

## Programa de Formación Continuada en Pediatría Extrahospitalaria

### Sumario

#### Editorial

- 28º Congreso Nacional SEPEAP Valencia 2014** 139  
F. García-Sala Viguier

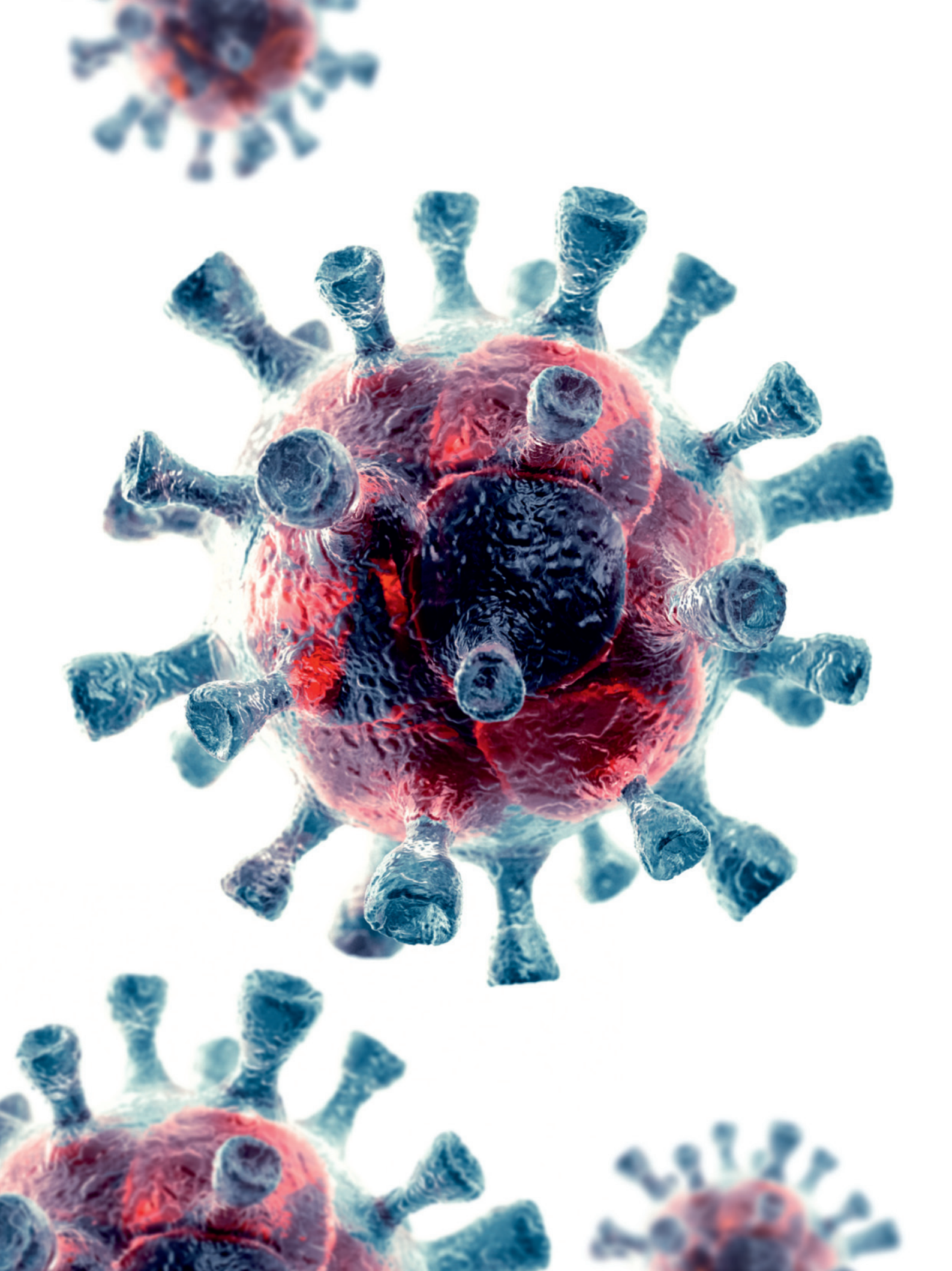
#### Temas de Formación Continuada

- Mononucleosis infecciosa en la infancia** 141  
J. Martín Ruano, J. Lázaro Ramos
- Parotiditis y otras afecciones de las glándulas salivales** 153  
F. Álvarez García, V. Rodríguez de la Rúa Fernández
- La infección por VIH en la infancia y la adolescencia:  
avances biomédicos y resistencias sociales** 161  
J.A. León-Leal, J.C. González-Faraco,  
Y. Pacheco, M. Leal
- Gripe** 175  
J. Arístegui Fernández
- Inmunología básica. Aproximación a  
las inmunodeficiencias primarias** 183  
J. Ruiz Contreras

#### El Rincón del Residente

- Caso clínico MIR. Haz tu diagnóstico  
Obnubilación y cefalea en paciente adolescente** 193  
E. Ballesteros Moya, F. Campillo i López,  
Á. Calle Gómez, A. Alcolea Sánchez

- Noticias 196





# Pediatría Integral

Órgano de expresión de la Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria

## Programa de Formación Continuada en Pediatría Extrahospitalaria

# Consejo editorial

### Director Fundador

Dr. J. del Pozo Machuca

### Directora Ejecutiva

Dra. M.I. Hidalgo Vicario

### Subdirectores Ejecutivos

Dr. J. de la Flor i Brú  
Dr. J.C. Silva Rico

### Junta directiva de la SEPEAP

#### Presidente de Honor

† Dr. F. Prandi Farras

#### Presidente de Honor

Dr. J. del Pozo Machuca

#### Presidente

Dr. V. Martínez Suárez

#### Vicepresidente

Dr. J. Pellegrini Belinchón

#### Secretario

Dr. J. Carlos Silva Rico

#### Tesorero

Dr. L. Sánchez Santos

#### Vocales

Dra. M.E. Benítez Rabagliati

Dr. C. Coronel Rodríguez

Dr. J. García Pérez

Dr. F. García-Sala Viguer

Dra. A.M. Rodríguez Fernández

#### Jefe de Redacción

Dr. J. Pozo Román

#### Secretaría Técnica

J. Geijo Martínez

#### Consultoría Docente

Prof. J. Brines Solares  
Sección de Educación Pediátrica de la AEP

Prof. M. Crespo Hernández  
Comisión Nacional de Especialidades

Dr. F. Malmierca Sánchez  
Expresidente de la SEPEAP

Prof. M. Moya Benavent  
Comisión Nacional de Especialidades

### Consejo de Redacción

Vocales Regionales. Pediatría Extrahospitalaria

Dr. J. García Palomeque  
S. Andalucía Occidental y Extremadura

Dr. V. Bolívar Galiano  
S. Andalucía Oriental

Dra. M. Á. Learte Álvarez  
S. Aragón, La Rioja y Soria

Dr. J. Pellegrini Belinchón  
S. Asturias, Cantabria y Castilla-León

Dra. A. Cansino Campuzano  
S. Canaria, sección Las Palmas

Dr. A. Hernández Hernández  
S. Canaria, sección Tenerife

Dr. J.L. Grau Olivé  
S. Castilla-La Mancha

Dr. J. de la Flor Bru  
S. Cataluña

Dr. M. Sanpedro Campos  
S. Galicia

Dr. P. Ruiz Lázaro  
S. Madrid

Dr. A. Iofrío de Arce  
S. Murcia

Dr. R. Pelach Pániker  
S. Navarra

Dr. F. García-Sala Viguer  
S. Comunidad Valenciana

### Asesoría Docente

Prof. J. Álvarez Guisasola  
Valladolid

Prof. J. Ardura Fernández  
Valladolid

Prof. J. Argemí Renom  
Sabadell

Prof. A. Blanco Quirós  
Valladolid

Prof. E. Borrajo Guadarrama  
Murcia

Prof. J. Brines Solares  
Valencia

Prof. M. Bueno Sánchez  
Zaragoza

Prof. J.J. Cardesa García  
Badajoz

Prof. E. Casado de Frías  
Madrid

Prof. M. Casanova Bellido  
Cádiz

Prof. M. Castro Gago  
Santiago

Prof. M. Crespo Hernández  
Oviedo

Prof. M. Cruz Hernández  
Barcelona

Prof. A. Delgado Rubio  
Madrid

Prof. E. Doménech Martínez  
Tenerife

Prof. G. Galdó Muñoz  
Granada

Prof. M. García Fuentes  
Santander

Prof. J. González Hachero  
Sevilla

Prof. M. Hernández Rodríguez  
Madrid

Prof. R. Jiménez González  
Barcelona

Prof. S. Málaga Guerrero  
Oviedo

Prof. A. Martínez Valverde  
Málaga

Prof. J.A. Molina Font  
Granada

Prof. L. Morales Fochs  
Barcelona

Prof. M. Moya Benavent  
Alicante

Prof. J. Peña Guitián  
Santiago

Prof. J. Pérez González  
Zaragoza

Prof. M. Pombo Arias  
Santiago

Prof. J. Quero Jiménez  
Madrid

Prof. V. Salazar Alonso-Villalobos  
Salamanca

Prof. R. Tojo Sierra  
Santiago

Prof. A. Valls Sánchez de Puerta  
Sevilla



### En portada

Los virus son elementos acelulares muy simples que necesitan infectar otras células para poder llevar a cabo su ciclo reproductivo. Un virus introduce su material genético (ARN o ADN) en la célula huésped, haciendo que ésta confunda su propio genoma con el del virus y produzca las proteínas virales. Éstas se ensamblarán para dar lugar a miles de copias del virus original que se liberarán pudiendo destruir o no la célula donde se hospedaban e irán a infectar nuevas células para volver a iniciar el proceso.

# Grupos de Trabajo de la SEPEAP

## Actualizaciones Bibliográficas

Dr. J. López Ávila (Coordinador)  
Hospital Universitario de Salamanca  
Dra. T. de la Calle Cabrera  
Hospital Universitario de Salamanca  
Dr. A. Martín Ruano  
Centro de Salud San Bernardo Oeste. Salamanca  
Dr. G. de la Fuente Echevarría  
Centro de Salud Perurbana Norte. Salamanca  
Dr. J. Sánchez Granados  
Hospital Universitario de Salamanca  
Dra. S. de Pedro del Valle  
Hospital Universitario de Salamanca

## Asma y Alergia

Dr. J. Pellegrini Belinchón (Coordinador)  
Centro de Salud de Pizarrales. Salamanca  
Dra. S. de Arriba Méndez  
Hospital Clínico Universitario. Salamanca  
Dr. S. García de la Rubia  
Centro de Salud Infante. Murcia  
Dr. J. Martín Ruano  
Centro de Santa Marta. Salamanca  
Dra. C. Ortega Casanueva  
Hospital Quirón San José. Madrid  
Dra. T. Sánchez Vélez  
Hospital Clínico Universitario. Salamanca

## Docencia y MIR

Dr. J. Pellegrini Belinchón (Coordinador)  
Centro de Salud de Pizarrales. Salamanca  
Dra. O. González Calderón  
Centro de Salud de Béjar. Salamanca  
Dra. M.C. Sánchez Jiménez  
Centro de Salud de Ciudad Rodrigo. Salamanca  
Dra. T. de la Calle Cabrera  
Centro de Salud Tamames. Salamanca  
Dra. M. Pérez Martín  
Hospital Infantil del Niño Jesús. Madrid  
Dr. J.M. Garrido Pedraz  
Hospital Clínico Universitario de Salamanca

## Educación para la Salud y Promoción del Desarrollo Psicoemocional

Dr. P.J. Ruiz Lázaro (Coordinador)  
Centro de Salud Manuel Merino. Alcalá de Henares. Madrid  
Dra. A.M. Rodríguez Fernández  
Pediatra de Atención Primaria. Murcia  
Dr. P.M. Ruiz Lázaro  
Hospital Universitario de Zaragoza  
Dra. I. Miguel Mitre  
Centro de Salud Los Realejos. Santa Cruz de Tenerife  
Dra. A. Pozo Rodríguez  
Centro de Salud Luis Vives Alcalá de Henares. Madrid  
Dra. A. Carrasco Torres  
Centro de Salud de Galapagar. Madrid

## Investigación y Calidad

Dr. V. Martínez Suárez (Coordinador)  
Centro de Salud El Llano. Gijón  
Dr. R. Espino Aguilar  
Hospital Universitario Virgen del Valme. Sevilla  
Dr. S. García de la Rubia  
Centro de Salud La Alberca. Murcia  
Dr. R. Pelach Pániker  
Centro de Salud de Barañain II. Pamplona

Dr. C. Redondo Figueroa  
Centro de Salud Vargas. Santander  
Dr. M. Sampedro Campos  
Centro de Salud Novoa Santos. Orense  
Dra. E. Benítez Rabagliati  
Centro de Salud Doctoral-Vecindario. La Palma de Gran Canaria.  
Dr. A. Hernández Hernández  
Centro de Salud Tacoronte. Tenerife

## Nutrición y Patología Gastrointestinal

Dr. C. Coronel Rodríguez (Coordinador)  
Centro de Salud Amante Laffon. Sevilla  
Dr. A. Hernández Hernández  
Centro de Salud de Tacoronte. Tenerife  
Dr. S. Campuzano Martín  
Centro de Salud Moaña. Pontevedra  
Dr. A. Rodríguez Nuñez  
Hospital Clínico Universitario de Santiago  
Dr. J.A. Pérez Quintero  
Centro de Salud Pino Montano. Sevilla  
Dra. A. Rubio Álvarez  
Centro de Salud Covadonga. Torrelavega. Cantabria  
Dra. V. Etayo Etayo  
Centro de Salud Tafalla. Navarra  
Dra. M. Mata Jorge  
Centro de Salud Valladolid Rural I. Valladolid  
Dr. J. Reyes Andrade  
Hospital Virgen del Rocío. Sevilla

## Pediatría Social

Dr. J. García Pérez (Coordinador)  
Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid  
Dra. A.R. Sánchez V  
Centro de Salud "El Ejido". Almería  
Dra. V. Carranza  
Instituto Hispalense de Pediatría y Centro de Acogida Luis Toribio de Velasco. Sevilla  
Dr. L. Martín Álvarez  
Pediatra de Atención Primaria. Madrid  
Dr. J. Martínez Pérez  
Centro Médico MESANA. Madrid  
Dra. M. Riquelme Pérez  
Centro de Salud La Chopera. Alcobendas. Madrid  
Dra. E. Carceller Ortega  
Hospital Infanta Elena. Madrid  
Dra. A.I. Jiménez Ortega  
Hospital Infanta Elena. Madrid

## Simulación

Dr. L. Sánchez Santos (Coordinador)  
Fundación Pública Urgencias Sanitarias de Galicia 061  
Dr. A. Iglesias Vázquez  
Fundación Pública Urgencias Sanitarias de Galicia 061  
Dr. A. Rodríguez Núñez  
Complejo Hospitalario Universitario de Santiago  
Dr. A. Casal Sánchez  
Fundación Pública Urgencias Sanitarias de Galicia 061  
Dra. E. Cid Fernández  
Centro de Salud de Baixo Miño. Pontevedra  
Dra. E. Civantos Fuentes  
Hospital Universitario de Tenerife  
Dra. A. Concheiro Guisán  
Complejo Hospitalario Universitario de Vigo  
Dr. J.A. Couceiro Gianzo  
Complejo Hospitalario de Pontevedra  
Dra. M.J. de Castro  
Complejo Hospitalario Universitario de Santiago

Dr. M. Fernández Sanmartín  
Complejo Hospitalario Universitario de Santiago  
Dr. M. Fonte  
Instituto Nacional de Emergencia Médica de Portugal  
Dr. J. Luaces González  
Hospital Arquitecto Marcide. Ferrol  
Dr. J. Martínez Suárez  
Hospital Central de Asturias  
Dra. P. Meseguer Yebra  
Centro de Salud de Trazo. Tordoya. A Coruña  
Dr. J. Domingo Moure González  
Complejo Hospitalario Universitario de Santiago  
Dr. M. Muñiz Fontán  
Complejo Hospitalario Universitario de Ourense  
Dr. I. Oulego Erroz  
Hospital de León  
Dr. M. Pumarada Prieta  
Complejo Hospitalario Universitario de Vigo

## Sueño

Dr. G. Pin Arboledas (Asesor)  
Unidad del sueño del Hospital Quirón de Valencia  
Dra. M.I. Hidalgo Vicario (Coordinadora)  
Centro de Salud Barrio del Pilar. Madrid  
Dra. C. Ferrández Gomáriz (Coordinadora)  
Centro de Salud La Laguna-Geneto. Tenerife  
Dra. A. Lluch Roselló  
Centro de Salud Ingeniero Joaquín Benlloch. Valencia  
Dra. R. Mínguez Verdejo  
Centro de Salud de Algemesí. Valencia  
Dra. T. de la Calle Cabrera  
Centro de Salud Tamames. Salamanca  
Dr. M. San Pedro Campos  
Centro de Salud Novoa Santos. Orense

## Técnicas Diagnósticas en Atención Primaria

Dr. J. de la Flor i Brú (Coordinador)  
ABS-1 Sant Vicenç dels Horts. ICS. Barcelona  
Dra. M.E. Benítez Rabagliati  
Centro de Salud de El Doctoral-Vecindario. La Palma de Gran Canaria  
Dr. G. Cabrera Roca  
Las Palmas de Gran Canaria  
Dr. S. García-Tornel Florensa  
Hospital Universitari Sant Joan de Deu. Barcelona  
Dr. J. Marés i Bermúdez  
Institut pediàtric Marés-Riera. Blanes. Girona  
Dra. I. Osiniri Kippes  
Pediatra de Atención Primaria. Figueres  
Dra. M. Ridao i Redondo  
ABS-1 Sant Vicenç dels Horts. ICS. Barcelona

## TDAH

Dra. M.I. Hidalgo Vicario (Coordinadora)  
Centro de Salud Barrio del Pilar. Madrid  
Dr. P.J. Rodríguez Hernández  
Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife  
Dr. L. Sánchez Santos  
Centro de Salud de Arzúa. A Coruña  
Dr. P.J. Ruiz Lázaro  
Centro de Salud Manuel Merino. Alcalá de Henares  
Dr. J. Casas Rivero  
Hospital La Paz. Madrid  
Dr. M.A. Fernández Fernández  
Hospital del Valme. Sevilla

PEDIATRÍA INTEGRAL (Programa de Formación Continuada en Pediatría Extrahospitalaria) es el órgano de Expresión de la Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria (SEPEAP).

PEDIATRÍA INTEGRAL publica artículos en castellano que cubren revisiones clínicas y experimentales en el campo de la Pediatría, incluyendo aspectos bioquímicos, fisiológicos y preventivos. Acepta contribuciones de todo el mundo bajo la condición de haber sido solicitadas por el Comité Ejecutivo de la revista y de no haber sido publicadas previamente ni enviadas a otra revista para consideración. PEDIATRÍA INTEGRAL acepta artículos de revisión (bajo la forma de estado del arte o tópicos de importancia clínica que repasan la bibliografía internacional más relevante), comunicaciones cortas (incluidas en la sección de información) y cartas al director (como fórum para comentarios y discusiones acerca de la línea editorial de la publicación).

PEDIATRÍA INTEGRAL publica 10 números al año, y cada volumen se complementa con dos suplementos del programa integrado (casos clínicos, preguntas y respuestas comentadas) y un número extraordinario con las actividades científicas del Congreso Anual de la SEPEAP.

PEDIATRÍA INTEGRAL se distribuye entre los pediatras de España directamente. SWETS es la Agencia Internacional de Suscripción elegida por la revista para su distribución mundial fuera de este área.

© Reservados todos los derechos. Absolutamente todo el contenido de PEDIATRÍA INTEGRAL (incluyendo título, cabecera, mancha, maquetación, idea, creación) está protegido por las leyes vigentes referidas a los derechos de propiedad intelectual.

Todos los artículos publicados en PEDIATRÍA INTEGRAL están protegidos por el Copyright, que cubre los derechos exclusivos de reproducción y distribución de los mismos. Los derechos de autor y copia (Copyright) pertenecen a PEDIATRÍA INTEGRAL conforme lo establecido en la Convención de Berna y la Convención Internacional del Copyright. Todos los derechos reservados. Además de lo establecido específicamente por las leyes nacionales de derechos de autor y copia,

ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, almacenada o transmitida de forma alguna sin el permiso escrito y previo de los editores titulares del Copyright. Este permiso no es requerido para copias de resúmenes o abstracts, siempre que se cite la referencia completa. El fotocopiado múltiple de los contenidos siempre es ilegal y es perseguido por ley.

De conformidad con lo dispuesto en el artículo 534 bis del Código Penal vigente en España, podrán ser castigados con penas de multa y privación de libertad quienes reprodujeran o plagiaran, en todo o en parte, una obra literaria, artística o científica fijada en cualquier tipo de soporte sin la preceptiva autorización.

La autorización para fotocopiar artículos para uso interno o personal será obtenida de la Dirección de PEDIATRÍA INTEGRAL. Para librerías y otros usuarios el permiso de fotocopiado será obtenido de Copyright Clearance Center (CCC) Transactional Reporting Service o sus Agentes (en España, CEDRO, número de asociado: E00464), mediante el pago por artículo. El consentimiento para fotocopiado será otorgado con la condición de quien copia pague directamente al centro la cantidad estimada por copia. Este consentimiento no será válido para otras formas de fotocopiado o reproducción como distribución general, reventa, propósitos promocionales y publicitarios o para creación de nuevos trabajos colectivos, en cuyos casos deberá ser gestionado el permiso directamente con los propietarios de PEDIATRÍA INTEGRAL (SEPEAP). ISI Tear Sheet Service está autorizada por la revista para facilitar copias de artículos sólo para uso privado.

Los contenidos de PEDIATRÍA INTEGRAL pueden ser obtenidos electrónicamente a través del Website de la SEPEAP ([www.sepeap.org](http://www.sepeap.org)).

Los editores no podrán ser tenidos por responsables de los posibles errores aparecidos en la publicación ni tampoco de las consecuencias que pudieran aparecer por el uso de la información contenida en esta revista. Los autores y editores realizan un importante esfuerzo para asegurar que la selección de fármacos y sus dosis en los textos están en concordancia con la práctica y recomendaciones actuales en el tiempo de publicación.

No obstante, dadas ciertas circunstancias, como los continuos avances en la investigación, cambios en las leyes y regulaciones nacionales y el constante flujo de información relativa a la terapéutica farmacológica y reacciones de fármacos, los lectores deben comprobar por sí mismos, en la información contenida en cada fármaco, que no se hayan producido cambios en las indicaciones y dosis, o añadido precauciones y avisos importantes. Algo que es particularmente importante cuando el agente recomendado es un fármaco nuevo o de uso infrecuente.

La inclusión de anuncios en PEDIATRÍA INTEGRAL no supone de ninguna forma un respaldo o aprobación de los productos promocionales por parte de los editores de la revista o sociedades miembros, del cuerpo editorial y la demostración de la calidad o ventajas de los productos anunciados son de la exclusiva responsabilidad de los anunciantes.

El uso de nombres de descripción general, nombres comerciales, nombres registrados... en PEDIATRÍA INTEGRAL, incluso si no están específicamente identificados, no implica que esos nombres no estén protegidos por leyes o regulaciones. El uso de nombres comerciales en la revista tiene propósitos exclusivos de identificación y no implican ningún tipo de reconocimiento por parte de la publicación o sus editores.

Las recomendaciones, opiniones o conclusiones expresadas en los artículos de PEDIATRÍA INTEGRAL son realizadas exclusivamente por los autores, de forma que los editores declinan cualquier responsabilidad legal o profesional en esta materia.

Los autores de los artículos publicados en PEDIATRÍA INTEGRAL se comprometen, por escrito, al enviar los manuscritos, a que son originales y no han sido publicados con anterioridad. Por esta razón, los editores no se hacen responsables del incumplimiento de las leyes de propiedad intelectual por cualesquiera de los autores.

PEDIATRÍA INTEGRAL está impresa en papel libre de ácido. La política de los editores es utilizar siempre este papel, siguiendo los estándares ISO/DIS/9706, fabricado con pulpa libre de cloro procedente de bosques mantenidos.



Actividad Acreditada por la Comisión de Formación Continuada de las Profesiones Sanitarias de la Comunidad de Madrid, integrada en el Sistema de Acreditación de la Formación Continuada de los Profesionales Sanitarios de carácter único para todo el Sistema Nacional de Salud.

Visite la web oficial de la Sociedad: [www.sepeap.org](http://www.sepeap.org), allí encontrará:

- Información actualizada
- Boletín de inscripción a la SEPEAP (gratuito para los MIR de pediatría: los años de residencia más uno)
- Normas de publicación
- Cuestionario on-line para la obtención de créditos

También puede consultar la revista en su edición electrónica: [www.pediatriaintegral.es](http://www.pediatriaintegral.es)



## Edita

Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria (SEPEAP)

## Secretaría de redacción

Javier Geijo Martínez  
secretaria@pediatriaintegral.es

I.S.S.N. 1135-4542  
SVP: 188-R-CM  
Depósito Legal M-13628-1995



sepeap

## Continuing Education Program in Community Pediatrics

### Summary

#### Editorial

**28<sup>th</sup> National Congress 2014 Valencia SEPEAP** 139  
F. García-Sala Viguier

#### Topics of Continuing Education

**Infectious mononucleosis in childhood** 141  
J. Martín Ruano, J. Lázaro Ramos

**Mumps and other diseases of the salivary glands** 153  
F. Álvarez García, V. Rodríguez de la Rúa Fernández

**HIV infection in childhood and adolescence:  
biomedical advances and social resistance** 161  
J.A. León-Leal, J.C. González-Faraco,  
Y. Pacheco, M. Leal

**Influenza** 175  
J. Arístegui Fernández

**Basic Immunology. Approach to primary  
immunodeficiencies** 183  
J. Ruiz Contreras

#### The Resident's Corner

**Clinical Case-Residents. Make your diagnosis  
Drowsiness and headache in adolescent patient** 193  
E. Ballesteros Moya, F. Campillo i López,  
Á. Calle Gómez, A. Alcolea Sánchez

News 196

# 28

## Congreso Nacional de Pediatria Extrahospitalaria y Atención Primaria- SEPEAP

23 al 25 de Octubre de 2014

**Valencia**



Secretaría: GRUPO PACÍFICO  
Marià Cubí, 4 • 08006 Barcelona  
Tel: 932 388 777 • Fax: 932 387 488  
E-mail: [congresosepeap@pacifico-meetings.com](mailto:congresosepeap@pacifico-meetings.com)

[www.sepeap.org](http://www.sepeap.org)



**sepeap**

Sociedad Española de Pediatría  
Extrahospitalaria y Atención Primaria





Fernando García-Sala Viguier  
Presidente del Comité Organizador

“Nuestro espíritu como el de todos los pediatras es afrontar el cuidado de nuestros niños anteponiendo su bienestar a nuestro beneficio inmediato”

## Editorial

# 28º CONGRESO NACIONAL SEPEAP VALENCIA 2014

Ya quedan pocos meses para que un año más iniciemos el Congreso Nacional de la Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria (SEPEAP), que como ya todos sabéis celebrará su 28ª edición en Valencia del 23 al 25 de octubre del año en curso.

Queremos mirar con optimismo el futuro y es por ello que a pesar de la situación que vivimos, nuestro espíritu, como el de todos los pediatras, es afrontar el cuidado de nuestros niños anteponiendo su bienestar a nuestro beneficio inmediato, viviendo el día a día, y mostrando siempre nuestra mejor cara y disposición para la especialidad que hemos elegido, a pesar de los recortes y en muchos casos desprecio por parte de la administración a nuestra labor cotidiana.

En esta vigesimosexta edición, os vais a encontrar novedades muy interesantes. Empezamos el evento con unos “Cursos Precongreso”, que es una actividad nueva, y que en este primer año hemos elegido tres temas punteros, como son: “interpretación del ECG en atención primaria”, “la asistencia inicial al trauma pediátrico extrahospitalario” y “actualizaciones en el sueño”. Estos dos últimos comprenden una actividad *on-line* previa al curso, por lo que es muy importante, que los asistentes interesados estén apuntados antes de 1 de septiembre para poder iniciar el curso desde sus localidades. Son cursos a los que pueden acceder libremente los congresistas que se inscriban y además están abiertos a los profesionales de la salud interesados, no inscritos en el Congreso, pagando una cuota de inscripción para poder asistir a uno de ellos.

Tras los cursos, se inicia propiamente el Congreso con dos sesiones de Controversias. La primera nos abordará la siempre

discutida pregunta sobre “quién debe de tratar el TDAH”, el pediatra, el neuropediatra o el psiquiatra infantil. Cada uno deberá de defender sus argumentos, para que su confrontación sea clarificadora e interesante para los asistentes. La segunda sesión de controversia que se realizará de forma simultánea, nos acercará al tema tan candente del “tratamiento sintomático de la patología banal respiratoria”, en la que unos defenderán el uso de antitusivos, antihistamínicos, mucolíticos, etc. y otros abogarán por no dar medicación. Seguro que el debate es interesante y nos ayudará a decidir la actitud a seguir en muchos casos que se nos plantea en nuestro quehacer cotidiano.

Hemos configurado dos mesas redondas plenarias, una sobre “la salud infantil en Europa”, en la que contamos con tres excelentes ponentes que vienen de Alemania, Israel y Jerusalén, castellano-parlantes y conocedores de esta problemática, al vivirla en primera mano, desde la Sociedad Europea de Atención Primaria. La otra mesa plenaria nos acercará al “dolor abdominal recurrente”, en el que tendremos la ocasión de observar el problema desde los tres puntos de vista en el que siempre nos apoyamos, que son: el gastroenterólogo, el psicólogo, y por supuesto, el concurso del pediatra como director de orquesta en esta patología.

Como otros años, realizaremos cuatro mesas redondas simultáneas (dos cada día), que tratarán sobre “los problemas emergentes en el contexto familiar”, en las que se abordará entre otras cosas, los problemas de la adopción, la violencia de género infantil y de los hijos con padres separados. Como segundo tema, tenemos la problemática del “adolescente que se marea”, que es un tema de consulta en atención primaria cada vez más habitual; por lo que deberemos saber abordarlo,

de la mejor forma posible. En tercer lugar, nos aproximaremos a la problemática de “la infección de orina”, tratando los últimos avances preventivos y terapéuticos junto con las posibles malformaciones que la provoquen. Y por último, un tema de rabiosa actualidad, como es “la vitamina D”, por toda su implicación en la patología endocrino-metabólica y en la modulación del sistema inmune.

Los seminarios los hemos confeccionado con la idea de abarcar tres frentes, en muchos casos poco explorados en atención primaria, como “la genética”, que para muchos de nosotros es una asignatura pendiente, pero que cada vez está más presente en nuestros diagnósticos y, sobre todo, en la relación con los padres de niños que presentan problemas genéticos de difícil solución. Otro tema es la “investigación en atención primaria”, que muchas veces por falta de tiempo, no podemos desarrollar al estar sometidos a una sobrecarga asistencial que nos impide ir más allá de la patología habitual. Su ponente, seguro que nos da las claves para poder investigar y publicar nuestros hallazgos. Finalmente, se abordará otro tema de máxima actualidad, como es el empleo de “internet y redes sociales”; ya que, no nos podemos quedar quietos ante las posibles y probables agresiones que sufren nuestros niños al utilizar estos medios de relación.

El tema de las “vacunas” no podía faltar en nuestro programa, sobre todo, por la falta de unificación del calendario vacunal en todo el territorio nacional, además de problemas puntuales muy graves e importantes, que nos distancian a los pediatras de la Agencia Española del Medicamento. El panel de expertos abordará de forma muy sistemática, participativa y sobre todo muy clara, muchos de los aspectos actuales de la vacunación.

Como plato final y también como novedad este año, la sesión de Mesa Redonda Profesional, no va a ser única. Serán dos simultáneas, en la que por un lado tocaremos los modelos actuales de gestión clínica con el día a día de nuestras consultas y, por otro lado, como novedad, que esperamos que se institucionalice, haremos o mejor dicho, harán nuestros residentes de pediatría una mesa redonda profesional para ellos, con los problemas laborales o profesionales que quieran abordar. Será realizada por ellos, con la ayuda si lo requieren, de profesionales de leyes o de otra índole que puedan disipar las dudas o inquietudes que puedan suscitar.

Queremos que los residentes se integren lo más rápidamente en la SEPEAP, ya que son el futuro de la Pediatría y de nuestra sociedad. Es por ello que hemos aumentado las becas para su asistencia al congreso, y puedo decir que, a la semana de haber salido la convocatoria de solicitud, ya se habían completado todas. Desde aquí, animo tanto a los residentes como a los pediatras para que vayan enviando sus comunicaciones y pósteres, debido a que el plazo de presentación termina el próximo 27 de junio.

Finalmente, en lo concerniente al programa, nuestra actividad estrella son los talleres, tan necesarios para nues-

tro quehacer diario. Este año serán doce y, en primer lugar, repetimos como todos los años, el taller de “simulación avanzada”, que siempre arrasa y genera lista de espera para realizarlo. Siguiendo con los talleres, hemos querido dar especial importancia a la enseñanza práctica de especialistas de diversa índole, para abordar patología *oftalmológica, otorrinolaringológica, ortopédica, respiratoria y dermatológica*. Así mismo, podremos aprender mucho de talleres como el enfocado a la “obesidad infantil” y a la “reanimación cardiopulmonar básica”, en la que deberíamos de reciclarlos continuamente. Por último, realizaremos dos talleres que nunca se habían tocado como las “claves para confeccionar comunicaciones y ponencias” y, finalmente otro sobre los “test de diagnóstico rápido”, taller que servirá además de presentación del nuevo grupo de trabajo de la SEPEAP sobre este tema. Las plazas para los talleres son reducidas, por lo que os animo a que os apuntéis ya, a los dos que más os interesen, ya que todos se repiten. La inscripción la tiene que realizar el congresista directamente en la página web del congreso.

Los niños siguen siendo nuestro especial objetivo siempre, por lo que queremos enseñarle a cómo actuar ante una situación crítica con un simulacro de reanimación cardiopulmonar básica, en la que con la ayuda de monitores de RCP, les enseñemos a actuar ante un adulto con problemas respiratorios hasta que llegue ayuda. Contaremos con cientos de niños para desarrollarlo y además de enseñar, sería para nosotros muy importante, sensibilizar a los responsables que realizan los programas escolares, para que incluyan estas prácticas en sus actividades escolares obligatorias. De ahí, el eslogan: “Salva una vida”.

La industria como siempre, nos ha ayudado mucho y este año, como años anteriores, patrocinará varios simposios industria con temas también de rabiosa actualidad para el pediatra.

Todos somos conscientes de la situación por la que están pasando muchos niños que, por azares de la vida, han nacido en países subdesarrollados o abocados a conflictos bélicos en los que ellos son los principales desfavorecidos. Es por eso que hemos querido destinar una parte de las inscripciones a intentar quitar un granito de arena al inmenso desierto de desgracias y enfermedades que les acontece, con lo que UNICEF podrá vacunar a más de 11.400 niños frente a la polio.

Ya queda poco y quiero agradecer a los más de noventa ponentes y moderadores su participación desinteresada, a la Junta Directiva de la SEPEAP por su gran apoyo, a los vocales regionales por sus ideas en la elaboración del programa, y a los miembros del comité organizador y científico de este congreso por su implicación y ayuda.

Os esperamos en Valencia, donde además de ciencia podréis encontrar una ciudad a orillas del Mediterráneo, con buen clima, buena gastronomía, interesante para recorrerla, y un calor de su gente que seguro que os animará a volver a visitarla.

# Mononucleosis infecciosa en la infancia



J. Martín Ruano\*, J. Lázaro Ramos\*\*

\*Médico Pediatra de Atención Primaria. Centro de Salud de Santa Marta de Tormes. Salamanca.

\*\*Médico Residente R-2 Pediatría. Hospital Clínico Universitario de Salamanca.

## Resumen

La mononucleosis infecciosa (MI) es una enfermedad sistémica producida en el 90% de ocasiones por el virus de Epstein-Barr (VEB) y que infecta al 95% de la población. Se caracteriza por: fiebre, adenomegalias, faringoamigdalitis y, ocasionalmente, esplenomegalia y exantema, especialmente tras la toma de ampicilina. Otros gérmes (citomegalovirus, toxoplasma, rubéola y VIH) también pueden ocasionar sintomatología similar, son los llamados "síndromes mononucleósicos".

En los niños pequeños, la primoinfección es más precoz y, a menudo, asintomática o presenta síntomas inespecíficos. En los países desarrollados, la infección es más tardía, y los adolescentes y adultos presentan MI.

El hombre es la única fuente de contagio y la transmisión principal la saliva. La complicación local más frecuente es la sobreinfección bacteriana faringoamigdalar. La rotura esplénica es grave pero rara.

El diagnóstico de MI se basa en: sintomatología clínica, hallazgos hematológicos [leucocitosis con linfomonocitosis (>50%), linfocitos atípicos (>10%) y aumento de enzimas hepáticas] y pruebas microbiológicas. La presencia de anticuerpos heterófilos (AH) es diagnóstica. En el caso de sospecha, pero negatividad de AH, se recurre a la serología específica. No existe un tratamiento específico para la MI.

Los corticoides podrían utilizarse en complicaciones graves. La MI es una enfermedad benigna y autorresolutiva en 3-4 semanas.

## Abstract

*Infectious mononucleosis (IM) is a widely spread systemic viral disease caused in 90% of cases by the Epstein-Barr virus (EBV) and approximately 95% of the adult population is EBV-seropositive. Characteristically it consists of fever, lymphadenopathy and acute pharyngitis and occasionally it will also present splenomegaly and rash, specially after taking ampicillin. Other viruses such as cytomegalovirus, toxoplasma, rubella (German measles) or HIV can cause a similar clinical picture (mononucleosis-like illness) and they should be included in the differential diagnosis.*

*In children, primary infection occurs at an earlier age and produces mild flu-like symptoms, if any at all. In economically more developed countries infection occurs later and adolescents and adults will present the typical symptoms of IM.*

*Humans are the only host to EBV and it is spread via salivary secretions. The most frequent local complication is bacterial pharyngotonsillar infection. Splenic rupture is rare but it may be a serious complication.*

*Diagnosis of IM is based on clinical manifestations, laboratory findings (leucocytosis with lymphomonocytosis (>50%), atypical lymphocytes (>10%), increased liver enzymes) and microbiological tests. Presence of heterophile antibodies (HA) confirms the diagnosis. If heterophile antibodies are negative but we highly suspect EBV, specific serology should be studied. There's no specific treatment for IM. Corticosteroids may be used in severe complications. It is a benign disease and it generally resolves spontaneously within 3-4 weeks.*

**Palabras clave:** Mononucleosis; Virus de Epstein-Barr; Linfocitos atípicos.

**Key words:** Mononucleosis; Epstein-Barr; Atypical lymphocytes.

## Síndrome mononucleósico (SM)

Se engloban bajo esta denominación a una serie de cuadros infecciosos caracterizados clínicamente por: fiebre, faringitis, aumento del tamaño de los ganglios y bazo, y cuya alteración hematológica más característica es la aparición de leucocitosis y linfocitosis con un porcentaje variable de linfocitos atípicos<sup>(1-4)</sup>.

El SMN, en un 90% de las ocasiones, tiene su causa en el virus de Epstein-Barr (VEB). El citomegalovirus (CMV) (7%) y más raramente el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y el *Toxoplasma gondii* (1%), pueden producir manifestaciones clínicas muchas veces indistinguibles de las producidas por el VEB<sup>(2,4)</sup>. El diagnóstico de “mononucleosis infecciosa” (MI) lo aplicaremos a la enfermedad causada por VEB.

### Historia

La MI es el síndrome clínico mejor conocido de los causados por el VEB. Las primeras reseñas de la MI son debidas a Filatov y a Pfeiffer<sup>(5)</sup>. El término de MI fue introducido en 1920 por Sprunts y Evans cuando se describió un síndrome caracterizado por: fiebre, linfadenomegalias, fatiga y linfocitosis. En 1932, Paul y Bunnell descubrieron que el suero de los pacientes con MI causaba la aglutinación de los eritrocitos de cordero, siendo su anticuerpo “heterófilo” (AH) la base del diagnóstico serológico. En 1968, Henle demostró que el VEB era el agente etiológico de los SMN con anticuerpos heterófilos positivos<sup>(5,6)</sup>. El VEB fue identificado en 1964 en el linfoma de Burkitt, en 1970 en el carcinoma nasofaríngeo y en 1980 se relacionó con el linfoma no Hodgkin y la leucoplasia oral del SIDA.

### Epidemiología

El VEB está ampliamente distribuido por todo el mundo. La prevalencia de la infección por VEB a escala mundial sobrepasa el 95%<sup>(3)</sup>.

### Edad

La MI puede afectar a cualquier individuo con independencia de su edad. Los niños pueden padecer la

enfermedad tan pronto como desaparecen los anticuerpos protectores maternos (6-8 meses); de aquí, la baja seroconversión en menores de un año<sup>(6)</sup>. En los países desarrollados, la infección se adquiere en la 2ª-3ª década de vida. Los niños con bajo nivel socioeconómico y de países en vías de desarrollo se infectarán en la lactancia y primera infancia<sup>(3)</sup>. La edad del paciente tiene una profunda influencia sobre la expresión clínica de la infección<sup>(4)</sup>. En los niños pequeños, la primoinfección por el VEB suele pasar inadvertida o con síntomas inespecíficos de infección del tracto respiratorio superior, siendo los anticuerpos heterófilos frecuentemente negativos<sup>(5)</sup>. Los adolescentes y adultos jóvenes presentan con mucha frecuencia la sintomatología clásica de MI y su serología suele ser positiva<sup>(2,3)</sup>.

### Reservorio y portadores

Los humanos son el único reservorio natural para el VEB (fundamentalmente en las glándulas salivares)<sup>(5)</sup>. El grado de contagiosidad es escaso. La eliminación del VEB en saliva permanece durante meses tras padecer la enfermedad aguda, va disminuyendo después gradualmente y reaparece de forma intermitente durante toda la vida<sup>(3)</sup>. La inmunosupresión puede facilitar la reactivación de un VEB latente<sup>(4)</sup>. No parece existir predominio anual ni estacional, como tampoco una predisposición diferente por el sexo<sup>(2)</sup>.

### Mecanismo de transmisión

El virus se transmite de forma directa por las secreciones orales mediante los besos de la persona infectada o mediante el intercambio de saliva de niño a niño como sucede en las guarderías<sup>(3)</sup>. Se ha encontrado el VEB en sangre, epitelio vaginal y semen, haciendo probable que se transmita por contacto sexual<sup>(3-5)</sup>. En raras ocasiones, puede transmitirse a receptores susceptibles por transfusiones sanguíneas o trasplantes de médula ósea<sup>(3,5)</sup>. Los contactos no íntimos y los fómites no contribuyen a su propagación. El virus no sobrevive mucho

tiempo fuera de las secreciones<sup>(3)</sup>. El periodo de transmisión es indeterminado. El riesgo de transmisión perinatal es muy bajo (no está indicado el cribado serológico prenatal), aunque se han descrito anomalías placentarias y miocarditis fetal en los productos de abortos de mujeres que cursaron una MI durante el embarazo<sup>(1,7)</sup>. El contagio intrafamiliar es del 10%.

### Periodo de incubación

El periodo de incubación en el caso de niños y jóvenes suele estar entre una y tres semanas (10 días por término medio), pero en jóvenes y adultos puede prolongarse hasta 30-50 días<sup>(5,7)</sup>. La reactivación de la enfermedad sólo ha sido comunicada en pacientes que han recibido trasplantes y no se ha detectado una reactivación sintomática de la enfermedad en personas sanas<sup>(5)</sup>.

### Etiopatogenia

**Estructura y genoma.** El virus de Epstein-Barr (Human herpes virus 4) pertenece a la familia *Herpesviridae*. Se compone de un núcleo DNA bicatenario lineal, rodeado de una cápside icosaédrica (162 capsómeros), un tegumento de proteínas y una envoltura viral con glicoproteínas<sup>(8)</sup>. Existen dos tipos: A (más frecuente en occidente) y B (en África central), que difieren en los genes *EBNA-3* (transformación y reactivación de células infectadas). Ambos tipos son indistinguibles por pruebas serológicas convencionales, siendo necesaria la electroforesis en gel de productos de digestión del genoma viral para diferenciarlos.

**Tropismo.** El VEB es un herpes virus con tropismo por linfocitos B (linfotrópico), células del epitelio oral, células del epitelio parotídeo y células del epitelio cervical uterino<sup>(9)</sup>. Para poder penetrar en estas células, el VEB requiere la actuación de las glicoproteínas de la envoltura viral, BMRF-2 y gH/gl en células epiteliales, y gp350 y gp42 en linfocitos B, con integrinas y receptores CD21, respectivamente, desencadenando la fusión de membranas y la entrada del virus en la célula. En el interior de la célula infectada, la cáp-

side viral se disuelve y el genoma viral es transportado al núcleo.

**Patogenia.** La principal vía de contagio es la saliva (enfermedad del beso). El virus infecta células epiteliales de la orofaringe y glándulas salivares donde tiene lugar el proceso de replicación, con producción de viriones. Posteriormente, penetra en el torrente circulatorio, donde ataca directamente a los linfocitos B. Los linfocitos B también pueden infectarse a través del contacto con células epiteliales infectadas o directamente, al pasar el virus por las criptas amigdalares con la consiguiente diseminación por el sistema linforreticular.

En la fase aguda de la enfermedad, la proliferación de las células B infectadas y las células T reactivas inducen la tumefacción del tejido linfático (ganglios, bazo). Las células B producen anticuerpos dirigidos a antígenos de otras especies (AH) y anticuerpos específicos frente al VEB (IgM e IgG VCA – *viral capsid antigen*–, anticuerpos anti EBNA –*Epstein Barr nuclear antigen*–, anticuerpos anti EA –*early antigen*)<sup>(10)</sup>. Contrariamente a la escasa proliferación de los linfocitos B, se observa un aumento intenso de la inmunidad celular (control de la infección más importante). En la fase inicial, el control corre a cargo de las células Natural Killer, células supresoras y algunos linfocitos T citotóxicos inespecíficos. En la fase posterior, las células T CD8+ citotóxicas específicas frente a proteínas de membrana del VEB destruyen las células infectadas y originan la mayoría de los síntomas de la MI; dando lugar a una relación de linfocitos T4/T8 baja o invertida<sup>(11)</sup>. Los linfocitos atípicos que se observan en los enfermos son en gran parte linfocitos T que responden a la infección de los linfocitos B<sup>(12)</sup>. La fase de latencia tiene lugar en las células B de memoria (episoma viral). Alrededor de 100 genes virales se expresan durante la replicación, pero sólo 11 lo hacen durante el periodo de latencia (seis antígenos EBNA, tres antígenos de membrana, y dos ARNs de pequeño tamaño EBER 1 y 2<sup>(3)</sup>). Dependiendo de la expresión de estos genes en la célula huésped se producen las diferen-

tes formas de latencia. Esta expresión génica limitada impide que las células sean reconocidas por las células T citotóxicas<sup>(13)</sup>, permaneciendo el virus en el huésped de por vida y reactivándose en determinadas situaciones de inmunodepresión.

### Manifestaciones clínicas

**La MI es una enfermedad aguda que se caracteriza por la presencia de fiebre faringoamigdalitis y adenopatías. En los niños, la infección primaria es a menudo asintomática. La fiebre suele ser la primera manifestación de enfermedad y la odinofagia el principal motivo de consulta.**

La primoinfección por VEB en niños pequeños suele ser asintomática o producir síntomas inespecíficos; sin embargo, en adolescentes y adultos se manifiesta como una MI. El periodo de incubación de la MI suele ser de duración variable. El periodo prodrómico suele durar de 1 a 2 semanas (malestar, mialgias, fatiga, cefalea, sudoración, sensación febril, dolor abdominal, etc.), seguida de una fase de estado que, en su forma más típica, se caracteriza por la tríada de: fiebre, faringitis/odinofagia y linfadenopatías; tríada a la que se añade con frecuencia hepatoesplenomegalia y edema palpebral, junto con otros<sup>(13)</sup> que nombramos a continuación:

- Fiebre (85-98%): suele ser la primera manifestación de la enfermedad. Generalmente elevada (en torno a 39°C), con una duración media de 10-14 días, presenta carácter remitente o intermitente, puede prolongarse hasta 3-4 semanas o tener un curso bifásico.
- Linfadenopatías (94-100%): casi siempre presente. Lo más habitual es la afectación de los ganglios linfáticos cervicales (tanto anteriores como posteriores, más frecuente occipitales), de forma simétrica, con una consistencia duro-elástica, móviles, moderadamente dolorosos a la palpación. Pueden afectar de forma difusa también a otras cadenas ganglionares.
- Faringitis/odinofagia (84%): desde amígdalas hiperémicas e hiper-

tróficas, hasta amígdalas cubiertas por exudados blanquecinos o grisáceo-necróticos (niños mayores). La odinofagia (motivo principal de consulta) aumenta paulatinamente junto a la fiebre.

- Hepatitis anictérica (80-90%): la hepatomegalia sólo se presenta en un tercio de los pacientes (20-30%). Sin embargo, la casi totalidad de los pacientes presentan elevación transitoria y moderada de las enzimas hepáticas. La ictericia y la hepatomegalia son signos más comunes en adultos que en edades jóvenes<sup>(14)</sup>.
- Esplenomegalia (50%): la mitad de los pacientes presentan un grado leve de esplenomegalia, cuya máxima intensidad se alcanza a la 2ª-3ª semana. A veces, se necesita estudio ecográfico.
- Exantema (5%): suele ser maculopapuloso, pero también puede presentarse como morbiliforme, petequial, escarlatiniforme o urticarial. Ocurre en el 90% de los casos con la toma de ampicilina.
- Astenia: síntoma observado frecuentemente por los padres, con disminución importante de la actividad física normal del niño que puede durar varios meses.
- Otras: enantema en paladar (30%-50%) en forma de petequias en la unión del paladar duro y blando. Edema palpebral bilateral (30%)<sup>(15)</sup> y conjuntivitis.

### Complicaciones

**La complicación local más frecuente es la sobreinfección bacteriana faringoamigdal. La rotura esplénica es una complicación grave pero rara<sup>(16)</sup>.**

La MI es una enfermedad benigna y autorresolutiva, con un pronóstico leve en el 95% de los casos. En un 20% de los enfermos, encontramos complicaciones, siendo graves sólo un 5%, que afectan a los sistemas respiratorio, neurológico y hematológico (Tabla I).

- Rotura esplénica (<0,5% en niños). Complicación grave. Ocurre entre la 2ª y 3ª semana y se manifiesta como un dolor intenso en hipocon-

**Tabla I.** Complicaciones de la mononucleosis infecciosa**Esplénica**

- Rotura traumática
- Rotura espontánea del bazo

**Neurológicas**

- Meningitis aséptica
- Meningoencefalitis
- Parálisis facial
- Síndrome de Guillain-Barré
- Mielitis transversa
- Neuritis periférica
- Neuritis óptica
- Convulsiones

**Respiratorias**

- Obstrucción de vías respiratorias
- Neumonía
- Pleuritis
- Adenopatías hiliares
- Neumonitis intersticial

**Hepáticas**

- Hepatitis
- Necrosis hepática

**Hematológicas**

- Anemia: hemolítica, aplásica
- Trombocitopenia
- Neutropenia

**Cardíacas**

- Miocarditis
- Pericarditis

**Dermatológicas**

- *Rash* inducido por ampicilina
- Vasculitis
- Acrocianosis
- Acrodermatitis papulosa infantil
- Urticaria *a frigore*

drio izquierdo, irritación peritoneal y shock hipovolémico. No relacionada con el tamaño. Puede ocurrir de forma espontánea o por leves traumatismos, como la simple palpación del bazo.

- Complicaciones neurológicas: la cefalea es un síntoma frecuente entre los pacientes con MI (50%). El resto de manifestaciones son raras (1-5%) y suelen ser de breve duración y curan sin secuelas.

**Tabla II.** Infección por VEB y neoplasias

- Linfoma Burkitt
- Carcinoma nasofaríngeo anaplásico
- Linfoma de Hodgkin
- Enfermedad linfoproliferativa (en pacientes con inmunodeficiencia congénita o adquirida)
- Linfoma no Hodgkin

- Complicaciones de la vía aérea superior (1%): la hipertrofia amigdalilar junto con el edema de la mucosa faríngea puede ocasionar una obstrucción de la vía aérea tributaria de tratamiento corticoideo e ingreso hospitalario. Ocurre en los niños más pequeños.
- Complicaciones hematológicas: generalmente autolimitadas y no suelen precisar tratamientos específicos. Trombocitopenia leve (50%). Neutropenia discreta y transitoria (50-80%). Anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos anti i (3%).
- Complicaciones psicológicas: en la fase aguda de la infección, con somatización, incapacidad funcional, síndrome depresivo y metamorfopsias (distorsiones de la percepción del espacio y el tamaño, “síndrome de Alicia en el país de las maravillas”).
- Complicaciones en pacientes inmunocomprometidos (síndrome de Duncan, déficit de inmunidad celular, VIH, trasplantados...): la infección por VEB en estos pacientes puede ser intensa, persistente y a veces mortal.
- Mononucleosis infecciosa crónica: es rara. Se considera la MI de más de 6 meses de duración, con evidencia histológica de enfermedad crónica, títulos elevados de anticuerpos anti VCA y anti EA y bajos o ausentes anti EBNA.

**Infección por VEB: neoplasias y enfermedades autoinmunitarias**

La presencia del VEB se asocia a un mayor riesgo de desarrollo de determinados tipos de cáncer (Tabla II). La presencia del VEB en linfocitos B

parece estimular la formación de autoanticuerpos, lo que mantendría un estado proinflamatorio en determinadas enfermedades autoinmunes (LES, colitis ulcerosa, artritis reumatoide, EM, etc.).

**Diagnóstico**

**El diagnóstico de MI se realiza basándose en: sintomatología clínica, hallazgos hematológicos y pruebas microbiológicas. Los criterios clásicos de laboratorio son: linfocitosis (>50%), linfocitos atípicos (>10%) y prueba serológica positiva para VEB.**

El diagnóstico de la MI es fundamentalmente clínico. La asociación de fiebre, adenopatías y amigdalitis exudativa con hepatoesplenomegalia suele ser muy sugerente, pero la confirmación se realizará a través de las pruebas de laboratorio.

**Hallazgos de laboratorio****Hemograma**

Es muy sugerente de MI la elevación de leucocitos 2-4 semanas tras la infección, con cifras de 10-20.000 células/ $\mu$ l acompañada de una linfocitosis mayor del 50% y con al menos 10% de linfocitos atípicos<sup>(1,3,5,6,13)</sup> (mayor tamaño, basofilia del citoplasma y núcleos grandes e irregulares)<sup>(4,17)</sup>. Es frecuente el hallazgo de trombopenia<sup>(4)</sup> y, a veces, neutropenia, sobre todo en el primer mes de enfermedad<sup>(1)</sup>.

**Bioquímica**

Las pruebas de función hepática están alteradas en el 90% de los niños, siendo típica la elevación de las transaminasas hepáticas, fosfatasa alcalina y LDH<sup>(13,18)</sup>. Es rara la ictericia y la hiperbilirrubinemia<sup>(2)</sup>.

**Estudio microbiológico y serológico****Cultivo del VEB**

Es posible el cultivo del VEB de las secreciones orofaríngeas o linfocitos circulantes en un 80-90% de pacientes con MI aguda, pero su positividad no asegura infección aguda, pues el virus puede también cultivarse de la orofaringe de personas sanas<sup>(3)</sup>. El procedimiento es largo y costoso.

Tabla III.

## A. Tipos de antígeno y anticuerpo del VEB

	<b>Antígenos</b>	<b>Anticuerpos</b>
EBNA	- Es el primero en aparecer - Localizado en el núcleo de la célula infectada - Presente en todas las células transformadas	- Aparecen tardíamente
EA antígeno temprano	- El EA-R aparece antes que el EA-D - Primer signo de entrada en fase de infección lítica	- El anti-EA-D aparece en MI y en reactivaciones y el anti-EA-R en linfoma de Burkitt
VCA	- Antígeno tardío - Localizado en el citoplasma celular - Se detecta en células productoras de virus	- El anticuerpo de clase IgM es transitorio y el de clase IgG persiste

## B. Características temporales de anticuerpos específicos frente a VEB

<b>Anticuerpo</b>	<b>Inicio</b>	<b>Duración</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Utilidad</b>
Anti-VCA IgM	Precozmente en fase aguda	6 meses	100%	Infección aguda por VEB
Anti-VCA IgG	Precozmente en fase aguda (1 a 2 semanas)	Toda la vida	100%	Diagnostica infección aguda o pasada
Anti-EA	3 a 4 semanas	2 a 6 meses	70%	Enfermedad prolongada o grave
Anti-EBNA	6 a 12 semanas	Toda la vida	100%	Tardíos

## Pruebas serológicas frente al VEB

Se dispone de un amplio espectro de pruebas de laboratorio para el diagnóstico de las infecciones causadas por el VEB<sup>(2)</sup>.

## I. Pruebas inespecíficas para la detección de anticuerpos heterófilos (AH):

- i. Prueba de Paul-Bunnell (PB): es el test serológico más específico ( $\approx 100\%$ ) y sensible (85%) para diagnosticar la infección por el VEB<sup>(3)</sup>. Esta prueba detecta inmunoglobulinas de la clase IgM producidas por la infección del VEB, que reaccionan de forma cruzada con antígenos presentes en la superficie de los eritrocitos de diferentes especies: caballo, oveja o bovinos y producen su aglutinación. El resultado es la máxima dilución que produce la aglutinación de los eritrocitos de carnero al ponerlos en contacto con el suero del niño enfermo<sup>(1,5,13)</sup>.

- ii. En la actualidad, existen numerosos inmunoanálisis enzimáticos y de aglutinación específicos baratos y rápidos, con una sensibilidad y especificidad del 85% y 97% en niños mayores, para la detección de anticuerpos heterófilos, como la aglutinación en porta que utiliza partículas de látex. (MONOTEST)<sup>(1,3,5,13,17)</sup>.

El porcentaje de positividad varía según la edad, es rara antes de los tres años, entre los 3 y 10 años son positivos en el 50%, y en los mayores, los anticuerpos son positivos en más del 90% de las infecciones por VEB. Los AH no aparecen en otros SMN<sup>(5)</sup>. Se positivarán ya en la primera semana de la enfermedad (en el 40%-60%) y alcanzan su máximo en el primer mes de la enfermedad (85%)<sup>(13)</sup>.

Aproximadamente, hay un 15-20% de enfermos con VEB asociado a MI que son falsos negativos para AH, este porcentaje aumenta en

niños menores de 5 años (casi el 50%) o si la extracción de la muestra ha sido precoz. Existen también falsos positivos (leucemia, linfoma, hepatitis viral, parotiditis, malaria, enfermedad del suero...), pero con concentraciones mucho menores.

- II. **Detección de anticuerpos específicos:** se deben realizar en enfermos con clínica sugerente de MI con AH negativos o para confirmar una infección previa<sup>(3)</sup>. La serología específica de anticuerpos virales IgG, IgM y, ocasionalmente, IgA, frente a los complejos antigénicos VCA, EA y EBNA del VEB, es la prueba de elección para determinar la infección aguda en un huésped inmunocompetente, y monitorizar la progresión de la enfermedad a través del tiempo<sup>(18)</sup>. Los antígenos del VEB son de tres tipos (Tabla III A y B).

Para la detección de antígenos específicos frente a VEB se utilizan,

**Tabla IV.** Diagnóstico de estado clínico según resultados serológicos

Estado clínico	VCA IgM	VCA-IgG	Anti-EBNA	Anti-EA
Susceptible	-	-	-	-
Infección primaria	+	+ o -	-	+ o -
Infección crónica	-	+	-	+
Infección pasada	-	+	+	-
Reactivaciones	+ o -	+	+	+

habitualmente, técnicas de inmunofluorescencia (IFI) y ELISA, que presentan una sensibilidad y especificidad elevada (80-100%). Según el momento de aparición, la elevación, la persistencia y su desaparición, estaremos ante un momento u otro de la enfermedad. Los anticuerpos que podemos observar son (Tablas III y IV) (Fig. 1):

- i. Anticuerpos frente al antígeno de la Cápside Viral (VCA)<sup>(1,4,13,17)</sup>, son de tipo IgG e IgM. Los anticuerpos IgM frente al VCA son la prueba más útil y específica de infección aguda por VEB. Los IgG-VCA alcanzan su pico máximo a los 2-3 meses, disminuyendo gradualmente, persistiendo durante toda la vida.
- ii. Anticuerpos contra el Antígeno Precoz (Anti-EA). Aparecen tempranamente en la infección, alcanzan su máximo hacia las 3-4 semanas del inicio de los síntomas, persisten durante

8-12 semanas y pueden reaparecer en cualquier momento, como respuesta espontánea, no específica, a diversos estímulos. Según la forma de tinción se diferencian en:

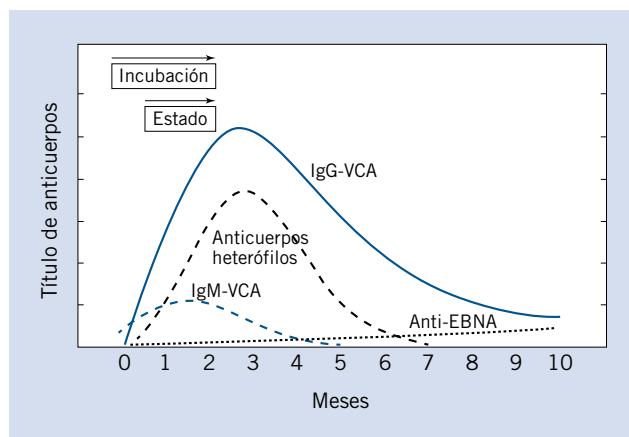
- Patrón Difuso (D): contra el citoplasma y membrana. Asociado a infecciones en adolescentes y adultos. Positivo en la enfermedad y en reactivaciones<sup>(2)</sup>.
  - Patrón restringido(R): tinción del citoplasma perinuclear asociado a infecciones en niños y en los enfermos con linfoma de Burkitt<sup>(2)</sup>.
- iii. Anticuerpos frente al EBNA: los anticuerpos contra el EBNA (anti-EBNA) usualmente no aparecen hasta 2-4 semanas después del inicio de los síntomas y persisten durante la vida<sup>(4)</sup>. Los anticuerpos IgG anti-EBNA-1 se detectan hacia los 2-4 meses del inicio de la

infección y suelen persistir toda la vida; en cambio, los anticuerpos anti-EBNA-2 pueden estar presentes en el suero durante la fase aguda de la enfermedad. La falta de desarrollo de anti-EBNA tras dos meses del inicio de los síntomas es un signo que advierte de una evolución severa y prolongada de la MI<sup>(5)</sup>.

**Diagnóstico diferencial**  
**Síndrome mononucleósico**

El diagnóstico diferencial del SMN incluye:

- **El virus de inmunodeficiencia humana (VIH)** puede ocasionar en la etapa de primoinfección una enfermedad similar a la MI con linfocitos atípicos. Entre los síntomas, hay que destacar: fiebre prolongada, odinofagia, cefalea, mialgias, exantema, adenomegalias cervicales, esplenomegalia, etc.<sup>(5)</sup>. El antecedente epidemiológico de prácticas de riesgo, la negatividad de la reacción de PB y de anticuerpos específicos contra el VEB, y la positividad serológica frente al VIH son rasgos diferenciales<sup>(2)</sup>.
- **El citomegalovirus (CMV)** es la causa más frecuente de SMN con anticuerpos heterófilos negativos. En el adulto inmunocompetente, en general, la infección es inaparente o leve. El síntoma más común es la fiebre, que puede ser prolongada. Las pruebas hepáticas están alteradas y la esplenomegalia es leve. Muchas veces no se encuentran adenomegalias ni faringitis. En sangre periférica, aparecen linfocitosis con linfocitos atípicos (más del 10%). Los anticuerpos heterófilos y los específicos del VEB son negativos. Sospecharlo ante un SMN con anticuerpos heterófilos negativos, enzimas hepáticas aumentadas y escasas adenomegalias<sup>(2,5,13)</sup>.
- **La infección por herpesvirus humano 6 (HHV-6)**. El 90% de los niños de 4 años presentan anticuerpos frente a este virus. Produce cuadros indistinguibles de la MI por VEB. Es el agente de la roséola o exantema súbito del niño, aunque



**Figura 1.** Serología infección VEB.



habitualmente la infección cursa en forma asintomática, en el adulto puede dar un SMN. El diagnóstico se realiza por el cuadro clínico y métodos serológicos<sup>(2,13)</sup>.

- **Toxoplasma gondii:** la infección adquirida del adulto inmunocompetente suele ser generalmente asintomática. Cuando da síntomas, puede causar: adenomegalias (sobre todo, cervicales), mialgias, erupción transitoria, frecuente hepatomegalia, astenia con o sin fiebre y linfomonocitosis con linfocitos atípicos (no suelen superar el 10%)<sup>(5)</sup>. No afecta a la faringe ni a las pruebas hepáticas. El diagnóstico requiere el hallazgo de trofozoítos y en la demostración indirecta de su presencia por métodos serológicos<sup>(2, 18)</sup>.
- **El virus de la rubéola** produce: fiebre, faringitis, exantema típico, adenomegalias, en las regiones retroauricular y cervical posterior, y linfocitosis<sup>(18)</sup>.
- **Las hepatitis virales:** la hepatitis A puede acompañarse de linfocitosis atípica (poco intensa) y elevación de transaminasas (mucho mayor que el VEB).
- **La linfomonocitosis infecciosa aguda** es una enfermedad benigna del niño, que transcurre con catarro de las vías respiratorias superiores con leucocitosis y aumento importante de linfocitos inmaduros, que puede persistir de uno a varios meses<sup>(2)</sup>.
- **Otros gérmenes:** *Brucella* spp, leptospirosis y sífilis.
- **Entre las causas no infecciosas,** se mencionan diversas reacciones toxoalérgicas medicamentosas, sobre todo las ocasionadas por difenil-hidantoína, que puede dar lugar a un aumento de células linfomonocitarias, adenomegalias y exantema. La penicilina, isoniazida y fenilbutazona pueden producir un cuadro similar.

#### Otras amigdalitis

El 50 al 80% de las faringoamigdalitis son de etiología viral, incluyendo: influenza, herpes virus y también EBV. Un porcentaje variable está pro-

ducido por el *Streptococcus pyogenes* (SBHGA)<sup>(2)</sup>.

- **Amigdalitis bacteriana:** la MI puede confundirse fácilmente con una amigdalitis estreptocócica, aunque las adenopatías en este caso son submandibulares y no existe esplenomegalia. En el hemograma, vemos una leucocitosis con neutrofilia. Hasta un 30% de las MI pueden tener cultivo positivo para el *Streptococcus pyogenes*<sup>(18)</sup>. Se recomienda reevaluar a los pacientes en tratamiento por amigdalitis SBHGA que no mejoran a las 72 horas para descartar complicaciones locales o valorar posible MI<sup>(4)</sup>.
- **Amigdalitis por adenovirus,** frecuente en niños pequeños, el exudado es puntiforme y no membranoso y no existe hepatoesplenomegalia.

#### Leucemias y procesos linfoproliferativos

Las *enfermedades malignas* siempre deben incluirse dentro del diagnóstico diferencial de linfadenopatía persistente que no responde al tratamiento antibiótico, con elevada leucocitosis y con síntomas de enfermedad sistémica<sup>(2,3)</sup>.

#### Tratamiento

**La MI se suele resolver de manera espontánea en un periodo de tiempo de 3-4 semanas. No se dispone de fármacos específicos para su tratamiento. El principal tratamiento es sintomático a través de medidas no farmacológicas. El empleo de fármacos puede aliviar las manifestaciones de la enfermedad<sup>(19)</sup>.**

#### Medidas no farmacológicas

Adecuada hidratación. Reposo relativo en cama en la fase aguda de la enfermedad. Evitar deportes de contacto y actividad física excesiva durante al menos 3 semanas por el riesgo de rotura traumática del bazo. Advertir a los pacientes y familiares que, ante la presencia de signos de alarma (dificultad respiratoria, dolor abdominal) deberán acudir a un centro sanitario.

#### Medidas farmacológicas

1. **Analgésicos y antiinflamatorios:** el paracetamol y AINES son los fárma-

cos de elección para el tratamiento sostén. Alivian la fiebre, la odinofagia y la fatiga, entre otros. No se debe emplear el ácido acetil salicílico por el riesgo de un síndrome de Reye.

2. **Fórmulas de uso tópico:** son fórmulas compuestas de antiséptico, antiinflamatorios y analgésicos para aliviar los síntomas orofaríngeos.
3. **Antibióticos:** se utilizarían únicamente en casos de sobreinfección bacteriana. En la faringoamigdalitis exudativa sobreinfectada, está implicado en un 30% de los casos el SBHGA, siendo preferible el tratamiento con penicilina V, penicilina benzatina o macrólido, por el riesgo de exantema si utilizamos amoxicilina o ampicilina<sup>(2)</sup>.
4. **Corticosteroides:** de uso controvertido. No se recomiendan en los casos de MI leve. Alivian la odinofagia y acortan la duración de la fiebre. Mayor riesgo de complicaciones (inmunosupresión y riesgo de infecciones). En los últimos estudios, durante el tratamiento con aciclovir y prednisona la tasa de transmisión orofaríngea del VEB se reduce, pero casi no tiene efectos en la duración de los síntomas<sup>(19)</sup>.

Se reserva su uso en ciclos cortos (2 semanas) en casos de complicaciones graves de MI, como son: afectación miocárdica o neurológica, obstrucción de vías aéreas, anemia hemolítica, neutropenia y trombocitopenia grave prolongada<sup>(20)</sup>.

5. **Aciclovir:** bloquea la fase lítica de replicación del virus en orofaringe, pero no la latente. Disminuye la excreción VEB en la orofaringe pero ésta se reanuda una vez finalizado el tratamiento. No se ha demostrado efecto sobre la latencia del virus en sangre periférica<sup>(20-22)</sup>. Aunque la evidencia clínica es pobre, podría utilizarse en combinación con corticoides para el tratamiento de algunas complicaciones graves. Podría estar indicado su empleo en pacientes con tratamiento inmunosupresor.

6. **Otros tratamientos:** inmunoglobulina intravenosa en la trombocitopenia aislada severa. Plasmaféresis e inmunoglobulina en el síndrome de Guillain-Barré. Anticuerpos monoclonales del tipo anti células B en asociación con leucocitos de donante irradiados, en los procesos linfoproliferativos graves inducidos por el VEB<sup>(23)</sup>. No existe un claro beneficio del uso de IL-2 e IFN alfa en la MI<sup>(24)</sup>.

### Pronóstico y prevención

**El pronóstico de la MI es favorable en la mayoría de los casos, cursando habitualmente sin síntomas o con síntomas muy moderados<sup>(1)</sup>.**

Los síntomas suelen tener una presentación monofásica<sup>(4)</sup>, no siendo rara la presentación bifásica (agravamiento de los síntomas después de una franca mejoría)<sup>(2)</sup>. La fiebre y la astenia son los síntomas que más puede alargarse en el tiempo. La esplenomegalia puede palparse durante varios meses<sup>(18)</sup>.

Como medidas preventivas: medidas de aislamiento normales de cualquier enfermedad infecciosa. Evitar el contacto con la saliva del enfermo. Evitar especialmente el contacto con pacientes con inmunodeficiencias, trasplantados, etc., al igual que con mujeres embarazadas. No deben donar sangre durante infección reciente<sup>(1)</sup>, ni acudir al colegio durante la fase aguda de la enfermedad (1-2 semanas)<sup>(2)</sup>.

A pesar de ensayos clínicos, todavía no se ha conseguido desarrollar una vacuna eficaz y segura frente al VEB<sup>(1)</sup>. No es aconsejable la utilización de virus vivos<sup>(3)</sup>. La proteína gp350 ayudada con aluminio parece tener buen poder inmunógeno y sería útil en la producción de una vacuna frente a la MI<sup>(3)</sup>. Esta vacuna debería ser eficaz, no sólo para prevenir la MI, sino también para disminuir la incidencia del linfoma de Burkitt y otras neoplasias<sup>(3,5)</sup>. El interferón alfa previene o disminuye el riesgo de infección por el VEB en el trasplante renal<sup>(3)</sup>.

### Bibliografía

Los asteriscos reflejan el interés del artículo a juicio del autor.

- 1.\*\*\* Medranda de Lázaro I, Benítez Rubio MR. Síndrome mononucleósico. En: Muñoz Calvo MT, Hidalgo Vicario MI, Clemente Pollán J, eds. *Pediatría Extrahospitalaria. Fundamentos Clínicos para Atención Primaria*. 4ª edición. Madrid: Ergon; 2008. p. 451-6.
- 2.\*\*\* Malmierca Sánchez F, Pellegrini Belinchón J. Mononucleosis infecciosa (síndrome mononucleósico). En: Del Pozo J, SEPEAP (Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria), eds. *Tratado de Pediatría Extrahospitalaria*. Madrid: Ergon; 2011. p. 1019-26.
3. Gallart-Catalá A. Infecciones por el virus de Epstein-Barr: mononucleosis infecciosa. En: Cruz M, ed. *Tratado de Pediatría*. 9ª edición. Madrid: Ergon; 2006. p. 449-55.
4. Jenson HB. Virus de Epstein-Barr. En: Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM, Nelson WE, eds. *Nelson. Tratado de Pediatría*. 15ª edición. Madrid: McGraw-Hill/Interamericana; 2004. p. 1129-34.
5. Vera-Izaguirre DS, Chávez-Tapia NC, Lizardi-Cervera J, Méndez-Sánchez N. Mononucleosis infecciosa. *Med Sur*. 2003; 10(2).
- 6.\*\*\* Virus de Epstein-Barr. Síntomas y signos. Cómo se produce. Diagnóstico. Tratamiento. Disponible en: [http://www.enfermedadadelbeso.com/virus\\_de\\_epstein-barr](http://www.enfermedadadelbeso.com/virus_de_epstein-barr). Acceso 30 noviembre de 2013.
7. Ciria Calavia L. Infección por virus Epstein-Barr. En: Moreno D, Mellado MJ, Ramos JT, eds. *Infectología pediátrica. Guía de actuación diagnóstico-terapéutica*. Madrid: EDIKAMED; 2007. p. 189-91.
8. Cohen J. Infecciones causadas por el virus de Epstein-Barr, incluida la mononucleosis. Harrison. Principios de medicina interna. 17ª ed. Vol 1. México: McGraw-Hill; 2008. p. 1112-5.
- 9.\*\*\* Gómez AE. Mononucleosis infecciosa. Revisión y actualización. *Farmacia Pediátrica* 2009; 23(1).
10. Fica A. Síndrome de mononucleosis infecciosa en pacientes adolescentes y adultos. *Rev Chil Infect*. 2003; 20(4): 235-42.
11. Lara VHP. Mononucleosis infecciosa. *Rev Med Cos Cen*. 2009; 66(587): 73-7.
- 12.\*\*\* Mendoza J, Rojas A. Diagnóstico serológico de la infección por el virus de Epstein-Barr. Departamento de Investigación y Desarrollo. Vircell S.L. Control de Calidad SEIMC. Granada. 2009. Disponible en: <http://postpoliomex.blogspot.com.es/2010/03/diagnostico-serologico-de-la-infeccion.html>. Último acceso: 30 de noviembre de 2013.
- 13.\*\*\* Socorro A, Díaz H, Vázquez JG. Diagnóstico y tratamiento de la mononucleosis. México: Instituto Mexicano del Seguro Social. CENETEC. 2010. Disponible en: [www.Cenetec.salud.gob.mx/interior/gpc.html](http://www.Cenetec.salud.gob.mx/interior/gpc.html)
14. Cohen JI. Infección por el virus de Epstein-Barr (VEB). *N Engl J Med*. 2000; 343: 481-92.
15. Remón C, Palacios MA, Praena M. Edema palpebral como expresión oligosintomática de mononucleosis infecciosa. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2012; 14: 139-43.
16. Hurt C, Tammaro, D. Diagnostic evaluation of mononucleosis-like illnesses. *Am J Med*. 2007; 120(10): 911.e1-8.
17. Pérez Quintero JA, Encinas SM, González Hachero J. Mononucleosis Infecciosa. En: *Infectología Pediátrica*. Barcelona: ESPAX; 2006. p. 215-8.
18. Ruiz Contreras J, Ramos JT. Síndrome mononucleósico. En: *Protocolos diagnósticos y terapéuticos*. Infectología. Madrid: AEP; 2001. p. 233-8.
- 19.\*\*\* Sullivan JL. Clinical manifestations and treatment of Epstein-Barr virus infection. UpToDate 2013.
20. Delgado A, Madariaga L. Infección por virus de Epstein-Barr. Mononucleosis infecciosa. En: *Enfermedades infecciosas en Pediatría*. Madrid: McGraw-Hill/Interamericana de España. SAU; 2009. p. 397-406.
21. Tynell E, Aurelius E, Brandell A, et al. Acyclovir and prednisolone treatment of acute infectious mononucleosis: a multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *J Infect Dis*. 1996; 174: 324.
22. Van der Horst C, Joncas J, Ahronheim G, et al. Lack of effect of peroral acyclovir for the treatment of acute infectious mononucleosis. *J Infect Dis*. 1991; 164: 788.
23. Noguera-Julián A. Infecciones por virus Epstein-Barr. Mononucleosis infecciosa. En: Cruz M, ed. *Manual de Pediatría*. 3ª edición; 2013. p. 247-51.
24. Torre D, Tambini R. Acyclovir for treatment of infectious mononucleosis: a meta-analysis. *Scand J Infect Dis*. 1999; 31: 543.

### Bibliografía recomendada

- Medranda de Lázaro I, Benítez Rubio MR. Síndrome mononucleósico. En: Muñoz Calvo MT, Hidalgo Vicario MI, Clemente Pollán J, eds. *Pediatría Extrahospitalaria. Fundamentos Clínicos para Atención Primaria*. 4ª edición. Madrid: Ergon; 2008. p. 451-6.

Este capítulo estudia de forma detallada tanto la clínica como el diagnóstico serológico y las posibles complicaciones del VEB.

- Malmierca Sánchez F, Pellegrini Belinchón J. Mononucleosis infecciosa (síndrome mononucleósico). En: Del Pozo J, SEPEAP (Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria), eds. *Tratado de Pediatría Extrahospitalaria*. Madrid: Ergon; 2011. p. 1019-26.

Excelente revisión sobre la mononucleosis infecciosa y los síndromes mononucleósicos. Didáctica, coloquial y actualizada.

- Virus de Epstein-Barr. Síntomas y signos. Cómo se produce. Diagnóstico. Trata-

miento. Disponible en: [http://www.enfermedadadelbeso.com/virus\\_de\\_epstein-barr](http://www.enfermedadadelbeso.com/virus_de_epstein-barr). Acceso 30 noviembre de 2013.

Excelente página web en la que se revisan los aspectos etiológicos, patogénicos, clínicos y epidemiológicos, así como el diagnóstico y tratamiento de la mononucleosis infecciosa, de forma amplia, clara, actualizada y accesible de forma fácil.

- Gómez AE. Mononucleosis infecciosa. Revisión y actualización. *Farmacia Pediátrica* 2009; 23(1).

El artículo actualiza los conocimientos sobre la mononucleosis infecciosa, haciendo una descripción detallada de los aspectos clínicos y diagnósticos, así como de los últimos tratamientos utilizados. Podemos encontrar también un algoritmo para el manejo de la sospecha de mononucleosis infecciosa.

- Mendoza J, Rojas A. Diagnóstico serológico de la infección por el virus de Epstein-Barr. Departamento de Inves-

tigación y Desarrollo. Vircell S.L. Control de Calidad SEIMC. Granada. 2009. Disponible en: <http://postpoliosinmex.blogspot.com.es/2010/03/diagnostico-serologico-de-la-infeccion.html>. Último acceso: 30 de noviembre de 2013.

En este trabajo, se realiza una revisión de los últimos conocimientos sobre la etiología del VEB, su relación con procesos tumorales y, sobre todo, el diagnóstico serológico.

- Socorro A, Díaz H, Vázquez JG. Diagnóstico y tratamiento de la mononucleosis. México: Instituto Mexicano del Seguro Social, CENETEC. 2010. Disponible en: [www.Cenetec.salud.gob.mx/interior/gpc.html](http://www.Cenetec.salud.gob.mx/interior/gpc.html)

Guía de práctica clínica donde los autores se han esforzado en aportar una información completa y actualizada, así como dan una serie de recomendaciones que tienen como objetivo la orientación de decisiones basadas en la mejor evidencia disponible en relación a las manifestaciones clínicas, diagnóstico, signos de alarma y toma de decisiones ante la sospecha de complicaciones.

## Caso clínico

Preescolar de 4 años de edad sin antecedentes de interés, que acude a la consulta de su pediatra del Centro de Salud por presentar fiebre de 38-39°C, acompañado de odinofagia, adenopatías laterocervicales y occipitales; dolor abdominal difuso e inespecífico. No presenta tos ni moco ni otros síntomas catarrales.

### Examen físico

Niño con aspecto febril (39°C rectal). Discreta afectación general, faringe enrojecida con amígdalas aumentadas de tamaño y con abundante exudado blanquecino. Adenopatías laterocervicales de 1,5-2 cm de diámetro, blandas, moderadamente dolorosas. Abdomen sin visceromegalias. Resto de la exploración: normal.

Con el diagnóstico de amigdalitis pultácea de origen bacteriano, se inicia tratamiento con amoxicilina a 50 mg/kg/día durante 10 días.

### Evolución

A las 72 horas acude de nuevo a su pediatra por persistencia de fiebre de 38-39°C y afectación del estado general. En la exploración, destaca faringe muy enrojecida con exudado membranoso y petequias en paladar, linfadenopatía cervical y abdomen con dolor a la palpación en hipocondrio izquierdo, palpándose polo de bazo.

Ante la sospecha de posible MI, se solicita cultivo de exudado faríngeo y analítica sanguínea general: hemograma, frotis en sangre periférica, VSG, PCR, procalcitonina, prueba de anticuerpos heterófilos y serología para el virus de Epstein-Barr y citomegalovirus.

### Exámenes complementarios

- Hematología: leucocitos:  $12,4 \times 10^3/\mu\text{l}$ . Fórmula: 35% de polimorfonucleares, 48% de linfocitos, 15% de monocitos y 2% basófilos, plaquetas:  $135.000/\text{mm}^3$ . PCR: 12 mg/L, velocidad de sedimentación globular 25 mm/h, pruebas hepáticas, coagulación, procalcitonina e ionograma normales. Exudado faríngeo: flora habitual.
- Serología VEB: Monotest: negativo. Serología específica frente a VEB: IgM anti VCA positivo, IgG anti VCA positivo. IgM Anti-EBNA negativo.
- Serología CMV: IgM CMV negativa.

Al acudir a recoger los resultados, se observa la aparición de un exantema maculopapular eritematoso generalizado y pruriginoso. Se diagnostica de mononucleosis infecciosa y se le aconsejan: líquidos, reposo, analgésicos, gárgaras, higiene escrupulosa de manos y evitar contacto con secreciones de otros niños.

### Comentario

La mononucleosis infecciosa puede presentarse con amigdalitis con exudado y linfadenopatía cervical. La diferenciación con la amigdalitis bacteriana, en ocasiones es difícil. Si sospechamos esta entidad, evitaremos el uso de amoxicilina y derivados como primera opción de tratamiento, por el riesgo de erupción exantemática. El exantema se produce en un 90% de los casos cuando los pacientes son tratados con estos antibióticos; suele ser maculopapuloso, pero también puede ser morbiliforme, petequial, urticarial o escarlatiniforme. Un problema añadido es la frecuente sobreinfección faringoamigdalárica (30%) por *Streptococcus pyogenes*, que podemos encontrar en cultivo faríngeo.

La esplenomegalia se observa en 50% de los casos de MI; sin embargo, la rotura espontánea del bazo en el curso de la enfermedad aguda sólo representa el 0,1-0,5%.

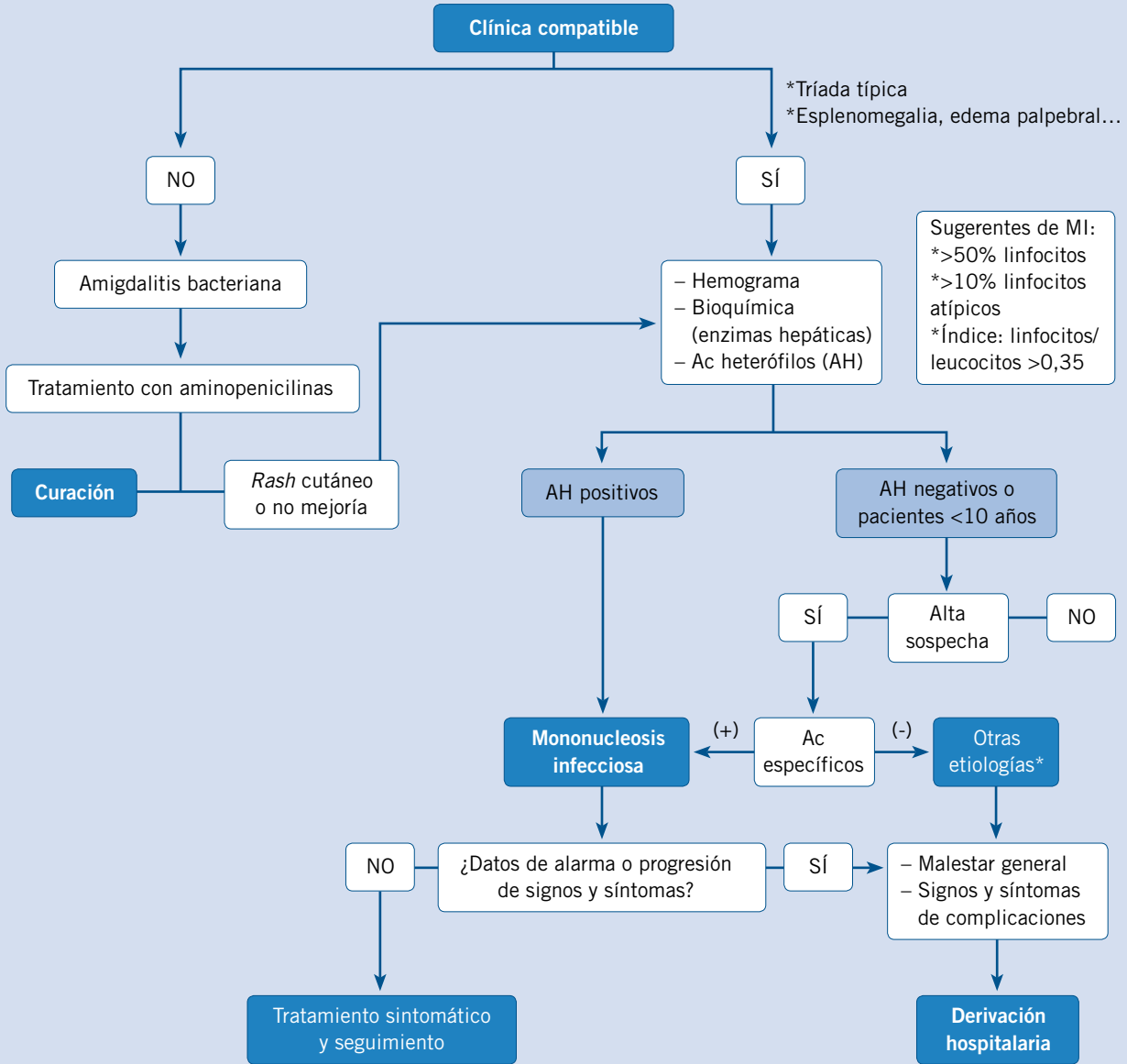
Es típica la presencia en sangre de leucocitosis con linfomonocitosis y linfocitos atípicos en frotis. Igualmente, es muy frecuente la alteración de las pruebas de función hepática. Entre un 25 a 50% de los pacientes con MI, tienen trombocitopenia, de entre  $100.000$  a  $150.000/\text{mm}^3$ .

Dos test son útiles para detectar la existencia de anticuerpos heterófilos: la reacción de Paul-Bunnell-Davidsohn y el test de MI (es una reacción cualitativa de aglutinación en lámina). Ambas revelan la presencia de IgM que aglutinan ciertos hematíes de animales. La respuesta de AH alcanza su valor máximo generalmente en la segunda o tercera semana del inicio de la enfermedad. Si el test de AH es positivo no es necesario investigar la presencia de anticuerpos específicos. Estos deben buscarse cuando esa prueba resulta negativa. Aunque el test de MI es una reacción simple, rápida y económica, deja sin diagnosticar más del 10% de las MI. En estos casos, realizaremos estudio serológico específico de VEB.

El anticuerpo IgM frente a VCA es útil para establecer el diagnóstico de la MI aguda. El anticuerpo IgG frente a VCA se utiliza para el diagnóstico de MI y para valorar la enfermedad en el pasado, ya que persiste toda la vida. Los anticuerpos contra EBNA son detectados en un período tardío (tres a seis semanas). La MI cura espontáneamente en 3 a 4 semanas, dejando inmunidad permanente.

La mononucleosis infecciosa no tiene tratamiento específico; el tratamiento es sintomático: reposo en cama durante el período febril, analgésicos, antitérmicos y gargarismos. Si existe sobreinfección bacteriana demostrada, se utilizarán antibióticos, preferiblemente, macrólidos.

**Algoritmo de diagnóstico-terapéutico**





# Cuestionario de Acreditación

A continuación, se expone el cuestionario de acreditación con las preguntas de este tema de *Pediatría Integral*, que deberá contestar "on line" a través de la web: [www.sepeap.org](http://www.sepeap.org).

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

## Mononucleosis infecciosa en la infancia

1. Adolescente de 13 años que acude a la consulta del Centro de Salud con fiebre elevada e intenso dolor de garganta. En la exploración física, se observa: adenopatías laterocervicales y submandibulares, amigdalitis exudativa y esplenomegalia. El hemograma presenta leucocitosis (16.000) con linfomonocitosis del 61%. Ante la sospecha de mononucleosis infecciosa por el virus Epstein-Barr, ¿cuál sería el siguiente estudio a realizar para hacer diagnóstico de mononucleosis aguda?
  - a. Anticuerpos heterófilos (reacción de Paul-Bunnell y Davidshon).
  - b. Anticuerpos IgM contra antígenos de la cápside viral (anti-VCA).
  - c. Anticuerpos IgG contra antígenos tempranos (anti-EA).
  - d. Anticuerpos IgM contra antígenos nucleares (anti-EBNA).
  - e. Cualquiera de las pruebas anteriores son diagnósticas de enfermedad aguda.
2. El tratamiento que recomendaría a un niño diagnosticado de mononucleosis infecciosa sería:
  - a. Corticoides.
  - b. Inmunosupresores.
  - c. Antivirales (aciclovir o ganciclovir) + medidas sintomáticas.
  - d. Interferón.
  - e. Medidas sintomáticas y epidemiológicas.
3. ¿Cuál es la causa más frecuente de síndrome mononucleósico con anticuerpos heterófilos (-)?
  - a. El virus de Epstein-Barr (VEB).
  - b. El citomegalovirus (CMV).
  - c. La rubéola.

- d. El VIH.
  - e. La difenilhidantoína.
4. Respecto al síndrome mononucleósico, señale la respuesta falsa:
    - a. El agente etiológico más frecuente es el virus de Epstein-Barr (VEB).
    - b. La edad influye sobre la expresión clínica de la infección. En niños pequeños, la primoinfección por VEB cursa con la tríada clásica de mononucleosis infecciosa.
    - c. La odinofagia que aumenta progresivamente junto a la fiebre, es el motivo principal de consulta.
    - d. La proliferación de los linfocitos B y células T reactivas inducen la tumefacción del tejido linfático.
    - e. El tratamiento con corticosteroides se reserva para complicaciones graves (afectación miocárdica, neurológica, anemia hemolítica, neutropenia y trombopenia grave prolongada).
  5. En lo referente al diagnóstico de la mononucleosis infecciosa:
    - a. Los tres criterios clásicos de laboratorio son: neutrofilia, linfocitos atípicos y pruebas serológicas positivas para el virus de Epstein-Barr (VEB).
    - b. Las alteraciones más frecuentes en las pruebas hepáticas son: ictericia e hiperbilirrubinemia.
    - c. La prueba de Paul-Bunnell es el test serológico más específico y sensible para diagnosticar la infección por VEB.
    - d. La presencia de IgM VCA, IgG VCA, anti-EBNA positivo y anti-EA negativos es indicativa de infección pasada.
    - e. La rotura esplénica es una complicación grave y frecuente.

## Caso clínico

6. La mononucleosis infecciosa se manifiesta clínicamente con la tríada:
  - a. Leucocitosis, linfomonocitosis (>50%) y linfocitos atípicos (>10%).
  - b. Fiebre, faringoamigdalitis y adenopatías.
  - c. Fiebre, esplenomegalia y odinofagia.
  - d. Faringoamigdalitis exudativa membranosa, fiebre y exantema.
  - e. Fiebre, amigdalitis y esplenomegalia.
7. ¿Cuál de estos hallazgos no es frecuente encontrar en los estudios de laboratorio de la mononucleosis infecciosa?
  - a. Leucocitosis.
  - b. Trombocitosis.
  - c. Linfocitosis.
  - d. Elevación de transaminasas.
  - e. Anemia hemolítica.
8. Respecto al diagnóstico diferencial entre el síndrome mononucleósico producido por el VEB y citomegalovirus es cierto que:
  - a. En el síndrome mononucleósico producido por el CMV, la faringitis exudativa y las adenopatías cervicales son raras.
  - b. La prueba de aglutinación de anticuerpos heterófilos, prueba de Paul-Bunnell, es positiva en las dos enfermedades.
  - c. La hepatoesplenomegalia y el exantema sólo se producen en el SMN por el VEB.
  - d. La fiebre prolongada no es un síntoma relevante.
  - e. Ninguna de las anteriores son correctas.

# Parotiditis y otras afecciones de las glándulas salivales

F. Álvarez García\*, V. Rodríguez de la Rúa Fernández\*\*

Pediatra de Atención Primaria en el Centro de Salud de Llanera, Asturias. Miembro de los Comités Asesores de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría y del Principado de Asturias.

\*\*Pediatra de Atención Primaria en el Centro de Salud de El Cristo. Oviedo, Asturias



## Resumen

Se hace un repaso a la patología no tumoral de las glándulas salivales para facilitar la revisión del pediatra de atención primaria con especial mención al mucocele y a la parotiditis recurrente juvenil.

Asimismo, se revisa de un modo más amplio todo lo relacionado con la parotiditis epidémica en cuanto a etiología, epidemiología, clínica, diagnóstico, tratamiento y prevención, con atención preferente a las recomendaciones ante un brote epidémico de la misma.

## Abstract

*A look about non-neoplastic salivary gland diseases is made to facilitate a pediatric review, with special mention to mucocele and juvenile recurrent parotitis. Moreover, a more extensive review about mumps is done, regarding etiology, epidemiology, clinical features, diagnosis, treatment and prevention, with preferential attention to the recommendations over an epidemic outbreak.*

**Palabras clave:** Mucocele; Parotiditis recurrente juvenil; Parotiditis epidémica; Brotes epidémicos.

**Key words:** Mucocele; Juvenile recurrent parotitis; Mumps; Outbreaks.

*Pediatr Integral 2014; XVIII(3): 153-160*

## Introducción<sup>(1)</sup>

**La función que desempeña la saliva en el mantenimiento de la salud bucodental es fundamental.**

La función que desempeña la saliva en el mantenimiento de la salud bucodental es fundamental. En la cavidad oral drenan 3 glándulas salivales mayores (parótida, submaxilar y sublingual) y numerosas glándulas salivales menores o accesorias distribuidas por prácticamente toda la boca.

La parótida produce secreción serosa y drena al conducto de Stenon. La glándula submaxilar drena la secreción seromucosa en el suelo de la boca por

el conducto de Wharton, y la sublingual drena al conducto de Wharton a través del conducto de Bartholin, siendo su secreción también seromucosa.

Los trastornos que pueden afectar a estas glándulas son: infecciones, lesiones obstructivas o reactivas, así como alteraciones inmunológicas o neoplasias.

Respecto a la clínica que aparece, hay un signo importante y, además, común a todos ellos, que es la tumefacción de la glándula afectada. Muchas entidades son más características de la edad adulta, así que, aquí iremos repasando algunas de las afecciones que se ven con mayor frecuencia en la edad pediátrica.

## Lesiones obstructivas

### Mucocele<sup>(1-4)</sup>

**Lesión elevada indolora producida por acúmulo de moco que afecta sobre todo al labio inferior.**

Es una tumefacción que suele aparecer en niños y adultos jóvenes (casi la mitad de los casos comunicados se presentan antes de los 21 años de edad), formada por moco acumulado que se origina por la obstrucción o rotura del conducto excretor de una glándula salival por procesos infecciosos, traumáticos o bien por hábitos (mordisqueo labial) o por tratamientos ortodónticos.

Los mucocelos afectan muy rara vez a las glándulas salivales mayores, siendo el labio inferior la localización más frecuente, aunque pueden aparecer en otros lugares de la cavidad bucal. Así, la **ránula** es un término genérico que se utiliza para designar los mucocelos que se producen en el suelo de la boca.

Suelen presentarse como una lesión elevada de inicio repentino, de color azulado, que se nota a la palpación y que es fluctuante e indolora.

En cuanto a su tamaño, varía desde unos milímetros hasta algunos centímetros de diámetro, siendo su duración también variable, desde unos pocos días hasta incluso algunos años.

Se debe derivar a odontólogo/estomatólogo para su posible tratamiento quirúrgico, aunque algunos desaparecen solos.

#### Sialolitiasis<sup>(1-4)</sup>

**Patología poco frecuente en la infancia que afecta preferentemente a la glándula submaxilar, producida por un cálculo en su sistema ductal.**

Es la obstrucción del drenaje de una glándula salival por la formación de cálculos en los conductos de ésta, siendo menos frecuente que afecte a la parótida que al resto (90% glándula submaxilar).

No es una patología muy prevalente en la infancia y es de causa desconocida.

El cálculo no dará síntomas importantes hasta que no cause una obstrucción suficiente. En ocasiones, la obstrucción parcial puede dar un aumento de la glándula afectada al comer junto con dolor que dura, en general, menos de 1 hora.

La obstrucción total produce inflamación del conducto donde se asienta el cálculo (sialodoquitis) con infecciones retrógradas, que se manifiestan por: fiebre, dolor intenso, marcados signos inflamatorios y secreción purulenta a través del conducto (sialoadenitis).

El diagnóstico se puede confirmar con estudios radiológicos con o sin contraste en el conducto afectado.

El tratamiento es la extracción del cálculo mediante manipulación manual o con sialoendoscopia e incluso, en ocasiones, que no permiten este abordaje, con litotricia.

### Lesiones inflamatorias<sup>(1-4)</sup>

#### Sialoadenitis crónica

**La sialoadenitis es la inflamación de las glándulas salivales. Puede ocurrir de una forma aguda o bien crónica.**

Puede ser producida por múltiples entidades y, en general, suele aparecer en la edad adulta, por lo que sólo mencionaremos una enfermedad típica de la infancia: la parotiditis recurrente juvenil.

#### Parotiditis recurrente<sup>(1-4)</sup>

**La más frecuente es la juvenil, que aparece entre los 3 y los 13 años de edad, de causa multifactorial y que suele desaparecer en la adolescencia.**

No es demasiado común en los niños y se caracteriza por episodios de duración variable de tumefacción parotídea uni o bilateral con intervalos de remisión.

Entre las causas, están las infecciones por virus (Epstein-Barr, citomegalovirus), las enfermedades autoinmunes (fundamentalmente, el síndrome de Sjögren) y también algunas inmunodeficiencias como el VIH, pero, una vez descartadas estas causas, el diagnóstico más probable es el de **parotiditis recurrente juvenil**<sup>(1,4-7)</sup>.

Esta entidad ocurre entre los 3 y los 13 años de edad, predominando en el sexo masculino (4:1). La etiología es desconocida, aunque se han postulado varios factores predisponentes: infecciosos, inmunológicos, genéticos, alérgicos, una posible disminución del flujo salival o bien la presencia de anomalías congénitas en el sistema ductal; pero, actualmente, se cree que realmente es de causa multifactorial.

Se presenta como un cuadro de aparición brusca de 2 a 10 días de duración, consistente en induración, generalmente unilateral, de la parótida acompañada de sintomatología general leve. Se repite 3 o 4 veces al año.

El diagnóstico de esta entidad es clínico. Tradicionalmente, se consideraba la sialografía como la principal herramienta diagnóstica, pero actualmente la ecografía es la prueba de elección para el diagnóstico y seguimiento. Si la ecografía detecta lesiones sólidas, debe ser realizada una RMN o una TC.

Es importante hacer el diagnóstico diferencial con las paperas y para ello

nos orientará su carácter recurrente y que esta entidad suele tener más afectación parotídea que general.

El tratamiento consiste en antiinflamatorios en los cuadros agudos, calor y masaje local. El uso de antibióticos de amplio espectro para evitar sobreinfecciones, está hoy en día discutido. La parotidectomía se reserva para los casos graves y extremos. Se estudian nuevos métodos de tratamiento como el riego y dilatación bajo visión directa por endoscopia<sup>(6,7)</sup>.

No existe tratamiento preventivo.

La evolución es hacia la remisión espontánea con los años, en general durante la adolescencia.

#### Sialoadenitis aguda

**La causa más frecuente de sialoadenitis aguda es el virus de las paperas aunque otros virus e incluso bacterias pueden producirla.**

Puede ser producida por bacterias (estafilococo, estreptococo, bacilos Gram negativos y anaerobios) o por virus (paramixovirus, influenza, parainfluenza, coxsackie o citomegalovirus).

La causa más frecuente es el virus de las paperas (paramixovirus).

Existen algunos datos que nos pueden ayudar a diferenciar la etiología: la bacteriana es con mayor frecuencia unilateral y afecta sobre todo a ancianos, posoperados e inmunodeprimidos y, a veces, a prematuros y lactantes; la vírica es más frecuente bilateral y en niños más mayores.

La bacteriana cursa con mayor afectación general, fiebre elevada, dolor intenso, incluso con trismus y, en ocasiones, con salida de material purulento por el conducto excretor; la vírica produce unos síntomas más leves.

El tratamiento se realiza en ambas con analgésicos/antiinflamatorios y, en el caso de las bacterianas, añadiendo antibióticos de amplio espectro.

### Parotiditis epidémica o paperas<sup>(8-19)</sup>

**Es la inflamación de la parótida más frecuente en los niños y, a pesar de la vacunación, aún siguen apareciendo brotes epidémicos en nuestra comunidad que afectan, sobre todo, a adolescentes y adultos jóvenes.**



A pesar de las altas tasas de vacunación con la vacuna triple vírica, la parotiditis epidémica (paperas) continúa siendo una enfermedad endémica en todo el mundo y se sigue observando actualmente en nuestro país, con picos de incidencia cada 2-5 años.

La parotiditis epidémica es una infección viral aguda que produce la inflamación de una o más glándulas salivales, fundamentalmente, la parótida.

Esta enfermedad es de distribución mundial endemo-epidémica. En las zonas templadas, el invierno y la primavera son las estaciones de mayor incidencia. En las zonas donde no hay vacunación sistemática, la enfermedad es endémica y ocurren picos epidémicos cada 2 a 5 años. Las tasas de ataque en las epidemias varían considerablemente, pero en una población virgen puede llegar hasta el 88%.

#### Etiología<sup>(8-14)</sup>

**Es un paramixovirus con reservorio exclusivo en el hombre.**

El virus de la parotiditis es un virus RNA de una única cadena perteneciente a la familia *Paramyxoviridae*, género *Rubulavirus*, cuyo único reservorio es el hombre. El genotipo predominante en las actuales epidemias es el G, siendo los más frecuentes los subgenotipos G1 y G5. Ninguno de los otros posibles agentes que causan inflamación de las parótidas (virus *coxsackie*, *parainfluenzae*, Epstein-Barr) tiene capacidad epidémica.

El virus se inactiva con agentes químicos como formol y éter, así como con los rayos ultravioleta o el calor.

#### Epidemiología<sup>(8-13)</sup>

**La acumulación de susceptibles es la causante de los brotes que ocurren cada 2-5 años, asociada a la disminución de la efectividad de la vacuna, sobre todo en los que fueron vacunados con la cepa Rubini.**

El reservorio es exclusivamente humano y, por tanto, en teoría es una enfermedad erradicable.

Se transmite por vía aérea por microgotitas de saliva y también por contacto directo con la saliva de una persona infectada, siendo el periodo de incubación de alrededor de 16 a 18 días, pero puede llegar a ser de hasta 25 días.

El periodo de contagiosidad abarca desde 7 días antes de la inflamación de la parótida hasta 9 días después (con un pico máximo entre 2 días antes y 4 después del comienzo de la enfermedad, que es cuando al paciente se le considera potencialmente contagioso). Las infecciones asintomáticas también pueden ser transmisibles. La infección en lactantes es poco frecuente, dada la protección adquirida por los anticuerpos maternos.

En nuestro país, durante los últimos años, ha ido aumentando la cifra de casos y, durante los años 2006 y 2007, se notificaron más de 6.000 y 10.000 casos, respectivamente. En el año 2010, se declararon aún 2.705 casos, pero los casos volvieron a subir hasta los 4.615 en 2011 y los 9.538 en 2012. Las comunidades más afectadas en 2012 fueron: Navarra, Asturias, País Vasco, Castilla-León, Cantabria y Galicia, por este orden.

Con datos aún provisionales, a 11 de agosto de 2013 (semana 32), se habían declarado 11.628 casos, con una tasa de 24,6 casos por 100.000; las comunidades más afectadas hasta ese momento eran: Asturias (134 casos por 100.000), Castilla-León (91), Galicia (87), País Vasco (40) y Madrid (20), por este orden.

La mayoría de los casos se concentran entre los 15 y los 34 años de edad (75%), con predominio en varones. Considerando las tasas de ataque por edad, el grupo con la mayor incidencia es el de 15-19 años, seguido de los grupos de 20-24 años y de 10-14 años, siendo la incidencia bastante más baja en el resto de edades.

La acumulación de susceptibles es la causante de los brotes, y viene condicionada por los siguientes factores:

- La baja incidencia a partir de 35 años indica inmunidad natural por haber pasado la infección; mientras que, la baja incidencia por debajo de 10 años indica buena protección vacunal en los primeros años tras la vacunación.
- Persiste, pero a un nivel ya bajo, la bolsa histórica de susceptibles (27 a 39 años).
- Hay una baja efectividad vacunal (se calcula que alrededor del 60 %) en las cohortes vacunadas con la cepa Rubini como 1ª dosis de vacuna triple vírica (TV) (15-18 años), con

poco impacto en las cohortes que recibieron esta vacuna como 2ª dosis (24 a 28 años).

- Hay una disminución de la efectividad vacunal a medio plazo (a niveles esperables en torno al 75%), en las cohortes vacunadas con edades de 18 a 24 años.

Los brotes más recientes han aparecido en poblaciones vacunadas prácticamente en su totalidad, llamando la atención el hecho de que una gran proporción de casos sean personas vacunadas, sin embargo, esto va unido a la cobertura (porcentaje de población vacunada) y a la efectividad vacunal (EV); de tal forma que, cuanto mayor sea la cobertura y menor la EV, mayor proporción de los casos que ocurran estarán vacunados. Y esto es lo que sucede en esta enfermedad.

En nuestro país, respecto a la edad, antes de la era vacunal era una enfermedad típicamente infantil, pero, desde la implantación de la vacuna, ha disminuido claramente la incidencia (es una enfermedad de declaración obligatoria individual); no obstante, la enfermedad se ha desplazado a edades superiores, con la peculiaridad de que suele ser más grave, y así los brotes que estamos sufriendo en España afectan sobre todo a adolescentes y adultos jóvenes (15-34 años).

#### Clínica<sup>(8-14)</sup>

**Tumefacción parotídea dolorosa principalmente bilateral, con ligeros síntomas generales, que suele durar 7 días. Puede afectar a otras glándulas salivales, a los testículos o al sistema nervioso central.**

La infección asintomática (hasta un 1/3 de los casos) es más frecuente en adultos que en niños; mientras que, la parotiditis clínica es más frecuente en niños de 2 a 9 años que en niños mayores.

El cuadro clínico se inicia con unos pródromos inespecíficos de 1-3 días, consistentes en: malestar general, mialgias, cefalea, anorexia o febrícula. Tras ello, en un 60-70% de los casos, aparecen molestias en la parótida y otalgia del mismo lado, con posterior tumefacción parotídea uni (25% de los casos) o sobre todo bilateral, dolorosa, principalmente con la masticación, que alcanza a los 2-3 días su grado máximo, perdiéndose, típicamente, el ángulo

mandibular. Suele durar alrededor de 7 días. Pero no sólo afecta a la parótida, pues otras glándulas salivales pueden verse también involucradas, principalmente la submaxilar (que además debe diferenciarse de una adenitis cervical). Pueden encontrarse inflamados los conductos de salida de las glándulas salivales en la cavidad bucal.

Un tercio de las infecciones no muestran afectación de ninguna glándula salival y hasta un 40-50% de las infecciones pueden presentar síntomas inespecíficos o fundamentalmente respiratorios. En menores de 5 años, la enfermedad se manifiesta más frecuentemente como una enfermedad respiratoria de vías bajas.

Respecto a otras manifestaciones, la aparición de orquitis, sobre todo en adolescentes, en general unilateral, no es infrecuente (20-30%). La esterilidad posterior es rara.

También, puede haber afectación del sistema nervioso central, con meningitis aséptica (10%) o encefalitis (<2 casos/10.000) con, en general, buen pronóstico y sin dejar secuelas. También, puede producir neuritis del nervio facial o del auditivo.

Más raras son las alteraciones de otras glándulas, como: ovario, tiroides o páncreas.

No se han asociado malformaciones congénitas por sufrir la enfermedad en el embarazo, pero sí más riesgo de abortos cuando ocurre en el 1<sup>er</sup> trimestre.

Respecto a la inmunidad, tras la infección natural, suele ser permanente, aunque se han publicado algunos casos secundarios.

#### Diagnóstico<sup>(9-13)</sup>

**Se realiza por la clínica, la serología y la realización de PCR y cultivo en faringe y en orina. La serología tiene valor en los no vacunados; mientras que, en los vacunados es preferible la PCR y el cultivo.**

El diagnóstico se basa en la clínica, aunque debe ser confirmado por métodos de laboratorio.

El virus puede ser aislado de la faringe por detección genómica (reacción en cadena de la polimerasa [PCR]) y por cultivo en el exudado faríngeo desde 7 días antes del inicio de la clínica, hasta 9 días después.

La investigación del virus en orina (PCR y cultivo) es muy útil, pues se puede encontrar también desde 6 días antes, pero hasta 2 semanas después del inicio del cuadro clínico.

Si existe complicación meníngea, encontraremos predominio linfocítico en el LCR, pudiendo detectar el virus por PCR en el mismo.

También, es útil (sobre todo en no vacunados) la serología con la determinación de IgM específica o bien el aumento significativo de Ig G entre la fase aguda y la convalecencia. Se debe recordar que, en vacunados que enferman por fallo vacunal, la confirmación diagnóstica por serología clásica (presencia de IgM en suero) es muy probable que no sea posible; ya que, ante una infección por virus salvaje, estas personas desarrollarán una respuesta inmune secundaria (aumento de IgG con ausencia de IgM) al haber tenido una estimulación inmune anterior con la vacunación. Por ello, en los vacunados, la confirmación del diagnóstico debería hacerse mediante pruebas virológicas (detección genómica con PCR o aislamiento del virus en exudado faríngeo y en orina). También, la interpretación de la subida de títulos de anticuerpos puede tener limitaciones a causa de una reacción cruzada del virus de la parotiditis con los virus parainfluenza.

#### Tratamiento<sup>(9-13)</sup>

**El tratamiento es sintomático con aislamiento del paciente durante 4 días desde el inicio de los síntomas.**

El tratamiento, en ausencia de complicaciones, suele ser domiciliario, simplemente con medidas sintomáticas, con: analgésicos/antiinflamatorios, líquidos abundantes y restricción de sustancias ácidas o picantes que aumentarían el dolor en las glándulas salivales.

Los enfermos no deben acudir a centros educativos y lugares de trabajo (y si están hospitalizados, mantener aislamiento respiratorio) hasta pasados 4 días desde el inicio de los síntomas.

#### Prevención<sup>(8-20)</sup>

**Se realiza con la vacuna triple vírica; las cepas actuales son la Jeryl-Lynn y la RIT-4385.**

Se realiza mediante la vacuna TV, que contiene virus atenuados de sarampión, rubéola y parotiditis. En España, la vacuna frente a la parotiditis siempre se ha comercializado como TV (no ha habido vacunas monocomponente) y se han usado hasta 4 cepas vacunales de parotiditis, todas del genotipo A.

#### Cepas vacunales

Las vacunas con la cepa Urabe, que se usaron en los primeros años, fueron retiradas por presentar una frecuencia llamativa de casos de meningitis aséptica, aunque su perfil de inmunogenicidad era bueno.

Durante unos años, se usó la cepa Rubini (1996 a 1998), pero la ocurrencia de brotes en niños vacunados con esta cepa demostró su baja efectividad y también fue retirada del mercado.

Las vacunas usadas actualmente contienen las cepas Jeryl Lynn y la RIT-4385, que es una cepa derivada de la anterior. Para estas cepas, los ensayos clínicos controlados mostraron altos niveles de seroconversión y de eficacia protectora, del 95-96%, pero en estudios a corto plazo (como máximo hasta 20 meses tras la vacunación); sin embargo, los estudios de seguimiento serológico muestran un descenso de la tasa de seroconversión al cabo de los años, incluso tras 2 dosis, con sólo un 86% de vacunados protegidos a los 9 años de la primera dosis y a los 4 de la segunda dosis en un estudio realizado en Finlandia.

Los estudios de campo muestran valores menores de efectividad de forma consistente, con valores entre 78-91%. Diversos estudios demuestran que los fallos vacunales pueden ser tanto primarios, por falta de respuesta inicial a la vacunación, como secundarios, por pérdida de la inmunidad vacunal inicial.

Aunque se ha sugerido que la diferencia genética entre los virus vacunales (genotipo A) y los virus salvajes (genotipo G) pudiera hacer que los anticuerpos vacunales no llegaran a neutralizar los virus salvajes, especialmente si los títulos son bajos, es un tema que aún está en discusión y los pocos estudios realizados muestran resultados contradictorios<sup>(15)</sup>.

#### Historia

La vacunación se inició en 1981 y, actualmente, se recomiendan 2 dosis de

TV, a los 12 meses y a los 3-4 años de edad

La vacunación frente a la parotiditis con TV se inició a finales de 1981, aplicando una sola dosis (TV1) a los 15 meses de edad, aunque hasta 1986 no se alcanzaron coberturas superiores al 80%. En torno a 1996, se introduce una segunda dosis de vacuna TV (TV2) a los 10-11 años de edad (sustituyendo a la dosis de vacuna frente a rubéola que se aplicaba sólo a las niñas). En el año 2000, se adelanta la edad de aplicación de la TV2 a los 3-6 años de edad, realizándose campañas de vacunación de barrido entre los 4 y los 10-11 años de edad.

La Asociación Española de Pediatría, a través de su Comité Asesor de Vacunas, recomienda una 1ª dosis a los 12 meses de edad y una 2ª a los 2-3 años de edad, con preferencia por los 2 años de edad<sup>(16)</sup>.

En España, hay actualmente comercializadas 2 vacunas TV<sup>(17)</sup>:

- Priorix® (GlaxoSmithKline), que lleva como componente de parotiditis la cepa RT-4385, derivada de la cepa Jeryl Lynn.
- M-M-RVAXPRO® (Sanofi Pasteur MSD), que lleva como componente de parotiditis la cepa Jeryl-Lynn.

#### Recomendaciones ante un brote epidémico

**Se debe mantener y mejorar la vigilancia epidemiológica de la enfermedad, confirmar los casos, aislamiento 4 días de los enfermos, revisar el calendario de vacunación de los contactos y, aún es discutida, la aplicación de una 3ª dosis de vacuna TV.**

#### Mantener y mejorar la vigilancia epidemiológica de la parotiditis

- Recordatorio a los centros de atención primaria y a los servicios de urgencia de atención especializada de la obligación legal de notificar los casos de forma individualizada. Como establece el Decreto 69/97, la obligación de declarar corresponde al médico que realice el diagnóstico de sospecha, y la derivación a otro nivel de asistencia sanitaria no excluye la obligación de declarar.
- Recordatorio al sistema sanitario asistencial de la existencia de protocolos de vigilancia epidemiológica,

concretamente de parotiditis, donde se recogen las definiciones de caso, el sistema y los formularios de notificación y las medidas de diagnóstico y control de la enfermedad.

#### Confirmación de los casos

Dada la poca fiabilidad del diagnóstico clínico, especialmente para los casos esporádicos, se debe intentar la confirmación diagnóstica de los casos sospechosos según los siguientes criterios:

- Se intentarán confirmar todos los casos esporádicos.
- En situaciones de brote epidémico, se intentarán confirmar la mayor parte de casos primarios, sin relación con otros casos, pero no hace falta confirmar los casos secundarios, especialmente si presentan una clínica típica.
- Se confirmarán todos los casos que requieran ingreso en el hospital.

En las personas no vacunadas, la prueba de confirmación básica es la detección de IgM específica en suero.

En las personas vacunadas, las pruebas serológicas son poco útiles y es recomendable utilizar métodos virológicos: escobillado faríngeo en medio de transporte de virus y muestra de orina en frasco estéril, para realizar pruebas de detección genómica (PCR) y aislamiento del virus.

#### Actuaciones con el paciente y los contactos

Los enfermos deben permanecer excluidos de centros educativos y lugares de trabajo hasta pasados 4 días desde el inicio de los síntomas. Los enfermos que ingresen en el hospital deben mantenerse con aislamiento respiratorio hasta 4 días después del inicio de síntomas.

La vacunación de las personas susceptibles, que hayan tenido contacto con un caso, no tiene eficacia para prevenir la enfermedad en caso de contagio. No obstante, está indicado, de manera general, revisar la situación de vacunación de los convivientes y contactos de los enfermos (nacidos a partir de 1974; los nacidos antes se consideran mayoritariamente inmunes) y completar la pauta de vacunación en los que no hayan recibido, al menos, 2 dosis de vacuna triple vírica (separadas entre sí,

al menos, 4 semanas), para protegerlos frente a nuevas exposiciones.

#### Vacunaciones preventivas

Mantener los mayores niveles posibles de cobertura de la vacunación sistemática infantil, aplicando 2 dosis de vacuna vírica (TV) a todos los niños según el calendario de vacunaciones infantiles vigente en cada comunidad y ciudad autónoma y, también, completando la pauta de 2 dosis a todos los niños con vacunación incompleta que se detecten.

De manera general, se recomienda aprovechar todas las posibles oportunidades de vacunación (captación oportunista en consulta) para revisar el estado de vacunación de los adultos hasta los 35 años de edad, completando la pauta de vacunación de 2 dosis, en caso necesario.

Hay muy pocos estudios de seguridad y eficacia<sup>(18)</sup> para la aplicación de una 3ª dosis de vacuna TV; por lo que, no se recomienda aplicarla de forma generalizada en los que ya hayan recibido la pauta completa de 2 dosis. Algunas comunidades, como Madrid<sup>(19)</sup>, sin embargo, han recomendado la aplicación de una 3ª dosis a aquellas cohortes en las que alguna dosis sea de la vacuna con la cepa Rubini, por el supuesto beneficio hipotético.

Dada la gran dificultad para la captación y vacunación de los grupos de edad más afectados, incluyendo los que hayan recibido alguna dosis de cepa Rubini, no se recomienda realizar actividades especiales de vacunación de manera generalizada.

Sólo en caso de poblaciones claramente definidas (como ejemplo, un Instituto de Educación Secundaria), que mantengan un contacto suficientemente estrecho para permitir la difusión de la enfermedad y en las que se detecte un claro déficit de inmunidad, como una alta proporción de personas no vacunadas o indicaciones de una pérdida de inmunidad vacunal (como una alta proporción de casos secundarios correctamente vacunados), podría plantearse una medida especial de vacunación, aplicando una dosis de vacuna TV a todo el colectivo, independientemente de su situación de vacunación previa.

## Función del pediatra de Atención Primaria

Se hace un repaso a la patología no tumoral de las glándulas salivales para facilitar la revisión del pediatra de Atención Primaria, dada su reducida incidencia en la edad infantil.

Debe conocer a fondo todo lo referente a los brotes epidémicos de parotiditis que estamos sufriendo en nuestro país, tanto en lo que atañe a la epidemiología, clínica, diagnóstico y tratamiento de la parotiditis, como a las medidas preventivas a adoptar ante un brote epidémico, que conlleva estrategias epidemiológicas diferentes para las distintas situaciones.

Se describe todo lo relacionado con la vacuna triple vírica, en su componente de parotiditis, para facilitar su utilización de un modo correcto para poder prevenir los brotes epidémicos.

## Conflicto de intereses

Francisco Álvarez ha realizado actividad docente para GSK, Novartis, Pfizer y Sanofi-Pasteur-MSD y ha participado en un *Advisory Board* de Novartis.

Victoria Rodríguez de la Rúa no tiene conflicto de intereses.

## Bibliografía

Los asteriscos reflejan el interés del artículo a juicio del autor.

- 1.\* López Jornet P. Alteraciones de las glándulas salivales. Murcia: Universidad de Murcia, servicio de publicaciones; 2002.
- 2.\*\* Moya López M, Velasco Llorca A. Trastornos de las glándulas salivales. [http://eusalud.uninet.edu/apuntes/tema\\_27.pdf](http://eusalud.uninet.edu/apuntes/tema_27.pdf) (último acceso: 5 de noviembre de 2013).
- 3.\*\*\* Álvarez Marcos C, Gómez Martínez J, Llorente Pendás JL, Núñez Batalla F, Rodrigo Tapia JP, Suárez Nieto C, et al. Guía de Práctica Clínica en Otorrinolaringología. Patología no tumoral de glándulas salivales. [http://www10.uniovi.es/SOS-PDA/on-line/larin/larin7\\_3.html](http://www10.uniovi.es/SOS-PDA/on-line/larin/larin7_3.html) (último acceso: 5 de noviembre de 2013).
- 4.\*\*\* Mandell DL. Disorders of the salivary glands in children. En: Myers EN, Ferrys RL, eds. *Salivary Gland Disorders*. Berlin: Springer; 2007. p. 221-36.
- 5.\*\*\* Concheiro Guisán A, Bellver Castañón E, Garrido Romero R, García Tornel Florens S. Parotiditis crónica recurrente juvenil. *An Pediatr (Barc)*. 2000; 53: 418-21.
- 6.\* Shacham R, Droma EB, London D, Bar T, Nahlieli O. Long-term experience with endoscopic diagnosis and treatment of

juvenile recurrent parotitis. *J Oral Maxillofac Surg*. 2009; 67: 162-7.

- 7.\*\* Capaccio P, Sigismund PE, Luca N, Marchisio P, Pignataro L. Modern management of juvenile recurrent parotitis. *J Laryngol Otol*. 2012; 126: 1254-60.
- 8.\*\*\* García García JJ, Corretger Raut JM. Parotiditis. En: Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP). *Vacunas en Pediatría. Manual de la AEP 2012*, 5ª ed. Madrid: Exlibris ediciones SL; 2012. p. 413-19.
- 9.\*\*\* *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. The Pink Book. 12th Edition Second Printing (May 2012). Chapter 14: Mumps*. <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/mumps.html> (último acceso: 5 de noviembre de 2013).
- 10.\*\*\* *The Australian Immunisation Handbook. 10ª edición 2013. Parte 4 Vaccine-Preventable Diseases. 4.11 Mumps*. <http://www.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/handbook10-4-11> (último acceso: 5 de noviembre de 2013).
- 11.\*\* *Canadian Immunization Guide. Part 4 Active Vaccines. Mumps Vaccine*. <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/cig-gci/p04-mump-orei-eng.php> (último acceso: 5 de noviembre de 2013).
- 12.\*\* *Green book. Chapter 23: Mumps*. [http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20130107105354/https://www.wp.dh.gov.uk/immunisation/files/2012/07/chap-23-dh\\_122638.pdf](http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20130107105354/https://www.wp.dh.gov.uk/immunisation/files/2012/07/chap-23-dh_122638.pdf) (último acceso: 5 de noviembre de 2013).
- 13.\*\*\* *Parotiditis en Asturias. Informe 2012-2013*. Disponible en: <http://www.asturias.es/portal/site/astursalud/menuitem.m.2d7ff2df0b62567dbdfb51020688a0c/?vgnnextoid=ce9a197f9259c310VgnVCM10000097030a0aRCDR> (último acceso: 5 de noviembre de 2013).
- 14.\*\* Plotkin SA, Rubin SA. Mumps vaccine. En: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, eds. *Vaccines*. 5ª ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2008.
- 15.\*\* Kaaijk P, van der Zeijst BA, Boog MC, Hoi-tink CW. Increased mumps incidence in the Netherlands: review on the possible role of vaccine strain and genotype. *Eurosurveillance*. 2008; 13(4-6).
- 16.\*\*\* Moreno-Pérez D, Álvarez García FJ, Arístegui Fernández J, Barrio Corrales F, Cilleruelo Ortega MJ, Corretger Raut JM, et al. *Calendario de Vacunaciones de la Asociación Española de Pediatría: recomendaciones 2013*. *An Pediatr (Barc)*. 2013; 78: 59.e1-e27.
- 17.\*\*\* *Fichas técnicas de la vacuna triple vírica*. Disponible en: <http://vacunasae.org/profesionales/fichas-tecnicas-vacunas/resultados/diseases=74> (último acceso: 5 de noviembre de 2013).

- 18.\*\*\* Ogbuanu IU, Kutty PK, Hudson JM, Blog D, Abedi GR, Goodell S, et al. Impact of a third dose of measles-mumps-rubella vaccine on a mumps outbreak. *Pediatrics*. 2012; 130: e1567-74.
- 19.\*\* *Recomendaciones frente a la parotiditis. Comunidad de Madrid*. Disponible en: [http://www.madrid.org/cs/Satellite?cid=1142350639343&language=es&pagename=PortalSalud%2FPage%2FPPTSA\\_pintarContenidoFinal](http://www.madrid.org/cs/Satellite?cid=1142350639343&language=es&pagename=PortalSalud%2FPage%2FPPTSA_pintarContenidoFinal) (último acceso: 5 de noviembre de 2013).
- 20.\*\*\* *Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of measles, rubella, congenital rubella syndrome, and mumps, 2013: Summary recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)*. *MMWR*. 2013; 62(RR04): 1-34. Disponible en: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6204a1.htm> (último acceso 5 de noviembre de 2013)

## Bibliografía recomendada

- Álvarez Marcos C, Gómez Martínez J, Llorente Pendás JL, Núñez Batalla F, Rodrigo Tapia JP, Suárez Nieto C, et al. *Guía de Práctica Clínica en Otorrinolaringología. Patología no tumoral de glándulas salivales*. [http://www10.uniovi.es/SOS-PDA/on-line/larin/larin7\\_3.html](http://www10.uniovi.es/SOS-PDA/on-line/larin/larin7_3.html) (último acceso: 5 de noviembre de 2013).

Esta página abarca toda la patología no tumoral de las glándulas salivales de forma breve, con fácil acceso por internet, para un tema que afecta principalmente a adultos, pero que en ocasiones la podemos encontrar en la edad infantil.

- Concheiro Guisán A, Bellver Castañón E, Garrido Romero R, García Tornel Florens S. Parotiditis crónica recurrente juvenil. *An Pediatr (Barc)*. 2000; 53: 418-21.

Aunque la cita es antigua, siempre es citada, porque ofrece una panorámica adecuada de lo que es la parotiditis recurrente juvenil. Acudiremos a las citas más recientes para actualizar el tratamiento de esta entidad.

- García García JJ, Corretger Raut JM. Parotiditis. En: Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP). *Vacunas en Pediatría. Manual de la AEP 2012*, 5ª ed. Madrid: Exlibris ediciones SL; 2012. p. 413-19.

Actualización en español de algunos aspectos de la parotiditis y de todo lo relacionado con la vacuna triple vírica.

- *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. The Pink Book. 12th Edition Second Printing (May 2012). Chapter 14: Mumps*. <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/mumps.html> (último acceso: 5 de noviembre de 2013).

Referente para conocer el estado de la enfermedad y de su prevención a través de la vacunación.

- *The Australian Immunisation Handbook. 10ª edición 2013. Parte 4 Vacci-*

ne-Preventable Diseases. 4.11 Mumps. <http://www.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/handbook10-4-11> (último acceso: 5 de noviembre de 2013).

Referente para conocer el estado de la enfermedad y de su prevención a través de la vacunación.

- Parotiditis en Asturias. Informe 2012-2013. Disponible en: <http://www.asturias.es/portal/site/astursalud/menuitem.m.2d7ff2df00b62567dbdfb51020688a0c/?vgnnextoid=ce9a197f9259c310VgnVCM10000097030a0aRCRD> (último acceso: 5 de noviembre de 2013).

Permite conocer todos los datos de la enfermedad con su epidemiología y, además, hace un resumen completo de la actuación ante un brote de parotiditis.

- Fichas técnicas de la vacuna triple vírica. Disponible en: <http://vacunasaep.org/profesionales/fichas-tecnicas-vacunas/resultados?diseases=74> (último acceso: 5 de noviembre de 2013).

Se destaca porque es un recurso poco conocido y que permite conocer las fichas técnicas de todas las vacunas comercializadas en España y que se actualiza permanentemente cuando las dos agencias reguladoras (Agencia Europea de Medicamentos [EMA] y Agencia Española de Medicamentos y

Productos Sanitarios [AEMPS]) actualizan sus fichas técnicas.

- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of measles, rubella, congenital rubella syndrome, and mumps, 2013: Summary recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR. 2013; 62(RR04): 1-34. Disponible en: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6204a1.htm> (último acceso 5 de noviembre de 2013)

Muy importante por su actualización y para conocer la actitud ante un brote epidémico, tanto en vacunación como inmunoprofilaxis.

## Caso clínico

Acude a nuestra consulta un niño de 12 años por detectarle su madre, esta mañana, hinchazón en la zona del ángulo mandibular izquierdo, así como ligero malestar y febrícula.

Antecedentes personales: asma desde la época preescolar, actualmente sin tratamiento de fondo por buena evolución. No alérgico a ningún medicamento. Vacunado correctamente para su edad, incluyendo 2 dosis de triple vírica.

En la exploración, se constata buen estado general. Está afebril y se aprecia una tumefacción en la zona pre y subauricular, así como submandibular izquierda, perdiéndose el resalte del ángulo de la mandíbula. Corresponde, por tanto, a

la zona parotídea. No existen signos de flogosis, pero la zona es algo dolorosa al tacto. El resto de la exploración general, incluida la zona ORL, es normal.

No se conoce ningún contacto previo con persona enferma de parotiditis, pero sí estamos en época epidémica de paperas en nuestra comunidad.

Se le realizan estudios complementarios (exudado faríngeo y orina) para PCR y cultivo y se hace declaración de EDO (Enfermedad de Declaración Obligatoria) ante la sospecha.

Decidimos instaurarle tratamiento sintomático, se le recomienda aislamiento domiciliario y se le cita para valoración en una semana.



# Cuestionario de Acreditación

A continuación, se expone el cuestionario de acreditación con las preguntas de este tema de *Pediatría Integral*, que deberá contestar "on line" a través de la web: [www.sepeap.org](http://www.sepeap.org).

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

## Parotiditis y otras afecciones de las glándulas salivales

### 9. ¿Cuál sería el tratamiento más adecuado en un paciente con sospecha de paperas?

- Deberíamos pautarle tratamiento con antiinflamatorios solamente.
- Es aconsejable pautarle antibiótico por alto riesgo de sobreinfección.
- Habría que darle AINEs y, además, evitar comer ácidos porque aumentan el dolor.
- Hay que hacer ecografía previamente a instaurar ningún tratamiento por si fuera una litiasis.
- Si es mayor de 14 años, se debe ingresar para controlar posibles complicaciones, sobre todo testiculares.

### 10. Señale la respuesta incorrecta:

- El mucocele es una entidad frecuente en la infancia.
- Ante la detección de un mucocele, se debe derivar para un posible tratamiento quirúrgico.
- Se presenta como una lesión elevada azulada muy dolorosa.
- El inicio de un mucocele suele ser repentino.
- Suele afectar, sobre todo, a las glándulas salivales menores.

### 11. Respecto a la parotiditis recurrente juvenil, diga qué es cierto:

- Suele ser bilateral.
- Su causa es bacteriana, por lo que se deben administrar antibióticos precozmente.
- Generalmente, es de inicio insidioso.
- Su diagnóstico es clínico y no existe tratamiento preventivo.
- Ninguna es cierta.

### 12. Ante un niño con sospecha de paperas:

- Se deben hacer estudios complementarios durante un brote epidémico, en el caso de que no sea un caso secundario.
- El periodo de incubación es de aproximadamente 10 días.
- Se le debe informar de que el pico máximo de contagiosidad es desde la aparición de la tumefacción hasta 10 días de la misma.
- En más del 50% de los casos, en varones, se complica con una orquitis.
- Ninguna es cierta.

### 13. Respecto a la vacunación con triple vírica, ¿cuál es la incorrecta?

- Es fundamental que todos los niños y adolescentes tengan 2 dosis de triple vírica.
- Actualmente, se usa la cepa Rubini que es la más efectiva.
- El Comité Asesor de Vacunas de la AEP recomienda que todos los niños estén vacunados con 2 dosis, a los 12 meses y 2- 3 años (preferentemente a los 2).
- Actualmente, no se considera que sea una vacuna efectiva para evitar casos secundarios de parotiditis en contactos susceptibles.
- El tratamiento es sintomático, aconsejando aislamiento durante 4 días.

## Caso clínico

### 14. Señale la respuesta verdadera:

- Debemos pensar en este caso en una parotiditis juvenil, dada la edad y el estado de vacunación correcto con triple vírica.
- Se debe recomendar aislamiento al paciente durante 4 días desde

el inicio de la tumefacción parotídea.

- No hace falta realizar declaración obligatoria (EDO).
  - No es importante conocer el estado de vacunación a la hora de realizar estudios complementarios.
  - Es fundamental realizar serología en los niños vacunados para detectar el aumento de la IgM específica.
- ### 15. ¿Qué estudios complementarios se deben realizar en una sospecha de paperas?
- Sólo hay que hacer estudios si sospechamos otra entidad diferente a las paperas.
  - Si es un caso secundario a un caso conocido, no es necesario hacer estudios complementarios.
  - En niños vacunados, se debe realizar estudio virológico en orina y exudado faríngeo.
  - El aumento de IgM específica siempre ocurre en niños vacunados.
  - b y c son ciertas.
- ### 16. Su madre nos pregunta cómo puede ser que haya tantas paperas en nuestra comunidad y si la mayoría de los niños están vacunados:
- Porque la vacuna frente a la parotiditis no tiene una efectividad del 100%.
  - Hubo una época en que se utilizaron vacunas menos efectivas que las actuales.
  - Es una enfermedad muy contagiosa.
  - Es una enfermedad que a veces es asintomática, pero que a pesar de ello puede contagiar.
  - Todas son verdaderas.

# La infección por VIH en la infancia y la adolescencia: avances biomédicos y resistencias sociales

J.A. León-Leal, J.C. González-Faraco, Y. Pacheco, M. Leal

Hospital Infantil Virgen del Rocío. Sevilla



## Resumen

La infección por el VIH continúa siendo un grave problema de salud pública mundial, con un impacto muy desigual entre países desarrollados y países con recursos económicos escasos. Los niños son dianas “inocentes” del virus y adquieren la infección, principalmente, a través de sus madres (durante el embarazo, el parto o el periodo postnatal). La transmisión vertical (TV) puede ser reducida sustancialmente (<1%) mediante la identificación de las embarazadas infectadas, mediante tratamiento antirretroviral adecuado y, en algunos casos, mediante cesárea electiva. La Terapia Antirretroviral de Gran Actividad (TARGA) ha supuesto un punto de inflexión importante en el manejo de los niños infectados; por lo que, actualmente, se considera esta infección una enfermedad crónica. Gracias al éxito de esta terapia, muchos niños infectados por TV han sobrevivido y han ido alcanzando la adolescencia e incluso la juventud. Este grupo de pacientes reúne ciertas características peculiares. Desde el punto de vista biológico, presentan una inmunosenescencia precoz, con la incertidumbre que ello supone a la hora de afrontar la inmunosenescencia cronológica. Desde una óptica psicológica y social, sigue gravitando sobre ellos el estigma que todavía acompaña al SIDA (Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida) tres décadas después de su aparición: una prueba más que elocuente del dramático divorcio entre la lógica de la ciencia y la lógica social.

## Abstract

*HIV infection continues being a serious public health issue worldwide, with a different impact among developed countries and those with scarce economic resources. Children are “innocent” targets for HIV, and they mainly acquire infection through their mothers (during pregnancy, birth or the postnatal period). Vertical transmission can be substantially reduced (<1%) by early identification and adequate antiretroviral treatment of pregnant women and, in some cases, by elective caesarean. Highly-Active Antiretroviral Therapy (HAART) has set an important inflexion point in the management of HIV infected children and, therefore, HIV infection has become a chronic illness. In our environment, an increase in the rate of vertically-infected adolescents is occurring. This group of patients has peculiar biological and psycho-social properties. From a biological perspective, they show an early immunosenescence and its potential consequences on the chronologic ageing are uncertain. From a psycho-social perspective, we cannot forget the stigmatization of AIDS and AIDS patients and even of HIV infected persons, which persists from the beginning of the epidemic and reveals a clear proof of the dramatic discrepancies between scientific and social reasoning.*

**Palabras clave:** VIH/SIDA; Niños; Adolescentes; Exclusión social.

**Key words:** HIV; Children; Adolescents; Social exclusion.

*Pediatr Integral* 2014; XVIII(3): 161-174

## Epidemiología

**Globalmente, en la actualidad, el SIDA continúa siendo una epidemia fuera de control. El SIDA pediátrico es una importante prioridad sanitaria en el mundo, con importantes variaciones geográficas según los recursos económicos.**

Según datos de ONUSIDA, a finales del año 2013, a nivel mundial, se estimaban más de 35 millones de personas infectadas por el VIH<sup>(1)</sup>. La inmensa mayoría de los afectados viven en países en vías de desarrollo con escasos recursos sanitarios y, más concretamente, en el África Subsahariana (25 millones)<sup>(1)</sup>. Se calcula que, en todo el mundo, 3,3 millones de menores de 15 años viven con el VIH y que, en el año 2012, han fallecido 210.000 pacientes de este grupo etario. En el 2012, la tasa de incidencia anual de VIH se estimó en 2,3 millones. Aproximadamente, el 11% de estas nuevas infecciones (260.000 casos) han ocurrido en niños menores de 15 años de edad<sup>(1)</sup>. Desde el año 2001, ha disminuido el número de nuevas infecciones en un 33%, las muertes relacionadas con el SIDA en un 29%, las nuevas infecciones en niños en un 52%, y ha aumentado en un 40% el acceso a los antirretrovirales<sup>(1)</sup>.

En países desarrollados, los nuevos casos de infección VIH pediátricos son casi excepcionales, gracias a los programas de prevención de la transmisión vertical (PPTV). En España, según datos de CoRISpe (Cohorte Nacional VIH Pediátrico), desde el inicio de la epidemia y hasta diciembre de 2012, se han registrado 1.039 casos de niños infectados por el VIH; de ellos, 71 han sido diagnosticados a partir del año 2005. Según esta cohorte, actualmente en nuestro país hay casi 800 niños infectados por el VIH en seguimiento, 346 (33%) de los cuales tienen más de 18 años y han sido transferidos a las Unidades de VIH de Adultos. Este grupo de adolescentes, “crónicamente infectados” por el VIH, son cada vez más numerosos y presentan una problemática común que posteriormente comentaremos.

En los países con escasos recursos, la infección por VIH infantil tiene dimensiones alarmantes. Más del 90 por ciento de los niños que viven con el

VIH en los países en desarrollo se infectaron por transmisión de madre a hijo durante el embarazo, durante el parto o durante la lactancia. Con el fin de reducir el número de niños infectados por el VIH, se ha enfatizado en los PPTV. Aunque estos programas están muy extendidos a nivel mundial, sólo una parte de las mujeres infectadas por el VIH en las áreas con menos recursos tienen acceso a ellos, oscilando su cobertura entre un 75% y un 15%, según los distintos países<sup>(2,3)</sup>.

## Transmisión del VIH

**Actualmente y en nuestro medio, los nuevos casos de niños infectados por VIH mediante transmisión vertical son anecdóticos, lo que, a pesar de ello, refleja un cierto fracaso del sistema sanitario. Por otro lado, el VIH se está convirtiendo en un grave problema, sobre todo, entre jóvenes homosexuales.**

El VIH puede ser transmitido mediante contacto sexual (heterosexual u homosexual), transfusión de sangre o hemoderivados contaminados por el virus (en adictos a drogas administradas parenteralmente) o verticalmente (transmisión materno-filial o TV). En los países en vías de desarrollo, el sexo vaginal es responsable del 70 al 80 por ciento de los casos de SIDA, y la transmisión perinatal y el uso de drogas inyectables (UDI) del 5 y 10 por ciento respectivamente<sup>(4)</sup>. En nuestro medio, en el año 2013, el número de nuevos casos anuales prácticamente se mantiene o disminuye muy lentamente, siendo la vía más importante de transmisión la sexual (82%): hombres que tienen sexo con hombres (51%) y transmisión heterosexual (31%)<sup>(5)</sup>. Pensamos que esto pudiera deberse, al menos en parte, a “cierta relajación”, derivada de la insuficiente información que se ofrece a los jóvenes, entre quienes está muy extendida la idea de que el “SIDA se cura con los nuevos tratamientos”. En este sentido, deberían intensificarse las campañas de prevención, ofreciendo *información veraz con mensajes claros y contundentes*, sobre el “uso del preservativo”, de “la conveniencia de realizarse pruebas serológicas”, de que el “SIDA está fuera de control”, que con “tratamiento de

por vida el SIDA puede cronificarse, pero no curarse”, etc.

De manera natural, sin ningún tipo de intervención médica, la tasa de transmisión vertical (TV) del VIH se aproxima al 25%, con rangos que oscilan entre el 13-43% según los distintos países. Esta tasa de TV, aunque multifactorial, parece depender fundamentalmente de la carga viral materna, no existiendo cifras de carga viral materna (RNA-VIH) totalmente seguras que eviten la TV. La transmisión perinatal del VIH puede ocurrir *intraútero, periparto y posparto*. En la primera de ellas, se produce un trasvase de virus desde la sangre materna a la del feto y se define como: la detección del VIH mediante técnicas de cultivo, o identificación de RNA o DNA-VIH mediante técnicas de PCR en la sangre del recién nacido en las primeras 48 horas de vida. La transmisión *periparto* se produce mediante la exposición a secreciones y/o sangre materna durante el parto; son niños no alimentados con lactancia materna, en quienes los test de detección en la primera semana de vida resultaron negativos, pero se positivizaron entre la primera semana y el 3<sup>er</sup> mes. Este modo de transmisión ocurre aproximadamente en un 65-74% de los niños infectados. Finalmente, la transmisión *posparto* supone la ingestión de leche materna contaminada por el VIH. Este tipo de alimentación incrementa el riesgo de infección entre un 14 y un 16%.

## Prevención de la transmisión vertical del VIH

**La prevención de la transmisión vertical del VIH funciona, pero debe intensificarse.**

Hasta hace aproximadamente 20 años, no se conocía ninguna estrategia que disminuyera la transmisión vertical del VIH; en este sentido, saber si una mujer embarazada estaba o no infectada tenía escaso interés. Sin embargo, en febrero de 1994, el Grupo para ensayos clínicos de VIH pediátricos (ACTG 076)<sup>(6)</sup> demostró que un régimen a base de monoterapia con Zidovudina (ZDV), administrada prenatalmente (semanas 14<sup>a</sup>-36<sup>a</sup> de gestación), durante el parto y posnatalmente al recién nacido (hasta



la 6ª semana de vida), reducía el riesgo de transmisión vertical en un 67% (desde un 25% en el grupo placebo a un 8,3% en el grupo control). Este hallazgo ha supuesto uno de los mayores hitos en la historia del SIDA y, a partir de entonces, resulta *imprescindible* conocer la situación serológica para el VIH de todas las gestantes. Así pues, uno de los retos más importantes para la prevención de la TV del VIH es identificar, lo más precozmente posible, mediante la determinación de test serológicos anti-VIH, a todas las embarazadas infectadas. Los test anti-VIH deben realizarse de manera sistemática a todas las mujeres, sin excepción, durante el primer y tercer trimestre de embarazo y después de una práctica de riesgo para la infección. Las gestantes con serología VIH desconocida durante el embarazo y el parto, deberían ser testadas inmediatamente después del alumbramiento; si ello no fuera posible, habría que testar el recién nacido (RN).

Con la identificación de la gestante infectada, se persigue poder instaurar un tratamiento ARV precoz. Esta estrategia, junto con la proscripción de la lactancia materna y con la cesárea electiva, ha conseguido que, en nuestro entorno, la tasa de TV del VIH sea menor del 1%. En este aspecto, los equipos de Atención Primaria (pediatras, médicos generalistas y obstetras) juegan un papel fundamental en la prevención de la TV del VIH. Unos, informando y fomentando campañas de prevención entre la población general y en los jóvenes en particular. Los obstetras, indicando test serológicos en todas las gestantes embarazadas y cesárea electiva en los casos indicados; y, por último, los pediatras, investigando la situación serológica de todos los RN en su primera visita, y desaconsejando la lactancia materna en los casos de hijos de madres infectadas por el VIH. La tabla I, recoge las recomendaciones del tratamiento ARV para reducir la transmisión vertical del VIH<sup>(7)</sup>. Este tipo de prácticas, sin embargo, dista mucho de ser una realidad en los países en vías de desarrollo, donde el acceso a los ARV y a otros recursos sanitarios continúa siendo muy limitado y donde no es fácil prescindir de la lactancia materna<sup>(8)</sup>.

### Etiopatogenia de la infección VIH. Marcadores virológicos e inmunológicos de progresión de enfermedad

**La carga viral y el recuento de linfocitos CD4+ continúan siendo los marcadores óptimos para el seguimiento clínico y manejo de los pacientes.**

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se caracteriza por: progresiva destrucción de los linfocitos CD4+ (T-CD4+) y de su función, incapacidad de los mecanismos de regeneración celular compensatorios y activación aberrante del sistema inmunológico. El conjunto de estos fenómenos conduce, en última instancia, al desarrollo de una inmunodeficiencia celular severa que se traduce, en ausencia de tratamiento, en el desarrollo de procesos oportunistas y muerte.

En el huésped infectado, el VIH está continuamente replicándose y sometido, junto a las células CD4+, a un recambio constante. Se estima que la vida del VIH es de dos días y que los linfocitos CD4+ se recambian completamente cada 15 días como consecuencia de la presión ejercida por el propio virus. Varios estudios han demostrado que los niños infectados por el VIH tienen una mayor carga viral que los adultos, algo muy probablemente relacionado con la inmadurez del sistema inmune, que es incapaz de "contener" la replicación viral. Los niveles de RNA VIH plasmáticos se incrementan rápidamente durante las primeras semanas de vida y llegan al nivel máximo entre el 1<sup>er</sup> y el 2<sup>o</sup> mes, con niveles de carga viral que oscilan entre 10<sup>2</sup> a 10<sup>7</sup> viriones/ml. Después de este periodo de replicación rápida, se produce un balance gradual entre la replicación y el aclaramiento viral. La carga viral es especialmente alta en los niños que han adquirido la infección intraútero, quienes, además, tienen más probabilidad de sufrir un descenso rápido en el recuento de CD4+ y una enfermedad rápidamente progresiva, con el desarrollo de infecciones oportunistas. Se ha demostrado que el riesgo de progresión se ha relacionado con la carga viral (>100.000 copias/ml), especialmente si los CD4+ son también bajos. Por tanto, los dos marcadores

de laboratorio que más fielmente nos reflejan el estado de infección son: los niveles plasmáticos de RNA VIH o carga viral y el recuento de linfocitos CD4+ (tanto en números absolutos como en porcentajes). La determinación conjunta y periódica (cada 3 o 4 meses, según los casos) de ambas variables nos orienta en la práctica clínica diaria sobre la evolución de la enfermedad y nos informa sobre la necesidad de iniciar o modificar el tratamiento antirretroviral.

### Diagnóstico de infección VIH en los niños

#### Diagnóstico clínico. Definición de caso de SIDA pediátrico

**El espectro clínico de la infección VIH es muy amplio y abarca desde pacientes asintomáticos a pacientes con sintomatología clínica definitoria de SIDA.**

Existen datos clínicos y de laboratorio que, en el marco de la atención primaria, deben hacernos sospechar una infección VIH. Durante los primeros meses de vida, la sintomatología suele ser leve y muy poco específica: hepatoesplenomegalia, síndrome poliadenopático y candidiasis oral. A partir de los 3-6 meses, estos niños pueden debutar con: fallo para medrar, retraso psicomotor, infecciones bacterianas de repetición de cualquier localización (neumonías, diarreas, otitis, meningitis...) y producidas por gérmenes habituales en la edad pediátrica (pneumococos, *Salmonella*, estafilococos...), e incluso infecciones oportunistas. En este contexto, la infección por *Pneumocystis jirovecii* ha sido, en la era Pre-TARGA, un diagnóstico frecuente por el que han debutado muchos niños. Las infecciones oportunistas en la era TARGA son muy poco frecuentes. La reconstitución del sistema inmune conseguido mediante este tipo de terapia es el factor más importante en el control de las infecciones oportunistas en niños y adultos. En este sentido, el número de CD4+ es la variable que mejor refleja el grado de inmunosupresión y, por tanto, nos servirá de guía para la quimioprofilaxis primaria o secundaria de los distintos gérmenes oportunistas.

La historia natural de las infecciones oportunistas (IO) en un niño infectado

**Tabla I.** Recomendaciones sobre tratamiento antirretroviral para reducir la transmisión vertical del VIH

<b>Situaciones clínicas</b>	<b>Recomendaciones</b>
<i>Mujer infectada por VIH, en edad fértil, no embarazada, con indicación de ARV</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Iniciar TARGA según guías de adultos</li> <li>– Evitar drogas potencialmente teratógenas (e.g. EFV), a menos que se asegure la contracepción. Descartar embarazo antes de comenzar con EFV</li> </ul>
<i>Mujer infectada VIH, que recibiendo TARGA se queda embarazada</i>	<p><b>Madre</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Continuar TARGA en curso (si está siendo efectivo), evitar EFV u otras drogas teratógenas en el primer trimestre y drogas con conocidos efectos potencialmente nocivos para la madre (combinación d4T [estavudina]/ddl [didanosina])</li> <li>– Realizar test de resistencias, si viremia detectable</li> <li>– En general, si la paciente requiere tratamiento, éste no debe ser interrumpido durante el primer trimestre de embarazo</li> <li>– Continuar TARGA durante el periodo de dilatación (administrar ZDV en infusión continua<sup>1</sup> durante el parto, mientras otros fármacos son administrados por vía oral) y posparto</li> <li>– Cesárea programada a las 38 semanas de gestación si viremia &gt;1.000 copias, antes del parto</li> </ul> <p><b>Niño</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– ZDV durante 6 semanas, comenzando a las 6-12 horas de vida<sup>2</sup></li> </ul>
<i>Mujer infectada por VIH que nunca ha recibido ARV, pero tiene indicación de tratamiento antirretroviral</i>	<p><b>Madre</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Realizar test de resistencias antes de iniciar TARGA y si viremia detectable después de haberla iniciado</li> <li>– Iniciar TARGA:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Evitar EFV u otras drogas potencialmente teratógenas en el primer trimestre y drogas con potenciales efectos nocivos para la madre (combinación d4T/ddl)</li> <li>- Si es posible, se aconseja incluir ZDV en TARGA</li> <li>- NVP puede ser usado como componente de la TARGA inicial si CD4+&lt;250 cel/mm<sup>3</sup>. Si CD4+&gt;250 cel/mm<sup>3</sup>, sopesar daños/beneficios, debido al riesgo elevado de toxicidad hepática</li> </ul> </li> <li>– Para pacientes que requieran, por su propia salud, una rápida iniciación de TARGA, ésta debe iniciarse lo antes posible, incluyendo el primer trimestre de embarazo</li> <li>– Continuar TARGA durante el periodo de dilatación (administrar ZDV en infusión continua<sup>1</sup> durante el parto, mientras otros fármacos son administrados por vía oral) y posparto</li> <li>– Cesárea programada a las 38 semanas de gestación si viremia &gt;1.000 copias, antes del parto</li> </ul> <p><b>Niño</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– ZDV durante 6 semanas, comenzando a 6-12 horas de vida<sup>2</sup></li> </ul>
<i>Mujer infectada por VIH que nunca ha recibido ARV y NO requiere ARV</i>	<p><b>Madre</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Realizar test de resistencias antes de iniciar TARGA y si viremia detectable después de haberla iniciado</li> <li>– TARGA es recomendada para la profilaxis de transmisión vertical:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Considerar retrasar TARGA hasta después del primer trimestre</li> <li>- Evitar EFV u otras drogas potencialmente teratógenas en el primer trimestre y drogas con potenciales efectos nocivos para la madre (combinación d4T/ddl)</li> <li>- Si es posible, se aconseja incluir ZDV en TARGA</li> <li>- NVP puede ser usado como componente de la TARGA inicial si CD4+&lt;250 cel/mm<sup>3</sup>. Si CD4+&gt;250 cel/mm<sup>3</sup>, sopesar daños/beneficios, debido al riesgo elevado de toxicidad hepática</li> </ul> </li> <li>– Usar profilaxis sólo con ZDV, aunque controvertido, puede considerarse en pacientes con &lt; de 1.000 copias/ml, aun sin TARGA</li> <li>– Continuar TARGA durante el periodo de dilatación (administrar ZDV en infusión continua<sup>1</sup> durante el parto, mientras otros fármacos son administrados por vía oral)</li> <li>– Evaluar necesidad de continuar terapia posparto; retirar TARGA a menos que existan indicaciones de continuarla</li> <li>– Cesárea programada a las 38 semanas de gestación si viremia &gt;1.000 copias, antes del parto</li> </ul> <p><b>Niño</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– ZDV durante 6 semanas, comenzando a 6-12 horas de vida<sup>2</sup></li> </ul>
<i>Mujer embarazada, infectada por VIH, que ha experimentado ARV pero que actualmente no los toma</i>	<p><b>Mujer</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Obtener historia de ARV previos y evaluar necesidad de tratamiento</li> <li>– Realizar test de resistencias antes de iniciar TARGA y si viremia detectable después de haberla iniciado</li> <li>– Iniciar TARGA con régimen basado en test de resistencias y en historia de ARV previa:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Evitar EFV u otras drogas potencialmente teratógenas en el primer trimestre y drogas con potenciales efectos nocivos para la madre (combinación d4T/ddl)</li> <li>- Si es posible, se aconseja incluir ZDV en TARGA</li> <li>- NVP puede ser usado como componente de la TARGA inicial si CD4+&lt;250 cel/mm<sup>3</sup>. Si CD4+&gt;250 cel/mm<sup>3</sup>, sopesar daños/beneficios, debido al riesgo elevado de toxicidad hepática</li> </ul> </li> <li>– Continuar TARGA durante el periodo de dilatación (administrar ZDV en infusión continua<sup>1</sup> durante el parto, mientras otros fármacos son administrados por vía oral)</li> <li>– Evaluar necesidad de continuar terapia posparto; retirar TARGA a menos que existan indicaciones de continuarla</li> <li>– Cesárea programada a las 38 semanas de gestación si viremia &gt;1.000 copias, antes del parto</li> </ul> <p><b>Niño</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– ZDV durante 6 semanas, comenzando a 6-12 horas de vida<sup>2</sup></li> </ul>

**Tabla 1. (Continuación) Recomendaciones sobre tratamiento antirretroviral para reducir la transmisión vertical del VIH**

<b>Situaciones clínicas</b>	<b>Recomendaciones</b>
<i>Mujeres infectadas por VIH que no han recibido TARGA antes del parto</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ZDV</li> <li>- <b>Madre:</b> ZDV en infusión<sup>1</sup> continua durante el parto</li> <li>- <b>Recién nacido:</b> ZDV durante 6 semanas, comenzando a las 6-12 horas de vida<sup>2</sup></li> </ul> <p>O bien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ZDV en combinación con ÚNICA dosis de NVP:</li> <li>- <b>Madre:</b> ZDV en infusión<sup>1</sup> continua durante el parto, junto con única dosis de NVP<sup>3</sup> al comienzo del trabajo de parto. Puede considerarse añadir 3TC durante el trabajo de parto y ZDV/3TC durante 7 días posparto, lo cual puede reducir el desarrollo de resistencias a la NVP</li> <li>- <b>Recién nacido:</b> una sola dosis de NVP más ZDV durante 6 semanas</li> </ul> <p>O bien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Madre:</b> ZDV en infusión<sup>1</sup> continua durante el parto</li> <li>- <b>Recién nacido:</b> aunque no hay consenso, puede utilizarse ZDV con otras drogas en el niño, pero las dosis apropiadas para recién nacidos no están bien definidas y se desconoce la eficacia de este régimen en reducir la tasa de TV</li> </ul>
<i>Recién nacidos de madres infectadas por VIH que no han recibido ARV antes o durante el parto</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Iniciar, lo antes posible, ZDV al niño durante 6 semanas<sup>2</sup></li> </ul> <p>O bien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Aunque no hay consenso, puede utilizarse ZDV con otras drogas en el niño, pero las dosis apropiadas para recién nacidos no están bien definidas y se desconoce la eficacia de este régimen en reducir la tasa de TV</li> <li>- Evaluar la necesidad de iniciar ARV en la madre, después del parto</li> </ul>

3TC: lamivudina; EFV: efavirenz; TARGA: terapia antirretroviral de gran actividad, incluye un mínimo de tres agentes antirretrovirales; NVP: nevirapina; ZDV: zidovudina.

<sup>1</sup>ZDV en infusión continua: 2 mg/kg ZDV intravenosa durante 1 hora, seguido de ZDV a ritmo de 1 mg/kg/hora, hasta finalizar el parto; <sup>2</sup>Dosis de ZDV para recién nacidos con <35 semanas de gestación es de 1,5 mg/kg/dosis i.v., o 2 mg/kg/dosis oral, cada 12 horas; administrar cada 8 horas a las 2 semanas de vida si edad gestacional ≥30 semanas o a las 4 semanas, si edad gestacional <30 semanas; <sup>3</sup>Dosis única de NVP: madres: 200 mg administrados, vía oral, una sola vez al comienzo del trabajo del parto. Recién nacido: 2 mg/kg, vía oral, a los 2-3 días de edad si la madre recibió NVP intraparto; o bien, administrar NVP al nacimiento si la madre no recibió NVP.

suele ser distinta a la de los adultos. En estos, la mayoría de la IO suelen ser reactivaciones de infecciones adquiridas años antes, cuando el sistema inmune estaba aún intacto. En los niños, por el contrario, una IO refleja habitualmente una infección primaria en un sistema inmune, con frecuencia, comprometido. Esto puede conducir a que las manifestaciones clínicas de una determinada IO sean distintas entre los niños y los adultos.

Remitimos al lector a consultar las guías actualmente en vigor para la profilaxis y tratamiento de las infecciones oportunistas en niños con VIH<sup>(9)</sup>: [http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/oi\\_guidelines\\_pediatrics.pdf](http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/oi_guidelines_pediatrics.pdf).

Cuestión muy importante en los niños infectados por el VIH son las vacunas. Las recomendaciones generales incluyen: que la vacuna contra la polio sea inactiva, que sean vacunados contra el neumococo, la no administración de la triple vírica a los niños con inmuno-

supresión severa (categoría inmunológica 3) y la administración de la vacuna antivaricela sólo a los asintomáticos no inmunosuprimidos (categoría inmunológica 1). Anualmente y a partir de los seis meses de vida, deben ser vacunados contra la influenza<sup>(10)</sup>.

#### Diagnóstico de laboratorio

**El diagnóstico de infección VIH en los menores de 18 meses requiere de pruebas virológicas; en los mayores de 18 meses, como en los adultos, son suficientes las pruebas serológicas.**

Debido a las importantes implicaciones que el tratamiento con antirretrovirales tiene en el pronóstico de los niños infectados por VIH, el diagnóstico de la infección VIH pediátrica debería ser realizado lo más precoz posible, preferiblemente en las primeras 48 horas de vida. En los niños mayores de 18 meses, el diagnóstico se establece como en los adultos, mediante pruebas serológicas que detectan anticuerpos anti-

VIH IgG específicos (EIA, ELISA y Western Blot). Las pruebas serológicas, sin embargo, no son válidas para los niños menores de 18 meses, en quienes los anticuerpos anti-VIH pueden ser de transferencia materna durante la gestación. El diagnóstico de infección VIH en este grupo etario precisa, pues, de pruebas virológicas: PCR DNA, PCR RNA (carga viral) y cultivo viral. Actualmente, se estima que, en la mayoría de los niños, la infección VIH puede ser definitivamente diagnosticada al mes de vida, y en prácticamente todos los pacientes a los 6 meses de edad. Para el diagnóstico definitivo de infección en los niños menores de 18 meses, se requieren dos pruebas virológicas positivas en sangre que no sea de cordón (riesgo elevado de contaminación con sangre materna). Idealmente, los test diagnósticos deben realizarse antes de las 48 horas de vida, entre el 1º-2º mes y entre el 3er-6º mes. En la práctica clínica diaria, la PCR RNA o carga viral es la prueba virológica habitualmente uti-

lizada para el diagnóstico de infección VIH en los niños menores de 18 meses, teniendo, además, como comentaremos posteriormente, un enorme valor como guía terapéutica (véase Algoritmo 1).

Los niños con infección por VIH, suelen presentar, además: leucopenia, anemia, trombopenia, hipergammaglobulinemia policlonal y anergia cutánea. El Centro para la Prevención y Control de Enfermedades Infecciosas (CDC) ha propuesto una clasificación clínica de los niños con infección VIH (Tabla II) y otra inmunológica, basada en el recuento absoluto y porcentaje de linfocitos CD4+ (Tabla III). La tabla IV unifica ambas clasificaciones<sup>(1)</sup>.

### Manejo del niño expuesto al VIH

**El recién nacido de una madre con infección VIH debe considerarse infectado mientras no se demuestre lo contrario.**

Los niños nacidos de madres infectadas por el VIH se consideran niños

expuestos perinatalmente al VIH o niños en “estadio E”. Afortunadamente, la mayoría de estos niños no están infectados. Mientras descartamos de manera definitiva el diagnóstico de infección, estos niños deben ser manejados como “presuntos infectados”<sup>(12,13)</sup>. En este sentido, deben iniciar profilaxis con ZDV a partir de las 8-12 horas de vida y durante seis semanas (protocolo ACTG 076). A partir de entonces, se les debe administrar profilaxis contra *Pneumocystis jirovecii*. En nuestro medio, estos niños no deben ser alimentados con lactancia materna, por la posibilidad de transmisión postnatal. A continuación, enumeramos los cuidados que deben recibir los niños nacidos de madres con infección VIH:

1. *Primeras 8-12 horas de vida*: iniciar profilaxis con ZDV, continuar hasta las 6 semanas.
2. *24-48 horas de vida, 1º-2º meses y 4º-5º mes*: extracción de sangre para determinar PCR RNA (carga viral).

3. *A partir de 6ª semana* y en espera de determinar estado de infección, iniciar profilaxis para el *Pneumocistis*.

Si las pruebas virológicas anteriores son negativas, interrumpir esta profilaxis.

4. *A los 18 meses*, pruebas serológicas para comprobar serorreversión.

### Historia natural de la infección VIH perinatal

**La historia natural de la infección VIH en los niños depende en gran medida de la instauración y efectividad del tratamiento antirretroviral.**

Los dos acontecimientos que más impacto han tenido en esta historia natural son, por un lado, la disponibilidad y uso de antirretrovirales, particularmente regímenes que contienen inhibidores de la proteasa (TARGA, terapia antirretroviral de alta efectividad)<sup>(14)</sup> y, por otro, el inicio precoz del tratamiento antirretroviral<sup>(15)</sup>.

**Tabla II.** 1994. Categorías clínicas revisadas de la infección VIH en los niños (actualizada en febrero 2008)

#### **Categoría N: asintomáticos**

Niños que no tienen signos ni síntomas atribuibles a la infección VIH o aquellos que manifiestan solamente una de las condiciones descritas en la categoría A

#### **Categoría A: síntomas leves**

Niños que presentan 2 o más de las condiciones descritas a continuación, pero ninguna de las descritas en las categorías B y C:

- Linfadenopatías (≥0,5 cm en más de dos localizaciones; bilateral = 1 localización)
- Hepatomegalia
- Esplenomegalia
- Parotiditis
- Infecciones de vías respiratorias altas recurrentes o persistentes, sinusitis u otitis media

#### **Categoría B: síntomas moderados**

Niños que presentan manifestaciones clínicas atribuibles a la infección por el VIH diferentes de las enumeradas en las categorías A y C. Como ejemplo, se describen algunas de las condiciones clínicas de esta categoría:

- Anemia (<8 g/dl), neutropenia (<1.000/mm<sup>3</sup>) o trombopenia (<100.000/mm<sup>3</sup>) persistiendo más de 30 días
- Meningitis bacteriana, neumonía o sepsis (episodio aislado)
- Candidiasis orofaríngea (muguet), persistiendo >2 meses en niños mayores de 6 meses
- Cardiomiopatía
- Infección por citomegalovirus de comienzo precoz, en el primer mes de vida
- Diarrea recurrente o crónica
- Hepatitis
- Estomatitis herpética (virus herpes simple) recurrente (más de dos episodios en un año)
- Bronquitis, neumonitis o esofagitis por virus del herpes simple que se presenta precozmente en el primer mes de vida
- Herpes zóster de al menos dos episodios distintos o más de un dermatoma
- Leiomiomasarcoma
- Neumonía intersticial linfoide o hiperplasia linfoide pulmonar compleja
- Neuropatía
- Nocardiosis
- Fiebre persistente (>1 mes)
- Toxoplasmosis de comienzo antes del mes de edad
- Varicela diseminada

.../...

**Tabla II. (Continuación) 1994. Categorías clínicas revisadas de la infección VIH en los niños (actualizada en febrero 2008)**

**Categoría C: síntomas graves**

Niños que presentan alguna de las condiciones recogidas en la definición de caso de SIDA de 1987, a excepción de la neumonía intersticial linfoide (la cual se incluye en la categoría B).

Condiciones incluidas en la categoría C para niños infectados por el VIH:

- Infecciones bacterianas graves, múltiples o recurrentes (cualquier combinación de, al menos, dos infecciones con cultivos confirmados en un periodo de dos años) de los siguientes tipos: bacteriemia, neumonía, meningitis, osteoarticular o absceso de un órgano interno o cavidad corporal (excluyendo: otitis media aguda, absceso cutáneo superficial o de mucosas e infecciones relacionadas con catéteres)
- Candidiasis esofágica o pulmonar (bronquio, tráquea o pulmón)
- Coccidioidomycosis diseminada (en más de un lugar o además de en pulmón o cervical o ganglionar)
- Criptococosis extrapulmonar
- Cryptosporidiasis o isosporiasis con diarrea persistente >1 mes
- Infección por CMV con comienzo de los síntomas después del primer mes de vida (en más de un lugar, además de en hígado, bazo o ganglios)
- Encefalopatía (al menos uno de los siguientes hallazgos está presente durante al menos dos meses en ausencia de otra enfermedad que podría explicar el hallazgo): a) fallo de adquisiciones o pérdida de capacidades o de habilidad intelectual valorada por test neuropsicológicos o de escala de desarrollo; b) disminución del crecimiento cerebral o microcefalia adquirida demostrado por una medida del perímetro craneal o atrofia cerebral demostrada por TAC o RM (imágenes seriadas se necesitan en niños mayores de 2 años); y c) déficit motor, reflejos patológicos, ataxia o trastornos de la marcha
- Infección por el virus herpes simple causando úlcera mucocutánea que persiste más de un mes, o bronquitis, neumonitis o esofagitis de cualquier duración afectando a un niño de más de un mes de edad
- Histoplasmosis diseminada (en una localización distinta, o además de en pulmón y ganglios linfáticos cervicales o hiliares)
- Sarcoma de Kaposi
- Linfoma primario del SNC
- Linfoma de Burkitt o inmunoblástico o linfoma de células B o de fenotipo inmunológico desconocido
- Infección por *Mycobacterium tuberculosis* diseminada o extrapulmonar
- Infección por otras especies de *Mycobacterium* o especies no identificadas, diseminadas (en una localización distinta, o además de en pulmón, piel y ganglios linfáticos cervicales o hiliares)
- Infección por *Mycobacterium avium complex* o *Mycobacterium kansasii* diseminada (en una localización distinta, o además de en pulmón, piel y ganglios linfáticos cervicales o hiliares)
- Neumonía por *Pneumocystis jirovecii*
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva
- Sepsis por *Salmonella* (no tifoidea) recurrente
- Toxoplasmosis cerebral de inicio posterior al mes de vida
- Síndrome caquético en ausencia de una enfermedad aparte de la infección VIH que pudiera explicar los siguientes hallazgos: a) pérdida de peso persistente >10% de la línea basal; o b) pérdida de peso durante el seguimiento de al menos dos percentiles de las tablas en los niños de edad superior a 1 año; y c) peso por debajo del percentil 5 de las tablas de peso para talla, en dos controles consecutivos separados al menos 30 días; además de: a) diarrea crónica (dos o más deposiciones por día durante al menos 30 días); o b) fiebre documentada (durante un mínimo de 30 días, intermitente o constante)

**Tabla III. Categorías inmunológicas basadas en el recuento de linfocitos CD4+ según edad**

Categoría inmunológica	Edad de los niños					
	<12 meses		1-5 años		6-12 años	
	$\mu l$	(%)	$\mu l$	(%)	$\mu l$	(%)
1. Sin inmunodepresión	$\geq 1500$	( $\geq 25$ )	$\geq 1.000$	( $\geq 25$ )	$\geq 500$	( $\geq 25$ )
2. Inmunodepresión moderada	750-1.499	(15-24)	500-999	(15-24)	200-499	(15-24)
3. Inmunodepresión grave	<750	(<15)	<500	(<15)	<200	(<15)

**Tabla IV. Clasificación de la infección por el VIH en la edad pediátrica**

Categorías inmunológicas	Categorías clínicas			
	Asintomática	Sintomatología leve (A)	Sintomatología moderada (B)	Sintomatología grave (C)
1. Sin inmunodepresión	N1	A1	B1	C1
2. Inmunodepresión moderada	N2	A2	B2	C2
3. Inmunodepresión grave	N3	A3	B3	C3

### Evolución en los niños no tratados

**Los niños infectados por el VIH mediante transmisión vertical, sin tratamiento, suelen tener una forma bimodal de presentación y evolución de la enfermedad, posiblemente relacionada con el momento en el que se infectaron (intraútero, intra-parto o posparto).**

Este tipo de paciente, en nuestro medio, es prácticamente inexistente. Sin tratamiento, la historia natural de la infección VIH se caracteriza por una inmunosupresión progresiva causada por una depleción de linfocitos CD4+ inducida por el VIH, la cual predispone al paciente a padecer infecciones oportunistas y tumores de alto grado de malignidad. La mayoría de estos niños progresan a SIDA y fallecen antes de los 5 años de edad<sup>(16)</sup>. Entre los niños infectados por VIH verticalmente, existe una considerable variabilidad en cuanto a manifestaciones clínicas, progresión de la enfermedad, inmunosupresión y mortalidad, habiéndose descrito dos patrones clínicos y de progresión en niños no tratados:

1. **Forma de comienzo lentamente progresivo:** es la forma más frecuente de presentación del VIH transmitido verticalmente y ocurre en aproximadamente el 80% de los enfermos pediátricos infectados. Se sugiere que este grupo de pacientes ha adquirido la infección intraparto o posparto, mediante la ingestión de leche materna contaminada con VIH. El sistema inmunológico de estos pacientes es capaz de iniciar una respuesta inmune eficaz contra el VIH que les protege durante varios años. Los niños suelen presentar signos inespecíficos de infección en los primeros 12 meses de vida; tras este periodo, suelen quedar asintomáticos durante 2- 5 años. A partir de entonces, se produce un deterioro inmunológico progresivo que los predispone a las infecciones oportunistas clásicamente descritas en estos niños. Dentro de este grupo, se incluye un pequeño número de pacientes (11%) denominados “*progresores lentos*”, referido a pacientes que han superado los 8 años de edad, están clínicamente asintomáticos e inmunológicamente

competentes. Sin tratamiento, el tiempo medio en el que desarrollan SIDA es de 5 años y fallecen entre los 6-9 años.

2. **Forma de comienzo precoz:** entre un 26-38% de los niños infectados por el VIH debuta con sintomatología grave durante los primeros meses de vida. El 80% de ellos fallecen antes de los dos años de vida. El cuadro clínico se caracteriza por: infecciones oportunistas e infecciones bacterianas graves recurrentes, encefalopatía progresiva, retraso del desarrollo psicomotor y microcefalia. Estos pacientes presentan una supervivencia menor al 10% a los 5 años de evolución de la enfermedad. Se postula que esos niños han adquirido la infección intraútero; el VIH atacaría al timo y al sistema inmune, aún muy inmaduro, favoreciendo el desarrollo de infecciones graves en los primeros meses de vida.

### Evolución en los niños con TARGA. Tratamiento ARV

**El tratamiento del VIH con TARGA no erradica al virus del organismo y, por tanto, no cura la infección, pero detiene y revierte la inmunodeficiencia progresiva que caracteriza a la infección VIH, convirtiéndola en una enfermedad crónica con una problemática peculiar.**

Desde la descripción de los primeros casos de SIDA hace más de 30 años, la morbilidad y la mortalidad asociadas a SIDA se ha reducido notablemente; de tal manera que, la infección por VIH es considerada, hoy, una enfermedad crónica. Al principio de la epidemia, la única opción terapéutica disponible era optimizar el manejo de las infecciones oportunistas (IOs); posteriormente, con la aparición paulatina de los distintos antirretrovirales, los pacientes fueron sometidos a regímenes de monoterapia y biterapia con los que se obtenían beneficios muy transitorios. Fue en la década de los 90 cuando se produjo una auténtica revolución en el manejo de los pacientes infectados por VIH con el advenimiento de la terapia TARGA. Esta modalidad de tratamiento, que combina tres o más fármacos antirretrovirales, actuando en distintas dianas del ciclo biológico del VIH, induce una marcada

y sostenida reducción de la replicación vírica, que se refleja en la supresión de la viremia a las pocas semanas de iniciar el tratamiento y en la restauración parcial del sistema inmune, manifiesta en un incremento precoz del número de T-CD4+ circulantes. Esta mejoría inmunológica secundaria a la TARGA muy pronto quedó de relieve en un descenso de la tasa de progresión a SIDA y aumento de la supervivencia de los pacientes<sup>(17)</sup>.

Sin embargo, la TARGA no está exenta de inconvenientes y, pese a su alta potencia, existe consenso general de que el virus no puede ser erradicado del organismo, aun después de años de tratamiento con viremia indetectable; por lo que, actualmente, se recomienda que el tratamiento debe ser continuado durante toda la vida. Esta idea de “tratamiento de por vida” con frecuencia se hace insostenible, sobre todo en los niños y adolescentes, en quienes no resulta fácil asegurar una adherencia adecuada durante tan largo periodo de tiempo. Esta falta de cumplimiento terapéutico, con frecuencia agravado por la falta de fármacos con formas de presentación adecuadas a niños pequeños e incluso, desconocimiento de las posologías exactas de estos fármacos en este grupo de pacientes, ha contribuido al fracaso virológico y a la aparición de cepas VIH multiresistentes. En este sentido, aunque hoy día, en nuestro medio, los nuevos casos de VIH pediátricos son casi anecdóticos, aún existe un considerable número de adolescentes que adquirieron la infección verticalmente en la era PreTARGA y cuya edad media supera los 16 años. La mayoría de estos pacientes han sido sometidos consecutivamente a regímenes de monoterapia, biterapia y a distintos regímenes TARGA, habiendo tenido gran parte de ellos una adherencia más que cuestionable; todo ello ha favorecido la aparición de mutaciones de resistencias que complican el diseño de un régimen TARGA efectivo.

Exponer detalladamente todos los aspectos del tratamiento antirretroviral en los niños saldría del propósito de esta revisión, por lo que remitimos al lector a las guías debidamente actualizadas<sup>(18)</sup>: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/pediatricguidelines.pdf>

La tabla V muestra los fármacos anti-retrovirales actualmente disponibles y la tabla VI las indicaciones para iniciar la terapia antirretroviral en los niños.

## El adolescente infectado perinatalmente por VIH. Descubrir y vivir la adolescencia con VIH

**Los adolescentes infectados verticalmente son un grupo de pacientes con una singular y compleja problemática biomédica, psicológica y social.**

El aumento de la supervivencia ligada a la TARGA ha supuesto un aumento del número de adolescentes infectados a través de sus madres que paulatinamente pasan a las unidades de adultos. Esta cohorte de adolescentes presentan una problemática “única, peculiar y compleja”, con grandes incertidumbres, tanto desde el punto de vista biológico como psicológico y social.

En primer lugar, son pacientes *crónicamente* infectados en quienes se conoce el momento y la cronología de la infección. Esta cronología está, en la mayoría de los casos, *ligada* a la secuencia de aparición temporal de los distintos fármacos ARV. Por este motivo, la gran mayoría de ellos ha sido sometido a múltiples regímenes terapéuticos (monoterapia, biterapia y TARGA) durante sus vidas. Ello, junto a ciertos efectos secundarios, como la lipodistrofia, derivados de los ARV, y la necesidad de *un tratamiento de por vida*, han favorecido la falta de adherencia a los ARV, con la subsiguiente emergencia de cepas resistentes y mayores dificultades en el diseño de nuevos regímenes terapéuticos eficaces. Afortunadamente, estamos viviendo una “época dorada” en el tratamiento antirretroviral, ya que en los últimos años han aparecido, casi de manera simultánea, nuevos fármacos ARV, algunos (Darunavir, Etravirina, Maraviroc) pertenecientes a antiguas familias y otros, como el Raltegravir, perteneciente a una nueva familia con nueva diana terapéutica (inhibidor de la Integrasa). Esta eclosión, casi simultánea, de nuevos fármacos abre una puerta a la esperanza en el diseño de TARGAs efectivos, tanto en niños como en adolescentes multi-tratados. Un aspecto muy novedoso en los adolescentes infectados por TV es el

Tabla V. Fármacos antirretrovirales disponibles	
<b>1. Inhibidores de la retrotranscriptasa inversa:</b>	
A. Análogos de nucleósidos/nucleótidos (NRTIs/NtRTIs)	
– Abacavir (ZIAGÉN®)*	
– Abacavir/Lamivudina (EPZICOM®)	
– Abacavir/Lamivudina/Zidovudina (TRIZIVIR®)	
– Didanosine (ddi, VIDEX®)*	
– Emtracitabina (ENTRIVA®)*	
– Emtracitabina/tenofovir (TRUVADA®)	
– Lamivudina (3TC, EPIVIR®, EPIVIR HBV®)*	
– Lamivudina/Zidovudina (COMBIVIR®)	
– Estavudina (d4T, ZERIT®)*	
– Tenofovir (TDF, VIREAD®)	
– Zidovudina (ZDV, ZAT, RETROVIR®)*	
B. No análogos de nucleósidos (NNRTIs)	
– Etravirina (TMC-125, INTELENCE®)	
– Efavirenz (DMP-266; EFV, SUSTIVA®)	
– Nevirapina (NVP, VIRAMUNE®)*	
– Delavirdina (DLV, RESCRIPTOR®)	
– Rilpivirina (RPV, EDURANT®)	
<b>2. Inhibidores de la proteasa:</b>	
– Atazanavir (ATV, REYATAZ®)	
– Darunavir (TMC 114, PREZISTA®)	
– Fosamprenavir (f-APV, LEXIVA®)*	
– Indinavir (IDV, CRIXIVAN®)	
– Lopinavir/Ritonavir (KALETRA®, ABT 378, LPV/RTV)	
– Nelfinavir (NFV, VIRACEPT®)*	
– Ritonavir (RTV, NORVIR®)*	
– Saquinavir (SQV, INVIRASE®, FORTOVASE®)	
– Tipranavir (Aptivus®, TPV)	
<b>3. Inhibidores de la fusión:</b>	
– Enfuvirtide (FUZEON®, T-20)	
– Maraviroc (UK-427, CELESENTRI®)	
<b>4. Inhibidores de la integrasa:</b>	
– Dolutegravir (DTG, TIVICAY®)	
– Raltegravir (RAL, ISENTRESS®)	
(*) Disponibles en formulaciones pediátricas.	

derivado de la inmunosenescencia (IS). Hay evidencias de que la infección VIH provoca una IS prematura (ISVIH), que comparte rasgos, aunque no todos, con la inmunosenescencia cronológica (ISc) y que se hace evidente en estadios tempranos de la infección<sup>(19)</sup>. Esta inmunosenescencia también ha sido observada en niños<sup>(20,21)</sup>, pero con características diferentes a la observada en los adultos, probablemente debido a que los niños tienen una mejor función tímica relacionada con su edad. En este contexto, cabría especular sobre la relevancia que esta inmunosenescencia prematura asociada a la transmisión vertical podría tener en los adolescentes crónicamente infectados para afrontar la senescencia cronológica. Ésta es una cuestión para las que aún hoy no tenemos respuesta.

Desde una óptica psicológica y social, no podemos olvidar que, sobre el SIDA y sobre quienes lo padecen, e incluso sobre quienes tan sólo están infectados por el VIH, sigue gravitando la imagen estigmatizada que este síndrome adquirió desde su aparición, una prueba más que elocuente del dramático divorcio entre la lógica de la ciencia y la lógica social.

Por otro lado, sabemos que, como consecuencia de los cambios en la conducta afectivo-sexual en las nuevas generaciones, se está produciendo una creciente promiscuidad y un adelanto en la edad media de las primeras relaciones sexuales, con los riesgos que todo ello pueda comportar. De hecho, es ya muy significativo, estadísticamente hablando, el grupo de pacientes con edad adoles-

**Tabla VI.** Recomendaciones para iniciar la terapia antirretroviral en niños no tratados previamente e infectados por el VIH

- La terapia ARV debe iniciarse en todos los niños con SIDA o sintomatología importante (categorías clínicas C o la mayoría de las condiciones de la categoría B) **(AI)**
- La terapia ARV debe iniciarse en todos los niños < de 12 meses independientemente de su situación clínica, porcentaje de CD4+ o carga viral **(AI)** para los niños <12 semanas de edad y **AII** para los niños ≥ de 12 semanas a 12 meses)
- La terapia ARV debe iniciarse en los niños infectados por VIH ≥1 año de edad asintomáticos o con síntomas leves y los siguientes valores de CD4+:
  - Entre 1 y 3 años de edad:
    - . Recuento de CD4+ <1.000 cel/mm<sup>3</sup> o porcentaje de CD4+ <25% **(AII)**
  - Entre 3 y 5 años de edad:
    - . Recuento de CD4+ <750 cel/mm<sup>3</sup> o porcentaje de CD4+ <25% **(AII)**
  - Mayores de 5 años:
    - . Recuento de CD4+ <350 cel/mm<sup>3</sup> **(AI)**
    - . Recuento de CD4+ entre 350-500 cel/mm<sup>3</sup> **(BII)**
- La terapia ARV debe ser considerada en niños infectados por VIH de >1 año de edad, asintomáticos o con síntomas leves, con los siguientes recuentos de CD4+:
  - Entre 1 y 3 años de edad:
    - . Recuento de CD4+ ≥1.000 cel/mm<sup>3</sup> o porcentaje de CD4+ ≥25% **(BIII)**
  - Entre 3 y 5 años de edad:
    - . Recuento de CD4+ ≥750 cel/mm<sup>3</sup> o porcentaje de CD4+ ≥25% **(BIII)**
  - Mayores de 5 años:
    - . Recuento de CD4+ >500 cel/mm<sup>3</sup> **(BIII)**
- En niños con recomendaciones de bajo nivel de evidencia para iniciar la terapia (Nivel B), una carga viral >100.000 copias/ml, sugiere una buena evidencia para iniciar la terapia antirretroviral **(BII)**
- La adherencia debe ser considerada y discutida con los padres o tutores antes de iniciar la terapia antirretroviral **(AIII)**. Los pacientes y/o sus padres o tutores pueden elegir posponer la terapia y, según los casos, el profesional también puede posponer la terapia basado en aspectos clínicos y/o psicológicos

<b>Edad</b>	<b>Criterios</b>	<b>Recomendaciones</b>
<12 meses	- Independientemente de situación clínica, inmunológica o carga viral	Tratar
1-<5 años	- SIDA o sintomatología relacionada <sup>1</sup>	Tratar
	- CD4 <25%, independientemente de síntomas, o carga viral <sup>2</sup>	Tratar
	- Asintomáticos o síntomas leves <sup>3</sup> y	Considerar
	- CD4 ≥25% y	
	- RNA VIH ≥100.000 copias/ml	
	- Asintomáticos o síntomas leves <sup>3</sup> y	Diferir <sup>4</sup>
	- CD4 >25% y	
	- RNA VIH <100.000 copias/ml	
>5 años	- SIDA o sintomatología relacionada <sup>1</sup>	Tratar
	- CD4 <350 cel/mm <sup>3,5</sup>	Tratar
	- Asintomáticos o síntomas leves <sup>3</sup> y	Considerar
	- CD4 ≥350 cel/mm <sup>3</sup> y	
	- RNA VIH ≥100.000 copias/ml	
	- Asintomáticos o síntomas leves <sup>3</sup> y	Diferir <sup>4</sup>
	- CD4 ≥350 cel/mm <sup>3</sup>	
	- RNA VIH <100.000 copias/ml	

<sup>1</sup>Categorías clínicas B y C de los CDC (excepto para las siguientes condiciones de categoría B: único episodio de infección bacteriana grave o neumonitis intersticial linfoide). <sup>2</sup>Los datos en los que se basan estas recomendaciones son más consistentes para porcentajes de CD4 <20% que para porcentajes de CD4 entre 20-24%. <sup>3</sup>Categorías A y N de los CDC o siguientes condiciones de categoría B: único episodio de infección bacteriana grave o neumonitis intersticial linfoide. <sup>4</sup>Los datos clínicos y de laboratorio deben ser evaluados cada 3-4 meses; <sup>5</sup>Los datos en los que se basan estas recomendaciones son más consistentes para cifras de CD4 <200 que para cifras de CD4 entre 200-350 cel/ml.

cente infectado por VIH por vía sexual<sup>(22)</sup>, y de jóvenes que muy probablemente se infectaron en ese periodo de su vida, pero fueron diagnosticados más tarde.

Pero no es este último el grupo de adolescentes al que hemos venido haciendo referencia a lo largo del artículo,

ni al que vamos a dedicar atención a partir de ahora. Nos vamos a ocupar exclusivamente de niños que se contagiaron por TV, lograron sobrevivir gracias, sobre todo, a la terapia antirretroviral, y han ido alcanzando la adolescencia e incluso la juventud.

La primera señal de alarma que los médicos detectan en este tipo de pacientes es la mala o irregular adherencia a la medicación<sup>(23)</sup>, tal vez como una expresión de rebeldía, resistencia y hartazgo, que puede llegar finalmente a la renuncia personal. La crisis adolescente



trae consigo nuevos problemas que, en el caso de estos chicos, pueden verse potenciados o mostrar cualidades peculiares muy turbadoras. Al cobrar conciencia de la enfermedad, no siempre de la manera más apropiada, se ven seriamente comprometidas, además, su comunicación y sus relaciones de confianza con los otros, y también sus expectativas en la vida. Crece en ellos la sensación de fracaso e inadaptación, con un paulatino aislamiento, un abandono total o parcial de la participación en distintos ámbitos sociales, como, por ejemplo, la escuela y, finalmente, la experiencia del estigma y la exclusión. Como quiera que estos adolescentes proceden, en su mayoría, de familias con escasos recursos económicos, desestructuradas y marginales, el SIDA agrava un cuadro vital ya de por sí muy deteriorado.

El conocimiento del diagnóstico provoca sensaciones, sigue pautas y ritmos variables según los individuos, pero, por lo general, empiezan a desarrollar diversos mecanismos para preservar “ese secreto”, y elaboran algunos ritos de ocultación y simulación y reconstrucciones biográficas a fin de esquivar el rechazo. Se suman así a lo que algunos han llamado “conspiración de silencio” o “acuerdo de silencio” familiar en torno al VIH<sup>(24)</sup>.

La reacción inmediata al conocer el diagnóstico es diversa, pero lo más frecuente es que estos adolescentes pasen por una etapa de inquietud y desorientación, comiencen a sentirse distintos e incluso únicos y, a continuación, quizás para contrarrestar este doloroso sentimiento, traten de enfatizar su “normalidad”, restando importancia al VIH, evitando su mención...; en suma, integrándolo, como pueden, en su cotidianidad. Algunos confiesan que todo ello no es más que un autoengaño, pero el olvido y el disimulo se convierten para ellos en una necesidad. La enfermedad no debe ser revelada más allá de un círculo de confianza muy restrictivo, dentro del cual suelen estar la familia más próxima y los médicos y, a veces, algún amigo íntimo. Pero, como una fatalidad ineludible, la sospecha, el silencio y el secreto entran a formar parte definitivamente de la vida de estos adolescentes, no sin riesgo grave para su integración social y, especialmente,

para sus relaciones afectivas y sexuales. Ellos lo saben, son conscientes de su vulnerabilidad y la sufren.

## Bibliografía

Los asteriscos reflejan el interés del artículo a juicio del autor.

- 1.\*\* UNAIDS: 2012 report on the global AIDS epidemic 2012. Available here: [www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/epidemiology/2012/gr2012/20121120\\_UNAIDS\\_Global\\_Report\\_2012\\_en.pdf](http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/epidemiology/2012/gr2012/20121120_UNAIDS_Global_Report_2012_en.pdf) (Accessed on February 19, 2013).
- 2.\*\* WHO: Towards Universal Access: Scaling up priority HIV/AIDS interventions in the health sector. Progress Report 2010: [www.who.int/hiv/pub/2010progressreport](http://www.who.int/hiv/pub/2010progressreport).
- 3.\*\* WHO: Antiretroviral drugs for treating pregnant women and preventing HIV infections in infants: recommendations for a public health approach, 2010 version: [www.who.int/hiv/pub/mtct/antiretroviral2010/en/index.html](http://www.who.int/hiv/pub/mtct/antiretroviral2010/en/index.html).
- 4.\*\* World AIDS Day - December 1, 2013. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2013; 62(47): 945.
- 5.\*\* Área de Vigilancia de VIH y Conductas de Riesgo. Vigilancia Epidemiológica del VIH/Sida en España: Sistema de Información sobre Nuevos Diagnósticos de VIH y Registro Nacional de Casos de Sida. Plan Nacional sobre el Sida-SG de Promoción de la Salud y Epidemiología/Centro Nacional de Epidemiología-ISCIII. Madrid; Madrid Nov 2013.
- 6.\*\*\* Connor EM, Sperling RS, Gelber R, Kiselev P, Scott G, O'Sullivan MJ, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group.* *N Engl J Med.* 1994; 331: 1173-80.
- 7.\*\* Panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. *http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/PerinatalGL.pdf*.
- 8.\*\* Prevention of HIV transmission during breastfeeding in resource-limited settings. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com). 2013.
- 9.\*\* Panel on Opportunistic Infections in HIV-Exposed and HIV-Infected Children. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Exposed and HIV-Infected Children. Department of Health and Human Services. Available at [http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/oi\\_guidelines\\_pediatics.pdf](http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/oi_guidelines_pediatics.pdf).
- 10.\*\* American Academy of Pediatrics. Recommended immunization schedules for children and adolescents-United States. 2007. *Pediatrics.* 2007; 119: 207-8.
- 11.\*\*\* Centers for Disease Control and Prevention. 1994 Revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less 13 years of age. *MMWR.* 1994; 43: 1-10.
- 12.\*\* Colaborativo Español para la Infección VIH Pediátrica (CEVIHP). Manual práctico de la infección por VIH en el niño. 2ª edición. Proas Science; 2000.
- 13.\*\* Guía de práctica clínica para el abordaje integral del adolescente con infección por el VIH. Secretaría del Plan Nacional Sobre el Sida (SPNS), Ministerio de Sanidad y Consumo. Colaborativo Español de VIH Pediátrico (CEVIHP), Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP) y Asociación Española de Pediatría (AEP). 2008.
- 14.\*\* Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *HIV Outpatient Study Investigators.* *N Engl J Med.* 1998; 338: 853.
- 15.\*\*\* Violari A, Cotton MF, Gibb DM, et al. Early antiretroviral therapy and mortality among HIV-infected infants. *N Engl J Med.* 2008; 359: 2233.
- 16.\*\* Spira R, Lepage P, Msellati P, et al. Natural history of human immunodeficiency virus type 1 infection in children: a five-year prospective study in Rwanda. *Mother-to-Child HIV-1 Transmission Study Group.* *Pediatrics.* 1999; 104: e56.
- 17.\*\* Gortmaker SL, Hughes M, Cervia J, et al. Effect of combination therapy including protease inhibitors on mortality among children and adolescents infected with HIV-1. *N Engl J Med.* 2001; 345: 1522.
- 18.\*\* Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. Available at <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/pediatricguidelines.pdf>. Accessed 2014.
- 19.\*\* Ferrando-Martínez S, Ruiz-Mateos E, Romero-Sánchez MC, Muñoz-Fernández MÁ, Viciano P, Genebat M, Leal M. HIV infection-related premature immunosenescence: high rates of immune exhaustion after short time of infection. *Curr HIV Res.* 2011; 9: 289.
- 20.\*\* Méndez-Lagares G, Díaz L, Correa-Rocha R, León Leal JA, Ferrando-Martínez S, Ruiz-Mateos E, et al. Specific patterns of CD4-associated immunosenescence in vertically HIV-infected subjects. *Clin Microbiol Infect.* 2013; 19: 558-65.

21.\*\* Díaz L, Méndez-Lagares G, Correa-Rocha R, Pacheco YM, Ferrando-Martínez S, Ruiz-Mateos E, et al. Detectable viral load aggravates immunosenescence features of CD8 T-cell subsets in vertically HIV-infected children. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012; 60: 447-54.

22.\*\* Benton TD, Ifeagwu JA. HIV in Adolescents: What We Know and What We Need to Know. *Curr Psychiatry Rep*. 2008; 10: 109-15.

23.\*\* Cardoso de Paula C, Evangelista-Cabral I, Oliveira Souza IE. O (não) dito da AIDS no cotidiano de transição da infância para a adolescência. *Revista Brasileira da Enfermagem*. 2011; 64: 658-64.

24.\*\* Buchanan AL, Montepiedra G, Siois PA, Nichols SL. Barriers to Medication Adherence in HIV-Infected Children and Youth Based on Self- and Caregiver Report. *Pediatrics*. 2012; 129: e1244-51.

### Bibliografía recomendada

– Centers for Disease Control and Prevention. 1994 Revised classification system for human immunodeficiency in virus infection in children less 13 years of age. *MMWR*. 1994; 43: 1-10.

Clasificación, actualmente en vigor, de los niños infectados por el VIH.

## Caso clínico

### Motivo de estudio y anamnesis

Niña de 4 años que nos remite el médico de su madre para que le descartemos infección VIH. Refiere la madre que la encuentra una niña “sana”.

### Antecedentes familiares

Padre, de 30 años, fallecido un mes antes por SIDA “sorpresa”, que debutó con linfoma de alto grado de malignidad.

Madre: ante diagnóstico de SIDA de su esposo, se estudia, resultando que está infectada por el VIH. Por este motivo, nos remiten a la niña.

### Antecedentes obstétricos

- Embarazo controlado en centro privado que cursa sin complicaciones.
- Serología VIH durante el primer trimestre, negativa.
- No se realizó serología VIH durante el tercer trimestre.
- Producto único de primera gestación.
- Parto a término. Vía vaginal.
- Peso RN: 3.330 g.

### Antecedentes personales

- Lactancia materna durante 3 meses.
- Buen desarrollo psicomotor.
- No constan AP de interés.

### Exploración física

Peso y talla en percentiles adecuados. Rigurosamente normal.

### Pruebas complementarias más relevantes

- Hemograma y bioquímica: normales.
- Serología VIH: positiva.
- RNA-VIH: 65.000 copias/ml.
- Estudio de subpoblaciones linfocitarias: CD4 + 2.125 cel/ml (28%).

### Juicio clínico

Infección VIH adquirida mediante transmisión vertical (estadio clínico N1).

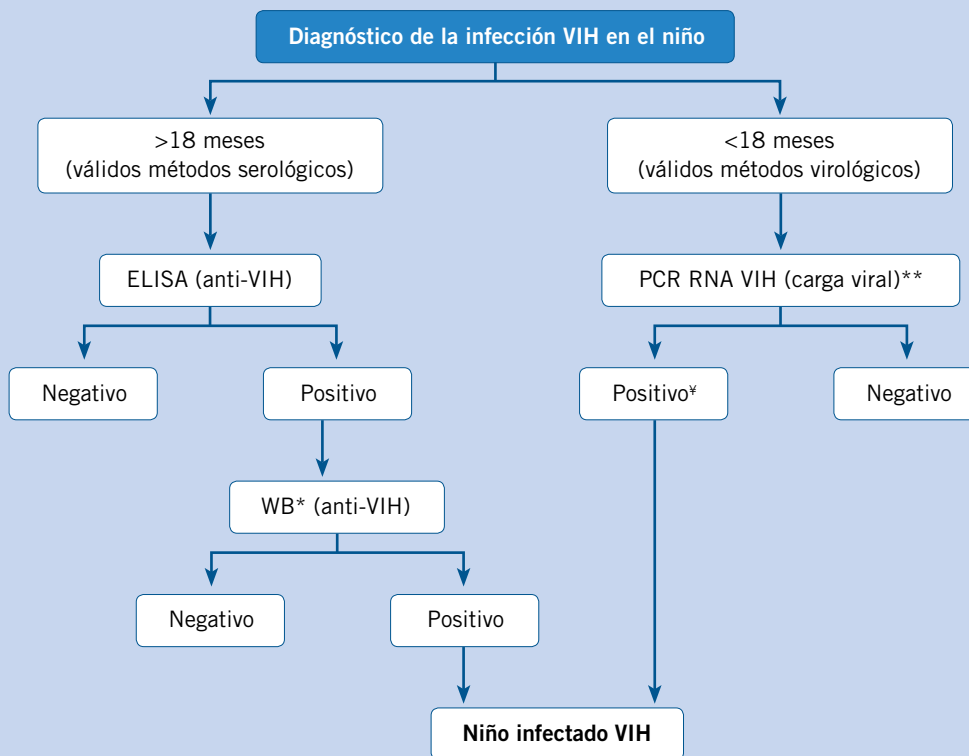
### Evolución

Debido a su excelente situación clínica, inmunológica (CD4+ >25%) y RNA VIH (carga viral) <100.000 copias/ml, se decidió no iniciar tratamiento antirretroviral y realizar seguimiento cada 3 meses. Tras 10 meses de seguimiento, sufrió caída en los CD4+ (15%); motivo por el que, se decidió iniciar tratamiento (AZT+3TC+NVP). Actualmente, se encuentra con CD4+ de 650 cel/ml. (28%) y RNA-VIH indetectable.

### Comentario final

Este desgraciado caso pone de manifiesto la importancia que tiene realizar test anti-VIH a todas las mujeres embarazadas durante el primer trimestre, y repetir en caso de resultar negativo, durante el tercer trimestre de gestación. En esta ocasión, el caso índice fue el padre de la pequeña que, tras habersele diagnosticado un linfoma de alto grado de malignidad, sus médicos sospecharon que pudiera estar infectado por VIH (hay que tener en cuenta que el linfoma es muy frecuente entre los jóvenes con infección VIH), y así fue. Inmediatamente, intuyeron que su esposa también pudiera estar infectada, y así se confirmó. Finalmente, nos remitieron a la pequeña con la duda de que también pudiera estar infectada por el VIH. Desafortunadamente, también lo estaba. Una segunda serología a la madre durante el tercer trimestre, muy probablemente, la hubiese diagnosticado y evitado la posterior infección de la pequeña (el parto fue vaginal y alimentada al pecho); todo ello, sin considerar la conveniencia de que el padre que, sin duda, tuvo alguna conducta de riesgo, se hubiera testado en su momento.

### Algoritmo. Diagnóstico de la infección VIH en el niño



\*: Western Blot u otra prueba confirmatoria; \*\*: RNA-VIH >10.000 copias/ml, alta probabilidad de infección;  
 ‡: Si positivo, deberá repetirse la prueba antes de establecer definitivamente el diagnóstico de infección.



# Cuestionario de Acreditación

A continuación, se expone el cuestionario de acreditación con las preguntas de este tema de *Pediatría Integral*, que deberá contestar "on line" a través de la web: [www.sepeap.org](http://www.sepeap.org).

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

## La infección por VIH en la infancia y la adolescencia: avances biomédicos y resistencias sociales

17. ¿Cuáles de las siguientes manifestaciones clínicas deben hacernos sospechar que un niño puede estar infectado por el VIH?

- Hepatoesplenomegalia.
- Fallo para medrar.
- Retraso psicomotor.
- Diarrea crónica.
- Todas las anteriores.

18. Desde el punto de vista del laboratorio, ¿cuál de estas pruebas NO es característica de la infección VIH pediátrica?

- Anergia cutánea.
- Depleción de linfocitos CD4+.
- Hipergammaglobulinemia policlonal.
- Trombopenia.
- Linfomonocitosis.

19. En cuanto a la transmisión vertical del VIH, señale la respuesta falsa:

- Los test serológicos anti-VIH deben realizárseles a todas las embarazadas, sin excepción, durante el primero y tercer trimestres.
- En nuestro medio, los niños nacidos de madres infectadas por VIH pueden ser alimentados con lactancia materna.
- Con quimioprofilaxis adecuada, terapia TARGA y cesárea electiva, la tasa de TV del VIH es "prácticamente nula".
- La cesárea electiva está indicada a las 38 semanas de gestación, en las gestantes con carga viral >1.000 copias/ml.
- La cesárea electiva a las 38 semanas de gestación está indicada en gestantes con carga viral desconocida en el momento del parto.

20. En relación al diagnóstico de la infección VIH en el niño, señale la respuesta correcta:

a. La infección VIH se diagnostica en los menores de 18 meses mediante pruebas virológicas (PCR DNA y PCR RNA), en muestras de sangre de cordón.

b. La determinación de anticuerpos anti-VIH tipo IgM es una prueba adecuada para establecer el diagnóstico de infección VIH en un niño menor de 18 meses.

c. La determinación, mediante técnica de ELISA, de anticuerpos anti VIH tipo IgG es la prueba de elección para el diagnóstico de infección VIH en un niño mayor de 18 meses.

d. La determinación de la carga viral y de PCR DNA VIH, a las 48 horas de vida, al 2°-3° y 5°-6° mes, es el estándar de diagnóstico de infección VIH en los menores de 18 meses.

e. c y d son correctas.

21. Respecto al tratamiento con antirretrovirales en los niños infectados por el VIH, señale la respuesta falsa:

a. La terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA), continúa siendo el pilar fundamental en el que se sustenta el tratamiento de los niños infectados por el VIH.

b. La mejor manera de prevenir las infecciones oportunistas es mediante la TARGA.

c. Entre los principales inconvenientes de la TARGA, están la falta de adherencia al tratamiento con posterior emergencia de resistencias, y las complicaciones metabólicas.

d. En los niños en estadio 3 inmunológico, la TARGA debe administrarse de "manera intermitente" (según recuento de CD4+), con el objetivo de evitar complicaciones.

e. La TARGA combina 3 o más fármacos antirretrovirales.

## Caso clínico

22. El diagnóstico de infección VIH en la paciente que nos ocupa (4 años) se realiza mediante:

- Datos clínicos. Como está asintomática, no está infectada.
- Determinación de DNA VIH.
- Cultivo viral VIH.
- Determinación de RNA-VIH.
- Determinación de IgG-VIH.

23. El estadio clínico-inmunológico de la paciente que nos ocupa es:

- C3.
- N1.
- C1.
- C2.
- A2.

24. En nuestro caso clínico, llama la atención que la madre tuviese la serología VIH negativa en el primer trimestre del embarazo y, sin embargo, la niña estaba infectada. Con respecto a los test anti-VIH en las embarazadas, señale la respuesta correcta:

a. La serología realizada a la madre durante el primer trimestre, pudo ser un "falso negativo". Muy probablemente la madre ya estaba infectada.

b. Los test VIH durante el embarazo no son obligatorios y deben de realizársele sólo a las pacientes en determinados grupos de riesgo (sexualmente promiscuas, con enfermedad de transmisión sexual y drogadictas).

c. Los test anti-VIH deben realizarse sistemáticamente a todas las embarazadas sin excepción durante el primer trimestre del embarazo, e idealmente también, durante el tercer trimestre de gestación.

d. Los test VIH durante el embarazo no son obligatorios y deben de realizársele sólo a las gestantes que lo soliciten.

e. a y c son correctas.

# Gripe

J. Arístegui Fernández

Unidad de Infectología Pediátrica. Hospital Universitario de Basurto.  
Profesor Titular de Pediatría de la Universidad del País Vasco (UPV/EHU).  
Catedrático acreditado en Ciencias de Salud por el Ministerio de Educación



## Resumen

La gripe en el niño puede cursar de forma subclínica y, en ocasiones, con extremada gravedad. En neonatos y lactantes puede presentarse como un síndrome febril sin foco. Los niños son el factor fundamental en la cadena de transmisión de la enfermedad. Las tasas de hospitalización en los niños sanos menores de 2 años son similares o, incluso, superiores a las de las personas  $\geq 65$  años. En el momento actual, las únicas vacunas disponibles autorizadas para menores de 18 años en España son las vacunas trivalentes, inactivadas, de administración por vía intramuscular. La vacuna atenuada intranasal no está disponible en las farmacias. La eficacia protectora de la vacuna antigripal en menores de 2 años es limitada. El CAV-AEP (Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría) recomienda, para la temporada 2013-2014, la vacunación en pediatría en niños mayores de 6 meses y adolescentes pertenecientes a los grupos de riesgo, así como a los que convivan con pacientes de riesgo. Es especialmente importante la recomendación de la vacunación antigripal de todos los profesionales sanitarios en contacto con población pediátrica y la vacunación antigripal de las embarazadas con el fin de proteger mediante los anticuerpos transplacentarios al niño en los primeros meses de vida.

**Palabras clave:** Gripe; Influenza; Pediatría; Vacunas.

**Key words:** Influenza; Pediatrics; Vaccines.

## Abstract

*Influenza in children may attend subclinical and sometimes with extreme seriousness. In neonates and infants may present as a fever without source. Children are the key factor in the chain of transmission of the disease. Hospitalization rates in healthy children under 2 years are similar, or even greater than, those of persons  $\geq 65$  years. At present the only licensed vaccine available for children under 18 years in Spain are trivalent vaccines, inactivated of intramuscular administration. The attenuated intranasal vaccine is not available in pharmacies at the moment. The protective efficacy of influenza vaccine in children under 2 years is limited. The CAV-AEP (Vaccine Advisory Committee of the Spanish Association of Pediatrics) recommended, for the 2013-2014 season the pediatric vaccination in children older than 6 months and adolescents belonging to risk groups, and patients who live with risk patients. Especially important is the recommendation of influenza vaccination of all health professionals in contact with pediatric and influenza vaccination of pregnant women in order to protect by transplacental antibodies to the child in the first months of life.*

*Pediatr Integral 2014; XVIII(3): 175-182*

## Etiología

**Existen dos mecanismos fundamentales que dan lugar a cambios antigénicos de los virus gripales; los cambios antigénicos menores (deriva antigénica o "drift") y los cambios antigénicos mayores (salto antigénico o "shift").**

Los virus de la gripe pertenecientes a la familia *Orthomyxoviridae* forman los géneros *Influenza A*, *Influenza B* e *Influenza C*. Sin embargo, mientras los virus B y C son predominantemente patógenos humanos, los virus A son capaces de infectar de forma natural a numerosas especies de animales mamíferos y aves. La variación dentro del tipo A permite su clasificación en subtipos, definidos en función de sus antígenos de membrana: hemaglutinina (HA) y neuraminidasa (NA). Se han identificado 9 NA y 16 HA diferentes, que pueden originar numerosas combinaciones o subtipos.

Existen dos mecanismos fundamentales que dan lugar a cambios antigénicos de los virus gripales: los cambios antigénicos menores (deriva antigénica o "drift") y los cambios antigénicos mayores (salto antigénico o "shift"). La deriva antigénica (*drift*) se debe a la acumulación gradual de mutaciones puntuales que originan virus variantes que se separan paulatinamente de los que circulaban hasta ese momento, dando lugar a los brotes epidémicos anuales. El salto antigénico (*shift*) sólo se produce en los virus influenza del tipo A de forma ocasional y es responsable de la aparición de las distintas pandemias.

## Patogenia

**El virus de la gripe se fija a los receptores de las células del epitelio respiratorio, donde se replica en las 48-72 horas siguientes y durante un periodo más largo en niños.**

El virus llega a la mucosa respiratoria por vía aérea, donde puede ser neutralizado por los anticuerpos locales de infecciones anteriores. La infección se inicia por la fijación del virus a los receptores mucoproteicos de las células del epitelio respiratorio, donde se replica en las 48-72 horas siguientes y durante un periodo más largo en niños.

Desde aquí, el virus es eliminado en forma infectiva por las gotitas de Pflügge emitidas al exterior al hablar, estornudar o toser. La resistencia del virus en el medio ambiente es favorecida por las condiciones de elevada humedad relativa y baja temperatura, así como por la concentración del virus en las secreciones respiratorias y el tamaño de los aerosoles formados.

El virus, desde la mucosa respiratoria, difunde por contigüidad, ocasionando un proceso inflamatorio con necrosis del epitelio ciliado del tracto respiratorio superior; también, puede afectar al tracto respiratorio inferior (bronquios, bronquiolos y alvéolos), produciendo complicaciones broncopulmonares y neumonía gripal.

## Epidemiología

**Los niños son el factor fundamental en la cadena de transmisión de la enfermedad. Las tasas de hospitalización en los niños sanos menores de 2 años son similares o, incluso, superiores a las de las personas  $\geq 65$  años.**

La gripe se transmite de persona a persona a través de las secreciones respiratorias, transmitiéndose los virus fácilmente a través del aire por las gotitas de Pflügge, especialmente en los locales cerrados. El periodo de transmisibilidad se extiende desde 24-48 horas antes del inicio de síntomas hasta 5-6 días después. Se caracteriza por su alta contagiosidad y aparición en forma de epidemias anuales y, ocasionalmente, pandemias. Los niños son la principal fuente de propagación del virus de la gripe en la comunidad (familia, escuela, etc.)<sup>(1)</sup>, debido a que presentan una mayor carga viral y excretan virus durante más tiempo que los adultos<sup>(2)</sup>, lo que les convierte en los principales vectores de la enfermedad.

La incidencia de gripe es más alta en niños que en adultos y la tasa de ataque anual en preescolares y escolares es superior al 30-40%<sup>(3)</sup>. Las tasas de hospitalización asociada a la gripe varían según grupos de edad, siendo más elevadas en los primeros meses de la vida. La tasa media de hospitalización en menores de 5 años es de alrededor de 1 por 1.000 niños sanos<sup>(4)</sup>. En niños sanos menores

de 2 años, las tasas de hospitalización son similares, o incluso, superiores a las de personas de 65 o más años, oscilando entre 150-187/100.000 en menores de 2 años, y entre 500-1.000/100.000 en los menores de 12 meses.

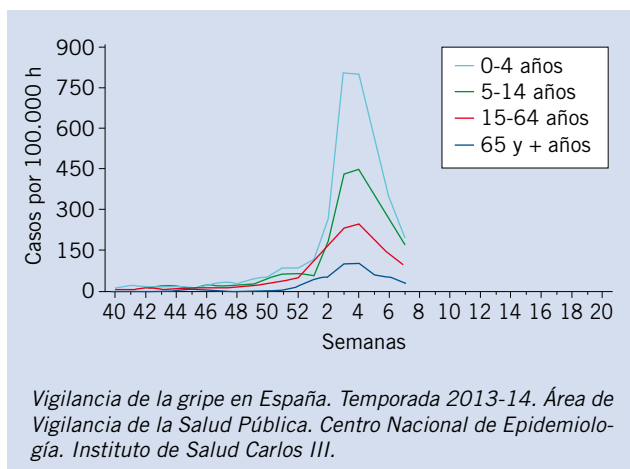
Sin embargo, la letalidad, ocasionada fundamentalmente por complicaciones respiratorias, es muy superior en las personas de edad avanzada (>65 años) o con enfermedades de base que condicionan un alto riesgo de infección.

La gripe en los niños es motivo de un elevado consumo de recursos sanitarios. Las consultas pediátricas se incrementan en un 50-100%, crece considerablemente el consumo de antibióticos y el número de consultas a los servicios de urgencias e ingresos hospitalarios, especialmente frecuentes en los lactantes y los niños sanos menores de 24 meses. La enfermedad en la edad infantil tiene un notable impacto socioeconómico, porque comporta un acusado absentismo escolar y laboral en el caso de los padres, bien por enfermar contagiados por los hijos, o bien por cuidarlos mientras están enfermos.

La actividad gripal en España en la temporada 2013-14 ha sido moderada-alta y ha estado asociada a una circulación predominante de virus pandémico A(H1N1) pdm09 y, en menor medida, del virus AA (H3N2). La tasa de incidencia global notificada de gripe alcanzó el pico máximo de incidencia de gripe en la semana 04/2014 con casi 300 casos por 100.000 habitantes<sup>(5)</sup>.

Durante la temporada 2013-14, los grupos de edad más afectados fueron los niños entre 0-4 años, con una tasa máxima de incidencia semanal de gripe de más de 800 casos por 100.000 habitantes, seguidos por los niños entre 5-14 años, con tasas de 500 casos por 100.000 habitantes<sup>(5)</sup> (Fig. 1).

Hasta mediados de febrero de 2014, se habían notificado, durante la temporada 2013-14, un total de 1.844 casos graves hospitalizados confirmados de gripe, el 88% de los casos se han registrado en adultos mayores de 15 años, y el 12% restante de formas graves, entre niños de 0 a 14 años de edad. En el 99,7% de los pacientes, se identificó el virus de la gripe A [79% virus A(H1N1)



**Figura 1.** Evolución de la incidencia de la gripe por grupos de edad. Temporada 2013-14. Sistemas centinela. España.

pdm09 y 21% virus A (H3N2)] y en el 0,3% el virus B. Entre los casos graves hospitalizados confirmados de gripe, se habían registrado 189 defunciones, 60% por virus A(H1N1) pdm09, 14% por virus A (H3N2) y 26% por virus A no subtipado<sup>(5)</sup>.

## Clínica

**La gripe en el niño puede cursar de forma subclínica y, en ocasiones, con extremada gravedad. En neonatos y lactantes, puede presentarse como un síndrome febril sin foco.**

La gripe es un proceso respiratorio con una importante repercusión sistémica. En el niño, puede cursar de forma subclínica y, en ocasiones, con extremada gravedad, así como complicarse con sobreinfecciones bacterianas graves. Al inicio del proceso, las manifestaciones sistémicas predominan sobre las respiratorias, que se instauran progresivamente. El espectro de síntomas de la gripe es muy amplio, aunque los síntomas básicos en pediatría son: fiebre elevada, tos, coriza, odinofagia, dificultad respiratoria, rechazo del alimento, vómitos y diarrea. En ocasiones, es característico, además: decaimiento, somnolencia, cefaleas y mialgias, encontrándose con frecuencia elevación de las enzimas musculares (CPK y GOT). En neonatos y lactantes, la gripe puede presentarse como un síndrome febril sin foco, con síntomas poco específicos, apnea y rechazo del alimento.

Las complicaciones de la gripe se presentan en todas las edades; sin em-

bargo, son más frecuentes en personas con patologías crónicas subyacentes, inmunosupresión o edad avanzada (>65 años). Las complicaciones más frecuentes en niños son: otitis media, traqueobronquitis, laringotraqueitis y bronquiolitis. En ocasiones, la infección respiratoria se extiende ocasionando una neumonía primaria viral, manifestada con: disnea, cianosis e hipoxemia, con una radiografía de tórax con infiltrados bilaterales difusos de localización peribronquial sin consolidación. En otras ocasiones, se produce una neumonía secundaria por la sobreinfección bacteriana, sobre todo de etiología neumocócica, sobre la lesión pulmonar producida por el virus gripal; en estos casos, la sintomatología es superponible a las neumonías bacterianas.

Entre las complicaciones no respiratorias, se incluyen manifestaciones: cardiovasculares, musculares, renales, endocrinas, gastrointestinales, hemáticas y del sistema nervioso central, en forma de cuadros convulsivos, encefalitis y encefalopatía y síndrome de Guillain-Barré. El síndrome de Reye se ha asociado a muy diversas infecciones víricas, sobre todo a varicela, y presenta fundamentalmente como una complicación de la gripe B. La asociación entre este síndrome y el tratamiento con ácido salicílico desaconseja la administración de derivados salicílicos en los niños con gripe. Por último, otras complicaciones descritas en la gripe son: miositis, fracaso renal, síndrome de coagulación intravascular y síndrome hemofagocítico.

## Diagnóstico

**El diagnóstico rápido de la gripe tiene un papel primordial en el manejo del paciente y en la indicación terapéutica.**

El diagnóstico de la gripe es fundamentalmente clínico y resulta fácil cuando existe un ambiente epidémico y notificación de aislamiento del virus por el laboratorio, pero resulta más difícil de establecer fuera de periodos epidémicos. El diagnóstico rápido virológico de la gripe tiene un papel primordial en el manejo del paciente y en la indicación terapéutica. Un diagnóstico rápido de gripe es importante en los niños susceptibles de recibir tratamiento antiviral con oseltamivir, como son los niños con sospecha clínica de gripe pertenecientes a los grupos de riesgo y los niños con dificultad respiratoria moderada-grave y/o progresiva.

Existen diferentes tipos de pruebas de laboratorio: 1) *aislamiento viral en cultivo celular*, es un diagnóstico lento (4-7 días), pero de gran importancia en la vigilancia virológica de los virus de la gripe; 2) *detección de antígenos víricos*, permite un diagnóstico rápido en horas y la toma de decisiones terapéuticas (existen comercializados métodos de inmunofluorescencia y de enzimo-inmuno-ensayo que son de rápida ejecución); 3) *detección de ácidos nucleicos* mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR); y 4) *detección de anticuerpos específicos (diagnóstico serológico)* frente a la hemaglutinina del virus gripal en dos muestras pareadas de suero de un paciente, separadas 2-3 semanas, cuyo interés reside principalmente en la realización de estudios epidemiológicos poblacionales.

## Tratamiento

**En pediatría, el antivírico de elección es el oseltamivir, que debe instaurarse precozmente durante las primeras 24-48 horas del inicio del cuadro clínico en niños con gripe confirmada o sospechada que son hospitalizados con un proceso respiratorio grave, complicado o progresivo, sobre todo si presentan factores de riesgo.**

Los inhibidores de la neuraminidasa, zanamivir y oseltamivir, son eficaces frente a los virus *Influenza A* y *B*<sup>(6-8)</sup>. El tratamiento de la infección aguda debe

realizarse precozmente durante las primeras 24-48 horas del inicio del cuadro clínico, pudiendo reducirse la sintomatología en aproximadamente 1-2 días, el riesgo de complicaciones, el riesgo de fallecimiento y acortarse la duración de la hospitalización. En Pediatría, el antivírico de elección es el oseltamivir. Se administra por vía oral y la duración del tratamiento es de 5 días, aunque se pueden considerar tratamientos más largos en pacientes que continúan gravemente enfermos tras 5 días de tratamiento. Se prepara en forma de solución en Farmacia de Hospital a la concentración de 1 ml = 15 mg de oseltamivir.

Las indicaciones del tratamiento con oseltamivir en pediatría se centran básicamente en niños con gripe confirmada o sospechada que son hospitalizados con un proceso respiratorio grave, complicado o progresivo, sobre todo si presentan factores de riesgo. No es indicación de tratamiento el niño sin factores de riesgo con una gripe sin signos de gravedad ni complicaciones. La dosificación del oseltamivir se muestra en la tabla I.

## Prevención

**En la práctica clínica, en el momento actual en España, las únicas vacunas disponibles y autorizadas para menores de 18 años son los preparados trivalentes inactivados.**

La vacunación antigripal anual es la estrategia prioritaria en la prevención de la gripe. En el momento actual, las únicas vacunas disponibles, en la práctica, y autorizadas para menores de 18 años en España, son los preparados trivalentes (2 cepas de Influenza A y una cepa de Influenza B) inactivados, procedentes de cultivos en huevos de gallina embrionados, para su administración por vía intramuscular. Cada dosis vacunal contiene 15 mcg de cada uno de los 3 antígenos. En la composición de algunas vacunas, existen trazas de antibióticos, como neomicina, gentamicina, polimixina B, etc., que se utilizan en el proceso de fabricación. En el momento actual, ninguna de las vacunas de gripe estacional disponibles en España lleva tiomersal como conservante. La vacuna atenuada de administración intranasal (LAIV) está

**Tabla I.** Dosificación de oseltamivir en la edad pediátrica

### ≥1 año

- ≤15 kg: 30 mg/12 horas (2 ml/12 h)
- 15-23 kg: 45 mg/12 horas (3 ml/12 h)
- 23-40 kg: 60 mg/12 horas (4 ml/12 h)
- >40 kg: 75 mg/12 horas (5 ml/12 h)

### <1 año

- 0-1 meses: 2 mg/kg/dosis, cada 12 horas
- 1-3 meses: 2,5 mg/kg/dosis, cada 12 horas
- 3-12 meses: 3 mg/kg/dosis, cada 12 horas

### <1 año, pretérminos

- <38 semanas: 1 mg/kg/dosis, cada 12 horas
- 38-40 semanas: 1,5 mg/kg/dosis, cada 12 horas

**Tabla II.** Cepas de la vacuna antigripal trivalente para la temporada 2013-2014 (recomendaciones de la OMS)<sup>(9)</sup>

- Cepa viral similar a A/California/7/2009 (H1N1)pmd09\*
- Cepa viral similar a A/Victoria/361/2011 (H3N2)
- Cepa viral similar a B/Massachusetts/2/2012 (linaje Yamagata)\*\*

*La cepa vacunal de virus de la gripe A (H1N1) está derivada del virus de la gripe A pandémica 2009.*

aprobada en España para su uso en pacientes sanos entre 2 y 18 años de edad pero, en la práctica, no está disponible en las farmacias comunitarias.

La composición de cepas de la vacuna antigripal trivalente recomendada por la OMS para la temporada epidémica 2013-2014 se muestra en la tabla II<sup>(9)</sup>.

## Recomendaciones de vacunación antigripal en pediatría (Comité Asesor de Vacunas de la AEP)<sup>(10)</sup>

Con relación a la infancia y a la adolescencia, el CAV-AEP recomienda la vacunación antigripal con preparados trivalentes inactivados en:

1. *Grupos de riesgo:* niños a partir de los 6 meses y adolescentes en las siguientes situaciones o enfermedades de base:
  - Enfermedad respiratoria crónica (p. ej., fibrosis quística, displasia broncopulmonar, bronquiectasias, asma e hiperreactividad bronquial, etc.).
  - Enfermedad cardiovascular grave (congénita o adquirida).
  - Enfermedad metabólica crónica (p. ej., diabetes, errores congénitos del metabolismo, etc.).

- Enfermedad renal crónica o hepática.
  - Enfermedad inflamatoria intestinal crónica.
  - Inmunodeficiencia congénita (se excluye el déficit aislado de IgA) o adquirida (incluidos corticoides sistémicos a dosis altas y mantenidas).
  - Asplenia funcional o anatómica.
  - Enfermedad oncológica y enfermedad hematológica moderada o grave.
  - Enfermedad neuromuscular crónica y encefalopatía moderada o grave.
  - Malnutrición moderada o grave.
  - Obesidad mórbida (IMC mayor o igual a 3 desviaciones estándar).
  - Síndrome de Down u otros trastornos genéticos con factores de riesgo.
  - Tratamiento continuado con ácido acetilsalicílico.
  - Embarazo en adolescentes.
2. *Niños sanos a partir de los 6 meses y adolescentes sanos que convivan con pacientes de riesgo.*
  3. *Adultos en contacto con niños y adolescentes pertenecientes a grupos de riesgo.*



Es especialmente importante la vacunación del entorno familiar cuando existan lactantes menores de 6 meses de edad con factores de riesgo; ya que, estos no pueden recibir la vacuna antigripal. Igualmente, es importante la recomendación de la vacunación antigripal de todos los profesionales sanitarios en contacto con niños y la vacunación de las embarazadas, por ser ellas mismas un grupo de riesgo y con el fin de proteger al niño en los primeros meses de vida mediante los anticuerpos transplacentarios específicos.

### Consideraciones especiales del Comité Asesor de Vacunas de la AEP sobre la vacunación antigripal universal

El CAV-AEP considera que los niños mayores de 6 meses sanos y no incluidos en los grupos de riesgo anteriormente mencionados, pueden vacunarse frente a la gripe estacional si sus padres lo solicitan o su pediatra lo considera conveniente. Esta actitud preventiva constituye, sin duda, una oferta de salud que proporciona al niño o adolescente vacunado una protección individual directa, además de favorecer una protección familiar y comunitaria indirectas.

La vacunación antigripal universal de todos los niños, en el momento actual en nuestro medio y con las vacunas disponibles, plantea diversas dudas y algunos inconvenientes: 1) necesidad de añadir anualmente una inyección al calendario de vacunaciones, con los problemas inherentes de implementación y aceptabilidad; 2) la efectividad de las vacunas antigripales trivalentes inactivadas en niños menores de 2 años es limitada; 3) el coste sería elevado y no existen suficientes datos en nuestro medio de eficiencia en la edad pediátrica de una política de vacunación universal; 4) sin disponibilidad práctica en el momento actual en nuestro medio de vacunas antigripales atenuadas de administración intranasal (LAIV), que proporcionan una mayor eficacia protectora en comparación con las inactivadas trivalentes disponibles en España; y 5) ausencia de vacunas antigripales tetravalentes inactivadas o atenuadas, que puedan presentar un incremento de la efectividad comparadas con las vacunas trivalentes.

Tabla III. Esquema de la vacunación antigripal en pediatría<sup>(6)</sup>

Rango de edad	Dosis	Nº de dosis
6 a 35 meses	0,25 ml	1-2*
3 a 8 años	0,50 ml	1-2*
≥9 años	0,50 ml	1

\*Dos dosis en niños ≤9 años, no vacunados previamente, con al menos 4 semanas de intervalo entre dosis.

### Eficacia y efectividad

**La eficacia y la efectividad son mayores para la AIV que para la trivalente inactivada, mayor con dos dosis de vacuna que con una dosis y además aumenta con la edad. La eficacia/efectividad es dependiente de la concordancia entre los virus gripales circulantes y los contenidos en la vacuna, de la tasa de ataque y de la sensibilidad de los test diagnósticos que se utilizan para el diagnóstico de gripe por el laboratorio.**

La efectividad de las vacunas antigripales trivalentes inactivadas (TIV) en niños menores de 2 años es limitada. En todas las revisiones sistemáticas<sup>(6,11-16)</sup>, la eficacia de la vacuna antigripal oscila entre 58-65% y la efectividad, entre 28-61%. La eficacia y efectividad aumentan con la edad y hay escasos estudios para permitir una adecuada evidencia en menores de 2 años. En la revisión sistemática de la *The Cochrane Library* del año 2008 de Jefferson y cols.<sup>(12)</sup>, se concluye que: "en niños <2 años, la eficacia de la TIV era similar al placebo".

La eficacia es mayor para LAIV que TIV, y la eficacia es mayor (alrededor de un 20% más) con dos dosis de vacuna que con una dosis. Además, se confirma que hay heterogeneidad significativa con la edad; de forma que, la eficacia aumenta con la edad (mayor en ≥6 años que <2 años). Sin duda, la eficacia es dependiente de los virus gripales predominantes y de la tasa de ataque.

Como ya se ha comentado, la eficacia de la vacuna atenuada de administración intranasal (LAIV) es aproximadamente del 70-80% (IC95% 53-91) y en todas las revisiones es superior a la eficacia de la vacuna inactivada (TIV)<sup>(6,15-18)</sup>. Las vacunas que contienen adyuvantes pueden mejorar la eficacia vacunal en los vacunados a través del

incremento de la respuesta humoral y de las células T-helper que producen.

La eficacia de la vacuna antigripal depende en gran manera del grado de similitud entre las cepas de los virus incluidos en las vacunas y los virus que estén en circulación (concordancia). Igualmente, la eficacia depende de la sensibilidad de los test diagnósticos que se utilizan para el diagnóstico de gripe por el laboratorio.

### Posología

**En los niños menores de 9 años, para la obtención de una protección óptima frente a la gripe, son necesarias 2 dosis de la vacuna, separadas por, al menos, 4 semanas.**

El esquema de vacunación antigripal se muestra en la tabla III.

La vía de administración es intramuscular profunda, nunca intravascular. La vacuna debe conservarse entre +2°C y +8°C, y aplicarse a temperatura ambiente. El periodo de validez es de un año.

### Precauciones y contraindicaciones

En la tabla IV, se muestran las contraindicaciones de la vacunación contra la gripe en pediatría.

Se consideran precauciones, la enfermedad aguda moderada o grave, con o sin fiebre, y el síndrome de Guillain-Barré dentro de las 6 semanas siguientes a la aplicación de una dosis previa de la vacuna antigripal<sup>(6)</sup>.

### Recomendaciones sobre vacunación antigripal en niños alérgicos al huevo

Las vacunas antigripales actualmente disponibles en España contienen mínimas cantidades de huevo, ya que son vacunas procedentes de cultivos en hue-

**Tabla IV.** Contraindicaciones de la vacunación antigripal

- Reacción alérgica grave a los componentes de la vacuna
- Antecedentes de reacción grave a una dosis previa de la vacuna
- Reacción alérgica grave (anafilaxia) al huevo
- Niños menores de 6 meses

vos de gallina. Con relación a la vacunación antigripal en la edad pediátrica y la alergia al huevo, el CAV-AEP, en consonancia con la Sociedad Española de Inmunología Clínica, Alergia y Asma Pediátrica (SEICAP), hace las siguientes consideraciones y recomendaciones<sup>(6,19)</sup>:

- Una reacción anafiláctica grave tras la administración de una dosis previa de la vacuna antigripal, independientemente del componente sospechoso de ser responsable de la reacción, es una contraindicación absoluta para la recepción de esta vacuna.
- El antecedente de reacción anafiláctica grave inmediatamente o de minutos a horas después de una exposición al huevo, o el empleo de adrenalina u otras medidas médicas urgentes tras esto, harán que no se recomiende la administración de la vacuna antigripal. Si se considera que la vacunación es totalmente necesaria, ésta deberá administrarse, previa valoración por un alergólogo pediátrico, en un recinto hospitalario con los medios adecuados para el tratamiento de la anafilaxia.
- El antecedente solamente de urticaria u otras manifestaciones clínicas no graves tras la exposición al huevo no contraindica la administración de la vacuna antigripal.
- Algunas personas que se consideran alérgicas al huevo podrían realmente no serlo y la alergia estar condicionada por otros componentes de estas vacunas, como la gelatina, por ejemplo.
- Algunas medidas, tales como administrar la vacuna dividida en dos subdosis y en dos etapas, así como las pruebas cutáneas (*prick tests*), no son recomendables.

## Bibliografía

Los asteriscos reflejan el interés del artículo a juicio del autor.

1. Fraaij PL, Heikkinen T. Seasonal influenza: the burden of disease in children. *Vaccine*. 2011; 29: 7524-8.
2. Esposito S, Daleno C, Baldanti F, Scala A, Campanini G, Taroni F, et al. Viral shedding in children infected by pandemic A/H1N1/2009 influenza virus. *Virology*. 2011; 8: 349.
3. Silvennoinen H, Peltola V, Vainionpää R, Ruuskunen O, Heikkinen T. Incidence of influenza-related hospitalizations in different age groups of children in Finland: a 16-year study. *Pediatr Infect Dis J*. 2011; 30:e 24-28.
4. Poehling KA, Edwards KM, Weinberg GA, Szilagyi P, Staat MA, Iwane MK, et al. The underrecognized burden of influenza in young children. *N Engl J Med*. 2006; 355: 31-40.
5. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Informe semanal de Vigilancia de la Gripe en España. Semana 06/2014. N° 380. 13 febrero de 2014. Disponible en: <http://vgripe.isciii.es/gripe/documentos/20132014/boletines/grn062014.pdf>.
- 6.\*\* Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Summary Recommendations: Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) - United States, 2013-14. *MMWR*. 2013; 62(7): 1-43.
7. Public Health England. Guidance on use of antiviral agents for the treatment and prophylaxis of Influenza. December 2013. Disponible en: [http://www.hpa.org.uk/web/HPAwebFile/HPAweb\\_C/1317140512146](http://www.hpa.org.uk/web/HPAwebFile/HPAweb_C/1317140512146).
- 8.\*\* CDC. Antiviral Agents for the Treatment and Chemoprophylaxis of Influenza. *MMWR*. 2011; 60(1).
9. World Health Organization (WHO). Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2013-2014 northern hemisphere influenza season. Disponible en: [http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/201302\\_recommendation.pdf](http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/201302_recommendation.pdf).
- 10.\*\* Vacunación frente a la gripe estacional en la infancia y la adolescencia. Recomendaciones del Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP) para la campaña 2013-2014. Disponible en: [http://vacunasae.org/sites/vacunasae.org/files/Recomendaciones\\_vac\\_gripe\\_CAV-AEP\\_2013\\_14.pdf](http://vacunasae.org/sites/vacunasae.org/files/Recomendaciones_vac_gripe_CAV-AEP_2013_14.pdf).
11. González de Dios J, Rodrigo C, Piedra JA, Corretger JM, Moreno-Pérez D. Vacunación antigripal universal en pediatría: ¿sí o no? *An Pediatr (Barc)*. 2013; 79: 261.e1-e11.
- 12.\*\* Jefferson T, Rivetti A, Harnden A, Di Pietrantonj C, Demicheli V. Vaccines for preventing influenza in healthy children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008; (2): CD004879.
13. Rhorer J, Ambrose CS, Dickinson S, Hamilton H, Oleka NA, Malinoski FJ, et al. Efficacy of live attenuated influenza vaccine in children: a meta-analysis on nine randomized clinical trials. *Vaccine*. 2009; 27: 1001-10.
14. Michiels B, Govaerts F, Remmen R, Vermeire E, Coenen S. A systematic review of the evidence of the effectiveness and risk of inactivated influenza vaccines in different target groups. *Vaccine*. 2011; 29: 9159-70.
15. Heikkinen T, Heinonen S. Effectiveness and safety of influenza vaccination in children: European perspective. *Vaccine*. 2011; 29: 7529-34.
16. Osterholm MT, Kelley NS, Sommer A, Belongia EA. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2012; 12: 36-44.
17. Neuzil KM, Dupont WD, Wright PF, Edwards KM. Efficacy of inactivated and cold-adapted vaccines against influenza A infection, 1985 to 1990: the pediatric experience. *Pediatr Infect Dis J*. 2001; 20(8): 733-40.
- 18.\*\* Ashkenazi S, Vertruyen A, Arístegui J. Superior relative efficacy of live attenuated influenza vaccine compared with inactivated influenza vaccine in young children with recurrent respiratory tract infections. *Pediatr Infect Dis J*. 2006; 25: 870.
19. Sociedad Española de Inmunología Clínica y Alergología Pediátrica (SEICAP), Grupo de Trabajo de Alergia Alimentaria. Protocolo de vacunación antigripal en niños alérgicos a proteínas de huevo. Disponible en: <http://www.seicap.es/documentos/archivos/2013%20SEICAP%20VAG%20y%20ALERGIA%20HUEVO%202.pdf>

## Enlaces y bibliografía de interés

- American Academy of Pediatrics. Immunization. Influenza (seasonal). [<http://www2.aap.org/immunization/illnesses/flu/influenza.html>].
- Centers for Disease Control and Prevention. Epidemiology and Prevention of Vaccine Preventable Diseases (The Pink Book), 12th edition: Chapter 11. Influenza. [<http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/flu.pdf>].
- Centers for Disease Control and Prevention. Seasonal influenza (flu). [<http://www.cdc.gov/flu/>].
- Centers for Disease Control and Prevention. Seasonal influenza (flu) vaccination. [<http://www.cdc.gov/vaccines/vpd-vac/flu/default.htm>].
- Comité Asesor de Vacunas de la AEP. Enfermedades inmunoprevenibles: Gripe.

- [<http://vacunasaep.org/profesionales/enfermedades/gripe>].
- Comité Asesor de Vacunas de la AEP. Fichas técnicas de vacunas antigripales. [<http://vacunasaep.org/profesionales/fichas-tecnicas-vacunas/resultados?diseases=148>].
  - Comité Asesor de Vacunas de la AEP. Preguntas frecuentes sobre la vacunación frente a la gripe. [<http://vacunasaep.org/profesionales/pregunta-al-cav/gripe>].
  - European Centre for Disease Control and Prevention. Influenza. [<http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/influenza/Pages/index.aspx>].
  - Organización Mundial de la Salud. Gripe. [<http://www.who.int/topics/influenza/es/>].
  - The Australian Immunisation Handbook. 10th Edition 2013. Influenza. [<http://www.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/handbook10-4-7>].
  - Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Summary Recommendations: Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)- United States, 2013-14. MMWR. 2013; 62(7): 1-43.
  - CDC. Antiviral Agents for the Treatment and Chemoprophylaxis of Influenza. MMWR. 2011; 60 (1).
  - Vacunación frente a la gripe estacional en la infancia y la adolescencia. Recomendaciones del Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP) para la campaña 2013-2014. Disponible en: [http://vacunasaep.org/sites/vacunasaep.org/files/Recomendaciones\\_vac\\_gripe\\_CAV-AEP\\_2013\\_14.pdf](http://vacunasaep.org/sites/vacunasaep.org/files/Recomendaciones_vac_gripe_CAV-AEP_2013_14.pdf)
  - Jefferson T, Rivetti A, Harnden A, Di Pietrantonj C, Demicheli V. Vaccines for preventing influenza in healthy children. Cochrane Database Syst Rev. 2008; (2): CD004879.
  - Ashkenazi S, Vertruyen A, Arístegui J, et al. Superior relative efficacy of live attenuated influenza vaccine compared with inactivated influenza vaccine in young children with recurrent respiratory tract infections. *Pediatr Infect Dis J*. 2006; 25(10): 870.
- la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP) para la campaña 2013-2014. Disponible en: [http://vacunasaep.org/sites/vacunasaep.org/files/Recomendaciones\\_vac\\_gripe\\_CAV-AEP\\_2013\\_14.pdf](http://vacunasaep.org/sites/vacunasaep.org/files/Recomendaciones_vac_gripe_CAV-AEP_2013_14.pdf).
- Recomendaciones del Comité Asesor de Vacunas de la AEP de vacunación contra la gripe en la edad pediátrica para la temporada actual 2013-2014.
- Jefferson T, Rivetti A, Harnden A, Di Pietrantonj C, Demicheli V. Vaccines for preventing influenza in healthy children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008; (2): CD004879.
- Revisión de la Cochrane sobre la efectividad de las vacunas antigripales en pediatría, con resultados muy dispares en los estudios analizados.
- Rhorer J, Ambrose CS, Dickinson S, Hamilton H, Oleka NA, Malinoski FJ, et al. Efficacy of live attenuated influenza vaccine in children: a meta-analysis on nine randomized clinical trials. *Vaccine*. 2009; 27: 1001-10.
- Metanálisis que muestra un alto grado de eficacia de las vacunas atenuadas de la gripe en la edad pediátrica.
- Osterholm MT, Kelley NS, Sommer A, Belongia EA. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2012; 12: 36-44.
- Metaanálisis sobre la eficacia de las vacunas antigripales, en la que se concluye que las vacunas atenuadas de gripe son, en la edad pediátrica, más eficaces que las vacunas inactivadas clásicas.

### Bibliografía recomendada

- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Summary Recommendations: Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)- United States, 2013-14. MMWR. 2013; 62: 1-43.
- Recomendaciones del ACIP de vacunación contra la gripe para la temporada actual 2013-2014.

- Vacunación frente a la gripe estacional en la infancia y la adolescencia. Recomendaciones del Comité Asesor de Vacunas de

## Caso clínico

Niña de 4 años de edad, enviada a urgencias desde la escuela por haber presentado una crisis convulsiva de 2 minutos de duración de la que se ha recuperado espontáneamente. La madre refiere que la niña ha tenido tos y rinorrea en las últimas 24 horas, y un comportamiento normal antes de enviarla a la escuela. Entre los antecedentes médicos, destaca asma intermitente, tratada actualmente con salbutamol a demanda y corticoides inhalados a dosis bajas, con buen control en el último año. No se recogen antecedentes de uso de medicaciones ni de comportamientos sociales anómalos. Antecedentes epidemiológicos con casos de gripe confirmados en la comunidad. Nunca ha sido vacunada de gripe.

A la exploración, presenta somnolencia y estado confusional. Rinorrea mucosa y accesos de tos, sin signos de dificultad respiratoria.

En el examen físico, peso: 16 kg, temperatura: 40°C, frecuencia cardiaca: 150 l/m, frecuencia respiratoria: 29 r/m

y presión arterial: 100/70 mmHg. Orofaringe posterior eritematosa. A-P: ruda con estertores y sibilancias aisladas. PO<sub>2</sub>: 95% de saturación. Relleno capilar inferior a 1 segundo. Cuello flexible sin rigidez de nuca y Brudzinski y signos de Kernig negativos. El abdomen y las extremidades son normales. Presenta leve estado confusional, parece aturdida y responde lentamente a las preguntas.

Los resultados de las pruebas solicitadas aportan: test rápido de Influenza B: positivo. Glucemia normal. Sodio: 142 mEq/L, potasio: 4,2 mEq/L y cloro: 108 mEq/L. Hematimetría y fórmula leucocitaria: normales. Bioquímica y citología de LCR: normales. PCR positiva en LCR para virus Influenza. Hemocultivo: negativo.

Con el diagnóstico de gripe y encefalopatía asociada a infección gripal, la niña recibe oseltamivir a dosis de 45 mg cada 12 horas, durante 5 días, con evolución favorablemente en el curso de los días posteriores.



# Cuestionario de Acreditación

A continuación, se expone el cuestionario de acreditación con las preguntas de este tema de *Pediatría Integral*, que deberá contestar “on line” a través de la web: [www.sepeap.org](http://www.sepeap.org).

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario “on-line”.

## Gripe

25. Señalar la respuesta incorrecta respecto al virus de la gripe:

- Las mutaciones mayores se denominan “drift”.
- Las mutaciones mayores están asociadas a epidemias estacionales.
- Las mutaciones menores se denominan “shift”.
- Las mutaciones menores se asocian a brotes pandémicos.
- Todas las respuestas son incorrectas.

26. Señalar el comentario erróneo respecto a la gripe:

- La incidencia de gripe es más alta en niños que en adultos.
- La letalidad es más alta en adultos que en niños.
- Las mayores tasas de hospitalización por gripe son en los primeros meses de la vida.
- En las embarazadas, hay mayor incidencia de complicaciones en el curso de la gripe.
- Alguna de las vacunas disponibles en España lleva timerosal.

27. Señalar el comentario erróneo respecto a los tipos de vacunas de gripe existentes en España:

- Existen vacunas gripales trivalentes inactivadas de virus fraccionados.
- Existen vacunas gripales trivalentes inactivadas de subunidades.
- Existen vacunas gripales trivalentes inactivadas que son adyuvadas.

- Existen vacunas gripales tetravalentes de virus vivos atenuados.
- No existen disponibles vacunas gripales tetravalentes inactivadas.

28. En la primovacunación antigripal de un niño de 8 años está indicado:

- Una dosis de vacuna de 0,25 ml.
- Una dosis de vacuna de 0,5 ml.
- Una dosis de vacuna de 1 ml.
- Dos dosis de vacuna de 0,5 ml con 4 semanas de intervalo entre dosis.
- Dos dosis de vacuna de 0,25 ml con 4 semanas de intervalo entre dosis.

29. En un paciente de alto riesgo de infección gripal, ¿en cuál de las siguientes enfermedades no está en España contraindicada la vacunación antigripal?

- Infección VIH.
- Enfermedad celíaca.
- Alergia al timerosal.
- Antecedentes de Guillén Barré.
- En ninguna de las anteriores existe contraindicación.

## Caso clínico

30. ¿Qué diagnósticos clínicos de presunción pueden establecerse inicialmente en esta paciente?

- Asma.
- Proceso viral respiratorio (¿gripe?) intercurrente.
- Intoxicación medicamentosa.
- Meningitis/meningoencefalitis viral.
- Todos los anteriores.

31. ¿Qué pruebas serían adecuadas en la evaluación de esta paciente?

- Glucemia, electrolitos, hemati-metría y fórmula leucocitaria.
- Hemocultivo.
- Punción lumbar, bioquímica, citología, cultivo bacteriano y virología con PCR.
- Aislamiento viral y pruebas anti-génicas rápidas en secreciones respiratorias.
- Todas las anteriores.

32. ¿Cuál es la afirmación correcta con respecto a la gripe en el caso comentado?

- En esta paciente, la indicación correcta de oseltamivir es a dosis de 30 mg/12 horas.
- Debería haber recibido en primovacunación 1 dosis de vacuna antigripal por presentar factores asociados a riesgo de infección gripal.
- Por ser una paciente perteneciente a grupo de alto riesgo, debería haber recibido en primovacunación 2 dosis de vacuna antigripal de 0,50 ml cada una de ellas, con 1 mes de separación entre dosis.
- Por ser una paciente perteneciente a grupo de alto riesgo, debería haber recibido en primovacunación 2 dosis de vacuna antigripal de 0,25 ml cada una de ellas, con 1 mes de separación entre dosis.
- Carece de factores de riesgo y no precisa vacunación antigripal.

# Inmunología básica. Aproximación a las inmunodeficiencias primarias

J. Ruiz Contreras

Jefe del Servicio de Pediatría del Hospital Universitario 12 de Octubre. Unidad de Inmunodeficiencias. Profesor Titular de Pediatría de la Universidad Complutense de Madrid



## Resumen

Las inmunodeficiencias primarias (IPs) son un grupo de enfermedades poco frecuentes, que afectan a alguna de las ramas del sistema inmune. Se manifiestan como infecciones frecuentes o recurrentes, que responden mal al tratamiento antibiótico o que están producidas por microorganismos oportunistas. Sin embargo, muy frecuentemente, las infecciones se acompañan de manifestaciones no infecciosas, que afectan sobre todo a la piel, y a fenómenos autoinmunes.

Es importante tener un alto índice de sospecha de estas enfermedades, ya que un retraso en el diagnóstico puede conducir a secuelas graves e incluso a la muerte del niño. Una vez que se sospecha de la enfermedad, se debería consultar a un pediatra experto en inmunodeficiencias. Además, deben establecerse medidas preventivas para disminuir el riesgo de infección, entre las que se cuentan: la puesta al día de los calendarios vacunales en los contactos familiares (incluyendo la vacunación frente a varicela en los que sean susceptibles) y la vacunación anual frente a la gripe. En las IPs graves de células T, debería instaurarse profilaxis frente a *Pneumocystis jirovecii* con trimetopim-sulfametoxazol y frente a *Aspergillus* sp con itraconazol. En general, en todos los pacientes con IPs están contraindicadas las vacunas de microorganismos vivos.

## Abstract

*Primary immunodeficiencies (PIs) are a group of uncommon diseases that affect any of the branches of the immune system. Clinical manifestations consist of frequent or recurrent infections that respond poorly to antibiotic treatment or are caused by opportunistic microorganisms. However, infections are very often accompanied by noninfectious manifestations, that mainly affect the skin, and autoimmune phenomena. It is crucial to have a high index of suspicion for these diseases, since a delay in diagnosis can lead to serious sequelae and even death of the child. Once the disease is suspected, pediatrician should consult an expert in pediatric immunodeficiencies. In addition, preventive measures to reduce the risk of infection should be taken, including the updating of the immunization schedules in household contacts (including vaccination against chickenpox in those who are susceptible) and annual vaccination against flu. In severe IPs of T cells, prophylaxis against *P. jirovecii* and *Aspergillus* should be started. *Aspergillus* sp itraconazole. In general, all patients with the IPs live vaccines are contraindicated.*

**Palabras clave:** Inmunodeficiencias; Infecciones recurrentes; Autoinmunidad; Vacunación de pacientes inmunodeprimidos; Citometría de flujo.

**Key words:** *Immunodeficiencies; Recurrent infections; Autoimmunity; Vaccination of immunocompromised patients; Flow cytometry.*

*Pediatr Integral 2014; XVIII(3): 183-192*

## Introducción

**El diagnóstico precoz de las IPs, es fundamental para evitar secuelas permanentes o la muerte del niño, o comprometer el éxito del tratamiento definitivo.**

Las inmunodeficiencias primarias (IPs) son enfermedades poco frecuentes. Su incidencia oscila (si se exceptúa la deficiencia de IgA) entre 1/10.000-1/20.000 de recién nacidos vivos<sup>(1,2)</sup>. Dado que, la mayoría de ellas son enfermedades congénitas, las manifestaciones clínicas se inician, casi siempre, en los primeros años de vida. La importancia del diagnóstico precoz en las IPs viene determinada porque un retraso en el mismo puede comprometer el tratamiento definitivo, dar lugar a secuelas graves e irreversibles, e incluso desembocar en la muerte del niño.

## Manifestaciones clínicas ¿cuándo sospechar una IP?

**Se sospecha una IP, cuando un niño tiene infecciones recurrentes, que no responden bien al tratamiento antibiótico o que están producidas por organismos oportunistas. Sin embargo, una infección única, que cursa de forma rara o fulminante, puede ser la única manifestación de una IP. El tipo de infección orienta hacia la rama del sistema inmune que está afectada.**

La defensa frente a las infecciones, es una de las funciones primordiales del sistema inmune; por lo tanto, no es de extrañar que las infecciones frecuentes, recurrentes o por organismos oportunistas constituyan la manifestación clínica más frecuente de este grupo de enfermedades<sup>(1-3)</sup>.

El término “infecciones frecuentes” es impreciso. Durante la primera infancia, los niños sanos tienen una media de 6-8 infecciones de vías respiratorias altas al año, pero si el niño asiste a guardería o tiene hermanos que lo hacen, puede llegar hasta 10-12 infecciones anuales. Sin embargo, en estas infecciones de los niños sanos no se aísla ninguna bacteria, curan sin tratamiento antibiótico y en los intervalos entre ellas, el niño está asintomático. Además, el desarrollo estatura-ponderal es normal, aunque también puede serlo en niños con IPs.

**Tabla I.** Los 10 signos de alarma de inmunodeficiencia de la Jeffrey Modell Foundation

1.	Cuatro o más otitis media al año
2.	Dos o más sinusitis graves al año
3.	Dos o más meses con antibióticos con poco efecto
4.	Dos o más neumonías en un año
5.	Fallo para ganar peso o crecer normalmente en un lactante
6.	Infecciones recurrentes de partes blandas o abscesos de órganos
7.	Candidiasis oral o cutánea persistente después del año de edad
8.	Necesidad de antibióticos intravenosos para curar las infecciones
9.	Dos o más infecciones de tejidos profundos
10.	Una historia familiar de inmunodeficiencia

Las infecciones recurrentes (Tabla I), las causadas por organismos oportunistas y la ausencia de respuesta al tratamiento antibiótico son los signos clásicos de inmunodeficiencias<sup>(1-3)</sup>. Sin embargo, una infección única de curso raro, atípico o grave puede ser la primera, e incluso única, manifestación de IP. Por ejemplo, una neumonía o una osteomielitis por *Aspergillus nidulans*, es casi patognomónica de la enfermedad granulomatosa crónica (ECG)<sup>(4,5)</sup>.

Clásicamente, las IPs se dividen en: defectos de la inmunidad adaptativa, que comprenden los síndromes de deficiencias de anticuerpos y las inmunodeficiencias de células T; y los defectos de la inmunidad innata, que incluyen los trastornos de la fagocitosis, los defectos en la vía de señalización de los TLR (receptores de tipo Toll o *Toll-like receptor*) y las deficiencias del complemento.

### Manifestaciones infecciosas en las inmunodeficiencias de la inmunidad innata

La inmunidad innata, que existe antes del encuentro con el antígeno, se pone en marcha en pocas horas y constituye la primera línea de defensa del sistema inmune frente a las infecciones. Esta rama de la inmunidad corre a cargo de varios tipos de células: las células presentadoras de antígenos (CPA) –fundamentalmente las células dendríticas–, las células fagocíticas (macrófagos neutrófilos) y las células natural killer (NK). También, forman parte de la inmunidad innata, el complemento y las lectinas que unen la manosa, un azúcar presente en la superficie bacteriana<sup>(6)</sup>.

El reconocimiento de los microorganismos en la inmunidad innata se lleva a cabo, sobre todo, mediante los TLR, que se expresan en la membrana citoplásmica o en la membrana de los endosomas de las células dendríticas. Este reconocimiento no es específico, como puede ser el de los anticuerpos, sino que los TLR reconocen estructuras o moléculas (PAMPs o patrones moleculares asociados a patógenos) que forman parte de las bacterias o de los virus, pero no de las células eucariotas. La unión de los TLR a los PAMPs activa una vía, en la que intervienen la quinasa IRAK4 y la proteína MyD88, y cuyo resultado final es la producción de inflamación y la secreción de quemocinas y citoquinas que activan a los fagocitos. Además, se crea un estado antiviral mediante la secreción de interferones.

La deficiencia de IRAK 4 y MyD88, dos trastornos autosómicos recesivos, cursa con infecciones bacterianas recurrentes, sobre todo neumocócicas, a menudo con escasa respuesta inflamatoria (leucocitosis moderada o ausente y elevaciones de PCR y VSG discretas), que comienzan en la primera infancia. Algunas mutaciones en el gen TLR3 y del UNC-93 –una proteína necesaria para la producción de IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$  e IFN $\lambda$ , tras la estimulación de los TLR3, TLR7, TLR8 y TLR9–, dan lugar a un incremento del riesgo de encefalitis herpética<sup>(1)</sup>.

Además de la activación fagocitaria inducida por las quemocinas y citoquinas en la inmunidad innata, la opsonización y fagocitosis de los microorganismos son estimuladas por los anticuerpos y la

fracción C3b depositados en la superficie bacteriana. Los fagocitos tienen en su superficie receptores Fc para la región constante de las inmunoglobulinas, capaces de captar a las bacterias recubiertas de anticuerpos (opsonización mediada por los anticuerpos), y receptores para el complemento (receptor para el C3b), que se unen a las bacterias que han fijado el complemento (opsonización mediada por el complemento) promoviendo la fagocitosis. La digestión de las bacterias y otros microorganismos se lleva a cabo mediante la generación de radicales libres del oxígeno ( $O_2^-$ ,  $H_2O_2$ ,  $OH^-$  y  $ClO^-$ ), que se producen mediante mecanismos de oxidación/reducción a cargo del complejo NADPH oxidasa, compuesto de citocromos de membrana y proteínas citoplasmáticas. La falta de alguno de los componentes del sistema NADPH oxidasa da lugar a la enfermedad granulomatosa crónica, caracterizada por la incapacidad para destruir microorganismos catalasa positivos (*Staphylococcus aureus*, *Serratia marcescens*, *Salmonella* sp, *Aspergillus* sp, *Burkholderia cepacia*, *Nocardia* sp y otros), que persisten dentro del fagocito, dando lugar a inflamación y formación de granulomas<sup>(4,5)</sup>.

El complemento se activa de tres formas: 1) la vía clásica; 2) la vía de las lectinas; y 3) la vía alterna.

La activación de la vía clásica se inicia cuando la IgM o la IgG (fundamentalmente IgG1 e IgG3) se unen a su antígeno específico induciendo la activación secuencial del C1q, C1r, C1s, C4 y C2, dando lugar a la convertasa del C3 (C4b2a) que rompe a aquel factor dando lugar a C3b, que proseguirá la activación de los factores tardíos del complemento. Como quiera que la vía clásica necesita de los anticuerpos depositados en la superficie bacteriana, depende, en parte, de la inmunidad adaptativa<sup>(7)</sup>.

En la activación de la vía de las lectinas, estas sustancias, que se encuentran en el plasma, hacen el mismo papel que los anticuerpos en la vía clásica. Las lectinas que unen a la manosa (MBL) a través de unas proteasas plasmáticas asociadas (MASP) que se activan, cuando las lectinas se unen a la manosa de la superficie bacteriana, activan al C1q.

En la vía alterna, hay una activación constante de muy bajo grado, que da

lugar a una pequeña cantidad de C3b. Sin embargo, cuando se activa por medio de algunos productos bacterianos, como los peptidoglicanos de la pared de las bacterias grampositivas y la endotoxina de las bacterias gramnegativas, se produce un asa de amplificación, mediante la activación del factor D que rompe al factor B, cuyos fragmentos se unen al C3b dando lugar al C3bBb que es la convertasa de C3 de la vía alterna. Las convertasas de C3 (C4a2b y C3bBb), rompen a C3 y, a partir de ahí, se produce la activación de los factores tardíos del complemento, que culminan en la formación del complejo de ataque de membrana que lisa a las bacterias gramnegativas, sobre todo *Neisseria* sp<sup>(7)</sup>.

El otro mecanismo de defensa del complemento es, como se ha expuesto más arriba, favorecer la opsonización y la fagocitosis de las bacterias recubiertas por anticuerpos y la fracción C3b. Por último, la activación del complemento contribuye a la defensa frente a las infecciones, estimulando la inflamación y la quimiotaxis, a través de los fragmentos C3a y C5a.

Tanto las deficiencias de la vía alterna como de los factores tardíos del complemento predisponen a infecciones por *Neisseria meningitidis*, aunque las infecciones son de curso muy diferente. Las deficiencias de properdina (funcionales o cuantitativas) suelen cursar con sepsis fulminante; mientras que, las deficiencias de los factores tardíos (de C5 a C9) dan lugar a infecciones recurrentes por *Neisseria meningitidis* que, casi nunca, son fulminantes<sup>(7)</sup>.

Las deficiencias de los factores de la vía clásica cursan con infecciones recurrentes por bacterias capsuladas, como: neumococo, meningococo y *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), fundamentalmente, infecciones respiratorias y meningitis. A veces, aparecen fenómenos autoinmunes, como el lupus eritematoso sistémico.

### Manifestaciones infecciosas en las IPs humorales

La defensa frente a las bacterias extracelulares y frente a algunos virus, como los enterovirus, corre a cargo de la inmunidad humoral y es mediada por los anticuerpos específicos, que destruyen a los microbios por neutralización,

opsonización y fagocitosis, según los mecanismos descritos más arriba.

Los síndromes de deficiencia de anticuerpos representan el 65-75% de todas las IPs<sup>(8)</sup>. Las deficiencias de anticuerpos, como las agammaglobulinemias congénitas y la inmunodeficiencia variable común, cursan con infecciones recurrentes por bacterias capsuladas como: neumococo, *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), *Staphylococcus aureus* y otros, como *Pseudomonas aeruginosa*. Clínicamente, se manifiestan, sobre todo, por infecciones respiratorias de repetición, como: sinusitis, neumonía, otitis, bronquitis y, finalmente, bronquiectasias<sup>(8,9)</sup>. También, puede producirse sepsis por *Staphylococcus aureus* o *Pseudomonas aeruginosa* (en este último caso, puede acompañarse de ectima gangrenoso), asociada a neutropenia. Menos frecuentes, son: la celulitis y los abscesos perirectales. Además, hay un incremento de la susceptibilidad a *Mycoplasma*, *Ureaplasma* y enterovirus. Las primeras infecciones se manifiestan como artritis; mientras que, los enterovirus pueden producir infecciones diseminadas o meningoencefalitis crónica de muy difícil tratamiento<sup>(8,9)</sup>.

La carencia de anticuerpos en la luz intestinal se traduce en diarreas recurrentes por sobrecrecimiento bacteriano, por *Campylobacter* sp o por *Giardia intestinalis*.

Característicamente, en las agammaglobulinemias congénitas, los síntomas suelen iniciarse a partir de los 4-6 meses de vida, cuando los anticuerpos maternos han desaparecido, y en la mayoría de los niños antes de los 5 años. En la inmunodeficiencia variable común (IVC), los síntomas comienzan en la infancia más tardía, incluso en la edad adulta.

### Manifestaciones infecciosas de las inmunodeficiencias de células T

El espectro de las IPs de células T es muy amplio (Tabla II). La inmunidad celular es la rama de la inmunidad adaptativa que se encarga de la defensa frente a las infecciones bacterianas intracelulares, frente a los virus y frente a algunos hongos y protozoos. La defensa frente a estos microorganismos está mediada por las respuestas Th1, cuyo paso inicial es la génesis de células del mismo nom-

Tabla II. *Screening* de IPs

<b>Inmunodeficiencias humorales</b>	<b>Inmunodeficiencias celulares</b>	<b>Desórdenes fagocíticos</b>	<b>Desórdenes del complemento</b>
Hemograma	Hemograma	Hemograma	Hemograma
Cuantificación de IgA, IgM, IgG	Cuantificación de IgA, IgM, IgG	Marcadores monocitarios (CD14+)	C3, C4 y CH50 o CH100
Determinación de linfocitos B, T, T cooperadores y T citotóxicos supresores	Determinación de linfocitos B, T, T cooperadores y T citotóxicos supresores	Explosión de oxígeno por citometría de flujo (actividad de NADPH oxidasa)	
Respuesta de anticuerpos (sobre todo, en déficit de IgA sintomáticos)	Células CD3+CD4+5RA+ (linfocitos T <i>naive</i> ) y CD3+CD+45RO+ (linfocitos T de memoria)	CD18 y CD11 (si procede)	
Radiografía de tórax	Radiografía de tórax		

bre, a partir de las células TDC4+ *naive* por la influencia de la IL-12 secretada por los macrófagos y células dendríticas, en respuesta a los microbios y por el interferón gamma (INF- $\gamma$ ), producido por las células NK.

El linfocito Th1 produce señales para generar linfocitos CD8+ citotóxicos específicos, capaces de destruir los microbios intracelulares, especialmente los virus, que son presentados en el contexto de los HLA de clase I.

Por todo lo anterior, las inmunodeficiencias de células T cursan con infecciones recurrentes oportunistas, como: hongos (*Candida*, *Aspergillus*, *Criptococo*, *Pneumocystis jirovecii*), virus del grupo herpes (Herpes simplex, CMV, virus de Epstein-Barr, Varicela-zoster), virus respiratorios (gripe, VRS, parainfluenza, adenovirus), protozoos (*Cryptosporidium*, *Toxoplasma*) y bacterias (*Listeria monocytogenes*, *Nocardia*, *Salmonella*)<sup>(1-4)</sup>.

En todas las inmunodeficiencias graves de células T, al faltar la función cooperadora de esta célula, se altera también la función de las células B, dando lugar a todo el espectro de las inmunodeficiencias combinadas severas o SCID.

Clínicamente, las inmunodeficiencias combinadas severas se manifiestan con: diarrea crónica o recurrente, retraso del crecimiento, candidiasis oral o cutánea persistente, neumonía por *Pneumocystis jirovecii* o por *Aspergillus*, infecciones diseminadas por citomegalovirus y otros virus del grupo herpes, infecciones por adenovirus, infecciones por *Aspergillus* sp, exantemas generali-

zados persistentes y verrugas crónicas extensas o recalcitrantes por infecciones persistentes por papilomavirus humano<sup>(1-3)</sup>.

### Manifestaciones no infecciosas de las IPs

Además de las infecciones, las IPs tienen con mucha frecuencia, manifestaciones sistémicas y, paradójicamente, fenómenos autoinmunes.

#### Alteraciones cutáneas, del pelo y uñas

La defensa frente a las infecciones no es la única función del sistema inmunológico. La inmunidad celular también se ocupa de la protección frente a tumores, de la modulación de la inflamación y de los mecanismos reguladores que controlan su propia activación. De hecho, *la coexistencia de infecciones recurrentes con inflamación alterada (por exceso o por defecto) o con fenómenos autoinmunes hace necesario excluir una IP*. El aumento de tumores, en muchas deficiencias graves de células T, principalmente neoplasias linforreticulares, requiere evaluaciones periódicas en estos niños.

Por otra parte, el sistema inmune se encuentra diseminado por todos los órganos y sistemas, y las alteraciones de su función se traducen, con frecuencia, en manifestaciones multisistémicas<sup>(10)</sup>. De hecho, *en un niño con infecciones frecuentes, la posibilidad de que padezca una IP aumenta si existen manifestaciones sistémicas no relacionadas con la infección*. Un ejemplo ilustrativo es el síndrome de DiGeorge, en el que exis-

ten, además de una inmunodeficiencia celular de grado variable, hipoparatiroidismo con hipocalcemia, cardiopatía (anomalías conotruncales), anomalías faciales y alteraciones autoinmunes.

La piel se afecta con mucha frecuencia en los pacientes con inmunodeficiencias celulares. Los exantemas generalizados en los primeros meses de vida son, a veces, la primera manifestación de una IP celular grave. Aunque morfológicamente pueden ser similares a la dermatitis atópica, aparecen más precozmente que aquella, que lo suele hacer a partir del segundo o tercer mes de vida. En ocasiones, los exantemas son debidos a reacciones injerto-contra huésped, debido al paso, durante el parto, de linfocitos T desde la madre hasta el niño, que no puede eliminarlos por carecer de inmunidad celular. Algunas de las IPs que se asocian casi siempre a manifestaciones cutáneas son: el síndrome Omenn, los síndromes de Hiper-IgE y el síndrome de Wiskott-Aldrich.

Otras manifestaciones cutáneas de las IPs son: alopecia de cejas y pelo (síndrome de Omenn), lupus discoide crónico (enfermedad granulomatosa crónica [EGC]), telangiectasias oculares y cutáneas (ataxia-telangiectasia), albinismo óculo cutáneo (síndrome de Chediak Higashi y síndrome de Griscelli).

Las uñas aparecen toscas, engrosadas y con signos de inflamación, como consecuencia de la infección crónica por hongos, en la candidiasis mucocutánea crónica; también, aparecen uñas distróficas, de causa no infecciosa, en otras IPs síndromicas o celulares.



### Rasgos dismórficos y anomalías esqueléticas

Los rasgos dismórficos y las anomalías esqueléticas son casi la regla en las llamadas inmunodeficiencias síndrómicas, como: el síndrome de hipoplasia del pelo-cartílago, la displasia inmuno-ósea de Schimke y algunos otros. En el déficit de adenosín deaminasa, hay alteraciones costales y anomalías vertebrales.

### Fenómenos autoinmunes e inflamatorios

Las manifestaciones autoinmunes son, aunque parezca paradójico, frecuentes en las IPs, particularmente cuando la función celular está afectada<sup>(11,12)</sup>. Este hecho se debe a la carencia o alteración de los mecanismos inmunorreguladores en un sistema inmune dañado.

Las citopenias inmunes en sangre periférica, afectando a una o más de las tres series, son probablemente el fenómeno autoinmune más común en las IPs<sup>(13)</sup>. En la inmunodeficiencia variable común (IVC)<sup>(14)</sup>, las citopenias pueden ser evidentes varios años antes de que aparezcan otras manifestaciones clínicas de la enfermedad. También, algunas IPs celulares, como: el síndrome de DiGeorge, las deficiencias de ADA (adenosina desaminasa) o nucleótido fosforilasa y el síndrome de Wiskott-Aldrich, cursan, con frecuencia, con fenómenos autoinmunes variados.

### Enfermedad inflamatoria intestinal

No es infrecuente que en algunas IPs exista una enfermedad inflamatoria intestinal similar a la enfermedad de Crohn o a la colitis ulcerosa. Característicamente, los síntomas aparecen en los primeros años de vida, más precozmente que en la enfermedad inflamatoria no asociada a IPs, y muchos de estos pacientes desarrollan enfermedad grave ulcerosa y fistulizante<sup>(15)</sup>. La enfermedad intestinal inflamatoria ha sido descrita, sobre todo, en la EGC, la IVC, los defectos de la vía de la señalización de la IL-10 y el síndrome IPEX (*immunosregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked*), pero también en otras IPs.

### Úlceras en mucosas

Hasta un 11% de pacientes con EGC tienen aftas orales. Algunos pacientes

con IPs celulares graves tienen aftas gigantes en mucosa oral o rectal. Esto parece ser más frecuente en las deficiencias por mutaciones en *RAG* (*recombination activating gen*) que en otras IPs. A veces, es la primera o más prominente manifestación de inmunodeficiencia celular. La etiología es desconocida, pero es posible que forme parte del espectro de manifestaciones autoinmunes de las IPs.

### Alteraciones endocrinas

Las alteraciones endocrinas son, también, frecuentes en las IPs. Un buen ejemplo, es el síndrome IPEX (*immunosregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked*) o el síndrome de DiGeorge.

### Diagnóstico de las IPs

**El diagnóstico de las IPs se basa en la historia clínica, los antecedentes familiares y las pruebas de laboratorio. Una cifra de linfocitos < de 2.500  $\mu$ L en sangre periférica en un niño menor de 2 años, puede ser la primera manifestación de una inmunodeficiencia combinada grave.**

Además de las manifestaciones clínicas, la historia familiar es la otra piedra angular para sospechar una IP. Muchas inmunodeficiencias primarias son hereditarias; por lo que, la historia familiar revela, a veces, a través de varias generaciones, la existencia de antepasados muertos cuando eran niños o que padecieron infecciones de repetición. En las IPs ligadas al X, pueden encontrarse antecedentes de infecciones graves o recurrentes y muertes precoces solo en los niños varones. También, se encuentran antecedentes en las IPs de herencia dominante; mientras que, en las IPs de herencia recesiva, lo valioso es encontrar antecedentes de consanguinidad en padres o abuelos. También es importante, la búsqueda de enfermedades autoinmunes o neoplasias hematológicas en la familia.

Sin embargo, hasta en la mitad de los casos de IPs, no se encuentran antecedentes familiares.

Una vez establecida la sospecha de IPs, son necesarias pruebas complementarias para llegar al diagnóstico definitivo.

La aproximación diagnóstica inicial puede realizarse mediante pruebas de

laboratorio sencillas, al alcance de la mayoría de los centros sanitarios.

El hemograma completo, con recuento de las tres series, es la primera prueba a realizar en un niño en el que se sospecha una IP; ya que, se puede considerar que la sangre es: “la ventana del sistema inmune”. Aunque con mucha frecuencia no se repara en el número de linfocitos, en todas las inmunodeficiencias graves de células T hay una linfopenia marcada que es, a veces, el primer signo de la enfermedad. Un recuento de linfocitos < 1.500/ $\mu$ L en niños mayores de 5 años y < 2.500  $\mu$ L en los menores de esta edad, debe ser comprobada en cualquier circunstancia, ya que puede ser el signo de una inmunodeficiencia celular grave (SCID). A veces, la linfopenia puede “estar oculta” por el paso de linfocitos T maternos durante el parto, que pueden persistir meses, incluso años, en el niño debido a su incapacidad inmune para eliminarlos.

Como se ha expuesto anteriormente, las citopenias en sangre periférica aparecen en muchas IPs. La trombopenia con volumen plaquetario pequeño es típica del síndrome de Wiskott-Aldrich. Otras veces, la mutación del *WAS* (gen del síndrome de Wiskott Aldrich) se traduce en una trombopenia crónica (trombocitopenia ligada al X), sin ninguna otra manifestación. El frotis sanguíneo también aporta hallazgos relevantes, como los gránulos gigantes de los granulocitos, en el síndrome de Chédiak-Higashi. La eosinofilia aparece en los síndromes de Hiper-IgE, de Omenn, de IPEX y otros.

El análisis de los parámetros bioquímicos más comunes proporciona, a veces, datos orientativos, como el ácido úrico bajo (déficit de nucleótido fosforilasa), la hipocalcemia (anomalía de DiGeorge) o, simplemente, una disminución de las proteínas totales en sangre con albúmina normal, lo que apunta a hipogammaglobulinemia.

La radiografía de tórax revela ausencia de timo en los lactantes con inmunodeficiencias celulares graves. También, puede demostrar alteraciones vertebrales costales (déficit de adenosín deaminasa) o las secuelas de las infecciones pulmonares repetidas, como bronquiectasias. En las inmunodeficiencias síndrómicas, una serie ósea propor-

ción información sobre las alteraciones musculoesqueléticas.

La cuantificación de inmunoglobulinas es una prueba fácil de realizar. Una cifra menor de 150 mg/dl es diagnóstica de hipogammaglobulinemia; mientras que, por encima de esta cifra, hay que tener en cuenta el rango de cada laboratorio según la edad. La hipogammaglobulinemia en un niño menor de 24 meses que no padece infecciones, orienta hacia una hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia; mientras que, por encima de esta edad, obliga a descartar una IVC, independientemente de que haya síntomas o no.

La citometría de flujo (CF) es, en la actualidad, la herramienta más potente en el diagnóstico de las inmunodeficiencias, ya que permite evaluar las poblaciones y subpoblaciones celulares, identificar moléculas de la membrana y del citosol, e incluso valorar la función anormal de una proteína.

La determinación de las principales poblaciones y subpoblaciones linfocitarias (Tabla III) permite hacer una aproximación bastante fidedigna al tipo de inmunodeficiencia, que se completa con otros estudios de CF, pruebas funcionales de los linfocitos, en los que se valorará su capacidad para proliferar cuando se les enfrenta a diferentes mitógenos y antígenos, y estudios genéticos. Una ausencia de células B con hipogammaglobulinemia es sugestiva de una agammaglobulinemia congénita (la más frecuente es la agammaglobulinemia de Bruton por déficit de la kinasa *Btk*); mientras que, una hipogammaglobulinemia con linfocitos B normales es propia de la hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia o de la inmunodeficiencia variable común.

En cualquier caso, el diagnóstico de IP por parte de pediatras y médicos de familia no debería ir más allá de las pruebas de escrutinio de cada tipo de inmunodeficiencia (Tabla II); ya que, su manejo exige la participación de un especialista en estas enfermedades para lograr los mejores resultados diagnósticos y terapéuticos.

### Actuación ante la sospecha de IP

**Una vez que se sospecha una IP, deben establecerse todas las medidas necesarias para prevenir las infecciones y contactar con un pediatra especialista en inmunodeficiencias, para evitar actuaciones nocivas para el niño y establecer el tratamiento definitivo.**

Una vez que se sospecha una IP, deben establecerse los siguientes objetivos: 1) mantener el estado nutricional y general del niño; 2) evitar actuaciones que puedan poner en peligro su vida o comprometer su curación; 3) prevención de las infecciones con medidas, como profilaxis antibiótica y protección ambiental del paciente; y 4) tratamiento definitivo.

### Mantenimiento del estado nutricional

La malnutrición es difícil de evitar en los pacientes con inmunodeficiencias graves de células T, que con frecuencia padecen diarrea crónica intratable y un aumento del catabolismo por las infecciones recurrentes. Además, las infecciones producen anorexia y algunas de ellas, como la candidiasis orofaríngea y esofágica y las infecciones herpéticas de la mucosa oral y del esófago, dan lugar a una incapacidad para ingerir el alimento.

Sin embargo, mantener una nutrición adecuada es de una importancia

crucial, ya que la malnutrición aumenta la susceptibilidad a infecciones y compromete seriamente el éxito del tratamiento definitivo. Para ello, es necesario el concurso de un especialista en nutrición y uso de medidas nutricionales especiales y técnicas de alimentación enteral o incluso parenteral, valorando el riesgo infeccioso de esta última.

### Evitar actuaciones nocivas para el paciente

Las vacunas de microorganismo vivos están contraindicadas en todas las IPs celulares, excepto en las deficiencias del complemento. En los trastornos del sistema fagocítico, las vacunas de virus vivos pueden ser administradas, pero están contraindicadas las vacunas bacterianas vivas, como la BCG y la vacuna oral frente a la fiebre tifoidea. Las vacunas inactivadas son seguras y pueden administrarse en todas las IPs, aunque se desconoce su efectividad.

Las transfusiones de hemoderivados tienen que hacerse siguiendo precauciones estrictas. En los pacientes con inmunodeficiencias de células T, la sangre debe ser sangre irradiada, para evitar una reacción injerto contra huésped, que puede ser muy grave o incluso mortal para el niño. Es importante transfundir solo cuando sea absolutamente necesario y no utilizar sangre de familiares que más tarde puedan ser donantes de la médula ósea, para no comprometer el éxito del trasplante. Además, la sangre tiene que ser negativa para CMV, que produce infecciones muy graves en los pacientes con deficiencias de células T.

### Prevención de infecciones

**La puesta al día de los calendarios vacunales (incluyendo vacunación frente a la varicela en los susceptibles) y la vacunación anual frente a la gripe de todos los familiares de los niños con IP es una de las medidas más efectivas para la prevención de infecciones.**

### Medidas generales

La instrucción de los pacientes, familiares y personal sanitario, sobre la importancia del lavado de manos con geles de alcohol es primordial. También es vital, educar a los pacientes para que mantengan una buena higiene bucal y

**Tabla III.** Poblaciones y subpoblaciones linfocitarias por CF en el escrutinio de IP

<b>Población de células</b>	<b>Marcadores</b>
Células B	CD3-CD19+ CD20+ o CD3- HLA-DR+
Células T maduras (periféricas)	CD3+
Células T helper o cooperadoras	CD3+CD4+
Células T supresoras/citotóxicas	CD3+CD8+
Células NK	CD3-, CD16 +o CD57+
Células T activadas	CD3+HLA-DR+

**Tabla IV.** Vacunación en las inmunodeficiencias primarias más frecuentes

<b>Inmunodeficiencia</b>	<b>Vacunas contraindicadas o que no se deberían administrar</b>	<b>Vacunas indicadas</b>	<b>Observaciones</b>
Deficiencias mayores de anticuerpos: agammaglobulinemias, hipogammaglobulinemias	Todas las vacunas de microorganismos vivos (algunas guías aconsejan administrar las vacunas frente a sarampión, rubéola, parotiditis y varicela)	Vacunación antigripal con vacunas inactivadas Todas las vacunas inactivadas del calendario	Algunas guías no recomiendan las vacunas inactivadas de forma rutinaria (con excepción de la antigripal) si el niño recibe tratamiento sustitutivo con gammaglobulinas
Deficiencias menores de anticuerpos (déficit de IgA o deficiencia de anticuerpos frente a polisacáridos)	Vacuna oral frente a la polio	Todas las vacunas del calendario, incluidas las de virus vivos	Si el paciente tiene síntomas respiratorios frecuentes, la vacunación frente a neumococo debe hacerse con esquemas mixtos con la VNC13 y la VNP23
Deficiencias del complemento (vía clásica, alterna, o vía de la lectinas)	No hay vacunas contraindicadas	Todas las vacunas del calendario Vacunación antigripal anual	La vacunación frente a neumococo debe hacerse con esquemas mixtos con la VNC13 y la VNP23. La vacunación frente a meningococo se hace con esquemas mixtos, con la vacuna conjugada frente a meningococo C y la vacuna conjugada tetravalente (A,C, Y, W135). También, se recomienda la nueva vacuna frente a meningococo B
Deficiencias del sistema fagocítico: enfermedad granulomatosa crónica (EGC), defectos de moléculas de adhesión, síndrome de Chediak-Higashi	Vacunas bacterianas vivas (BCG y la vacuna oral atenuada frente a la tifoidea) Las vacunas de virus vivos, solo contraindicadas en los defectos de moléculas de adhesión y síndrome de Chediak-Higashi, pero no en la EGC	Todas las vacunas del calendario (con la excepción de la triple vírica y vacuna frente a la varicela) en los defectos de moléculas de adhesión y síndrome de Chediak-Higashi	La vacunación neumocócica debería hacerse con esquemas mixtos de VNC13 y VNP23

realicen controles orodentales periódicos, al menos, dos veces al año o más frecuentemente si es necesario. En los pacientes con deficiencias de células T, se recomienda el aislamiento estricto.

Los pacientes con riesgo de infecciones por *Aspergillus* sp (inmunodeficiencias celulares, síndrome de Hiper-IgE, EGC) deben evitar la exposición al hongo en ambientes como: establos, lugares de almacenamiento de heno y zonas de construcción y movimiento de tierra.

Los pacientes con deficiencias de células T deben evitar beber en fuentes o lagos. Para prevenir la infección por *Cryptosporidium*, algunos autores recomiendan el uso de agua embotellada en los pacientes de riesgo, ya que este protozoo es resistente a la cloración.

#### Vacunación (Tabla IV)

Además de administrar las vacunas indicadas a los niños con IPs, es primordial la inmunización y puesta al día de

los calendarios vacunales de todos los familiares. Anualmente, deben ser vacunados frente a la gripe y, cuando sean susceptibles, está indicada la vacunación frente a la varicela.

Las vacunas de microorganismos vivos están contraindicadas en todas las inmunodeficiencias de células T. En las inmunodeficiencias en las que está indicada la vacunación frente a neumococo, se recomienda utilizar pautas mixtas con la vacuna neumocócica conjugada 13-valente (VNC13) y la vacuna neumocócica de 23 polisacáridos puros (VN23). En los pacientes con riesgo de infecciones frecuentes o graves por *Neisseria meningitidis*, como en los déficit de factores de complemento, está indicado vacunar frente a este agente con esquemas mixtos, utilizando las vacunas conjugadas frente a meningococo C, las vacunas conjugadas cuadrivalentes frente meningococo e incluso la nueva vacuna frente a meningococo B<sup>(17,18)</sup>. En

la tabla II, se exponen las vacunaciones en los niños con IPs.

#### Profilaxis post-exposición e inmunización pasiva

**Palivizumab.** Los niños con inmunodeficiencias graves de células T deben recibir 15 mg/kg de palivizumab, mensualmente, durante la estación del virus respiratorio sincitial (VRS). La utilidad de esta práctica no ha sido, sin embargo, establecida en estas enfermedades.

**Profilaxis postexposición frente a varicela.** En los niños con IPs que están recibiendo tratamiento sustitutivo con gammaglobulina intravenosa o subcutánea periódicamente, no es necesaria ninguna medida. En cualquier otra circunstancia, está indicada la administración de gammaglobulina hiperinmune varicela/zoster, a dosis de 125 unidades por cada 10 kg de peso (máximo 625 unidades), a ser posible en las primeras 96 horas tras el contacto. Si no se dis-

pone de este preparado, la gammaglobulina endovenosa, a dosis de 400-500 mg/kg, puede proporcionar niveles de anticuerpos similares. Algunos autores prefieren la quimiprofilaxis con aciclovir, a dosis de 20 mg/kg/dosis, cuatro veces al día (sin pasar de 3.200 mg/día) durante 7 días, sobre todo si han transcurrido más de 96 horas del contacto. Otra alternativa es el valaciclovir, a 20 mg/kg/dosis, tres dosis al día, sin pasar de 3.000 mg/día.

**Profilaxis frente a *Pneumocystis jirovecii*.** Está indicada en todas las inmunodeficiencias celulares y en el síndrome de hiper-IgM. Se lleva a cabo con trimetoprim-sulfametoxazol a dosis de 150 mg/m<sup>2</sup> (o 5 mg/kg) por día de trimetoprim y 750 mg/m<sup>2</sup> (o 25 mg/kg) por día de sulfametoxazol, en dos dosis diarias, 3 días consecutivos por semana. También, se puede administrar en dosis única diaria, o hacerlo todos los días de la semana.

**Profilaxis frente a *Aspergillus*.** Está indicada en los pacientes con deficiencias graves de células T (inmunodeficiencia combinada grave) y en la EGC. Se recomienda itraconazol a dosis de 5-10 mg/kg/día, dividido en dos dosis.

**Profilaxis en los trastornos fagocíticos.** Se recomienda la administración de trimetoprim-sulfametoxazol a dosis de 5 mg/kg de trimetoprim y 30 mg/kg/día de sulfametoxazol. Disminuye la incidencia de infecciones bacterianas e intervenciones quirúrgicas en la EGC6. Este antibiótico se concentra en los neutrófilos y es activo frente a *Staphylococcus aureus* y *Burkholderia* spp, y preserva la flora anaeróbica del colon al absorberse en los tramos altos del intestino delgado.

**Profilaxis en las deficiencias del complemento.** Dado que no hay terapia sustitutiva para las deficiencias del complemento, en estas IPs se recomienda la profilaxis continua frente a bacterias capsuladas, aunque no hay estudios que demuestren la eficacia de esta medida. El antibiótico de elección es la amoxicilina.

### Tratamiento definitivo

**En las inmunodeficiencias celulares graves es esencial realizar el trasplante de progenitores hemopoyéticos lo más precozmente posible para evitar el fracaso del mismo.**

Una vez sospechada una IP, el niño debe ser enviado rápidamente a un pediatra especialista en inmunología clínica, para confirmar el diagnóstico y planificar el tratamiento definitivo. En los trastornos graves de células T y en algunas otras IPs, el tratamiento curativo consiste en dotar al niño de un sistema inmunológico mediante el trasplante de progenitores hemopoyéticos. Esto supone una carrera contra el tiempo, ya que el riesgo de muerte por infecciones es muy alto en estas IPs. El primer paso es, determinar la histocompatibilidad entre el niño, hermanos y padres, para llevar a cabo un trasplante alogénico idéntico procedente de un hermano, que cura la enfermedad en un 97% de los casos. Independientemente del tipo de trasplante (idéntico emparentado, idéntico no emparentado o haploidéntico), el porcentaje de supervivencia a los 5 años es del 94%, si el trasplante de lleva a cabo antes de los 3,5 meses de edad. En los niños mayores de esta edad y con infección activa, la tasa de éxito se reduce al 50%<sup>(19)</sup>. Esto ilustra la necesidad de actuar con celeridad y evitar las infecciones.

En los pacientes con deficiencias de células B, el tratamiento consiste en la administración sustitutiva de inmunoglobulina intravenosa o subcutánea, para mantener al paciente libre de infecciones. Este objetivo suele lograrse con dosis de 500-600 mg/kg administradas mensualmente (o la dosis anterior repartida semanalmente por vía subcutánea), aunque al principio del tratamiento pueden ser necesarias dosis más frecuentes. En general, los niveles de IgG 700-800 mg/dl en sangre del paciente "en el valle" (inmediatamente antes de la próxima dosis de inmunoglobulinas), son suficientes para mantener al paciente libre de infecciones.

### Bibliografía

Los asteriscos reflejan el interés del artículo a juicio del autor.

- 1.\*\*\* Notarangelo LD. Primary Immunodeficiencies. J Allergy Clin Immunol. 2010; 125: S182-184.
2. Subbarayan A, Colarusso G, Hughes SM, Gennery AR, Slatter M, Cant AJ, et al. Clinical features that identify children with primary immunodeficiency diseases. Pediatrics. 2011; 127: 810-16.

3. McCusker C, Warrington R. Primary immunodeficiency. Allergy Asthma Clin Immunol. 2011; 7: Suppl 1. S11.
4. Seger RA. Modern Management of chronic granulomatous disease. Br J Haematol. 2008; 140: 255-266.
5. Van den Berg JM, Van Koppen E, Ahlin A, Belohradsky BH, Bernatowska E, Corbeel L, et al. Chronic granulomatous disease: the European experience. PLoS One. 2009; 4: e5234.
- 6.\*\*\* Medzhitov R, Janeway C. Innate Immunity. N Engl J Med. 2000; 343: 338-344.
7. Skattum L, Van Deuren M, Van der Poll T, Truedsson L. Complement deficiency states and associated infections. Mol Immunol. 2011; 48: 1643-1655.
- 8.\*\* Yong PFK. Hypogammaglobulinemia. Immunol Allergy Clin N Am. 2008; 28: 691-713.
- 9.\*\*\* Winkelstein JA, Marino MC, Lederman H M, Jones SM, Sullivan K, Burks W, et al. X-linked agammaglobulinemia. Report on a United States Registry of 201 patients. Medicine (Baltimore). 2006; 85: 193-202.
- 10.\*\* E. de Vries in collaboration with European Society for Immunodeficiencies (ESID) members. Patient-centred screening for primary immunodeficiency, a multi-stage diagnostic protocol designed for non-immunologists. Clin Exper Immunol. 2011; 167: 108-119.
11. Siegel RM. Rheumatologic and autoimmune manifestations of primary immunodeficiency disorders. Curr Opin Rheumatol. 2009; 21: 78-84.
12. Cunningham-Rundles C. Autoimmunity in primary immune deficiency: taking lessons from our patients. Clin Exper Immunol. 2011; 164: S6-S11.
13. Notarangelo LD. Primary immunodeficiencies (PIDs) presenting with cytopenias. Hematology. 2009; 139-146.
14. Bader-Meunier B, Guitton C, Lorotte S. Childhood autoimmune cytopenia, common variable immunodeficiency and sarcoidosis. J Pediatr. 2004; 145: 861.
15. Uhlig HH. Monogenic diseases associated with intestinal inflammation: implications for the understanding of inflammatory bowel disease. Gut. 2013; 62: 1795-1805.
- 16.\*\*\* O'Gorman RMC. Role of flow cytometry in the diagnosis and monitoring of primary immunodeficiency disease. Clin Lab Med. 2007; 27: 591-626.
- 17.\*\*\* Manual de vacunas *on line* de la AEP. Vacunación en niños inmunodeprimidos o con tratamiento inmunosupresor. Inmunodeficiencias primarias. <http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-14#4>.

- 18.\*\*\* Rubin LG, Levin MJ, Ljugman P, Daviers EG, Avery R, Tomblin M, et al. 2013 IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis.* 2013; 58: e44-e100. doi: 10.1093/cid/cit684.
19. Pai SY, Logan BR, Griffith LM, Buckley RH, Parrott RE, Dvorak CC, et al. Transplantation outcomes for severe combined immunodeficiency, 2000-2009. *N Engl J Med.* 2014 Jul 31; 371(5): 434-46. doi: 10.1056/NEJMoa1401177.

### Bibliografía recomendada

- Notarangelo LD. Primary Immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 125: S182-184.

Excelente revisión panorámica de las inmunodeficiencias, en la que se incluyen, de forma breve, una clasificación y las manifestaciones clínicas

de las mismas. La parte final se centra en la aproximación al diagnóstico de estas enfermedades.

- Medzhitov R, Janeway C. Innate Immunity. *N Engl J Med.* 2000; 343: 338-344.

Aunque este artículo no es reciente, su lectura merece la pena por su claridad en los conceptos y la visión breve, pero completa de la inmunidad innata. No en vano, sus autores pueden ser considerados como: "dos de los padres de la inmunidad innata".

- Manual de vacunas *on line* de la AEP. Vacunación en niños inmunodeprimidos o con tratamiento inmunosupresor. Inmunodeficiencias primarias. <http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-14#4>.

En este artículo, se contemplan los calendarios para diferentes pacientes inmunodeprimidos. Muy práctico para pediatras y médicos de familia y otros médicos que tratan a este tipo de pacientes.

- Rubin LG, Levin MJ, Ljugman P, Daviers EG, Avery R, Tomblin M, et al. 2013 IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis.* 2013; 58: e44-e100. doi: 10.1093/cid/cit684.

Este artículo constituye la guía para la vacunación de los pacientes inmunodeprimidos de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA). Incluye los calendarios para todos los pacientes inmunodeprimidos y una gran cantidad de bibliografía muy actualizada.

- O'Gorman RMC. Role of flow cytometry in the diagnosis and monitoring of primary immunodeficiency disease. *Clin Lab Med.* 2007; 27: 591-626.

Excelente revisión de las posibilidades de la citometría de flujo para el diagnóstico de las inmunodeficiencias. Muy útil para los pediatras en general y para todos los médicos que simpatizan con el campo de las inmunodeficiencias.

## Caso clínico

Un niño de 4 meses de edad es llevado a su médico por tos de 13 días de duración, a los que se ha añadido dificultad respiratoria en los últimos dos días. No existen otros antecedentes previos. La exploración física muestra un niño que pesa 5.100 g, con buen estado general. Presenta dificultad respiratoria leve, con taquipnea de 60 rpm y discreto tiraje subcostal. A la auscultación, tiene estertores inspiratorios y espiratorios diseminados. En la unión del

paladar duro y blando, presenta, a cada lado, dos aftas de aproximadamente 1 cm de diámetro de fondo rojo y bordes blanquecinos. La saturación de oxígeno, respirando aire ambiente es del 90%. En la radiografía de tórax, se aprecian infiltrados peribronquiales bilaterales. En el hemograma, se encuentran los siguientes valores: leucocitos 6.030/mm<sup>3</sup> (neutrófilos 80%, monocitos 10%, linfocitos 7%, eosinófilos 3%), Hb 10,8 g/dl, plaquetas 380.000 mm<sup>3</sup>.



# Cuestionario de Acreditación

A continuación, se expone el cuestionario de acreditación con las preguntas de este tema de *Pediatría Integral*, que deberá contestar "on line" a través de la web: [www.sepeap.org](http://www.sepeap.org).

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

## Inmunología básica.

### Aproximación a las inmunodeficiencias primarias

33. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es cierta con respecto al trasplante de progenitores hemopoyéticos en las deficiencias celulares?

- a. El éxito del trasplante es mayor cuanto mayor sea el niño.
- b. El éxito disminuye si el niño ha padecido infecciones previas.
- c. Casi nunca está indicado un trasplante haploidéntico.
- d. El éxito del trasplante es menor cuanto menor sea el niño.
- e. Ninguna de las anteriores es cierta.

34. ¿Cómo se define una cifra de hipogammaglobulinemia, independientemente de la edad?

- a. Menos de 300 mg/dl.
- b. Menos de 250 mg/dl.
- c. Menos de 500 mg/dl.
- d. Menos de 400 mg/dl.
- e. Menos de 150 mg/dl.

35. ¿Cuál es la manifestación clínica más frecuente de las deficiencias tardías del complemento?

- a. Las infecciones recurrentes por virus.
- b. Las infecciones recurrentes por bacterias intracelulares.
- c. Las infecciones recurrentes por neumococo.

- d. Las infecciones recurrentes por meningococo.
- e. Las infecciones por micobacterias.

36. Un lactante de 8 meses de edad desarrolla una sepsis por *Pseudomonas aeruginosa*. Se le realiza un estudio inmunológico con los siguientes resultados: linfocitos totales  $4.500/\text{mm}^3$ , linfocitos T (CD3+)  $3.800/\text{mm}^3$  (normal  $1.400-4300$ ), linfocitos B CD19+  $10/\text{mm}^3$  (normal  $400-1.500$ ). Inmunoglobulinas: IgG  $79\text{ mg/dl}$ , IgA  $< 6\text{ mg/dl}$ , IgM  $12\text{ mg/dl}$ . El diagnóstico más probable es:

- a. Agammaglobulinemia congénita de Bruton.
- b. Síndrome de Wiskott-Aldrich.
- c. Hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia.
- d. Inmunodeficiencia variable común.
- e. Inmunodeficiencia de células T.

37. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es cierta con respecto al tratamiento sustitutivo con inmunoglobulinas en este paciente?

- a. La mejor forma de administrarlas es por vía intramuscular.
- b. La dosis óptima es  $200\text{ mg/kg}$  cada 4 semanas.
- c. La dosis óptima es la que produce niveles mayores de  $500$

mg/dl en el "valle" (inmediatamente antes de administrar la dosis) en la sangre del paciente.

- d. La dosis óptima es la necesaria para mantener al paciente libre de infecciones.
- e. La dosis óptima es  $600\text{ mg/kg}$ .

### Caso clínico

38. ¿Cuál de las siguientes actuaciones, es más correcta, además de la administración de  $\text{O}_2$ ?

- a. Tratamiento con esteroides.
- b. Tratamiento con adrenalina inhalada.
- c. Tratamiento con trimetoprim-sulfametoxazol.
- d. Tratamiento con azitromicina.
- e. Ningún tratamiento de los anteriores.

39. ¿Qué otro fármaco está indicado en este niño como profilaxis?

- a. Fluconazol.
- b. Itraconazol.
- c. Amoxicilina.
- d. Azitromicina.
- e. Cloxacilina.

40. ¿Cuál de las siguientes vacunas está contraindicada en este niño?

- a. La vacuna antigripal.
- b. La vacuna triple vírica.
- c. La vacuna frente a tosferina.
- d. La vacuna frente a hepatitis B.
- e. La vacuna frente a meningococo C.



# El Rincón del Residente



Coordinadores:

D. Gómez Andrés, J. Rodríguez Contreras, J. Pérez Sanz  
Residentes de Pediatría. Hospital Infantil Universitario La Paz. Madrid

*El Rincón del Residente es una apuesta arriesgada de Pediatría Integral. No hemos querido hacer una sección por residentes para residentes. Yendo más allá, hemos querido hacer una sección por residentes para todo aquel que pueda estar interesado. Tiene la intención de ser un espacio para publicaciones hechas por residentes sobre casos clínicos, imágenes y revisión bibliográfica. ¡Envíanos tu caso! Normas de publicación en [www.sepeap.org](http://www.sepeap.org)*

## Caso clínico MIR. Haz tu diagnóstico

### Obnubilación y cefalea en paciente adolescente



caso clínico interactivo  
[www.sepeap.org](http://www.sepeap.org)

E. Ballesteros Moya\*, F. Campillo i López\*,  
Á. Calle Gómez\*, A. Alcolea Sánchez\*\*

\*MIR Pediatría, Hospital Universitario La Paz.

\*\*Servicio de Urgencias Pediátricas. Hospital Universitario La Paz. Madrid



#### Resumen

Adolescente de 14 años con clínica de somnolencia y cefalea refractaria a analgesia habitual de varias horas de evolución, sin hallazgos significativos en la exploración física salvo bradipsiquia. Antecedente de barbacoa familiar, con clínica similar en varios miembros de la familia. Analítica con gasometría, tóxicos en orina y ECG normales.

#### Abstract

A 14-year-old teenager presented with drowsiness and headache resistant to regular analgesic of several hours of evolution. No significant findings were found in the physical examination, except for lethargy. A family history of a barbecue was referred, and similar symptoms were present in some relatives. Blood tests including gases, urine drug screen and ECG were normal.

*Pediatr Integral 2014; XVIII(3): 193-195*

**V**arón de 14 años que acude a urgencias tras sufrir una caída desde su propia altura con pérdida de conocimiento de segundos de duración y somnolencia posterior. Sensación previa de mareo y cefalea de intensidad moderada. Afebril. No antecedentes personales ni familiares de interés.

En la exploración física, presenta bradipsiquia, sin otros hallazgos neurológicos, y herida incisa en mentón. El resto de la exploración es normal.

A su llegada a Urgencias, se realiza analítica de sangre (hemograma, bioquímica y gasometría), ECG y tóxicos en orina, resultando normales. Ante la persistencia de cefalea refractaria a analgesia habitual, se reinterroga al paciente sobre las circunstancias previas al episodio. Se detecta clínica de cefalea y vómitos en varios familiares durante una barbacoa con inhalación de humo.

1. Con los datos clínicos y analíticos de los que dispone, ¿cuál es su sospecha diagnóstica?
  - a. Intoxicación etílica.
  - b. Intoxicación por opiáceos.
  - c. Intoxicación por monóxido de carbono.
  - d. Hemorragia subaracnoidea.
  - e. Migraña con aura.
2. Con el diagnóstico de sospecha, ¿cuál es la actitud a seguir?
  - a. Solicitar una cooximetría.
  - b. Solicitar una cooximetría y administrar analgesia.
  - c. Solicitar una cooximetría e iniciar oxigenoterapia con cánulas nasales.
  - d. Solicitar una cooximetría e iniciar oxigenoterapia con mascarilla reservorio.
  - e. Ninguna es correcta.
3. ¿Cuánto tiempo debería permanecer el paciente en observación?
  - a. Hasta la desaparición de los síntomas.
  - b. 2-3 horas tras normalización de parámetros en cooximetría.
  - c. 24 horas tras normalización de parámetros en cooximetría.
  - d. No precisa tratamiento, salvo separar de la fuente de exposición.
  - e. Ninguna es correcta.



## Respuestas a las preguntas

1. Respuesta correcta: c.  
Las intoxicaciones por drogas legales o ilegales, además de producir sintomatología específica según el tóxico y afectación en la exploración neurológica, podrían detectarse en el examen de tóxicos en orina. El antecedente de clínica similar en varios miembros de la familia y la exposición a humo nos orienta hacia una intoxicación por monóxido de carbono.
2. Respuesta correcta: d.  
Se solicita cooximetría, que muestra fracción de carboxihemoglobina de 15,7%, con el diagnóstico definitivo de intoxicación por monóxido de carbono.  
Se inicia oxigenoterapia con mascarilla con reservorio con mejoría clínica progresiva.
3. Respuesta correcta: b.  
Se monitorizarán los niveles de carboxihemoglobina, realizando controles seriados cada 2 horas, debiendo mantener la oxigenoterapia al 100% con mascarilla con reservorio a flujo alto hasta 2-3 horas después de normalizar los niveles.

## Discusión

La intoxicación recreacional sigue siendo una causa importante de morbimortalidad en adolescentes. Sin embargo, la intoxicación accidental también debe tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial de cuadros con afectación neurológica también en esta franja de edad<sup>(1)</sup>.

El monóxido de carbono (MC o CO en inglés) es un gas incoloro e inodoro. Las mayores fuentes de exposición a este gas son la inhalación de humo (barbacoas, chimeneas, cocinas a fuel, etc.) y el uso de generadores o grupos electrógenos dentro de la vivienda, aunque lo podemos encontrar en motores de automóviles o barcos, estufas o calentadores de agua a gas e incluso en el humo del tabaco<sup>(2,3)</sup>. La intoxicación por CO puede debutar con síntomas inespecíficos comunes a otras intoxicaciones<sup>(4)</sup>. Si bien, el sistema nervioso es el más sensible a los efectos nocivos del CO (cefalea, obnubilación e irritabilidad, entre otros), se deben reconocer otras manifestaciones importantes, tales como: disnea, arritmias, síntomas gastrointestinales y rhabdomiólisis<sup>(5)</sup>. Pueden aparecer secuelas neuropsiquiátricas hasta en un 10-30% de los afectados<sup>(6)</sup>. La sintomatología varía según el grado y duración de la exposición, siendo en ocasiones difícil su reconocimiento en niños muy pequeños. Debe sospecharse ante clínica sugestiva y una historia de exposición previa a humo o gases, especialmente cuando son varios los pacientes afectados.

La determinación de carboxihemoglobina (COHb) >10% confirma el diagnóstico, tratándose de una intoxicación leve si es inferior a 20%, moderada entre 20 y 40%, y grave si es superior a 40%. Una cifra de COHb superior al 50% puede

manifestarse con: convulsiones, hipotensión, acidosis metabólica, isquemia miocárdica, pérdida de conocimiento, coma o incluso la muerte. Pueden aparecer secuelas neuropsiquiátricas desde 24 horas después de su exposición hasta en un 10-30% de los afectados<sup>(6)</sup>. Si bien, niveles de COHb inferiores al 5% suelen considerarse seguros, en pacientes con patología sistémica de base (p. ej., coronariopatías) pueden producir síntomas<sup>(7)</sup>.

Además de un tratamiento de soporte general, se requiere la administración de oxígeno al 100% para favorecer la eliminación del CO<sup>(8)</sup>. La vida media de la COHb es de 4-6 horas con aire ambiente; mientras que, al administrar oxígeno al 100% a través de una mascarilla sellada con reservorio se reduce a 60-90 minutos.

Tan importante como el diagnóstico o un tratamiento precoz es la prevención. Algunos sencillos consejos son: revisión de calderas, cocinas de gas o chimeneas por un profesional; mantener los generadores o grupos electrógenos a gasolina fuera de la vivienda y a una distancia prudencial; y la instalación en el hogar de detectores de CO<sup>(9)</sup>.

## Palabras clave

Adolescente; Letargia; Intoxicación por monóxido de carbono; Adolescent; Lethargy; Carbon monoxide poisoning.

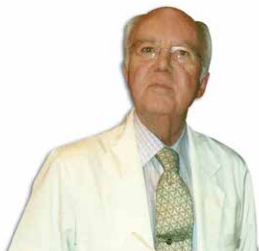
## Bibliografía

1. Manzar N, Saad SMA, Manzar B, Fatima SS. The study of etiological and demographic characteristics of acute household accidental poisoning in children--a consecutive case series study from Pakistan. *BMC Pediatr.* 2010; 10: 28.
2. Weaver LK. Clinical practice. Carbon monoxide poisoning. *N Engl J Med.* 2009; 360: 1217-25.
3. Iqbal S, Clower JH, Hernández SA, Damon SA, Yip FY. A Review of Disaster-Related Carbon Monoxide Poisoning: Surveillance, Epidemiology, and Opportunities for Prevention. *Am J Public Health.* 2012; 102: 1957-63.
4. Fidkowski CW, Fuzaylov G, Sheridan RL, Coté CJ. Inhalation burn injury in children. *Paediatr Anaesth.* 2009; 19(Suppl 1): 147-54.
5. De la Torre Espí M, Molina Cabañero JC. Intoxicación por monóxido de carbono. En: Mintegi S, ed. *Manual de intoxicaciones en pediatría.* 3ª edición. Madrid: Ergon; 2012. p. 281-8.
6. Ernst A, Zibrak J. Carbon Monoxide Poisoning. *N Engl J Med.* 1998; 339: 1603-8.
7. US Environmental Protection Agency. Air Quality Criteria for Carbon Monoxide. Research Triangle Park, NC: Office of Health and Environmental Assessment, Office of Research and Development, 2000. EPA Publication 600/P-99/001F.
8. Mendoza JA, Hampson NB. Epidemiology of severe carbon monoxide poisoning in children. *Undersea Hyperb Med.* 2006; 33: 439-46.
9. American Academy of Pediatrics Council on Environmental Health. Carbon Monoxide. En: Etzel RA, ed. *Pediatric Environmental Health.* 3ª edición. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2012. p. 367-77.

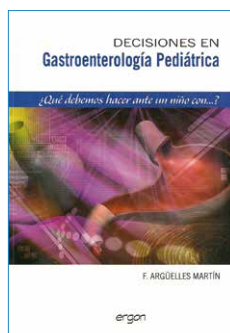


## Noticias

### Crítica de libros



**Carlos Marina**  
Pediatra y Médico Puericultor  
del Estado



#### DECISIONES EN GASTROENTEROLOGÍA PEDIÁTRICA

¿Qué debemos hacer ante un niño con...?

F. Argüelles Martín

Madrid: Ergon 2013

Es un hecho incontrovertible la permanente y predominante incidencia de la patología del aparato digestivo –sin olvidar la del aparato respiratorio– durante la edad pediátrica. El pediatra de Atención Primaria va a ser siempre el primer profesional médico implicado en la correspondiente recepción y estudio de tantos recién nacidos, lactantes, niños y adolescentes afectos de cuadros patológicos, en este caso, de estirpe gastroenterológica. De ahí, el marcado interés de libros como el que se comenta que, sin perder el enfoque propio de la Pediatría General, adquiere un reconocido carácter monográfico sobre patología digestiva infantojuvenil.

El autor de este interesante trabajo, el Prof. Federico Argüelles, pone de manifiesto su triple experiencia: asistencial, docente e investigadora, diseñando sabiamente una tan ambiciosa realidad como el libro que se comenta, y coordinando hábilmente a un tan brillante grupo de medio centenar de colaboradores expertos representando, en estos momentos, a la élite Gastroenterológica Pediátrica de habla hispana.

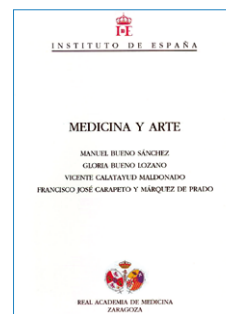
El resultado no ha podido ser más brillante, útil y práctico. El interesado lector va a quedar bien pronto satisfecho por la claridad expositiva de los autores, estimulado por el interés creciente de cada tema seleccionado, sin dejar de sentirse progresivamente entusiasmado con la amena lectura, compatible con el enorme valor didáctico conseguido, de cada uno de los 26 capítulos que integran la obra.

Temas todos de enorme incidencia en la práctica clínica diaria: halitosis en el niño, aftas bucales recurrentes, regurgitaciones, náuseas, disfagia, sangrado gastrointestinal, masa abdominal, dolor abdominal crónico, etc., etc., para terminar con un original capítulo sobre saciedad precoz postprandial. Todo ello, en menos de 250 páginas, enriquecidas con numerosas tablas y figuras encargadas de facilitar la comprensión, consulta y aprendizaje de lo tratado. La habitual impecable edición de Ergon enriquece la presentación de este libro-guía tan recomendable para todos los implicados en el cuidado de la salud durante la edad pediátrica.

#### MEDICINA Y ARTE

Bueno-Sánchez M, Bueno-Lozano G, Calatayud V,  
Carapeto Francisco J.

Real Academia de Medicina de Zaragoza 2013. 102 páginas.



Doy la bienvenida y espero que en nombre de muchos a esta bella monografía publicada recientemente por la Real Academia de Medicina de Zaragoza con el patrocinio de la Diputación de Aragón. Esta vez lo hago, no sólo como pediatra clínico, que puede aprender todavía mucho con su lectura, ni como docente siempre atento a encontrar pinceladas históricas o imágenes demostrativas que sirvan de apoyo a un intento más o menos afortunado de transmitir a colegas y discípulos sus conocimientos.

Ahora escribo estas líneas como académico, porque resulta que al final fui captado por el espíritu de las reales academias de medicina, de las que no tenía un concepto demasiado claro en mis años de plena actividad. Así desde hace 20 años fui participando en ellas y recibiendo distinciones inmerecidas, como académico de honor en las Reales Academias de Cádiz, Canarias, Granada y Valencia, además de participar regularmente como académico numerario de la Real Academia de Medicina de Cataluña. Ya que, entre las preocupaciones de estas instituciones, está la de aunar criterios, evitando las consecuencias de la creciente fragmentación debida a la especialización necesaria, y por tanto, procurar que no se olvide la consideración global de la persona y se evite un peligro de deshumanización en su asistencia.

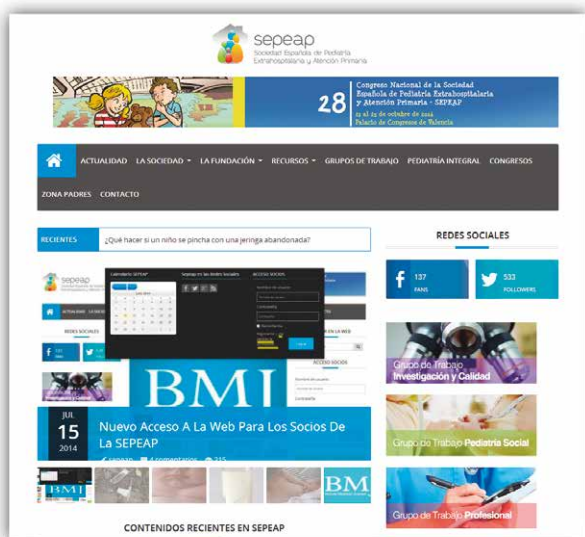
La monografía que tengo el placer de presentar a los lectores de *Pediatría Integral*, ha sido preparada por los profesores Manuel Bueno Sánchez, Gloria Bueno Lozano, Vicente Calatayud Maldonado y Francisco José Carapeto y Márquez de Prado, todos ellos miembros ilustres de la Universidad aragonesa y de la Real Academia de Medicina de Zaragoza, siendo de ésta su excelentísimo presidente el profesor Manuel Bueno. Precisamente, con este libro se inicia una serie de actividades relacionadas con la Medicina y las Humanidades. La primera parte la dedican Manuel Bueno y Gloria Bueno, a la siempre interesante representación en el arte, de la baja talla patológica, en la segunda Manuel Bueno expone sus grandes conocimientos básicos sobre la obesidad, y los ilustra con valiosos ejemplos de su expresión artística, la tercera el catedrático Emérito de Neurocirugía Vicente Calatayud la titula “otras miradas al cerebro”, en cuanto se basa en obras de arte realizadas por pacientes y personas próximas, y la cuarta y última corresponde a F.J. Carapeto que expone, junto a los conceptos actuales de la Dermatología, el atractivo panorama de la piel en la pintura universal.

Muchos hemos tenido la suerte de escuchar parte de los aspectos citados, pero ahora los podemos recordar y al mismo tiempo ampliar, ojeando con deleite las páginas del libro de M. Bueno, G. Bueno, V. Calatayud y F.J. Carapeto. Junto con las instituciones que han hecho posible su publicación, todos merecen nuestra gratitud y felicitación.

Manuel Cruz

## Visita nuestra web

Director: Dr. Antonio Iofrío



[www.sepeap.org](http://www.sepeap.org)

- A través de nuestra Web puedes encontrar:
- Información de la Agencia Oficial del Medicamento.
  - Criterios del Ministerio de Sanidad y Consumo sobre la valoración de méritos para la fase de selección de Facultativos Especialistas de Área.

- Puedes bajar los CD-ROM de los Congresos Nacionales de la SEPEAP.
- Puedes acceder a los resúmenes de los últimos números de *Pediatría Integral*.
- También, puedes acceder a los números anteriores completos de *Pediatría Integral*.
- Información sobre Congresos.
- Informe sobre Premios y Becas.
- Puedes solicitar tu nombre de usuario para acceder a toda la información que te ofrecemos.
- Ofertas de trabajo.
- Carpeta profesional.
- A través de nuestra Web tienes un amplio campo de conexiones.

Nuestra web: [www.sepeap.org](http://www.sepeap.org) ¡Te espera!

### Pediatría Integral Volumen XVIII, Número 1 “Patología infecciosa”

Editorial

*J. de la Flor i Brú*

1. Fiebre sin foco  
*C. Luaces Cubells, C. Parra Cotanda*
2. Fiebre de origen desconocido  
*L. Escosa García, F. Baquero Artigao, A. Méndez-Echevarría*
3. Diagnóstico diferencial de los exantemas  
*J.C. Silva Rico, M.C. Torres Hinojal*
4. Test de diagnóstico microbiológico rápido en la consulta de pediatría de Atención Primaria  
*J. de la Flor i Brú*  
*Regreso a las Bases*  
*Fiebre: utilización de analgésicos y antitérmicos*  
*J. de la Flor i Brú*  
*Brújula para Educadores*  
*El talento de los adolescentes*  
*J.A. Marina*  
*El Rincón del Residente*  
*Caso Clínico MIR. Haz tu diagnóstico*  
*Distrés respiratorio tardío en recién nacido a término*  
*S. Rodríguez López, M.A. Santos Mata*  
*De Interés Especial*  
*El papel de los pediatras en la lucha contra la tos ferina.*  
*¿Podemos tomar una actitud más activa?*  
*A. Montesdeoca Melián*

### Volumen XVIII, Número 2 “Patología infecciosa II”

Editorial

*L. Sánchez Santos*

1. Profilaxis antimicrobiana y postexposición  
*J. Marès Bermúdez*
2. Profilaxis antiinfecciosa del niño viajero  
*M. Merino Moína, J. Bravo Acuña*
3. Actualización en tos ferina  
*D.L. Van Esso Arbolave*
4. Celulitis preseptal y orbitaria

*J. Benito Fernández, M. Montejo Fernández*

*Regreso a las Bases*

Guía práctica de utilización de antimicrobianos para el tratamiento de las infecciones bacterianas más prevalentes

*J.M. Vilanova Juanola*

*El Rincón del Residente*

*Imagen en Pediatría Clínica. Haz tu diagnóstico*

*M. García Morin, P. Cobo Elorriaga, F. González*

*Martínez*

*A Hombros de Gigantes*

*+Pediatría@*

*D. Gómez Andrés*

### **Temas de los próximos números**

#### **Volumen XVIII, Número 4**

##### **“Urgencias”**

1. Traumatismos craneoencefálicos  
*N. Silva Higuero, A. García Ruano*

2. Dolor abdominal agudo

*R.E. Lora Gómez*

3. Obstrucción aguda de la vía respiratoria superior en niños

*R. Hernández Rastrollo*

4. Analgesia, sedación y relajación neuromuscular en Pediatría

*A. Palacios Cuesta, O. Ordóñez Sáez*

#### **Volumen XVIII, Número 5**

##### **“Urgencias II”**

1. Intoxicaciones más frecuentes

*M. de la Torre Espí*

2. Traumatismos y quemaduras en atención primaria

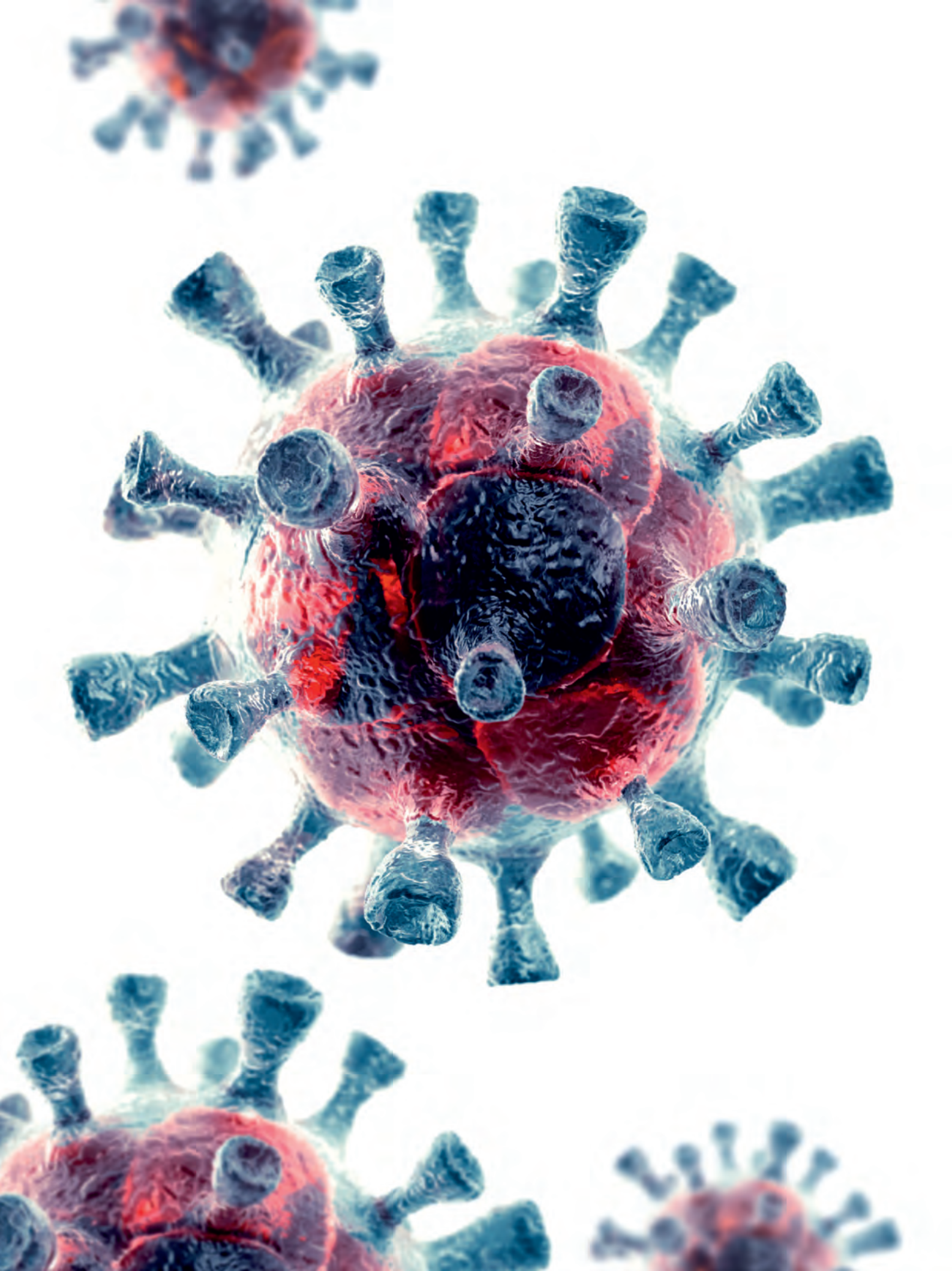
*A. Rivas García, A. Mora Capín*

3. Abuso sexual

*J. Pou Fernández*

4. Urgencias psiquiátricas

*P. Sánchez Mascaraque, O.V. González Aduna*





sepeap