



“REUNIÓN CON EL EXPERTO: VACUNAS”

Introducción. Calendarios vacunales, neumococo y rotavirus

José Ant^o Fernández Merchán

Pediatra de Equipos. Área de salud de Plasencia

Introducción

En los últimos años hemos asistido a un cambio continuo de calendarios vacunales que ha tenido su máxima expresión en Extremadura donde han sido publicados cambios en el calendario con 1 año de diferencia solamente. Esto se comprende cuando sabemos que los cambios epidemiológicos junto con las nuevas vacunas y los nuevos conocimientos implican que tengamos que actualizar continuamente las pautas de vacunación. Incluso el último cambio experimentado en Extremadura nos podía llevar a relajarnos en el sentido de pensar que habíamos conseguido uno de los objetivos de los Pediatras españoles: el calendario vacunal único para todo el territorio nacional. Nada más lejos de la realidad por cuanto supone un calendario de mínimos al que no se han adherido todas las comunidades autónomas (CC.AA.) y supone, desde luego, una oportunidad perdida.

Calendarios Vacunales

En el BOE de 6 de agosto de 2013 se publica el Calendario Común de Vacunación Infantil que se acordó en el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (CISNS) en los Plenos del día 29 de febrero de 2012 y del día 21 de marzo de 2013¹.

Entre los cambios más significativos del Calendario Común encontramos los que hacen referencia a las siguientes vacunas: Triple Vírica (SRP) con una 1^a dosis a los 12 meses y una 2^a dosis a la edad de 3 - 4 años; Varicela, se reconocen dos dosis y se fija la edad a los 12 años; nueva pauta para Meningococo C con 3 dosis repartidas a los 2 - 4 meses (según las fichas técnicas de los

preparados a usar), 12 meses y 12 años de edad, vacuna del Virus del Papiloma Humano (VPH): Se fija la edad de vacunación en chicas a los 14 años¹.

Este Calendario nace con el propósito de ser un Calendario común para todo el territorio nacional donde hasta ahora cada Comunidad Autónoma tenía el suyo propio. A pesar de ello, a fecha de 28 de marzo de 2014 (última consulta realizada)², han sido 12 las CCAA y también las 2 Ciudades Autónomas las que han cambiado sus Calendarios de vacunación infantil en función del nuevo Calendario Común, existiendo pequeñas diferencias por ejemplo: en cuanto a la edad de aplicación de la vacuna Triple vírica (SRP) de tal manera que casi la mitad la aplican a los 3 años y el resto a los 4 años; solamente Asturias y Castilla la Mancha ponen la 5.^a dosis (4 - 6 años) de Difteria Tétanos y Tos ferina acelular con el preparado de carga antigénica estándar (DTPa); Galicia vacuna, además, de neumococo 13 valente (VCN 13), etc...

En el DOE de 10 de marzo de 2014 se publica el Decreto por el que se actualiza el Calendario Vacunal de Extremadura vigente desde hacía solo un año³. Al ser Extremadura una de las pocas CCAA que se adhiere al Calendario Común del CISNS recoge todo los cambios referidos además de la última actualización de una de las vacunas comercializadas frente al meningococo C (Neisvac[®]) según la cual la primovacunación se puede hacer con una sola dosis a los 4 meses de vida.

Los Pediatras, en general, tenemos por referencia las pautas del Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP) que publica sus recomendaciones para este año 2014⁴ en Anales Españoles de Pediatría. Sin embargo hay importantes



diferencias que no han sido recogidas por el CISNS para el Calendario Común. Así el CAV-AEP recoge la 5.^a dosis (4-6 años) de Difteria Tétanos y Tos ferina acelular con la posibilidad del preparado de baja carga antigénica de difteria y tosferina (Tdpa) y la 6.^a dosis con el mismo preparado Tdpa a los 11-12 años. Insiste en la importancia de introducir la vacuna frente al neumococo con el preparado 13 valente (VNC 13) con una pauta de 4 dosis (3+1). La vacuna contra el Rotavirus sería una vacuna recomendada dentro de este Calendario al igual que la Varicela con una primera dosis a los 12 meses y una segunda dosis a los 2-3 años.

En el mismo número de Anales de Pediatría el CAV-AEP hace una dura crítica a las autoridades competentes en cuanto a la oportunidad perdida para hacer un Calendario único que recogiera las últimas recomendaciones avaladas por la Comunidad científica e introducidas ya en muchos calendarios de inmunización de países de nuestro entorno⁵.

Vacuna contra el Neumococo

El Ministerio de Sanidad no reconoce esta vacuna para el Calendario Común vigente⁶. Tampoco aparece, por tanto, en el Calendario de Extremadura pero ya hemos comentado que para el CAV-AEP es una vacuna que debería ser sistemática.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda, desde el año 2007, la introducción de las vacunas neumocócicas conjugadas (VNC) en los programas de inmunización sistemática infantil⁷. Así, el 44% de los 194 países miembros de la OMS ya lo habían hecho hasta diciembre de 2012.

La situación en Extremadura en cuanto a esta vacuna viene determinada por la Circular 1/2003 de la Dirección General de Atención Sociosanitaria y Salud sobre el Programa de inmunización frente al neumococo con vacuna conjugada para niños incluidos en Grupos de Riesgo⁸. En este documento se recogen hasta 16 grupos de enfermedades que darían lugar al derecho a la vacunación con una

pauta de 4 dosis para niños de entre 2 y 23 meses, ambos inclusive. Posteriormente, a partir de mayo de 2005 la inmunización se indicó para niños de entre 2 meses y 5 años, incluidos en los grupos de riesgo, en base a la modificación realizada en la ficha técnica de la vacuna empleada. Y desde febrero de 2006 se añaden otros 3 grupos de riesgo: prematuros de < 37 semanas, niños con implantes cocleares y aquellos que hayan sufrido la enfermedad neumocócica anteriormente. En 2010 se recoge el cambio de vacuna heptavalente por la 13 valente (VNC 13) actualmente comercializada.

Según la última publicación revisada en cuanto a enfermedad neumocócica en Extremadura (Boletín Epidemiológico de Extremadura, Semanas 25-28. Año 2011) en el año 2010 hubo 29 casos de enfermedad invasora por neumococo siendo los serotipos más frecuentemente identificados el 3 y el 19A en adultos y el 7F en menores de 14 años⁹, serotipos que no estaban en la anterior vacuna heptavalente, pero que si están incluidos en la vacuna actualmente recomendada por el CAV-AEP (aprobada en España en diciembre de 2009⁶).

Vacuna contra el Rotavirus

El Ministerio de Sanidad tampoco reconoce esta vacuna en el Calendario Común vigente y, por tanto, tampoco aparece en el Calendario de Extremadura.

Sin embargo para el CAV-AEP, el preparado pentavalente (RotaTeq[®])* actualmente disponible en España, es una vacuna recomendable y segura para todos los lactantes⁴. Se recomienda una pauta de 3 dosis y siempre antes de las 32 semanas de vida.

*Como consecuencia de la detección de ADN de un circovirus porcino de los tipos 1 y 2 en la vacuna RotaTeq[®] la AEMPS recomendó hasta que se concluyera una investigación, no iniciar la vacunación con la vacuna RotaTeq[®] a partir del día 10 de junio del 2010 y no autorizar la entrada de nuevos ejemplares en el mercado español. Como consecuencia de



nuevos hallazgos con los que se demostró la no presencia de virus vivos (circovirus) se decidió volver a la normalidad en el uso de la vacuna RotaTeq® y permitir de nuevo la liberación de lotes en el mercado español de acuerdo con el procedimiento habitual con fecha 4 de noviembre de 2010¹⁰.

Recordad que el preparado monovalente (Rotarix®) sigue inmovilizado a día de hoy por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) desde el 29 de marzo de 2010¹⁰.

En diversos estudios se ha observado una disminución en la prevalencia de la enfermedad tras la introducción de la vacunación en la población pediátrica en varios países europeos, EE. UU. y Australia, tanto en los vacunados como en los niños no vacunados y en adultos, lo que sugiere una protección de grupo y una disminución importante de la actividad del rotavirus por debajo del nivel existente previo a la vacunación^{11,12}.

La OMS en sus informes de 2011 y 2013 sigue manteniendo la recomendación de la vacunación universal frente al Rotavirus^{13,14}.

Referencias Bibliográficas

- 1.- BOE Núm. 187 Martes 6 de agosto de 2013. Resolución de 24 de julio de 2013, de la Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación, por la que se publica el Acuerdo del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud sobre el calendario común de vacunación infantil.
- 2.- <http://www.aepap.org/vacunas/CALENDARIOS-ESPANOL>
- 3.- DOE Núm. 47 de 10 de marzo de 2014. DECRETO 29/2014, de 4 de marzo, por el que se modifica el Decreto 161/2006, de 6 de septiembre, por el que se aprueba el calendario íntegro de vacunaciones de la Comunidad Autónoma de Extremadura.
- 4.- Calendario de vacunaciones de la Asociación Española de Pediatría: recomendaciones 2014. D. Moreno-Pérez, et al. *An Pediatr (Barc)*. 2014;80(1):55.e1-55.e37

5.- El calendario de vacunación común de mínimos para España: posicionamiento del CAV-AEP. Editorial. J. Arístegui Fernández y David Moreno-Pérez. *An Pediatr (Barc)*. 2014;80(1):1-5

6.- Informe de utilidad terapéutica. Vacuna antineumocócica conjugada de 13 serotipos, PREVENAR 13®, de 11 de abril de 2013. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/vacunas/infoUtilTerapeutica/docs/infUtilTerap_Prevenir13.pdf

7.- World Health Organization. Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization---WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec*. 2007;82:93---104.

8.- Circular 1/2003 de la Dirección General de Atención Sociosanitaria y Salud sobre el Programa de inmunización frente al neumococo con vacuna conjugada para niños incluidos en Grupos de Riesgo

9.- Boletín Epidemiológico de Extremadura, Semanas 25-28. Año 2011. Vigilancia epidemiológica de la infección invasora por *Streptococcus Pneumoniae* en Extremadura. Año 2010.

10.- Informe de utilidad terapéutica. Vacuna frente a la gastroenteritis por Rotavirus. Vacuna oral viva con cinco cepas de rotavirus. RotaTeq®, de 16 de abril de 2013. Disponible en:

http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/vacunas/infoUtilTerapeutica/docs/infUtilTerap_RotaTeq.pdf

11.- BA Lopman, AT Curns, C Yen, UD Parashar. Infant rotavirus vaccination may provide indirect protection to older children and adults in the United States. *Journal of Infectious Diseases* 204 (7), 980-986

12.- Tate JE, Haynes A, Payne DC, Cortese MM, Lopman BA, Patel MM, et al. Trends in national rotavirus activity before and after introduction of rotavirus vaccine into the national immunization program in the United States, 2000 to 2012. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32:741-4.

13.- World Health Organization (WHO). Rotavirus vaccine and intussusception: Report from an expert consultation. *Wkly Epidem Rec*. 2011; 86:317-324 [ultimo acceso 30 Sept 2013]. Disponible en: <http://www.who.int/wer/2011/wer8630.pdf>

14.- World Health Organization (WHO). Rotavirus vaccines. WHO position paper---January 2013. *Wkly Epidemiol Rec*. 2013;88:49-64 [ultimo acceso 30 Sept 2013]. Disponible en:

<http://www.who.int/wer/2013/wer8805.pdf>



SITUACIÓN ACTUAL DE LA VACUNACIÓN FRENTE A LA VARICELA

Ángel Hernández Merino.

Pediatra. Centro de Salud La Rivota, Alcorcón, Madrid.

Coordinador de la Guía-ABE (<http://www.guia-abe.es>).

Vocal del Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP) (<http://vacunasaep.org/>)

Objetivos

1. Aclarar: ¿Qué está pasando con la vacuna de la varicela?, ¿por qué?

2. Debatir y proponer: Y ¿qué hacemos ahora?

Introducción / antecedentes

Breve historia de las vacunas frente a la varicela

La primera vacuna fue desarrollada por Takahashi en Japón en 1974 a partir de la cepa Oka. Posteriormente fue adaptada a cultivos con células diploides humanas MRC-5 y otros desarrollos técnicos que mejoraron su rendimiento y conservación.

Hay 3 preparaciones actualmente en uso; una de ellas se distribuye exclusivamente en Japón. Se distinguen en el número de pases en los cultivos celulares, la dosis expresada en UFP, y los estabilizantes, conservantes y antibióticos que contienen.

Breve historia de las vacunas frente a la varicela en España

En 1989 se publicó el primer trabajo en España sobre los costes indirectos de la varicela y el posible impacto de la vacuna en los mismos.

En 1998 se comercializó la primera vacuna frente a la varicela en España (Varilrix®), la cual estuvo inicialmente disponible sólo para uso hospitalario y recomendada su administración a grupos de población considerados de riesgo y a sus contactos inmediatos susceptibles.

En 2004 se comercializó Varivax®, siendo la primera vacuna disponible en las oficinas de farmacia públicas (OF).

En 2005 la Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (CISNS) recomendó su inclusión en el calendario vacunal, para ser administrada a los individuos susceptibles de entre 10 y 14 años de edad, en una cohorte elegida por cada comunidad autónoma (CC. AA). Se mantuvieron las recomendaciones de vacunación, existentes hasta ese momento, a susceptibles con alto riesgo de padecer enfermedad grave, tanto niños como adultos, y a sus contactos más próximos.

Actualmente la dos vacunas disponibles están indicadas para la prevención de la enfermedad en niños a partir de los 12 meses de edad, personas susceptibles de cualquier edad (hasta 65 años) con riesgo de varicela grave (con matices entre ambas vacunas) y sus contactos sanos, así como para la profilaxis posexposición. Sin embargo, Varilrix® sigue catalogado como de “uso hospitalario” pese a su ficha técnica (FT).

Por su parte, las comunidades de Madrid (noviembre de 2006) y Navarra (durante 2007), y las ciudades autónomas de Ceuta y Melilla (enero de 2008) han añadido a la vacunación en adolescentes, la vacunación universal (con 1 o 2 dosis) a los niños a partir de los 12 meses de edad. El 31 de diciembre de 2013, Madrid suspende la vacunación de lactantes. Actualmente, la situación, según CC. AA., es: Navarra: 1.^a dosis a los 15 meses, 2.^a a los 3 años. Ceuta⁶: 1.^a a los 18 meses, 2.^a



a los 2 años. Melilla⁶: 1.^a dosis a los 15 meses, 2.^a a los 2 años.

En 2013, el CISNS establece que la vacunación de rescate en adolescentes susceptibles será a los 12 años y con 2 dosis de la vacuna; las CC. AA. deberían aplicar esta medida a partir de 2014, salvo las “excepciones que por motivos epidemiológicos se produzcan” [sic].

¿Qué está pasando con la vacuna de la varicela?

El día 1 de octubre de 2013 el CAV-AEP publicó una nota informativa respecto a esta cuestión. En ella se explica y argumenta la posición del CAV-AEP en esta cuestión.

Hay desabastecimiento de la vacuna Varivax®

Varivax® es la única vacuna frente a la varicela disponible por FT en las oficinas de farmacia (OF) comunitarias. Varilrix®, la otra vacuna antivariela autorizada, está catalogada como de “uso hospitalario” y por tanto su dispensación está limitada a los servicios de farmacia hospitalaria⁵.

Desde el pasado mes de julio (2013) se están produciendo situaciones de desabastecimiento de la vacuna Varivax® en las OF de casi todas las CC. AA. españolas, circunstancia que ha desconcertado a usuarios, centros sanitarios y farmacéuticos.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) no ha emitido ninguna información a través del canal oficial, sin embargo, sí ha difundido notas escritas de carácter informal a través de los servicios de salud autonómicos, según las cuales ha decidido “no autorizar dosis de vacuna Varivax, salvo las que vayan al sistema de Vacunación Oficial de la Autoridades Sanitarias o a aquellas áreas en que las mismas han decidido vacunar en la primera infancia” [sic].

En la práctica, la situación actual en nuestro país es de desabastecimiento forzado de vacunas frente a la varicela en las farmacias, pese a que la propia AEMPS no ha comunicado ninguna decisión de cambio respecto a la

situación de autorización de la vacuna.

Es decir, hay una decisión administrativa de la AEMPS de bloquear la distribución de esta vacuna en el canal de venta de las OF de todas las CC. AA. salvo Navarra, Ceuta y Melilla (y Madrid, hasta el 31 de diciembre pasado). Este bloqueo no obedece a ningún procedimiento estandarizado regular y motivado (la ley impone a la Administración ciertos límites a su capacidad para tomar decisiones discrecionales).

¿Qué consecuencias prácticas está teniendo esta decisión de la AEMPS en la población y los profesionales?

Confusión, en la población y en los profesionales”, ya que la situación de desabastecimiento no se ha acompañado de ninguna explicación oficial por parte de las autoridades responsables en el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (MSSSI) (AEMPS) y en los servicios autonómicos de salud.

Búsqueda por parte de la población de canales alternativos para la obtención de la vacuna (sigue siendo un producto autorizado, no se planteado ninguna duda sobre su seguridad o eficacia a lo ya sabido, sigue siendo recomendado por los profesionales): desplazamientos a CC. AA. donde se puede obtener la vacuna en las OF comunitarias (Navarra, Ceuta y Melilla), con los consiguientes problemas de los propios desplazamientos, la conservación del producto (cadena del frío) y la logística de la distribución de vacunas en dichas áreas geográficas. Desplazamientos, con el mismo fin y mismos problemas, a los países fronterizos (Francia, Portugal, Andorra). Compra de vacunas por internet; ninguna OF ni otra entidad puede vender vacunas por internet en España, ya que es ilegal.

Razones de la AEMPS para bloquear la distribución (y uso) de la vacuna Varivax® y argumentos para el debate

La única argumentación conocida de la AEMPS está contenida en una nota informal de la misma de fecha 30 de agosto de 2013¹¹. En él se exponen estas razones:



1. Incertidumbre: la vacunación sistemática frente a la varicela en la edad pediátrica podría inducir cambios en los patrones epidemiológicos de la infección por el virus varicela-zóster, consistentes en un aumento de los casos de varicela y herpes zóster (HZ) en la edad adulta.
2. No se conoce la duración de la protección de la vacuna, y si serán necesarias dosis adicionales.
3. El consumo de la vacuna de la varicela en el ámbito "privado" es cuantitativamente "intermedio" (situado entre el uso "mínimo" de algunos países del norte de Europa y el caso de Alemania con una cobertura cercana al 100%).
4. Se ha hecho un uso "elevado" de la vacuna (coberturas del 38-76%) y fuera de las prescripciones de la FT en las CC. AA donde no se vacuna oficialmente.

Otros países de nuestro entorno mantienen cautelas similares y no han incorporado la vacuna de la varicela a sus calendarios sistemáticos de vacunación infantil. No obstante, en todos ellos las vacunas de varicela (ambas: Varivax® y Varilrix®) están disponibles para su uso en la comunidad en las condiciones que marcan las agencias reguladoras.

¿Qué efectos tiene la vacunación infantil sistemática en la epidemiología de la infección por el VVZ?

Además de reducir la incidencia de varicela en la edad infantil, y de sus complicaciones, hechos ya comprobados, ¿en qué se basa la incertidumbre respecto al impacto sobre la epidemiología de la varicela y el HZ en la población adulta y la importancia en términos económicos y de salud de este impacto?

El origen: la hipótesis de Hope-Simpson

La publicación original de Hope-Simpson (1965) es un trabajo empírico excelente. Es un estudio concienzudo de 192 casos de HZ y 1078 de varicela durante un periodo de 16 años (1947-1962). Solo 6 de los casos de HZ tenían menos de 10 años de edad (el menor, de 2 años, había tenido varicela a los 6 meses

de edad). Es un estudio exclusivamente clínico, empírico 100%.

Entre los factores protectores para padecer HZ, propone dos: uno, los refuerzos inmunitarios "internos" que siguen a cada reactivación subclínica del virus; y el segundo, los refuerzos "externos" que ocurrirían con las nuevas exposiciones al virus circulante en la comunidad. Finalmente, el autor expone posibles líneas de investigación para confirmar o refutar sus observaciones.

Algunos estudios apoyan la hipótesis de los "refuerzos externos" de Hope-Simpson

Se refiere a que apoyan la idea de que son los refuerzos externos el factor único o principal en la determinación de la historia natural del HZ, en el sentido de que a mayor número de refuerzos externos, menor probabilidad de padecer una reactivación, o sea un HZ. La mayoría son estudios de predicción basados en modelos matemáticos del comportamiento de la infección, como por ej.:

- Un modelo de predicción en Finlandia encuentra que la incidencia de HZ aumentará (33-66% en los próximos 50 años) especialmente en la población de edad media (35 años). No obstante, una alta cobertura de la vacunación con 2 dosis podría interrumpir la circulación y transmisión del virus en la comunidad.
- Un modelo de predicción expone que la vacunación masiva ocasionará un aumento mayor del 50% en la incidencia del HZ en la población de 10-44 años de edad.

Estos modelos matemáticos predicen un aumento de los casos durante un periodo de tiempo de 30 a 50 años, que es el tiempo que tardaría la población vacunada en la etapa infantil en llegar a las edades de máxima incidencia del HZ, punto a partir del cual la circulación del VVZ podría quedar interrumpida.

También algunos estudios clínicos/epidemiológicos:

- Proyecto Antelope, años 1995-2002: encuentran que la vacunación antivari-cela ha fracasado en el objetivo de proporcionar



protección a medio-largo plazo (estudio basado en entrevistas telefónicas a casos de varicela en menores de 20 años y sus contactos. Los años estudiados corresponden a los primeros tras la introducción de la vacuna (1 dosis) en EE. UU.

- Aumento del HZ a la vez que disminuye la varicela por la vacunación (1998-2003); no obstante, los autores mencionan que de ser cierta la relación, no sería la única explicación a lo observado.
- Los adultos con contacto con niños tienen un menor riesgo de HZ, aunque esto debería causar una menor incidencia de HZ en mujeres (tienen más contactos con niños) pero la variable sexo no parece condicionar diferencias en la incidencia del HZ.

La cuestionan, bien globalmente o bien relativizando su importancia

- Individuos adultos recluidos en monasterios, sin contacto con la varicela, no tienen más incidencia de HZ.
- Los estudios disponibles en EE. UU. muestran resultados no concordantes; unos muestran cierto aumento del HZ y otros no, en relación con la vacuna de la varicela. En Canadá y en Reino Unido se registró un cierto aumento del HZ ya antes de comenzar la vacunación antivariela.
- Un modelo matemático llevado a cabo con datos de Italia, Finlandia y el RU encuentra que el efecto de la vacunación masiva sobre la epidemiología del HZ es variable según otras circunstancias epidemiológicas (incidencia previa del HZ), y que no encuentra pruebas de un impacto sustancial ni homogéneo sobre la epidemiología de la infección.
- Una revisión sistemática sobre todos los artículos que estudian la hipótesis de Hope-Simpson, no encuentra un efecto estable, sino que, teniendo por cierto que los refuerzos externos existen, su efecto sobre la historia natural del HZ no es constante, no es el único factor a considerar, no es igual en todas las personas ni en todas las circunstancias.

La hipótesis de Hope-Simpson respecto al papel de los refuerzos inmunitarios en el epidemiología del HZ es simple y verosímil, y, por ello, muy atractiva. Posteriormente, otros autores han otorgado a dicha hipótesis la categoría de única o principal explicación a la historia natural del HZ. Pero esto último no es congruente con la complejidad biológica mostrada por el VVZ y las enfermedades que causa en el humano desde hace muchos siglos. Los refuerzos inmunitarios que ocasionan los contactos con el VVZ circulante en la comunidad, sin duda ocurren, y sin duda también, intervienen en la epidemiología del HZ. Pero en los escenarios reales intervienen otros numerosos factores, todos ellos no bien conocidos: incremento del uso de terapias inmunodepresoras en múltiples enfermedades crónicas en los últimos años, la mayor supervivencia de los pacientes adultos con estas patologías, y el aumento generalizado de la esperanza de vida de los individuos, con la razonable senescencia progresiva de muchas funciones fisiológicas, entre ellas, las inmunitarias.

¿Qué sabemos sobre si la vacunación infantil sistemática frente a la varicela tiene el potencial de cambiar la epidemiología de la infección por el VVZ con un incremento del riesgo de enfermar de la población adulta?

¿Qué está pasando en los países donde se practica la vacunación infantil sistemática?: EE. UU., Alemania y algunas regiones de España.

EE. UU.

Vacunación desde 1995 (a los 12-15 meses). Se introduce una segunda dosis (a los 4-6 años) en 2006.

Hay numerosos datos que confirman la eficacia y efectividad de la vacunación con 1 o 2 dosis, en población vacunada y no vacunada, y tanto en lo que se refiere a la incidencia de la enfermedad primaria (varicela) como a la de sus complicaciones y hospitalizaciones relacionadas. Por ej. el impacto de la vacunación



en la población nativa india y de Alaska: la tasa de hospitalizaciones relacionadas con varicela cayó un 95% (0,66 a 0,03/10 000 habitantes) entre los periodos 1995-1998 a 2007-2010. También se observó disminución de las tasas de hospitalización en adultos, que fueron menores que en los niños.

Tendencias del HZ en la población adulta: aumento progresivo de la incidencia del HZ en la población adulta, aunque este hecho ya se constató antes de comenzar la vacunación, y no se ha visto aceleración de la misma relacionada con la vacunación sistemática. En algunos países donde no se ha hecho vacunación infantil, también se ha observado la misma tendencia.

Tendencias del HZ en la población infantil: se ha constatado un descenso en la población menor de 10 años³⁶.

HZ en individuos vacunados³⁵: en los individuos vacunados, la incidencia de HZ es un 79% menor que entre los no vacunados. Otros trabajos han mostrado similares resultados de disminución de la incidencia de HZ en población vacunada³⁶. El virus vacunal parece tener menor potencial para permanecer latente en los ganglios y raíces neurales sensitivas y/o para reactivarse y ocasionar el HZ.

Alemania

Vacuna en calendario desde 2004. Los datos de eficacia y efectividad en la prevención de la varicela son claros hasta el momento:

- Reducción de la enfermedad del 55% globalmente (del 63% en el grupo de 0-4 años, y del 38% en el grupo de 5-9 años) en el periodo 2005-2009.
- Mediante un estudio de casos y controles (432 en cada grupo) basado en la confirmación de los casos con PCR, se determinó una efectividad de 1 dosis de varicela del: 86,4% (IC 95%: 77,3-91,8) frente a cualquier tipo de varicela. Y del 97,7% (IC 95%: 90,5-99,4) frente a las formas moderadas o graves.

No hay datos publicados respecto al eventual impacto sobre el HZ.

España

Un trabajo reciente estudia las tendencias de la hospitalización por varicela o HZ en el periodo de tiempo 2005 a 2010, encontrando:

- Reducción (significativa) de las hospitalizaciones por varicela (por 100 000 habitantes):
 - o De 4,53 (IC 95%: 4,33-4,73) a 2,95 (2,79-3,10). Si se limita a los casos con varicela como diagnóstico principal (67% de los casos): 3,06 (2,90-3,23).
 - o La disminución de las hospitalizaciones fue significativamente mayor en las CC. AA. con vacunación infantil comparadas con las que no tienen la vacunación infantil.
 - o La disminución es máxima en los menores de 5 años, pero alcanza también hasta los menores de 15 años, y es notablemente más importante si hay vacunación infantil. Prueba de inmunidad de grupo en la población vacunada.
 - Leve incremento (cambios no significativos) de las hospitalizaciones por HZ (por 100 000 habitantes):
 - o De 9,71 (9,42-10,0) a 10,90 (10,59-11,20). Si se limita a los casos con HZ como diagnóstico principal (23% de los casos): 2,38 (2,21-2,49) a 2,35 (2,21-2,49). Tendencia estable.
 - o Los cambios son significativos solo en el grupo de población mayor de 84 años. En el mismo periodo de tiempo se constató un incremento de los ingresos por cualquier causa entre los mayores de 75 años (más ingresos en una población con mayor expectativa de vida, que recibe tratamientos de los que por edad y condición eran excluidos hace años).
 - o No hay diferencias entre las CC. AA. con o sin vacunación. Las distintas estrategias adoptadas por las CC. AA. no han afectado a esta tendencia.
- Los datos sobre el impacto en la epidemiología del HZ son calificados por los autores como no concluyentes.



España / Navarra

Desde 2007 se vacuna (a los nacidos desde 2006) con una pauta de 2 dosis: 1.^a dosis a los 15 meses y 2.^a a los 3 años de edad. Posteriormente se ofreció un *catch-up* con 2 dosis a todos los niños nacidos en 2004 y 2006:

Se ha podido comprobar un descenso global acumulado de la tasa de incidencia de un 97,3% hasta 2012 (98,5% en niños de 1 a 8 años). También en la población no vacunada: 90,5% en menores de 1 año y 92,4% en mayores de 22 años.

Y abundando en lo mismo, ha descendido la tasa de hospitalización global por varicela en un 89% (en menores de 15 años 95%).

La efectividad vacunal, con al menos una dosis, se ha estimado en un 96,8% (IC 95 %: 96,3-97,2%). La vacunación universal con 2 dosis ha reducido la circulación del VVZ al mínimo, y ha sido altamente efectiva.

Otros estudios

En Canadá, en los primeros años tras la introducción de la vacunación infantil se ha constatado un moderado descenso del HZ en niños menores de 10 años y ningún cambio a otras edades.

Concluyendo

El único motivo razonable que sustenta la decisión de la AEMPS es la incertidumbre respecto al impacto de la vacunación infantil sistemática en la epidemiología del HZ.

Pese a que la experiencia y los datos son aún insuficientes, a día de hoy no se puede decir que la hipótesis de Hope-Simpson de los refuerzos externos cuente con pruebas de veracidad de ser el principal determinante en la historia natural del HZ.

Deben implementarse sistemas de vigilancia epidemiológica para conocer la dirección de las tendencias de incidencia del HZ en función de la vacunación infantil.

Estrategias de control de la infección por el VVZ

Vacunación infantil⁴¹

Objetivos:

- Disminuir drásticamente (eliminar) la varicela en la población infantil y así detener la circulación del VVZ.
- Con el tiempo, toda la población estaría inmunizada. La incidencia del HZ en adultos caería como consecuencia de la menor capacidad de reactivación del virus vacunal.

Para tener éxito, esta estrategia necesita:

- Altas coberturas y mantenidas en el tiempo. Aunque algún estudio ha encontrado que incluso con coberturas consideradas subóptimas se alcanza un notable impacto en la epidemiología de la varicela.
- Quizás dosis de refuerzo, o vacunación de adultos.
- Confirmación del menor riesgo de HZ con el virus vacunal.

Vacunación de rescate en adolescentes

- Disminuir los casos de varicela grave en adultos susceptibles.

En ambos casos

- Complementada con la vacunación de individuos de riesgo de enfermedad grave y sus contactos sanos.
- Esta estrategia, estando en vigor en España desde 1998⁴, en la práctica, salvo excepciones puntuales, no se lleva a cabo.

La mejor opción¹⁷

Una combinación de las 3 anteriores, junto con un sistema de vigilancia epidemiológica eficaz.

La cuestión tal como la plantea el MSSSI está mal planteada: para evitar la varicela y el HZ en los adultos no es necesario condenar a cientos de miles de niños (cohorte de nacidos en 2012: 450 000) a sufrir la varicela y sus complicaciones.

Hay otra vía: a) evitar la varicela en niños (con 2 dosis de vacuna, comenzando en el segundo año de vida); b) evitar la varicela en adultos,



con el rescate en adolescentes y la vacunación de adultos de riesgo; y c) controlar el HZ, manteniendo a la población adulta inmunizada, quizás con dosis adicionales de vacuna de varicela, o quizás con la vacuna del HZ ya disponible.

Bibliografía

1. Gershon AA, et al. Varicella vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein WA. Vaccines. 4th ed. Saunders, Elsevier; 2004. p. 783-823.
2. Peña-Rey I, et al. Servicio de Vigilancia Epidemiológica. Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III. Informe sobre la situación de la varicela en España. Año 2007-2008. Madrid: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica de España; 2009. Disponible en <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/fd-enfermedades-prevenibles-vacunacion/InformevaricelaCNE2008.pdf>
3. Hernández Merino A, et al. Repercusiones socioeconómicas de la varicela. An Esp Pediatr. 1989;31:461-4. Disponible en <http://www.biomedsearch.com/nih/Socioeconomic-repercussions-varicella-in-healthy/2619133.html>
4. Varicela. Epidemiología y Situación Actual. Vacunas: Características y Eficacia/Efectividad. Recomendaciones de Vacunación y sus Implicaciones en Salud Pública. Ministerio de Sanidad, 2005. Disponible en <http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/proteccionSalud/vacunaciones/docs/VARICELA1.pdf>
5. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS CIMA. Disponible en <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?me todo=buscar> (consultado el 21 de marzo de 2014).
6. CAV-AEP. Calendarios de vacunaciones españole [en línea]. Disponible en <http://vacunasaep.org/profesionales/calendario-vacunas> (consultado el 10 de marzo de 2014).
7. BOE núm. 187, de 6 de agosto de 2013. Resolución de 24 de julio de 2013, de la Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación, por la que se publica el Acuerdo del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud sobre el calendario común de vacunación infantil. Disponible en <http://www.boe.es/boe/dias/2013/08/06/pdfs/BOE-A-2013-8700.pdf>
8. CAV-AEP. Desabastecimiento de vacunas frente a la varicela. Información para profesionales. 1 de octubre de 2013. Disponible en http://vacunasaep.org/sites/vacunasaep.org/files/Desabastecimiento_vacuna_varicela_CAV-AEP_PROFESIONALES.pdf
9. CAV-AEP. Vacuna de la varicela: ¿bloqueo del suministro a las farmacias? 3 de septiembre de 2013. Disponible en

<http://vacunasaep.org/profesionales/noticias/vacuna-varicela-bloqueada> (consultado el 21 de marzo de 2014).

10. AEMPS. Última información. Disponible en <http://www.aemps.gob.es/informa/novedades/home.htm> (consultado el 21 de marzo de 2014).
11. Nota no oficial a los departamentos de farmacia de Galicia y País Vasco (30 de agosto de 2013). Disponible en <http://www.elglobal.net/elglobal/Recursos/binarios/genérico.aspx?idart=771014&tipo=2&idcon=1638006> (consultado el 21 de marzo de 2014).
12. Sanidad bloquea por abuso la vacuna de la varicela en las farmacias. El País, 3 de septiembre de 2013. Disponible en http://sociedad.elpais.com/sociedad/2013/09/03/actualidad/1378235805_374668.html
13. Asociación de Pediatría Extrahospitalaria de la Provincia de Alicante (APEPA). Vacunas & Pediatría: ciencia y practica clínica. 25 de enero de 2014. Disponible en <http://www.apepa.org/demos/basic/imagenes/secciones/File/Comunicado%20Varicela.pdf> (consultado el 21 de marzo de 2014).
14. Desabastecimiento de vacuna contra la varicela: La historia del perro del hortelano. Diario de una mamá pediatra [blog], 6 de septiembre de 2013. Disponible en <http://www.dra-amalia-arce.com/2013/09/debastecimiento-de-vacuna-contra-la.html>
15. Hay que dejar de vacunar: el ejemplo de la varicela. Mi reino por un caballo [blog], 22 de septiembre de 2013. Disponible en <http://laincubadora.blogspot.com.es/2013/09/hay-que-dejar-de-vacunar-el-ejemplo-de.html>
16. Entrecot a la varicela benigna, recordando a Chicote. Mi reino por un caballo [blog], 22 de marzo de 2014. Disponible en <http://laincubadora.blogspot.com.es/2014/03/entrecot-la-varicela-benigna.html>
17. Moreno Pérez D, et al. Calendario de vacunaciones de la Asociación Española de Pediatría: recomendaciones 2014. Rev Pediatr Aten Primaria. ;(epub: 10/Feb/2014). Disponible en <http://goo.gl/chuKSq>
18. Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. Disponible en <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2006-13554>
19. La vacuna contra la varicela como ejemplo de la colusión de intereses de pediatras y de industrias con los intereses de la población y de la salud pública. Comisión de Vacunas de la Red Española de Atención Primaria. Septiembre de 2013. Disponible en <https://docs.google.com/file/d/0B9BprQBdUUEXR3VTQINSLWxZR3M/edit> (consultado el 21 de marzo de 2014).
20. Hope-Simpson RE. The nature of herpes zoster: a long term study and a new hypothesis. Proc R Soc Med. 1965;58:9-20. Disponible en



<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1898279/pdf/procrsmed00200-0016.pdf>

21. Karhunen M, et al. Modelling the impact of varicella vaccination on varicella and zoster. *Epidemiol Infect.* 2010;138(4):469-81.
22. Brisson M, et al. Exposure to varicella boosts immunity to herpes-zoster: implications for mass vaccination against chickenpox. *Vaccine.* 2002;20(19-20):2500-7.
23. Goldman GS, et al. Review of the United States universal varicella vaccination program: Herpes zoster incidence rates, cost-effectiveness, and vaccine efficacy based primarily on the Antelope Valley Varicella Active Surveillance Project data. *Vaccine.* 2013;31(13):1680-94. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3759842/>
24. Yih WK, et al. The incidence of varicella and herpes zoster in Massachusetts as measured by the Behavioral Risk Factor Surveillance System (BRFSS) during a period of increasing varicella vaccine coverage, 1998-2003. *BMC Public Health.* 2005;5:68. Disponible en <http://www.biomedcentral.com/1471-2458/5/68>
25. Thomas SL, et al. Contacts with varicella or with children and protection against herpes zoster in adults: a case-control study. *Lancet.* 2002;360(9334):678-82. Disponible en <http://image.thelancet.com/extras/01art6088web.pdf>
26. Salleras M, et al. Contacts with children and young people and adult risk of suffering herpes zoster. *Vaccine.* 2011;29(44):7602-5.
27. Gaillat J, et al. Does monastic life predispose to the risk of Saint Anthony's fire (herpes zoster)? *Clin Infect Dis.* 2011;53(5):405-10. Disponible en <http://cid.oxfordjournals.org/content/53/5/405.full.pdf>
28. Reynolds RA, et al. The Impact of the Varicella Vaccination Program on Herpes Zoster Epidemiology in the United States: A Review. *J Infect Dis.* 2008;197 (Supplement 2): S224-S227. Disponible en http://jid.oxfordjournals.org/content/197/Supplement_2/S224.long
29. Poletti P, et al. Perspectives on the Impact of Varicella Immunization on Herpes Zoster. A Model-Based Evaluation from Three European Countries. *PLoS ONE.* 2013;8(4):e60732. Disponible en <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0060732>
30. Ogunjimi B, et al. Herpes Zoster Risk Reduction through Exposure to Chickenpox Patients: A Systematic Multidisciplinary Review. *PLoS ONE.* 2013;8(6):e66485. Disponible en <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0066485>
31. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of varicella: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR.* 2007;56 (No. RR-4). Disponible en <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5604a1.htm>
32. CDC. Monitoring the Impact of Varicella Vaccination

- [en línea]. 30 de agosto de 2012. Disponible en <http://www.cdc.gov/chickenpox/hcp/monitoring-varicella.html> (consultado el 20 de marzo de 2014).
33. Singleton RJ, et al. Impact of varicella vaccination on varicella-related hospitalizations among american indian/Alaska native people. *Pediatr Infect Dis J.* 2014;33(3):276-9.
 34. CDC. Shingles (Herpes Zoster). Clinical Overview [en línea]. 16 de enero de 2014. Disponible en <http://www.cdc.gov/shingles/hcp/clinical-overview.html> (consultado el 20 de marzo de 2014).
 35. Russell ML, et al. Shingles in Alberta: Before and after publicly funded varicella vaccination. *Vaccine.* 2013 Oct 4. pii: S0264-410X(13)01249-8. Disponible en <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X13012498>
 36. Weinmann S, et al. Incidence and clinical characteristics of herpes zoster among children in the varicella vaccine era, 2005-2009. *J Infect Dis.* 2013;208(11):1859-68.
 37. Rasch G, et al. Germany adds varicella vaccine to the national vaccination programme. *Euro Surveill.* 2004;8(31):pii=2511. Disponible en <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=2511>
 38. Siedler A, Arndt U. Impact of the routine varicella vaccination programme on varicella epidemiology in Germany. *Euro Surveill.* 2010;15(13):pii=19530. Disponible en <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19530>
 39. Liese JG, et al. The effectiveness of varicella vaccination in children in Germany: a case-control study. *Pediatr Infect Dis J.* 2013;32(9):998-1004.
 40. Gil Prieto R, et al. Different vaccination strategies in Spain and its impact on severe varicella and zoster. *Vaccine.* 2014;32:277-83.
 41. García Cenoz M, et al. Impact of universal two-dose vaccination on varicella epidemiology in Navarre, Spain, 2006 to 2012. *Euro Surveill.* 2013;18(32):pii=20552. Disponible en <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20552>
 42. Orden Foral 97/2007, de 3 de agosto, de la Consejería de Salud, por la que se modifica el calendario oficial de vacunaciones de Navarra. Disponible en <http://www.lexnavarra.navarra.es/detalle.asp?r=29494>
 43. Tanuseputro P, et al. Population-based incidence of herpes zoster after introduction of a publicly funded varicella vaccination program. *Vaccine.* 2011;29(47):8580-4.
 44. Streng A, et al. Varicella routine vaccination and the effects on varicella epidemiology results from the Bavarian Varicella Surveillance Project (BaVariPro), 2006-2011. *BMC Infect Dis.* 2013;13:303. Disponible en <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/13/303>
 45. Hernández Merino A. Estado actual de la vacunación frente a la varicela en los individuos con factores de riesgo para presentar formas graves de la enfermedad. En prensa.



TOSFERINA ¿POR QUÉ SE HABLA TANTO DE ESTA ENFERMEDAD?

Nuria García Sánchez.

Pediatra de Atención Primaria.
Centro de Salud Delicias Sur. Zaragoza.
Profesora Asociada. Departamento de Pediatría.
Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza.
Comité Asesor de Vacunas de la AEP

Introducción.

La tosferina es una enfermedad altamente contagiosa que se puede prevenir mediante vacunación. La incidencia de la enfermedad disminuyó en gran medida tras la introducción de la vacuna, pero en la última década se ha producido una re-emergencia en diversos países, a pesar de una alta cobertura vacunal.

La efectividad de las vacunas ha resultado menor de lo esperado, posiblemente por una pérdida de inmunidad con el paso del tiempo, pero también se describe circulación de cepas de *Bordetella pertussis* con modificaciones genéticas, con un papel pendiente de determinar en esta menor efectividad vacunal descrita. Nuevas vacunas, como las de bacterias vivas de administración intranasal, están en estudio.

Escenarios clínicos. Tosferina, la enfermedad de las dos caras.

Primer caso

En noviembre de 2011, nace Brady, un recién nacido sano, comenzó con un cuadro catarral a los 40 días de vida, tras un curso de empeoramiento progresivo, terrible tos, apneas y dificultad respiratoria, ingresa en la unidad de cuidados intensivos y a los 2 meses de vida fallece, habiendo sido diagnosticado de tosferina¹.

Segundo caso

En Mayo de 2010, Joaquín, un adolescente con antecedente de asma episódica ocasional, comienza con un cuadro de tos, se admi-

nistra broncodilatador como de costumbre, pero la tos no mejora como otras veces. La madre observa que la tos tiene características distintas a otros episodios, presenta cuadros de tos sofocante, en accesos, con un ruido como un gallo al terminar de toser. Además la madre ha observado que muchos chicos de la clase tienen una tos similar. Cuando consultan al pediatra lleva 15 días tosiendo. Se solicitó cultivo y PCR, siendo el cultivo negativo y la PCR positiva a *Bordetella pertussis*. No dejó de asistir a clase en ningún momento ni a sus actividades extraescolares.

¿Qué es la tosferina? Clínica.

La tosferina o pertussis es una infección respiratoria aguda altamente contagiosa, causada por *Bordetella pertussis*, que afecta a todos los grupos de edad, pero es especialmente grave en los primeros meses de la vida. Otros microorganismos pueden dar lugar a cuadros de tos paroxística prolongada indistinguible clínicamente de la tosferina.

El período de incubación es generalmente de 7 a 10 días. La fase catarral dura de 1 a 2 semanas. La fase de estado o paroxística caracterizada por accesos de tos paroxística, que puede o no ir acompañada de estridor inspiratorio o "gallo", suele durar de 4 a 6 semanas. En recién nacidos y prematuros, la clínica puede caracterizarse por episodios de apnea y cianosis. En el lactante pequeño, las crisis de tos son más intensas. El 90 % de las hospitalizaciones se dan en niños menores de 1 año. La letalidad se concentra sobre todo en los menores de 3 meses.



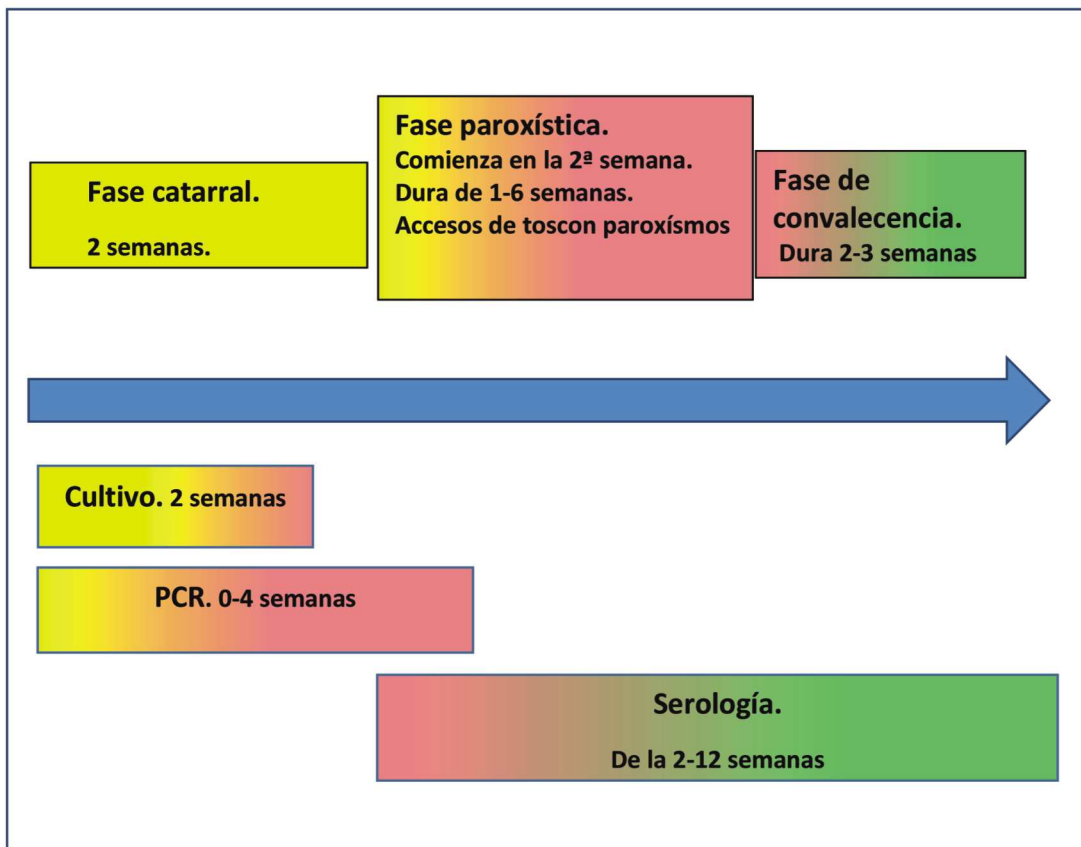
Según un estudio prospectivo multicéntrico realizado en Estados Unidos, durante 2008 a 2011, se identificaron 127 pacientes que requirieron ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos, debido a tosferina grave. La media de edad fue 49 días, 105 niños (83%) eran menores de 3 meses, 55 (43%) precisaron ventilación mecánica, 16 (12,5%) presentaron hipertensión pulmonar (75% de los fallecidos la presentaban) 12 (9,4%) fallecieron, 14 pacientes requirieron terapia específica de leucoreducción³.

Mientras tanto la tosferina en adolescentes y adultos jóvenes es una enfermedad infradiagnosticada, que permite al paciente continuar con sus actividades y esparciendo la enfermedad, existiendo por parte de los profesionales sanitarios poco nivel de sospecha clínica. Se ha documentado hasta un 50% de infradiagnóstico de tosferina⁴

El diagnóstico ha de sospecharse por la clínica. Toda tos, en accesos, de predominio nocturno (no asma), de más de 14 días de duración debe ser investigada por si se trata de una tosferina.

La confirmación diagnóstica puede hacerse mediante el aislamiento de *B. pertussis* a partir del cultivo de material obtenido por aspirado o frotis nasofaríngeo, a pesar de su baja sensibilidad, la OMS lo considera el patrón de referencia para el diagnóstico. La detección en exudado nasofaríngeo por la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es actualmente la técnica más rápida, eficiente y útil para el diagnóstico clínico de la enfermedad. Tanto la PCR como el cultivo disminuyen su rendimiento después de las 3 primeras semanas del inicio de los síntomas. La serología tiene sus limitaciones y su uso no se ha generalizado en nuestro medio. Para ver las fases de la tosferina y el momento óptimo para el uso de test diagnósticos ver figura 1.

Figura 1. Progresión de las fases clínicas de tosferina y momento óptimo para los test diagnósticos. Modificado de CDC 2013.





¿Se ha incrementado tanto la tosferina últimamente? Epidemiología.

La tosferina es una enfermedad de reservorio humano, es de declaración obligatoria y desde 1996 de declaración individualizada. Para que los registros sean homogéneos es conveniente que todos declaremos lo mismo, es decir que conozcamos la definición de caso sospechoso, probable y confirmado de tosferina, que según la Revisión del programa de vacunación frente a tos ferina en España de Enero de 2013 es⁵:

La notificación de casos se ajusta a los siguientes criterios clínicos y de laboratorio:

- **Definición clínica de caso:** enfermedad catarral con tos de dos semanas de duración, con uno de los siguientes síntomas: paroxismos de tos, estridor inspiratorio y convulsivo, vómitos postusígenos, en ausencia de otras causas aparentes. Esta definición es apropiada para casos esporádicos. En presencia de brote, un caso se define como enfermedad catarral de, al menos, dos semanas de duración.

- **Criterio diagnóstico de laboratorio** es la confirmación de *B. pertussis* en una muestra clínica.

En función de los criterios anteriores y características epidemiológicas los casos se clasifican de la siguiente manera:

- **Caso sospechoso/probable:** todo caso que cumple la definición clínica de caso, que no está confirmado por laboratorio y no está epidemiológicamente relacionado con un caso confirmado.

- **Caso confirmado:** caso clínicamente compatible, confirmado por laboratorio o epidemiológicamente relacionado con otro caso confirmado por laboratorio.

Recientemente el CDC, a través de la National Notifiable Diseases Surveillance System (NNDSS) ha dado la definición de caso mediante una publicación del 2014⁶. La diferencia fundamental es que se

contempla como criterio clínico para menores de 1 año los síntomas de apnea (con o sin cianosis) y que tanto la positividad de PCR como el contacto con un caso, atribuye la categoría de caso probable. Como confirmación de laboratorio específica que puede ser un aislamiento de *B. pertussis* o PCR positiva a *Bordetella pertussis*.

La tasa de tosferina en España fue de 7,43 casos por 100.000 habitantes en el año 2012⁷. El incremento de casos de tosferina afecta especialmente a lactantes menores de 2 meses, que todavía no han recibido la vacuna, así como a adolescentes y adultos mayores de 15 años. El 40% de los casos se da en menores de 1 año, que es el grupo más vulnerable por la frecuencia de complicaciones y por la alta letalidad (1,41 por 100)⁸; todo ello a pesar de una cobertura de vacunación elevada⁹. Por ello, las acciones preventivas deben dirigirse fundamental y prioritariamente a proteger a este grupo y a tratar de disminuir la incidencia en los adolescentes y adultos que actúan como reservorio y fuente de infección⁵.

Las comunidades más afectadas han sido Cataluña, Canarias y País Vasco.

En un porcentaje elevado el contagio de los niños se realiza en ambiente doméstico. En la tabla 1, puede verse las características de los casos de tosferina en España. Las 12 muertes por tos ferina que la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica recoge entre 2008 y 2011 ocurrieron todas en menores de un año¹⁰.

Tabla 1. Casos de tosferina en España. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Informe 2011¹⁰.

Características de los casos de Tosferina en España	
31,3% de casos	< 1 año
47,2% de casos	1-14 años
21,5%	> 14 años
12 muertes entre 2008-11. Todos menores de 1 año	



En algunos países como Estados Unidos¹¹ (California y Washington), Inglaterra y Gales, se han registrado brotes de tosferina. En EE. UU. se produjeron 41.000 casos en 2012, con 18 fallecimientos comunicados. Ver casos en EE.UU. en figura 2. A pesar de este incremento de casos, no se ha llegado a alcanzar, globalmente, las tasas de la época prevacunacional.

De todos estos datos lo más importante es la vulnerabilidad de los niños menores de 3 meses tanto para adquirir la enfermedad como para tener mayores complicaciones y mayor mortalidad. Por ello las acciones preventivas se centrarán en tratar de proteger este colectivo.

¿Las vacunas de tosferina tienen limitaciones?

Desde hace tiempo existen dudas sobre la duración de la inmunidad y con ello de la

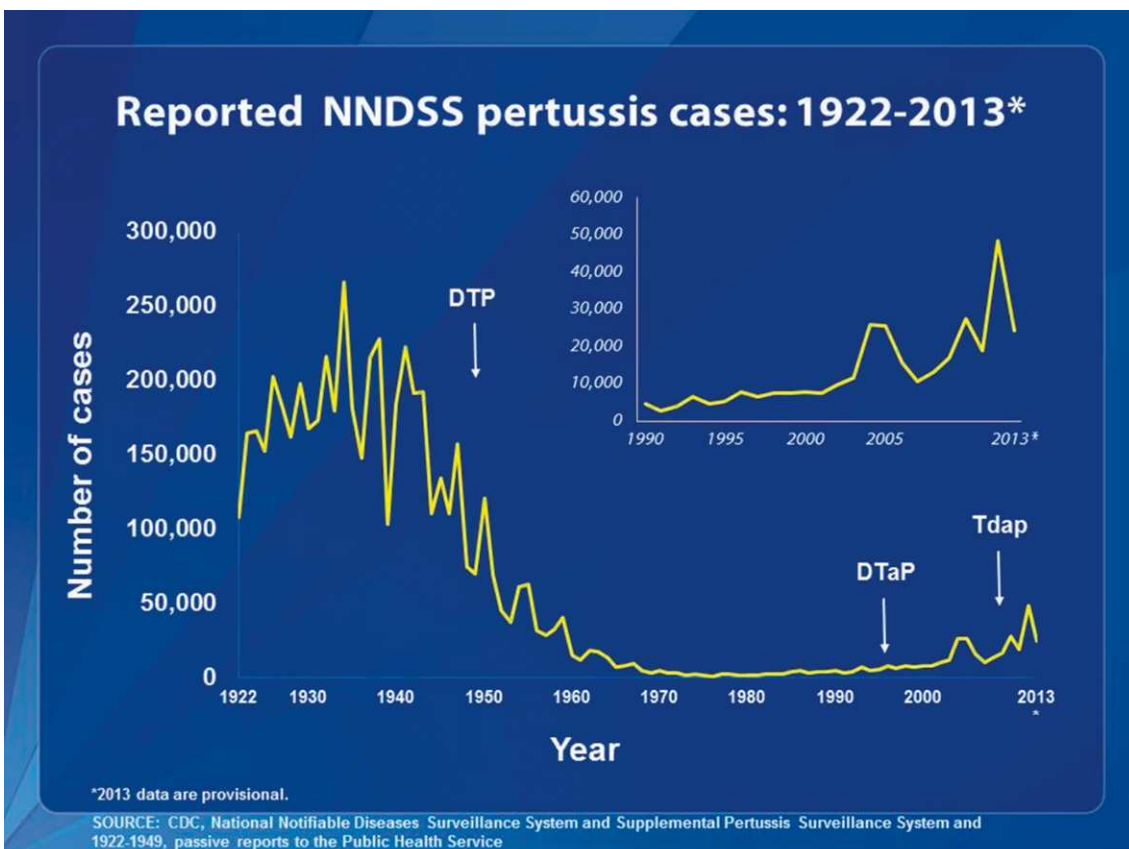
protección frente a la *Bordetella pertussis*. Tanto la infección natural como la vacunación confieren una protección limitada; se estima en 4-20 años para la infección natural y en 4-7 años para la adquirida mediante la vacunación¹²

Según una reciente revisión de la Cochrane¹³, la eficacia de las vacunas acelulares con ≥ 3 componentes se estima en un 84-85% para prevenir la tosferina típica y entre 71-78%

Estudios iniciales de eficacia vacunal pusieron de manifiesto la no inferioridad de las vacunas tipo Tdpa (de baja carga antigénica frente a la difteria y la tosferina) frente a las DTPa (de alta carga antigénica frente a la difteria y la tosferina), en términos de inmunoprotección, no encontrándose diferencias entre los niños receptores de Tdpa y DTPa a los 4-6 años de edad¹⁴.

Los brotes epidémicos acontecidos en California en 2010-11 y en Washington en 2012, han aportado importantes datos sobre la efectivi-

Figura 2.
Casos de tosferina en Estados Unidos desde 1922 a 2013¹¹.





dad de estas vacunas. Se ha apreciado una disminución de la inmunidad con el paso del tiempo¹⁵. También se ha documentado una mayor protección en aquellos niños que recibieron la serie primaria de vacunación con vacunas de célula entera, frente a los que recibieron la serie con preparados acelulares, opción que no es aceptable, al menos, hasta que se disponga de vacunas de célula entera modificadas para disminuir su reactogenicidad o vacunas acelulares más potentes¹⁶.

La efectividad vacunal a largo plazo ha sido menor de lo esperado. En niños de 4-10 años¹⁷ que habían recibido 5 dosis de vacunas con preparados acelulares de carga estándar, se estimó en un 88,7%. En niños de 11 o más años¹⁸, que habían recibido Tdpa, fue aproximadamente de un 60%.

Algunos autores reflexionan¹⁹ sobre por qué fallan las vacunas de la tosferina argumentando las siguientes razones. En primer lugar por una sobrevaloración de la eficacia inicial, tanto por la definición de caso clínico de tosferina inicial, muy restrictiva, definición que dejaba escapar los cuadros menos graves, tanto como por sesgos del observador. Sin duda las vacunas de célula entera fueron más eficaces. También se ha descrito una pérdida de anticuerpos generados por la vacunación con el tiempo, o la existencia de vacunas con un paquete antigénico no bien balanceado. Un último factor sugerido es la presencia de cepas de bordetella circulantes con cambios genéticos que podrían escapar a la protección vacunal, aunque no hay evidencias que sustenten este punto. Diversos estudios han comunicado la presencia de Bordetellas con modificaciones genéticas, entre ellas la falta de

expresión de pertactina, uno de los componentes de las vacunas acelulares. Recientemente en Australia se ha publicado un trabajo que detecta un incremento de hasta el 79 % en este tipo de cepas circulantes²⁰.

¿Cuáles son las recomendaciones actuales para la vacunación de la tosferina y en qué se sustentan?

El CAV-AEP²¹ recomienda la primovacuna de tosferina mediante vacunas combinadas, con DTPa-VPI-Hib-HB a los 2, 4 y 6 meses, siendo aceptable el empleo de la vacuna hexavalente o de la pentavalente más la vacuna monocomponente de hepatitis B. Se puede valorar adelantar la 1ª dosis a las 6 semanas de vida. El refuerzo con DTPa-VPI-Hib debe realizarse a los 15-18 meses, con un refuerzo posterior con DTPa o Tdpa a los 4-6 años y con Tdpa a los 11-14 años, con preferencia a los 11-12 años, ver tabla 2. Se recomienda la vacunación con Tdpa a la embarazada a partir de la 27 semana, y miembros del entorno familiar de los recién nacidos (especialmente, de la madre no previamente vacunada en el embarazo en el puerperio inmediato).

Tabla 2. Calendario de vacunaciones. Tosferina y vacunas combinadas. CAV-AEP. 2014.

Calendario de Vacunaciones Comité Asesor de Vacunas. Asociación Española de Pediatría. 2014 Tosferina (vacunas combinadas).						
Vacuna	Edad en meses			Edad en años		
	2	4	6	15-18	4-6	11-12
Hepatitis B	HB	HB	HB			
Difteria, tétanos y tosferina	DTPa	DTPa	DTPa	DTPa	DTPa o Tdpa	Tdpa
<i>Haemophilus influenzae</i> Tipo b	Hib	Hib	Hib	Hib		
Poliomielitis	VPI	VPI	VPI	VPI		



Otras medidas adicionales son la vacunación de cualquier sanitario cuya actividad implique contacto directo con los niños y la administración de un refuerzo sistemático para todos los adultos incluidos los mayores de 65 años y el refuerzo rutinario de Tdpa en todos los adultos en caso de heridas en vez de la administración de Td.

Dada la epidemiología actual, los lactantes muy pequeños, que no han iniciado la vacunación o no la han completado, suponen el grupo más vulnerable.

Las estrategias para proteger al lactante pequeño son las siguientes:

- Inmunización maternal:
 - Preconcepcional
 - En el puerperio inmediato
 - En el embarazo.
- Inmunización neonatal.
- Inmunización de adultos en contacto con el recién nacido, incluida la madre (*cocooning strategy*).

La vacunación maternal no es un hecho nuevo, se tiene experiencia con la vacunación antigripal y antitetánica. El ACIP la recomendó en 2011 y en 2012 la hace extensiva a la mujer en cada embarazo. Los recién nacidos de madres vacunadas de tosferina durante el embarazo tienen niveles de anticuerpos frente a compuestos vacunales significativamente más elevados que los recién nacidos hijos de mujeres no inmunizadas.

El momento de la vacunación o "*Timing*" es de gran importancia, se ha comprobado que los hijos de mujeres vacunadas preconcepcionalmente o en el comienzo del embarazo, tienen insuficiente protección frente a la infección debido al rápido descenso de anticuerpos. Sin embargo la administración en el tercer trimestre permite que el pico de producción de anticuerpos coincida con el periodo de máxima transferencia transplacentaria al feto, así el recién nacido está protegido desde el postparto inmediato²². Las preocupaciones por la seguridad tanto de la madre como del

feto, no se han confirmado pues no se han declarado efectos adversos con esta práctica. El efecto "*blunting*" o de interferencia de los anticuerpos maternos frente a la vacunación activa del lactante, no parece tener relevancia clínica.

Vacunación del recién nacido. Es una posible estrategia pero ha sido controvertida y no recomendada en la actualidad.

Vacunación de adultos en estrecho contacto, incluida la madre. Estrategia del nido.

Consiste en proporcionar protección indirecta al recién nacido, mediante la vacunación de los padres, cuidadores, otros miembros de la familia y contactos cercanos.

Para establecer la población diana a vacunar se han estudiado las fuentes de contagio de los lactantes pequeños con tosferina²³ viéndose que en el 32-52% de los casos no se identifica una fuente de contacto. Cuando sí que se identifica dicha fuente, la mayor parte de las veces se trata de un contacto doméstico, de los cuales en el 39% de los casos es la madre, 16% el padre y 5% los abuelos. Siendo muy variable el porcentaje de hermanos que actúan como fuente de infección. En un 4-22% de casos el origen del contagio es no doméstico. Estos hechos suponen una importante limitación para la aplicación de la estrategia del nido, que junto a los estudios que analizan el número necesario de sujetos que se necesita vacunar para evitar un caso de enfermedad, hospitalización o muerte, como los estudios de Ontario, ponen de relevancia que la evaluación de la estrategia aporta datos de limitada efectividad en el control de la tosferina²⁴.

Como resumen podríamos decir que aplicar el calendario vacunal propuesto con las máximas coberturas posibles y la vacunación de la futura madre en el tercer trimestre del embarazo, son las mejores opciones para el control de la tosferina, hasta que futuras vacunas más eficaces, como las de bacterias vivas atenuadas intranasales u otro tipo de nuevas vacunas que añaden antígenos adicionales, estén disponibles.



Bibliografía.

1. Shotbyshot.org. Stories of vaccine preventable-disease. Brady's Story. [Consultado el 8-3-2014] Disponible en <http://shotbyshot.org/>
2. García Osés I, García Sánchez N. Adolescente con tos persistente. Boletín de la Sociedad de Pediatría de Aragón, La Rioja y Soria. 2014. En prensa.
3. Berger JT, Carcillo JA, Shanley TP, Wessel DL, Clark A, Holubkov R et al. Critical Pertussis Illness in Children: A Multicenter Prospective Cohort Study. *Pediatr Crit Care Med*. 2013 May;14(4):356-65.
4. Fernández-Cano MI, Armadans Gil L, Martínez Gómez X, Campins Martí M. Incidence of whooping cough in Spain (1997-2010): an underreported disease. *Eur J. Pediatr*. 2013 Dec 11
5. Revisión del programa de vacunación frente a tos ferina en España. Enero 2013 Grupo de trabajo tos ferina 2012 Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. [Consultado el 10-3-2014] Disponible en: <http://msc.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/TosFerina.pdf>
6. Centers for Disease Control and Prevention. Vaccines and Immunizations. National Notifiable Diseases Surveillance System (NNDSS) Pertussis (Whooping Cough) (Bordetella pertussis) 2014 Case Definition. [Consultado el 10-3-2014] Disponible en: <http://wwwn.cdc.gov/nndss/script/casedef.aspx?CondYrID=950&DatePub=1/1/2014%2012:00:00%20AM>
7. Enfermedades de declaración obligatoria. Series Temporales. Año 2012. Instituto de Salud Carlos III. [Consultado el 1-3-2014] Disponible en: <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/EDO2012.pdf>
8. Situación de la tosferina en España. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica de España. Año 2009. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. [Consultado el 8-3-2014] Disponible en: <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/Infometosferinajunio2009.pdf>
9. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Coberturas de Vacunación. Datos estadísticos. [Consultado el 2-3-2014] Disponible en: <http://www.mssi.gov.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/coberturas.htm>
10. Instituto de Salud. Carlos III. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Resultados de la Vigilancia Epidemiológica de las enfermedades transmisibles. Informe anual. Año 2011. [Consultado el 15-3-2014] Disponible en <http://gesdoc.isciii.es/gesdoccontroller?action=download&id=14/11/2013-be6b0679b9>
11. Centers for Disease Control and Prevention. Vaccines and Immunizations. Pertussis (Whooping Cough). Surveillance & Reporting. [Consultado el 1-3-2014] Disponible en <http://www.cdc.gov/pertussis/surv-reporting.html>
12. Wendelboe AM, Van Rie A, Salmaso S, Englund JA. Duration of immunity against pertussis after natural infection or vaccination. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24:S58-61.
13. Zhang L, Prietsch SO, Axelsson I, Halperin SA. Acellular vaccines for preventing whooping cough in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;3:CD00147.
14. Ferrera G, Cuccia M, Mereu G, Icardi G, Bona G, Esposito S, et al. Booster vaccination of pre-school children with reduced-antigen-content diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated poliovirus vaccine co-administered with measles-mumps-rubella-varicella vaccine: a randomized, controlled trial in children primed according to a 2 + 1 schedule in infancy. *Hum Vaccin Immunother*. 2012;8:355-362.
15. Tartof SY, Lewis M, Kenyon C, White K, Osborn A, Liko J, et al. Waning immunity to pertussis following 5 doses of DTaP. *Pediatrics*. 2013;131:e1047-1052.
16. Klein NP, Bartlett J, Fireman B, Rowhani-Rahbar A, Baxter R. Comparative effectiveness of acellular versus whole-cell pertussis vaccines in teenagers. *Pediatrics*. 2013;131:e1716-1722.
17. Misegades LK, Winter K, Harriman K, Talarico J, Messonnier NE, Clark TA et al. Association of childhood pertussis with receipt of 5 doses of pertussis vaccine by time since last vaccine dose, California, 2010. *JAMA*. 2012;308:2126-2132.
18. Baxter R, Bartlett J, Rowhani-Rahbar A, Fireman B, Klein NP. Effectiveness of pertussis vaccines for adolescents and adults: case-control study. *BMJ*. 2013;347:f4249 doi: 10.1136/bmj.f4249.
19. Cherry JD. Why do pertussis vaccines fail? *Pediatrics*. 2012;129:968-970.
20. Lam C, Octavia S, Ricafort L, Sintchenko V, Gilbert GL, Wood N, et al. Rapid increase in pertactin-deficient *Bordetella pertussis* isolates, Australia. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2014 Apr [date cited]. <http://dx.doi.org/10.3201/eid2004.131478>.
21. Moreno-Pérez D, Álvarez García F.J, Arístegui Fernández J, Cilleruelo Ortega MJ, Corretger Rauet JM, García Sánchez N, Hernández Merino A, Hernández-Sampelayo Matos T, Merino Moína M, Ortigosa del Castillo Ly Ruiz-Contreras J, en representación del Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría Calendario de vacunaciones de la Asociación Española de Pediatría: recomendaciones 2014. *An Pediatr (Barc)*. 2014;80(1):55.e1---55.e37
22. Healy CM, Rench MA, Baker CJ. Importance of timing of maternal combined tetanus, diphtheria, and acellular pertussis (Tdap) immunization and protection of young infants. *Clin Infect Dis*. 2013 Feb;56(4):539-44. doi: 10.1093/cid/cis923.
23. Wiley KE, Zuo Y, Macartney KK, McIntyre PB. Sources of pertussis infection in young infants: a review of key evidence informing targeting of the cocoon strategy. *Vaccine*. 2013 Jan 11;31(4):618-25. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.11.052.
24. Lim GH, Deeks SL, Crowcroft NS. A cocoon immunization strategy against pertussis for infants: does it make sense for Ontario? *Eurosurveill*. 2014;19(5):pii=20688. [Consultado el 18 de Marzo de 2014] Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20688>



ENFERMEDAD MENINGOCÓCICA POR EL SEROGRUPO B.

Ana M^a Grande Tejada.

Pediatra. Unidad de lactantes e Infectología Pediátrica.

Hospital Materno Infantil.

Complejo Hospitalario Universitario Infanta Cristina. Badajoz.

Introducción

La enfermedad meningocócica (EM) está causada *Neisseria meningitidis*, diplococo gram negativo encapsulado, que es una causa importante de infección bacteriana diseminada en niños y adultos jóvenes. La enfermedad meningocócica invasiva, es una patología que, aunque de escasa incidencia, sigue presentando una elevada morbimortalidad en niños y adolescentes, siendo la enfermedad meningocócica un problema de salud mundial.¹

Neisseria meningitidis patógeno humano exclusivamente, que coloniza faringe y el tracto respiratorio superior en más de un 10% de la población general y más de un 25 % en la población adolescente, aunque puede ser mayor en determinadas épocas del año y según la edad. Esta colonización puede prolongarse de forma asintomática durante meses¹. Se transmite persona-persona, su periodo de incubación es generalmente de 3 o 4 días, pero puede oscilar entre 2 y 7 días. Por tanto, la estrategia de control de la enfermedad mediante vacunación pasa por cortar la transmisión del microorganismo al incidir en portadores asintomáticos.

Epidemiología

Se tipifica antigénicamente en serogrupos (13) y serotipos (18) y

serosubtipos (17). La mayoría de la enfermedad invasiva es el resultado de la infección de uno de los 6 serogrupos siguientes (A, B, C, Y, W-135 y X) que está caracterizados por su polisacárido capsular.

La organización mundial de la salud, estima que cada año se dan aproximadamente 1,2 millones de casos de enfermedad invasiva meningocócica, con 135000 muertes anuales en el mundo. La epidemiología y la distribución de los serotipos difiere geográficamente, con una afectación más importante de los niños pequeños y adolescentes **Figura 1**. NM sigue dos patrones epidemiológicos: endémico (variedad de cepas) y epidémico (clon único)².

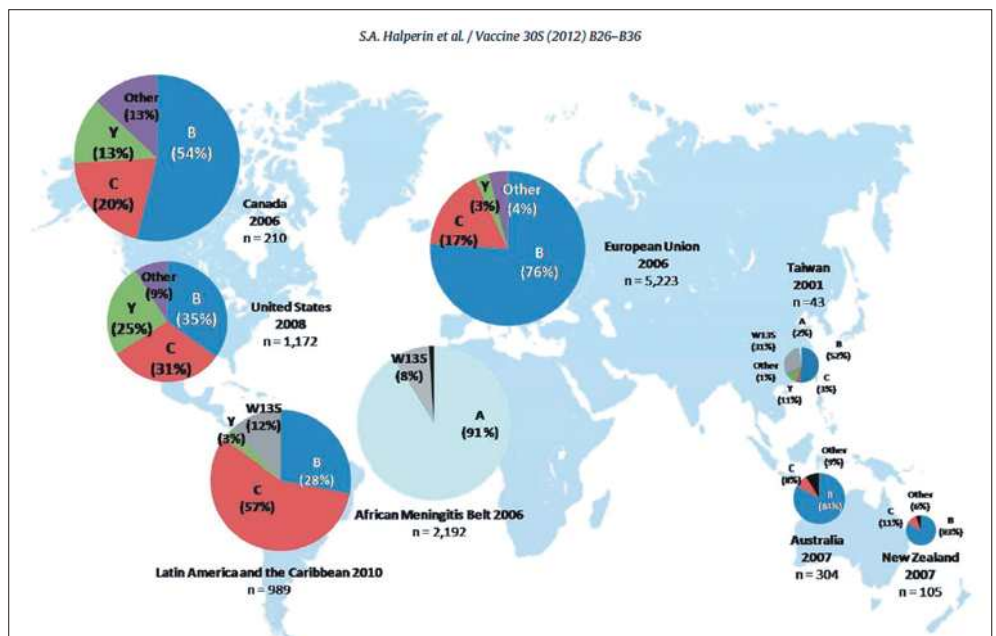


Fig. 1. Proportion of meningococcal disease by serogroup by geographic region.

Figura 1. Proporción de enfermedad meningocócica por serogrupos en diferentes regiones geográficas. Tomada de Halperin SA, Bettinger JA, Greenwood B, Harrison LH, Jelfs J, Ladhani SN, et al. The changing and dynamic epidemiology of meningococcal disease. Vaccine 2012; 30: Suppl B26-B36.



La incidencia más alta de enfermedad meningocócica ocurre en las meningitis del cinturón de África subsahariana, donde en los últimos 10 años se han estimado 700000 casos y un 10% de ellos con un desenlace fatal. El serogrupo A ha sido históricamente el más prevalente en esta región, aunque recientemente el serogrupo W 135 y X han emergido de forma notable. Los serogrupos B y C de meningococo han sido los más prevalentes en América y Europa, siendo el serogrupo Y causante de un 37 % de casos de enfermedad meningocócica en USA entre los años 1997 y 2002¹. La epidemiología de la enfermedad en Asia es también diferente, siendo los serogrupos A y C los más prevalentes³.

Enfermedad meningocócica en España.

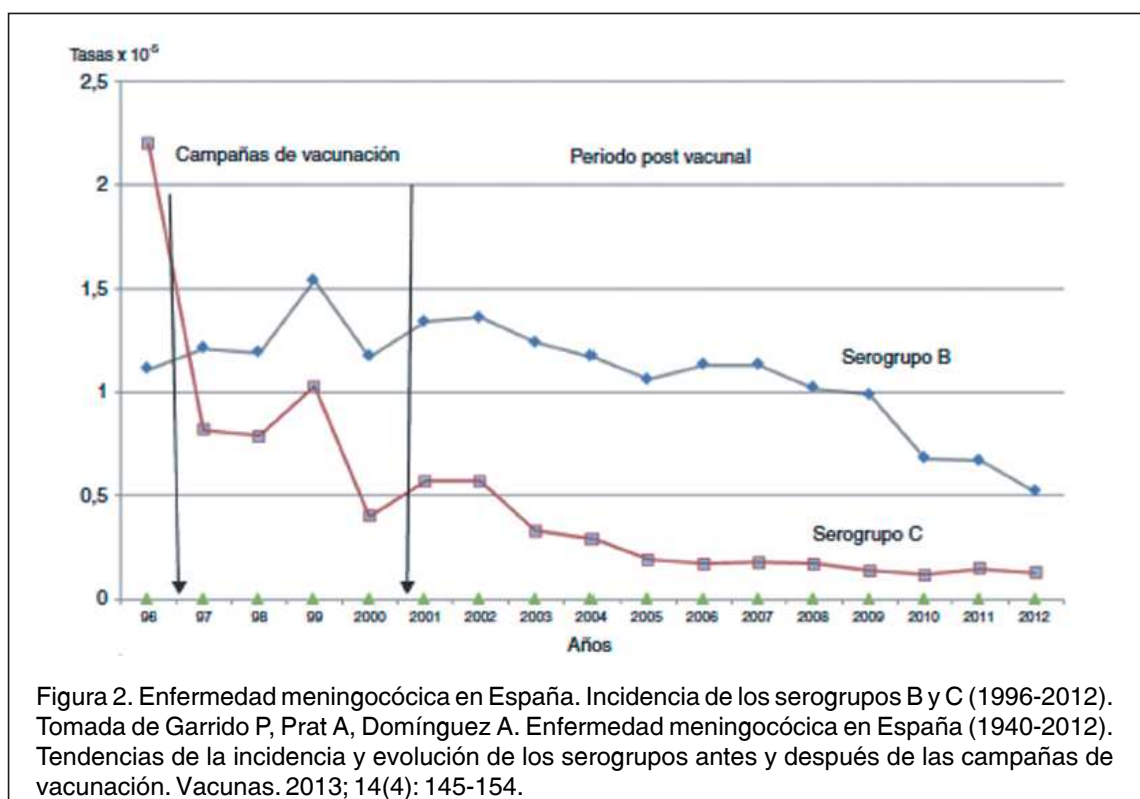
El serogrupo B de meningococo, tras la reducción de la enfermedad meningocócica por serogrupo C secundaria a la introducción en el calendario de vacunación sistemática de la vacuna antimeningocócica C en el año 2000, es la causa más frecuente de meningitis bacteriana y septicemia en España, éste

hecho, no es debido al desplazamiento de serogrupos, que algunos grupos antivacunas promulgan, sino a que la enfermedad meningocócica por serogrupo B se ha mantenido estable^{4,5}. **Figura 2**

En España, la enfermedad meningocócica es de declaración obligatoria, urgente e individual, y se registra por la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica mediante la notificación al Sistema de Enfermedades de Declaración Obligatoria (EDO)^{5,6}.

Diagnóstico:

La enfermedad meningocócica incluye diversas formas clínicas, siendo las más graves, meningitis y sepsis. El diagnóstico por la clínica, es en múltiples ocasiones difícil, ya que los primeros signos y síntomas son inespecíficos y puede confundirse con una infección banal. Es una enfermedad que presenta una evolución rápida, en algunos casos fulminante, con una elevada morbimortalidad, incluso en los casos en los que se realice un diagnóstico precoz y un tratamiento adecuado⁵.





La confirmación diagnóstica microbiológica es realizada por el cultivo en sangre, LCR, pero su sensibilidad disminuye de forma significativa tras la administración de una dosis de antibiótico.

La prueba diagnóstica más sensible, pero que no está disponible en todos los laboratorios de centros hospitalarios es la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), ésta determinación no se ve afectada por el uso previo de antibióticos. Es importante conocer que existe un Servicio de Vigilancia Epidemiológica para enfermedad meningocócica en Instituto Carlos III, al que se deben remitir todas las muestras sospechosas de enfermedad meningocócica. Hasta un 20% de los supervivientes presentan secuelas significativas, la mortalidad está estimada alrededor de un 10% en los países desarrollados, aproximadamente 1 de cada 10 niños que sobreviven a la enfermedad por meningococo B padecen secuelas importantes⁴. Más de un tercio de los supervivientes a la enfermedad por meningococo B padecen deficiencias leves⁷⁻⁸

Prevención de la enfermedad meningocócica

A pesar de la amplia disponibilidad de antibióticos, la enfermedad meningocócica continúa siendo un importante problema de salud en países desarrollados y en vías de desarrollo presentando una elevada morbilidad y mortalidad³.

En los últimos años hemos visto cómo estrategias más o menos clásicas de vacunología han servido para desarrollar vacunas conjugadas eficaces frente al serogrupo C, Y, A y W 135, utilizando el polisacárido capsular como antígeno vacunal. Sin embargo en el caso de meningococo B el polisacárido capsular presenta en su estructura un ácido siálico similar al presente en las células neuronales embrionarias humanas, concretamente un polímero alfa ligado al ácido N-acetilneuramínico, y por eso puede generar autoinmunidad e inducir un fenómeno de tolerancia inmunológica^{1,3,5,9,15}

Se ha intentado desarrollar una vacuna eficaz frente a este serogrupo B, utilizando algunos antígenos o estructuras conocidas, incluyendo las vesículas de membrana externa (outer membrane vehicle, OMV), siendo el principal antígeno de estas vacunas la porina A (Por A).

La estrategia de utilizar OMV ha dado como resultado las llamadas vacunas a la carta, que confieren protección homóloga frente a la cepa origen de la vacuna, pero no heteróloga frente al resto de cepas, hecho que limita su utilidad a epidemias y brotes, no estando indicada en situaciones de endemia. A pesar de ésta limitación, su utilidad ha sido puesta de manifiesto particularmente en el control de la onda epidémica de Nueva Zelanda, asociada a la cepa subtipo P1.4, teniendo un impacto positivo en el control de la situación^{9,15}.

La gran variabilidad genética y antigénica de meningococo B, ha dificultado la obtención de una vacuna universal frente a esta bacteria.

El desarrollo de las nuevas vacunas frente a meningococo B, es debido a la vacunología inversa^{1-3, 5,9,15}, esta nueva estrategia ha sido posible debido al conocimiento de la secuencia completa de del genoma de *Neisseria meningitidis*, que se analiza mediante programas informáticos con el objetivo de identificar genes que codifiquen para antígenos potencialmente utilizables en formulaciones vacunales. Tras un complejo procedimiento se seleccionan los antígenos más inmunogénicos.

Hay una vacuna frente a meningococo B **rLP2086** (Pfizer) que está basada en dos péptidos de la proteína de unión al factor H (fHbp). Esta vacuna bivalente se encuentra en ensayos clínicos fase III. Los ensayos clínicos son realizados en adolescentes principalmente, en niños sólo hay datos publicados en un ensayo fase I realizado en Australia en niños de entre 18-36 meses^{1, 5,10}.

4CMenB (Novartis) se basa en cuatro antígenos prometedores, en base a su capacidad para inducir protección pasiva o anticuerpos bactericidas en suero (SBA serum bactericidal antibody)^{1,3,5,9}:



- **fHbp** (proteína de unión al factor H del suero humano) es una lipoproteína de superficie, que se expresa en casi todas las cepas aisladas de meningococo B, y se ha observado que es capaz de generar anticuerpos en humanos. Esta lipoproteína es la responsable de reclutar factor H del complemento en la superficie de las bacterias provocando la disrregulación del complemento y logrando aumentar la supervivencia de la bacteria.
- **NadA** (adhesina A de *Neisseria meningitidis* o genome-derived neisserial antigens, GNA 1994) promueve la adhesión e invasión en células epiteliales. Posiblemente ejerciendo un papel relevante en el estado de portador.
- **NHBA** (*Neisseria meningitidis* de fijación a heparina o GNA2132). Está presente prácticamente en todas las cepas. Se une a la heparina, aumentando la resistencia de la bacteria.
- **Porina A**, es una proteína de las vesículas de la membrana externa (OMV). Es la proteína que tiene mayor capacidad antigénica. Existen muchos tipos de porina con capacidad antigénica específica frente a distintas cepas de la bacteria. En 4CMenB se emplea concretamente la cepa NZ98/254 de Nueva Zelanda (OMVnz).

Para conseguir mayor estabilidad e inmunogenicidad fHbp fue fusionado con GNA 2091 y NHBA fue fusionado GNA1030. Estas 2 fusiones de proteínas fueron hechas con NadA, para producir una vacuna frente meningococo B recombinante (4CMenB).

4CMenB se administra por vía intramuscular, 0,5 ml y su contenido es el que aparece en la **figura 3**.

En los ensayos clínicos llevados a cabo con 4CMenB en niños a partir de los 2 meses de edad se ha comprobado una buena inmunogenicidad y tolerabilidad.

La **inmunogenicidad** está evaluada midiendo la respuesta inmune del suero de vacunados a los antígenos, utilizando para ello la actividad bactericida del suero mediada por complemento (hSBA)³.

Los ensayos clínicos publicados que aportan datos de seguridad e inmunogenicidad de 4CMenB más actualizados están recogidos en revisión de Gasparini de marzo de 2014¹⁰. Señalo a continuación datos de los siguientes trabajos que son significativos.

-Gosser¹¹, describe ensayo fase IIb realizado en Europa, incluidos 16 centros sanitarios españoles, donde se reclutan 1885 lactantes a partir de 2 meses, administrando 3 dosis con diferente pauta 2, 4 y 6 meses y pauta acelerada de 2, 3, 4 meses, mostrando adecuada inmunogenicidad frente a las cepas de referencia. En cuanto a coadministración con otras vacunas sistemáticas, puede producir interferencia con cepa 2 de polio, pertactina en caso de tosferina y para el neumococo serotipo 6 b disminución de titulación media geométrica (GMT) sin impacto clínico.

- Vesikari¹², presenta resultados de ensayo clínico fase III realizado en Europa, con 4CMenB, que incluye 3630 lactantes, se administra 4CMenB a los 2-4-6 meses junto con vacunas rutinarias o vacunas rutinarias solas y dosis de recuerdo (booster) en 1655 niños a los 12 meses sola o junto con vacuna triple vírica (sarampión, paperas, rubeola). En cuanto a la inmunogenicidad muestra que el título que más baja antes de la dosis de recuerdo es Por A 1.4, pero que alcanza 95% tras booster. No muestra interferencia de inmunogenicidad coadministrada con triple vírica.

Figura 3. Composición de vacuna 4CMenB.

Dosis	proteína de fusión fHbp	proteína NadA	proteína de fusión NHBA	OMV*	AI ³⁺
0,5 ml	50 mcg	50 mcg	50 mcg	25 mcg	0,5 mcg



No hay datos publicados actualmente de administración simultánea de vacunas frente a meningococo C, rotavirus y antineumocócica frente a 10 y 13 serotipos.

En cuanto a datos de seguridad No se ha producido ninguna señal de alarma de seguridad con la vacuna. La reacción local más frecuente el dolor. La reacción sistémica más significativa en lactantes es la fiebre, que aparece con mayor frecuencia cuando se administra con las vacunas sistemáticas. La fiebre sigue un patrón predecible de comienzo a las 6 horas tras la administración de la vacuna, disminución al segundo día y desaparición habitualmente al tercer día¹⁰⁻¹².

En cuanto a los datos de inmunogenicidad y seguridad en **adolescentes**, destacar el ensayo clínico¹³ fase 2b/3 realizado en Chile desde junio 2008 hasta diciembre de 2010, en el que participan 1631 adolescentes de edades entre 11 y 17 años, con pautas de 1, 2 o 3 dosis, en el que se establecen distintos grupos, cada uno de ellos recibiendo 4CMenB o placebo, según los siguientes: una dosis a los 0 o 6 meses; 2 dosis a los 0-1, 0-2 o 0-6 meses; 3 dosis a los 0-1-2, 0-2-6 o 0-1-6 meses.

Los datos de seguridad, a diferencia de los lactantes la fiebre sólo estuvo presente en el 4% de los receptores de la vacuna, los efectos adversos más frecuentemente observados fueron el malestar general y la cefalea. En este ensayo se concluye que la pauta óptima para el adolescente parece ser dos dosis, siendo administrada la segunda dosis entre 1 y 6 meses después de la primera. La administración de una tercera dosis no produjo un beneficio en cuanto a inmunogenicidad se refiere.

Actualmente hay ensayos clínicos en marcha con la vacuna 4CMenB con participantes hasta los 65 años de edad^{5,10}

Los resultados iniciales de cobertura potencial en Europa (Inglaterra, Gales, Francia, Alemania, Italia y Noruega) indican que esta nueva vacuna podría tener un 78% de cobertura en las cepas de meningococo B podría ser destruidas por el suero postvacu-

nal. La cobertura para cepas estimada por MATS (Meningococcal Antigen Typing System) en España es del 69%, la diferencia con las cifras en los otros 6 países europeos podría ser explicada por la distribución de los complejos clonales 41/44, que fue notablemente más baja (7% vs 37%) y que el complejo 213 fue notablemente más alto (17% vs 7%)^{5,10,14}

Situación actual en el Europa, España y el mundo de la vacuna 4CMenB.

- El 14 de enero de 2013 se autoriza la comercialización de la vacuna 4CMenB (Bexsero®) por la Agencia Europea del Medicamento (EMA).
- Las indicaciones terapéuticas (Ficha técnica- EMA). Bexsero® está indicada para la inmunización activa de las personas a partir de los 2 meses de edad y mayores contra la enfermedad meningocócica invasiva provocada por *Neisseria meningitidis* del serogrupo B. Tabla 1.
- En España, el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad elabora un informe con fecha del 5 de abril de 2013 en el cual las recomendaciones para dicha vacuna son las que se citan textualmente “en base a la ausencia de datos de eficacia clínica con esta vacuna, con una incidencia actualmente contenida de enfermedad meningocócica por serogrupo B, y a la espera de obtener datos de efectividad posautorización, y ante la ausencia, en estos momentos, de recomendaciones oficiales de uso por parte de Salud Pública, se recomienda establecer el uso hospitalario de la vacuna Bexsero, hasta que Salud Pública determine, en el seno del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, el objetivo o la política que se va a seguir con respecto al uso de esta vacuna”.
- En EEUU la Food and Drug Administration (FDA) no ha proporcionado la licencia a Bexsero®, pero a pesar de ello, tras el brote en la Universidad de Princeton donde se han registrado 9



Tabla1. Indicaciones de Bexsero® propuestas por la Agencia Europea del Medicamento (EMA)

Grupo de edad	Inmunización primaria	Intervalos entre dosis primarias	Dosis de recuerdo
Lactantes de 2 a 5 meses de edad (3+1)	Tres dosis de 0,5 ml cada una, la primera dosis administrada a los 2 meses de edad	No menos de 1 mes	Sí, una dosis entre los 12 y 23 meses
Lactantes no vacunados de 6 a 11 meses de edad (2+1)	Dos dosis de 0,5 ml cada una	No menos de 2 meses	Sí, una dosis en el segundo año de vida con un intervalo de al menos 2 meses entre la primovacunación y la dosis de recuerdo
Lactantes no vacunados de 12 a 23 meses de edad (2+1)	Dos dosis de 0,5 ml cada una	No menos de 2 meses	Sí, una dosis con un intervalo de 12 a 23 meses entre la primovacunación y la dosis de recuerdo
Niños de 2 a 10 años de edad	Dos dosis de 0,5 ml cada una	No menos de 2 meses	No se ha establecido
Adolescentes (desde 11 años de edad) y adultos	Dos dosis de 0,5 ml cada una	No menos de 1 mes	No se ha establecido

casos desde el 22 de marzo de 2013 hasta noviembre de 2013, el departamento de salud de New Jersey ha iniciado la administración de dos dosis de Bexsero® separadas por dos meses a más de 5200 estudiantes. De la misma manera, en la Universidad de California se han comunicado 4 casos de enfermedad meningocócica por meningococo B en noviembre del 2013, por lo que el departamento de salud pública del condado de Santa Bárbara ha vacunado con Bexsero® a más de 9000 estudiantes entre los meses de febrero y marzo de 2014. Paradójicamente tendremos los primeros datos de impacto de la vacunación con 4CmenB en caso de brote de enfermedad por meningococo B, procedentes de EEUU, donde la FDA no tiene autorizada dicha vacuna¹⁶.

Conclusiones:

- La biología de meningococo, incluyendo su mecanismo de transmisión condiciona su presentación en brotes y ondas epidémicas.

- Meningococo es capaz de cambiar la expresión de sus antígenos, incluyendo el polisacárido capsular por mecanismos genéticos complejos, en respuesta a modificaciones ambientales. La distribución de serogrupos de meningococo por su versatilidad genética es dinámica e impredecible.
- La vacuna 4CMenB es la único arma del que disponemos actualmente para prevenir la enfermedad meningocócica por el serogrupos B. 4CMenB es inmunógena y segura en lactantes, niños, adolescentes y adultos.
- Hay todavía múltiples interrogantes en cuanto a 4CMenB, incluyendo su posible impacto en portadores asintomáticos (actualmente se está llevando a cabo un ensayo clínico fase III para evaluar el efecto de 4CMenB y de vacuna tetravalente conjugada, Menveo® en portadores faríngeos de *Neisseria meningitidis* serogrupos A, B, C, W135 e Y, en adultos de 18 a 24 años en Reino Unido)^{5,10}. La posibilidad de ser usada también frente a otros sero-



grupos que expresen estos mismos antígenos, su coadministración con la vacuna frente a meningococo C o junto a la vacuna conjugada 10 y 13 frente a neumococo.

- Para poder responder todas estas cuestiones son necesarios nuevos estudios, pero es evidente la cada vez más importante implicación de la microbiología en el desarrollo y seguimiento de nuevas medidas de control de Salud Pública y la evaluación del impacto de las nuevas estrategias de prevención.

Conflicto de intereses

Colaboración en actividades docentes con GlaxoSmithKline, Sanofi Pasteur MSD y Novartis.

Bibliografía

1. Tan LKK, Carlone GM, Borrow R. Advances in the Development of vaccines against *Neisseria meningitidis*. *N Engl J Med*. 2010; 362: 1511-20
2. Halperin SA, Bettinger JA, Greenwood B, Harrison LH, Jelfs J, Ladhani SN, et al. The changing and dynamic epidemiology of meningococcal disease. *Vaccine* 2012; 30: Suppl B26-B36.
3. Bai X, Findlow J, Borrow R. Recombinant protein meningococcal serogroup B vaccine combined with outer membrane vesicles. *Expert Opin Biol Ther*. 2011 (11) 7: 969-985.
4. Garrido P, Prat A, Domínguez A. Enfermedad meningocócica en España (1940-2012). Tendencias de la incidencia y evolución de los serogrupos antes y después de las campañas de vacunación. *Vacunas*. 2013; 14(4): 145-154.
5. Gil A, et al. Prevención de la enfermedad meningocócica por el serogrupo B mediante una vacuna de 4 componentes. *An Pediatr (Barc)*. 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2013.04.013>
6. Servicio de Vigilancia Epidemiológica. Centro Nacional de Epi-demiología. Instituto Carlos III. Comentario epidemiológico de las enfermedades de declaración obligatoria y sistema de información microbiológica. España. Año 2010. *Boletín Epidemiológico Semanal*. 2011;19:100-16.
7. Stein-Zamir C, Shoob H, Sokolov I, Kunbar A, Abramson N, Zimmerman D. The Clinical Features and Long Term Sequelae of Invasive Meningococcal Disease in Children. *Pediatr Infect Dis J*. 2014 Mar 11. [Epub ahead of print]
8. Viner RM, Booy R, Johnson H et al. Outcomes of invasive meningococcal serogroup B disease in children and adolescents (MOSAIC): a case-control study. *Lancet Neurol*. 2012; 11(9): 774-83.
9. Abad R, Vázquez JA. Microbiología y salud pública: nuevos retos en vigilancia y control de la enfermedad meningocócica. *Enferm Infecc Microbiol Clín*. 2012; 30(2): 53-55.
10. Gasparini R, Amicizia D, Domnich A, Lai PL, Pannato A. *Neisseria meningitidis* B vaccines: recent advances and possible immunization policies. *Expert Rev Vaccines*. 2014; 13(3); 345-364.
11. Gossger N, Snape MD, Yu LM, Finn A, Bona G, Esposito S, et al. Immunogenicity and tolerability of recombinant serogroup B meningococcal vaccine administered with or without routine infant vaccinations according to different immunization schedules: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2012;307:573-82.67
12. Vesikari T, Esposito S, Prymula R, Ypma E, Kohl I, Toneatto D, et al. Immunogenicity and safety of an investigational multicomponent, recombinant, meningococcal serogroup vaccine (4CMenB) administered concomitantly with routine infant and child vaccinations: results of two randomized trials. *Lancet*. 2013; 381(9869): 825-35.
13. Santolaya ME, O'Ryan ML, Valenzuela MT, Prado V, Vergara R, Muñoz A, et al. Immunogenicity and tolerability of a multicomponent meningococcal serogroup B (4CMenB) vaccine in healthy adolescents in Chile: a phase 2b/3 randomised, observer-blind, placebo-controlled study. *Lancet*. 2012;379:617-24.
14. Vogel U, Taha M, Vázquez JA, Findlow J, Heike C, Stefanelli P, Caugant DA, et al. Predicted strain coverage of a meningococcal multicomponent vaccine (4CMenB) in Europe. A qualitative and quantitative assessment. *Lancet Infect Dis*. 2013; 13(5): 416-425.
15. Panatto D, Amicizia D, Lai PL, Gasparini R. *Neisseria meningitidis* B vaccines. *Expert Rev Vaccines*. 2011;10:1337-51.
16. McQuaid F, Snape M. Will booster doses be required for serogroup B meningococcal vaccine? *Expert Rev Vaccines*. 2014; 13(3): 313-315.



NOVEDADES EN TDAH

Alfonsa Lora Espinosa.

Pediatra de AP. CS Puerta Blanca. Málaga.

Miembro del grupo de TDAH de la AEPap.

Coordinadora del grupo de TDAH de AEPap en Andalucía.

A lo largo de este texto y en la mesa redonda de las Jornadas SPAPEX 2014, analizaremos las novedades publicadas sobre TDAH y actualizaremos los criterios de calidad en la asistencia al niño con TDAH.

En relación a la **epidemiología** del TDAH se han publicado recientemente 2 artículos de revisión sobre la prevalencia de TDAH, uno realizado por Catalá¹ en nuestro país, con una prevalencia media de 6,8%.

Y una interesante revisión de Polanczyk² sobre la prevalencia del TDAH a lo largo de las tres últimas décadas, con el mensaje de que ésta no tiene grandes cambios, la variabilidad en las cifras de prevalencia viene dada por la metodología de los estudios, especialmente por la fuente de información y los criterios diagnósticos evaluados y no por cambios sustanciales en la prevalencia a lo largo del tiempo, cuando se realizan estudios comunitarios bien diseñados.

Esto difiere de las crecientes informaciones sobre el aumento de prevalencia y secundariamente sobrediagnóstico y sobret ratamiento de este trastorno.

En cuanto a las informaciones recientes sobre **etiología** del trastorno, es conocido el carácter multifactorial de este trastorno, en el que se implican factores genéticos, neurotróficos, ambientales. Los hallazgos de los estudios hasta ahora no suponen un beneficio tangible para las personas en términos de diagnóstico, pronóstico o tratamiento, pero ayudan a la comprensión del carácter biológico de este trastorno.

Numerosas publicaciones hablan de la heredabilidad del TDAH.

Investigadores de Psiquiatría Genética del Servicio de Psiquiatría del Hospital Universita-

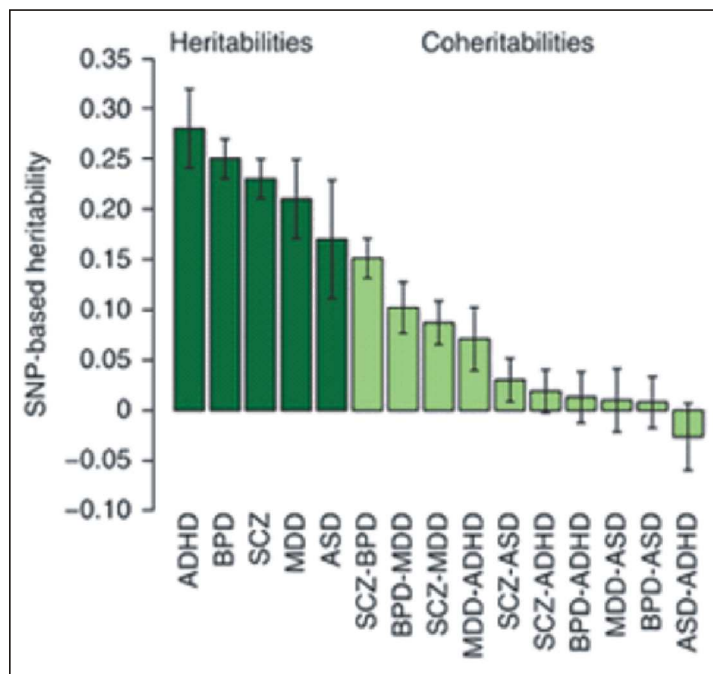
rio Vall d'Hebron han liderado el equipo español que participa en el estudio integrado en: el *International Multicentre persistent ADHD Genetics Collaboration* (IMpACT). Este grupo, ha contribuido al estudio con datos genéticos de pacientes con este trastorno e individuos control.

El trabajo, publicado en *Nature Genetics*³, ha analizado las cinco patologías psiquiátricas más frecuentes y con mayor impacto personal y social (esquizofrenia, trastorno bipolar, depresión mayor, trastorno por déficit de atención e hiperactividad y autismo) estudiando la heredabilidad asociada a polimorfismos de un único nucleótido (SNP) de la cadena de ADN, es decir, pequeñas variaciones que consisten únicamente en un cambio fortuito de una única pieza del mapa genético y que son el tipo de alteración más frecuente.

Gracias a metodologías como el GWAS es posible estudiar millones de SNP de cada individuo y encontrar evidencias de similitudes genéticas entre personas con el mismo trastorno. Los resultados han evidenciado que los pacientes afectados de TDAH, como grupo, comparten más SNP entre ellos que con el grupo control, en el estudio se ha identificado que la carga genética asociada a SNP para el TDAH es del 28%.

Sharma y Couture⁴ publican una revisión de los aspectos patofisiológicos, etiológicos y de tratamiento que aporta un interesante enfoque sobre el nivel apropiado de dopamina y norepinefrina en el espacio sináptico para el óptimo funcionamiento de la corteza prefrontal, con repercusiones clínicas y terapéuticas.

También en el último año han aparecido publicaciones^{5,6} que asocian los factores neurotróficos BDNF (brain-derived neurotrophic factor), NTF3 (Neurotrofina 3), NTRK2



Evidencia de la carga genética asociada a SNP específica y compartida entre los cinco trastornos psiquiátricos estudiados. Fuente: VHIR.

(Receptor específico) con el TDAH. En un estudio longitudinal realizado con una muestra poblacional de 1236 niños suecos, en diferentes edades (8-9, 13-14 y 16-17 años) se analizó el papel del BDNF en los síntomas de hiperactividad-impulsividad, observándose una asociación entre el alelo Met66 del polimorfismo rs6265 y la persistencia de los síntomas de hiperactividad-impulsividad.

De nuevo son aspectos que no sirven al profesional para diagnosticar, ni están al

alcance de la mayoría, pero ayudan a comprender que este trastorno tiene un carácter neurobiológico.

La Resonancia magnética funcional (fRMN) es una herramienta que ha confirmado anomalías estructurales y funcionales en el cerebro de los pacientes con TDAH, disminución de volumen cerebral, en especial de la corteza prefrontal, y disminución de la actividad metabólica.

En la última revisión de estudios publicada por Cortese⁷ se analizan más de 2000 publicaciones sobre fRMN en pacientes con TDAH y controles. En ellas se proporciona evidencia de disfunción en múltiples sistemas neuronales implicados en las funciones cognitivas de alto nivel y en los procesos sensoriomotores, incluyendo el sistema visual, y la red por defecto

En el metanálisis se incluyeron cincuenta y cinco estudios (39 en niños, 16 en adultos). Se observa hipoactivación en la red de control ejecutivo frontoparietal, putamen, y la red de atención ventral, lo cual es consistente con el modelo clásico de TDAH como un trastorno de la activación fronto-estriatal deficiente. También se detectó hiperactivación en los circuitos visuales (que se podría interpretar como mecanismos de compensación) y de la red por defecto.

La sospecha de TDAH puede investigarse por unas preguntas sencillas (Tabla 1)

Tabla 1. Cuestionario evaluación o detección precoz del TDAH basado en la primera recomendación de la Guía de Práctica Clínica de la Asociación Americana de Pediatría

Fernández Pérez, M.; Gonzalvo Rodríguez, C. An Pediatr (Barc). 2012;76:256-60

	SI	NO
1. El rendimiento académico es malo o variable?		
2. ¿El profesor ha detectado problemas de aprendizaje?		
3. Es feliz en el centro escolar?		
4. Tiene algún problema de conducta?		
5. ¿Sigue instrucciones de principio a fin?		
6. ¿Termina el trabajo escolar asignado?		
7. Se accidenta en exceso?		
8. ¿Existen signos de inatención?		
1. Los padres tienen que sentarse a su lado para que haga los deberes?		
Si puntúa "SI" en los ítems 1,2,4,7,8,9 y "NO" en los ítems 3,5,6, se recomienda iniciar una evaluación bajo sospecha de TDAH		



El **diagnóstico** se ha visto modificado desde la publicación en 2013 del DSM 5^o (Tabla 2) Qué ha cambiado el DSM-5, en relación al DSM-IV-TR?: El DSM-5 propone un cambio conceptual, al incluir el TDAH como “Trastorno del Neurodesarrollo”, para que el pediatra

realice un reconocimiento más temprano, evalúe en estos niños todos los dominios del neurodesarrollo, lo delimite de otros trastornos (Trastorno Generalizado del Desarrollo, etc.) y proponga una intervención terapéutica adecuada y precoz.

TABLA 2. TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN/HIPERACTIVIDAD. CRITERIOS DIAGNOSTICOS

A. Patrón persistente de inatención y/o hiperactividad-impulsividad que interfiere con el funcionamiento o desarrollo, caracterizados por (1) y/o (2)
(1) INATENCIÓN: 6 ó más de los siguientes síntomas que han persistido al menos 6 meses en un grado inconsistente con su nivel de desarrollo y que tienen un impacto negativo en sus actividades sociales/académicas/ ocupacionales: <i>Nota: Los síntomas no son únicamente una manifestación de la conducta de oposición, desafío, hostilidad o falta de comprensión de las tareas o instrucciones. Para los adolescentes mayores y adultos (17 años o más), se requieren al menos cinco síntomas.</i>
a. A menudo no presta atención a los detalles o comete errores por descuido en las tareas escolares, en el trabajo o en otras actividades (por ejemplo, pasa por alto o pierde los detalles, el trabajo es inexacto).
b. A menudo tiene dificultades para mantener la atención en tareas o actividades de juego (por ejemplo, tiene dificultad mantener la atención durante las conferencias, conversaciones, o larga lectura).
c. A menudo parece no escuchar cuando se le habla directamente (por ejemplo, la mente parece en otra parte, incluso en ausencia de cualquier distracción obvia).
d. A menudo no sigue instrucciones, no finaliza tareas escolares, faenas, o deberes en el lugar de trabajo (por ejemplo, comienza tareas, pero pierde rápidamente el enfoque y se distrae fácilmente).
e. A menudo tiene dificultades para organizar tareas y actividades (por ejemplo, dificultad para manejar la secuencia de las tareas, dificultad para mantener los materiales y pertenencias en orden, trabajo desordenado, desorganizado, tiene mala gestión del tiempo, no cumple los plazos)
f. A menudo evita, le disgusta o es renuente a dedicarse a tareas que requieren esfuerzo mental sostenido (por ejemplo, trabajos escolares o domésticos; para los adolescentes mayores y los adultos, la preparación de informes, completar formularios, revisar documentos largos).
g. A menudo extravía objetos necesarios para tareas o actividades (por ejemplo, materiales escolares, lápices, libros, herramientas, carteras, llaves, agenda, gafas, teléfonos móviles).
h. A menudo se distrae fácilmente con estímulos externos (adolescentes mayores y adultos, pueden incluir pensamientos no relacionados).
i. A menudo es descuidado en las actividades diarias (por ejemplo, hacer las tareas, hacer recados; para los adolescentes y adultos, devolver las llamadas, pagar las cuentas, acudir a las citas).



<p>(2) HIPERACTIVIDAD E IMPULSIVIDAD: Seis (o más) de los siguientes síntomas han persistido durante al menos 6 meses con una intensidad que es incompatible con el nivel de desarrollo y que repercute negativamente en las actividades sociales y académicas/profesionales: <i>Nota: Los síntomas no son únicamente una manifestación de la conducta de oposición, desafío, hostilidad o la incomprensión de las tareas o instrucciones. Para los adolescentes mayores y adultos (17 años o más), se requieren al menos cinco síntomas.</i></p>
<p>a. A menudo mueve en exceso manos o pies o se remueve en su asiento.</p>
<p>b. A menudo abandona su asiento en situaciones en las que se espera que permanezca sentado (por ejemplo, se levanta en clase, en la oficina o cualquier otro lugar de trabajo o en otras situaciones que requieren permanecer en el lugar).</p>
<p>c. A menudo corre o salta en situaciones en que es inapropiado. (En los adolescentes o adultos, puede limitarse a sentirse inquieto).</p>
<p>d. A menudo no puede jugar o dedicarse tranquilamente a actividades de ocio.</p>
<p>e. A menudo "está en marcha" actuar como si "tuviera un motor" (por ejemplo, no puede estar o está incómodo durante un tiempo prolongado en restaurantes, reuniones; puede ser experimentado por otros como estar inquieto o dificultad para seguir).</p>
<p>f. A menudo habla en exceso.</p>
<p>g. A menudo precipita una respuesta ante una pregunta que no se ha completado (por ejemplo, completa oraciones de la gente, no puede esperar su turno en la conversación).</p>
<p>h. A menudo tiene dificultad para esperar su turno (por ejemplo, mientras espera en fila).</p>
<p>i. A menudo interrumpe o se inmiscuye (por ejemplo, se entromete en conversaciones, juegos o actividades, pueden comenzar a usar las cosas de los demás sin pedir o recibir permiso; para adolescentes y adultos, pueden invadir y apoderarse de lo que otros están haciendo).</p>
<p>B. Algunos síntomas de falta de atención o hiperactividad-impulsividad estaban presentes antes de la edad 12 años.</p>
<p>C. Varios síntomas de falta de atención o hiperactividad-impulsividad están presentes en dos o más ambientes (por ejemplo, en el hogar, la escuela o el trabajo, con amigos o familiares, en otras actividades).</p>
<p>D. Hay evidencia clara de que los síntomas interfieren con, o reducen la calidad del funcionamiento social, académico o laboral.</p>
<p>E. Los síntomas no ocurren exclusivamente durante el curso de la esquizofrenia u otro trastorno psicótico y no se explican mejor por otro trastorno mental (ej., del estado de ánimo, trastorno de ansiedad, trastorno disociativo, trastorno de la personalidad, intoxicación por sustancias o retirada).</p>

El mensaje de este cambio conceptual es que la disfuncionalidad del TDAH se extiende más allá de la conducta.

Ha yuxtapuesto TDAH y trastornos de aprendizaje, para promover la investigación sobre el deletéreo impacto de los síntomas del TDAH en los trastornos de aprendizaje.

En el Análisis del concepto subtipos se contemplan:

El subtipo hiperactivo impulsivo (HI): HI: = 6 HI, = 5 IA

El subtipo inatento (IA): IA: = 6 IA, = 5 HI. Y dentro de éste el IA Restrictivo: = 6 IA, = 2 HI y el TCL: Tempo cognitivo lento

El subtipo combinado (C): C: = 6 HI, =6 IA.



Se Incluyen descriptores de síntomas adecuados a la edad

Se reduce el umbral de síntomas a 5 para adolescentes mayores y adultos.

En el criterio B se amplía la edad mínima de presencia de síntomas hasta los 12 años.

En el criterio C se hace mención explícita del requerimiento de múltiples informantes.

Y por último, en el criterio E desaparece la exclusión diagnóstica de TDAH si existe TGD o TEA. Este último aspecto ha abierto un amplio campo de investigación, en el que investigadores como el Dr. Joaquín Fuentes Biggi llevan tiempo trabajando, y nos enseñan a valorar: 1. Síntomas de TEA que se pueden confundir con síntomas de TDAH. 2. TDAH con síntomas de TEA pero que no cumplen categoría diagnóstica de TEA. 3. TEA con TDAH: asociación real de los dos trastornos.

TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN/HIPERACTIVIDAD. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL según DSM5

Trastorno por déficit de atención/hiperactividad. Diagnóstico diferencial
Trastorno de oposición desafiante.
Trastorno explosivo intermitente.
Otros trastornos del desarrollo neurológico: Trastornos específicos del aprendizaje. Retraso mental (trastorno del desarrollo intelectual). Trastorno del espectro autista.
Trastorno de vinculación reactiva
Los trastornos de ansiedad
Los trastornos depresivos
El trastorno bipolar
Trastorno de disregulación del estado de ánimo perturbador
Trastornos por uso de sustancias.
Trastornos de la personalidad.
Los trastornos psicóticos.
Síntomas de TDAH inducidos por medicamentos.
Trastornos neurocognitivos
Otros trastornos médicos: Encefalopatías postraumáticas o postinfecciosas, epilepsia, trastornos del sueño, trastornos sensoriales, efecto secundario de fármacos (broncodilatadores, antiepilépticos), disfunción tiroidea, intoxicación por plomo, anemia ferropénica.
Factores ambientales: Estrés, negligencia/abuso, malnutrición, inconsistencia en pautas educativas y de conducta.

Un diagnóstico diferencial más completo puede verse en la Guía ICSI



HISTORIA Y EXPLORACIÓN CARDIOVASCULAR, ANTES DE INSTAURAR EL TRATAMIENTO DEL TDAH.



**DETECCIÓN DE FACTORES DE RIESGO DE MUERTE SÚBITA INFANTIL
ANTES DE INICIAR MEDICACIÓN CON PSICOESTIMULANTES**
(Traducción Díaz-Aguilar & Lora-Espinoza, 2012)
(Ahmann, 2001 [High Quality Evidence]; Wilens, 1992 [Low Quality Evidence])

HISTORIA	SÍ	NO
<i>Fatiga con el ejercicio (más que otros niños de su misma edad) en ausencia de una explicación alternativa (ej. asma, sedentarismo, obesidad, etc.)</i>		
<i>Poca tolerancia al ejercicio (en comparación con otros niños) en ausencia de una explicación alternativa (ej. asma, sedentarismo, obesidad, etc.)</i>		
<i>Desmayos o convulsiones con el ejercicio, un sobresalto o un susto fuerte</i>		
<i>Palpitaciones causadas por el ejercicio</i>		
<i>Antecedentes familiares de muerte súbita (incluyendo Sd. muerte súbita del lactante), o inexplicables ahogamiento o accidente de coche (en familiares de 1er - 2º grado)</i>		
ANTECEDENTES PERSONALES / FAMILIARES (FAMILIARES DE 1er - 2º GRADO) DE ENFERMEDAD CARDÍACA NO ISQUÉMICA	SÍ	NO
<i>Síndrome de QT largo u otras arritmias familiares</i>		
<i>Síndrome de Wolff-Parkinson-White</i>		
<i>Cardiomiopatía</i>		
<i>Transplante de corazón</i>		
<i>Hipertensión pulmonar</i>		
<i>Inexplicables ahogamiento o accidente de coche</i>		
<i>Implante de un desfibrilador</i>		
EXAMEN FÍSICO	SÍ	NO
<i>Hipertensión</i>		
<i>Presencia de soplo no funcional</i>		
<i>Esternotomía</i>		
<i>Otro hallazgo cardíaco anormal</i>		

[SI RESPONDE "SÍ" A CUALQUIERA DE ESTOS ÍTEMS DEBE ACUDIR AL ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA]



TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN/HIPERACTIVIDAD. CODIFICACIÓN DIAGNÓSTICA

Trastorno por déficit de atención/hiperactividad. Codificación	
314.01 (F90.2)	Presentación Combinada: Si ambos, Criterio A1 (falta de atención) y Criterio A2 (hiperactividad-impulsividad) están presentes durante los últimos 6 meses.
314.00 (F90.0)	Presentación Predominantemente Inatento: Si Criterio A1 (falta de atención) se cumple, pero el Criterio A2 (hiperactividad-impulsividad) no se cumple en los últimos 6 meses.
314.01 (F90.1)	Presentación Predominantemente hiperactivo/impulsivo: Si Criterio A2 (hiperactividad-impulsividad) se cumple y el Criterio A1 (falta de atención) no se cumple en los últimos 6 meses.
<p>Especificar si: En remisión parcial: cuando anteriormente se cumplieron todos los criterios, pero en los últimos 6 meses no se cumplen y los síntomas aun causan daños en el funcionamiento social, académico u ocupacional.</p> <p>Especificar actual severidad: leve, moderada, severa</p> <p>Leve: Cumple los síntomas requeridos para el diagnóstico pero no más y éstos producen deficiencias menores en sus actividades.</p> <p>Moderada: Cumple síntomas y producen un deterioro ente leve y severo.</p> <p>Severa: Muchos síntomas, más de los obligados para el diagnóstico, los síntomas son graves y causan un grave deterioro en el funcionamiento académico, social u ocupacional.</p>	
314.01 (F90.8)	Otro Trastorno por déficit de atención/hiperactividad especificado
314.01 (F90.9)	Otro Trastorno por déficit de atención/hiperactividad no especificado
<p>Esta categoría se aplica a las presentaciones en las que los síntomas característicos de déficit de atención / trastorno de hiperactividad aunque provocan malestar clínicamente significativo o deterioro social, o en otras áreas importantes de la actividad, no cumplen todos los criterios para el diagnóstico.</p>	



PLAN DE ACCIÓN

TDAH - PLAN DE ACCIÓN

FECHA.- _____

NOMBRE.- _____

CENTRO ESCOLAR.- _____ PROFESOR/A.- _____

Tfno. de contacto.- _____ E-mail.- _____

objetivos



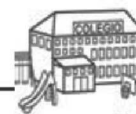
EN CASA: _____

Planes para alcanzar los objetivos:

1. _____

2. _____

3. _____



EN EL COLEGIO: _____

Planes para alcanzar los objetivos:

1. _____

2. _____

3. _____

Tratamiento farmacológico

FARMACO: _____

DOSIS: _____

PRÓXIMA REVISIÓN: _____

TRAERÁ PARA LA EVALUACIÓN: _____



En relación al **tratamiento no farmacológico**, una revisión Cochrane⁹ en 2013 indica que la formación de los padres produce una reducción estadísticamente significativa en los problemas de conducta del niño. La intervención produjo mejoras significativas en la salud mental de los padres y habilidades parentales positivas, reduciendo las prácticas negativas de crianza.

Una revisión de la literatura publicada entre 1995-2010 realizada por Serrano-Troncoso et al¹⁰ nos dice que aunque la eficacia de las Intervenciones psicológicas: Terapia de conducta, Entrenamiento para padres (New Forest Parenting Programme, Triple P, The incredible years); y las Intervenciones Psico-pedagógicas es limitada, hay estudios que indican su efectividad. En los niños preescolares la evidencia científica de eficacia se circunscribe al entrenamiento a padres. En los adolescentes la evidencia de eficacia del tratamiento no farmacológico es insuficiente.

En el **tratamiento farmacológico**, como aspectos novedosos podemos destacar las

nuevas presentaciones de metilfenidato, que se suman a las ya presentes desde hace años (Rubifén®, Medicebran®, Concerta®, Medikinet®) en los últimos años se ha comercializado un metilfenidato de acción intermedia (Equasym®, 30:70, liberación rápida 30 : liberación prolongada 70), y dos metilfenidato genéricos de acción prolongada.

En breve se producirá la comercialización de la lisdexamfetamina¹¹ (Elvanse®) profármaco que se absorbe con rapidez y se hidroliza en los eritrocitos, con un rápido inicio del efecto y una duración prolongada (13 h.) comercializado en capsulas de 30,50,70 mg. Puede deglutirse o abrirse y disolverse su contenido en agua. Está indicado como parte de un programa de tratamiento integral para el Trastorno por Déficit de Atención Hiperactividad (TDAH) en niños a partir de 6 años, cuando la respuesta al tratamiento previo con metilfenidato se considere clínicamente inadecuada. Tabla 3.

Como fármaco no estimulante solo está aprobado en España la atomoxetina (Strattera®)

TABLA 3. FÁRMACOS APROBADOS EN ESPAÑA PARA LA INDICACIÓN TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN/HIPERACTIVIDAD.

		NOMBRE	PRESENTACION
PSICOESTIMULANTES	MTF	Rubifén® Medicebrán®	5,10, 20 mg.
		Medikinet® 50:50	5, 10, 20, 30, 40 mg.
		Equasym® 30:70	10, 20, 30, 40, 50 mg.
		Concerta® 22:78	18, 27, 36, 54 mg.
		MTF Sandoz	36, 54 mg.
		MTF Technigen	18, 36, 54 mg.
		Lisdexanfetamina Elvanse®	30, 50, 70 mg.
		NO PSICOEST.	ATX



Otro aspecto que conviene supervisar es la posibilidad de mal uso, abuso o desviación del tratamiento farmacológico. La agencia de tecnología sanitaria canadiense¹² ha publicado en 2013 una revisión sistemática que incluye 21 estudios con 113.145 participantes. Informan de mal uso en 5-35% de estudiantes universitarios, con el motivo principal de mejorar su rendimiento académico. Abuso en 6% de adolescentes atendidos en el centro de adicciones de Calgary, 8.5-12% de llamadas en el centro de toxicología de Texas. Estas situaciones de riesgo son más frecuentes en varones, con anfetamina y metilfenidato de liberación inmediata, que abusan de otras

sustancias y tienen otros trastornos psiquiátricos asociados.

Finalmente analizaremos el último metaanálisis realizado por Humphreys et al¹³, posteriormente analizado por Ribbs¹⁴, sobre los artículos publicados entre 1980 y 2012 en relación a tratamiento estimulante y riesgo de abuso de sustancias. En él se incluyen 15 estudios longitudinales con 2565 personas y estudian 5 tipos de sustancias (alcohol, cocaína, marihuana, nicotina y drogas inespecíficas), uso y abuso o dependencia, concluyendo que el tratamiento del TDAH con medicación estimulante, ni protege ni aumenta el riesgo de abuso de sustancias.

Contraindicaciones e interacciones de los fármacos indicados para el TDAH

	Contraindicaciones	Interacciones
Psicoestimulantes	<ul style="list-style-type: none"> Hipersensibilidad Uso concomitante con IMAO o en los 14 días posteriores Hipertiroidismo Hipertensión moderada o grave Cardiopatía estructural Glaucoma Psicosis. Trastorno bipolar grave. Estados de agitación Feocromocitoma 	<ul style="list-style-type: none"> Guanfacina Antihipertensivos Analgésicos narcóticos Anestésicos halogenados Clorpromazina Haloperidol Carbonato de litio Alcohol Anticoagulantes cumarínicos Anticonvulsivantes Clonidina Agonistas dopaminérgicos (antipsicóticos, DOPA, antidepresivos tricíclicos) Pseudoefedrina Atomoxetina
No Psicoestimulantes	<ul style="list-style-type: none"> Hipersensibilidad IMAOs Glaucoma Trast. graves cardiovasculares y cerebrovasculares Feocromocitoma 	<ul style="list-style-type: none"> Inhibidores CYP2D6 (fluoxetina, paroxetina) Inhibidores de las enzimas del citocromo P450 distintos al CYP2D6 Antihipertensivos Salbutamol nebulizado a dosis altas Otros fármacos que aumenten el QT (neurolepticos, antiarrítmicos, moxifloxacino, eritromicina, metadona, litio, antidepresivos tricíclicos, cisaprida) Descongestivos (fenilefrina, pseudoefedrina) Psicoestimulantes



GESTIÓN DE LOS EFECTOS ADVERSOS DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO.



GESTIÓN DE LOS EFECTOS ADVERSOS MÁS COMUNES ASOCIADOS AL USO DE PSICOESTIMULANTES

(Traducción Díaz-Aguilar & Lora-Espinosa, 2012)

(Ahmann, 2001 [High Quality Evidence]; Wilens, 1992 [Low Quality Evidence])

<u>Efectos adversos</u>	<u>Manejo - Tratamiento</u>
ANOREXIA, PÉRDIDA DE PESO Y DOLOR DE ESTÓMAGO	<ul style="list-style-type: none"> — Administrar la dosis después de las comidas — Desayunos, meriendas y cenas hipercalóricos — Limitar el psicoestimulante para necesidades prioritarias — Considerar la derivación al nutricionista
INSOMNIO	<ul style="list-style-type: none"> — Tener un tiempo de relajación tras la escuela — Administrar dosis lo más temprano posible en el día — Eliminar la dosis de la noche — Cambiar a fármaco de acción corta — Considerar la posibilidad de cambiar de fármaco (ej. atomoxetina, clonidina, antidepresivos, etc.)
IRRITABILIDAD – MAL HUMOR <i>(normalmente ocurre cuando el fármaco está desgastado)</i>	<ul style="list-style-type: none"> — Combinación de dosis/psicoestimulante — Bajar la dosis — Combinación de tratamiento de acción corta y prolongada
IRRITABILIDAD GENERALIZADA, DISFORIA, AGITACIÓN	<ul style="list-style-type: none"> — Evaluar los picos de los síntomas — Considerar la posibilidad de que exista un Ttno comórbido — Reducir la dosis o cambiar a tratamiento de acción prolongada — Considerar la posibilidad de Tto complementario (ej. otro psicoestimulante, antidepresivo, etc.)
TICS <i>(vocales, motores)</i>	<ul style="list-style-type: none"> — Controle si es leve o poco frecuente — Valorar el beneficio/riesgo con los padres — Considere la posibilidad de medicamento alternativo (ej. atomoxetina, clonidina, guanfacina, etc.) — [*]
CEFALEAS	<ul style="list-style-type: none"> — Evalúe la duración de las mismas — Reduzca la dosis hasta una dosis terapéutica — Trate con fármacos de acción prolongada — Considere la posibilidad de medicamento alternativo
CRECIMIENTO	<ul style="list-style-type: none"> — Limite el psicoestimulante a necesidades de alta prioridad (ej. suspender el Tto los fines de semana o en vacaciones) — Considere la posibilidad de dar fármacos alternativos — [*]

[*] Dirija todas las metas de gestión en el bienestar del niño en su vida diaria y su futuro. • Durante las visitas de evaluación y de gestión, tome en consideración factores médicos, psicosociales y educativos. • Dé orientación preventiva en cada visita, lo que puede incluir expectativas a corto y largo plazo, de estudio y habilidades de organización, orientación sobre el manejo del comportamiento, preocupaciones de los adolescentes y los recursos de actualización. • Revise la gestión de la atención multimodal, según sea necesario. • En la transición a la vida adulta tenga en cuenta la necesidad de una planificación cuidadosa de la educación post-secundaria o de la formación profesional.



Hemos conocido a través del Informe PANDAH la situación del TDAH en España, realizada con la colaboración de numerosos colaboradores, pacientes, padres, asociaciones, profesores, psiquiatras, neurólogos,

médicos de familia, pediatras, os invito a profundizar en su lectura para mejorar la atención de vuestros pacientes con TDAH (<http://www.pandah.es/explore/layout/avances-proyecto-pandah/fases-del-proyecto/fase-3.html>)

CRITERIOS DE CALIDAD EN LA ASISTENCIA AL NIÑO CON TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN/HIPERACTIVIDAD (TDAH)

Tabla 10. Criterios de calidad en la asistencia al niño con Trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH)

Realización de historia clínica donde se documenten: (Ejemplo o modelo en http://www.pediatrasandalucia.org/Docs/TDAH/Herramientas)	
1.	Cumplimiento de criterios DSM-5 para el diagnóstico
2.	Realización de diagnóstico diferencial con otros problemas médicos, psiquiátricos, psicosociales y de aprendizaje
3.	Historia cardiovascular antes de iniciar el tratamiento farmacológico
4.	Realizar pruebas diagnósticas complementarias sólo si la anamnesis y/o exploración clínica lo indican
5.	Plan individualizado de tratamiento
6.	Seguimiento periódico clínico, funcional y exploratorio
7.	Investigación de efectos adversos del tratamiento y estrategias para su corrección
8.	Comunicación fluida con la familia y el niño-adolescente con TDAH y estructurada con los profesionales involucrados del centro escolar y sanitarios



BIBLIOGRAFÍA Y ENLACES DE INTERÉS:

1. Catalá-López, F.; Peiró, S.; Ridao, M.; Sanfélix-Gimeno, G.; Gènova-Maleras, R. et al. Prevalence of attention deficit hyperactivity disorder among children and adolescents in Spain: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *BMC Psychiatry* 2012, 12:168
2. Polanczyk, G.V.; Willcutt, E.G.; Salum, G.A.; Kíeling, C.; Rohde, L.A. ADHD prevalence estimates across three decades: an updated systematic review and meta-regression analysis. *International Journal of Epidemiology* 2014; 1-9.
3. Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Genetic relationship between five psychiatric disorders estimated from genome-wide SNPs. *Nature Genetics* 2013; 45(9):963-1102.
4. Sharma A.; Couture, J. A review of the Pathophysiology, Etiology, and treatment of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Annals of Pharmacotherapy*, 2014; 48(2):209-225.
5. Guney, E; Ceylan, M. F., Kara, M., et al. Serum nerve growth factor (NGF) levels in children with attention deficit/ hyperactivity disorder (ADHD). *Neuroscience Letters*, 2014;560: 107-111
6. Ramos-Quiroga J.A., Sánchez-Mora C., Corominas M., Martínez, I. et al. Factores neurotróficos y su trascendencia en el trastorno por déficit de atención/hiperactividad. *Rev Neurol* 2014; 58(Supl1):S19-24.
7. Cortese S.; Kelly C., Chabernaud, C.; Proal, E., et al. Towards systems neuroscience of ADHD: A meta-analysis of 55 fMRI studies. *Am J Psychiatry*, 2012; 169 (19):1038-55.
8. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. DSM-5.
9. Serrano-Troncoso E., Guidi M., Alda-Díez J.A. ¿Es el tratamiento psicológico eficaz para el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH)? Revisión sobre los tratamientos no farmacológicos en niños y adolescentes con TDAH. *Actas Esp Psiquiatr* 2013; 41(1):44-51.
10. Furlong M., McGilloway S., Bywater T., Hutchings J., Smith SM., Donnelly M. Cochrane review: behavioural and cognitive-behavioural group-based parenting programmes for early-onset conduct problems in children aged 3 to 12 years (Review). *Evid Based Child Health* 2013, 8(2):318-692.
11. Coghill, D.; Banaschewski, T.; Lecendreux, M.; Soutullo, C.; Johnson, M.; et al. European, randomized, phase 3 study of lisdexamfetamine dimesylate in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *European Neuropsychopharmacology* 2013; 23: 1208-1218.
12. Canadian Agency for drugs and Technologies in Health. Abuse and Misuse Potential of Drugs for Attention Deficit/Hyperactivity Disorder: A Review of the Clinical Evidence. August 2013
13. Humphreys KL, Eng T, Lee SS, et al. Stimulant medication and substance use outcomes: a meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2013;70(7):7409.
14. Riggs, PD. Systematic review with meta-analysis: Stimulant medication for ADHD not associated with subsequent substance use disorders *Evid Based Med* 2014;19(2) 78
http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_477_TDAH_AIAQ_S_compl.pdf
<http://www.sign.ac.uk/pdf/sign112.pdf>
<http://publications.nice.org.uk/attention-deficit-hyperactivity-disorder-cg72>
<http://www.racp.edu.au/index.cfm?objectid=23B75172-E808-46C7-4B319E7B4BAD5CF>
<http://www.caddra.ca/practice-guidelines/download>
<http://pediatrics.aappublications.org/content/128/5/107.full?sid=93df74e5-83ff-42b5-9cf3-1c90fae277d7>
http://www.gencat.cat/salut/depsan/units/aatrm/pdf/gpc_tdah_hiperactividad_aiaqs2010_compl.pdf
<http://www.drugs.com/drug-interactions/methylphenidate.html>
<http://www.drugs.com/drug-interactions/atomoxetine.html>
<http://www.tripdatabase.com/search?criteria=ADHD>
<http://sumsearch.org/index.aspx?todo=search&q=ADHD&focus=none&age=pediatric&human=yes&RequireLetAbsEdit=yes&iterations=6&targetno=20>
<http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search>
http://www.acponline.org/fcgi/search?q=ADHD&site=ACP_Online&x=22&y=7
<http://cursostdah.educacionactiva.com/>
<http://www.pandah.es/explore/layout/avances-proyecto-pandah/fases-del-proyecto/fase-3.html>



¿QUÉ HAY DE NUEVO EN EL TRATAMIENTO DEL ASMA? TRATAMIENTO DEL ASMA LEVE PERSISTENTE CON GLUCOCORTICOIDES INHALADOS EN ESCOLARES. TRATAMIENTO INTERMITENTE VS CONTINUO

Manuel Praena Crespo

Pediatra C.S. La Candelaria. Sevilla.
Servicio Andaluz de Salud. Coordinador del Grupo de Vías
Respiratorias de la AEPap mpraenac@gmail.com

M^a Teresa Callén Blecua

Pediatra del CS Bidebieta. San Sebastián. Osakidetza,
Servicio Vasco de Salud.
Miembro del Grupo de Vías Respiratorias de la Asociación
Española de Pediatría de Atención Primaria (AEPap).

RESUMEN

Ha quedado demostrado mediante en varios ensayos clínicos y metaanálisis realizados en estos últimos años que el tratamiento del asma leve persistente con glucocorticoides inhalados (GCI) a dosis baja es la piedra angular en el tratamiento del asma porque disminuye el riesgo de exacerbaciones graves y mejora su control, aumentando el número de días sin síntomas y disminuyendo la necesidad de medicación de alivio. Se ha demostrado que suspender los GCI aumenta el riesgo de tener una exacerbación en los meses siguientes y además afecta a la función pulmonar. Los efectos secundarios de los GCI a dosis bajas son mínimos; aunque se decía que el crecimiento disminuye 1 cm en los dos primeros años de tratamiento, el seguimiento prolongado de series de estudios anteriores sugiere que puede afectar a la talla final, aunque hay algunos aspectos que aún no están claros.

En los últimos años se ha abierto un debate, sobre el papel del tratamiento intermitente con GCI en periodos cortos de tiempo cuando hay síntomas en lugar del tratamiento prolongado a dosis bajas. Sólo hay dos estudios publicados sobre el tratamiento intermitente en escolares y adolescentes que obtienen resultados contradictorios respecto al control de síntomas y crisis; por otro lado no se conocen las consecuencias a largo plazo sobre la

función pulmonar y evolución del asma, ya que estos estudios han sido de corta duración.

Introducción

El asma es una enfermedad inflamatoria de las vías aéreas que ocasiona una obstrucción bronquial variable y reversible, marcada hiperrespuesta inespecífica y una evolución clínica que cursa con exacerbaciones provocadas por numerosos desencadenantes, infecciones virales, alérgenos, irritantes, ejercicio físico.

Aunque el espectro clínico en el asma es muy variable y se han observado patrones celulares diferentes, la inflamación en las vías aéreas es un hecho constante y persiste incluso cuando los síntomas son episódicos¹.

Dada esta naturaleza inflamatoria de la enfermedad se considera que la piedra angular en el tratamiento farmacológico del asma es el uso de glucocorticoides inhalados (GCI), quedando recogido en las guías de tratamiento del asma como tratamiento de elección¹⁻²⁻³

La cuestión a debatir es si en un niño/adolescente con asma leve que ha respondido bien al tratamiento con las dosis adecuadas de GCI para este nivel de gravedad, es obligado mantener un largo periodo de tiempo la administración de los GCI, o se



puede realizar un tratamiento intermitente en periodos de reagudización de los síntomas.

Glucocorticoides inhalados

Los GCI actúan inhibiendo la respuesta inflamatoria y previenen la fase tardía de la misma ante un estímulo desencadenante. Se puede conseguir una mejoría de la función pulmonar y el control de los síntomas en dos semanas, pero es necesario tratar a largo plazo para disminuir la HRB¹. El efecto de los GCI no detiene por completo el proceso inflamatorio y al suspenderlos vuelve a reaparecer, aunque cuanto más prolongado es el tratamiento más permanece su efecto tras la supresión.

Las guías de práctica clínica (GPC) sobre asma indican tratar con GCI cuando el asma es leve persistente (ALP) para alcanzar las dos dimensiones del control, **control actual y control del riesgo futuro** entendiendo este como la posibilidad de desarrollar agudizaciones, de perder el control de los síntomas, de desarrollar una obstrucción bronquial permanente o de sufrir efectos adversos de la medicación^{1,2}.

Aquellos niños o adolescentes con dos o más exacerbaciones durante el último año, aunque no tengan síntomas entre ellas tienen un mayor riesgo de futuras crisis de asma por lo cual también se incluyen en la clasificación de asma persistente¹

En el asma leve hay inflamación

Numerosos estudios realizados sobre todo en asmáticos adultos y algunos en biopsias de niños, han demostrado que la inflamación está presente ya en los inicios de la enfermedad, en el asma leve intermitente, en fases de remisión y desde luego en el asma persistente⁴.

Mejora el control clínico.

La eficacia clínica del tratamiento del asma leve con GCI ha quedado demostrada por la publicación de varios ensayos clínicos aleatorizados con grupo control (ECA) de larga duración en asma leve persistente y alto número de pacientes.

El “*Inhaled Steroid Treatment as Regular Therapy In Early Asthma Study*” (START)⁵, valoró el efecto del tratamiento precoz con budesonida (400mcg/día en mayores de 11 años y 200 mcg/día en menores) en un grupo de 7.241 adultos y niños (a partir de 6 años) con asma leve persistente de diagnóstico reciente (menos de dos años desde el diagnóstico), y que no habían tomado previamente corticoides inhalados de forma regular (corticoides naïve). El tratamiento precoz con budesonida en comparación con el grupo control (tratado con placebo) redujo la frecuencia de exacerbaciones graves (hazard ratio [HR] = 0,56, intervalo de confianza [IC] del 95%:0,45-0,71), mejoró el control de los síntomas y disminuyó el uso de corticoides sistémicos. Esta intervención fue además costo-efectiva, fundamentalmente en el grupo más joven con menos necesidad de otras medicaciones y menos ausencias escolares.

Razones para tratar el asma leve con GCI continuos (Tabla 1)

Tabla 1. Tratamiento con GCI en el asma leve persistente

	Nº de exacerbaciones	Control de los síntomas	Función pulmonar	Efectos secundarios
Efecto de los GCI continuos en asma leve persistente	Disminuyen*	Aumenta*	Mejora corto plazo* Dudas a largo plazo	Disminución talla 1cm en el primer año* Incertidumbre talla final.

* Fuerte evidencia derivada de ensayos clínicos de alta calidad



Al cabo de 5 años (tres de participación en el ECA doble ciego y dos de estudio abierto en el que todos recibieron budesonida una vez al día) el grupo budesonida mantuvo un riesgo inferior de tener exacerbaciones graves odds ratio (OR) 0,62; respecto al grupo de referencia y usaron menos medicación adicional para el asma⁶

Otro estudio⁷ dentro de “*The Childhood Asthma Management Program Research Group*” (CAMP) siguió a 1041 niños de 5 a 12 años con asma leve y moderada, de varios años de evolución, durante 4 a 6 años. Los niños recibieron budesonida 200 mcg, 8mg de Nedocromil, o placebo dos veces al día. Los del grupo budesonida tuvieron una menor respuesta bronquial a la metacolina, menos hospitalizaciones, menos visitas a urgencias y mayor reducción en el uso de broncodilatadores.

Disminuye la pérdida de Función Pulmonar

En el estudio START⁵, el tratamiento con GCI produjo una disminución en el descenso del FEV1 % posbroncodilatador (expresado como porcentaje respecto al valor de referencia) de 0,47% (DE 0,46), esta diferencia fue mayor al final del primer año, se mantuvo durante los tres años del ensayo aunque en menor medida que en los adultos. Al cabo de 5 años, en los grupos que recibieron budesonida una vez al día, se produjo un cierto deterioro del FEV1% posbroncodilatación, 2,22% (DE 0,15%) no importa que en qué grupo hubiera sido aleatorizado en la primera parte del estudio.⁶

El estudio CAMP⁷, pretendía conocer hasta que punto se producía una pérdida progresiva de función pulmonar (FP) y si esta podía ser evitada con el tratamiento. La variable principal era el porcentaje de cambio del FEV1 % posbroncodilatación, parámetro propuesto como indicador de crecimiento pulmonar. No encontraron diferencias significativas entre los tres grupos, no se produjo mejoría a largo plazo, pero sin embargo los niños del grupo budesonida tenían una pérdida menor del índice FEV1/FVC prebroncodilatador que los

otros grupos. En un análisis estratificado de este estudio, el grupo de pacientes que continuaron con una pérdida de FP, mostraron en el análisis multivariante que el factor predictivo único era ser varón y con asma de comienzo precoz. La diferencia respecto al estudio anterior se atribuyó a que era un asma de más años de evolución, en los que ya se había producido una pérdida importante de FP.

Otro de los objetivos del START fue determinar si las exacerbaciones graves de asma (hospitalización o asistencia en urgencias) se asocian a una pérdida progresiva de la FP y el efecto del tratamiento con budesonida. Las exacerbaciones graves de asma se asociaron con una pérdida de FP⁸ en niños y adultos pero no en adolescentes. Esto apoya lo que algunos autores han sugerido que una reducción en la frecuencia de exacerbaciones puede ser importante para reducir la pérdida progresiva de la FP en muchos pacientes con asma.

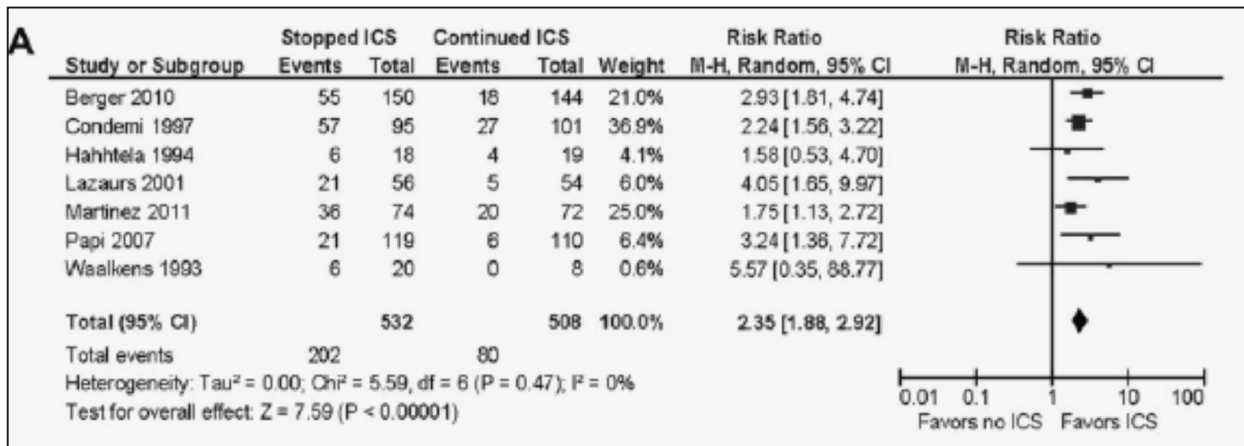
Suspender el tratamiento con GCI aumenta el riesgo de exacerbación

En una reciente revisión sistemática con meta-análisis⁹ de alta calidad, el objetivo principal fue evaluar el riesgo de exacerbación del asma una vez suspendido el tratamiento con GCI a dosis baja en asma controlada comparado con el riesgo cuando se mantiene el tratamiento. Los resultados dicen que uno de cada cinco pacientes con asma bien controlada con dosis baja de GCI que suspenden el tratamiento tendrá una exacerbación en los 6 meses siguientes que podía haber sido evitada manteniendo el tratamiento (NNH=5), (riesgo relativo [RR] = 2,35; [IC] del 95% 1,88 - 2,92), para tener una exacerbación de asma en los pacientes que suspenden el tratamiento frente a los que continúan (Figura1).

La mayor limitación de esta RS como bien dicen los autores es el breve periodo de estabilidad exigido para suspender el tratamiento. Esperaremos futuros ECAs con al menos tres meses de control, lo ideal 12 meses, en los que se incluyan los factores estacionales como sensibilización a polen y ácaros e infecciones virales.



Figura 1. RR de exacerbaciones de asma en pacientes que suspenden o continúan el GCI.⁹



Tomado de Rank MA. The risk of asthma exacerbation after stopping low-dose inhaled corticosteroids: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Allergy Clin Immunol* 2013.⁹

¿Por qué se plantea el tratamiento intermitente?

En estos últimos años se ha abierto el debate y se han publicado editoriales basadas en pocos estudios a favor del tratamiento intermitente con GCI en el asma leve, a continuación se exponen las razones que nos hacen pensar que el tratamiento intermitente con GCI del ALP en periodos de síntomas puede ser una buena estrategia.

¿Estamos tratando en exceso?

La estrategia de descenso en el escalonamiento de GINA² y EPR-3¹ indica que se haga un descenso en la dosis de los CI del 25-50% cada 3 meses hasta llegar a una dosis baja, sugiriendo un intento de retirar la medicación tras un año de control completo y estable del asma. Sin embargo tanto la GINA como EPR-3 basan sus recomendaciones para retirar los medicamentos de control del asma en un consenso de expertos. No está sustentado en un ensayo clínico que diga que esto es realmente así. Es posible que muchos niños con asma leve estén siendo sobretratados con CI, al seguir las directrices de las guías sin otras consideraciones.

En la infancia la forma de presentación más frecuente es intermitente

Como detalla la Guía Española para Manejo del Asma (GEMA)¹⁰, en el niño se definen dos patrones principales: asma episódica y asma persistente. El asma episódica puede ser ocasional o frecuente, dependiendo del número de crisis que presente. El asma persistente en el niño no puede considerarse como leve, sino que al menos es moderada o grave. Por tanto con mayor frecuencia nos vamos a encontrar niños con episodios recortados de asma, con escasa o ninguna persistencia de síntomas ni limitación de actividades que define al asma persistente.

El pronóstico del asma leve sin tratamiento

En el estudio de Melbourne¹¹ los niños que tenían síntomas intermitentes asociadas a infecciones del tracto respiratorio en general presentaron una resolución completa de los síntomas en la edad adulta. El pequeño número de participantes que todavía seguía con síntomas leves intermitentes a los 42 años tenían una función pulmonar normal. Este buen resultado se logró a pesar de que los tratamientos antiinflamatorios no estaban disponibles para la mayoría de los niños. A los 14 años, el 20% estaban asintomáticos, el 28% tenían síntomas infrecuentes, un 32% presen-



taban síntomas frecuentes y un 18% referían síntomas persistentes. Los niños libres de síntomas en la adolescencia eran aquellos con síntomas infrecuentes ya a los 7 años. Por el contrario, los niños y adolescentes con síntomas diarios o casi diarios mantenían en su mayor parte el asma en el punto de corte de 42 años de edad. Por tanto, la gravedad inicial del asma se vuelve a configurar como un factor pronóstico de la persistencia o no de la enfermedad. Aun así hasta un 5-10% de los niños con formas leves de asma lo mantuvieron en la edad adulta.

El empleo intermitente del tratamiento con corticoides en el mundo real

El uso intermitente de CI y otros medicamentos de control del asma de los pacientes es frecuente, a menudo debido a la falta de adherencia del paciente o del cuidador a las recomendaciones del médico. En ello parece influir la percepción que tienen los padres sobre la gravedad del asma y el miedo a los efectos secundarios de los medicamentos.

En un estudio de prácticas de prescripción en dos ciudades de Massachusetts, más de 99% de los pediatras estaban de acuerdo en que los CI intermitentes podrían ser eficaces para algunos pacientes de asma. En general, 129 de 251 pediatras (51%) informaron de la prescripción de uso diario de CI a la mayoría de los pacientes con asma persistente leve, mientras que 78 (31%) informaron de recomendar CI intermitente para la mayoría de los pacientes, pero es posible que la opción de tratamiento a diario estuviera sobrevalorada¹².

Efectos secundarios de los GCI

El estudio CAMP⁷ informó en la primera fase de una afectación transitoria del crecimiento en el primer año de tratamiento con CI, con recuperación posterior de la talla. Nuevos datos¹³ del mismo estudio concluyen que la pérdida de talla de los primeros años no es recuperada al final del crecimiento con una media de -1,8 cm en mujeres (IC95% -2,9 a -0,7) y -0,8 cm (IC95% -1,2 a -0,2) en hombres.

Es decir, los GCI pueden disminuir la talla adulta, efecto discreto más acusado en mujeres.

En todo caso hay que valorar el riesgo beneficio, una pequeña disminución en la talla final y el buen control del asma, sin olvidar que el asma mal controlada también produce una disminución de la talla final.

En el mismo estudio CAMP⁷ no se observó alteración en la densidad mineral ósea (DMO) después de 4 a 6 años de tratamiento con 400mcg /día de budesonida. El riesgo potencial de reducir la DMO queda superado por la eficacia de los GCI disminuyendo la reanudaciones que necesitan corticoide oral. En estudios observacionales no se ha visto asociación entre consumo de GCI en niños y adolescentes y aumento de riesgo de fracturas.

En general los niños tratados con dosis bajas-medias de CI pueden experimentar una supresión leve de la secreción endógena basal de cortisol de efectos clínicamente insignificantes. Estos cambios demuestran el normal funcionamiento de los mecanismos de realimentación al haber un aporte exógeno de corticoides.

Ensayos clínicos sobre el tratamiento intermitente

1) Estudio del grupo Finlandes¹⁴, en un ECA de calidad moderada compara la efectividad y seguridad de la budesonida inhalada administrada diariamente o solo en presencia de síntomas, en 176 niños de 5 a 10 años con asma leve persistente de diagnóstico reciente (al menos un mes antes).

- A) Budesonida continua (400 mcg dos veces al día 1 mes, 200 mcg dos veces al día durante meses 2-6 y 100 mcg dos veces al día durante los meses 7-18),
- B) Tratamiento con budesonida, idéntico al grupo A durante 1-6 meses, después placebo como tratamiento regular y budesonida intermitente durante las exacerbaciones durante 7-18 meses y
- C) DSCG 10 mg tres veces al día durante 1-18 meses



Las exacerbaciones fueron tratadas con budesonida 400 mcg dos veces al día durante 2 semanas, además del tratamiento broncodilatador, retirando durante ese tiempo la medicación de base. Si el paciente necesitaba una dosis oral o parenteral de corticoides o no mejoraba en las dos semanas se retiraba del estudio.

Los resultados sobre **eficacia** muestran una diferencia significativa en el número de exacerbaciones por paciente **con menos exacerbaciones en el grupo de tratamiento continuo** (Figura 2), DM (un mínimo de 0,26 y un máximo de 1,18 exacerbaciones más por persona en el grupo de tratamiento intermitente) y una aparición más tardía de la primera exacerbación (día 233 en tratamiento continuo vs. día 131 en intermitente). La función pulmonar o los días libres de asma no fueron diferentes entre los grupos de niños con tratamiento de budesonida regular o intermitente. La dosis baja de mantenimiento de budesonida causó más efecto sobre el crecimiento (Figura 3), aumento de talla a los 18 meses del estudio de 1cm de media mayor en los pacientes del grupo cromoglicato que los del grupo de GCI diarios y de 0,6cm más de media que los del grupo de tratamiento intermitente.

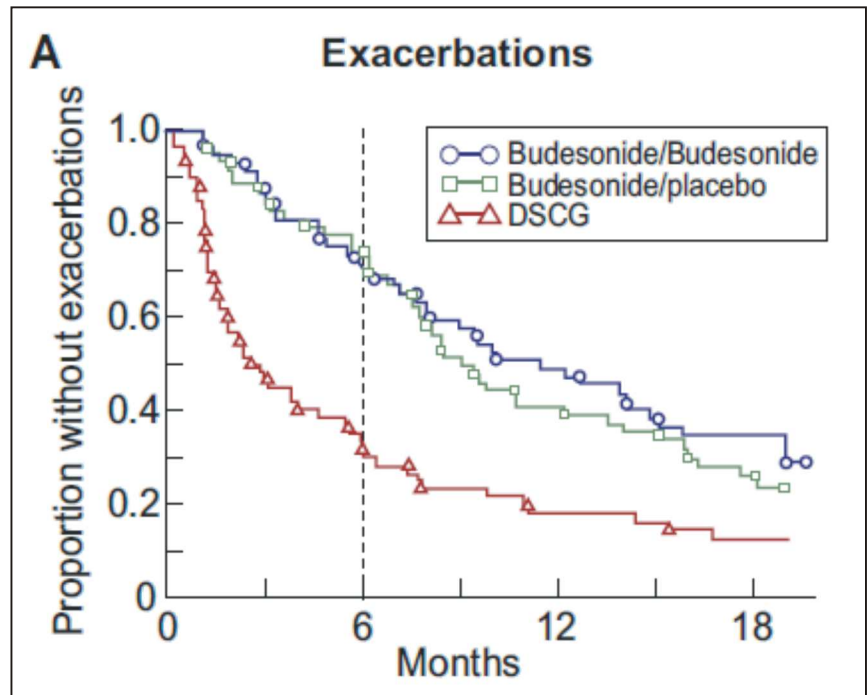
El tamaño de la muestra hace que los resultados observados sean poco precisos. Se presentan resultados de comparaciones de los dos tratamientos con GCI (continuo e intermitente) con cromoglicato, sin datos suficientes para poder estimar la diferencia entre tratamiento continuado e intermitente de forma directa.

Estos autores comentan en la discusión que el tratamiento intermitente con GCI es una alternativa atractiva para el tratamiento de niños con asma leve persistente, ya que en la mayoría de los niños asmáticos, la enfermedad es leve. La mayoría de estos niños podrían suspender los corticoides inhalados tras 6 meses de control de la enfermedad y uso regular de los corticoides inhalados empleando junto con el medicamento de broncodilatador de alivio una dosis media de corticoides inhalados en periodos de dos semanas hasta controlar el episodio.

Un requisito previo para el tratamiento intermitente con éxito es que los pacientes y los padres entiendan y participen en un programa de automanejo.

Por otro lado aquellos que presenten exacerbaciones más graves serían candidatos a recibir tratamiento prolongado a baja dosis como actualmente marcan las guías.

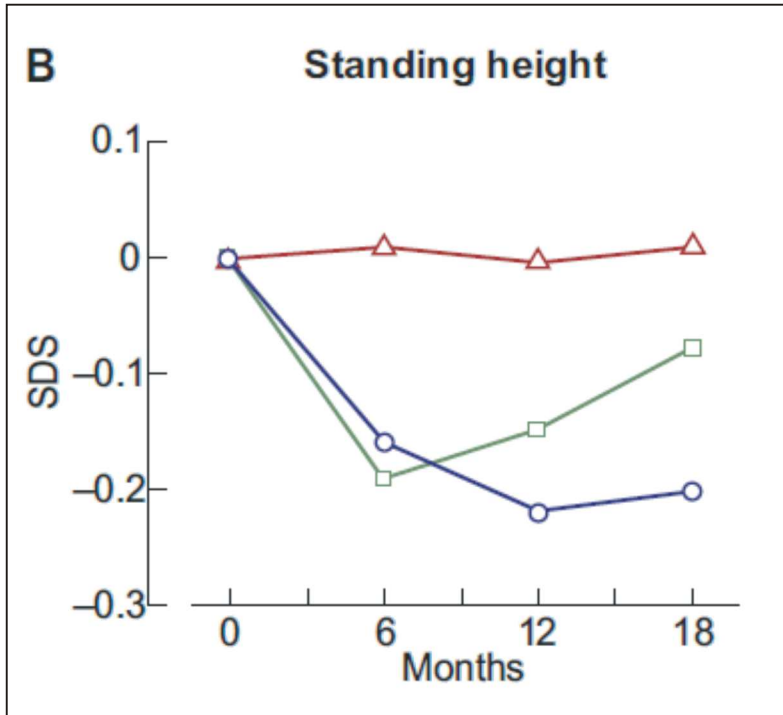
Fig. 2. Tiempo hasta la primera exacerbación en los tres grupos de tratamiento. La línea vertical indica el punto en el tiempo (180 días) en que se cambió el tratamiento con budesonida a la dosis baja régimen o con el placebo¹⁴



Tomado de Turpeinen M, Nikander K, Pelkonen A, et al. Daily versus as-needed inhaled corticosteroid for mild persistent asthma. The Helsinki Early Intervention Childhood Asthma Study. Arch Dis Child 2008;93:654-9¹⁴



Fig. 3. La mayor caída de la velocidad de crecimiento se produjo en los grupos de budesonida, pero a partir de los 6 meses al suspender la budesonida en el grupo de budesonida/placebo se produce una recuperación rápida de la velocidad de crecimiento¹⁴.



Tomado de Turpeinen M, Nikander K, Pelkonen A, et al. Daily versus as-needed inhaled corticosteroid for mild persistent asthma. The Helsinki Early Intervention Childhood Asthma Study. Arch Dis Child 2008;93:654-9¹⁴

2) El estudio **Treating Children to Prevent Exacerbations of Asthma**¹⁵ (TREXA) estudia una nueva estrategia de “step-down” con GCI y beta 2 agonistas de acción corta solo cuando tienen síntomas, en niños con asma leve persistente bien controlada. Asigna 288 niños de 5 a 18 años a uno de cuatro grupos durante 44 semanas. La variable principal fue el tiempo hasta la primera exacerbación tratada con prednisolona.

- (1) Beclometasona (BDP) 50 mcg dos veces/día, BDP 100 mg/b2-rescate
- (2) Placebo, BDP 100 mcg/b2-rescate
- (3) BDP 50 mcg dos veces /día, Placebo/b2-rescate
- (4) Placebo, Placebo/b2-rescate

Objetivo del estudio, evaluar la estrategia de eliminación del tratamiento de mantenimiento con GCI y también la efectividad de añadir GCI a la terapia de rescate, en un periodo de

44 semanas.

La frecuencia de exacerbaciones fue menor en los tres grupos tratados con BDP que en el grupo placebo. Sin diferencias significativas entre los grupos 1, 2 y 3. No compara el tratamiento continuo frente a intermitente sino que compara diferentes regímenes de bajada de escalón mediante la discontinuación de GCI diario junto a otras opciones de tratamiento de rescate.

El crecimiento lineal fue 1,1 (± 0,3cm) menos en los dos grupos tratados con DBP continua (grupo 1 y 3; p>0,0001) pero no en el grupo de rescate (grupo 2; p=0,26) comparado con el grupo placebo.

Como en el estudio anterior la calidad de la evidencia es baja, estudio de moderada calidad que aporta estimaciones indirectas.

3) Una reciente revisión sistemática de calidad alta¹⁶, compara la eficacia del tratamiento con GCI

intermitente frente a diario en preescolares niños y adultos con asma leve persistente, incluye 6 ECA, de los cuales dos son en preescolares y dos en niños mayores de 5 años (N:401), los dos descritos anteriormente.

Realiza un metaanálisis de los seis ECAs, y un análisis diferenciado de subgrupos de las poblaciones de niños de 1-5 años, de 5 a 18 años y adultos. Los resultados globales muestran que en los dos tipos de tratamiento no existen diferencias en el uso de corticoides orales, ni en la tasa de acontecimientos graves adversos para la salud. El tratamiento continuo se mostró superior al intermitente en varios indicadores de la función pulmonar (PEF matutino), de la inflamación de las vías aéreas (FeNO), control del asma y uso de tratamiento de rescate. Ambos tratamientos parecen seguros pero se observa una disminución modesta del crecimiento en el grupo que recibe beclometasona o budesonida a diario.

Conclusiones en base a estos dos ECAs



- **Hay evidencia débil** de que el tratamiento diario con GCI es más efectivo en cuanto a la disminución de las reagudizaciones de asma y en el tiempo transcurrido hasta la aparición de la misma, además de menores abandonos por pérdida del control del asma
- No se dispone de estudios sobre coste efectividad.
- Son necesarios estudios mayores que evalúen la eficacia del tratamiento intermitente en niños con una muestra y duración suficientes para observar efectos sobre el control de los síntomas, la función pulmonar y el crecimiento.

Bibliografía

1. National Heart, Lung, and Blood Institute [Internet]. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3 (EPR3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma 2007 [acceso 15/10/2013]. Disponible en: <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.htm>
2. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2012 [acceso 15/10/2013] Disponible en: <http://www.ginasthma.org/>.
3. British guideline on the management of asthma. A national clinical guideline. Revised edition. January 2012. Edinburg [acceso 15/10/2013]. Disponible en <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign101.pdf>
4. van den Toon LM. Clinical implications of airway inflammation in mild intermittent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2004; 92 (6): 589-594
5. Pauwels RA, Pedersen S, Busse WW, Tan WC, Chen YZ, Ohlsson SV et al. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2003; 361:1071-6.
6. Busse WW, Pedersen S, Pauwels RA, Tan WC, Chen YZ, Lamm CJ et al. START Investigators Group. The Inhaled Steroid Treatment As Regular Therapy in Early Asthma (START) study 5-year follow-up: Effectiveness of early intervention with budesonide in mild persistent asthma *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2008;121(5):1167-1174
7. The Childhood Asthma Management Research Group. Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. *N Engl J Med* 2000; 343:1054-63
8. O'Byrne PM, Pedersen S, Lamm C J, Tan WC, Busse WW. START Investigators Group. Severe exacerbations and decline in lung function in asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010 Oct 1;182(7):983-4]
9. Rank MA, Hagan JB, Park MA, Podjasek JC, Samant SA, Vlcheck GW et al. The risk of asthma exacerbation after stopping low-dose inhaled corticosteroids: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:724-9. *Guía Española para el Manejo del Asma*
10. GEMA. Disponible en <http://www.gemasma.com/> [acceso 8/03/2014]
11. Horak E, Lanigan A, Roberts M, Welsh L, Wilson J, Carlin JB, et al. Longitudinal study of childhood wheezy bronchitis and asthma: outcome at age 42 *BMJ.* 2003; 326: 422423
12. Sawicki GS, Smith L, Bokhour B, et al. Periodic use of inhaled steroids in children with mild persistent asthma: what are pediatricians recommending? *Clin Pediatr.* 2008;47:446451.
13. Kelly HW, Stemberg AL, Lescher R, Fuhlbrigge AL, Williams P, Zeiger RS et al. Effect of inhaled glucocorticoids in childhood on adult height. *N Engl J Med* 2012; 367(10):904-912
14. Turpeinen M, Nikander K, Pelkonen A, et al. Daily versus as-needed inhaled corticosteroid for mild persistent asthma. *The Helsinki Early Intervention Childhood Asthma Study. Arch Dis Child* 2008;93:654-9
15. Martinez FD, Chinchilli VM, Morgan WJ, Boehmer SJ, Lemanske RF, Strunk RC, et al. "use of beclomethasone dipropionate as rescue treatment for children with mild persistent asthma (TREXA): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial." *The Lancet* 2011;377 (9766):650-657
16. Chauhan BF, Chartrand C, Ducharme FM. Intermittent versus daily inhaled corticosteroids for persistent asthma in children and adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 2. Art. No.: Cd009611.



FLASHES DE SUEÑO PEDIÁTRICO

Ramón Ugarte Líbano.

Pediatra de Atención Primaria.

Centro de Salud Olaguibel. Servicio Vasco de Salud. Osakidetza
Vitoria-Gasteiz. rugarte@gmail.com

Guía de Práctica Clínica sobre Trastornos del Sueño en la Infancia y Adolescencia.

La Guía de Práctica Clínica (GPC) sobre Trastornos del Sueño en la Infancia y Adolescencia¹ se presentó en septiembre de 2012 recogiendo el documento elaborado por un equipo multidisciplinar de profesionales sanitarios y asociaciones de pacientes relacionadas con el sueño. Es la primera GPC de esta temática en el ámbito pediátrico y ofrece una revisión de los problemas más frecuentes del sueño agrupados en tres situaciones clínicas frecuentes: el niño al que le cuesta dormirse, el niño que presenta eventos anormales durante la noche y el niño que se duerme durante el día. Esta guía está acompañada de algoritmos diagnósticos y terapéuticos que facilitan el abordaje de estos problemas. Además, esta GPC tiene un apartado destinado a información a familias, educadores y adolescentes².

Una de las objeciones que se ha puesto a esta GPC es la ausencia de recomendaciones tipo A y esto se debe a que los trastornos del sueño siendo tan frecuentes no se han estudiado suficientemente mediante ensayos clínicos controlados. No obstante, la valoración de esta guía mediante la herramienta AGREE ha sido muy positiva³, únicamente no alcanzando la máxima valoración porque la GPC no se ha probado entre los usuarios diana.

Problemas de sueño en lactantes.

Los trastornos del sueño son muy frecuentes en las sociedades modernas⁴, en gran medida como consecuencia de la falta de sincronía entre las necesidades básicas de crianza de un bebé y las exigencias sociales que se imponen a las familias, especialmente a las madres.

En los primeros meses de vida el ritmo sueño-vigilia no es circadiano sino que se repite varias veces durante el día y la noche haciendo que los despertares nocturnos (y diurnos) sean frecuentes y normales.

Las necesidades de los bebés respecto a alimentación y sueño no coinciden con las necesidades de descanso de las familias⁵. A los 3 meses de vida el 50% de los bebés duerme de 0.0 am a 5.0 am y sólo una tercera parte cumple con criterios más exigentes como son dormir de 10.00 pm a 6.00 am. Se ha calculado que en el primer año de vida de un bebé los padres dejan de dormir entre 400 y 700 horas de sueño.

La consecuencia de esta situación es que muchas familias se ven obligadas a atender los despertares nocturnos de sus bebés y de niños mayores, tal y como se recoge en la encuesta más amplia realizada sobre el sueño en bebés y niños⁶. De esta encuesta se desprende que más de un 20% de los padres americanos eran reclamados por sus bebés en 3 o más ocasiones a la noche y solamente un 25% de los padres no tenía que atender a los despertares nocturnos de sus bebés.

Todo esto supone que las medidas de higiene de sueño, el conocimiento del sueño normal del bebé por parte de las familias, donde el despertar nocturno es fisiológico, el reconocimiento del sueño activo y la importancia de las rutinas para que el bebé aprenda a dormir sin necesitar obligatoriamente del concurso de un adulto sea parte importante en la actividad del pediatra y de la enfermera de atención primaria. En nuestro centro de salud nos valemos de una página web para facilitar estas tareas⁷.

El tratamiento conductual del insomnio por hábitos incorrectos^{8,9} es una terapia que está avalada por números estudios en el que se



constata una mejora en el sueño de los bebés y en el bienestar de la familia, especialmente de la madre, con mejoría de la calidad del sueño de los niños en la etapa preescolar¹⁰.

Melatonina e insomnio, ¿tratar o no tratar?

La melatonina es la única hormona que se vende en farmacias como suplemento nutricional y que ha generado preocupación por parte de los pediatras ya que es una hormona que tiene receptores en prácticamente todos los órganos. No se discute la acción cronobiológica de la melatonina y su potencialidad para la aplicación de esta hormona con este propósito pero es muy discutida la administración de la misma buscando su efecto hipnótico. A finales de 2010 las sociedades pediátricas nacionales alertaron sobre el uso no controlado ni supervisado medicamente mediante el documento "Uso de melatonina oral en la edad pediátrica"¹¹. En este documento se recogía que "los escasos estudios sobre el uso de la melatonina en niños (mayores de 1 año) sugieren que la melatonina puede ayudar a reducir la latencia de sueño de los niños con problemas de sueño; sin embargo, la generalización de estos hallazgos es problemática por los pequeños tamaños muestrales y el escaso tiempo de seguimiento (menor de tres años)". La ya mencionada GPC de Trastornos del Sueño en la Infancia y la Adolescencia recogía de manera inequívoca "que no hay evidencia para recomendar el uso de la melatonina en menores de seis años"¹¹. En 2013 se publicó un metanálisis sobre el uso de melatonina en los trastornos primarios del sueño¹² y los autores manifestaron que fueron incapaces de realizar una valoración en niños (menores de 18 años) por la escasez de ensayos clínicos. En 2012 la Sociedad Canadiense de Pediatría también se pronunciaba sobre la ausencia de ensayos clínicos que permitieran valorar la eficacia y seguridad de la melatonina en el tratamiento de los trastornos del sueño en la infancia¹³.

En niños con ceguera y alteraciones del neurodesarrollo se han realizado más estudios clínicos comparando melatonina con

placebo y aunque se ha observado una disminución de latencia de sueño también se ha constatado un despertar más precoz sin mejoría evidente en el funcionamiento de estos niños y sus familias¹⁴.

En octubre de 2013 se presentó y se distribuyó a los pediatras un nuevo consenso, avalado por varias sociedades científicas, excepto AEPap, titulado "Consenso sobre el uso de MELATONINA en niños y adolescentes con dificultades para iniciar el sueño"¹⁵. La bibliografía que se aporta para establecer las recomendaciones del eventual uso de melatonina en el insomnio no son concluyentes para niños sanos, especialmente para lactantes y muchas de las referencias aportadas se basan en estudios realizados en niños con trastornos del neurodesarrollo, especialmente en trastornos del espectro autista y en niños y adolescentes con trastorno por déficit de atención e hiperactividad. En conclusión, se debería actuar con enorme prudencia en el uso de melatonina en la edad pediátrica y considerar que no siempre las mejorías de minutos en el incremento de las horas de sueño tienen una repercusión biológica, psicológica o social que justifique su uso en pediatría para el tratamiento del insomnio.

Trastornos respiratorios durante el sueño.

Los trastornos respiratorios durante el sueño (TRS) son muy prevalentes en la edad pediátrica. Se estima que un 10% de los niños son roncadores habituales y que un 2-3% de la población infantil puede estar afectada de Síndrome de Apnea Hipopnea del Sueño (SAHS). El SAHS es un trastorno respiratorio que ocasiona un proceso inflamatorio sistémico con repercusiones cardiovasculares, alteraciones conductuales (TDAH-like), compromiso neurocognitivo y deterioro de la calidad de vida. El diagnóstico preciso y el tratamiento adecuado son los objetivos prioritarios.

Se ha procurado facilitar el cribado de los TRS, y más concretamente del SAHS, mediante procedimientos sencillos pero hoy en día la polisomnografía nocturna sigue siendo el



patrón diagnóstico de referencia. Hace más de 4 años el Dr. Gozal y su equipo mencionaron la posibilidad de hacer un cribado de SAHS en base a proteínas específicas eliminadas de manera significativa en la orina de niños con SAHS¹⁶. Estos estudios no se han materializado como herramientas de uso común. Recientemente se ha postulado que los niveles de adropina en sangre (péptido relacionado con funciones metabólicas y cardiovasculares) pudiera emplearse como marcador de agresión vascular en niños con SAHS¹⁷. Lamentablemente para nosotros, estos métodos de cribado no se han materializado.

En mayo de 2013 se publicó un interesante estudio multicéntrico sobre resultados de la adenoamigdalectomía vs actitud expectante en el manejo de niños con SAHS y edades comprendidas entre 5 y 9 años que no tuvieran SAHS considerados como graves en función del índice apnea-hipopnea (mayor de 30), índice de apnea obstructiva (mayor de 20) o desaturaciones de oxígeno (menor del 90% en más del 2%). Este estudio de 7 meses de seguimiento no evidenció diferencias entre los grupos relativas a la función ejecutiva y la atención pero sí en lo relativo a normalización de parámetros respiratorios, conducta y sobre todo, calidad de vida¹⁸.

El tratamiento ortodóncico mediante procedimientos de expansión maxilar rápida puede ser una alternativa tan eficaz o más que la adenoamigdalectomía en algunos niños con SAHS y maxilar estrecho. Deberíamos remitir al ortodoncista a aquellos niños en que sospechemos anomalías maxilares.

Respecto al tratamiento farmacológico del SAHS pediátrico, hay experiencias en SAHS leves-moderados (IAH < 10/h) con montelukast durante 12 semanas con resultados positivos¹⁹ pero sin experiencia a largo plazo. Probablemente, estos tratamientos queden limitados a mejorar la situación clínica a la espera de cirugía.

SPI actualización y nuevos criterios diagnósticos.

El Síndrome de Piernas Inquietas (SPI) es un trastorno neurológico infradiagnosticado en la edad pediátrica. Se estima que el 2-4% de los niños y adolescentes pudieran estar afectados de esta condición, siendo la mayoría de ellos casos leves o moderados, aunque también se han descrito casos en lactantes²⁰. Recientemente se han actualizado los criterios diagnósticos al objeto de integrarlos con los criterios de SPI del adulto²¹. El SPI es una entidad que se diagnostica clínicamente siguiendo los criterios aprobados por la *International Restless Legs Syndrome Study Group* (IRLSSG), no siendo necesario realizar estudios polisomnográficos, excepto cuando se asocia a movimientos periódicos de extremidades.

El pediatra de atención pediátrica debe estar alerta ante este síndrome cuando se conozcan antecedentes familiares del mismo o se den circunstancias que favorezcan la ferropenia, con mención especial a la insuficiencia renal crónica²². Los niños con TDAH también presentan mayor prevalencia de alteraciones del sueño²³ y el SPI no es una excepción pues no en vano ambas entidades comparten alteraciones de la vía dopaminérgica.

La clínica referida por el niño es muy ambigua y cada niño lo refiere a su manera, dependiendo de su edad y conocimiento del léxico, en forma de dolor de piernas, sensación de quemazón en piernas, hormigas que le suben por las piernas, etc. Sin duda el dolor de piernas por la noche o los dolores de crecimiento deberían ser una llamada de atención para sospechar un SPI, sobre todo si existen antecedentes familiares. Se sospecha que hay una base genética común entre los dolores de crecimiento el SPI²⁴.

En muchas ocasiones el tratamiento del SPI pediátrico puede realizarse desde el ámbito de la atención primaria mediante hierro y normas de higiene de sueño.



Bibliografía

1. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Trastornos del Sueño en la Infancia y Adolescencia en Atención Primaria. Guía de Práctica Clínica sobre Trastornos del Sueño en la Infancia y Adolescencia en Atención Primaria. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Agencia Laín Entralgo; 2011. Guías de Práctica Clínica en el SNS: UETS N. o 2009/8
http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_489_Trastorno_sue%C3%B1o_infadol_Lain_Entr_compl.pdf (Acceso 10 de marzo de 2014).
2. Aprendiendo a conocer y manejar los problemas de sueño en la infancia y adolescencia. Información para padres, educadores y adolescentes.
http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_489_Trastorno_sue%C3%B1o_infadol_Lain_Entr_paciente.pdf (Acceso 10 de marzo de 2014).
3. Centro de Desarrollo de Proyectos Avanzados. CEDEPAP. <http://www.cedepap.tv/science-report/guias/trastornos-del-sueno-en-la-infancia-y-adolescencia#.Ux2hzM6uo0E> (Acceso el 10 de marzo de 2014)
4. Mindell JA, Kuhn B, Lewin DS, Meltzer LJ, Sadeh A. Behavioral treatment of bedtime problems and night wakings in infants and young children. *An American Academy of Sleep Medicine review.* *Sleep* 2006;29:126376.
5. S Henderson JMT, France KG, Owens JL, Blampied NM. Sleeping Through the Night: The Consolidation of Self-regulated Sleep Across the First Year of Life. *Pediatrics* 2010; 126:5 e1081-e1087.
6. National Sleep Foundation. Summary Findings of the 2004 Sleep in America poll. <http://www.sleepfoundation.org/sites/default/files/FINAL%20SOF%202004.pdf>. Acceso 13 de marzo de 2014
7. Programa de Salud Infantil del CS de Olaguibel. <http://pediaguibel.wordpress.com/sueno/> Acceso 13 de marzo de 2014.
8. Meltzer LJ. Clinical Management of Behavioral Insomnia of Childhood: Treatment of Bedtime Problems and Night Wakings in Young Children. *Behavioral Sleep Medicine* (2010), 8:3,172-189
9. Stremler R, Hodnett E, Lee K. "A behavioral-educational inter-vention to promote maternal and infant sleep: a pilot randomized, con-trolled trial." *Sleep* 29.12 (2006): 1609-1615.
10. Tikotzky L, Shaashua L. Infant sleep and early parental sleep-related cognitions predict sleep in pre-school children. *Sleep Medicine* 13 (2012) 185192
11. Uso de melatonina oral en la edad pediátrica. http://www.aepap.org/pdf/melatonina_en_la_edad_pediatrica_informe.pdf Acceso 14 de marzo de 20104.
12. Ferracioli-Oda E, Qawasmi A, Bloch MH (2013) Meta-Analysis: Melatonin for the Treatment of Primary Sleep Disorders. *PLoS ONE* 8(5): e63773. doi:10.1371/journal.pone.0063773
13. Cummings C. Melatonin for the management of sleep disorders in children and adolescents. *Paediatr Child Health* 2012;17(6):331-3
14. Gringras P, Gamble C, Jones AP, Wiggs L, Williamson PR, Sutcliffe A, Montgomery P, Whitehouse WP, Choonara I, Allport T, Edmond A, Appleton R; MENDS Study Group. Melatonin for sleep problems in children with neurodevelopmental disorders: randomised double masked placebo controlled trial. *BMJ* 2012;345:e6664
15. Consenso sobre el uso de melatonina en niños y adolescentes con dificultades para iniciar el sueño <http://humana-baby.es/wpcontent/uploads/2014/02/Consenso-Melatonina-Febrero-2014.pdf>. (Acceso 12 de marzo de 2014).
16. Gozal D, Jortani S, Snow AB, Kheirandish-Gozal L, Bhattacharjee R, Kim J, Sans-Capdevila O. Two-Dimensional Differential In-Gel Electrophoresis Proteomic Approaches Reveal Urine Candidate Biomarkers in Pediatric Obstructive Sleep Apnea. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 180:1253-1261.
17. Gozal D, Kheirandish-Gozal L, Bhattacharjee R, Molero-Ramirez H; Tan H-L, Bandla H. Circulating Adropin Concentrations in Pediatric Obstructive Sleep Apnea: Potential Relevance to Endothelial Function. *The Journal of Pediatrics.* Volume 163(4), October 2013, p 11221126
18. Marcus CL, Moore RH, Rosen CL, Giordani B, Garetz SL, Taylor HG, et al. A randomized trial of adenotonsillectomy for childhood sleep apnea. *N Engl J Med.* 2013;368:23662376.
19. Aviv D, Goldbart DA, Greenberg-Dotan S, Tal A. Montelukast for Children With Obstructive Sleep Apnea: A Double-blind, Placebo-Controlled Study. *Pediatrics* 2012; 130:3 e575-e580;
20. Tilma J, Tilma K, Norregaard O, Ostergaard JR. Early childhood-onset restless legs syndrome: symptoms and effect of oral iron treatment. *Acta Paediatr.* 2013 May;102(5):e221-6
21. Picchietti DL, Bruni O, de Weerd A, Durmer JS, Kotagal S, Owens JA, Simakajornboon N; International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG). *Sleep Med.* 2013. Dec;14(12):1253-9.
22. Riar SK, Leu RM, Turner-Green TC, Rye DB, Kendrick-Allwood SR, McCracken C, Bliwise DL, Greenbaum LA. Restless legs syndrome in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2013 May;28(5):773-95.
23. Eddy Ives L-S, Ugarte Libano R. TDAH y trastornos del sueño. En: AEPap ed. Curso de Actualización Pediatría 2011. Madrid: Exlibris Ediciones; 2011. p. 397-406.
24. Champion D, Pathirana S, Flynn C, Taylor A, Hopper JL, Berkovic SF, Jaaniste T, Qiu W. Growing pains: twin family study evidence for genetic susceptibility and a genetic relationship with restless legs syndrome. *Eur J Pain.* 2012 Oct;16(9):1224-31.



PITIRIASIS LIQUIENOIDE AGUDA: EL DIAGNÓSTICO PRECOZ COMO POSIBLE CAUSA DE BUENA EVOLUCIÓN

Juan José Morell Bernabé¹

Bárbara Rojas Recio²

María Teresa Muñoz de la Montaña³

(¹): Pediatra de atención primaria. Centro de Salud Zona-Centro. Badajoz.

(²): Residente de Pediatría y sus áreas específicas. Hospital Materno-Infantil de Badajoz.

(³): Enfermera de pediatría. Centro de Salud Zona-Centro. Badajoz.

Introducción

Las enfermedades de la piel suponen, en su mayoría, un reto diagnóstico. Ya sea por su escasa frecuencia o por lo inespecífico de sus lesiones, la realidad es que solemos diagnosticar mal y/o tarde muchas de estas entidades. En este contexto la pitiriasis liquenoide et varioliforme aguda (PLEVA) es una dermatosis adquirida poco frecuente y de etiología desconocida, que cursa en brotes de hasta varias semanas de duración. También conocida como Enfermedad de Mucha-Habermann, se caracteriza por la aparición en tronco y extremidades de pápulas eritematodescamativas, que al curar dejan cicatrices hiperpigmentadas. No existe un tratamiento específico, aunque entre el arsenal terapéutico habitual figuran la eritromicina, los corticoides y el metotrexate.

Caso Clínico

Niña de 6 años de edad que consulta por lesiones papulosas y levemente pruriginosas de 24 horas de evolución en tronco y miembros inferiores. Se diagnostica de urticaria inespecífica e inicia tratamiento sintomático con antihistamínicos. Tres días más tarde consulta nuevamente por empeoramiento clínico con intensificación de las lesiones del tronco (hasta afectar a su totalidad), y extensión a miembros inferiores, cara y cuello. Las pápulas, algo más violáceas, presentan ahora descamación, y en la zona del cuello y parrilla costal izquierda signos de sobreinfección por rascado. Recientemente se había diagnosticado un caso de PLEVA, y con esta sospecha se decide realizar biopsia de piel e iniciar tratamiento con Eritromicina oral. Una semana después la histología corroboró el diagnósti-

co mostrando la paraqueratosis, los queratinocitos apoptóticos y el infiltrado linfocitario perivascular característicos de esta enfermedad. La evolución clínica fue increíblemente satisfactoria, con una descamación prácticamente total y resolución de la mayoría de las lesiones tras sólo 6 días de tratamiento (Imagen 1), duración bastante inferior a la descrita en la mayoría de los textos científicos.

Conclusiones

El diagnóstico de sospecha es básico en nuestro ejercicio diario, y sobre todo en enfermedades tan inusuales y engañosas como las dermatológicas. En nuestro caso concreto el reciente diagnóstico de otro paciente hizo plantearnos el diagnóstico certero, lo que nos llevó a actuar y tratar precozmente, con lo que posiblemente mejoramos la evolución clínica de la enfermedad.

Palabras Claves: Pitiriasis liquenoide y varioliforme aguda (PLEVA), Enfermedad de Mucha-Habermann.



A la izquierda la paciente antes de iniciar tratamiento. A la derecha la misma paciente tras 6 días de tratamiento con Eritromicina.



URTICARIA PIGMENTOSA

José Alberto Macías Pingarrón.

Centro de Salud de Santa Marta de los Barros (Badajoz)

Vanessa Villar Galván.

Centro de Salud de Jerez de los Caballeros (Badajoz)

Introducción

La urticaria pigmentosa es la forma más común de mastocitosis cutánea. Presenta un pico de incidencia desde el nacimiento hasta los 3 años de vida y otro entre la 2ª y 6ª décadas de la vida. Es más frecuente en varones.

Caso clínico

Niña de 18 meses que presenta brotes repetidos de manchas hiperpigmentadas en la piel que comienzan en el tronco y se extienden a los miembros superiores e inferiores acompañados de prurito. Refieren que estas lesiones aparecen y desaparecen.

Examen físico: maculopapulas eritematovioláceas en abdomen, espalda y raíz de miembros, respetando palmas, plantas y mucosas. Signo de Darier positivo.

Hemograma normal

Biopsia de piel: infiltrado de mastocitos en dermis superficial y media, especialmente alrededor de los capilares con gránulos metacromáticos.

La paciente evolucionó bien, manejándose con hidroxizina en gotas y corticoides tópicos.

Comentarios

La urticaria pigmentosa es la variedad más común de mastocitosis (70-90%). Suele desencadenarse por brotes.

Generalmente son lesiones eritematosas dispersas en toda la superficie cutánea predominando en tronco, variando el número de lesiones de algunas a cientos y se pueden ampollar persistiendo la hiperpigmentación hasta 6 meses tras la lesión. El signo de Darier es patognomónico.

En ocasiones la liberación de histamina puede ser masiva provocando síntomas sistémicos (rubor, taquicardia, hipotensión, diarrea, vómitos).

La presencia de hepatoesplenomegalia, fiebre, pérdida de peso, sudoración nocturna, dolor óseo, alteraciones mentales sugieren afección sistémica.

El diagnóstico se realiza demostrando la presencia de mastocitos en diferentes tejidos, con tinciones especiales (azul de tolueno, Giemsa, anticuerpos monoclonales para triptasas).

El tratamiento es sintomático (antihistamínicos, corticoides tópicos). Debe evitarse situaciones desencadenantes de la degranulación de mastocitosis (frío, calor, AINEs, opiáceos, picadura de insectos, alimentos, medios de contraste, anestesia general, relajantes musculares). Se resuelve espontáneamente antes de la adolescencia en 50% de los pacientes pediátricos.

Palabras clave

Urticaria pigmentosa, mastocitosis



ENFERMEDAD DE NORRIE

José Alberto Macías Pingarrón.

Centro de Salud de Santa Marta de los Barros (Badajoz)

Vanessa Villar Galván.

Centro de Salud de Jerez de los Caballeros (Badajoz)

Introducción

La leucocoria es un signo clínico consistente en la presencia de un reflejo pupilar blanquecino, que puede asociarse a distintos procesos. El diagnóstico diferencial abarca desde una catarata, un desprendimiento de retina, persistencia de la vasculatura fetal, enfermedad de Coats, toxocariasis, displasia vitreoretiniana o un retinoblastoma.

Una completa anamnesis y cuidadosa exploración oftalmológica permitirán catalogar la mayor parte de los casos.

Antecedentes

Madre con Sdr Cushing por adenoma hipofisario. Cesárea. 38 semanas de edad gestacional. Apgar 10/10. Peso al nacimiento: 2.800 g. Longitud: 48.5 cm.

Caso clínico

Niño de 15 días que acude a la primera revisión de salud. A la exploración se detecta un reflejo pupilar blanquecino compatible con leucocoria bilateral. Se deriva de urgencia a Oftalmología, detectándose displasia vitreoretiniana severa en ambos ojos.

Dada la gravedad del caso es remitido a un hospital de referencia para completar el estudio. Se realiza fondo de ojo, ecografía del globo ocular, potenciales evocados visuales, RMN cerebral y estudio molecular, localizándose una mutación en el cromosoma Xp11.4 y se cataloga como Enfermedad de Norrie.

Comentarios

La enfermedad de Norrie es un raro trastorno genético recesivo debido a mutaciones en el gen NDP, cuya localización es Xp11.

Afecta fundamentalmente a varones. Los ojos resultan ser el órgano más afectado, con evolución casi siempre a la ceguera.

Además de los síntomas oculares congénitos, un tercio de los pacientes sufren una pérdida progresiva de la audición en la adolescencia y problemas cognitivos.

Se presenta el caso de un niño con Síndrome de Norrie cuya primera manifestación fue la leucocoria. Es fundamental el diagnóstico precoz de leucocoria ya que es un signo siempre patológico. Asimismo, es importante educar a los pediatras en la adecuada exploración de estos pacientes y su rápida referencia al oftalmólogo.

Palabras clave: enfermedad de Norrie, leucocoria, ceguera congénita



ECTIMA GANGRENOSO Y NEUTROPENIA. A PROPÓSITO DE UN CASO

Yanira García García. Hospital Materno Infantil de Badajoz.

Ana María Grande Tejada. Hospital Materno Infantil de Badajoz.

Juan Durán Retamar. Hospital Materno Infantil de Badajoz.

José Manuel Vagace Valero. Hospital Materno Infantil de Badajoz.

María Dolores De La Maya Retamar. Hospital Materno Infantil de Badajoz.

María De Los Ángeles Expósito Expósito. Hospital Materno Infantil de Badajoz.

La neutropenia durante la infancia es frecuentemente transitoria y suele ser secundaria a infecciones o fármacos. La neutropenia crónica es menos frecuente, en muchos casos suele diagnosticarse durante el curso de una infección, siendo la neutropenia crónica idiopática (NCI) su causa principal, cuya evolución es autolimitada. El tratamiento con factor estimulante del crecimiento de colonias granulocíticas (CSF-G), que estimula la producción y maduración de neutrófilos mejorando su acción antibacteriana, es un tratamiento en ocasiones efectivo.

Niña de 20 meses, que consulta en el servicio de urgencias por escara negruzca a nivel de genitales externos y fiebre alta de cuatro días de evolución, tratada inicialmente con doxiciclina oral ante la sospecha de fiebre botonosa. A las 24 horas comienza con empeoramiento de la lesión, exantema maculopapuloso generalizado y adenopatías inguinales bilaterales. Entre las pruebas complementarias realizadas destaca un hemograma inicialmente normal, con 2100 neutrófilos, bioquímica y coagulación sin hallazgos significativos; mantoux 0 mm a las 72 horas; serología a múltiples gérmenes, incluidas Rickettsias, negativos; ecografía abdominal normal; hemocultivo negativo y frotis de lesión cutánea positivo a Pseudomonas aeruginosa. Se diagnostica de ectima gangrenoso y se realiza tratamiento con ceftacidima más gentamicina parenteral durante 16 días. En control analítico a los 4 días se detecta neutropenia, de hasta un mínimo de 100 neutrófilos,

iniciándose tratamiento con CSF-G, con respuesta variable. Se solicita estudio de inmunidad y autoanticuerpos, examen de sangre periférica y médula ósea sin encontrar datos relevantes. Actualmente, tras 10 meses desde el inicio del cuadro, está diagnosticada de NCI y no ha presentado complicaciones.

Conclusiones: Se debe considerar entre el diagnóstico diferencial de lesiones ulceradas en pacientes inicialmente inmunocompetentes, el ectima gangrenoso, principal manifestación asociada a la sepsis por pseudomonas, ya que el retraso diagnóstico y en el inicio del tratamiento puede desencadenar un desenlace fatal.

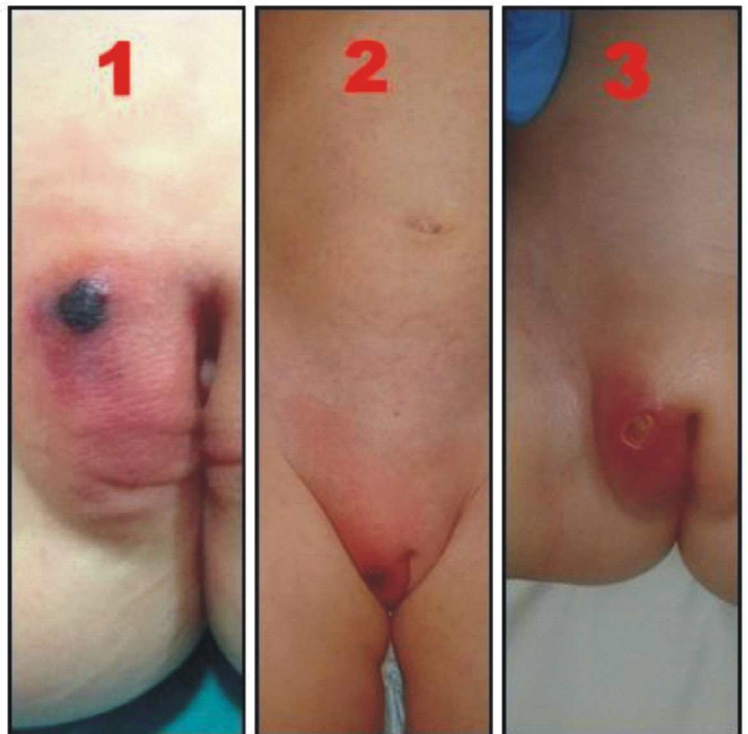
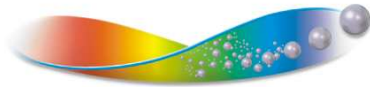


Fig. Evolución de la lesión en labio mayor: (1) 1 día, (2) 2 días y (3) 25 días.

Notas:





Minurin® flas 120µg

liofilizado oral desmopresina

NOMBRE DEL MEDICAMENTO: MINURIN Flas 60 microgramos liofilizado oral. MINURIN Flas 120 microgramos liofilizado oral. MINURIN Flas 240 microgramos liofilizado oral. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** MINURIN Flas 60 microgramos liofilizado oral: Cada liofilizado contiene 60 microgramos de desmopresina (base libre), añadido como 67 microgramos de acetato de desmopresina. MINURIN Flas, 120 microgramos liofilizado oral: Cada liofilizado contiene 120 microgramos de desmopresina (base libre), añadido como 135 microgramos de acetato de desmopresina. MINURIN Flas, 240 microgramos liofilizado oral: Cada liofilizado contiene 240 microgramos de desmopresina (base libre), añadido como 270 microgramos de acetato de desmopresina. Para lista completa de excipientes, ver sección lista de excipientes. **FORMA FARMACÉUTICA:** Liofilizado oral MINURIN Flas 60 microgramos liofilizado oral: Liofilizado oral blanco, redondo, con la silueta de una gota en una de las caras. MINURIN Flas 120 microgramos liofilizado oral: Liofilizado oral blanco, redondo, con la silueta de una gota en una de las caras. MINURIN Flas 240 microgramos liofilizado oral: Liofilizado oral blanco, redondo, con la silueta de una gota en una de las caras. **DATOS CLÍNICOS: Indicaciones terapéuticas:** MINURIN Flas está indicado para el tratamiento de la diabetes insípida central y enuresis primaria nocturna en pacientes (mayores de 5 años) con capacidad normal de concentrar la orina. **Posología y forma de administración:** Diabetes insípida central: La dosis se ajusta individualmente en la diabetes insípida pero normalmente la dosis sublingual total diaria se encuentra en el intervalo de 120 microgramos a 720 microgramos. La dosis inicial en adultos y niños es 60 microgramos tres veces al día, administradas por vía sublingual. Posteriormente se ajusta la dosis según la respuesta de cada paciente. Para la mayoría de los pacientes, la dosis de mantenimiento es de 60 microgramos a 120 microgramos administrada sublingualmente tres veces diarias. Si aparecen síntomas de retención hídrica/hiponatremia, debe interrumpirse el tratamiento y ajustarse de nuevo la dosis. Enuresis nocturna primaria: La dosis de inicio adecuada es 120 microgramos a la hora de acostarse, administrada sublingualmente. La dosis puede aumentarse hasta 240 microgramos por vía sublingual si la dosis de inicio no es lo suficientemente activa. Debe controlarse la ingesta de líquidos. Si aparecen síntomas o signos de retención hídrica y/o hiponatremia (dolor de cabeza, náusea/vómito, ganancia de peso, y en casos graves, convulsiones), debe interrumpirse el tratamiento hasta que el paciente se haya recuperado. Una vez reinstaurado de nuevo el tratamiento, debe controlarse rigurosamente la ingesta de líquidos (ver sección advertencias y precauciones de empleo). MINURIN Flas está recomendado para periodos de tratamiento de 3 meses. La necesidad de continuidad del tratamiento con MINURIN Flas se valora interrumpiendo el tratamiento durante al menos 1 semana. **Contraindicaciones:** MINURIN Flas NO DEBE SER UTILIZADO en los siguientes casos:

- Hipersensibilidad a la desmopresina o a cualquiera de los excipientes de MINURIN Flas;
- Polidipsia habitual o psicógena (resultando un exceso de producción de orina de 40 ml/kg/24 horas);
- Antecedentes conocidos o sospecha de insuficiencia cardíaca y otras condiciones que requieran tratamiento con diuréticos;
- Hiponatremia conocida.

Advertencias y precauciones de empleo: Advertencias especiales: En caso de enuresis nocturna primaria se debe restringir la ingesta de líquidos no bebiendo entre 1 hora antes de la administración y hasta la mañana siguiente (al menos 8 horas). Un tratamiento sin reducción concomitante de la ingesta de agua puede producir una retención hídrica y/o hiponatremia acompañada o no de síntomas y signos de alarma (dolor de cabeza, náusea/vómito, ganancia de peso, y en casos graves, convulsiones). **Precauciones especiales de uso:** Debe considerarse la disfunción grave de vejiga y la obstrucción de la uretra vesical antes de iniciar el tratamiento. Los ancianos y pacientes con niveles bajos de suero sódico pueden tener un riesgo incrementado de hiponatremia. Debe interrumpirse el tratamiento de desmopresina durante enfermedades agudas intercurrentes caracterizadas por desequilibrio hídrico y/o electrolítico (como infecciones sistémicas, fiebre, gastroenteritis). Se debe tener especial cuidado para evitar la hiponatremia prestando especial atención a la restricción de líquido y monitorizando más frecuentemente el suero sódico en casos de tratamiento concomitante con fármacos conocidos de inducir SIADH, es decir,

antidepresivos tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), clorpromazina y carbamacepina, en caso de tratamiento concomitante con AINEs. **Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción:** Aquellas sustancias de acción conocida de inducir SIADH, es decir, antidepresivos tricíclicos, ISRS, clorpromazina y carbamazepina, pueden potenciar el efecto antidiurético y aumentar el riesgo de retención hídrica/hiponatremia (ver sección advertencias y precauciones de empleo). Los AINEs pueden inducir la retención hídrica/hiponatremia (ver sección 4.4.). El tratamiento concomitante con loperamida puede incrementar en tres veces la concentración plasmática de desmopresina, lo que puede provocar un aumento del riesgo de retención hídrica/hiponatremia. Aunque no se ha estudiado, otros fármacos que disminuyen el transporte intestinal podrían tener el mismo efecto. Es improbable que la desmopresina interacte con otros fármacos que afectan al metabolismo hepático, puesto que se conoce a través de estudios "in vitro" con microsomas humanos que la desmopresina no experimenta un metabolismo hepático significativo. Sin embargo, no se han realizado estudios formales de interacción "in vivo". Una comida rica en un 27% en grasas disminuye significativamente la absorción de la desmopresina oral (en velocidad y volumen) de MINURIN comprimidos. No se observó ningún efecto significativo sobre la farmacodinamia (producción de orina y osmolalidad). La ingesta de comida puede reducir la intensidad y duración del efecto antidiurético a dosis bajas de MINURIN comprimido. **Embarazo y lactancia:** Embarazo: Los datos publicados en un número limitado (n = 53) de embarazos en mujeres con diabetes insípida no indican efectos adversos de desmopresina en el embarazo o en la salud del feto/neonato. Hasta hoy, no existen otros datos epidemiológicos relevantes. Los estudios realizados en animales no han evidenciado directa o indirectamente efectos nocivos con respecto al embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo postnatal. Se deberá tomar precauciones cuando se prescriba a mujeres embarazadas. Lactancia: Los resultados de los análisis realizados en la leche de madres que recibieron grandes dosis de desmopresina (300 µg intranasal), indican que las cantidades de desmopresina que pueden pasar al lactante son inferiores a las necesarias para ejercer una acción sobre la diuresis. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** La influencia de MINURIN Flas sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula. **Reacciones adversas:** Tratamientos sin reducción de la ingesta de líquido puede producir retención hídrica/hiponatremia acompañada o no de síntomas y signos de advertencia (dolor de cabeza, náuseas/vómitos, descenso de sodio, ganancia de peso, y en casos más graves convulsiones). Enuresis primaria nocturna y diabetes insípida:

Frecuentes (≥1/100, <1/10)	Trastornos sistema nervioso: dolor de cabeza Trastornos gastrointestinales: dolor de estómago, náusea
Muy rara (<1/10.000)	Trastornos de la sangre: disminución de sodio en sangre (Hiponatremia)

Experiencia después de la comercialización: Muy raramente se han notificado casos de trastornos emocionales en niños. Se han notificado casos aislados de reacciones alérgicas dermatológicas y reacciones alérgicas generales más graves. **Sobredosis:** La sobredosis de Minurin Flas provoca una duración más prolongada de la acción con un aumento del riesgo de retención hídrica y/o hiponatremia. Tratamiento: Aunque el tratamiento de la hiponatremia debe ser ajustado a cada paciente, pueden seguirse las siguientes recomendaciones generales: interrumpiendo el tratamiento con desmopresina, restricción de líquidos, y tratamiento sintomático si fuera necesario. **DATOS FARMACÉUTICOS: Lista de excipientes:** Gelatina, Manitol, Ácido cítrico anhídrido. **Incompatibilidades:** No procede. **Período de validez:** 48 meses. **Precauciones especiales de conservación:** Conservar en el envase original para proteger de la luz y la humedad. **Naturaleza y contenido del envase:** Blisters de Aluminio/Aluminio de 10 liofilizados orales en envases de 10, 30 y 100 liofilizados orales. **Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones:** Ninguna especial. Los medicamentos no se deben tirar a las aguas residuales o a la basura. Pregunte a su farmacéutico como deshacerse de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** FERRING S.A.U. C/Gobelas, nº 11. 28023 Madrid - España. **FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** Diciembre 2006, v2. **PRESENTACIONES Y PVP:** MINURIN Flas 120 microgramos 30 liofilizados orales: PVP: 54,74 €, PVPIVA: 56,93 €. **CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN:** Medicamento sujeto a prescripción médica, financiado por el Sistema Nacional de Salud, aportación reducida.

BIBLIOGRAFÍA: 1. Ficha técnica Minurin Flas.