), tiempo de evolución (horas) desde el inicio de la clínica, la presencia o ausencia de signos meníngeos y/o rigidez nuchal en la exploración física, así como valores analíticos (porcentaje de neutrófilos y valor absoluto de estos a nivel sanguíneo, reacción en cadena de la polimerasa (PCR), porcentaje de polimorfonucleares, glucosa y proteínas en líquido cefalorraquídeo (LCR). También tinción GRAM y aislamiento de microorganismo o positividad de PCR viral en LCR, tratamiento antibiótico previo al diagnóstico, tratamiento antibiótico administrado durante el ingreso, corticoterapia, duración del ingreso y evolución posterior.

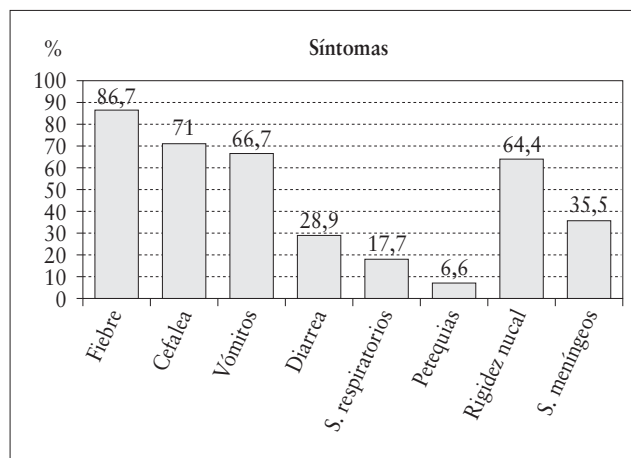


FIGURA 1.

Los datos obtenidos en el estudio se almacenaron y procesaron en una base de datos relacional Microsoft Access creada para este estudio. Se tabularon variables cuantitativas y categóricas.

RESULTADOS

Durante el periodo de 5 años que comprende nuestro estudio, fueron ingresados 45 pacientes con el diagnóstico de meningitis. Destacamos que, debido a la infraestructura de nuestro Servicio de Urgencias, que carece de sala de observación. Ante la sospecha clínica de cuadro compatible con meningitis se procedió al ingreso en planta para completar el estudio y decidir la terapéutica, motivo por el que el número de casos ingresados coincide con el de pacientes con este diagnóstico.

El 66% fueron varones, con edad media de 5,91 años. El mayor pico de incidencia se registró durante los meses de mayo y junio. La media de horas transcurridas desde el inicio de los síntomas hasta el ingreso fue de 35 horas y en un 8,85% de las ocasiones el paciente había recibido antibiótico de forma previa. Al ingreso, el 86,7% de los pacientes presentaban fiebre, acompañándose de cefalea en un 71%, vómitos 66,7%, síntomas respiratorios 17,7%, diarrea 28,9% y tan solo un 6,6% presentaron petequias y/o púrpura (Fig. 1). Los signos meníngeos y la rigidez nuchal se encontraban presentes en un 35,5% y un 64,4%, respectivamente.

En todos los casos se administró sedación previa a la realización de punción lumbar (analgesia cutánea con crema de lidocaína y prilocaína tópica acompañada, en más del 50% de los casos, de sedación con óxido nitroso inhalado).

En cuanto al diagnóstico (Fig. 2), el 80% fue de meningitis asépticas o víricas, en las que se realizó PCR positiva, que fue en líquido cefalorraquídeo en el 13,9% de los casos (4 casos de enterovirus y un caso de VEB). En un 15,5% el diagnóstico fue de meningitis bacteriana (4 casos por *N. meningitidis* serotipo B y 2 por *S. pneumoniae*). El 4,5%

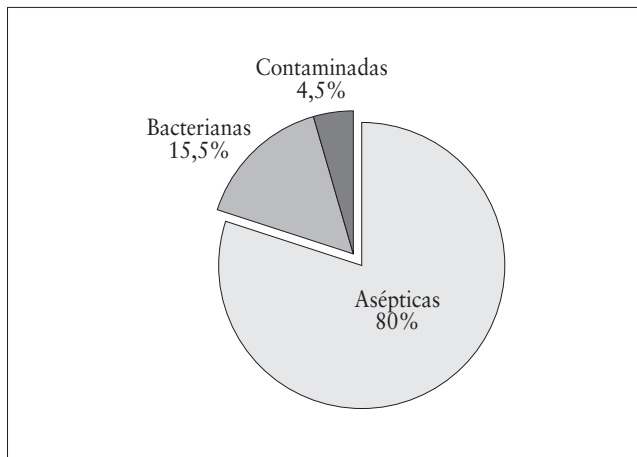


FIGURA 2.

restante lo constituyen dos casos en los que se aisló en el cultivo de LCR *S. viridans*, considerado contaminante. Se diagnosticó un caso de probable meningitis tuberculosa. Todas las meningitis bacterianas recibieron tratamiento antibiótico hospitalario, siendo los más frecuentes administrados la cefotaxima, vancomicina y ampicilina. Poco frecuentes fueron el meropenem y linezolid, en un caso de meningitis secundaria a traumatismo craneoencefálico y neurocirugía y el empleo de isoniazida, rifampicina, pirimetamina y etambutol en la meningitis tuberculosa. El 15,5% de las meningitis víricas con score de Boyer no concluyente también recibieron tratamiento antibiótico hasta que se confirmó cultivo negativo de líquido cefalorraquídeo. Se añadieron corticoides previamente a tratamiento antibiótico en un 6,6% de las ocasiones.

La evolución fue favorable en un 91% de los casos. Aparecieron secuelas en 3 casos: neurológicas en una meningitis aséptica y en meningitis meningocócica e hipoacusia en meningitis neumocócica.

DISCUSIÓN

En los niños con meningitis es fundamental poder distinguir de manera fiable aquellas de origen bacteriano de las virales⁽⁵⁾, ya que el diagnóstico y el tratamiento precoz aumentan la supervivencia y disminuyen las secuelas. Dicho diagnóstico diferencial no es sencillo de realizar antes de la obtención del resultado de cultivos, y es frecuente que en los momentos iniciales de la enfermedad los datos clínicos y de laboratorio sean comunes a ambos tipos de agentes causales, víricos y bacterianos. En ese sentido, el denominado *score de Boyer modificado*⁽⁶⁾, basado en hallazgos de la presentación clínica, además del análisis bioquímico y microbiológico del LCR, pueden facilitar la diferenciación precoz entre meningitis bacteriana y viral, causada esta última principalmente por los *Enterovirus* y *Herpesvirus*.

Sin embargo, dicha escala presenta limitaciones, ya que no es aplicable en menores de 3 meses ni en pacientes que han recibido tratamiento antibiótico de forma previa al diagnóstico de meningitis⁽⁷⁾. En nuestra muestra, por tanto, dicho *score* no se pudo aplicar en un 8,85%, compuesto por los menores de 3 meses y por aquellos niños que habían recibido previamente antibiótico.

En cuanto al tratamiento, todas las guías clínicas y los estudios realizados abogan por la recomendación de que éste debería ser precoz, con antibioterapia empírica⁽⁸⁾ tras la recogida de cultivos, dado el importante potencial de mortalidad y morbilidad neurológica que conllevan las meningitis bacterianas.

Es esencial administrar un tratamiento antibiótico que debe dirigirse a los posibles patógenos en función de la edad y el estado general del paciente⁽⁹⁾. En una revisión sistemática⁽¹⁰⁾ publicada en agosto del 2010, se comparan las pautas de tratamiento publicadas desde una perspectiva europea, observando grandes diferencias entre las directrices repercutiendo en la práctica diaria, requiriendo por ello más estudios y consenso de los expertos obligados a establecer una mejor gestión de la meningitis bacteriana en la Comunidad Europea basada en datos epidemiológicos más recientes sobre tasas de resistencia.

Respecto al tratamiento corticoideo, según las pautas publicadas en distintos protocolos de actuación⁽¹¹⁾, se recomienda tratamiento con dexametasona (DXM) en la meningitis por Hib y neumocócica, ya que disminuye significativamente la mortalidad y la incidencia de secuelas⁽¹²⁾, sobre todo la sordera grave en niños, aunque teniendo en cuenta que disminuye la penetración de vancomicina en LCR.

En nuestro estudio tan solo el 6,6% de nuestros pacientes recibieron corticoides, presentando una evolución adecuada en todos estos casos, sin complicaciones posteriores. En cambio, las ocasiones en las que existieron secuelas (dos casos con retraso psicomotor severo y un caso de hipoacusia neurosensorial) no se administraron corticoides.

Dadas las devastadoras secuelas de la meningitis bacteriana y la perspectiva de mortalidad, es intuitivamente evidente que todos los pacientes con meningitis bacteriana aguda deben recibir adyuvante temprano con corticosteroides con la primera dosis de antibióticos⁽¹³⁾. Sin embargo, sigue habiendo estudios⁽¹⁴⁾ que demuestran que el tratamiento con DXM no reduce la comorbilidad ni las secuelas, como ocurre en el metaanálisis publicado en marzo del 2010, que no aconseja su uso rutinario.

BIBLIOGRAFÍA

1. Baquero-Artigao F, Hernández-Sampelayo T, Navarro ML. Meningitis bacteriana. *An Pediatr Contin.* 2007; 5: 22-9.
2. Schultz BR, Paul SP, Davey E, et al. Meningococcal meningitis manifesting as hydrocephalus: a clinical dilemma. *Nurs Times.* 2010; 106: 16.

3. Casado J, Serrano A. Meningismo. Infección meningea. Urgencias y tratamiento del niño grave. Síntomas guía, técnicas y procedimientos. 1ª. ed. Madrid: Ergon; 2000. p. 351-9.
4. Duval X. Meningitis and meningoencephalitis in children. *Rev Prat.* 2010; 60: 839-48.
5. Dubos F, Korczowski B, Aygun DA, et al. Distinguishing between bacterial and aseptic meningitis in children: European comparison of two clinical decision rules. *Arch Dis Child.* 2010; 95: 963-7.
6. Perez Martinez A, Molina Cabañero JC, Quintero Calcano V, et al. Utility of Boyer's score modified for the differential diagnosis of bacterial and viral meningitis. *An Esp Pediatr.* 2001; 55: 15-9.
7. Thome J, Bovier-Lapierre M, Vercherat M, et al. ¿Bacterial or viral meningitis? Study of a numerical score permitting an early etiologic orientation in meningitis difficult to diagnose. *Pediatric.* 1980; 35: 225-36.
8. Arístegui J, Corretger J M, Fortuny, et al. Meningitis aguda. Guía de terapéutica antimicrobiana en pediatría. Antares. 2007; 1: 149-53.
9. Short WR, Tunkel AR. Timing of administration of antimicrobial therapy in bacterial meningitis. *Curr Infect Dis Rep.* 2001; 3: 360-4.
10. De Gaudio M, Chiappini E, Galli L et al. Therapeutic management of bacterial meningitis in children: a systematic review and comparison of published guidelines from a European perspective. *Pediatrics.* 2010; 22: 226-37.
11. Van de Beek D, de Gans J, McIntyre P, et al. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007(1): CD004405.
12. Sebire G, Cyr C, Echenne B. Benefit of glucocorticosteroid in the routine therapy of bacterial meningitis in children. *Eur J Paediatr Neurol.* 2006; 10: 163-6.
13. Schultz BR, Allen CH, Kaplan SL. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. *Ann Emerg Med.* 2008; 52: 291-3.
14. Van de Beek D, Farrar JJ, de Gans J et al. Adjunctive dexamethasone in bacterial meningitis: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Neurol.* 2010; 9: 254-63.

Miopatía de Bethlem e hiperqueratosis folicular: una clave importante para el diagnóstico

D. Martín Fernández-Mayoralas¹, A. Fernández-Jaén¹, N. Muñoz Jareño², B. Calleja Pérez³

¹Sección de Neuropediatría. Hospital Universitario Quirón. Madrid. ²Sección de Neuropediatría. Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid. ³Atención Primaria de Pediatría. Centro de Salud Cirajas. Madrid.

RESUMEN

La miopatía de Bethlem es una forma rara de miopatía autosómica dominante relativamente benigna. Se describe el caso de una paciente de 4 años que acude por debilidad muscular, síndrome artrogripótico y tortícolis congénita en la que llama la atención la presencia crónica, desde los primeros meses de vida, de numerosas pápulas de pequeño tamaño que afectan a los folículos cutáneos en la superficie extensora de brazos, nalgas y extensoras y flexoras de piernas compatibles con una hiperqueratosis folicular. Este caso es un ejemplo de la importancia de la exploración pediátrica completa, incluyendo la cutánea, de todo paciente con sospecha de enfermedad neuromuscular, pues el llamativo hallazgo dermatológico contribuyó de forma decisiva a un diagnóstico exacto, pudiendo ofrecer un pronóstico y tratamiento adecuados.

Palabras clave: Bethlem; Hiperqueratosis folicular; Miopatía.

ABSTRACT

Bethlem myopathy is a rare form of myopathy with autosomal dominant inheritance and relatively good prognosis. We describe a 4 year aged patient with muscle weakness, arthrogryposis and congenital torticollis; since the first months of life, she had numerous small-sized papules which affect skin follicles in extensor regions of buttocks and arms, as well as extensor and flexor areas of both legs; this condition is compatible with a follicular hyperkeratosis. This

case is a clear example that shows the importance of a pediatric complete physical examination, including skin, of all patients with suspicion of neuromuscular diseases; the striking dermatological finding in this patient decisively contributed to a final diagnosis, prognosis and therapeutic approaches.

Key words: Bethlem; Follicular hyperkeratosis; Myopathy.

INTRODUCCIÓN

La miopatía de Bethlem (*Online Mendelian Inheritance in Man* OMIM # 158810) es una forma rara de miopatía autosómica dominante, relativamente benigna⁽¹⁾, de progresión lenta^(1,2). Se describe un caso clínico donde los hallazgos cutáneos fueron clave para realizar un diagnóstico correcto.

CASO CLÍNICO

Niña de 4 años que acude por debilidad muscular desde el nacimiento. Su madre padece debilidad muscular en grado leve y está diagnosticada de una miopatía inespecífica. No hay otros antecedentes familiares de interés. La paciente nace con síndrome artrogripótico generalizado, tortícolis congénita, luxación de ambas caderas e hipotonía paralítica con análisis metabólico completo (incluyendo, entre muchos otros, hepático, renal y tiroideo), cariotipo, estudio del gen de la atrofia muscular espinal, examen electromiográfico y electroneurográfico normal. Ha padecido diversos procesos respiratorios tratados con broncodilatadores. En la actualidad el desarrollo intelectual es normal.

A la exploración se objetiva una marcha autónoma dificultosa por debilidad muscular generalizada. Atrofia muscular leve de los músculos del tronco y los miembros, de predominio proximal-extensor. Existen contracturas en flexión de las articulaciones de las muñecas, interfalángicas de

Correspondencia: Dr. Daniel Martín Fernández-Mayoralas. Servicio de Neurología (3ª planta). Sección de Neuropediatría. Hospital Universitario Quirón. C/ Diego de Velázquez, 1. 28223 Pozuelo de Alarcón (Madrid).
E-mail: dmfmayor@yahoo.es
Recibido: Febrero 2011



FIGURA 1. Pápulas de pequeño tamaño, queratósicas, con componente eritematoso, típicas de hiperqueratosis folicular (queratosis pilosa) en superficie cutánea de piernas y muslos. También puede apreciarse la contractura de los tobillos.

los últimos 4 dedos de las manos (con hiperlaxitud distal de los mismos) y contracturas de los tobillos. Hiporreflexia generalizada leve. Escoliosis. Movimientos extraoculares conservados y ausencia significativa de afectación facial.

Presenta igualmente, desde los primeros meses de vida, pápulas de pequeño tamaño, muy numerosas, que afectan a los folículos cutáneos en la superficie extensora de brazos, nalgas y extensoras y flexoras de muslos y piernas (Fig. 1).

Entre los estudios complementarios, se han objetivado leves y ocasionales elevaciones de la enzima creatina fosfocinasa en sangre (entre 122 y 450), como único dato bioquímico anormal. El estudio cardiológico y la resonancia magnética cerebral-espinal son normales. El electromiograma actual muestra un patrón miopático de baja amplitud y potenciales de acción de unidad motora de corta duración. La resonancia magnética de músculo revela signos de miopatía y reemplazamiento graso de vientres musculares de ambos muslos.

El fenómeno dermatológico contribuyó de forma impactante al diagnóstico de la enfermedad que sufre la paciente.

DISCUSIÓN

La queratosis pilosa es un tipo común de hiperqueratosis folicular que consiste en un trastorno cutáneo caracterizado por pápulas de pequeño tamaño, queratósicas y foliculo-céntricas que pueden presentar alrededor cierto grado de eritema⁽³⁾. Estas pequeñas pápulas confieren una apariencia cutánea puntiforme semejante a la “piel de gallina”⁽³⁾. El trastorno afecta comúnmente a la superficie extensora de brazos, nalgas y piernas. Suele cursar de forma asintomática aunque a veces puede producir prurito⁽³⁾.

La hiperqueratosis folicular se puede observar con frecuencia y es característica de las enfermedades musculares relacionadas con el colágeno VI^(1,2,4), cuyos loci están

ubicados en las regiones 21q22.3 (COL6A 1-2, separados por tan solo 150 kb de ADN) y 2q37 (COL6A 3) y producen básicamente la miopatía de Bethlem^(1,2) y la grave variante autosómica recesiva por afectación de idénticos genes denominada distrofia muscular de Ullrich, cuyos criterios diagnósticos son diferentes^(1,2). Raramente la miopatía de Bethlem puede ser autosómica recesiva^(4,5) y la distrofia muscular de Ullrich autosómica dominante^(4,5). La miopatía de Bethlem es un diagnóstico clínico^(1,5). Se caracteriza por debilidad muscular y múltiples contracturas en codos, tobillos y otras articulaciones⁽¹⁾. Los criterios diagnósticos de la miopatía de Bethlem fueron desarrollados por Pepe et al⁽¹⁾ basados en buena parte en las minuciosas observaciones de Jobsis et al⁽⁶⁾ y consisten, fundamentalmente, en la presencia de una historia familiar autosómica dominante de miopatía, comienzo precoz, debilidad muscular de predominio proximal (y mayor de musculatura extensora)⁽²⁾ y artrogriposis con luxación de caderas y/o tortícolis, atrofia muscular, contracturas múltiples, siendo muy sugestivas del diagnóstico un aumento de la amplitud del movimiento de las articulaciones falángicas distales junto a la presencia de contracturas en flexión de las articulaciones interfalángicas de los últimos cuatro dedos⁽²⁾; los niveles de creatina fosfocinasa pueden ser normales o levemente elevados^(1,2), no hay afectación cardíaca⁽¹⁾ y las pruebas histológicas no son concluyentes⁽¹⁾. La paciente comentada presentaba todos los criterios diagnósticos comentados⁽¹⁾. No existe tratamiento específico para el trastorno⁽²⁾.

La miopatía asociada a hiperqueratosis también está presente en el síndrome de Costello; este último trastorno dismorfológico se puede descartar con facilidad en este caso, debido entre otros motivos, a la ausencia de una facies peculiar y/o de afectación cognitiva de ningún tipo⁽⁷⁾.

Las mutaciones en una de las tres subunidades del colágeno VI son las responsables de la enfermedad^(1,2). Aunque es posible el diagnóstico molecular de un porcentaje de enfermedades musculares relacionadas con el colágeno VI (60-65% en el caso de la miopatía de Bethlem)^(5,8), no existe una clara correlación genotipo-fenotipo en muchas ocasiones⁽⁴⁾ y los estudios moleculares están obstaculizados por el tamaño, el patrón de expresión y la enorme cantidad de mutaciones diferentes (más de 100) de los genes^(2,5). Es posible que las nuevas técnicas de reacción en cadena de polimerasa (qRT-PCR)⁽⁹⁾, la identificación de mutaciones por secuenciación de ADN complementario⁽⁹⁾ y las técnicas de hibridación genómica comparada⁽⁵⁾ permitan una mejor correlación genotipo-fenotipo con mayor valor pronóstico en el futuro^(5,9).

Desde nuestro punto de vista, este caso es un ejemplo de la importancia de la exploración pediátrica completa, incluyendo la cutánea, de todo paciente con sospecha de enfermedad neurológica y, más concretamente, neuromuscular, pues el llamativo hallazgo de la hiperqueratosis folicular de la paciente contribuyó de forma decisiva al diagnóstico clínico de una rara miopatía (donde los datos electromiográficos y de biopsia muscular son inespecíficos)^(1,2), pudiendo ofrecer un pronóstico adecuado relativamente benigno⁽²⁾, lo que ha sido decisivo de cara al manejo ortopédico de la niña, puesto que la esperanza de vida suele ser normal⁽¹⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pepe G, Bertini E, Bonaldo P, et al. Bethlem myopathy (BETHLEM) and Ullrich scleroatonic muscular dystrophy: 100th ENMC international workshop, 23-24 November 2001, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord.* 2002; 12: 984-93.
2. Lampe AK, Bushby KM. Collagen VI related muscle disorders. *J Med Genet.* 2005; 42: 673-85.
3. Hwang S, Schwartz RA. Keratosis pilaris: a common follicular hyperkeratosis. *Cutis.* 2008; 82 :177-80.
4. Foley AR, Hu Y, Zou Y, et al. Autosomal recessive inheritance of classic Bethlem myopathy. *Neuromuscul Disord.* 2009; 19: 813-7.
5. Bovolenta M, Neri M, Martoni E, et al. Identification of a deep intronic mutation in the COL6A2 gene by a novel custom oligonucleotide CGH array designed to explore allelic and genetic heterogeneity in collagen VI-related myopathies. *BMC Med Genet.* 2010; 11: 44.
6. Jobsis GJ, Boers JM, Barth PG, et al. Bethlem myopathy: a slowly progressive congenital muscular dystrophy with contractures. *Brain.* 1999; 122 (Pt 4): 649-55.
7. Axelrad ME, Schwartz DD, Fehlis JE, et al. Longitudinal course of cognitive, adaptive, and behavioral characteristics in Costello syndrome. *Am J Med Genet A.* 2009; 149A: 2666-72.
8. Lampe AK, Dunn DM, von Niederhausern AC, et al. Automated genomic sequence analysis of the three collagen VI genes: applications to Ullrich congenital muscular dystrophy and Bethlem myopathy. *J Med Genet.* 2005; 42: 108-20.
9. Brinas L, Richard P, Quijano-Roy S, et al. Early onset collagen VI myopathies: Genetic and clinical correlations. *Ann Neurol.* 2010; 68: 511-20.

Hallazgos en la resonancia magnética potenciada en difusión en un niño con cerebelitis aguda

D. Martín Fernández-Mayoralas¹, A. Fernández-Jaén¹, N. Muñoz Jareño², B. Calleja Pérez³, M. Recio Rodríguez⁴, M. Jiménez De La Peña⁴

¹Sección de Neuropediatría. Hospital Universitario Quirón. Madrid. ²Sección de Neuropediatría. Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid. ³Atención Primaria de Pediatría. Centro de Salud Cirajas. Madrid. ⁴Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital Universitario Quirón. Madrid.

RESUMEN

La cerebelitis aguda consiste en una enfermedad de comienzo súbito, habitualmente de curso limitado y benigno. Nuestro propósito es describir un caso clínico con hallazgos reversibles en la resonancia magnética (RM) potenciada en difusión en un niño con una cerebelitis aguda post-varicelosa.

Varón de 5 años, que presentó varicela 15 días antes de ser ingresado, que acude por fiebre, rigidez cervical y disartria. En el examen neurológico destacaban signos de afectación cerebelosa. Se realiza RM potenciada en difusión, apareciendo alteraciones en dicha secuencia, pero no en aquellas potenciadas en T1, T2 o FLAIR. El enfermo mejoró rápidamente y la RM era normal al mes del alta.

La cerebelitis aguda puede, ocasionalmente, ser diagnosticada únicamente mediante la RM potenciada en difusión, por lo que esta técnica debe ser añadida a las secuencias convencionales en aquellos casos en los que se sospeche dicho trastorno.

Palabras clave: Ataxia cerebelosa aguda; Cerebelitis aguda; Difusión; Encefalitis; Resonancia magnética cerebral.

ABSTRACT

Acute cerebellitis consists of a sudden onset illness, which normally follows a limited course and is of a benign nature. Our purpose is to describe a clinical case with reversible lesions in MR diffusion-weighted imaging (DWI) findings in a child that has post-varicella acute cerebellitis.

Correspondencia: Dr. Daniel Martín Fernández-Mayoralas. Servicio de Neurología (3ª planta). Sección de Neuropediatría. Hospital Universitario Quirón. C/ Diego de Velázquez, 1. 28223 Pozuelo de Alarcón (Madrid).
E-mail: dmfmayor@yahoo.es
Recibido: Febrero 2011

REV ESP PEDIATR 2012; 68(1): 46-49

Five year old male that developed chickenpox 15 days before being admitted with fever, cervical rigidity and dysarthria. During the neurological examination cerebellar affection signs were found. When DWI was performed, hyperintensity of cerebellar hemispheres appeared, but not in T1, T2 and FLAIR sequences. The patient showed rapid improvement and the MR was normal a month after discharge.

Acute cerebellitis may sometimes be diagnosed only on DWI, hence this technique should be added to conventional MR in suspected cases.

Key words: Acute cerebellar ataxia; Acute cerebellitis; Diffusion-weighted imaging; Encephalitis; Magnetic resonance imaging.

INTRODUCCIÓN

La ataxia cerebelosa aguda consiste en una enfermedad de comienzo súbito, habitualmente de curso limitado y benigno, caracterizada por signos cerebelosos (ataxia, dismetría, o temblor, entre otros) asociados o no a cefalea, náuseas y/o vómitos, que puede desarrollarse en niños (más raramente en adultos) tras ciertas infecciones virales o vacunaciones^(1,2).

El diagnóstico de la ataxia cerebelosa aguda es clínico y la presencia de alteraciones en la resonancia magnética (RM) cerebral o en el líquido cefalorraquídeo (LCR) no es un requisito para el mismo^(1,3). La mayoría de los autores denominan como cerebelitis aguda aquellos casos que cursan con alteraciones en la RM^(1,3).

Nuestro propósito es describir un caso clínico con hallazgos reversibles en la RM potenciada en difusión en un niño de 5 años con una cerebelitis post-varicelosa.

CASO CLÍNICO

Varón de 5 años, que ingresa por cuadro de fiebre, dolor en región cervical posterior y pérdida clara del equili-

brio que dificulta la sustentación sin apoyos de dos días de evolución. Entre sus antecedentes cercanos destaca la presencia de varicela dos semanas antes del ingreso. La exploración física general revela la presencia de lesiones residuales de varicela y fiebre de 39,4°C. En el examen neurológico destaca: disartria, rigidez de nuca, ataxia, dismetría de las cuatro extremidades y cierta tendencia a la somnolencia. El resto del examen es normal. Se realiza analítica sistemática de sangre (hemograma, bioquímica, coagulación, gasometría) que no desvela datos significativos salvo moderada leucocitosis -16.850 leucocitos/mm³ (75% segmentados)-. El análisis del LCR muestra 230 leucocitos/mm³ (46% segmentados), glucosa 50 mg/dl y proteínas 75 mg/dl. El resto de pruebas complementarias realizadas (orina -incluida detección de tóxicos-, radiografía de tórax, tomografía computarizada craneal, electroencefalograma) son normales.

En el diagnóstico diferencial con meningoencefalitis, se complementa el estudio con RM cerebral al segundo día de ingreso, que muestra hiperintensidad difusa generalizada del cerebelo en imagen de difusión (Fig. 1) con valores bajos del coeficiente de difusión aparente, contrastando claramente con la hiposeñal del parénquima cerebral supratentorial y del mesencéfalo. No se detectaron alteraciones en el cerebelo con secuencias T1, T2 o FLAIR.

A los 15 días de ingreso el LCR se normaliza. Las determinaciones microbiológicas realizadas en la sangre y en el LCR son negativas salvo un título en suero positivo a 1/512 de IgM contra el virus varicela zóster. La fiebre desaparece a las 72 horas del ingreso. El enfermo mejora rápidamente y tras dos semanas se muestra asintomático salvo por la presencia de dismetría leve de ambos miembros superiores, la cual tarda en normalizarse casi 4 meses tras el alta (la marcha se recupera por completo entre la segunda y tercera semana tras el ingreso).

La RM (que incluye imagen de difusión) es normal al mes del alta y no existe ningún grado de atrofia cerebelosa.

DISCUSIÓN

La cerebelitis aguda suele resolverse espontáneamente con nulas o mínimas secuelas, aunque ocasionalmente estas pueden ser permanentes o puede acaecer la muerte del sujeto durante la fase aguda si el episodio es grave y de instauración y curso rápido^(4,5). La etiología puede consistir en una causa infecciosa directa (cambios inflamatorios inducidos directamente por un virus)⁽⁶⁾ o en una reacción autoinmune (reacción a una infección o vacunación precedente de una a tres semanas previas)^(4,7). Las fronteras entre ambas posibles etiologías son imprecisas⁽⁶⁾. Hasta la fecha se han reportado varios casos de cerebelitis aguda asociados con diversos anticuerpos, tales como el anticuerpo anti-centrosoma tras varicela, el anticuerpo anti-triosefosfato isomerasa tras infección por el virus de Epstein-Barr (VEB) y el

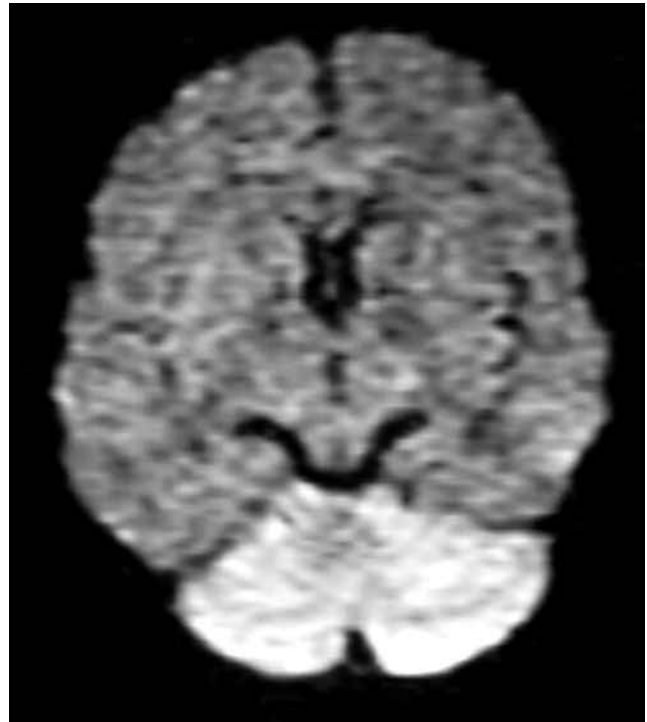


FIGURA 1. RM cerebral, en proyección axial, que muestra hiperintensidad difusa del cerebelo en imagen de difusión.

anticuerpo GluRδ2 como resultado de un posible mimetismo molecular tras una infección vírica (parotiditis y/o varicela)⁽⁶⁻¹⁰⁾.

Aunque en bastantes casos no se llega a un diagnóstico etiológico concreto^(11,12), la infección por el virus de la varicela es el antecedente más frecuente de la cerebelitis aguda⁽¹³⁾. Esta última afecta preferentemente a preescolares que consultan por ataxia de la marcha sin signos de encefalitis. Suele tener un curso benigno y autolimitado sin tratamiento alguno con RM habitualmente normal^(1,14). Sin embargo, tal y como sucede en el caso presentado, en ocasiones puede establecerse el diagnóstico diferencial entre cerebelitis aguda y encefalitis o meningoencefalitis aguda, sobre todo cuando existe fiebre y/o descenso del nivel de conciencia. Se han descrito muchos otros patógenos, especialmente del grupo herpes, entre los que cabe destacar, por su frecuencia, el VEB^(12,13), enterovirus, virus de la parotiditis⁽¹⁵⁾, rotavirus⁽⁶⁾, influenza, bacterias (*M. pneumoniae*, *Borrelia burgdorferi* o *Coxiella burnetii*) y otros agentes⁽¹²⁻¹⁵⁾.

Además, tal y como sucedía en nuestro caso, con cierta frecuencia los pacientes con cerebelitis aguda muestran pleocitosis en el LCR (>5 células por mm³), pudiendo llegar hasta casi 2.000 células, con predominio de linfomonocitos (a veces inicialmente de segmentados), y niveles normales o levemente elevados de proteínas^(4-7,15). Asimismo, la analítica sanguínea suele ser normal o mostrar elevaciones ligeras de parámetros inflamatorios inespecíficos⁽¹⁵⁾. El caso que

nos ocupa mostró todas estas alteraciones, por lo que se decidió realizar un electroencefalograma y una RM cerebral que apoyara o rechazara el diagnóstico de cerebelitis aguda y para comprobar el estado del cerebelo en el caso de que este apareciera afectado.

Aunque la tomografía computarizada puede detectar, tan solo en casos graves y muy raramente, cambios en el volumen cerebeloso o signos indirectos de compresión de estructuras vecinas (herniación transtentorial o transforaminal e hidrocefalia), la técnica diagnóstica de elección en el paciente con sospecha de cerebelitis aguda es la RM, por su mejor definición de las estructuras anatómicas que conforman la fosa posterior⁽¹⁻⁴⁾. Aunque lo más frecuente es que la neuroimagen sea normal⁽²⁾, la RM potenciada en FLAIR o T2 puede mostrar hiperintensidades bilaterales simétricas o asimétricas que afectan con más frecuencia a la corteza cerebelosa con engrosamiento de las folias o puede extenderse a la sustancia blanca de forma parcheada o difusa⁽¹¹⁾. En secuencias potenciadas en T1 con contraste intravenoso puede identificarse realce de contraste en las folias cerebelosas de predominio pial^(5,7,12). El aumento de señal en la sustancia gris cerebelosa en las secuencias potenciadas en T2 se considera un indicador casi infalible del diagnóstico de cerebelitis aguda⁽⁷⁾. La resolución de la sintomatología se asocia con la desaparición de las lesiones, aunque puede aparecer una atrofia cerebelosa leve o moderada como secuela^(4,5,7,13-18).

Existen muy pocos casos publicados donde la RM con difusión puede demostrar alteraciones cerebelosas en pacientes con estudios, incluso con contraste, normales en el resto de secuencias^(2,15). Ninguno de ellos se refiere a la cerebelitis más frecuente, que es la post-varicelosa⁽¹⁾. La restricción de la difusión en este caso se debe a edema citotóxico generalizado, que puede ser reversible, como ocurre en el estado epiléptico, donde el foco epileptógeno aparece únicamente en la secuencia de difusión⁽²⁾. La curación del paciente en estos casos y en nuestro paciente, con idénticas alteraciones, es frecuente, pero en algunos pueden quedar secuelas clínicas y/o de RM^(4,5,7,15). Hoy en día se desconoce el valor pronóstico que pudieran o no tener estos hallazgos precoces en la RM^(11,17).

Aún no está claro cuándo es el momento ideal para detectar las afectaciones en las imágenes por difusión, pero sí que parecen ser, cuando aparecen, las más precoces, visualizándose en RM realizadas tempranamente (como en el caso presentado, al 4º día del inicio de la sintomatología cerebelosa) y de forma idéntica en otros^(2,15). Lo mismo podemos decir de su desaparición, que se han observado en RM de control al mes del alta en nuestro caso y en el de Donmez et al⁽²⁾, pero habiéndose observado normalizaciones tan rápidas como a los 10 días⁽¹⁵⁾. A este respecto, los estudios más completos se han desarrollado con la cerebelitis por rotavirus^(16,17), en la que se ha podido apreciar afectación en

la difusión en el cerebelo habitualmente entre los 3 y los 7 días de la presentación de los síntomas y signos cerebelosos^(16,17). Habitualmente en estos casos la afectación suele iniciarse en los núcleos dentados, posteriormente vermis y por último hemisferios. Con frecuencia afecta a otras zonas del cerebro, no siendo cerebelitis “puras”, y es probable que la cerebelitis por dicho virus sea más propicia a dejar secuelas (posteriormente visibles en el resto de secuencias de RM, dejando de ser observables en difusión entre los 10 y 15 días)^(16,17). No obstante, queda mucho por investigar en este terreno, en especial en la cerebelitis infantil más frecuente, que es la post-varicelosa⁽³⁾.

Como conclusión, la cerebelitis aguda puede, en algunos casos, ser diagnosticada únicamente mediante la RM potenciada en difusión^(2,18), por lo que esta técnica debe ser añadida a la RM convencional precozmente en aquellos casos en los que se sospeche cerebelitis aguda, especialmente en aquellos de curso atípico y que precisen un diagnóstico diferencial con otros diagnósticos, como la encefalitis o la meningoencefalitis⁽¹⁵⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. Connolly AM, Dodson WE, Prensky AL, et al. Course and outcome of acute cerebellar ataxia. *Ann Neurol*. 1994; 35: 673-9.
2. Donmez FY, Agildere AM, Tore HG, et al. Abnormal diffusion-weighted imaging findings in an adult patient with acute cerebellitis presenting with a normal magnetic resonance imaging. *J Comput Assist Tomogr*. 2008; 32: 156-8.
3. Nussinovitch M, Prais D, Volovitz B, et al. Postinfectious acute cerebellar ataxia in children. *Clin Pediatr*. 2003; 42: 581-4.
4. Melaiki BT, Thabet F, Anjum SB, et al. Acute cerebellitis with hydrocephalus and brainstem compression. *Arch Dis Child*. 2007; 92: 38.
5. Hamada H, Kurimoto M, Masuoka T, et al. A case of surgically treated acute cerebellitis with hydrocephalus. *Childs Nerv Syst*. 2001; 17: 500-2.
6. Shihara T, Kato M, Konno A, et al. Acute cerebellar ataxia and consecutive cerebellitis produced by glutamate receptor delta2 autoantibody. *Brain Dev*. 2007; 29: 254-6.
7. Dogulu F, Onk A, Kaymaz M, et al. Acute cerebellitis with hydrocephalus. *Neurology* 2003; 60: 1717.
8. Fritzlner MJ, Zhang M, Stinton LM, et al. Spectrum of centrosome autoantibodies in childhood varicella and postvaricella acute cerebellar ataxia. *BMC Pediatr*. 2003; 3: 11.
9. Uchibori A, Sakuta M, Kusunoki S, et al. Autoantibodies in postinfectious acute cerebellar ataxia. *Neurology*. 2005; 65: 1114-6.
10. Jiménez-Caballero PE, Velázquez-Pérez JM. Ataxia cerebelosa aguda en la varicela. Descripción de un caso con revisión de los mecanismos fisiopatológicos. *Rev Neurol*. 2005; 40: 639-40.
11. De Bruecker Y, Claus F, Demaerel P, et al. MRI findings in acute cerebellitis. *Eur Radiol*. 2004; 14: 1478-83.

12. de Ribaupierre S, Meagher-Villemure K, Villemure JG, et al. The role of posterior fossa decompression in acute cerebellitis. *Childs Nerv Syst.* 2005; 21: 970-4.
13. Aylett SE, O'Neill KS, De Sousa C, et al. Cerebellitis presenting as acute hydrocephalus. *Childs Nerv Syst.* 1998; 14: 139-41.
14. Campistol J, Cambra FJ, Guitet-Juliá M. Encefalitis aguda diseminada en la infancia. Presentación de 10 casos. *Rev Neurol.* 2001; 32: 409-13.
15. Matsukuma E, Kato Z, Orii K, et al. Acute mumps cerebellitis with abnormal findings in MRI diffusion-weighted images. *Eur J Pediatr.* 2008; 167: 829-30.
16. Takanashi J, Miyamoto T, Ando N, et al. Clinical and radiological features of rotavirus cerebellitis. *Am J Neuroradiol.* 2010; 31: 1591-5.
17. Kubota T, Suzuki T, Kitase Y, et al. Chronological diffusion-weighted imaging changes and mutism in the course of rotavirus-associated acute cerebellitis/cerebellopathy concurrent with encephalitis/encephalopathy. *Brain Dev.* 2011; 33: 21-7.
18. Martín Fernández-Mayoralas D, Fernández-Jaén A, Muñoz Jareño N, et al. Cerebelitis aguda con hidrocefalia y comprensión aguda del tronco encefálico. *Acta Pediatr Esp.* 2010; 68: 314-318.

Anomalía congénita portal como causa de hemorragia digestiva alta

G. Galicia Poblet, E. Cid París, A. Olloqui Escalona, P. Urruzuno Tellería*, E. Medina Benítez*, M. Rasero Ponferrada**, J.M. Jiménez Bustos

*Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Guadalajara. Universidad de Alcalá.
*Servicio de Digestivo Infantil, **Servicio de Radiología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.*

RESUMEN

La hemorragia digestiva alta (HDA), es aquella cuyo origen se encuentra en segmentos del tracto digestivo situados por encima del ángulo de Treitz. Entre sus posibles causas, destaca por su importancia la hipertensión portal. Presentamos el caso de un paciente de 4 años que debutó con hemorragia digestiva alta, como consecuencia de hipertensión portal prehepática secundaria a anomalía congénita de ramas portales.

Palabras clave: Hemorragia digestiva alta; Hipertensión portal; Varices esofágicas..

ABSTRACT

Upper gastrointestinal bleeding is the one whose origin is in the digestive tract segments located above the Treitz angle. Among the possible causes, noted for its importance portal hypertension. We report the case of a male 4-year-old with upper gastrointestinal bleeding because of prehepatic portal hypertension secondary to congenital anomaly portal branches.

Key words: Upper gastrointestinal bleeding; Portal hypertension; Esophageal varices.

INTRODUCCIÓN

La hemorragia digestiva, constituye una entidad poco frecuente en la infancia. A pesar de ser un síntoma muy alarmante para el paciente, los familiares e incluso para el perso-

nal sanitario que atiende al niño, en la mayoría de los casos, no suele presentar consecuencias graves^(1,2). La expresión clínica dependerá de la cuantía del sangrado, lugar de origen y tiempo que permanece en el tracto gastrointestinal antes de su expulsión. La forma de presentación más habitual de la HDA es la hematemesis (sangre expulsada por la boca, generalmente en forma de vómito). La sangre expulsada varía desde un color rojo rutilante a un color oscuro (a veces en “posos de café”) en función de que el tiempo de exposición de la hemoglobina al jugo gástrico sea menos o más prolongado respectivamente, permitiendo reducción de hemoglobina a hematina en menor o mayor grado. Cuando el sangrado es abundante, la forma de presentación puede suceder en forma de melena (sangre expulsada por el recto, de color negro, aspecto alquitranado y muy maloliente). Otras formas clínicas de presentación son poco habituales⁽¹⁻³⁾. La frecuencia cardíaca y la calidad del pulso, representan un buen indicador de la importancia del sangrado, mientras que la hipotensión en el niño pequeño es de aparición tardía y suele indicar pérdida importante de volumen y mal pronóstico.

Entre las causas principales de HDA, se encuentra el sangrado secundario a varices gastroesofágicas, siendo más probable su presencia como causa etiológica cuando el sangrado es masivo. La hemorragia por varices gastroesofágicas es potencialmente muy peligrosa y puede comprometer seriamente la vida del niño. Su formación se debe a la presencia de hipertensión portal (definida por un gradiente de presión portal > 10 mmHg) constituyendo un canal colateral portosistémico que permite derivar parte del flujo portal a la circulación sistémica. La obstrucción venosa portal, es la causa de hipertensión portal en un tercio de los niños, presentando el 65% de ellos HDA en forma de hematemesis o melena como manifestación inicial. El 80% de los niños sangra antes de los 8 años de edad y de ellos, la mitad volverá a sangrar en los 2 años siguientes. El 90% de estos pacientes presenta esplenomegalia, siendo el segundo motivo de consulta tras la hemorragia digestiva^(4,5).

Correspondencia: Dr. Gonzalo García Poblet. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Guadalajara. C/ Donantes de Sangre s/n. 19002 Guadalajara.
E-mail: gonzalogp78@gmail.com
Recibido: Abril 2011

La prueba diagnóstica más importante en el momento del sangrado es la endoscopia digestiva alta que, además de localizar el origen del mismo, permite en muchas ocasiones realizar tratamiento urgente de la hemorragia activa y establecer un pronóstico de recidiva⁽¹⁻⁹⁾. Posteriormente, una vez superado el momento agudo, es importante establecer el diagnóstico etiológico que permita un adecuado manejo del paciente, minimizando la posibilidad de un nuevo episodio de sangrado.

CASO CLÍNICO

Paciente de 4 años y 6 meses, remitido desde Atención Primaria al Servicio de Urgencias por presentar, en las 24 horas previas, dos episodios de vómito de color negro y emisión de una deposición melénica, junto con febrícula e intensa palidez cutaneomucosa. En la anamnesis, los padres refieren emisión de otra deposición melénica 20 días antes, coincidiendo con un proceso faringoamigdalario tratado con amoxicilina, además de sensación de astenia en los 2 meses previos, más acentuada al finalizar la jornada escolar.

No presenta antecedentes personales de interés. El embarazo discurrió con normalidad, realizándose cesárea programada a las 42 semanas de edad gestacional. PRN: 3.380 g. TRN: 51 cm. No precisó ingreso en la Unidad Neonatal ni tiene otros antecedentes de ingresos que hayan precisado canalización vascular. No hay antecedentes familiares de patología digestiva, salvo úlcus gástrico en la abuela por rama materna.

A su llegada al Servicio de Urgencias, se constata intensa palidez, con discreta afectación del estado general, esplenomegalia de 1 cm bajo reborde costal, soplo sistólico panfocal 2/6 y taquicardia de 125 lpm. El resto de la exploración física es normal, con T^a 36,8°C y tensión arterial 90/60 mmHg. En el estudio analítico, presenta: Hb 4,8 g/dl, Hcto 15%, hematíes 2.190.000, VCM 69,2 fl, HCM 22,1 pg, RDW 18%, reticulocitos 4,3%, plaquetas 165.000. Estudio de coagulación, normal.

Se inicia tratamiento con ranitidina i.v y se trasfunde concentrado de hematíes (15 ml/kg), con ascenso de cifra de Hb a 7,3 g/dl. Posteriormente, se realiza estudio panendoscópico, con hallazgo de varices esofágicas grado IIa de la clasificación de Forrest y gastropatía hipertensiva.

El paciente es trasladado a un hospital de tercer nivel para completar el estudio diagnóstico e instauración de tratamiento, precisando segunda transfusión de concentrado de hematíes a su llegada (Hb 6,6 g/dl). En el estudio ecográfico, se aprecia ausencia de rama portal derecha con presencia de cavernoma en rama portal izquierda, presentando signos sugestivos de hipertensión portal, esplenomegalia de 12 cm y varices portosistémicas. Se inicia tratamiento con propranolol, manteniéndose estable, sin nuevos episodios de sangrado durante el ingreso. A los 7 días del traslado, es da-

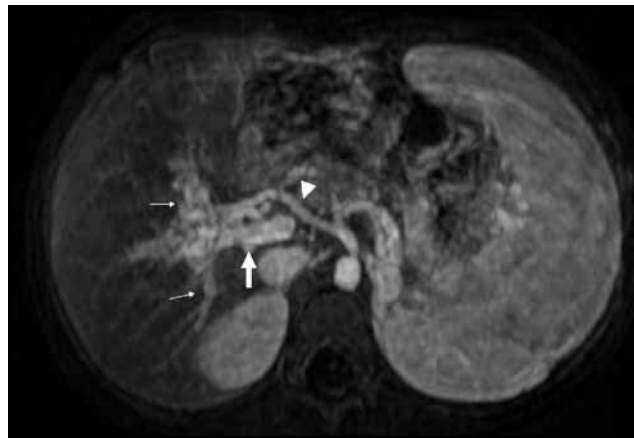


FIGURA 1. AngioRM. Reconstrucción axial. Arteria hepática hipertrófica (punta de flecha). Porta extrahepática (flecha gruesa). Ramas intrahepáticas tortuosas (flechas finas). Esplenomegalia.

do de alta, manteniendo tratamiento con propranolol e inhibidores de bomba de protones.

En el estudio de imagen realizado mediante angio-resonancia magnética, se confirma anomalía congénita de ramas portales como origen de la hipertensión portal prehepática. De manera programada, se procede a la realización de ligadura de varices mediante técnica de Stiegman-Goff al mes del episodio, habiendo precisado hasta la fecha actual nueva ligadura en otras 3 ocasiones, con una periodicidad de 6 semanas entre las mismas. Presenta nuevo episodio de sangrado autolimitado, coincidiendo con el tercer procedimiento, sin repercusión hemodinámica ni anemización. En el momento actual permanece estable sin haber presentado hemorragia en nuevas ocasiones y con esplenomegalia de aumento progresivo.

COMENTARIOS

Las hemorragias por varices esofágicas son poco frecuentes en la edad pediátrica aunque, dado el alto riesgo que suponen para la vida del niño, se debe mantener siempre un alto índice de sospecha. El sangrado, en la mayoría de los casos, suele ser muy abundante y difícil de controlar, por lo que la estabilización hemodinámica del paciente constituye un aspecto clave para el éxito del tratamiento^(1,2). El desarrollo de la endoscopia como técnica de uso habitual entre los especialistas en Pediatría ha supuesto un gran avance en el diagnóstico y tratamiento precoces de esta complicación, permitiendo un mejor manejo y, consecuentemente, una menor morbi-mortalidad entre los pacientes que la presentan⁽⁶⁻⁸⁾. Cabe resaltar que las anomalías congénitas de la porta, como la que presenta este paciente, son situaciones excepcionales (menos del 25% del total de casos de hipertensión portal prehepática) y suponen una complicación añadida para poder aportar una solución definitiva como la colocación de TIPS (derivación

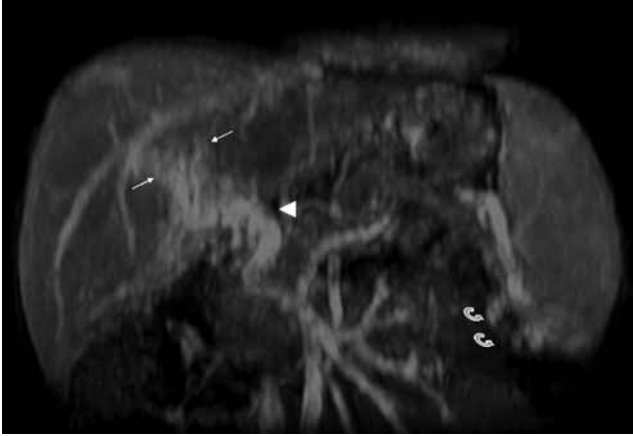


FIGURA 2. AngioRM. Reconstrucción coronal. Porta extrahepática (punta de flecha). Ramas intrahepáticas tortuosas (flechas finas). Varices esplenorrenales (flechas curvas). Esplenomegalia.

portosistémica percutánea intrahepática) o cirugía derivativa (*shunt* quirúrgico). Los cavernomas son conjuntos de vasos neoformados con el objeto de intentar suplir el flujo portal hacia el hígado. Hasta el 30% de los pacientes con hipertensión portal prehepática desarrollan de manera espontánea *shunts* esplenorrenales que evitan un resangrado posterior por lo que se reserva la opción quirúrgica a aquellos casos con sangrado repetido y se opta como primera línea de abordaje por un manejo conservador farmacológico junto con la ligadura de varices en sesiones cada 4-6 semanas hasta su erradicación, con posterior seguimiento^(4,5,10). El fármaco de elección es el propranolol, que permite disminuir el gradiente venoso transhepático, si bien su empleo puede dificultar el manejo del paciente con recidiva hemorrágica^(4-6,8,10).

BIBLIOGRAFÍA

1. Calabuig Sánchez M, Polo Martín P, Ramírez Gurruchaga F. Hemorragia digestiva alta en el niño. En: SEGHNPAEP. Protocolos diagnóstico-terapéuticos de gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica. 1ª ed. Madrid: Ergon; 2010. p. 99-110.
2. Ramos Espada JM, Calabuig Sánchez M, García Burriel JI et al. Hemorragia Digestiva. En: Argüelles Martín F, García Novo MD, Pavón Belinchón P et al (eds). Tratado de gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica aplicada de la SEGHNPA. 1ª ed. Madrid: Ergon; 2011. p. 123-36.
3. Faubion WA, Perrault J. Gastrointestinal bleeding. En: Walker, Durie, Hamilton, et al (eds). Pediatric Gastrointestinal disease. 3rd ed. Ontario: Mosby; 2000. p. 164-78.
4. Camarena Grande C. Hipertensión portal. En: SEGHNPAEP. Protocolos diagnóstico-terapéuticos de gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica. 1ª ed. Madrid: Ergon; 2010. p. 221-6.
5. Shneider B. Portal hypertension. En: Suchy FJ, Sokol RJ, Ballistreri WF (eds). Liver disease in children. 2nd edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 129-51.
6. Abd ElHamid N, Taylor RM, Marinello D, et al. Aetiology and management of extrahepatic portal vein obstruction in children: King's College Hospital Experience. J Pediatric Gastroenterol Nutr. 2008; 47: 630-4.
7. Chak AG, Cooper GS, Lloyd LE, et al. Effectiveness of endoscopy in patients admitted to the intensive care unit with upper GI haemorrhage. Gastrointest Endosc 2000; 53: 6-13.
8. Schneider B, Emre S, Groszmann R, et al. Expert pediatric opinion on the report of the Baveno IV consensus workshop on methodology of diagnosis and the therapy in portal hypertension. Pediatr Transplantation. 2006; 10: 893-907.
9. Peters JM. Management of gastrointestinal bleeding in children. Gastroenterol. 2002; 5: 339-413.
10. Mitsunaga T, Yoshida H, Kouchi K, et al. Pediatric gastroesophageal varices: treatment strategy and longterm results. J Pediatr Surg. 2006; 41: 1980-3.

Hiperinsulinismo neonatal por nueva mutación del gen ABCC8 con evolución hacia diabetes hipoinsulínica

V. Rebage Moisés¹, G.M. Lou Francés¹, J.P. García Íñiguez¹, M.M. Gil Marín¹, Y. Armendáriz Cuevas¹, G. Pérez de Nanclares Leal², J.I. Labarta Aipuz³, M. Rodríguez Rigual³, I. García Jiménez⁴, A. Baldellou Vázquez⁴

¹Unidad Neonatal. Hospital Infantil Universitario Miguel Servet de Zaragoza. ²Laboratorio de Investigación. Hospital de Cruces. Baracaldo (Vizcaya). ³Unidad de Endocrinología. Hospital Infantil Universitario Miguel Servet de Zaragoza. ⁴Unidad de Metabolismo. Hospital Infantil Universitario Miguel Servet de Zaragoza.

RESUMEN

Recientemente se han descrito mutaciones activadoras de los genes ABCC8 y KCNJ11 causantes de hiperinsulinismo hipoglucémico seguido del desarrollo de una diabetes hipoinsulínica posterior. Se presenta un caso de hiperinsulinismo congénito neonatal por nueva mutación del gen ABCC8 con evolución hacia una diabetes hipoinsulínica al cabo de cuatro años de evolución. Se trata de una recién nacida macrosómica afecta de hiperinsulinismo con una expresión clínica importante ya que inicialmente presentaba hipoglucemias e hiperinsulinemias severas con buena respuesta al diazóxido. Posteriormente fue estabilizándose la situación metabólica, llegando a retirarse la medicación sin apenas recaídas importantes. A continuación y coincidiendo con procesos infecciosos intercurrentes, se apreciaba tendencia a descender las glucemias sin llegar a presentar hipoglucemias e hiperinsulinemias francas y sin cetosis, que no respondieron a la medicación. Finalmente, a los cinco años de edad aparece una intolerancia a la glucosa con hiperglucemias postprandiales y una sobrecarga oral de glucosa patológica indicativa de una evolución a diabetes mellitus hipoinsulínica. Se detectó la mutación Thr1515Ala en heterocigosis en el exón 37 del gen ABCC8 responsable de la codificación de la proteína SUR1 que no hemos encontrado descrita en la literatura revisada.

Se discute el posible mecanismo por el cual se pasa de un estado de hiperinsulinismo hipoglucémico a hipoinsulinismo o diabetes hipoinsulínica.

Correspondencia: Dr. Víctor Rebage Moisés. C/ Princesa, 11-13. 50005 Zaragoza
E-mail: victorrebage@yahoo.es
Recibido: Marzo 2011

REV ESP PEDIATR 2012; 68(1): 53-58

Palabras clave: Hipoglucemia neonatal; Hiperinsulinismo congénito; Diabetes neonatal; ABCC8 gen; KCNJ11 gen.

ABSTRACT

There have been described recently activating mutations in ABCC8 and KCNJ11 genes that are related with hypoglycemic hyperinsulinism that subsequently change to hypoinsulinemic diabetes. We present a case of congenital neonatal hyperinsulinism caused by a new mutation in ABCC8 gene that changed to a hypoinsulinemic diabetes after 4 years of evolution. A macrosomic female newborn with severe hypoglycaemia and hyperinsulinemia with good response to diazoxide was followed in our Unit. Subsequently the patient remains compensated and the medication could be discontinued without symptoms of relapses of hypoglycaemia. Along the period of evolution and when the patient suffered intercurrent infectious episodes she showed tendency to present with low glycemia but without of documented hypoglycaemia, hyperinsulinemia or ketosis that did not respond to medication. When she was 5 years old the patient developed glucose intolerance with postprandial hyperglycaemia and with an oral glucose tolerance curve compatible with hypoinsulinemic diabetes mellitus. Genetic analysis showed Thr1515Ala mutation in heterozygosis in exon 37 of the ABCC8 gene responsible of coding SUR1 protein that has not been previously described.

The possible mechanisms involved in the modification of the clinical phenotype from an state of hyperinsulinemic hypoglycaemia to a state of hypoinsulinemia and diabetes are discussed.

Key words: Neonatal hypoglycaemia; Congenital hyperinsulinism; Neonatal diabetes; ABCC8 gene; KCNJ11 gene.

INTRODUCCIÓN

El hiperinsulinismo congénito (HIC) neonatal es la causa más común de hipoglucemia persistente en la infancia⁽¹⁾ y se calcula una incidencia global de 1 por cada 30.000-50.000 nacidos vivos, siendo esta incidencia mayor en zonas endogámicas como la península arábiga, cuya incidencia es de 1/2.500 vivos o en el centro de Finlandia de 1/3.200^(2,3). Se trata de un trastorno genético con implicación de varios genes que tienen en común provocar una alteración en la secreción de insulina y en la homeostasis de la glucemia.

La mayoría de los casos de HIC son de etiología genética⁽⁴⁾. En la actualidad se han reconocido mutaciones en seis genes que causan una disregulación entre los niveles glucémicos e insulina, siendo las más frecuentes las mutaciones en los genes ABCC8 y KCNJ11 localizados en el mismo locus del C11 que codifican las dos subunidades proteicas que componen los canales de potasio dependientes de ATP, la proteína SUR-1 o receptor de la sulfonilurea, y la proteína KIR6.2. o rectificador interno del canal de potasio⁽⁵⁻⁷⁾, las mutaciones del gen GLUD-1 que codifica la enzima de la matriz mitocondrial glutamato-deshidrogenasa localizado en el C10 que cursa con hiperamoniemia, mutaciones en el gen de la glucocinasa (7p15-p13) que regula el metabolismo de la glucosa en la célula β , mutaciones en el gen HADH que codifica la enzima mitocondrial L-3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena corta (4q22-q26) que cataliza la oxidación de los ácidos grasos. Por último, se han descrito otros mecanismos causantes de hipoglucemias por hiperinsulinismo inducido por ejercicio físico, como mutaciones en el Gen SCL16A1 que codifica proteínas transportadoras MCT-1 para el transporte del pirúvico al interior de la célula beta⁽⁸⁾.

Las mutaciones responsables de alteraciones del SUR-1 y KIR6.2 suelen ser autosómicas recesivas inactivantes o inhibitorias causantes de un HIC por lo general severo^(1,2). Recientemente se han descrito también mutaciones activadoras de los genes ABCC8 y KCNJ11 que pueden causar diabetes neonatal sin antecedente de hiperinsulinismo^(9,10) y casos de mutaciones causantes de hiperinsulinismo hipoglucémico seguidos del desarrollo de una diabetes hipoinsulínica posterior, no estando claro su mecanismo^(11,12).

Presentamos un caso de hiperinsulinismo neonatal con evolución hacia una diabetes hipoinsulínica al cabo de varios años de una evolución con diversas incidencias, con buena respuesta inicial al diazóxido, debido a una mutación *de novo* del gen ABCC8 que no hemos encontrado descrita en la literatura.

CASO CLÍNICO

Recién nacida primera hija de padres sanos y no consanguíneos. Recientemente han tenido otra hija sana de bajo peso. Gestación sin incidencias. Ecografías normales. Sero-

logías negativas. Test O'Sullivan negativo. Parto eutócico a las 38 semanas de edad gestacional. Peso al nacer 4.180 g (> P97), longitud 50 cm (P90), PC 33 cm (P25). Apgar de 9 al primer minuto y 10 a los 5 minutos. La exploración al nacer era normal, resaltando únicamente su aspecto macrosómico.

A las dos horas de vida, se detecta hipoglucemia de 15 mg/dl, ingresando para tratamiento y control. La hipoglucemia se correlacionaba con una insulina de 59 μ UI/ml y un cociente insulina/glucosa (I/G) de 3,97, confirmándose la sospecha clínica de hiperinsulinismo neonatal. Los cuerpos cetónicos (KB) eran bajos y el coc. FFA/KB (ácidos grasos libres/cuerpos cetónicos) elevado. El amonio, lactato y equilibrio ácido-base eran normales, así como las determinaciones de aminoácidos cortisol y GH. A pesar de aportes elevados endovenosos de glucosa y tomas de leche frecuentes, continuó presentando hipoglucemias con cifras de insulina de hasta 106 μ UI/ml (coincidiendo con glucemia de 49 mg/dl), iniciándose tratamiento con diazóxido a la tercera semana de vida a 15 mg/kg/d asociado a clorotiazida por vía oral con buena respuesta, pudiéndose suspender a continuación la perfusión de glucosa.

A los dos meses de tratamiento comenzó a presentar hirsutismo progresivo, disminución del apetito y cansancio fácil, por lo que a los cinco meses de edad se probó retirar el diazóxido, disminuyéndolo progresivamente (hasta dosis de 2,5 mg por kilo), comprobando que las glucemias se mantenían normales. Estuvo mes y medio sin tratamiento, que volvió a introducirse al detectarse en los controles domiciliarios que le realizaba su madre a diario, oscilaciones de la glucemia con tendencia a cifras bajas, aunque no muy marcadas, respondiendo nuevamente, por lo que se mantuvo con una dosis 2,5 mg por kilo para intentar minimizar sus efectos secundarios. Una revisión al año de vida muestra un control de glucemia de 73, insulina de 5,2 y Coc I/G de 0,07, los KB iban aumentando y disminuía la relación FFA/KB. El desarrollo pondo-estatural era cada vez más armónico y el desarrollo psicomotor normal.

A los trece meses de vida y ante la mala tolerancia medicamentosa y efectos secundarios, así como normalidad de glucemias, incluyendo un estudio de monitorización continua de glucemia domiciliaria durante 72 horas, se volvió a suspender el diazóxido y se mantuvo durante todo el segundo año de vida sin tratamiento durante el cual no volvió a presentar hipoglucemias. Durante todo este período se controlaron los aportes de hidratos de carbono en la dieta, se evitaron periodos de ayuno largos y se realizaban perfiles de glucemias capilares en su domicilio y de glucemias/insulina y otras determinaciones en laboratorio.

Tras permanecer bien el segundo año de vida, comienza a presentar –coincidiendo con procesos infecciosos intercurrentes que cursaban con rechazo e intolerancia de la alimentación– oscilaciones de la glucemia con tendencia a la

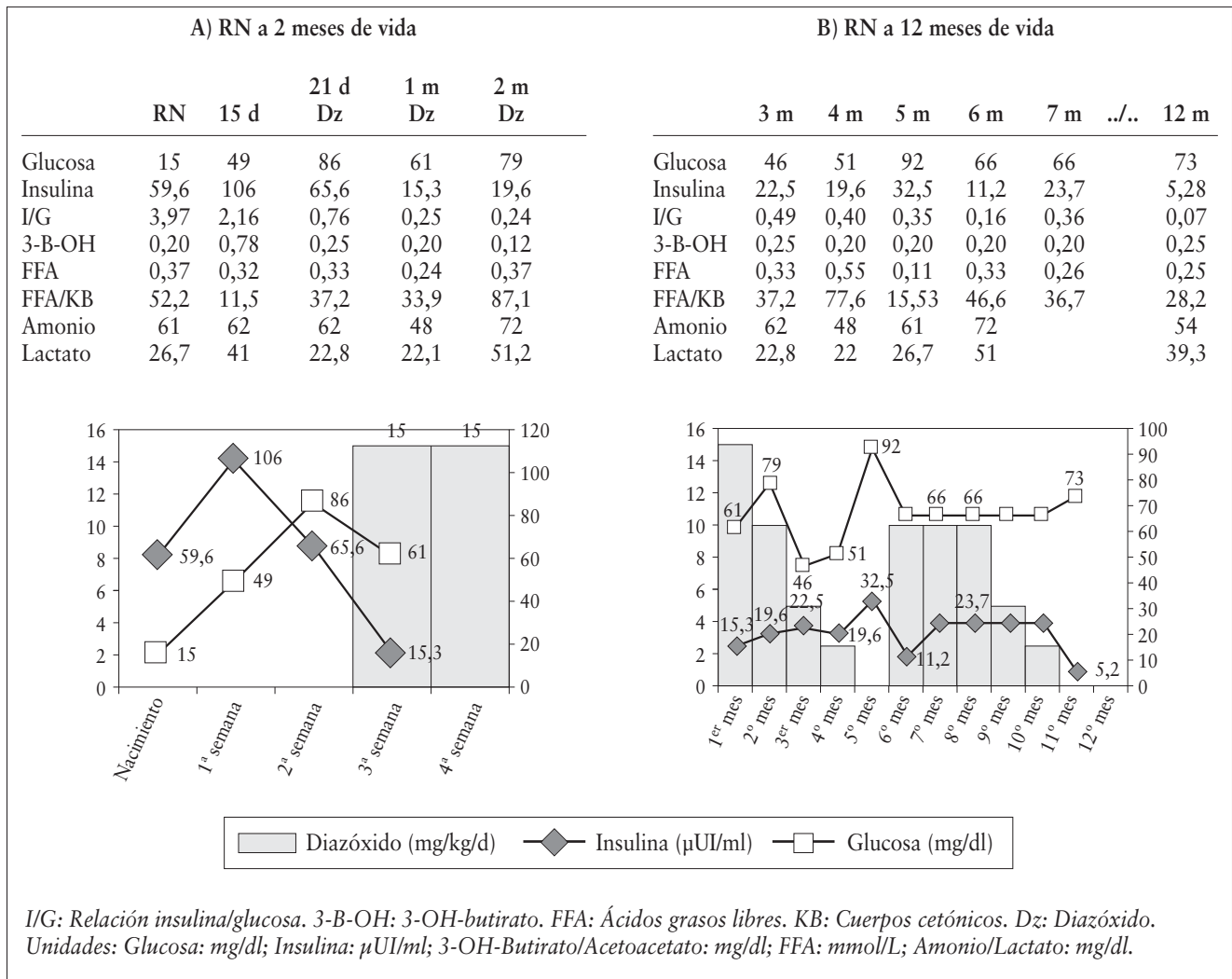


FIGURA 1. Evolución analítica en relación con el tratamiento con diazóxido desde el período neonatal al primer año de vida. A) RN a 2 meses de vida. B) RN a 12 meses de vida.

disminución, sin llegar a presentar hipoglucemias severas (entre 45-50 mg/dl) y sin confirmarse en ninguno de ellos hiperinsulinemias francas ni cetosis, aunque algunas insulinas fueron algo desproporcionadas para las glucemias (5,97 μ UI/ml a los 25 meses con glucemia 57 mg/dl y Coc. I/G de 0,1). Ante la persistencia de estos episodios, se le volvió a administrar diazóxido, comprobándose falta de respuesta ya que seguía presentándolos con las mismas características y sin variar los controles analíticos. Durante estos episodios, la niña era traída por su madre a urgencias e ingresaba para perfusión e/v con aportes mínimos de glucosa, dándose rápidamente de alta, generalmente a las 48 horas de ingreso, cuando volvía a admitir líquidos y alimentos con lo que se estabilizaban las glucemias en zonas de seguridad (> de 60 mg/dl).

Al cuarto año se le retiró definitivamente la medicación ante la falta de respuesta y desarrollo de un hirsutismo ge-

neralizado con una pubarquia que a la misma niña le sorprendía, y tras comprobarse que los episodios intercurrentes eran más esporádicos y mejor tolerados con analíticas normales, observándose en los últimos controles un incremento progresivo de las cifras de cuerpos cetónicos con normalización de la relación FFA/KB (Figs. 1 y 2).

En el transcurso del último año, 5 años de edad, llamó la atención en los perfiles glucémicos que le realizaba periódicamente su madre, antes y después de las comidas, unas cifras de glucemias postprandiales altas con glucemias basales normales, por lo que se le realizó una sobrecarga oral de glucosa que resultó patológica con una glucemia > a 200 mg/dl a las 2 horas con insulinas y coc I/G bajos que confirmó una evolución a diabetes hipoinsulínica (Fig. 3).

El estudio molecular confirmó una mutación en heterocigosis en el exón 37 del gen ABCC8 que codifica para el receptor de las sulfonilureas pancreático SUR1, consisten-

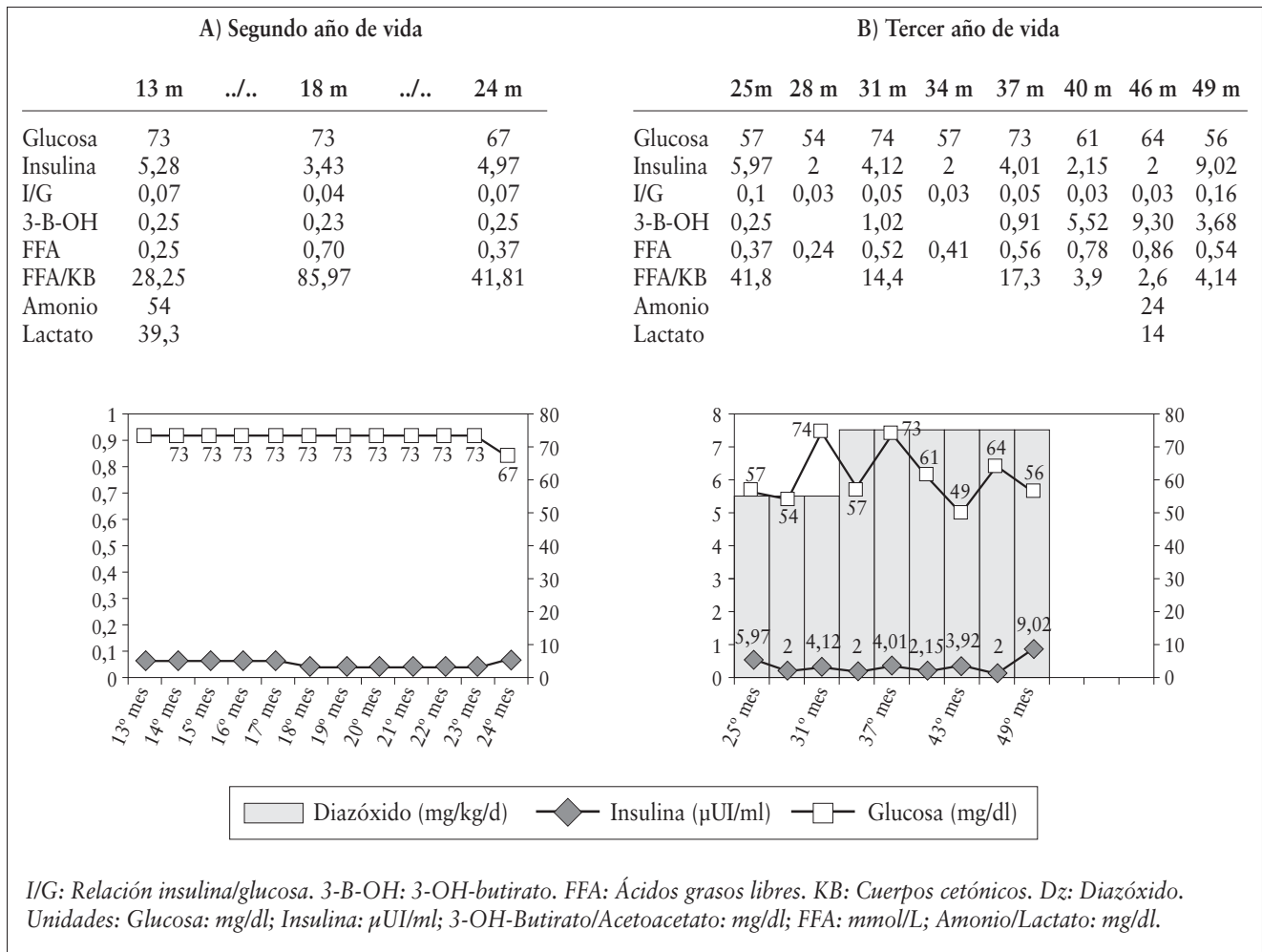


FIGURA 2. Evolución analítica en relación con el tratamiento con diazóxido durante el segundo y tercer año de vida. A) Segundo año de vida. B) Tercer año de vida.

te en la sustitución de treonina en posición 1515 por alanina. Dicha mutación no ha sido detectada en el estudio realizado a ninguno de los dos progenitores por lo que se considera *de novo*.

COMENTARIOS

Nuestro caso corresponde a un hiperinsulinismo neonatal por nueva mutación en el gen ABCC8 con una expresión clínica importante, ya que presentaba inicialmente hipoglucemias e hiperinsulinemias severas con buena respuesta al diazóxido y macrosomía. A continuación, parece ser que la mutación va perdiendo capacidad secretora de insulina lo que lleva a una estabilización de la situación metabólica de la niña, llegando incluso a retirarse la medicación sin recaídas importantes, permaneciendo sin ella durante el segundo año. Posteriormente, aparecen episodios intercurrentes infecciosos con tendencia a descender las glucemias sin llegar a presentar hipoglucemias e hiperinsulinemias francas y sin cetosis, aunque algunas insulinas fueran algo desproporcio-

nadas para las glucemias correspondientes que no respondieron a la medicación, dando la impresión de que persistiera en la paciente un estado de hiperinsulinismo residual reactivo al estrés intercurrente que interfería con una adecuada respuesta de contraregulación e incremento de FFA y KB. Finalmente, en el último año aparece una intolerancia a la glucosa con hiperglucemias postprandiales contrarias a una situación de hiperinsulinismo con glucemias basales normales y una sobrecarga oral de glucosa patológica indicativa de una evolución a diabetes mellitus hipoinsulínica.

Se han descrito mutaciones activadoras de los genes ABCC8 y KCNJ11⁽⁹⁻¹¹⁾ que pueden causar diabetes neonatal permanente sin antecedente de hiperinsulinismo y también mutaciones causantes de hiperinsulinismo hipoglucémico seguido del desarrollo de una diabetes hipoinsulínica posterior, como se ha comprobado en nuestra observación¹². En estos casos, las mutaciones pueden conducir a una superactividad de los canales de K con descenso de la sensibilidad al ATP que daría como resultado una disminución de

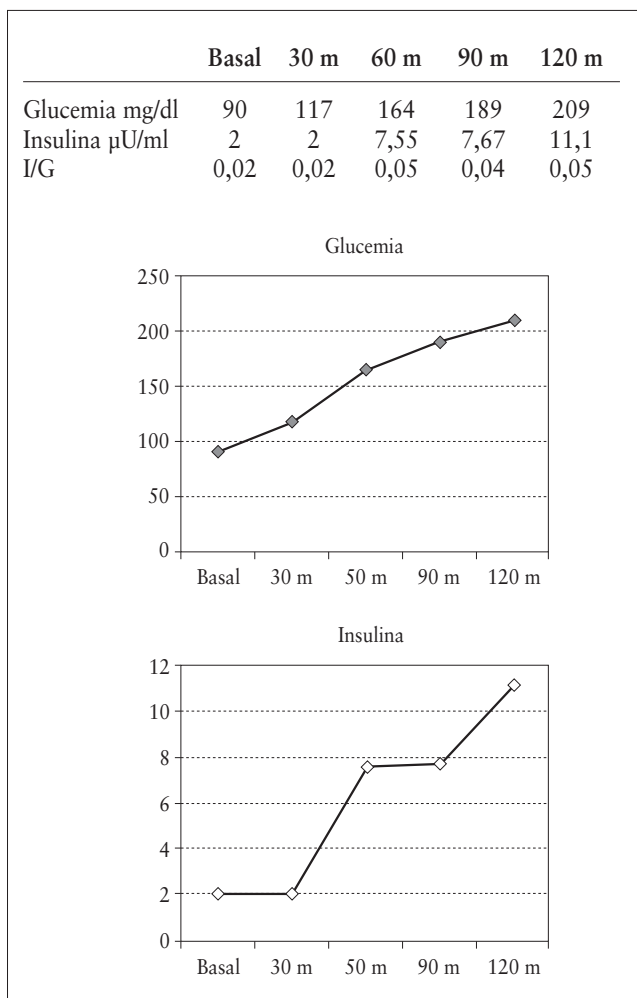


FIGURA 3. Test de sobrecarga oral de glucosa.

la secreción de insulina determinando una diabetes mellitus, lo que pudiera ser una de las posibles explicaciones. Los canales con sensibilidad disminuida al ATP teóricamente pueden causar diabetes y la sensibilidad de los canales al ATP sería un determinante crítico de la asociación entre la glucosa y secreción de insulina⁽¹³⁾.

Por otro lado, se han descrito también polimorfismos o mutaciones levemente activadoras de los genes ABCC8/KCNJ11 que pueden ser responsables del desarrollo de una diabetes tipo 2 en los adultos, como el polimorfismo E23K en el gen KCNJ11 asociado igualmente con este tipo de diabetes^(13,14). Igualmente se han comunicado casos de diabetes neonatal debida a mutaciones activadoras en KCNJ11, como el síndrome de DEND que asocia diabetes neonatal, bajo peso, retraso psicomotor y epilepsia, y resulta interesante resaltar además que la forma de diabetes tipo MODY cursa también con un hiperinsulinismo transitorio neonatal seguido posteriormente de diabetes⁽¹¹⁾.

No está claro el mecanismo por el cual se pasa de un estado de hiperinsulinismo hipoglucémico a hipoinsulinis-

mo o diabetes hipoinsulinica. Estos casos se cree que puedan ser debidos a una apoptosis progresiva de las células β precipitada por el estrés previo de la hipersecreción de insulina. En varios estudios realizados progresivamente por Huopio et al⁽¹⁵⁾ no se comprobó que la heterocigosidad se asociara a una disminución de la tolerancia a la glucosa, disminución de la sensibilidad a la insulina o defectos en la secreción de insulina. A continuación, estos autores observaron que mutaciones en los canales de potasio en heterocigosis podrían determinar a largo plazo una pérdida progresiva de la masa de células beta aumentando la apoptosis de las mismas, lo que disminuiría la secreción de insulina. Aunque Huopio et al⁽¹⁵⁾ en un trabajo realizado en el 2002 demostraron que la secreción de insulina no estaba disminuida en individuos con mutaciones inactivantes del SUR-1 en un alelo, posteriormente si comprobaron que la secreción de insulina disminuía en mutaciones de SUR-1 siguiendo una herencia dominante para la diabetes tras la pubertad⁽¹⁶⁾. Parece que la concentración de calcio intracelular es la responsable de la apoptosis de células beta, la cual puede estar aumentada por el estrés metabólico de la secreción insulínica. También Bin-Abbas en 2004⁽¹⁷⁾ y Gussinyer en 2008⁽¹⁸⁾ han comprobado la aparición de una disminución de la tolerancia a la glucosa, incluso diabetes, en pacientes con mutaciones en el gen ABCC sin pancreatectomía.

En conclusión, los canales K_{ATP} juegan un importante papel en la traducción de las señales metabólicas inducidas por la glucosa para el control de la secreción de insulina. La sensibilidad intrínseca de los canales K_{ATP} para el ATP/ADP parece ser un importante factor en la regulación de su actividad. Debido a este importante papel, las anomalías en los genes que codifican las dos subunidades de los canales K_{ATP} pueden causar, tanto un HIC con hipoglucemia severa, como hiperglucemia, intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus por otro lado⁽¹³⁾.

BIBLIOGRAFÍA

- Guerrero-Fernández J, González Casado I, Espinoza Colindres L, et al. Hiperinsulinismo congénito. Revisión de 22 casos. *An Pediatr.* 2006; 65: 22-3.
- Cuesta Muñoz AL, Cobo Vuilleumier N. Hiperinsulinismo monogénico. *Av Diabetol.* 2007; 23: 350-7.
- Verkarre V, Fournet JC, de Lonlay P, et al. Paternal mutation of the sulfonylurea receptor (SUR1) gene and maternal loss of 11p15 imprinted genes lead to persistent hyperinsulinism in focal adenomatous hyperplasia. *J Clin Invest.* 1998; 102: 1286-91.
- Darandelier F, Bas F. Hyperinsulinism in infancy and genetic aspects. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2006; 3: 521-6.
- Giurgea I, Bellanné-Chantelot C, Ribeiro M, et al. Molecular mechanisms of neonatal hyperinsulinism. *Horm Res.* 2006; 66: 289-96.
- Giurgea I, Sempoux C, Bellanne-Chantelot C, et al. The Knudson's two-hit model and timing of somatic mutation may ac-

- count for the phenotypic diversity of focal congenital hyperinsulinism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91: 4118-23.
7. Grimberg A, Ferry RJ, Kelly A, et al. Dysregulation of insulin secretion in children with congenital hyperinsulinism due to sulfonylurea receptor mutations. *Diabetes.* 2001; 50: 322-8.
 8. Palladino AA, Bennett MJ, Stanley CA. Hyperinsulinism in Infancy and childhood: when an insulin level is not always enough. *Clin Chem.* 2008; 54: 256-63.
 9. Abdulhadi-Atwan M, Bushman JD, Tornovsky-Babaey S, et al. Novel de novo mutation in sulfonylurea receptor 1 presenting as hyperinsulinism in infancy followed by overt diabetes in early adolescence. *Diabetes.* 2008; 57: 1935-40.
 10. Flanagan SE, Ellard S. Identification of mutations in the kir 6.2 subunit of the k (ATP) channel. *Methods Mol Biol.* 2008; 491: 235-45.
 11. Leibowitz G, Glaser B, Higazi AA, et al. Hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy (nesidioblastosis) in clinical remission: high incidence of diabetes mellitus and persistent beta-cell dysfunction at long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995; 386-92.
 12. Flanagan SE, Ellard S. Identification of mutations in the Kir 6.2 subunit of the K (ATP) channel. *Methods Mol Biol.* 2008; 491: 235-45.
 13. Hussain K, Cosgrove KE. From congenital hyperinsulinism to diabetes mellitus: the role of pancreatic β -cell AATP channels. *Pediatric Diabetes.* 2005; 6: 103-13.
 14. Proks P, Arnold AL, Bruining J, et al. A heterozygous activating mutation in the sulphonylurea receptor SUR1 (ABCC8) causes neonatal diabetes. *Human Molecular Genetics.* 2006; 15: 1793-1800.
 15. Huopio H, Vauhkonen I, Komulainen J, et al. Carriers of an inactivating cell ATP-sensitive k channel mutation have normal glucose tolerance and insulin sensitivity and appropriate insulin secretion. *Diabetes Care.* 2002; 25: 101-6.
 16. Huopio H, Otonkoski T, Vauhkonen I, et al. A new subtype of autosomal dominant diabetes attributable to a mutation in the gene for sulphonylurea receptor 1. *Lancet.* 2003; 361: 301-7.
 17. Bin-Abbas BS, Al-Ashwal AA. Diabetes in a nonpancreatectomized child with nesidioblastosis. *Diabetes Care.* 2004; 27: 626-7.
 18. Gussinier M, Clemente M, Cebrián R, et al. Glucose intolerance and diabetes are observed in the long-term follow-up of non-pancreatectomized patients with persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy due to mutations in the ABCC8 gene. *Diabetes Care.* 2008; 31: 1257-9.

Cáncer infantil de origen ocupacional: leucemias y linfomas

A. López Dueñas*, A.E. Aldea Romero*, J.M. Sanz Anquela**, J.M. Jiménez Bustos*

*Servicio de Pediatría. H.U. Guadalajara. Universidad de Alcalá de Henares. **Registro de Tumores del Hospital Príncipe de Asturias. Departamento de EEMM. Universidad de Alcalá de Henares.

RESUMEN

Entre los niños de edades comprendidas entre 5-14 años el cáncer es la segunda causa de mortalidad, precedida solo por los accidentes, y en el grupo de edad de 1-4 años es la 3ª causa de mortalidad, después de accidentes y anomalías congénitas. La leucemia es el tipo de cáncer más común entre los niños, con un pico de incidencia entre los 2 y 4 años. El 80% de leucemias a esta edad son del tipo leucemia linfoblástica aguda (LLA).

En los últimos años se han revisado factores de riesgo, que incluyen: factores genéticos, características al nacimiento, exposición prenatal a hormonas exógenas, radiaciones prenatales, infecciones virales y radiaciones postnatales.

Más recientemente, numerosos estudios han sugerido que la exposición ocupacional de los padres puede estar implicada en la etiología del cáncer infantil.

Nosotros hemos realizado una revisión bibliográfica de la literatura sobre estudios observacionales, revisiones sistemáticas y meta-análisis en relación con la exposición ocupacional paterna/materna a pesticidas, solventes, colorantes, petróleo y sus derivados, plomo y componentes de plomo, polvo orgánico, polvo de madera, radiaciones, campos electromagnéticos y otros posibles agentes carcinogénicos como factores de riesgo para el desarrollo posterior de leucemia y linfoma infantil.

Palabras clave: Leucemia; Linfoma; Cáncer; Exposición paterna; Exposición materna; Pesticidas; Agentes carcinogénicos; Campos electromagnéticos; Radiación.

Correspondencia: Dra. Ana López Dueñas. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Guadalajara. C/ Donantes de sangre s/n. 19002 Guadalajara.
E-mail: analopezduenas@gmail.com
Recibido: Julio 2011

REV ESP PEDIATR 2012; 68(1): 59-64

ABSTRACT

Among children between the ages of 5 and 14 years, cancer is the second cause of death, preceded only by accidents, and in the age group of 1 and 4 years, it is the third cause of death after accidents and congenital anomalies.

Leukaemia is the most common cancer among children with a peak incidence between 2 and 4 years old. Almost 80% of the leukaemias in this age group are of the acute lymphoblastic type.

In the last few years, risk factors have been reviewed which include: genetic factors, birth characteristics, prenatal exposure to exogenous hormones, irradiation, viral infections and postnatal irradiation.

More recently, several studies have suggested that occupational exposure of parents may be involved in the etiology of childhood cancer.

We have performed a review of the literature on observational studies, systematic reviews and meta-analysis in relation to paternal/maternal occupational exposure to pesticides, solvents, dyes, petroleum and petroleum products, lead and lead compounds, organic dust, powder wood, radiation fields and other potential carcinogens as risk factors for later development of leukaemia and lymphoma in children.

Key words: Leukaemia; Lymphoma; Cancer; Paternal exposure; Maternal exposure; Pesticides; Carcinogenic agents; Electromagnetic fields; Radiation..

INTRODUCCIÓN

Afortunadamente, el cáncer es poco frecuente en niños, pero en los EEUU representa la cuarta causa de muerte en el intervalo de edades 1-19 años, después de los accidentes, homicidios y suicidios⁽¹⁾. La mortalidad por cáncer es mayor en niños que en niñas. También es mayor en adolescentes. Por localizaciones, el cáncer infantil asienta con más frecuencia

en médula ósea y sangre, cerebro y sistema nervioso, hueso, ganglios linfáticos, riñones y tejidos blandos. Aunque cualquier tipo de cáncer puede desarrollarse en niños a cualquier edad, la frecuencia del tipo histológico sí guarda relación con la edad. Por ejemplo, el neuroblastoma y el tumor de Wilms (nefroblastoma) son más frecuentes antes de los 4 años de edad, mientras que el sarcoma de Ewing, linfoma Hodgkin y cáncer tiroideo, aparecen con más frecuencia después de los 10 primeros años de vida⁽¹⁾.

El cáncer infantil por exposición ocupacional de los padres puede obedecer al menos a 3 mecanismos no excluyentes: los padres pueden transferir inadvertidamente al hogar agentes químicos carcinógenos⁽²⁾. La exposición ocupacional de la madre gestante a esos agentes puede provocar un daño fetal determinante del riesgo en sus hijos⁽³⁾. La exposición de los padres a agentes carcinógenos puede dañar sus células germinales y conducir a un aumento del riesgo de cáncer en su descendencia⁽⁴⁾.

La actividad laboral del padre ha sido más estudiada que la de la madre, en relación con el cáncer infantil⁽²⁾. Solo en los últimos años se ha centrado la atención en la ocupación de la madre, la cual es especialmente relevante por la exposición fetal⁽³⁾. El cáncer infantil más estudiado en relación con un origen ocupacional son las leucemias, los tumores del sistema nervioso y los tumores renales.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda en Pubmed empleando inglés como idioma con las palabras clave expuestas en el abstract.

Se obtuvieron trabajos adicionales a través de las referencias bibliográficas de los artículos seleccionados.

El año límite inferior de búsqueda fue 1991 y los artículos se identificaron en función del título y resumen. De dicha búsqueda se seleccionaron los artículos relacionados con las principales cuestiones que se pretendían analizar respecto a la asociación entre la exposición ocupacional paterna/materna a agentes carcinogénicos y el riesgo aumentado de padecer leucemia/linfoma en la infancia.

RESULTADOS

Los estudios y revisiones se habían realizado en Hospitales de EEUU y Canadá; encontramos también realizados en Bélgica, Suiza, Gran Bretaña, Méjico, Taiwán y España.

En cuanto a los temas, los artículos publicados se pueden diferenciar en los siguientes grupos:

1. Artículos que tratan sobre la exposición ocupacional (de los padres), y la exposición en domicilio de padres y niños a **pesticidas**, y su posible asociación a leucemia infantil.
2. Artículos que tratan sobre la posible asociación entre exposición ocupacional de los padres a **otros agentes carcinogénicos** y leucemia infantil.

3. Artículos que tratan sobre la posible asociación entre exposición ocupacional de los padres a **radiaciones o campos electromagnéticos** y leucemia infantil.
4. Artículos que tratan sobre la posible asociación entre exposición ocupacional de las madres a **polvo orgánico** y leucemia infantil.

1. Artículos que tratan sobre la exposición a pesticidas

a) Exposición ocupacional

Como **revisiones más importantes** cabe destacar la realizada por Van Maele-Fabry et al (2010)⁽⁵⁾, en Bélgica. Realizaron una revisión sistemática y meta-análisis, incluyendo estudios casos control y de cohortes, en la que observan:

- En los **estudios epidemiológicos** publicados basados en el tipo de exposición (empleo general en agricultura/granja de pesticidas considerado específicamente): **no** hubo una asociación estadísticamente significativa entre leucemia infantil (LI) y ocupación **paterna** como granjeros, entre todos los grupos de estudio, teniendo en cuenta la exposición paterna, el período ventana de exposición y los tipos de leucemia.
- En estudios **caso-control**, en los que el uso de **pesticidas** se consideró específico, esta revisión sistemática y meta-análisis reveló una asociación **positiva** entre exposición ocupacional **materna** y leucemia infantil en el análisis de todos los estudios combinados y en todos los períodos de exposición considerados. También se detectó un aumento del riesgo en relación con la exposición materna y leucemia aguda no linfoblástica (LANL) infantil, pero esto se basó en solo 2 estudios.
- **No** encuentran evidencia de que exista un período crucial de exposición (antes, durante, después del embarazo) para el desarrollo posterior de leucemia infantil.
- **No** se observó riesgo aumentado estadísticamente significativo entre estudios de **cohortes**. Esta aparente discrepancia con los resultados de los estudios caso-control puede explicarse parcialmente por los inconvenientes específicos de los diseños de cada estudio.
- Parece positiva la relación entre exposición ocupacional materna a pesticidas y leucemia infantil, pero no parece existir relación con la exposición ocupacional paterna a pesticidas.

b) Exposición en domicilio

Turner et al (2010)⁽¹⁰⁾, en Canadá, realizan una revisión sistemática y meta-análisis de los **estudios epidemiológicos observacionales** previos, examinando la relación entre exposición a pesticidas en casa durante los “períodos ventana” críticos (preconcepción, embarazo e infancia) y leucemia infantil.

Se incluyen en este meta-análisis 15 estudios:

b.1) Exposición preconcepcional

El uso preconcepcional dentro o fuera del domicilio de **pesticidas** fue asociado positivamente con leucemia/linfoma infantil, basado en 2 estudios disponibles (Dell 2004; Ma et al 2002). En estos 2 mismos estudios se encuentra también una asociación positiva con el uso preconcepcional en casa de **insecticidas**.

b.2) Durante el embarazo

La exposición a **pesticidas** (de forma inespecífica), **insecticidas** y **herbicidas** en casa durante el embarazo fueron asociadas **positivamente** con leucemia infantil:

- Hubo una asociación positiva y significativa entre la exposición durante el embarazo y leucemia infantil cuando se combinan los resultados de 11 estudios. La exposición a **insecticidas** en el domicilio durante el embarazo fue asociada con un aumento del riesgo significativo de leucemia infantil cuando se combinan los resultados de 8 estudios.
- La exposición a **herbicidas** en el domicilio durante el embarazo tuvo una asociación positiva con leucemia infantil cuando se combinan resultados de 5 estudios.

En general, la exposición domiciliar a **pesticidas** durante el embarazo fue asociada positivamente con LI, observando una asociación más fuerte para insecticidas.

b.3) Durante la infancia

La exposición a **pesticidas** e **insecticidas** en casa, durante la infancia, también fue asociada **positivamente** con leucemia infantil, pero no hubo asociación con herbicidas.

- Encuentran una asociación positiva significativa entre exposición a **pesticidas** en casa durante la infancia, y LI, con poca heterogeneidad. La magnitud de la asociación fue algo más fuerte en estudios publicados en ó desde el año 2000, y en estudios publicados en la literatura revisada por expertos.
- En cuanto a la exposición a **insecticidas** durante la infancia, la asociación también fue positiva de manera significativa con LI cuando se combinan resultados de 7 estudios originales. Con restricción a los estudios de más alta calidad metodológica la magnitud de la asociación se redujo y **no** fue significativa.
- Finalmente, **no** observan asociación entre exposición a **herbicidas** en el domicilio durante la infancia y LI, cuando se combinan resultados de 4 estudios.

c) Exposición intra/extradomiciliaria

El uso preconcepcional dentro/fuera del domicilio de **pesticidas** fue asociado positivamente con leucemia /linfoma infantil, basado en 2 estudios disponibles (Dell 2004; Ma et al 2002). En estos 2 mismos estudios se encuentra una asociación positiva con el uso preconcepcional en casa de **insecticidas**.

En cuanto a las revisiones previas, destacan los siguientes estudios, por orden cronológico:

- Meinert et al (1996-2000) examinaron el riesgo de LI y tumores sólidos. Encontraron una asociación positiva entre pesticidas y LI, pero no tumores sólidos.
- Daniel et al, en 1997, habían concluido que existe una asociación positiva entre exposición a pesticidas y LI, así como Infante-Riward and Weichenthal en 2007.
- Menegaux et al (2006) incorporaron distintas exposiciones a insecticidas simultáneamente y encontraron que existía una asociación positiva.
- Los resultados de otros artículos revelan asociación positiva entre LI y exposición ocupacional materna prenatal a pesticidas (Wrigle et al, 2009).
- Otro estudio sistemático y meta-análisis realizado en Canadá por Wrigle et al (2009)⁽¹¹⁾ de estudios epidemiológicos originales de asociación entre exposición ocupacional paterna a pesticidas y LI, concluye que no hubo entre todos los estudios combinados o subgrupos de estudios resultados de alta calidad total. Encuentran un riesgo elevado de LI en relación a exposición ocupacional paterna a amplia clases de pesticidas, de insecticidas y herbicidas; sin embargo, hay pocos estudios relevantes y estos no abordan las relaciones de riesgo-exposición, de forma que no pudieron obtener conclusiones firmes. También concluyen que hubo asociación general entre LI y cualquier exposición ocupacional materna a pesticidas, a insecticidas y herbicidas, sin embargo fue basado en pocos estudios disponibles.

2. Artículos que tratan sobre la exposición a otros agentes carcinogénicos

Pérez-Saldívar et al (2010)⁽⁶⁾, en Ciudad de Méjico, realizan el primer estudio caso-control en el cual la ocupación de los padres se valora como factor de riesgo para el desarrollo de leucemia aguda (LA) infantil en sus hijos, utilizando un “índice de exposición ocupacional” (OEI) para agentes carcinogénicos; tales como consumo de tabaco y alcohol, polvo de madera, fertilizantes, pesticidas, hidrocarburos y sus derivados.

El índice de exposición ocupacional (OEI) tiene en cuenta la rama industrial, tipo de actividad económica, posición específica, uso de equipo de protección personal, sustancias en el trabajo, grado de contacto con tales sustancias y tiempo de exposición. Este índice permite obtener un grado, el cual permite la identificación de los individuos de acuerdo con su nivel de exposición a agentes conocidos o potencialmente carcinogénicos que no son necesariamente identificados específicamente como factores de riesgo de leucemia. La principal fuerza y contribución de este estudio fue el uso de OEI.

- La prevalencia de exposición ocupacional a agentes carcinogénicos fue del 11,4 al 15% entre controles y del 20,2 al 28% entre los casos.

- Las ocupaciones de riesgo, a estudio durante los cuatro períodos analizados (2 años antes de la concepción del niño índice, durante el embarazo, durante la lactancia y después del embarazo hasta el diagnóstico) fueron agentes de seguros, granjeros, operadores de maquinaria, envasadores y trabajadores de la construcción. La única ocupación que mostró un riesgo aumentado estadísticamente significativo fue agente de seguros.

Con los resultados obtenidos en este estudio concluyen que los niños de padres expuestos a un alto nivel de sustancias carcinogénicas en el trabajo parecen tener un mayor riesgo de desarrollar LA; sin embargo, no pueden dejar de tenerse en cuenta los factores de confusión debido a un control incompleto de los mismos (como posible variable de confusión destaca la exposición a infecciones de la población estudiada), así como el tamaño muestral que fue pequeño.

Mc Kinney et al (2008)⁽⁷⁾, en Reino Unido, estudian la relación entre la exposición materna ocupacional a 7 grupos diferentes de agentes y el riesgo de leucemia y linfoma, usando datos del *U.K. Childhood Cancer Study* (UKCCS).

- Estudia el riesgo de 2 subgrupos diagnósticos de leucemia (LLA y otras leucemias) y linfoma (LH y LNH).
- Se investigan 3 períodos (preconcepcional, embarazo y postnatal).
- Valoran 5 posibles hipótesis, la principal de las hipótesis estudiadas fue: “Una exposición a productos químicos o a radiación de los padres afecta al riesgo de leucemia o cáncer en sus hijos”.
- Otra hipótesis de estudio fue: “Existen asociaciones positivas de forma estadísticamente significativa para grupos ocupacionales de madres y leucemia en sus hijos, incluyendo la exposición periconcepción a hidrocarburos y metales”.

Se trata de un estudio caso-control de niños con cáncer entre 1991 y 1996. Estudian la exposición a los siguientes agentes específicos:

1. Solventes, disolventes, trementina, mezcladores de pinturas y lacas.
 2. Colorantes y pigmentos.
 3. Petróleo/productos del petróleo.
 4. Plomo y componentes de plomo.
 5. Fertilizantes, herbicidas, pesticidas y fungicidas.
 6. Radiación, materiales radiactivos, otras formas de radiaciones ionizantes.
 7. Polvo de madera y serrín.
- Encuentran una baja prevalencia general de exposición para las madres (casos 20,4%, controles 17,3%) comparados con los padres (casos 48,15%, controles 42,1%).
 - La exposición materna a **disolventes** durante el **embarazo y el período postnatal** y la exposición **preconcepcional** a **petróleo** se asoció con riesgo elevado de LLA y de otras leucemias. Los disolventes más comúnmente re-

lacionados fueron tetracloruro de carbono, alcohol, tolueno, benceno y tricloroetileno.

- También se observó un riesgo aumentado de otras leucemias con la exposición a **fertilizantes** durante el período de **embarazo**.
- No se encontró asociación significativa entre exposición materna ocupacional a **materiales radiactivos** en cada uno de los períodos, en ningún subgrupo diagnóstico de leucemia o linfoma.

3. Artículos que tratan sobre la exposición a radiaciones o campos electromagnéticos

Pearce et al (2007)⁽⁸⁾, en el Norte de Inglaterra, realizan un estudio que analiza la hipótesis de que exista una asociación entre ocupaciones de los padres al tiempo del nacimiento, utilizando un método de clasificación, conocido como “matriz exposición-trabajo” y el riesgo de cáncer infantil en niños y jóvenes adultos (0-25 años) en el Norte de Inglaterra utilizando los datos del *Northern Region Young Persons Malignant Disease Registry* (NRYPMMDR).

Este estudio examina el papel de la exposición ocupacional **paterna a radiación o campo electromagnético (CEM)** al nacer el niño índice, y el riesgo de desarrollar cáncer en niños y jóvenes adultos.

- La mayor fuerza de este estudio fue su tamaño muestral.
- Hubo una asociación positiva entre leucemia linfoide (LL) y las ocupaciones de los padres asociadas a exposición a radiaciones y CEM.
- Debido a la alta probabilidad de solapamiento de exposición a radiación y CEM en este estudio, los autores fueron incapaces de separar totalmente las 2 exposiciones. Sin embargo, el riesgo aumentado significativamente de LL permanece después de que el análisis fue restringido a la ocupación paterna asociada con exposición a CEM predominantemente no ionizante (ej. electricistas).
- Los hallazgos de leucemia infantil en relación a CEM son consistentes con 2 estudios previos que también encontraron aumento del riesgo significativo entre los hijos de padres ocupacionalmente expuestos a CEM.
- El **mecanismo potencial** por el cual estas asociaciones pueden reflejar exposición a un agente causal son inciertas. No está claro si la exposición paterna a CEM no ionizante de baja frecuencia podría tener efectos directos carcinogénicos preconcepcionales. Hay gran variación en los artículos referente a la magnitud de los campos a los cuales se exponen los electricistas pero las dosis son, en general, sustancialmente más altas que en la mayoría de otras ocupaciones.

4. Artículos que tratan sobre la exposición ocupacional de los padres a polvo orgánico

Infante-Rivard et al (1991), en Canadá y la Universidad de Alicante, España⁽⁹⁾, realizan un estudio cuyo objetivo es

investigar la asociación entre exposición ocupacional en madres españolas durante el embarazo a polvo orgánico y la incidencia de LLA en niños.

- Se trata de un estudio caso-control.
- Ninguno de los estudios previos sobre la relación entre ocupación materna y la incidencia de leucemia entre los niños había sugerido que trabajar en casa fuera un factor de riesgo. En este estudio hubo una interacción estadísticamente significativa entre la exposición a polvo orgánico y el trabajo en casa.
- Estudian a las trabajadoras que en casa utilizan máquinas de costura de ropa o trabajan en algún paso en la producción de zapatos, que en la mayoría de casos fueron contratadas por industrias locales para trabajar con diferentes tipos de tejidos (algodón, lana, fibras sintéticas) en una máquina. Los resultados sugieren que el riesgo es estadísticamente significativo entre las mujeres expuestas a polvo orgánico (de los tejidos).
- No está claro qué aspectos de la máquina de coser, en casa, se pueden relacionar: las mujeres fueron expuestas a polvo orgánico y fibras sintéticas, pero también a aceite y grasa de las máquinas con las que trabajan.
- Este estudio es el primero que sugiere la asociación entre trabajo materno (máquinas de coser de varias clases) en casa durante el embarazo y LLA en niños.
- Se necesitan estudios posteriores para confirmar este hallazgo.
- No ha habido muchas hipótesis que propongan los **mecanismos carcinogénicos** del polvo de tejido. Siemiatycki et al especularon que los colorantes utilizados en las fibras sintéticas pudieran ser responsables de los efectos deletéreos previamente vistos, que las fibras sintéticas pudieran permitir mayor "filtración" de colorantes una vez que las fibras entran en contacto con el organismo, y que las fibras sintéticas por sí mismas pudieran ser metabolizadas en agentes carcinogénicos. Enterline et al sugirieron que las endotoxinas del polvo de algodón son agentes potencialmente carcinogénicos.

CONCLUSIONES

- A pesar de las limitaciones de los estudios, los datos obtenidos proporcionan evidencia suficiente para recomendar **reducir la exposición** paterna, y más particularmente **materna**, a los **pesticidas**. Las políticas de salud pública deberían garantizar que tales exposiciones se minimicen. Las evidencias biológicas y epidemiológicas sugieren que se debe evitar la exposición ocupacional materna a pesticidas en el **período prenatal**.
- Entre los artículos analizados destaca el objetivo común de realizar una serie de **recomendaciones** en cuanto a exposiciones ocupacionales, aunque la evidencia de la asociación entre exposición ocupacional paterna a pesticidas y LI sea limitada. Deberían incluirse medidas tales como:

1. Entre los trabajadores potencialmente expuestos debería fomentarse el uso de ropa y mascarillas protectoras.
 2. Se deberían crear índices validados de exposición a pesticidas para ambos padres.
 3. Monitorizar niveles de pesticidas en exposiciones ocupacionales en hombres y mujeres.
 4. Hacer un seguimiento continuado de estudios de cohortes bien diseñados tales como el de "*Agricultura Health Study in the United States*".
 5. Hacer estudios de seguimiento de los niños de estas cohortes de padres.
 6. Realizar nuevos estudios casos-control y de cohortes con suficiente poder estadístico para evaluar los subtipos de LI, leucemias antes de los 5 años de edad, potenciales precursores de LI, gradientes de exposición-riesgo, grupos específicos o toxicológicamente relacionados de pesticidas.
 7. Determinar marcadores genéticos de susceptibilidad (para ello preservar muestras de ADN de padres y niños que permitan análisis futuros de marcadores genéticos).
 8. Investigar los potenciales biomarcadores de exposición a pesticidas y mecanismos de inicio y progresión de leucemia.
- En relación con los estudios sobre **otros productos carcinogénicos**, los autores concluyen que los niños de padres expuestos a un alto nivel de sustancias carcinogénicas en el trabajo *parecen* tener un mayor riesgo de desarrollar LLA, pero no existe un control completo de los factores de confusión.
 - Hubo una asociación entre la exposición ocupacional materna a **disolventes** durante el **embarazo** y el **período postnatal** y la exposición a petróleo **preconcepcional** y el riesgo elevado de LLA y de otras leucemias.
 - Además, algunas madres pueden ser genéticamente susceptibles a clases o grupos de químicos, de tal modo que si hay un riesgo aumentado para sus hijos, este no es conocido.
 - En cuanto a la asociación entre trabajo materno (máquinas de coser de varias clases) en casa durante el embarazo y LLA en niños: los estudios *sugieren* que existe una asociación positiva, pero se necesitan más estudios para confirmar este hallazgo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Linabery AM, Ross JA. Trends in childhood cancer incidence in the U.S. (1992-2004). *Cancer*. 2008; 112: 416-32. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18074355>
2. Colt JS, Blair A. Parental occupational exposures and risk of childhood cancer. *Environ Health Perspect*. 1998; 106(Suppl 3): 909-25. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9646055>
3. Sung TI, Wang JD, Chen PC. Increased risk of cancer in the offspring of female electronics workers. *Reprod Toxicol*. 2008;

- 25: 115-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17923386>
4. Draper G. Preconception exposures to potencial germ-cell mutagens. *Radiat Prot Dosimetry*. 2008; 132: 241-5. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18977774>
 5. Van Maele-Fabry G, Lantin A, Perrine H et al. Childhood leukaemia and parental occupational exposure to pesticides: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Causes Control*. 2010; 21: 787-809. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20467891>
 6. Perez-Saldivar ML, Ortega-Alvarez MC, Fajardo-Gutierrez A et al. Father s occupational exposure to carcinogenic agents and chilhood acute leukemia: a new method to assess exposure (a case control study). *BMC Cancer*. 2008 14; 8: 7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18194546>
 7. Mc Kinney P, Raji O, Tongeren M et al. The UK chilhood cancer study: maternal occupational exposures and chilhood leukaemia and lymphoma. *Radiat Prot Dosimetry*. 2008; 132: 232-40. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18922820>
 8. Pearce MS, Hammal DM, Tevfik MT et al. Paternal occupational exposure to electro-magnetic fields as a risk factor for cancer in children and young adults: a case- control study from the North of England. *Pediatr Blood Cancer*. 2007; 49: 280-6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16941646>
 9. Infante-Rivard C, Mur P, Armstrong B et al. Acute lymphoblastic leukaemia among Spanish children and mothers occupation: a case-control study. *J Epidemiol Community*. 1991; 45: 11-5. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2045737>
 10. Turner M, Wigle D, Krewski D. Residential Pesticides and Chilhood leukaemia: A systematic review and meta-analysis. *Environ. Health Perspect*. 2010; 118: 33-41. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20056585>
 11. Wigle D, Turner M, Krewski D. A systematic review and Meta-analysis of Childhood Leukemia and Parental Occupational Pesticide Exposure. *Environ Health Perspect*. 2009; 117: 1505-13. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20019898>

Cáncer infantil de origen ocupacional: neuroblastoma y tumores del SNC

A.E. Aldea Romero*, A. López Dueñas*, J.M. Sanz Anquela**, J.M. Jiménez Bustos*

*Servicio de Pediatría. H.U. Guadalajara. Universidad de Alcalá de Henares. **Registro de Tumores del Hospital Príncipe de Asturias. Departamento de EEMM. Universidad de Alcalá de Henares.

RESUMEN

Numerosos estudios han sugerido que la exposición ocupacional paterna y materna a diferentes sustancias químicas y campos electromagnéticos, puede tener un papel en la etiología del cáncer infantil⁽¹⁾.

La aparición en edades muy tempranas de los casos de cáncer infantil puede estar relacionado con factores etiológicos que influyan en la concepción, embarazo y primera infancia, tales como la ocupación parental^(2,3).

Por su frecuencia en la infancia vamos a centrarnos en los estudios que relacionan la exposición ocupacional parental con la aparición de neuroblastoma y tumores del SNC en la descendencia.

Palabras clave: Neuroblastoma; Tumores del SNC; Cáncer; Exposición paterna; Exposición materna; Agentes carcinogénicos; Campos electromagnéticos; Radiación.

ABSTRACT

Numerous studies have suggested that paternal pre-conceptional occupational exposures may have a role in the aetiology of childhood cancers.

Because a remarkable number of childhood cancers occur at very young ages, it has been hypothesized that causes may operate during the prenatal and neonatal period, like parental occupational exposure.

Due to the frequency in childhood, we review the studies that establish a relation between occupational exposure in parents and cases of neuroblastoma and central nervous system tumours in offspring.

Correspondencia: Dra. Ana Elena Aldea Romero. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Guadalajara. C/ Donantes de sangre s/n. 19002 Guadalajara.
E-mail: aealdea@yahoo.es
Recibido: Marzo 2011

REV ESP PEDIATR 2012; 68(1): 65-68

Key words: Neuroblastoma; Pre-conceptional occupational exposures; Central nervous system tumours; Radiation.

INTRODUCCIÓN

Existen evidencias experimentales de la existencia de causas prenatales que inducen la aparición de cáncer en la infancia. Diversas exposiciones parentales domésticas u ocupacionales se han intentado relacionar con aumento del riesgo⁽⁴⁾. A pesar de las investigaciones los resultados permanecen inciertos.

Los agentes más relacionados han sido la exposición parental a campos magnéticos de muy baja frecuencia (ELF-MF) y a sustancias químicas como hidrocarburos, sustancias empleadas en la agricultura, industrias químicas, textiles, etc.

Los campos magnéticos de muy baja frecuencia (ELF-MF) han sido clasificados como un posible carcinogénico humano (grupo 2B) por la agencia internacional de estudio del cáncer.

Durante los últimos años se han llevado a cabo numerosos estudios para investigar la posible relación entre la exposición a campos magnéticos y el cáncer infantil, encontrándose una asociación con la leucemia infantil. No obstante, para otros tipos de tumores los resultados han sido contradictorios.

El riesgo de tumores del SNC y neuroblastoma en relación a la exposición paterna y/o materna también se ha examinado en diversos estudios. La causa potencial sería una alteración genética en el esperma, producida por la exposición a campos magnéticos que afectaría a la susceptibilidad al cáncer en la descendencia. También se ha sugerido como hipótesis que la exposición a ELF-MF afecta a la recombinación de los pares de radicales, aumentando por tanto el nivel de radicales libres. La ocupación materna y su exposición también ha sido estudiada pero el número de mujeres expuestas antes o durante el embarazo ha sido demasiado pequeño para permitir resultados significativos⁽⁵⁾.

Aunque la exposición a ELF-MF es ubicua en los domicilios, la exposición ocupacional supone un nivel de exposición mucho más alto⁽⁶⁾.

Se ha realizado una revisión de los estudios más recientes y significativos para valorar si se puede objetivar una relación entre la exposición ocupacional paterna/materna y la aparición de neuroblastoma y/o tumores del SNC en la infancia.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda en Pubmed empleando el castellano e inglés como idiomas con las siguientes palabras clave: neuroblastoma, brain tumors, childhood cancer, Offspring, parental exposure, electromagnetic fields, and chemicals.

El año límite de búsqueda fue el 1999, seleccionándose los artículos que analizaban la asociación entre la exposición ocupacional en ambos padres a agentes carcinogénicos y el riesgo en la descendencia de padecer neuroblastoma o tumores del SNC.

RESULTADOS

Exposición a sustancia químicas

De Roos et al. llevan a cabo un estudio sobre el efecto de la exposición química en el trabajo de los padres y la incidencia de neuroblastoma en la descendencia. Se trata de un estudio multicéntrico casos-control en 538 niños menores de 19 años que fueron diagnosticados de neuroblastoma entre 1992 y 1994 en 139 hospitales de EEUU y Canadá. La estimación de la exposición se realizó usando un índice de exposición ocupacional así como por la exposición reportada por los propios trabajadores, que a su vez era revisada por un higienista industrial. Se hizo un estudio para la exposición materna y paterna por separado para cada una de las sustancias químicas estudiadas aunque la concurrencia de varias de las sustancias es frecuente.

Un número muy escaso de madres habían estado expuestas a agentes químicos durante el embarazo por lo que no se encontró evidencia de que la exposición materna a estos agentes se asociara a un riesgo aumentado de neuroblastoma, aunque se objetivó un aumento de madres que habían estado expuestas a pieles de animales o plumas (5 casos, 0 controles).

La ocupación paterna y su exposición a diferentes sustancias químicas si se asoció con incidencia aumentada de neuroblastoma en la descendencia.

La odds ratio para diferentes hidrocarburos fue de 1,5, incluyendo benceno, gas oil, disolvente de barniz, alcoholes, disolvente de pintura y trementina.

La odds ratio para la categoría de hidrocarburos volátiles fue de 1,5, para un intervalo de confianza del 95% (CI 1,0-2,1) y para los hidrocarburos no volátiles tam-

bién de 1,5, para un intervalo de confianza del 95% (CI 1,0-2,2).

Estos datos sugieren una posible asociación entre neuroblastoma y exposición paterna a ciertos metales y aleaciones, incluyendo acero inoxidable, acero galvanizado, latón, metales y soldaduras.

Se encontró un 50% de aumento en la incidencia de neuroblastoma asociada a exposición paterna a polvo de madera. El análisis de exposiciones que habitualmente ocurren juntos puede llevar a error entre las diferentes sustancias químicas.

Cuando se adaptaron los datos para hidrocarburos y pinturas se objetivó una OR 1,6 para alcoholes, para un intervalo de confianza del 95% (CI 0,7-3,4), 2 para gasoil, para un intervalo de confianza del 95% (CI 1,0-4,3), 1,7 para alcoholes, para un intervalo de confianza del 95% (CI 0,6-4,5), 12 para trementina, para un intervalo de confianza del 95% (CI 2,2-65,9), mientras que la OR para disolvente de pintura disminuyó a 0,9.

Para la exposición a polvo de madera la OR permaneció elevada (1,6), 95% CI 0,8-3.

- Sylvain Cordier et al. publicaron en 2001 los resultados de un estudio internacional de casos control sobre la ocupación de los padres y los tumores del SNC en los hijos. El estudio se llevó a cabo en 7 países simultáneamente bajo la coordinación de la agencia internacional de estudio del cáncer.

Se incluyeron 1.218 casos y 2.223 controles, incluyendo todos los niños diagnosticados en el periodo de un tumor maligno en SNC o nervios craneales. La edad límite fue de 13 años en Europa y Australia y 19 en Israel y EEUU y los casos fueron diagnosticados desde 1976 a 1994.

Las ocupaciones se codificaron en 12 grupos: agricultura, aeroespacial, químicos, petróleo, construcción, imprenta, pasta de papel, industria textil pintura, electricidad, maquinistas u ocupaciones relacionadas con vehículos de motor. Además, se tuvieron en cuenta ocupaciones citadas en publicaciones recientes como peluquera, enfermera, soldadores o trabajadores de industria alimentaria.

Resultados: más de la mitad de los tumores se clasificaron como astrogiales (51,5%), 21,9% fueron clasificados como PNET (tumores neuroectodérmicos primitivos) y 12,2 como otros tumores gliales.

Ocupación paterna: el trabajo en agricultura fue relacionado con un aumento significativo del riesgo para todos los tumores cerebrales (OR 1,3 CI 1,0-1,8).

No se encontró asociación entre industria química y riesgo para tumores del SNC. Aunque pocos padres estaban empleados en la industria del petróleo, sí se objetivó un riesgo aumentado para los tumores astrogiales (OR 3,4 CI 1,4-8,2).

Aumento del riesgo para la industria de la construcción, sobre todo para el grupo astrogial (OR 1,3, CI 1-1,7). Riesgo más alto para los tumores del SNC y PNET en el grupo de padres electricistas (OR 1,4, CI 0,9-2,2).

Igualmente se encontraron más casos de padres que trabajaban en actividades relacionadas con vehículos de motor, conductores y mecánicos para todos los tumores del SNC subtipo astrogial. No se objetivó asociación con el empleo en la industria alimenticia ni soldadores. Ocupación materna: la mayoría de los estudios no han podido establecer un riesgo asociado entre la ocupación materna y estos trabajos porque el empleo femenino en esta industria es mucho menos prevalente.

Solo para 2 categorías se han encontrado OR significativamente más altas: industria textil que se ha asociado con todos los tumores del SNC, e imprenta asociado con tumores astrogiales.

La actividad en agricultura se asocia a un riesgo de tumores astrogiales con una OR de 1,5, y las actividades relacionadas con vehículos de motor se asocian a un riesgo para todos los tumores del SNC de 1,5, (2,4 para los PNET, CI 1,1-5,1).

La actividad en el mundo sanitario OR 1,1, industria alimentaria 1,3, peluquería 1,1, maquinas de coser eléctricas OR 1.

Separando por edad de aparición: en < 5 años el riesgo estimado entre la exposición ocupacional paterna no cambió excepto que se vio una asociación más alta para los trabajadores en electricidad (OR 1,8 para todos los tumores del SNC, 4,1 para otros tumores gliales (95% CI 1,4-12).

Para la industria alimentaria OR 5,3 (CI 1,2-23 para PNET), y para los trabajadores de imprenta OR 4,7, CI 1,3-17 para otros tumores gliales.

Respecto a la ocupación materna se encontraron OR elevadas para madres que trabajan en la industria química (OR 7,5 para tumores gliales, CI 1,9-30), industria textil (OR 3 CI 1,2-7,5), y trabajos eléctricos (OR 3,1, CI 1-10) para todos los tumores del SNC. En cambio, se objetivó una disminución del riesgo en ocupaciones como peluqueras o modistas con máquinas de coser eléctricas.

- MacCarthy et al publican en 2010 un estudio casos-control que incluyó 3.219 casos de neuroblastoma y 2.920 controles nacidos y diagnosticados entre 1962 y 1999 en Inglaterra.

Resultados: en la exposición a químicos agrícolas (pesticidas, herbicidas o insecticidas no se encontró riesgo aumentado. Exposición a metales y plomo: no aumento del riesgo. Polvo de carbón: OR 1,39 pero CI 0,73-2,70.

Exposición a campos electromagnéticos de baja frecuencia

- Spitz y Johnson (1985) publican un riesgo significativamente más alto para desarrollar neuroblastoma en los

hijos de padres que trabajan como electricistas o trabajadores de electrónica OR 11,75 (CI 95% 1,4-98,5). Diversos trabajos posteriores no han encontrado esta asociación. Entre ellos:

- Mark S. Pearce et al publican en 2007 un estudio casos-control llevado a cabo entre 1968-2000 y que incluía todos los pacientes < 25 años diagnosticados de tumores del SNC en este periodo y residentes en Inglaterra. En este estudio no se encontró un riesgo aumentado de neuroblastoma o tumores del SNC en padres expuestos a campos magnéticos.

- McCarthy et al llevan a cabo un estudio casos control incluyendo 3.219 casos de neuroblastoma (de los que se registraron 2.920 casos porque en el resto no se consiguieron datos del nacimiento), diagnosticados entre 1962 y 1999 intentando encontrar una asociación con la exposición paterna a sustancias químicas o campos electromagnéticos. No se encontró un aumento de riesgo para los padres expuestos a este último factor (OR 0,90, CI 0,71-1,13).

- Feychting M. et al publican en 1999 un estudio de cohortes llevado a cabo en Suecia en una población de 235.635 niños nacidos entre 1976-77 y 1981-82. Se realizó el seguimiento de todos los niños nacidos en esos años, hijos de parejas casadas, y se les siguió hasta 1993 o hasta los 15 años (lo que llegara primero).

Todos los casos de cáncer se identificaron en el registro nacional. La exposición de los padres se hizo en relación a matrices de exposición por trabajo. Todos los casos de cáncer se identificaron hallándose 25 casos de neuroblastoma y 162 de tumores del SNC.

Ni la exposición materna ni paterna a campos electromagnéticos se asoció con un aumento de riesgo de neuroblastoma ni tumores del SNC.

- Kersting Hug et al llevaron a cabo un estudio de casos control en Alemania para estudiar si los hijos de padres expuestos en el trabajo a campos electromagnéticos de muy baja frecuencia tenían un mayor riesgo de desarrollar cáncer. La exposición a campos magnéticos preconcepcional se estimó según una matriz de exposición por trabajos. El estudio incluyó 2.049 casos y 2.382 controles (de los cuales 444 eran tumores del SNC y 181 neuroblastomas). Tan solo se encontró un ligero aumento (OR 1,19) para los hijos de padres con exposición >1 microT (95% CI 0,81-1,75).

Respecto a la exposición materna, la mayoría de las madres pertenecían al grupo de la exposiciones más bajas (<0,1 microT).

En el estudio de la ocupación materna con exposición a campos electromagnéticos durante el periodo preconcepcional, el riesgo de neuroblastoma está discretamente aumentado en exposiciones >0,2 microT (OR 1,26, 95% CI 0,66-2,43). La exposición materna durante el emba-

razo no se analizó porque la mayoría de las madres permaneció en casa en algún momento durante el curso del embarazo.

- Li P. et al publican en 2009 un estudio cuyo objetivo era examinar la contribución de la exposición materna a ELF-MF justo antes del embarazo y durante el embarazo y la incidencia de tumores del SNC en la infancia. El estudio casos control constó de 548 casos y 760 controles diagnosticados entre 1980 y 2002 en Canadá (Quebec y Ontario). La exposición se estimó según matrices ocupacionales o usando una estimación individual a la exposición.

Se encontró un riesgo aumentado en hijos de madres que trabajan con máquinas de coser eléctricas para todos los tumores del SNC (OR 2,3, 95%CI 1,0-5,4). Un mayor riesgo se objetivó también para madres trabajando como preparadoras de alimentos y bebidas (OR 2,9). No se encontró un aumento de riesgo para secretarías, mecanógrafas, trabajadoras en radiodifusión o industrias de entretenimiento.

Un riesgo significativo se observó para otros gliomas en el grupo de manipuladoras de alimentos y bebidas (OR 2,6, 95% CI 1,2-5,5) y para enfermeras (OR 2,1, 95% CI 1,0-1,8).

CONCLUSIONES

- Se ha demostrado que la exposición ocupacional parental puede ser una de las causas en la aparición del cáncer infantil.
- Debido a la frecuente concurrencia en determinadas ocupaciones de exposición a diversos tóxicos esto puede actuar como un factor de confusión.
- Aunque sería interesante diferenciar entre la exposición preconcepcional o concepcional en diferentes momentos del embarazo es difícil por la frecuente superposición a lo largo de los diferentes periodos.
- La exposición materna es de particular importancia durante el embarazo porque estos tóxicos pueden atravesar la placenta. No obstante, en la mayoría de los estudios el número de madres expuestas durante la gesta-

ción ha sido escaso por lo que es difícil establecer resultados estadísticamente significativos.

- La mayoría de las plantillas de exposición ocupacional están realizadas para trabajos llevados a cabo mayoritariamente por hombres, lo que introduce otro factor de confusión respecto a la exposición materna.
- Los resultados inconstantes en diferentes estudios hacen necesaria la realización de nuevos estudios para la obtención de resultados estadísticamente significativos respecto a la exposición ocupacional parental y el cáncer en la infancia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pearce Mark S, Hamman D, Dorak M. et al. Paternal Occupational Exposure to Electro-Magnetic Fields as a Risk Factor for Cancer in Children and Young Adults: A Case-Control Study From the North of England. *Pediatr Blood Cancer*. 2007; 49: 280-6.
2. MacCarthy A, Bunch KJ, Fear NT et al. Paternal occupation and neuroblastoma: a case-control study based on cancer registry data for Great Britain 1962-1999. *Br J Cancer*. 2010; 102: 615-9.
3. Schüz J, Kaatsch P, Kaletsch U et al. Association of childhood cancer with factors related to pregnancy and birth. *Int J Epidemiol*. 1999; 28: 631-9.
4. Cordier S, Mandereau L, Preston-Martin et al. Parental occupations and childhood brain tumours: results of an international case-control study. *Cancer Causes Control*. 2001; 12: 865-74.
5. Feychting M, Floderus B, Ahlbom A. Parental occupational exposure to magnetic fields and childhood cancer (Sweden). *Cancer Causes Control*. 2000;11: 151-6.
6. Li P, McLaughlin J, Infante-Rivard C. Maternal occupational exposure to extremely low frequency magnetic fields and the risk of brain cancer in offspring. *Cancer Causes Control*. 2009; 20: 945-55.
7. De Roos AJ, Olshan AF, Teschke K, et al. Parental Occupational Exposure to Chemicals and Incidence of Neuroblastoma in Offspring. *Am J Epidemiol*. 154: 106-14.
8. Hug K, Grize L, Seidler A et al. Parental occupational Exposure to Extremely Low Frequency Magnetic Fields and Childhood Cancer: A German Case-Control Study. *Am J Epidemiol*. 2010; 171: 27-35.

La poesía del dolor en el descendimiento de Rogier van der Weyden

M. Bastida Eizaguirre

Servicio de Pediatría. Hospital Santiago Apóstol. Osakidetza Servicio Vasco de Salud

EL AUTOR

Rogier de la Pasture, conocido posteriormente como Rogier van der Weyden, fue junto con Jan van Eyck uno de los pintores primitivos flamencos más influyentes en sus sucesores, sobre todo en Hans Memling y Dierick Bouts. Algunos de sus modelos iconográficos se mantuvieron en la pintura flamenca medio siglo después de su muerte. Nació hacia 1400 en Tournai, y falleció en 1464. Discípulo de Robert Campin, originario como él de Tournai, comenzó su aprendizaje tardíamente en 1427, y fue aceptado como maestro del gremio en 1436. Fue nombrado miembro de La Guilda (Gremio de ballesteros de Lovaina) en 1432, y pintor oficial de Bruselas en 1436. Viajó a Roma en 1450, y aunque no terminó de adaptar su técnica a los hallazgos de la pintura italiana, fue reconocido como un gran artista, como demuestra su inclusión junto con Van Eyck en el libro *De viris illustribus*, escrito en 1456 por Bartolommeo Fazio, un erudito humanista genovés. Coincidió con Van Eyck en el sur de Holanda, y ambos utilizaron las nuevas posibilidades que ofrecía el reciente descubrimiento de la pintura al óleo, para plasmar los detalles, incorporar nuevos pigmentos, y aplicar sucesivas capas de pintura, para conseguir efectos de transparencia y veladuras. Menos intuitivo y descriptivo que van Eyck, no tan riguroso intelectualmente, fue sin embargo más interpretativo al descubrir la individualidad con una destacada fuerza expresiva, mostrando un especial interés en la composición y su efecto general, resultando rotundo en el tratamiento de las formas y en la captación del volumen. Trabajó para gremios, cofradías, los duques de Borgoña y dignatarios.

Correspondencia: Dr. Manuel Bastida Eizaguirre. Servicio de Pediatría. Hospital Santiago Apóstol. C/ Olaguibel, 29. 01004 Vitoria-Gasteiz
E-mail: manuel.bastidaeizaguirre@osakidetza.net
Recibido: Septiembre 2011

REV ESP PEDIATR 2012; 68(1): 69-71

EL DESCENDIMIENTO-(DEPOSITION, DE KRUISAFNEMING)

Óleo sobre tabla 220x262, es una de las joyas de la colección del Museo del Prado, obra mayor del artista y, por ende, de la pintura flamenca y universal, fue realizada en 1435. Se trata de una pintura encargada por el gremio de ballesteros de Lovaina, para su capilla en Notre Dame-hors-les murs (*Onze lieve vrow van Ginderbuiten*). La obra fue adquirida posteriormente por María de Hungría, y pasó en 1574 a la colección de su sobrino Felipe II. Este descendimiento permaneció en El Escorial hasta 1939, donde actualmente puede verse una copia realizada por Michel Coxcie encargada por el propio rey, dada la gran devoción y estima que tenía por esta pintura. Existen varias copias más realizadas en su propia época, que dan fe del éxito que ya entonces tuvo esta obra.

Se trata de un cuadro de altar, y como tal trata de reproducir el efecto visual de un grupo escultórico, tal cual si nos halláramos ante un retablo. Para lograr esta sensación se detiene en un escrupuloso modelado de las figuras, cuyas formas sugieren el espacio tridimensional de un alto relieve, en el que esculturas exentas policromadas se destacan sobre un fondo dorado intencionadamente neutro. El artista reproduce en la pintura imágenes de personas prácticamente a tamaño natural, y se sirve de ciertos recursos técnicos para reforzar el efecto pretendido, como por ejemplo situar en los ángulos superiores derecho e izquierdo dos falsas tracerías de madera, que se hallan pintadas y actúan como trampantojo (*trompe l'oeil*). La disposición muy estudiada de las diez figuras presentes en un reducido espacio refuerza la sensación de conjunto escultórico.

La temática que aquí se trae es recurrente en la iconografía cristiana, y tiene sus precedentes en modelos bizantinos de los siglos X/XI, que se fueron enriqueciendo con el paso del tiempo. Sus fuentes se hallan en los evangelios canónicos y apócrifos. Representa el momento en el que, según tales fuentes, el cuerpo de Cristo muerto es desclavado de la



El descendimiento de la cruz (*De Kruisafneming*). Rogier van der Weyden, h. Óleo sobre tabla. Museo del Prado, Madrid.

Cruz para ser llevado al sepulcro, después de que José de Arimatea, un hombre rico y noble miembro del sanedrín, obtuviese la oportuna autorización de Pilatos, y ofreciese su propio sepulcro para el enterramiento. Este personaje es el que recibe el cuerpo de Cristo yacente con una sábana de lino a los pies de la cruz, después de que un ayudante que se halla sobre la escalera lo desclavase, tal como muestran los clavos que lleva sobre su mano derecha, mientras que con la izquierda mantiene el brazo de Cristo ayudando en el descendimiento. A los pies de Jesús se sitúa otro personaje que colabora en el sostén de sus piernas, en este caso se trata de Nicodemo que, como José de Arimatea, era miembro del Sanedrín, y aportó mirra y aloe para que el cuerpo de Cristo fuese embalsamado según la costumbre judía. Tras Nicodemo puede verse otro ayudante sosteniendo un tarro de cerámica, que contiene los ungüentos y perfumes con los que María Magdalena ungió los pies de Cristo. Este personaje dirige hacia delante su mano libre ofreciendo también su colaboración en el descendimiento. En el extremo derecho de la tabla, María Magdalena retuerce sus manos y contorsiona su cuerpo en una curva que enmarca la composición, y se contrapone a otra inversa que la cierra en el lado izquierdo a modo de paréntesis. Esta segunda curva está formada por la figura de un joven con túnica roja, y representa al discípulo favorito de Jesús, San Juan evangelista, que presuroso se inclina ante el cuerpo que se desvanece de la Virgen María, para tratar de evitar que se golpee contra el suelo. En esta acción colabora una mujer cuyo rostro muestra cierto parecido con el

de la Virgen y que, presumiblemente, representa a la hermana de su madre, María de Cleofás. Otra mujer, María de Salomé, aparece en el ángulo superior izquierdo, enjugando su llanto con un pañuelo.

Rogier van der Weyden estudió la composición de la pintura detenidamente en una sucesión de líneas y movimientos contrapuestos, que la hacen armónica y simétrica. Se halla dominada centralmente por las líneas oblicuas diagonales del cuerpo de Cristo y la figura de la Virgen María, ambas de formas muy similares. El sentido vertical del descendimiento es acompañado por la caída de la Virgen, y su dirección es orientada por la posición del brazo derecho inerte del cuerpo de Cristo, y su correspondiente en la Virgen María.

La pintura destaca por su colorido, para el que se utilizaron pigmentos de extraordinaria calidad procedentes de piedras semipreciosas, como el lapislázuli, único que puede contemplarse en el manto de la Virgen. El colorido es favorecido por la nueva técnica de pintura al óleo, que aporta una brillantez luminosa y un acabado que produce sensación de nacarado.

También muy destacable la calidad casi táctil de las telas, muy propia de la pintura flamenca, con tejidos que se describen lujosos tanto para Nicodemo, como para José de Arimatea, aludiendo a su condición de hombres nobles, ricos y poderosos.

El artista en su obra hace patente un esmerado cuidado en los detalles (imagen en alta resolución: <http://www>.

museodelprado.es/imagen/alta_resolucion/P02825.jpg), deteniéndose en los cabellos y los pelos de las barbas que casi pueden ser individualizados, en los bordes de las ropas con sus pieles, o incluso con sus joyas en el caso de José de Arimatea, y en las lágrimas que resbalan por los rostros de algunos de los diez personajes presentes. En el espacio inferior de la tabla una calavera y unos huesos, que según la tradición pertenecieron a Adán, sobre cuya sepultura creció el árbol con cuya madera se fabricó la cruz de Cristo. Junto a la calavera y en el ángulo inferior derecho se ven unas plantas con flores, que por su calidad y detalle pudieran componer por sí solas una naturaleza muerta. En estas flores pudiera encerrarse un simbolismo religioso, patente en la esperanza de salvación posterior a la muerte. Más anecdóticas son las dos pequeñas ballestas presentes entre las tracerías de los dos ángulos superiores, alusivas al gremio para el cual se encargó la obra.

Muy notable es la intensa expresividad del conjunto y su dramatismo, que permite una individualización de los diez personajes presentes en la escena, según sus sentimientos con arreglo a las actitudes de sus rostros, y las posiciones de sus cuerpos. El delicado cuerpo de Cristo, con su palidez y flaccidez mortecinas, se corresponden con las de la Virgen a causa de su lipotimia. La contención resignada de José de Arimatea tiene su espejo en la aflicción del rostro de Nicodemo. Las lágrimas silenciosas de San Juan se expresan de la misma forma en María de Cleofás, mientras María de Salome se rompe en llanto. María Magdalena, la mujer pública y pecadora arrepentida, se representa vestida con menos recato que las otras Marías, con un vestido escotado y un cinturón en que lleva inscrito IHSUS MARIA, alusión a su nombre y al de Cristo. La contorsión de su cuerpo y la profusión de su llanto sugieren su desesperación, mientras los ayudantes muestran silencio y respeto.

EL DUELO DE UNA MADRE POR LA MUERTE DE UN HIJO

La pintura resulta en su conjunto expresionista, aludiendo no solamente al objeto y sentido religioso con que fue creada, sino a su profundo dramatismo como muestra de un suceso inevitable en la vida de todos los seres humanos, tal cual es el duelo por la muerte de cualquier ser querido, y en concreto el duelo de una madre por la muerte de un hijo.

Los fallecimientos considerados anormales o inesperados, sean asociados a una causa accidental o, violenta, o bien debidos a enfermedad, nos resultan frecuentemente impensables. Muy singularmente en el caso de unos padres, y quizás de forma más particular de una madre, cuando fallece un hijo de corta edad. Los profesionales de la salud, especialmente los pediatras hospitalarios, en algún momento de nuestro acontecer profesional hemos sido o seremos actores y espectadores de este tipo de situaciones para las que

es difícil prepararse, y mucho menos acostumbrarse, pues la empatía o aflicción por el dolor de nuestros semejantes es lo que hace al ser humano único entre los seres vivos, y constituye uno de los rasgos más nobles del alma humana.

En una época en que protocolizamos diagnósticos, tratamientos, y en general todas nuestras respuestas ante la enfermedad, para adaptarlas a la seguridad que ofrece la mejor evidencia disponible, resulta paradójicamente imposible obtener ningún tipo de certeza ante la muerte de un niño, y la experiencia única que causa en sus padres. Estas situaciones nos sitúan al margen de nuestra condición profesional, y nos muestran nuestra propia fragilidad como seres humanos.

No hay situación humana más desgarradora que la muerte inesperada de un hijo. Por este motivo, y más frecuentemente que en otros casos, la experiencia se asocia posteriormente a duelos prolongados o inconclusos, que dan lugar a consecuencias indeseables, patentes tanto en un incremento de separaciones en los padres, como en un aumento de morbilidad física y mental en los mismos, a veces esta última asociada a ideaciones suicidas. Es obligado en estos casos ofrecer una adecuada respuesta social y profesional en el campo de la salud. Sin embargo, ante el shock inmediato ocasionado por la muerte de un niño al que asistíamos, la respuesta es más compleja, porque no puede llegar desde el terreno de la medicina ni de la ciencia.

Rogier van der Weyden realizó el descendimiento con un sentido eminentemente religioso, que pretende consolarnos redimiéndonos de la muerte a través de la muerte del propio Cristo, aludiendo a la esperanza en una futura segunda vida mejor, idea que se halla implícita en la mayoría de las religiones. Sin embargo, su obra, por su valor artístico, su expresividad y su dramatismo, trasciende incluso el propio significado religioso para el que fue creada, y nos conmueve en sus connotaciones puramente humanas por su realismo, poniéndonos en sintonía con los que sufren. Esta empatía se halla facilitada por el hecho de que los personajes presentes en la escena no se representan idealizados como en la pintura del renacimiento italiano, no se trata de prototipos, sino muy al contrario de personas y rostros que debieron ser comunes entre la burguesía del siglo XV en Flandes. A través de sus propias emociones, quien no profesa creencia religiosa alguna, también puede ofrecer ayuda a unos padres abatidos por la muerte de un hijo. En ciertos casos, el capellán del hospital podrá contribuir con su asistencia religiosa a hacer tolerable el dolor. En otros, la presencia solidaria del médico que asistió al paciente puede resultar reconfortante, simplemente acompañando en silencio a los padres, y mostrando su solidaridad según sus propios sentimientos, haciéndose innecesarias las palabras, tal como muestran a su modo cada uno de los personajes presentes en el descendimiento de Rogier van der Weyden.

ENERO/FEBRERO 2012

Del 16 al 18 de enero de 2012

Curso de instructores de RCP avanzada Neonatal y Pediátrica
Madrid

Del 19 al 22 de enero de 2012

II Curso Básico Intensivo de Ecografía Pediátrica Abdominal
Figueres, Gerona

Del 20 al 21 de enero de 2012

VII Congresso Nacional da Sociedade Portuguesa de Neuropediatria
Oporto, Portugal

20 de enero de 2012

Implicaciones del sistema del complemento en el síndrome hemolítico urémico (SHU) y en la enfermedad por depósitos densos (EDD)
Madrid

26 de enero de 2012

III Jornada Salud Infantil y Medio Ambiente
Madrid

28 de enero de 2012

Taller de estrategias de intervención psicoeducativa en TDAH y otros trastornos del comportamiento
Madrid

2 de febrero de 2012

7ª Reunión internacional sobre investigación traslacional y medicina personalizada
Madrid

Del 8 al 10 de febrero de 2012

Curso de Reanimación Cardiopulmonar Avanzada Pediátrica y Neonatal
Madrid

9 de febrero de 2012

XI Jornadas de Infectología Pediátrica
Barcelona

Del 9 al 11 de febrero de 2012

I Curso de Neurología Pediátrica para residentes de cuarto año de Pediatría
Candás, Asturias

Del 17 al 19 de febrero de 2012

Urgencias Pediátricas 4ª Edición
Madrid

Del 18 al 24 de febrero de 2012

Pediatric Potpourri®: State of the Art 2012
Maui, Hawaii, Estados Unidos

Del 20 al 24 de febrero de 2012

Curso de Ventilación Mecánica en Pediatría
Madrid

Del 23 al 24 de febrero de 2012

Curso Básico de Bioética en Pediatría
Zaragoza

Del 23 al 25 de febrero de 2012

Emergencias médicas en Pediatría
Hawaii, Estados Unidos

25 de febrero de 2012

26 Jornada Pediatría Ambulatoria USP IU Dexeus
Barcelona

29 de febrero de 2012

Curso Interactivo de Infectología Pediátrica
Madrid