

canarias pediátrica

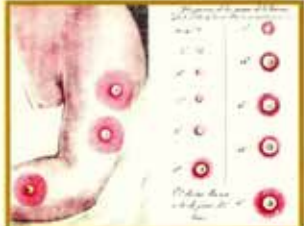
Revista de las Sociedades Canarias de Pediatría

vol. 48, nº1

enero - abril 2024

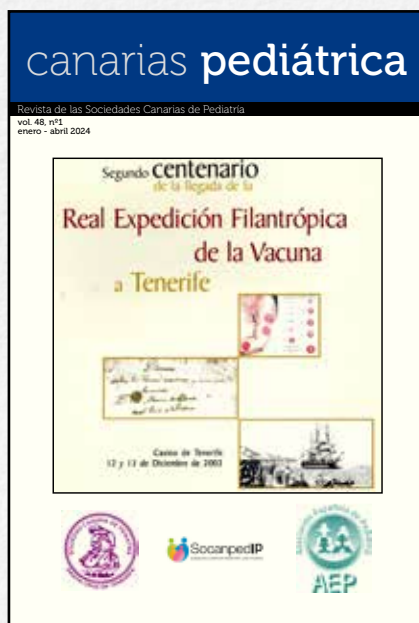
Segundo **centenario**
de la llegada de la

Real Expedición Filantrópica
de la Vacuna
a Tenerife



Casino de Tenerife
12 y 13 de Diciembre de 2003





vol. 47, nº3
enero-abril 2024



Diseño y maquetación:

Ángel Gobierno Hernández
angelgobierno@linealcreativos.com

Depósito Legal M:

17466/1968

ISSN:

1131-6128

ISSN electrónico:

2659-6318

Proceso de revisión por pares. Para la aprobación de las publicaciones, los trabajos son sometidos a la consideración del Comité de Redacción y de evaluadores externos

Política de acceso abierto. Esta revista provee acceso abierto inmediato a su contenido

Frecuencia de publicación:

Canarias Pediátrica es una revista cuatrimestral. Los nuevos números estarán disponibles en línea los días 1 de enero, 1 de mayo y 1 de septiembre de cada año

Canarias Pediátrica está indexada en:

Redib: https://redib.org/Record/oai_revista261-canarias-pedi%C3%A1trica

Dialnet : <https://dialnet.unirioja.es/servlet/revista?codigo=8174>

Lugar de edición:

Santa Cruz de Tenerife

Entidad editora:

Sociedad Canaria de Pediatría de Santa Cruz de Tenerife

4 **Directorio**

Editorial

- 6 - **La formación continuada escrita también es posible en medicina**
Víctor M. García Nieto

Artículos originales

- 8 - **Asociación de enfermedades autoinmunes en la enfermedad celiaca.**
Fernando Gómez Roda, Juan Carlos Ramos Varela, Cristina Perera Hernández, Blanca Nieves Valenciano Fuente, Luis Peña-Quintana
- 13 - **Síncope en pediatría y síndrome de QT largo congénito**
Ana Quesada Barroso, Fernando Javier Rodríguez Ramón, Laura Sánchez Vicente, Nerea Delgado Cabrera, Luis Hipólito Falcón González

Artículos de revisión

- 18 - **Alergia al veneno de himenópteros**
Andrea Martínez Serón, Silvia Molo Amorós, Carlos Trujillo Cabrera, Patricia Silvera Roig
- 29 - **Raquitismo en el siglo XXI: del raquitismo carencial a los anticuerpos monoclonales**
María Teresa Alarcón Alacio, Cristina Aparicio López, Carmen de Lucas Collantes, Víctor M. García Nieto
- 39 - **Psicología pediátrica. Influencia del tipo de apego en el niño**
Roberto García Sánchez, Liseth Valeria Cuesta Condoy, Samuel Pérez Bravo
- 52 - **Virología. Situación en 2024**
Elise Osterheld, Sara Díaz Martín

Humanidades en pediatría

- 58 - **Historia de la pediatría en Canarias (5). La vacunación de la viruela y la expedición Balmis**
Víctor M. García Nieto
- 64 - **El Premio Nobel de Fisiología o Medicina 1924 (19). Willem Einthoven**
Víctor M. García Nieto
- 67 - **Nuevas adquisiciones en el tema de enfermedades infecciosas. Artículo publicado en el Boletín de la Sociedad Canaria de Pediatría (1974; 8:73-82) hace 50 años**
Ettore Rossi
- 75 - **Programa de la 51 Reunión Conjunta de las Sociedades Canarias de Pediatría**
- 83 - **In memoriam. Esperanza Melchor Pérez.**
Isidoro Souto

87 **Normas de publicación**

canarias**pediátrica**

BOLETÍN DE LA SOCIEDAD CANARIA DE PEDIATRÍA
Fundado en 1967 (Dr. Manuel Herrera Hernández)

DIRECTOR

Víctor M. García Nieto

Servicio de Pediatría Hospital Universitario Ntra Sra de Candelaria (Tenerife)

SECRETARÍA DE REDACCIÓN

Margarita Monge Zamorano · mongemargarita@gmail.com

Pediatra del CS Tacoronte (Tenerife)

Manuel Gresa Muñoz · mgresa@ono.com

Servicio Pediatría. Hospital Universitario Materno-Infantil de Las Palmas (Gran Canaria)

DIRECCIÓN-ADMINISTRACIÓN

C/. Horacio Nelson, 17 38005 Santa Cruz de Tenerife

C/. León y Castillo, 46 35003 Las Palmas de Gran Canaria

CONSEJO DE REDACCIÓN

Honorio Armas Ramos

Servicio Pediatría Hospital Universitario de Canarias (Tenerife)

Elisa Barrios González

Pediatra del CS Playa de San Juan (Tenerife)

Gonzalo Cabrera Roca

Servicio Pediatría Hospital Materno-Infantil de Las Palmas (Gran Canaria)

Eva Civantos Fuente

Pediatra del CS Barranco Grande (Tenerife)

Rosa Gloria Suarez Lopez de Vergara

Dirección General de Salud Pública (Tenerife)

Jorge Gómez Sirvent

Servicio de Pediatría Hospital Universitario Ntra Sra de Candelaria (Tenerife)

Raimundo Beltrá Picó

Cirujano Pediátrico. Hospital Universitario Materno-Infantil de Las Palmas (Gran Canaria)

Santiago López Mendoza

Servicio de Pediatría Hospital Universitario Ntra Sra de Candelaria (Tenerife)

Abián Montesdeoca Melián

Pediatra del CS Guanarteme (Gran Canaria)

Luis Ortigosa del Castillo

Presidente de la Sociedad Canaria de Pediatría de Santa Cruz de Tenerife

Luis Peña Quintana

Servicio Pediatría. Hospital Universitario Materno-Infantil de Las Palmas (Gran Canaria)

Víctor Pérez Candela

Servicio de Radiología. Pediatría Hospitales San Roque (Gran Canaria)

María del Valle Velasco Gonzalez

Servicio Pediatría Hospital Universitario de Canarias (Tenerife)

Ana María Bello Naranjo

Servicio de Pediatría del Hospital Materno-Infantil de Las Palmas

María Falcón Rodríguez

Servicio de Pediatría del Hospital Materno-Infantil de Las Palmas

COMITÉ EDITORIAL HONORÍFICO

Honorio Armas Ramos

Pedro Cabrera Suárez

José Calvo Rosales

Eduardo Doménech Martínez

Concepción Gago García

Manuel Herrera Hernández

Juan Pedro López Samblás

Manuel Martín Suárez

Manuel Moya Benavent

José Pérez González

Jesus Quintana Álvarez

José Sánchez Artilles

Rosa Gloria Suárez López de Vergara

Raúl Trujillo Armas

Amado Zurita Molina

Sociedad Canaria de Pediatría Santa Cruz de Tenerife

Página web: <https://scptfe.com/>

Responsable de la página web: Producción Gráfica Sofprint Canarias S.L.

Sociedad Canaria de Pediatría Las Palmas

Página web: <https://www.pediatraslaspalmas.com/>

Responsable de la página web: Aitor Perdomo

SOCIEDAD CANARIA DE PEDIATRÍA

Ex Presidentes:

Sociedad de Santa Cruz de Tenerife

Diego Guigou y Costa
Raul Trujillo Armas
Manuel Moya Benavent
Juan Pedro López Samblás
Eduardo Machado Codesido
Amado Zurita Molina
Eduardo Doménech Martínez
Víctor Manuel García Nieto
Honorio Armas Ramos
Rosa Gloria Suárez López de Vergara
Luis Ortigosa del Castillo

Sociedad de Las Palmas de Gran Canaria

Fernando Navarro Arocena
José Calvo Rosales
Rafael Santana Guerra
José Sánchez Artiles
Manuel Herrera Hernández
Manuel Martín Suárez
Pedro Cabrera Suárez
Concepción Gago García
Jesús Quintana Álvarez
Francisco Domínguez Ortega
Gonzalo Cabrera Roca

Juntas Directivas de las Sociedades Canarias de Pediatría

Santa Cruz de Tenerife

Presidencia: Macarena González Cruz
Vicepresidencia: Judith Carolina Mesa Fumero
Secretaría: Javier Fernández Sarabia
Tesorería: Anselmo Hernández Hernández
Biblioteca: Margarita Monge Zamorano
Vocales: Eduardo Valerio Hernández
Alejandro Cobo Costa
Victoria García Rodríguez
Andrea Mederos Rodríguez
José Antonio Ruiz Márquez
Inés García de Pablo

Vocal El Hierro: Juan A. Morales Hernández
Vocal La Palma: Angelines Concepción García
Vocal la Gomera: Raquel Ferrera García

Las Palmas de Gran Canaria

Luis Peña Quintana
Manuel Gresa Muñoz
M^a Asunción Rodríguez González
Ana María Bello Naranjo
María Hernández Apolinario
Pilar Bas Suárez
Andrea Hernández Ortega
Blanca Montoro González
Patricia Pérez González
Ramiro Rial González
Yéssica Rodríguez Santana
Valewska Wallis Gómez

Coordinador de Lanzarote:
Dara Boza Medina

Coordinador de Fuerteventura:
Sara Alonso Martín

La formación continuada escrita también es posible en medicina

Canarias *Pediátrica* es una revista que va a cumplir medio siglo de presencia en las bibliotecas y ordenadores de los pediatras canarios. En realidad, nació en 1967 con otro nombre (*Boletín de la Sociedad Canaria de Pediatría*), pero a principios de los años 80 del pasado siglo dejó de existir durante casi una década. Ciertamente, el volumen que se inicia con este Editorial es el 48. Dicho esto, expliquemos que si volviera a dejar de existir, pocas personas la echarían en falta. En tercer lugar, es una publicación con un marcado acento de dedicación a las humanidades y a la historia de la pediatría de las islas. Es la única forma de tener un cierto aire característico. A partir de lo enunciado, es permisible redactar un Editorial poco habitual. Las grandes revistas se dedican a comentar los grandes temas de la actualidad. En nuestro caso, vamos a escribir sobre un aspecto menos tradicional pero, seguramente, necesario. Me refiero a la formación continuada en medicina realizada a partir de textos de divulgación primordiales.

Viene a cuento esta introducción porque el demencial sistema de jubilación español que considera como argumento decisorio por algo tan insustancial como la edad y no por los conocimientos y la experiencia adquiridos, dificulta estar al día en muchos aspectos de las nuevas adquisiciones médicas. Es aquí, donde es reconfortante la lectura de algunos magníficos textos de divulgación escritos en los últimos años.

Desde joven, siendo alumno de la Facultad de Medicina, me enamoraron la *Historia de Saint Michele* escrita por el médico sueco Axel Munthe y el libro *Cazadores de microbios* cuyo autor fue el médico estadounidense Paul de Kruif. Después, vendrían muchos textos de Don Santiago Ramón y Cajal y los de mi maestro "en la distancia" Don Gregorio Marañón. Tampoco se deben dejar atrás otros grandes libros como *El siglo de los cirujanos* de Jürgen Thorwald, *Elogio de la imperfección* de Rita Levi-Montalcini y *Peste & cólera* de Patrick Deville. Éste último, versa sobre la vida del médico Alexandre Yersin que dejó "la tranquilidad" del Instituto Pasteur para trabajar en el Sudeste asiático y dedicarse a estudiar, entre otras cosas, el bacilo causante de la peste bubónica.

Siddhartha Mukherjee es un médico oncólogo de origen hindú profesor de la Universidad de Columbia. Su libro *El gen. Una historia personal*, traducido al español en 2017 recoge todas las vicisitudes transcurridas durante más de un siglo hasta llegar a entrar en la intimidad del gen. Los descubrimientos de Mendel, Darwin, De Vries, Franklin, Watson y Severo Ochoa, por ejemplo, son contados como si de una buena novela se tratara, hasta llegar a los conocimientos actuales y la terapia génica. Mas reciente es el espléndido *La armonía de las células. Una exploración de la medicina y del nuevo ser humano* (editado en España en 2023). El conocimiento progresivo de la estructura y función de las células es apasionante. Desde la identificación de la célula por Robert Hooke en el siglo XVII, el autor repasa las adquisiciones de Malpighi, Virchow, Palade y otros tantos autores. Es de remarcar la notable puesta al día que el autor realiza sobre la función de las distintas células involucradas en la respuesta inmune. Una delicia para el lector.

El divulgador e historiador Walter Isaacson ha escrito *El código de la vida. Jennifer Doudna, la edición genética y el futuro de la especie humana* (traducido en 2021). Junto a Emmanuelle Charpentier, Jennifer A. Doudna recibió el Premio Nobel de Química 2020 por el desarrollo de un método para la edición del genoma, una de las herramientas más ingeniosas de la tecnología

genética que permite realizar cambios específicos y precisos en el ADN contenido en las células vivas. Son las denominadas “tijeras genéticas” CRISPR/Cas9. Esta tecnología ha tenido un impacto revolucionario en las ciencias, está contribuyendo al desarrollo de nuevos tratamientos contra el cáncer y puede hacer realidad el sueño de curar enfermedades hereditarias. En la presentación del premio se escribió que las “tijeras genéticas” CRISPR fueron halladas por pura casualidad. Es una pena que su verdadero descubridor, el artífice “de la pura casualidad”, el científico español Francisco Mojica, no haya sido reconocido internacionalmente tal y como se merece. Las casualidades existen parcialmente en medicina; hay que estar preparado para comprender el significado de lo que se ofrece ante los ojos del investigador y que lo descubierto pase de ser casual a ser reconocido como una primicia por parte del científico. La historia “apasionante” de ese descubrimiento está muy bien narrada por el autor y contribuye a su acercamiento a los profanos en estos temas.

El matrimonio compuesto por Özlem Türeci y Ugur Sahin con la colaboración de Joe Miller han descrito con todo detalle las vicisitudes que tuvieron que salvar para crear con presteza una vacuna eficaz para evitar la infección causada por el virus SARS-CoV-2 (*La vacuna. La carrera para desarrollar una vacuna contra la COVID-19*; editado en español en 2022). Se trata de una nueva forma de favorecer la respuesta inmune basada en el ARN mensajero. Precisamente, el Premio de Nobel de Medicina o Fisiología 2023 fue concedido a la húngara Katalin Karikó y al estadounidense Drew Weissman por sus descubrimientos que fueron fundamentales para desarrollar las vacunas basadas en el ARN mensajero que han mostrado su eficacia contra la COVID-19.

El último libro que quiero comentar es *Cuerpos extraños* escrito por el historiador inglés Sir Simon Schama (traducido en 2024). Con sumo detalle, el autor ha escrito un libro de 500 páginas en el que cuenta la historia de los “cazadores” de microbios y virus implicados en el estudio de las causas y el intento de control efectivo de tres enfermedades aterradoras, a saber, la viruela, el cólera y la peste. Personajes y benefactores de la humanidad como Lady Mary Wortley Montagu, Robert Sutton, Angelo Gatti, William Watson (viruela), Adrien Proust, Robert Koch, Waldemar Haffkine (cólera), James Lowson y Alexandre Yersin (peste), por ejemplo, pasan por las páginas de un libro muy ameno y plagado de minuciosas explicaciones sobre el descubrimiento del origen y las características contagiosas propias de esas tres entidades que han sido la causa de una altísima mortalidad de muchos seres humanos, especialmente, en el pasado distante.

La lectura de estos libros y de otros más no mencionados, es una fuente importante de conocimientos que puede y debe ser complementaria de otros medios de formación continuada más tradicionales como los cursos y congresos.

Si algún hipotético e improbable lector de este texto se acerca a alguno de los mencionados en este Editorial, me sentiría muy honrado.

Víctor M. García Nieto
Director de Canarias Pediátrica

Asociación de enfermedades autoinmunes en la enfermedad celiaca

Fernando Gómez Roda¹, Juan Carlos Ramos Varela¹, Cristina Perera Hernández², Blanca Nieves Valenciano Fuente², Luis Peña-Quintana^{1,3}

1. Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil. Las Palmas.
2. Unidad de Nefrología Pediátrica. Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil. Las Palmas.
3. CIBER-OBN ISCIII. Asociación Canaria para la Investigación Pediátrica. Universidad de Las Palmas de Gran Canaria.

Resumen

La enfermedad celíaca (EC) es una enfermedad inflamatoria frecuente del intestino delgado, mediada por el sistema inmunitario y causada por la sensibilidad al gluten y las proteínas relacionadas, en individuos genéticamente predispuestos. Aunque la mayoría de los pacientes sintomáticos se relacionan con el tracto gastrointestinal, se han descrito otras manifestaciones extra-intestinales, como las enfermedades hepatobiliares, que producen elevaciones asintomáticas de los niveles de enzimas hepáticas o enfermedades renales, que producen proteinuria nefrótica y microhematuria con sustrato morfológico de nefropatía membranosa.

Describimos el caso clínico de un paciente que ha cursado con tres enfermedades autoinmunes: EC, hepatitis autoinmune (HAI) y nefropatía membranosa.

Palabras clave: Enfermedad celiaca, Enfermedades autoinmunes, Hepatopatía autoinmune, HLA, Nefropatía membranosa

Association of autoimmune diseases in celiac disease

Abstract

Celiac disease (CD) is a common inflammatory disease of the small intestine, mediated by the immune system and caused by sensitivity to gluten and related proteins in genetically predisposed individuals. Although most symptomatic patients are related to the gastrointestinal tract, other extraintestinal manifestations have been described, such as hepatobiliary diseases, which produce asymptomatic elevations of liver enzyme levels, or renal diseases, which produce nephrotic proteinuria and microhematuria with morphological substrate of membranous nephropathy.

We describe the clinical case of a patient with three autoimmune diseases: CD, autoimmune hepatitis (AIH) and membranous nephropathy.

Key Words: Autoimmune diseases, Autoimmune liver disease, Celiac disease, HLA, Membranous nephropathy

Introducción

La enfermedad celíaca (EC) es una entidad relativamente frecuente, estimándose una incidencia media en la población general del 0.5 al 1 por ciento. En Europa, Estados Unidos y Australia, las estimaciones de prevalencia oscilan entre 1:80 y 1:300 niños (3 a 13 por 1.000 niños)¹.

Se considera una enfermedad sistémica de origen inmunológico que sucede en sujetos genéticamente predispuestos (antígenos HLA-DQ2 y/o DQ8), desencadenada por el consumo de gluten y otras prolaminas relacionadas contenidos en los cereales trigo,

cebada, centeno, triticale, espelta, algunas variedades de avena, así como sus híbridos y derivados^{2,3}.

La EC puede aparecer a cualquier edad y cursar con una clínica muy variada.

Los síntomas gastrointestinales son las manifestaciones clásicas más frecuentes, pero no los únicos, pudiendo debutar con manifestaciones no gastrointestinales o asociarse a otras enfermedades autoinmunes. La prevalencia de esta asociación es tres veces más frecuente en comparación con la población general, oscilando entre el 15 y 30 % en los pacientes celíacos adultos, siendo las más

frecuentes la tiroiditis de Hashimoto, la diabetes mellitus tipo I, el lupus eritematoso sistémico y la hepatitis autoinmune⁴. Asimismo, se ha constatado un aumento de enfermedades renales, entre las que destacan las glomerulonefritis, especialmente las nefropatías con depósitos mesangiales de IgA⁵.

Describimos el caso de un paciente con EC “no clásica” que debutó con hipertransaminasemia y que tras estudio dirigido finalmente se diagnosticó de hepatitis autoinmune (HAI). Tras varios años asintomático con buen control de la enfermedad, comenzó con proteinuria nefrótica, siendo diagnosticado de nefropatía membranosa (NM)⁶.

Caso clínico

Paciente de sexo masculino de nueve años que fue remitido por su pediatra a la Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica de nuestro centro, por objetivar hipertransaminasemia asintomática en tres determinaciones seriadas

tras un intervalo de cinco meses (Tabla I).

El paciente se encontraba asintomático, con antropometría y exploración normal, sin hepatoesplenomegalia.

Se realizó protocolo de hipertransaminasemia incluyendo hemograma, coagulación, bioquímica, CPK, virus hepatotropos, alfa-1-antitripsina, metabolismo del hierro, cobre, ceruloplasmina, inmunoglobulinas (IgA, IgG, IgM), autoinmunidad (ANA, DNA, ENA, músculo liso, mitocondria, LKM, citosol hepático tipo 1) y ecografía abdominal con resultados normales.

Se objetivó elevación de las cifras de transaminasas (tabla II), anticuerpos anti-endomisio IgA (AAE) positivos a títulos 1:320, anticuerpos anti-transglutaminasa IgA (AATTG2) superiores a 200 U/mL y HLA DQ8 positivo.

Siguiendo los criterios ESPGHAN⁷ se diagnosticó de EC y se instauró dieta sin gluten.

Tabla I. Valores evolutivos de las cifras de transaminasas previos al diagnóstico

Determinaciones	Hemograma	AST (UI/L)	ALT (UI/L)	GGT (UI/L)
Inicial	Normal	127	232	27
2 meses	Normal	170	319	27
5 meses	Normal	191	372	35

Tabla II. Valores evolutivos de las cifras de transaminasas tras dieta sin gluten, previos y tras tratamiento con prednisona

Determinaciones	AST (UI/L)	ALT (UI/L)
Inicial	232	450
1 mes	306	644
2 meses	317	667
3 meses	480	861
Inicio prednisona		
15 días	110	237
1 mes	114	190
2 meses	58	135
3 meses	65	109
5 meses	40	43
9 meses	36	35

En los controles evolutivos se normalizaron los marcadores celiacos sin descenso de las transaminasas (tabla II). Por un aumento progresivo y significativo de las mismas se realizó una biopsia hepática en la que se objetivó “tejido hepático con inflamación aguda de predominio polimorfonuclear, eosinófilos aislados de localización periportal y lobulillar, focos de necrosis hepatocitaria, sin signos de fibrosis, colestasis ni otras alteraciones sugestivas de Hepatitis autoinmune”.

En la puntuación del Grupo Internacional de HAI (tabla III) se obtuvo una puntuación de 11 (probable HAI)⁸, por lo que se

inició tratamiento con prednisona a 1 mg/kg/día. En controles sucesivos se observó descenso paulatino de las cifras de AST y ALT (tabla II), añadiéndose azatioprina (1,5 mg/kg/día, tras comprobación de actividad de TPMT normal) y disminuyendo progresivamente los corticoides hasta una dosis final de mantenimiento de 0,2 mg/kg/día, lográndose normalización de las cifras de transaminasas.

A los tres años del diagnóstico de la EC y HAI, el paciente acudió al Servicio de Urgencias por presentar edemas en párpados y miembros inferiores objetivándose en la analítica hipoalbuminemia, hipopro-

Tabla III. Sistema de puntuación para el diagnóstico de hepatitis autoinmune (ref. 8)

Característica	Puntuación
Sexo Femenino	+3
Cociente Fosfatasa Alcalina / AST (o ALT)	
> 3	-2
1,5-3	0
< 1	+2
Valor por encima del normal inmunoglobulinas o IgG	
> 2	+3
1,5-2	+2
1-1,5	+1
< 1	0
Títulos de ANA, AML o anti-LKM1	
> 1:20	+3
1:20	+2
< 1:20	0
Marcadores de infección viral	
Positivos	-3
Negativos	+3
Medicación hepatotóxica	
Sí	-4
No	+1
Otras enfermedades autoinmunes en el niño o en familiares de primer grado	+2
Otros autoanticuerpos: anti-SLA/LP, LC1, ASGPR, pANCA, antiactina	+2
Hallazgos histológicos	
- Necrosis erosiva	+3
- Infiltrado linfoplasmocitario predominante	+1
- Rosetas	+1
- Nada de lo previo	-5
- Afectación biliar	-3
- Otros cambios que sugieran distinta etiología	-3
HLA DR3 o DR4	+1
Respuesta al tratamiento	
Completa	+2
Recaída	+3
Alcohol	
< 25 g/día	+2
> 60 g/día	-2

teinemia, proteinuria en rango nefrótico, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, siendo ingresado con el diagnóstico de sospecha de síndrome nefrótico. Preciso tratamiento con enalapril, hidroclorotiazida y atorvastatina para control clínico de los edemas, proteinuria e hiperlipidemia. Se realizó biopsia renal para tipificación de la alteración anatomopatológica, que determinó la presencia de nefropatía membranosa. Se completó el estudio de complemento, autoinmunidad (anticuerpos antitiroideos microsomiales, antitiroglobulina, antiadrenales, antireceptor fosfolipasa A2, antisustancia intercelular, anti membrana basal) con resultados normales.

Actualmente el paciente se encuentra asintomático, con buen control de la EC, de la HAI y de la nefropatía membranosa, siguiendo tratamiento con corticoides (0,2 mg/kg/día) y azatioprina (1,5 mg/kg/día).

Discusión

El diagnóstico de EC se realiza principalmente a través del estudio de la AATG^{9,10} y sólo en determinadas ocasiones se precisa biopsia intestinal. A partir del año 2012 con los nuevos criterios de la ESPGHAN⁷ el diagnóstico de EC se puede realizar sin biopsia intestinal cuando los AATG2 son superiores a 10 veces su normalidad, exista elevación de los AAE y presente un estudio genético compatible (haplotipos de HLA DQ2 y DQ8)¹¹. En 2020 estos criterios fueron renovados¹², manteniéndose los criterios para AATG2 y AAE y reservándose la determinación de HLA-DQ2 y/o DQ8 a aquellos casos dudosos. En nuestro caso no hizo falta biopsia intestinal por presentar anticuerpos característicos de EC 10 veces superiores a los normales, HLA compatible y AAE positivos.

En nuestro paciente cabe destacar que tanto la EC como la HAI, no se acompañaba de sintomatología clínica, sino de hipertransaminasemia prolongada, normalizándose los marcadores celíacos tras la retirada de gluten sin mejoría de la hipertransaminasemia. Tras aplicar la puntuación del Grupo Internacional de HAI (tabla III) se estableció el diagnóstico de presunción de HAI⁸, a pesar de que la biopsia hepática no era característica de la misma, no presentaba marcadores de autoinmunidad (característico de la HAI asociada a EC)¹³

y tampoco hipergammaglobulinemia IgG. Más recientemente la ESPGHAN ha formulado una nueva propuesta de criterios diagnósticos para la enfermedad hepática autoinmune¹⁴. Tras iniciar tratamiento empírico con corticoesteroides se observó una relación clara con el descenso de transaminasas, confirmando el diagnóstico de HAI (puntuación del Grupo Internacional de HAI de 13).

Se han descrito múltiples patologías hepatobiliares relacionadas con la EC que incluyen elevaciones asintomáticas de los niveles de enzimas hepáticas, hepatitis inespecífica, enfermedad del hígado graso no alcohólico, enfermedad hepática autoinmune y colestásica. Frecuentemente, los niveles de enzimas hepáticas se normalizan con la retirada del gluten de sus dietas; sin embargo, nuestro paciente precisó uso de corticoterapia e inmunomoduladores para disminuir la actividad autoinmune hepática, típico de las HAI.

En cuanto a la asociación de la EC con patología nefrológica se encuentra descrita una posible afectación extraintestinal renal siendo mayoritariamente nefropatía por depósito de IgA en la membrana glomerular, que se describe hasta en un 3 % de pacientes celíacos³. Por otro lado, cabe mencionar que previo al diagnóstico de nefropatía membranosa, nuestro paciente había comenzado tratamiento con azatioprina, que no se asocia al desarrollo de esta patología, sino que por el contrario es un fármaco que puede usarse como tratamiento de la misma en combinación con corticoides¹⁵.

La asociación de patologías autoinmunes es una característica estudiada ampliamente y objetivada en el caso descrito, coexistiendo tres patologías autoinmunes que han ido apareciendo y sucediendo durante el seguimiento evolutivo del mismo a lo largo de los años. Creemos que la base genética de estas patologías puede ser objeto de estudio para el mejor entendimiento de las mismas, traducándose en una mejora en la atención que reciben nuestros pacientes.

Conclusiones

Las anomalías hepáticas son una forma común de manifestación extraintestinal en pacientes con EC. Las pruebas serológicas

para la EC deben ser parte del estudio general de los pacientes con niveles elevados de enzimas hepáticas inexplicables si se han descartado las causas más comunes de la enfermedad hepática.

En la mayoría de los pacientes, se espera que los niveles elevados de enzimas hepáticas mejoren o se normalicen con el cumplimiento de una dieta sin gluten.

La EC también se asocia con HAI. En esta situación, aunque está indicada una dieta sin gluten, la adherencia a la misma tiene un impacto desconocido en el curso de la enfermedad hepática.

La aparición de proteinuria en pacientes con EC suele deberse mayoritariamente a nefropatía por depósito de IgA en la membrana glomerular; aunque también puede ser secundaria a nefropatía membranosa.

Bibliografía

1. Gujral N, Freeman HJ, Thomson AB. Enfermedad celíaca: prevalencia, diagnóstico, patogenia y tratamiento. *World J Gastroenterol*. 2012; 18:6036-59.
2. Green PH, Cellier C. Celiac disease. *N Engl J Med*. 2007; 357:1731-43.
3. Donat Aliaga E, Polanco Allue C, Ribes-Koninckx C. En: Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica, ed. Tratamiento en gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica. 5ª edición. Madrid: Ergon; 2021. p. 201-212.
4. Vajro P, Paoletta G, Maggiore G, Giordano G. Pediatric celiac disease, cryptogenic hypertransaminasemia, and autoimmune hepatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013; 56:663-70.
5. Pasternack A, Collin P, Mustonen J, Reunala T, Rantala I, Laurila K et al. Glomerular IgA deposits in patients with celiac disease. *Clin Nephrol*. 1990; 34:56-60.
6. Soro S, de la Nieta SDS, Rivera F. Enfermedad celíaca y nefropatía membranosa. *NefroPlus*. 2009; 29:479-81.
7. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo IR, Mearin ML, Phillips R, Shamir et al. ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis; ESPGHAN Gastroenterology Committee; European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54:136-160.
8. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999; 31:929-938.
9. Ferre-López S, Ribes-Koninckx C, Genzor C, Gamen S, Peña L, Ortigosa L, et al. Immunochromatographic sticks for tissue transglutaminase and antigliadin antibody screening in celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2:480-484.
10. Baviera LC, Aliaga ED, Ortigosa L, Litwin N, Peña-Quintana L, Méndez V et al. Celiac disease screening by immunochromatographic visual assays: results of a multicenter study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 45:546-550.
11. Peña-Quintana L, Torres-Galván MJ, Déniz-Naranjo MC, Ramos-Varela JC, Calvo-Hernández F, Fiuza-Pérez MD et al. Assessment of the DQ heterodimer test in the diagnosis of coeliac disease in the Canary Islands (Spain). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37:604-608.
12. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, Kurppa K, Mearin ML, Ribes-Koninckx C, et al. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Guidelines for diagnosing coeliac disease 2020. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2020; 70:141-156.
13. Urruzuno Telleria P, Camarena Grande C. Hepatopatías autoinmunes. En: Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica, ed. Tratamiento en gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica. 4ª ed. Madrid: Ergon 2016, pp. 441-457.
14. Mieli-Vergani G, Vergani D, Baumann U, Czubkowski P, Debray D, Dezsofi A et al. Diagnosis and Management of Pediatric Autoimmune Liver Disease: ESPGHAN Hepatology Committee Position Statement. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018; 66:345-360.
15. Gutiérrez-Solís E, Fernández Juárez G. Uso de anticalcineurínicos en glomerulonefritis primarias y secundarias. *NefroPlus* 2010; 3:16-27.

Síncope en pediatría y síndrome de QT largo congénito

Ana Quesada Barroso, Fernando Javier Rodríguez Ramón, Laura Sánchez Vicente, Nerea Delgado Cabrera, Luis Hipólito Falcón González
Unidad de Cardiología Infantil. Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil. Las Palmas

Resumen

Un síncope es una pérdida brusca y transitoria del flujo sanguíneo cerebral, que se traduce en una pérdida de conciencia y tono postural con recuperación completa y espontánea. Se trata de un motivo de consulta frecuente en las consultas de urgencias pediátricas. Si bien la mayoría presentan etiología benigna, hasta un 8 % de los síncope en pediatría pueden estar desencadenados por patologías de origen cardíaco potencialmente letales. Por ello, es crucial la realización de una adecuada historia clínica y diagnóstico diferencial ante un paciente pediátrico que ha sufrido un síncope.

Describimos un caso clínico de una paciente con antecedentes de sordera neurosensorial congénita y síncope de repetición que fue diagnosticada de Síndrome de QT largo congénito tipo 1.

Palabras clave: síncope, electrocardiograma, síndrome de QT largo, síndrome de QT largo congénito.

Syncope in pediatrics and congenital long QT syndrome

Abstract

Syncope is a sudden and transient loss of cerebral blood flow, resulting in loss of consciousness and postural tone with complete and spontaneous recovery. It is a frequent reason for consultation in paediatric emergency departments. Although most of them have a benign aetiology, up to 8 % of paediatric syncope may be triggered by potentially lethal cardiac pathologies. Therefore, it is crucial to take an adequate clinical history and differential diagnosis in a paediatric patient who has suffered syncope.

We describe a clinical case of a patient with a history of congenital sensorineural deafness and repeated syncope who was diagnosed with congenital long QT syndrome type 1.

Keywords: syncope, electrocardiogram, long QT syndrome, congenital long QT syndrome.

Introducción

Un síncope es una pérdida brusca y transitoria del flujo sanguíneo cerebral, que se traduce en la pérdida de conciencia y tono postural. Se caracteriza por presentar una recuperación completa y espontánea, y puede precederse o no de prodromos (sensación de mareos, debilidad, sudoración, náuseas o alteraciones visuales), que alertan al paciente sobre la inminencia del episodio¹.

Entre un 15-25 % de los niños presenta un síncope durante su infancia, siendo más frecuente en mujeres adolescentes. Además, son eventos que generan gran ansiedad en los pacientes y en sus familias, por lo que suponen un motivo de consulta frecuente a los servicios de urgencias pediátricas (1-3 %) ^{1,2}.

A pesar de que la mayoría de los episodios sincopales en la infancia presentan una etiología benigna, la evaluación de los pacientes

que presenten este tipo de eventos supone un desafío ya que pueden asociarse a problemas graves, pudiendo ser una manifestación de trastornos cardíacos y arrítmicos potencialmente letales (2-8 %) ^{1,3,4}. Entre los datos o signos que deben alertarnos para sospechar el origen cardiogénico de un síncope encontramos: síncope en menores de 6 años, la presentación durante el ejercicio; un inicio brusco y sin prodromos; un ruido súbito como desencadenante; que se encuentre asociado a dolor torácico o palpitaciones; la pérdida de conciencia prolongada; la necesidad de RCP; la presencia de antecedentes personales o familiares de muerte súbita, cardiopatía estructural o arritmias; objetivar soplos cardíacos patológicos o hallazgos patológicos en un electrocardiograma (ECG) ^{1,3}.

Describimos el caso de una paciente con sordera neurosensorial congénita que, tras varias visitas a urgencias por síncope, se solicitó estudio dirigido para descartar patología

cardiaca, siendo finalmente diagnosticada de Síndrome de QT largo congénito.

Caso clínico

Paciente de sexo femenino de cinco años, procedente de Marruecos, con antecedentes de sordera neurosensorial congénita bilateral, que acude acompañada de su madre al servicio de urgencias pediátricas de nuestro centro tras sufrir desvanecimiento con caída desde su propia altura con traumatismo craneoencefálico (TCE) asociado. Ante la dificultad en la anamnesis por la barrera idiomática no se indaga sobre las características del episodio que produjo la caída, de manera que se tomó una actitud dirigida hacia el TCE dado que presentó una exploración patológica a la palpación frontal. Se solicitó un TAC craneal y se decidió el ingreso hospitalario a cargo de neurocirugía para vigilancia clínica tras objetivarse una fractura hundimiento del hueso frontal, sin complicaciones intracraneales asociadas. A las 48 horas la paciente se va de alta sin secuelas.

Al año siguiente, esta paciente consulta nuevamente en el servicio de urgencias de nuestro centro, por un nuevo episodio de desvanecimiento mientras estaba corriendo, con rápida recuperación y encontrándose asintomática posteriormente. En esta ocasión, se indaga sobre los antecedentes familiares durante la anamnesis, refiriendo su madre el fallecimiento de

otro hijo a los nueve años, que también tenía antecedentes de sordera neurosensorial y presentó síncope de repetición de características similares.

La paciente presentó en esta ocasión una exploración anodina. Se le realizó electrocardiograma (ECG) (figura 1), presentando un ritmo sinusal, a 75 lpm., un eje izquierdo con QRS estrecho. Un intervalo PR de 130 milisegundos y un QTc de 0,48 segundos, sin otras alteraciones. Debido a la presencia de signos de alarma, así como objetivarse un intervalo QTc alargado, se realizó interconsulta al servicio de Cardiología Pediátrica. Tras ello, se solicitaron pruebas diagnósticas de segundo nivel para descartar un posible origen cardiogénico del síncope. Se realizó ecocardiografía y analítica sanguínea, ambas anodinas, así como un holter en el que se confirmó un alargamiento del QTc, presentando un QTc medio de 0,49 segundos. Además, se realizó una ergometría en la que se objetivó una respuesta cronotrópica reducida y un comportamiento paradójico del QTc.

Tras ello se inició tratamiento con propranolol a 2 mg/kg/día y se solicitó estudio genético, resultando finalmente determinó la presencia de homocigosis para mutación p.Glu261Serfs*2 en el gen KCNQ1, siendo esto compatible con un síndrome de QT largo congénito tipo 1 o síndrome Jervell y Lange-Nielsen.

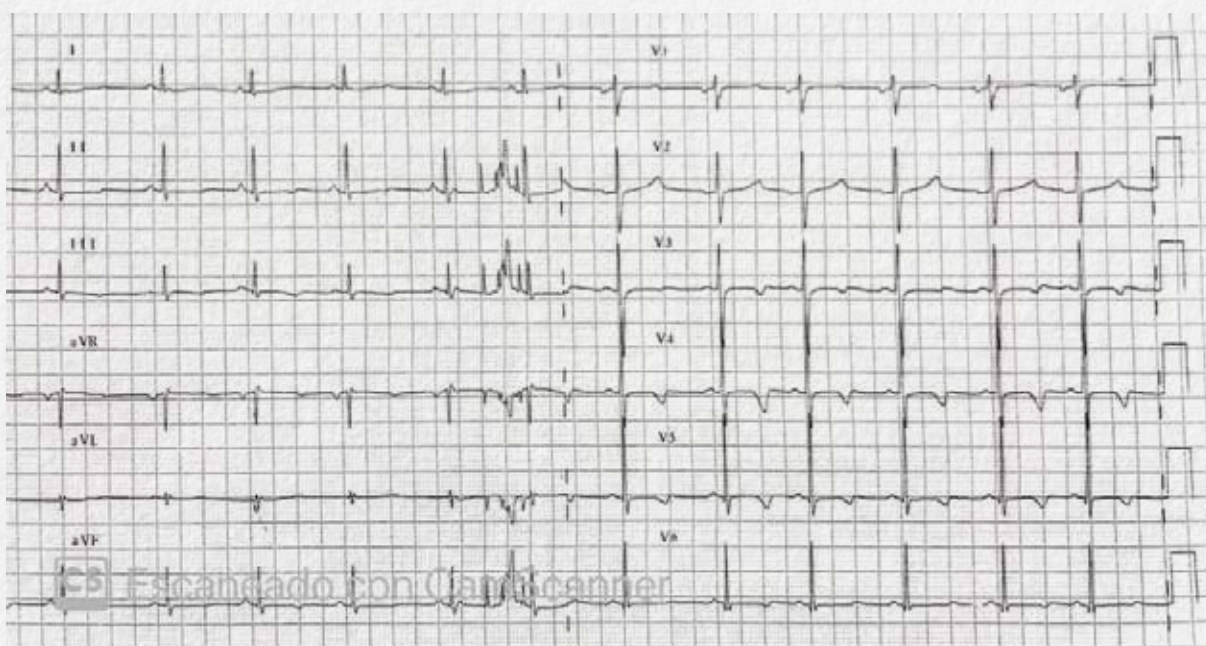


Figura 1. Electrocardiograma de la paciente

Discusión

Los síncope son un motivo de consulta frecuente en las urgencias pediátricas. A pesar de que la mayoría de ellos presentan una etiología benigna, siendo más frecuentes los síncope vasovagales, es importante realizar un adecuado diagnóstico diferencial, ya que un 8 % de los síncope pediátricos pueden estar asociados a cardiopatías estructurales o arritmogénicas potencialmente letales. Para ello, es vital la realización de una historia clínica completa, incluyendo antecedentes familiares y teniendo en cuenta los signos de alarma^{1,4}.

Además, es crucial la realización de un electrocardiograma ante todo paciente que consulte por síncope, no olvidando la medición de intervalos y la corrección del intervalo QT en función de la frecuencia cardíaca (Qtc)^{1,4}.

En la primera visita al servicio de urgencias de nuestra paciente no se indagó en la causa de la caída, realizándose un abordaje dirigido a la repercusión del TCE, sin realizarse ECG. En su segunda visita, podemos apreciar que la paciente, además de los hallazgos patológicos objetivados en el ECG, presentaba varios signos de alarma como el antecedente familiar de muerte súbita o la aparición del síncope durante el ejercicio físico.

En caso de que tras la historia clínica y exploración del paciente encontremos algún signo de alarma, así como en aquellos casos en lo que encontremos un electrocardiograma patológico, debe solicitarse interconsulta a cardiología pediátrica para la ampliación del estudio con pruebas diagnósticas de segundo nivel (ecocardiograma, holter, ergometría...) con el fin de descartar patología cardíaca^{1,2,4}.

En nuestro caso, el haber objetivado un intervalo Qtc superior a los límites normales para su sexo y edad (0.35-0.46 segundos), permitió establecer un tratamiento precoz ante la sospecha de un síndrome de QT largo⁴⁻⁶.

El síndrome de QT largo congénito (SQTL) es uno de los síndromes asociados a síncope de repetición de origen cardiogénico. En nuestra paciente se confirmó genéti-

camente la presencia de una mutación compatible con este síndrome, definido por una canalopatía caracterizada por una alteración en la repolarización que predispone a arritmias ventriculares (característica la Torsada de Pointes) y muerte súbita. Esta alteración en la repolarización queda reflejado en el electrocardiograma como un alargamiento en el intervalo QTc^{5,6}.

Puede tener causas congénitas o adquiridas. Entre las adquiridas encontramos alteraciones electrolíticas (hipopotasemia, hipomagnesemia o hipocalcemia), el uso de algunos medicamentos como el ondansetrón o las quinolonas, así como algunas patologías como el hipertiroidismo⁷⁻⁹. En cuanto a las formas congénitas, se han descrito se han más de 500 mutaciones distribuidas en 17 genes relacionados con el síndrome de origen genético. Sin embargo, las variantes patogénicas en los tres genes principales, KCNQ1, KCNH2, SCN5A, representan aproximadamente del 80-90 % de todos los casos, que se han visto asociados al SQTL tipo 1, 2 y 3 respectivamente. La penetrancia varía entre un 25 y un 90 %, y a su vez se ha descrito una forma autosómica dominante o síndrome de Romano Ward, que es puramente cardíaco; y una forma recesiva o síndrome de Jervell Lange Nielsen asociado a sordera neurosensorial, con peor pronóstico. Por tanto, debe considerarse en el diagnóstico diferencial este síndrome ante un paciente con síncope de repetición y sordera neurosensorial congénita, como ocurre en nuestra paciente^{5,6,10}.

Tiene un espectro clínico amplio, pudiendo ser asintomático o debutar como muerte súbita hasta en un 13 % de los casos. Se ha apreciado una relación fenotipo-genotipo, de manera que los desencadenantes del evento y el tipo de arritmias asociadas difieren en los tres tipos principales del SQTL. De esta manera, característicamente, el SQTL tipo 1 presentan arritmias ventriculares inducidas con el ejercicio^{5,6,11}.

Una vez descartadas causas adquiridas como alteraciones electrolíticas o fármacos que alteran la repolarización, debe solicitarse estudio genético ya que contribuye al diagnóstico, y en algunos casos, al tratamiento y pronóstico. Sin embargo, el estudio genético presenta una disponibilidad limitada, así como la ausencia de

mutación no excluye el diagnóstico¹⁰. De esta manera, para el diagnóstico precoz se ha desarrollado un sistema de puntuación de 1 a 9 puntos, denominado Índice de Schwartz (tabla I) que calcula la probabilidad para el diagnóstico de SQT¹². Este sistema de puntuación tiene en cuenta la historia familiar, la clínica y los hallazgos electrocardiográficos, de manera que en nuestra paciente resultaría de seis puntos, con alta probabilidad diagnóstica.

Los pacientes sintomáticos que no reciben tratamiento tienen una mortalidad del 20% al año y del 50 % a los 10 años del primer evento de arritmia ventricular, por ello es crucial un tratamiento precoz^{5,6,12,13}. Ante la alta sospecha tras confirmarse un Qtc alargado en el holter, en nuestra paciente se instauró tratamiento con propranolol, constituyendo los betabloqueantes la primera línea de tratamiento en este síndrome. La simpatectomía izquierda es otra alternativa terapéutica que, aunque clásicamente se ha reservado para casos refractarios o con intolerancia a los beta-

bloqueantes, recientemente se ha empezado a realizar de manera electiva en los SQT¹ tipo 1 dados los beneficios ofrecidos en este subtipo¹³. De hecho, recientemente se ha propuesto a nuestra paciente por persistencia de los episodios, para la realización de esta cirugía en el Hospital *Royal Brompton*, en Londres.

Conclusiones

Lo síncope son un motivo de consulta frecuente en pediatría. En estos pacientes es crucial la realización de una adecuada historia clínica y un electrocardiograma con el fin de descartar datos de alarma que puedan sugerir un origen cardiogénico.

Ante un paciente con síncope de repetición en el que observemos una prolongación en el QTc en el ECG, debemos sospechar un síndrome de QT largo, instaurando ante una alta sospecha tratamiento precoz con betabloqueantes con el fin de evitar eventos arrítmicos potencialmente letales.

Tabla I. Índice de Schwartz

VARIABLE	PUNTUACIÓN
Electrocardiograma	
QTc ≥480 ms	3
QTc 460-470	2
QTc 450 (varones)	1
Torsades de pointes	2
Alternancia en onda T	1
Muecas en la onda T en 3 derivaciones	1
Bradicardia	0.5
Historia clínica	
Síncope con estrés	2
Síncope sin estrés	1
Sordera congénita	0.5
Historia familiar	
Familiares con SQT ¹ confirmado	1
Muerte súbita inexplicada en familiares de primera línea < 30 años	0.5

Probabilidad diagnóstica SQT¹: ≥4 puntos: alta probabilidad; 2-3 puntos: probabilidad intermedia; < 1 punto: baja probabilidad

Bibliografía

1. Ortega M., Gutiérrez-Larraya F. Síncope en pediatría. En *Cuadernos de estimulación cardíaca nº 16* (Vol. 6). Madrid: Medtronic Ibérica S.A; 2013. p.111-118. Disponible en: <https://campusdearritmias.com/wp-content/uploads/2014/05/016.pdf>
2. Fernández Álvarez R, González García J. Diagnóstico y tratamiento del síncope. En: *Protocolos diagnósticos y terapéuticos pediátricos*. 2020;(1) p. 177-182. Disponible en: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/14_sincope.pdf
3. Massin MM, Bourguignon A, Coremans C, Comté L, Lepage P, Gérard P. Syncope in pediatric patients presenting to an emergency department. *The Journal of Pediatrics*. agosto de 2004;145(2):223-8. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022347604000939>
4. Wren C. Cardiac causes for syncope or sudden death in childhood. *Archives of Disease in Childhood*. 1 de octubre de 1999;81(4):289-91. Disponible en: <https://adc.bmj.com/lookup/doi/10.1136/adc.81.4.289>
5. Medeiros-Domingo A, Iturralde-Torres P, Ackerman MJ. Clínica y genética en el síndrome de QT largo. *Revista Española de Cardiología*. 2007;60(7):739-52. Disponible en: <https://www.revespcardiol.org/es-clinica-genetica-el-sindrome-qt-articulo-13108280>
6. Kramer DB, Zimetbaum PJ. Long-QT Syndrome. *Cardiology in Review*. Septiembre de 2011;19(5):217-25. Disponible en: <https://journals.lww.com/00045415-201109000-00001>
7. El-Sherif N, Turitto G, Boutjdir M. Acquired long QT syndrome and torsade de pointes. *Pacing Clinical Electrophysiology* 2018; 41:414-421. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/pace.13296>
8. Kallergis EM, Goudis CA, Simantirakis EN, Kochiadakis GE, Vardas PE. Mechanisms, Risk Factors, and Management of Acquired Long QT Syndrome: A Comprehensive Review. *The Scientific World Journal* 2012; 2012:1-8. Disponible en: <http://www.hindawi.com/journals/tswj/2012/212178/>
9. Crediblemeds. Medicamentos que se deben evitar en pacientes con QT prolongado congénito [Internet]. 2023. Disponible en: https://www.crediblemeds.org/index.php/tools/pdfdownload?f=dta_sp
10. Peter J Schwartz, MD, Michael J Ackerman, MD, PhD. Congenital long QT syndrome: Diagnosis. En: UpToDate [Internet]. 2019. Disponible en: https://www-uptodate-com.scs.a17.csinet.es/contents/congenital-long-qt-syndrome-diagnosis?search=Congenital%20long%20QT%20syndrome:%20Treatment&source=search_result&selectedTitle=5~150&usage_type=default&display_rank=5
11. Peter J Schwartz, MD, Michael J Ackerman, MD, PhD. Congenital long QT syndrome: Epidemiology and clinical manifestations. En: UpToDate [Internet]. 2023. Disponible en: https://www-uptodate-com.scs.a17.csinet.es/contents/congenital-long-qt-syndrome-epidemiology-and-clinical-manifestations?search=Congenital%20long%20QT%20syndrome:%20Epidemiology%20and%20clinical%20manifestations&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
12. Schwartz PJ, Moss AJ, Vincent GM, Crampton RS. Diagnostic criteria for the long QT syndrome. An update. *Circulation* [Internet] 1993; 88:782-784. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.CIR.88.2.782>
13. Peter J Schwartz, MD, Michael J Ackerman, MD, PhD. Congenital long QT syndrome: Treatment. En: UpToDate [Internet]. 2023. Disponible en: https://www-uptodate-com.scs.a17.csinet.es/contents/congenital-long-qt-syndrome-treatment?search=Congenital%20long%20QT%20syndrome:%20Treatment&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1



Alergia al veneno de himenópteros

Andrea Martínez Serón, Silvia Molo Amorós, Carlos Trujillo Cabrera, Patricia Silvera Roig
FEA de Unidad Alergología Pediátrica. Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil de Canarias

Resumen

Los himenópteros son los insectos que más reacciones alérgicas producen en los niños y su picadura puede llegar a ser una reacción alérgica grave, de instauración rápida y potencialmente mortal.

Tras una picadura la reacción puede ser local, local extensa o sistémica. Es importante identificar los signos y síntomas de anafilaxia para administrar la adrenalina de forma precoz, así como educar a los pacientes en la prevención de picaduras y en el manejo del autoinyector de adrenalina.

El diagnóstico de la alergia al veneno de los himenópteros se basa en una historia clínica sugerente de reacción alérgica y la demostración de IgE específica frente al veneno del himenóptero sospechoso. Aquellos niños que hayan sufrido reacciones sistémicas han de ser derivados al alergólogo para estudio. En los últimos años se ha desarrollado el diagnóstico por componentes que proporciona un diagnóstico mucho más preciso.

La inmunoterapia específica tiene como objetivo la protección ante una futura picadura y es el único tratamiento que potencialmente puede prevenir las reacciones sistémicas.

Esta revisión describe las características clínicas de la alergia al veneno de himenópteros, así como las recomendaciones basadas en la evidencia para su diagnóstico y tratamiento.

Palabras clave: alergia, himenópteros, anafilaxia, diagnóstico molecular, inmunoterapia

Hymenoptera venom allergy

Abstract

Hymenoptera are the insects responsible for the most allergic reactions in children and their sting can generate a fast and severe (even life-threatening) allergic reaction.

The reaction following a sting can be local, local extended or systemic. It is very important to identify the signs and symptoms of anaphylaxis in order to provide an early administration of adrenaline as well as educating patients on the prevention of stings and the use of the adrenaline autoinjector.

Diagnosis of a hymenoptera venom allergy includes a patient history of systemic reaction after an insect sting and detection of a sensitization to hymenoptera venom. Those children who have suffered systemic reactions should be referred to an allergy specialist. Over the last years, component resolved diagnostics have helped to better identify the responsible allergen.

Allergen-specific immunotherapy is intended to protect against a future sting and is the only treatment that can potentially prevent further systemic reactions.

This review describes the characteristics of hymenoptera venom allergy and aims to provide evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of these patients.

Key words: allergy, hymenoptera, anaphylaxis, component resolved diagnostics, allergen-specific immunotherapy

Introducción

Los insectos que más reacciones alérgicas producen en los niños son los himenópteros (abejas y avispas) y sus picaduras son un motivo de consulta frecuente. La picadura por himenópteros puede llegar a ser una reacción alérgica grave, de instauración rápida y potencialmente mortal¹.

La prevalencia en Europa de una reacción sistémica tras la picadura de himenópteros en niños es del 0,4-0,8 %². Se calcula que en la Unión Europea hay alrededor de 200 muertes anuales por picadura de himenópteros. Respecto a España, la prevalencia de reacciones sistémicas tras picadura de himenópteros se sitúa en el 2,3 % de la población general³.

Los himenópteros constituyen uno de los cuatro órdenes de insectos más numerosos, con unas 153.000 especies descritas (132 familias, 8423 géneros)⁴. Dentro del orden de los himenópteros existen dos grandes superfamilias, *Apoidea* y *Vespoidea*, conocidas vulgarmente como abejas y avispas. En España las que producen la mayoría de picaduras son la abeja de la miel (*Apis mellifera*) (figura 1), la avispa común (*Vespula* sp) (figura 2) y la avispa papelera (*Polistes* sp) (figura 3)².

Tras una picadura de himenóptero es muy importante identificar el agente responsable. Abeja y avispa son confundidas con frecuencia a primera vista ya que físicamente se asemejan, pero pueden diferenciarse fácilmente si tenemos en cuenta algunos detalles. La principal diferencia entre ambos insectos radica en su tamaño. Así, por lo general, las abejas son bastante más grandes que las avispas. La abeja es más peluda que la avispa. En cuanto al cuerpo, la abeja se caracteriza por presentar un cuerpo peludo, con color pardo y bandas horizontales más claras. *Polistes* se caracteriza por tener un abdomen con bandas negras y amarillas, que se engruesa progresivamente después de una marcada cintura. En el caso de *Vespula*, que también presenta un abdomen con bandas negras y amarillas, éste se ensancha rápidamente justo tras la cintura. El aguijón es otro de los elementos diferenciadores entre estos dos insectos. El aguijón de la avispa es liso, se pueden retirar fácilmente y puede picar cuantas veces quiera. Sin embargo, el de la abeja es dentado y está fijo a su cuerpo, de tal forma que una vez pica, este queda incrustado en el cuerpo, se desprende de la abeja y ésta muere^{4,5}.

Manifestaciones clínicas de las picaduras de himenópteros

- Reacción local normal. Dolor, prurito, enrojecimiento e inflamación menor de 10 cm en la zona de la picadura que, generalmente, se resuelve en menos de 24 horas. El mecanismo es tóxico, debido a los componentes vasoactivos del veneno (histamina, serotonina y catecolaminas).
- Reacción local extensa. Presenta síntomas similares a la reacción local normal, pero con una inflamación mayor de diez centímetros de diámetro y duración mayor de 24 horas (puede persistir entre cinco y diez días). Por



Figura 1. *Apis mellifera* (imagen: "Creative Commons" por Marcello Consolo licencia bajo CC BY-NC-SA 2.0 DEED)



Figura 2. *Vespula germanica* (imagen: "Creative Commons" por Tomas Tarvainis licencia bajo CC BY-NC-SA 4.0 DEED)



Figura 3. *Polistes dominula* (imagen: "Creative Commons" por Ombrosoparcloucycle licencia bajo CC BY-NC-SA 2.0 DEED)

definición, todos los signos y síntomas aparecen contiguos al sitio de la picadura. Con frecuencia abarca dos articulaciones contiguas, pudiendo llegar a afectar a una extremidad entera. Es un mecanismo mediado por IgE.

- Reacciones sistémicas. Los síntomas cutáneos son los más frecuentes (80 %), generalmente urticaria generalizada que en ocasiones se acompaña de angioedema que puede comprometer la vida si se localiza en cavidad oral o laringe. Las reacciones anafilácticas constituyen la mayor parte de las reacciones sistémicas tras la picadura de himenópteros. Son reacciones alérgicas mediadas por IgE, que producen afectación de uno o más sistemas alejados del lugar de la picadura y suelen aparecer en un periodo corto de tiempo tras esta, desde unos minutos hasta una hora. Los síntomas respiratorios en muchos casos se producen por obstrucción bronquial (sibilancias), por edema laríngeo (estridor y/o disfonía). El edema laríngeo es, probablemente, la principal causa de muerte por picadura de himenópteros. La manifestación cardiovascular más frecuente es la hipotensión, aunque el espectro de síntomas cardiovasculares oscila desde ligero mareo, palpitaciones, disnea o dolor torácico hasta sensación de muerte inminente y choque anafiláctico con hipotensión arterial, pérdida de conocimiento e incontinencia de esfínteres. Alrededor de un tercio de

los pacientes presentan síntomas gastrointestinales (vómitos, diarrea, dolor abdominal)⁵.

Las clasificaciones más utilizadas para valorar la gravedad de las reacciones sistémicas son las de Müller⁶ y las de la Academia Europea⁷ (tablas I y II).

Diagnóstico

El diagnóstico de la alergia al veneno de los himenópteros se basa en dos parámetros: una historia clínica sugerente de una reacción alérgica tras una picadura y la demostración de IgE específica frente al veneno del himenóptero sospechoso^{8,9}.

Historia clínica

Debe recoger los síntomas y la cronología de la reacción. Es importante conocer el tiempo de latencia entre la picadura y el inicio del cuadro, las características e intensidad de los síntomas presentados, así como la existencia de otras enfermedades que puedan incrementar la gravedad de la reacción.

- Tipo de reacción. El dato aislado que mejor predice que sucederá ante una nueva picadura es el tipo de reacción presentada por el paciente con una picadura previa. En general, la diferenciación es sencilla, pero, cuando la picadura ocurre en la cara o en el cuello, puede resultar difícil establecer con seguridad cual ha sido el tipo de

Tabla I. Clasificación de Müller, según su gravedad, de grado I a IV⁶

Grado I Urticaria generalizada, prurito, malestar, inquietud.

Grado II Angioedema o reacciones anteriores más 2 de las siguientes: constricción pulmonar, náuseas, diarrea, vértigo, dolor abdominal.

Grado III Disnea, broncoespasmo, estridor o reacciones anteriores más 2 de las siguientes: disfagia, disartria, ronquera, debilidad, confusión, miedo.

Grado IV Reacciones anteriores más 2 de las siguientes: hipotensión, colapso, inconsciencia, incontinencia de esfínteres, cianosis

reacción desarrollada por el paciente.

- Insecto sospechoso. Identificar el agente causal será de gran ayuda para poder interpretar correctamente los resultados de las diferentes técnicas diagnósticas. El paciente debe ser interrogado respecto al lugar donde se encontraba cuando fue picado, las características del entorno, si existían nidos de avispas o colmenas en las cercanías, la presencia de alimentos, agua, etc. La presencia de aguijón en la lesión orienta a favor de una picadura de abeja, pero no es un dato patognomónico.

Para establecer el riesgo de futuras reacciones habrá que tener en cuenta los siguientes factores:

- Grado de exposición a nuevas picaduras: La profesión y costumbres del paciente son de gran importancia. Apicultores, profesiones relacionadas con campo y jardines tiene más riesgo de sufrir nuevas picaduras.
- Gravedad de la reacción previa La intensidad de los síntomas es un dato pronóstico importante; cuanto más grave haya sido la reacción, más probable es que se repita en el futuro.
- Edad Los niños presentan menos probabilidades de desarrollar reacciones ante nuevas picaduras. El riesgo global de presentar una reacción similar es de un 30 % en niños, frente al 70

% de los adultos, incluso 10-20 años después.

- Enfermedades concomitantes El riesgo es mayor cuando el paciente padece enfermedades cardiovasculares o asma y cuando sigue tratamiento con fármacos bloqueantes.
- Triptasa basal elevada (> 11,4 µg/L) Unos niveles de triptasa elevados se correlacionan con un riesgo aumentado de reacción grave tras la picadura de un himenóptero^{10,11}. Un nivel elevado de triptasa puede ser un indicador de un síndrome de activación mastocitaria clonal subyacente.

Los síndromes de activación mastocitaria clonal (SAMC-c) incluyen la mastocitosis y otros cuadros que presentan clonalidad mastocitaria demostrada, pero que no llegan a cumplir los criterios de la OMS de mastocitosis sistémica. Se ha demostrado una mayor incidencia de anafilaxia por veneno de himenópteros en pacientes con SAMC-c respecto a la población general. Un grupo bien definido es la mastocitosis sistémica indolente con anafilaxia por veneno de himenópteros. Presenta unas características (demográficas, clínicas y de laboratorio) diferentes a las del resto de mastocitosis. Hay un predominio masculino, el síntoma principal suele ser cardiovascular, con mareo, pre síncope, taquicardia e hipotensión o shock. No suele haber urticaria. La picadura de himenópteros es la primera causa de anafilaxia en estos pacientes.

Tabla II. Clasificación de la Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica (EAACI)⁷

REACCIONES LOCALES		REACCIONES SISTÉMICAS	
Grado 1	Grado 2	Grado 3	
Reacción alérgica local restringida a la piel o la mucosa que contacta con el alérgeno.	Reacción alérgica con afectación de piel en zona alejada del lugar de contacto con el alérgeno, de vía respiratoria superior y/o de tracto digestivo.	Reacción alérgica grave, con potencial compromiso vital, con síntomas o signos de afectación cardiovascular, neurológica, bronquial y/o laríngea.	

Para identificar a estos pacientes con alta probabilidad de presentar un síndrome de activación mastocitaria clonal (SAMc), se debe aplicar el algoritmo publicado por la Red Española de Mastocitosis (REMA). Una puntuación mayor a 2 indica alta probabilidad de SAMc, por lo que debe realizarse una biopsia de médula ósea o detección de mutación en sangre^{12,13} (tabla III).

Determinación de IgE específica

Está indicado en pacientes que han sufrido una reacción generalizada con la picadura de un himenóptero y en algunos pacientes con reacciones locales extensas, con alta exposición y/o mala calidad de vida, con vistas a valorar la indicación de inmunoterapia. No está indicado el estudio predictivo en pacientes con miedo a reacciones, o con familiares alérgicos, ya que es frecuente la positividad de pruebas cutáneas y/o IgE específica en sangre en personas no alérgicas.

Pruebas cutáneas

La prueba cutánea es el test diagnóstico de mayor sensibilidad². Según las recomendaciones de la Academia Europea su positividad es suficiente para llegar al diagnóstico⁸. Se realiza mediante prick a 100 µg/ml y en intradermorreacción con 0,02 ml a concentraciones de 0,001, 0,01, 0,1 y 1 µg/ml. La realización simultánea de las pruebas intradérmicas con dos venenos agiliza su realización y ha

demostrado ser una práctica segura¹⁴.

Una prueba positiva significa sensibilización, pero no predice lo que ocurrirá en las siguientes picaduras y no discrimina entre una reacción local y una generalizada. Hay que saber que toda picadura puede inducir la formación transitoria de IgE específica y que, por tanto, una prueba positiva no es sinónimo de alergia⁵.

Hasta el 30 % de los pacientes con reacción sistémica tras una picadura presentan pruebas cutáneas negativas. Se recomienda dejar un intervalo de cuatro semanas tras la picadura antes de iniciar el estudio, ya que existe un periodo de anergia en el que pueden darse falsos negativos².

Son pruebas seguras, aunque en un cuadro de gravedad extrema es recomendable empezar por la prueba intraepidérmica o pueden iniciarse las pruebas ID por una concentración más baja, de 0,0001 µg/ml

Determinación de Ig E frente a veneno total

La presencia de niveles > 0,35 UI/ml indica sensibilización. De forma habitual se solicita IgE específica frente *Apis spp.*, *Vespula spp.*, *Polistes dominula* y *Polistes spp.*⁵.

Es menos sensible que las pruebas cu-

Tabla III. Algoritmo REMA de predicción de clonalidad¹³

SEXO	MASCULINO	+1
	FEMENINO	-1
SÍNTOMAS CLÍNICOS	AUSENCIA DE URTICARIA O ANGIOEDEMA	+1
	URTICARIA Y/O ANGIOEDEMA	-2
	PRESÍNCOPE O SÍNCOPE	+3
TRIPTASA BASAL SÉRICA	< 15 ng/mL	-1
	≥ 25 ng/mL	+2

táneas, aunque es positiva en un 5-10 % de los pacientes con pruebas negativas². Debe considerarse la positividad con valores de IgE específica a partir de 0,1 kUA/L en pacientes con IgE total baja².

Estudio molecular o por componentes

En los últimos años se ha desarrollado el diagnóstico por componentes que pretende detectar y cuantificar los niveles de anticuerpos IgE específicos para un determinado componente del veneno, proporcionando un diagnóstico mucho más preciso.

El diagnóstico molecular es útil para diferenciar entre la sensibilización primaria a un veneno, cosensibilización a varios venenos de himenópteros, o para diferenciar la presencia de reactividad cruzada en el caso de que varios venenos sean positivos¹.

En el caso de la polisensibilización, cuando los pacientes presentan resultados positivos para dos o más venenos es necesario realizar estudio por componentes para una correcta indicación de inmunoterapia específica, al identificar si se trata de una doble (o triple) sensibilización verdadera o, por el contrario, se debe a una reactividad cruzada entre los diferentes venenos¹⁵. Hay que tener siempre presente la clínica y no obviar que los pacientes pueden haber presentado reacciones con más

de un insecto.

La porción glicosilada de las proteínas del veneno (CCD) es la principal responsable de la doble sensibilización a venenos. El avance del diagnóstico por componentes permite emplear alérgenos recombinantes que expresan epitopos proteicos sin CCD, mejorando la precisión diagnóstica¹⁶. El diagnóstico molecular también resulta útil en el caso de resultados negativos ya que nos permitirá detectar IgE específica a alérgenos minoritarios, como por ejemplo Api m 10^{2,17}.

La composición del veneno de himenópteros es compleja y se resume en la tabla IV. Para alcanzar un buen rendimiento diagnóstico es imprescindible conocer el papel de cada componente del veneno en particular¹⁵⁻¹⁸.

La inhibición de IgE específica (CAP inhibición) y el test de activación de basófilos se pueden usar, cuando estén disponibles, como técnicas para identificar el sensibilizante primario, aunque tienen sus limitaciones¹.

Tratamiento

Medidas de prevención

Se deberá proporcionar una información completa con el fin de reducir el riesgo de una nueva picadura y, en caso de que esta se produzca, saber cómo

Tabla IV. Composición de venenos de Api, Vespula y Polistes¹⁵⁻¹⁸

API	
Api m 1: Phospholipase A2. Alérgeno principal. Exclusivo de Apidae, indica sensibilización primaria. 12% peso seco del veneno.	
Api m 2: Hyaluronidasa. Marcador de reactividad cruzada (Ves v 2 y Pol d 2). 1-3% del peso seco del veneno.	
Api m 3: Phosphatasa ácida. Exclusivo Apidae. Marcador de sensibilización primaria. Poca abundancia, 1 % o menos	
Api m 4: Melitina. Exclusivo Apidae. Marcador de sensibilización primaria. Marcador de mala tolerancia al inicio de inmunoterapia. 50% del peso seco del veneno.	
Api m 5: Dipeptidilpeptidasa. Marcador de reactividad cruzada (Ves v 3 y Pol d 3). Poca abundancia, 1 % o menos	
Api m 10: Icarapina. Exclusivo Apidae. Sensibilización primaria. Riesgo de fracaso de inmunoterapia específica si IgE > 60 %. Poca abundancia, 1 % o menos.	
Api m 12: Vitelogenina. Marcador de reactividad cruzada con Ves v 6	
VESPULA	
Ves v 1: Phospholipase A1, exclusivo de vespídos y homólogo Pol d 1. Gran cantidad.	
Ves v 2: Hyaluronidasa, es un alérgeno minoritario. Marcador de reactividad cruzada (Pol d 2 y Api m 2).	
Ves v 3: Dipeptidilpeptidasa. Homólogos: Pol d 3 y Api m 5.	
Ves v 5: Antígeno 5. Exclusiva de vespídos, homólogo Pol d 5. Gran cantidad.	
Ves v 6: Vitogelina. Marcador de reactividad cruzada con Api m 12.	
POLISTES	
Pol d 1: Phospholipase A1, exclusivo de vespídos y homólogo Ves v1.	
Pol d 2: Hyaluronidasa, es un alérgeno minoritario y marcador de reactividad cruzada (Ves v 2 y Api m 2).	
Pol d 3: Dipeptidilpeptidasa y sus homólogos: Ves v3 y Api m 5.	
Pol d 5: Antígeno 5 y exclusiva de vespídos con homólogo Ves v	

actuar de forma rápida. Para minimizar el riesgo de exposición existen unas normas que niños y padres deben conocer (tabla V).

Los niños y sus cuidadores deben ser instruidos para reconocer los signos tempranos de anafilaxia y llevar consigo medicación de rescate. Todo paciente con riesgo de anafilaxia debe ser adiestrado en el uso de autoinyector de adrenalina. Éste se presenta en jeringa precargada de 0,15 o 0,30 mg¹⁹.

Está indicada la prescripción de adrenalina en pacientes no vacunados que presenten reacciones sistémicas no limitadas a la piel o con reacciones cutáneas generalizadas con alta exposición; en pacientes que reciben ITVH en caso de protección incompleta y en pacientes con síndromes mastocitarios clonales independientemente de si están recibiendo o no ITVH. No está indicada en las reacciones locales²⁰.

Tratamiento de la reacción

Ante una picadura la primera medida es lavar la herida con agua y jabón, aplicar compresas frías o hielo. Si la picadura es de abeja debe retirarse el aguijón lo más rápidamente posible, sin presionar sobre el saco que contiene el veneno porque se podría inocular una mayor cantidad del mismo. Lo importante es retirarlo rápidamente, siendo el método irrelevante

En reacciones locales las medidas tópicas (hielo local, compresas frías...) y la administración de antihistamínicos suelen ser suficientes. Pueden requerirse esteroides tópicos u orales a dosis bajas.

En reacciones sistémicas cutáneas se administran antihistamínicos orales o parenterales y corticoides^{5,19}.

En caso de anafilaxia la rapidez a la hora de administrar el tratamiento adecuado determinará la eficacia del mismo. El tratamiento de elección es la adrenalina 1:1.000 (1 mg/ml) vía intramuscular en la cara externa del muslo a la dosis de 0,01 ml/kg de peso hasta un máximo de 0,5 ml, lo más precozmente posible y traslado a un centro médico para completar el tratamiento según los síntomas que presente el paciente. En segunda línea de tratamiento se encuentran los antihistamínicos de primera generación, que son útiles para el control de la clínica cutánea; y los corticoides, que ayudan a prevenir el desarrollo de reacciones bifásicas o prolongadas^{5,19,21}.

Tratamiento con inmunoterapia específica

Es el tratamiento etiológico y el único tratamiento que modifica la historia natural de la sensibilización alérgica. Los alérgenos son administrados gradualmente, modificándose así la respuesta biológica.

El objetivo del tratamiento es proteger

Tabla V. Recomendaciones para minimizar riesgo de picadura

NORMAS PARA EVITAR PICADURAS	
• No acercarse a nidos de avispas ni a panales de abejas (pican cuando se sienten amenazadas). • Si se posa encima, permanecer quieto o hacer movimientos muy lentos hasta que se vaya. • Alejarse del lugar del accidente. La avispa puede picar repetidas veces ya que conserva el aguijón. • Asegurar que no haya insectos en el borde del vaso.	• En piscinas o campos con flores, evitar andar descalzo y sacudir la ropa dejada en el suelo antes de ponérsela. • Evitar ropas llamativas o perfumes cuando se sale al campo. • En las excursiones, los niños deben llevar pantalones y manga larga. • No correr, ni ir en bicicleta en lugares donde haya muchas flores por el riesgo a colisionar con el insecto. • Cubos de basura bien cerrados en merenderos y campo.

ante una futura picadura ya que es el único tratamiento que potencialmente puede prevenir las reacciones sistémicas^{1,2,5}. Tiene una eficacia de 77 %-84 % en aquellos pacientes tratados con veneno de abeja y de 91 %-96 % en el caso de veneno de vespido^{22,23}.

La inmunoterapia está indicada en pacientes de cualquier edad que hayan sufrido una reacción sistémica, con afectación de varios órganos tras la picadura de un himenóptero y en pacientes con reacción sistémica exclusivamente altamente expuestos (apicultores, profesiones al aire libre.), con morbilidad asociada, difícil acceso a atención sanitaria urgente o en pacientes que tengan mala calidad de vida²⁴. Las contraindicaciones son similares a la inmunoterapia de otros alérgenos, como neoplasias malignas, enfermedades autoinmunes activas o inmunodeficiencias^{24,25}.

No está recomendada en pacientes que no han sufrido reacciones con picaduras ni en aquellos pacientes donde no se puede demostrar una sensibilización⁽²⁾.

El veneno de las especies *Apis mellifera* y *Vespula* está disponible en toda Europa y, además, en España *Polistes dominula*.

Se ha demostrado que la premedicación con antihistamínicos mejora la tolerancia de la inmunoterapia y no se ve influenciada la efectividad. Se recomienda administrar antihistamínicos 1-2 horas antes de la inmunoterapia²⁴.

La administración de la inmunoterapia ha de hacerse en medio hospitalario y con personal especializado. La pauta de administración consta de dos fases.

1. Fase de inicio. Desde que se inicia la inmunoterapia hasta que se alcanza la dosis de mantenimiento y existen distintas pautas en función de su duración: ultrarápida (tres horas) o *rush* (cuatro días) que se reservan para pacientes de alto riesgo; *cluster* (cuatro semanas) o convencional (tres meses)^{2,24}.
2. Fase de mantenimiento. Para que la inmunoterapia sea eficaz es ne-

cesario llegar a una dosis de mantenimiento de 100 µg del veneno, que equivale al peso seco de dos picaduras de abeja o cinco de avispa. Con estas dosis se llega a una protección del 98 % para vespídos, y del 75-85 % para abeja^{2,24,25}. La eficacia disminuye si se usan dosis de 50 µg^{24,27}. En pacientes que no estén protegidos con dosis de 100 µg (síntomas con repicadura) debe aumentarse la dosis a 200 µg^{24,28}. El mantenimiento se realiza con intervalos mensuales el primer año, cada 6 semanas el segundo y cada ocho semanas del 3º al 5º año. Se recomienda una duración de la inmunoterapia entre tres-cinco años completos, obteniéndose una mejor protección a largo plazo con cinco años²⁴.

En los pacientes con riesgo de recidiva tras la suspensión (mastocitosis o síndromes mastocitarios clonales, pacientes con reacciones graves con la picadura, o que hayan sufrido reacciones a pesar de estar en tratamiento con inmunoterapia) debe mantenerse la inmunoterapia de forma indefinida. Las dosis cada doce semanas han demostrado ser eficaces y seguras^{2,24}.

Se estima que entre el 6-20 % de los pacientes pueden presentar reacciones sistémicas con la inmunoterapia de veneno de himenópteros^{29,30}. El veneno de abeja ha sido descrito la variable independiente más influyente en la aparición de reacciones adversas^{31,32}. Otros factores que se asocian a un mayor riesgo de reacciones adversas son: las pautas de inicio rápidas y ultrarrápidas^{29,33}, la fase de inicio (dosis entre 1-50 µg)²⁹, niveles elevados de triptasa basal (> 11,4 µg/L)¹², la presencia de mastocitosis^{20,34,35}.

La eficacia de la inmunoterapia depende de un correcto diagnóstico y de la elección del veneno adecuado, pero a pesar de ello, entre un 5 y un 25 % de pacientes que no están protegidos frente a nuevas picaduras. La inmunoterapia de veneno de abeja se relaciona con un mayor riesgo de fallo de tratamiento que la inmunoterapia con veneno de vespídos^{2,36-38}.

Repicadura

La repicadura controlada con insecto vivo se considera el *patrón oro* para comprobar la eficacia de la inmunoterapia en aquellos pacientes que no han sufrido una repicadura espontánea. Consiste en observar la reacción que se produce en el paciente la picadura del himenóptero en condiciones controladas. Es una técnica no estandarizada, con una logística complicada y limitada a algunos hospitales^{2,5,39,40}.

El pediatra en atención primaria

Tras una picadura de himenóptero es importante identificar el agente responsable para poder interpretar correctamente los resultados de las diferentes técnicas diagnósticas. El tratamiento de la picadura de himenóptero se tratará en función de la gravedad de la misma. Las reacciones locales se tratarán mediante frío local, antihistamínicos orales y corticoides tópicos o sistémicos. Es importante identificar los signos y síntomas de anafilaxia para administrar la adrenalina de forma precoz, así como educar a los pacientes en la prevención de picaduras y en el manejo del autoinyector de adrenalina. Aquellos niños que hayan sufrido reacciones sistémicas han de ser derivados al alergólogo pediátrico para estudio.

Bibliografía

- Alfaya Arias T, Soriano Gomis V, Soto Mera T, Vega Castro A, Vega Gutiérrez J, Alonso Llamazares A, et al. Key Issues in Hymenoptera Venom Allergy: An Update. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2017; 27:19-31
- Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica. Alergia a himenópteros. Recomendaciones y algoritmos de práctica clínica de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica. 2021. Madrid: Ergon. Disponible en: https://www.seaic.org/wp-content/uploads/2021/05/Alergia_Himenopteros_SEAIC_20_04.pdf
- Vega Castro A. Epidemiología de la alergia a himenópteros. Madrid: Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica. Disponible en: [https://www.seaic.org/alergia-abejas-y-avispa/sobre-la-alergia/que-es-la-alergia/epidemiologia-de-la-](https://www.seaic.org/alergia-abejas-y-avispa/sobre-la-alergia/que-es-la-alergia/epidemiologia-de-la-alergia-a-himenopteros)
- Sociedad Entomológica Aragonesa. Revista IDE@. SEA, nº 59 [Citado 30 de junio de 2015]. Disponible en: <https://www.sea-entomologia.org>
- Nevot Falcó S, Gómez Galán C, Ferré Ybarz L. Reacciones adversas e hipersensibilidad a venenos de insectos, artrópodos y otros invertebrados. *Protoc diagn ter pediatr* 2019; 2:341-361
- Mueller HL. Diagnosis and treatment of insect sensitivity. *J Asthma Res.* 1966; 3:331-333
- Muraro A, Fernández-Rivas M, Beyer K, Cardona V, Clark A, Eller E et al. The urgent need for a harmonized severity scoring system for acute allergic reactions. *Allergy* 2018; 73: 1792-1800
- Bilo BM, Rueff F, Mosbech H, Bonifazi F, Oude-Elberink JN; the EAACI Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. Diagnosis of Hymenoptera venom allergy. *Allergy* 2005; 60: 1339-1349
- Vega Castro A, Antolin Amerigo D, Ruiz Leon B. Diagnóstico y tratamiento de la alergia al veneno de los himenópteros. *Tratado de Alergología*, 2ª Ed. Madrid: Ergon 2016, pp. 1249-1265
- Quercia O, Emiliani F, Pecora S, Burastero SE, Stefanini GF. Efficacy, safety, and modulation of immunologic markers by immunotherapy with honeybee venom: comparison of standardized quality depot versus aqueous extract. *Allergy Asthma Proc* 2006; 27: 151-158
- Kucharewicz I, Bodzenta-Lukaszyk A, Szymanski W, Mroczko B, Szmitkowski M. Basal serum tryptase level correlates with severity of hymenoptera sting and age. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2007; 17:65-69
- Gonzalez-de-Olano D, Alvarez-Twose I, Vega A, Orfao A, Escibano L. Venom immunotherapy in patients with mastocytosis and hymenoptera venom anaphylaxis. *Immunotherapy* 2011; 3:637-651
- Alvarez-Twose I, Gonzalez-de-Olano D, Sanchez-Munoz L, Matito A, Jara-Acedo M, Teodosio C, et al. Validation of the REMA score for predicting mast cell clonality and systemic mastocytosis in patients with systemic mast cell activation symptoms. *Int Arch Allergy Immunol* 2012; 157:275-280
- Strohmeier B, Aberer W, Bokanovic D, Komericki P, Sturm GJ. Simultaneous intra-

- dermal testing with hymenoptera venoms is safe and more efficient than sequential testing. *Allergy* 2013; 68:542-544
15. Galindo-Bonilla PA, Galán-Nieto A, Alfaya-Arias T, García-Rodríguez C, de la Roca-Pinzon F, Feo-Brito F. Component-resolved diagnosis in vespid venom-allergic individuals. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2015; 4:398-402
 16. Blank S, Bilo MB, Ollert M. Component-resolved diagnostics to direct in venom immunotherapy: Important steps towards precision medicine. *Clin Exp Allergy* 2018; 48: 354-364
 17. Jakob T, Rafei-Shamsabadi D, Spillner E, Müller S. Diagnostics in Hymenoptera venom allergy: current concepts and developments with special focus on molecular allergy diagnostics. *Allergo J Int* 2017; 26:93-105
 18. Perez-Riverol A, Sergio Palma M, Jakob T. Current challenges in molecular diagnostics of insect venom allergy. *Allergo J Int* 2020; 29:79-91
 19. Juliá Benito JC, Álvarez Caro F. Anafilaxia en pediatría. *Protoc diagn ter pediatri* 2019; 2:363-380
 20. Stoevesandt J, Sturm GJ, Bonadonna P, Oude Elberink JNG, Trautmann A. Risk factors and indicators of severe systemic insect sting reactions. *Allergy* 2020; 75:535-545
 21. Fundación SEAIC. Guía de actuación en Anafilaxia. *Galaxia* 2022. Disponible en: <https://www.guiagalaxia.com/>
 22. Muller U, Helbling A, Berchtold E. Immunotherapy with honeybee venom and yellow jacket venom is different regarding efficacy and safety. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89:529-535.
 23. Rueff F, Vos B, Elberink JO, et al. Predictors of clinical effectiveness of Hymenoptera venom immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 2014; 44:736-746
 24. Sturm GJ, Varga E, Ree GBPR Van, Spranger DRO. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Hymenoptera venom allergy. *Allergy* 2018; 73:744-764
 25. Pitsios C, Demoly P, Bilo MB, et al. Clinical contraindications to allergen immunotherapy: an EAACI position paper. *Allergy* 2015; 70:897-909
 26. Golden DBK. Insect sting allergy and venom immunotherapy: a model and a mystery. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115:439-747
 27. Golden DB, Kagey-Sobotka A, Valentine MD, Lichtenstein LM. Dose dependence of Hymenoptera venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 1981; 67:370-374
 28. Rueff F, Wenderoth A, Przybilla B. Patients still reacting to a Sting challenge while receiving conventional Hymenoptera venom immunotherapy are protected by increased venom doses. *J Allergy Clin Immunol*. 2001; 108:1027-1032
 29. Mosbech H, Muller U. Side-effects of insect venom immunotherapy: results from an EAACI multicenter study. *European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Allergy* 2000; 55:1005-1010
 30. Gutierrez-Fernandez D, Moreno-Ancillo A, Fernandez Melendez S, Dominguez-Noche C, Galvez Ruiz P, Alfaya Arias T. Insect venom immunotherapy: Analysis of the safety and tolerance of 3 buildup protocols frequently used in Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2016; 26:366-373
 31. Sturm G, Kranke B, Rudolph C, Aberer W. Rush Hymenoptera venom immunotherapy: a safe and practical protocol for high-risk patients. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110:928-933
 32. Roumana A, Pitsios C, Vartholomaios S, Kompoti E, Kontou-Fili K. The safety of initiating Hymenoptera immunotherapy at 1 microg of venom extract. *J Allergy Clin Immunol* agosto de 2009; 124:379-381
 33. Gorska L, Chelminska M, Kuziemski K, Skrzypski M, Niedoszytko M, Damps-Konstanska I, et al. Analysis of safety, risk factors and pretreatment methods during rush hymenoptera venom immunotherapy. *Int Arch Allergy Immunol* 2008; 147:241-245
 34. Brockow K, Jofer C, Behrendt H, Ring J. Anaphylaxis in patients with mastocytosis: a study on history, clinical features and risk factors in 120 patients. *Allergy* 2008; 63:226-232
 35. Bonadonna P, Gonzalez-de-Olano D, Zannotti R, Riccio A, De Ferrari L, Lombardo C et al. Venom immunotherapy in patients with clonal mast cell disorders: efficacy, safety, and practical considerations. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013; 1:474-478
 36. Rueff F, Wolf H, Schnitker J, Ring J, Przybilla B. Specific immunotherapy in honeybee venom allergy: a comparative study using aqueous and aluminum hydroxide adsorbed preparations. *Allergy*. junio de 2004; 59:589-595
 37. Haeberli G, Bronnimann M, Hunziker T, Muller U. Elevated basal serum tryptase and hymenoptera venom allergy: relation

- to severity of sting reactions and to safety and efficacy of venom immunotherapy. Clin Exp Allergy 2003; 33:1216-1220
38. Hockenhull J, Elremeli M, Cherry MG, Mahon J, Lai M, Darroch J et al. A systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of Pharmedgen® for the treatment of bee and wasp venom allergy. Health Technol Assess 2012; 16: III-IV, 1-110
 39. Goldberg A, Confino-Cohen R. Bee venom immunotherapy – how early is it effective? Allergy 2010; 65:391-395
 40. Rueff F, Przybilla B, Bilo MB, Muller U, Scheipl F, Seitz MJ, et al. Clinical effectiveness of hymenoptera venom immunotherapy: a prospective observational multicenter study of the European academy of allergology and clinical immunology interest group on insect venom hypersensitivity. PLoS One 2013; 8:e63233



Raquitismo en el siglo XXI: del raquitismo carencial a los anticuerpos monoclonales

María Teresa Alarcón Alacio¹, Cristina Aparicio López², Carmen de Lucas Collantes², Víctor Manuel García Nieto³

¹ Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Fuenlabrada, Madrid

² Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Niño Jesús. Madrid

³ Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife

Resumen

El raquitismo carencial es, en las últimas décadas, una rareza en niños nacidos en nuestro país, consecuencia de la profilaxis sistemática con vitamina D que reciben los lactantes durante el primer año de vida. Sin embargo, el diagnóstico de otras formas de raquitismos, como es el raquitismo hipofosfatémico familiar, también llamado hipofosfatemia ligada al cromosoma X (XLH del inglés *X-linked hypophosphatemia*), está en auge. El mejor reconocimiento de la enfermedad y una mayor accesibilidad a los estudios genéticos, pueden ser la causa del aumento en el diagnóstico de la misma, dado que sus manifestaciones clínicas pueden oscilar desde el raquitismo florido hasta la hipofosfatemia aislada. Presentamos una revisión de los tratamientos empleados en esta enfermedad, desde las primeras descripciones del raquitismo carencial, pasando por el raquitismo vitamina D resistente, hasta la descripción de raquitismo hipofosfatémico familiar y la aparición de las primeras publicaciones científicas al respecto.

Palabras clave: burosumab, raquitismo, vitamina D

Rickets in the XXI century: from deficiency rickets to biologic drugs

Abstract

In recent decades, deficiency rickets has been an unusual disease in children born in our country, as a result of the systematic vitamin D prophylaxis received by infants during the first year of life. However, the diagnosis of other forms of rickets, such as familial hypophosphatemic rickets, also called X-linked hypophosphatemia, is raising. Better recognition of the disease and greater accessibility to genetic studies might be the cause of the increase in its diagnosis, since its clinical manifestations can range from severe rickets to isolated hypophosphatemia. We present a review of the treatments used in this disease, from the first descriptions of deficiency rickets, through vitamin D-resistant rickets, to the description of familial hypophosphatemic rickets and the appearance of the first scientific publications on the subject.

Key words: burosumab, rickets, vitamin D

Introducción. Raquitismo carencial

Fue en el siglo XVII cuando encontramos las primeras descripciones clínicas de raquitismo por parte de Whistler, Boote, Glisson y Mayow^{1,2}. Es en esta época cuando se identificó el raquitismo como un problema de salud importante entre los niños pequeños, coincidiendo con las modificaciones en el estilo de vida secundarias a la revolución industrial². El papel protector de la exposición solar sobre el desarrollo del raquitismo, fue documentado por primera vez en 1822 por Sniadecki, que observó que los niños que vivían en Varsovia

tenían una incidencia mucho mayor de la enfermedad en comparación con la de los niños que vivían en áreas rurales, concluyendo que la exposición a la luz solar era el factor fundamental en la prevención y cura del raquitismo². Por otra parte, el papel de la dieta en el desarrollo de raquitismo fue comunicado por primera vez por el doctor inglés Edward Mellanby en 1919, demostrando en un estudio publicado en la revista *Lancet*³, la posibilidad de inducir raquitismo en perros al privarles de la luz solar y alimentarles a base de copos de avena, así como la resolución del mismo al administrarles aceite de hígado de bacalao

(figura 1). El autor concluyó, por tanto, que el origen del raquitismo era de índole dietética³.

Inicialmente, se creía que la actividad anti-rraquitica del aceite de hígado de bacalao podía deberse al efecto de la vitamina A. Sin embargo, la vitamina A se degrada por el calor, y el aceite de hígado de bacalao continuaba conservando su actividad anti-rraquitica tras exponerlo al mismo. Por todo esto, se concluyó que existía una nueva vitamina liposoluble a la que se llamó vitamina D, puesto que ya se habían descubierto las denominadas A, B y C². Es así como se descubrió la vitamina D en 1922⁴, base del tratamiento del raquitismo carencial.

Raquitismo vitamina D resistente

Tras el descubrimiento de la vitamina D y el comienzo de su uso masivo como tratamiento anti-rraquitico, comienzan a surgir publicaciones médicas sobre formas de raquitismo resistentes a este tratamiento. Aunque la primera definición inequívoca de raquitismo vitamina D resistente fue realizada por Albright en 1937⁵, existen publicaciones previas que hacen referencia a agregaciones familiares de pacientes con raquitismo resistente a la vitamina D, como la de Baage en 1924 que describía una familia en la que la madre y sus seis hijos, así como al menos tres de sus doce hermanos, padecían una forma de raquitismo desde la infancia, resistente al tratamiento habitual⁶. Sin embargo, el artículo de Albright, Butler y Bloomberg⁵ representa la primera descripción exhaustiva de la enfermedad, claramente separada de otras formas de raquitismos tardíos resistentes a vitamina D, como los secundarios a malabsorción, hepatopatía o nefropatía.

Durante algunos años, las publicaciones científicas de la época, parecían confundir las diferentes formas de raquitismo vi-

tamina D resistentes. Es en la publicación de Winters⁶, en 1958, donde se describe por primera vez de forma inequívoca el raquitismo hipofosfatémico familiar. Se trata de una familia con hipofosfatemia, con mayor severidad clínica en varones, y sin transmisión varón-varón y en las que todas las hijas de varones hipofosfatémicos presentaban hipofosfatemia, sugiriendo una transmisión dominante ligada a X. Además, Winters describe como las personas afectas, tienen una reducción en la TmP/GRF aproximadamente del 50 %, confirmando el aumento de la fosfatúria típico de la enfermedad.

El tratamiento clásico se introdujo por primera vez en 1972 por Glorieux et al.⁷ al objetivar que el raquitismo de los pacientes con raquitismo hipofosfatémico ligado a X era resistente a la vitamina D2, pero no al tratamiento combinado con vitamina D2 y sales de fosfato inorgánico. Este tratamiento fue modificado por Harrel⁸ en 1985 sustituyendo la vitamina D2 por calcitriol a dosis suprafisiológicas y ha sido el único tratamiento disponible para la enfermedad hasta 2018.

Fisiopatología del raquitismo hipofosfatémico ligado a X (XLH)

Aunque la patogénesis del XLH no es, a día de hoy, completamente conocida, sabemos que en su origen está implicada la mutación en el gen *PHEX*⁹, que se transmite de forma dominante ligada a X, aunque en muchas ocasiones se trata de mutaciones *de novo*. Estas mutaciones en el gen *PHEX*, dan lugar al aumento en la producción por el osteocito de una hormona fosfatúrica, llamada FGF23 (del inglés: "fibroblast growth factor 23")¹⁰. Sigue siendo desconocido el mecanismo fisiopatológico por el que la pérdida de función de *PHEX* produce este aumento de FGF23.

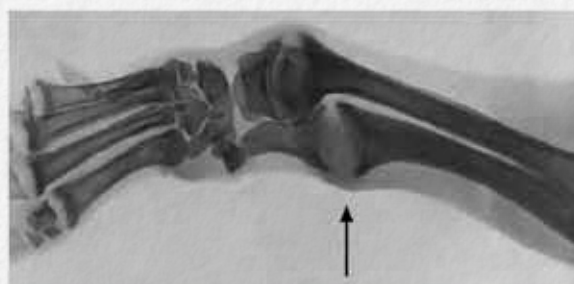


Figura 1. Radiografía de la muñeca de un cachorro normal y tras tres meses de dieta "raquitogénica". La flecha indica las epífisis en copa y el ensanchamiento y desflecamiento metafisario típicos del raquitismo³

PHEX forma parte de la familia de genes que controlan la síntesis de endopeptidasas. Experimentos realizados en el hueso del ratón Hyp indican que el aumento de síntesis de FGF23 ocurre por activación de enzimas del grupo proteína quinasa C y estimulación de la vía MAP quinasas, y no por disminución de su degradación como se pensaba¹¹, abriendo nuevas líneas de investigación para encontrar otros tratamientos de la enfermedad.

FGF23 actúa uniéndose a sus receptores y al correceptor Klotho, que se encuentran en la membrana basal de las células del túbulo proximal. Así, FGF23 induce una disminución de la expresión de uno de los principales transportadores de fósforo, NaPi tipo II, encargado de reabsorber fosfato en el túbulo proximal. Por tanto, el aumento de FGF- 23, provoca una disminución en la reabsorción de fósforo y un aumento de la fosfaturia (figura 2)¹⁰.

Por otra parte, FGF23 inhibe la transcripción del CYP27B1 (que codifica la enzima 1-hidroxilasa de la vitamina D) y aumenta la transcripción de CYP24A1 (que codifica la enzima 24-hidroxilasa). Esta combinación de alteraciones da lugar a la disminución del metabolito activo de la vitamina D, la 1,25- dihidroxivitamina D, cuya fun-

ción es absorber fosfato a nivel intestinal y óseo, contribuyendo así a la hipofosfatemia. FGF23 también actúa a nivel paratiroideo, donde es capaz de inhibir la producción de PTH, uniéndose de nuevo a su receptor y al correceptor Klotho, mediante la vía de las MAP quinasas¹⁰.

Además del exceso de FGF23, se cree que los pacientes con XLH puedan tener un daño de la placa de crecimiento, ya que en ratones Hyp se han demostrado alteraciones estructurales significativas de la misma¹². Esta alteración de la placa de crecimiento puede ser fundamental para comprender la afectación del crecimiento que tienen estos pacientes.

Manifestaciones clínicas del XLH

Raquitismo. Deformidades óseas

Los recién nacidos afectados de XLH no presentan datos de raquitismo al nacimiento a pesar de presentar ya en muchos casos pérdida renal de fósforo e hipofosfatemia, como se describe en diferentes publicaciones¹³. En otros casos, la hipofosfatemia puede aparecer más tardíamente, en torno a los seis meses. Los niveles de fosfatasa alcalina al nacer son normales, aumen-

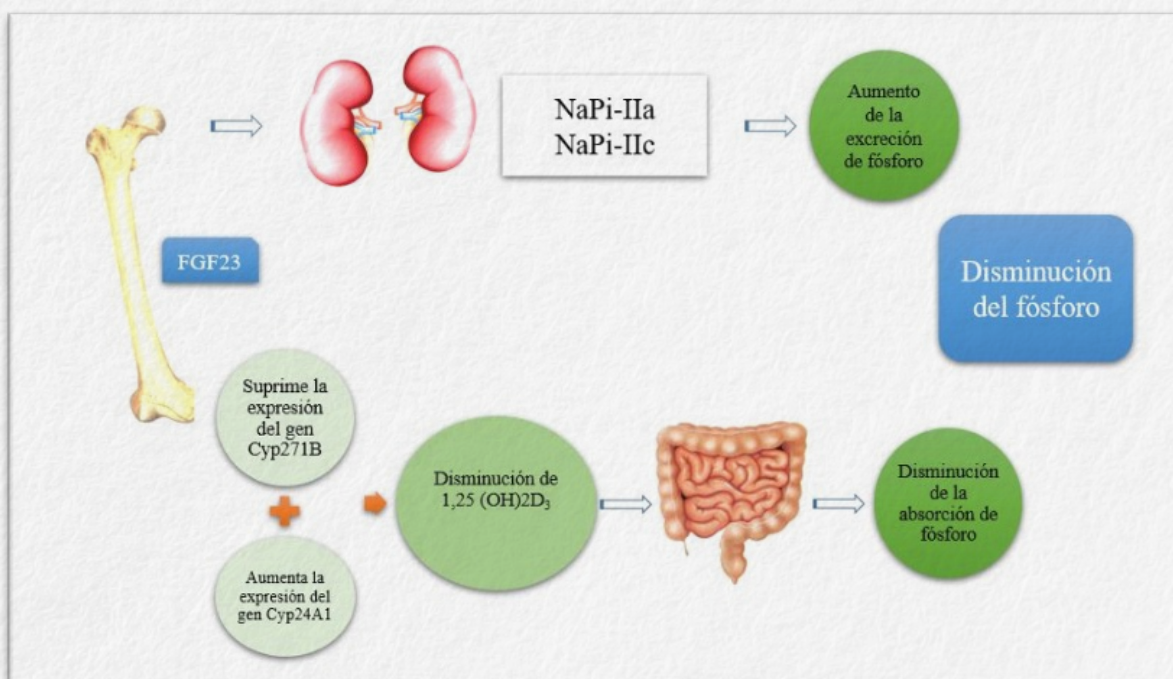


Figura 2. Fisiopatología del XLH. De: de Lucas Collantes C, Aparicio López C. Nefrología al día. Raquitismo Hipofosfatémico Ligado a X. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/424>
He Q, Shumate LT, Matthias J, Aydin C, Wein MN, Spatz JM, et al. A G protein-coupled, IP3/protein kinase C pathway controlling the synthesis of phosphaturic hormone FGF23. JCI Insight 2019; 4(17):e125007)

tando progresivamente en los primeros meses de la vida¹³. Estos hallazgos son la manifestación de una mineralización ósea inadecuada. En las formas clínicas más graves pueden hallarse alteraciones óseas típicas del raquitismo desde antes de la deambulaci3n, como el retraso en el cierre de la fontanela, ensanchamiento de las metáfisis de muñecas y/o tobillos y rosario costal. Las alteraciones más características surgen con el inicio de la deambulaci3n, momento en el que aparece el arqueamiento del fémur y de la tibia que se traduce en *genu varum* o menos frecuente en *genu valgum*. Otra deformidad ósea que pueden presentarse es la *coxa vara*¹⁰.

Creemos importante destacar que una de las principales causas del retraso en el diagnóstico en los pacientes con mutaciones *de novo* (sin antecedentes familiares), es considerar como “normal” el *genu varo* que presentan estos pacientes. Los niños hasta los 18 meses pueden presentar genu varo fisiológico, pero existen determinados signos de alarma ante un genu varo como que perdure más de 24 meses, que sea asimétrico, asocie torsión tibial y/o que asocie dolor con la marcha.

A nivel craneal, la afectaci3n más frecuente es la existencia de una frente abombada y en ocasiones, dolicocefalia secundaria a craneosinostosis de una o más suturas; el aplanamiento de la base craneal ocasiona una disminuci3n de la profundidad de la fosa posterior que predispone a malformaciones tipo Chiari I. Estas malformaciones pueden originar dolor de cabeza, vértigo e hipertensi3n intracraneal¹⁰.

La osteoesclerosis y deformaci3n o engrosamiento del hueso petroso, puede

conllevar hipoacusia neurosensorial y de transmisi3n, con una prevalencia variable. Suele presentarse en adultos, aunque puede estar presente desde la adolescencia¹⁰.

Talla baja. Afectaci3n del crecimiento

La talla baja, junto con el raquitismo, es uno de los síntomas de presentaci3n que más frecuentemente conduce al diagnóstico de esta enfermedad. A pesar de su relevancia, su mecanismo de producci3n en el XLH no es del todo conocido¹⁴. Se trata de un hipocrecimiento disarmónico, que afecta más al segmento corporal inferior¹⁵ y que no se explica únicamente por la p3rdida de talla secundaria a la curvatura de las extremidades inferiores. Los pacientes nacen con una longitud normal y se va desviando de la normalidad durante los dos primeros años de la vida. La influencia de esta p3rdida de talla sobre la talla adulta, se ha puesto de manifiesto en algunos estudios: los pacientes con diagnóstico e inicio de tratamiento antes de los 12 meses, presentaron menor p3rdida de talla que los pacientes tratados posteriormente¹⁶.

La alteraci3n del crecimiento de los pacientes con XLH ocurre tanto en pacientes no tratados como en aquellos tratados de forma tradicional, con suplementos orales de fosfato y derivados de vitamina D^{15,17}, lo que ha suscitado la necesidad de profundizar en la fisiopatología del hipocrecimiento en estos pacientes^{12,14}, así como en la b3squeda de diferentes estrategias terapéuticas.

Otras manifestaciones clínicas

Otras manifestaciones clínicas de la enfermedad se resumen en la tabla I¹⁰.

Tabla I. Manifestaciones clínicas XLH.

Afectaci3n dental	Abscesos dentales espontáneos (82 %), p3rdida de piezas dentales, exceso de caries (52 %), periodontitis, maloclusi3n
Variabilidad fenotípica	
Manifestaciones en edad adulta	Dolor óseo crónico, artralgias, fracturas y pseudofracturas Entesopatías Tinnitus, p3rdida de audici3n Malformaci3n de Chiari
Complicaciones de los tratamientos recibidos	Nefrocalcinosis y nefrolitiasis Hipertiroidismo
Afectaci3n de la calidad de vida	Menor puntuaci3n en área física
Aumento del riesgo cardiovascular	Hipertensi3n arterial. Hipertrofia ventricular izquierda

Hallazgos bioquímicos

Los hallazgos característicos de XLH van a ser la hipofosfatemia, hiperfosfaturia (con disminución de la reabsorción tubular de fosfato (RTP) y de la tasa máxima de reabsorción de fosfato (TmP/GFR), el aumento de fosfatasa alcalina, y las concentraciones bajas o inadecuadamente normales de 1,25 OH vitamina D. La fosfatasa alcalina no suele estar tan elevada como en el raquitismo carencial o en raquitismo por mutación en el receptor de vitamina D¹⁸. Es importante destacar también que en situaciones de deplección importante de fosfato, los valores de RTP pueden encontrarse dentro de los valores considerados "normales" en las referencias de los laboratorios. En situación de hipofosfatemia, la RTP debería elevarse por encima del límite superior de la normalidad, y en caso de no producirse esta elevación, la reabsorción renal no es adecuada, teniendo más valor en estos casos la TmP/GFR¹⁰.

Los valores de PTH suelen estar normales o mínimamente elevados (menos del 10 % presentan hiperparatiroidismo significativo), a diferencia de otras formas de raquitismo, reflejo de la inhibición que ejerce sobre la producción de la paratohormona el FGF23. La calcemia es normal o está mínimamente descendida, y la calciuria es normal. Las concentraciones de FGF23 se encuentran elevadas o anormalmente normales (en situación de hipofosfatemia, debería estar bajas)¹⁰.

La hipofosfatemia en familiares afectados suele encontrarse desde los primeros meses, si bien una concentración de fosfato normal

en los primeros meses de vida no excluye el diagnóstico de XLH¹⁸. Las guías recomiendan realizar una bioquímica sanguínea con perfil fosfo-cálcico a familiares a partir de la primera semana de vida y en caso de ser normal, repetir en unos meses¹⁹.

Diagnóstico. Diagnóstico diferencial de los raquitismos hipofosfatémicos y XLH

El signo guía más frecuente en los pacientes pediátricos sin historia familiar de la enfermedad es el arqueamiento de miembros inferiores, generalmente en varo (aunque también en valgo) y la talla baja. El varo de miembros inferiores es característicamente asimétrico, y pueden presentar dolor sobre todo con la deambulación. En adultos, el signo guía suele ser el dolor óseo crónico.

Ante un paciente con las características clínicas y bioquímicas descritas anteriormente, el estudio de FGF23 (elevado o inadecuadamente normal) y de 1,25 OH vitamina D (baja o inadecuadamente normal), nos puede ayudar en el diagnóstico diferencial con otras formas de raquitismo. Se suele completar el estudio con la solicitud del estudio del gen PHEX, que nos dará el diagnóstico definitivo. Posteriormente, deberemos estudiar a los familiares de primer grado para descartar la presencia de formas oligosintomáticas en la familia, si bien las mutaciones de novo son frecuentes¹⁰.

Existen formas mucho más infrecuentes de raquitismo hipofosfatémico mediado por FGF23 (tabla II)²⁰, cuyas características

Tabla II. Hipofosfatemias de origen renal con exceso de FGF23 ²⁰

Enfermedades	Gen	Herencia
Hipofosfatemia ligada a X	<i>PHEX</i>	Dominante ligada a X
Raquitismo hipofosfatémico AR tipo 1	<i>DMP1</i>	Autosómica recesiva
Raquitismo hipofosfatémico AR tipo 2	<i>ENPPP1</i>	Autosómica recesiva
Raquitismo hipofosfatémico AD	<i>FGF23</i>	Autosómica dominante
Síndrome McCune Albright/Displasia fibrosa	<i>GNAS1</i>	Autosómica dominante/mutación somática
Síndrome nevus sebáceo lineal/nevus epidérmico	<i>FGFR3</i>	Mutación somática
Displasia osteoglofónica	<i>FGFR1</i>	Autosómica dominante
Opsismodisplasia	<i>INPLL</i>	Autosómica recesiva
Síndrome de Raine	<i>FAM20C</i>	Autosómica recesiva
Condrodisplasia metafisaria de Jansen	<i>PTH1R</i>	Autosómica dominante
Neurofibromatosis tipo 1 y 2	<i>NF1</i> y <i>NF2</i>	Autosómica dominante
Modificada de Santos F. En: Raquitismo hipofosfatémico. An Nefrol Pediatr 2021; 1:10-15		

bioquímicas pueden ser similares, si bien difieren en el tipo de herencia y de mutación genética, así como en las manifestaciones clínicas. Es de destacar la forma de raquitismo hipofosfatémico que aparece en el síndrome de McCune Albright/displasia fibrosa, con publicaciones recientes que abalan el empleo de burosumab (anti FGF23) en su tratamiento²¹.

Tratamiento médico del XLH

Fue en 1972, cuando Glorieux et al.⁷ describieron el primer tratamiento de la enfermedad, basado en la administración crónica de sales de fósforo (1- 4 gr de fosfato inorgánico al día) y suplementos de vitamina D (vitamina D2 10.000-50.000 UI/día). Posteriormente, en 1985, Harrel et al.⁸ consigue la curación completa de las lesiones óseas administrando dosis suprafisiológicas de calcitriol en combinación con fosfato oral (1-2 gr al día), reduciendo la dosis del calcitriol tras mejorar las lesiones óseas, manteniéndose la respuesta. Estas son las dos publicaciones en las que se ha basado el tratamiento de la enfermedad durante varias décadas.

El objetivo de este tratamiento es curar las lesiones activas de raquitismo, las deformidades óseas y optimizar el crecimiento. Para ello se recomienda mantener el fósforo sérico en el límite bajo de la normalidad para la edad del paciente o incluso menor, el objetivo no es normalizar la fosforemia, lo cual implicaría un aumento significativo de los efectos secundarios, como son el hiperparatiroidismo secundario y la nefrocalcinosis²².

Sales de fosfato

La dosis inicial más empleada (dosis de fósforo elemento) es 20-40 mg/kg/día en función de la gravedad del fenotipo, con incrementos cada cuatro semanas. Se recomienda no superar los 60-70 mg/kg/día con un máximo en niños mayores de 2-3 gr al día. Dosis superiores a 70 mg/kg/día o 3 gr/1,73m²/día tienen mayor riesgo de producir nefrocalcinosis²². No existe dosis óptima, y dependerá de la respuesta al tratamiento y de la gravedad el fenotipo.

Es importante que el fósforo se administre repartido en varias tomas dia-

rias, idealmente en cinco o seis tomas, ya que tras su ingesta la concentración sérica aumenta rápidamente pero vuelve a su basal en 1,5 horas. Dada la dificultad de realizar un adecuado cumplimiento terapéutico con estas pautas, algunos autores recomiendan disminuir el número de tomas a 3-4 veces al día, cuando se alcance la normalización de los parámetros bioquímicos y en los adolescentes. En cualquier caso, se debe insistir en el intervalo regular de las dosis. El principal efecto secundario del fosfato es la diarrea (que suele autolimitarse), la posibilidad de inducir hiperparatiroidismo (menos probable si se administra en múltiples dosis y asociando vitamina D activa) y el aumento del riesgo de nefrocalcinosis. Además, el fosfato no debe administrarse junto con suplementos de calcio o alimentos con alto contenido de calcio, como la leche, ya que la precipitación en el tracto intestinal reduce la absorción del mismo^{10,22,23}.

Vitamina D activa

Se debe añadir al tratamiento con sales de fosfato, suplementos de vitamina D activa. En nuestro país, se administra en forma de calcitriol o alfalcidol. El objetivo es tratar la deficiencia de calcitriol y prevenir el hiperparatiroidismo secundario, además de aumentar la absorción de fósforo a nivel intestinal. Las dosis iniciales empleadas son 20-30 ng/kg/día de calcitriol (Rocaltrol® cápsulas oleosas de 250 o 500 ng), repartidas en 1 o 2 dosis al día, hasta alcanzar un máximo de 50-70 ng/kg/día. En el caso de alfalcidol (Etalpa® gotas 1 gota = 0,1 µg), la dosis oscila entre 30 y 50 ng/kg/día y se administra una sola vez al día dada su mayor vida media. Una vez resueltas las lesiones óseas iniciales la dosis de calcitriol podría disminuirse^{22,23}.

El ajuste de dosis de medicación en el tratamiento convencional se muestra en la tabla III ²⁴.

Hidroclorotiazida

EWn el caso de que aparezca hipercalcemia, puede valorarse la administración de hidroclorotiazida y/o citrato

potásico para prevenir la precipitación del calcio especialmente en pacientes con hipocitraturia²². La adición de hidroclorotiazida ha demostrado disminuir la calciuria y evitar la progresión de la nefrocalcinosis en los pacientes con XLH²⁵. En cuanto al citrato potásico, hay que usarlo con precaución, ya que la alcalinización de la orina puede provocar precipitación del fosfato y empeorar la nefrocalcinosis¹⁰.

Cinecalcept

El hiperparatiroidismo secundario es un efecto frecuente del tratamiento convencional del XLH. El objetivo es mantener niveles de PTH en rango de normalidad, y en caso de que aparezcan desviaciones, realizar los ajustes oportunos (tabla III). En caso de hiperparatiroidismo persistente a pesar de estas medidas, se han empleado calcimiméticos como cinecalcept, que disminuye los niveles de PTH y FGF23 y aumenta la TmP/GFR^{22,26}. Su uso debe ser cuidadosamente monitorizado, ya que no está autorizado para esta indicación y se han comunicado efectos secundarios graves, como hipocalcemia y prolongación del QT²⁷.

Hormona de crecimiento (GH)

El uso de hormona de crecimiento en pacientes con XLH se ha utilizado en aquellos con hipocrecimiento que persiste a pesar del tratamiento convencional, aunque se sabe que estos pacientes no presentan déficit de la misma. Además, la GH es capaz de aumentar discretamente el fosfato sérico, aumentando la síntesis de 1,25 hidroxivitami-

na D²⁸. Su uso se ha recomendado con cautela, dada la preocupación de que la aceleración de la velocidad de crecimiento pudiera acentuar la desproporción corporal. Se ha demostrado su efecto sobre la aceleración de la velocidad de crecimiento en niños con XLH que tenían una talla por debajo de -2 DE de los valores de referencia, a pesar de recibir derivados de vitamina D y fosfato, sin agravar la disarmonía²⁹. Sin embargo, el mismo grupo investigador no pudo demostrar estadísticamente efectos beneficiosos del tratamiento con GH sobre la talla adulta final³⁰. Las guías recogen su uso en pacientes con XLH con talla baja, en los que el raquitismo se encuentre controlado en los últimos 12 meses^{22,23}.

Burosumab

En XLH, existe una importante variabilidad fenotípica y en la respuesta al tratamiento denominado "convencional", de tal modo que una parte no despreciable de los pacientes no responde de modo adecuado a la medicación, persistiendo el raquitismo, las deformidades esqueléticas y la talla baja¹⁹. Para dar respuesta a estos pacientes, se inician ensayos clínicos con un nuevo fármaco, un anticuerpo monoclonal humano contra el FGF23, denominado burosumab³¹. Las primeras publicaciones científicas de estos ensayos aparecen en 2014, y en el 2018 se inicia su administración fuera de ensayos clínicos³².

Inicialmente fue autorizado en Europa para niños mayores de 1 año y adolescentes en crecimiento, recientemente se ha autorizado también su uso en

Tabla III. Ajustes en el tratamiento convencional en los pacientes con XLH²⁴

Hallazgo clínico	Modificación del tratamiento
Hipofosfatemia	No indicado el aumento de la dosis de fosfato
Hipercalcemia	Suspender transitoriamente vitamina D activa
Hipercalciuria	Disminuir dosis vitamina D activa Valorar tiazida
Hiperparatiroidismo	Disminuir dosis de fosfato oral y/o aumentar dosis de vitamina D activa
Intolerancia gastrointestinal o diarrea	Disminuir dosis de fosfato oral
No curación del raquitismo	Aumentar dosis de fosfato oral y/o aumentar dosis de vitamina D activa
Talla baja persistente	Aumentar dosis de fosfato oral y/o aumentar la dosis de vitamina D activa Valorar rh GH si raquitismo controlado

Modificado de Carpenter et al. En: A clinician's guide to X-linked hypophosphatemia. J Bone Miner Res 2011; 26:1381-1388

adultos. Burosumab contrarresta los efectos del FGF23, aumentando la reabsorción de fosfato por el túbulo proximal renal y la 1,25(OH)₂ vitamina D. La dosis de inicio en niños y adolescentes de 1 a 17 años es de 0,8 mg/kg de peso redondeando a la decena más cercana, administrado por vía subcutánea cada dos semanas, con dosis máxima de 2 mg/kg/dosis (máximo 90 mg). La dosis debe ajustarse en función del fósforo plasmático tratando de mantener éste en el límite inferior de la normalidad para la edad del paciente. Los incrementos de dosis no deben realizarse en intervalos inferiores a cuatro semanas y las indicaciones para realizar estos incrementos son: niveles de fosfato sérico por debajo del límite inferior de la normalidad y elevación de FA. Se realizarán aumentos de 0,4 mg/kg de peso. Burosumab no debe administrarse junto con fosfato oral ni metabolitos activos de la vitamina D, por lo que el tratamiento convencional debe suspenderse al menos una semana antes de iniciar el tratamiento con burosumab. En caso de coexistir déficit de vitamina D, se podrá administrar suplementos orales de dicha vitamina, hasta alcanzar niveles adecuados de la misma³².

Burosumab ha demostrado ser un fármaco efectivo: incrementa las concentraciones plasmáticas de fósforo y de calcitriol desde las primeras dosis del fármaco, desciende la fosfatasa alcalina, mejora el raquitismo tras 40-64 semanas de tratamiento, la talla baja y la función física³².

Burosumab también ha demostrado ser superior al tratamiento convencional en mejorar el raquitismo, el crecimiento y las alteraciones analíticas que presentan los pacientes con XLH³². Es un fármaco bien tolerado, con efectos secundarios leves, siendo los más frecuentes las reacciones locales en el lugar de la inyección, el dolor de cabeza y de extremidades¹⁸.

Al ser un fármaco nuevo, su eficacia a largo plazo y su farmacovigilancia deben llevarse a cabo mediante registros nacionales e internacionales, estando en España incluido actualmente en el sistema Valtermed del Ministerio de Sanidad.

Conclusiones

El desarrollo en las últimas décadas de nuevos fármacos dirigidos frente a dianas terapéuticas concretas ha revolucionado el tratamiento y evolución de muchas enfermedades. Los anticuerpos monoclonales son una opción terapéutica que se introdujo a mediados de la década de los setenta y principios de los ochenta. Debido a que los anticuerpos monoclonales utilizan blancos o *targets* celulares específicos, muchos de ellos se encuentran entre los fármacos más prometedores en desarrollo, al ser fármacos con una alta eficacia y con una importante reducción de efectos secundarios frente a los tratamientos convencionales. Es el caso de burosumab, anticuerpo monoclonal humano contra el FGF23, medicamento que ha revolucionado el tratamiento y la evolución de los pacientes con una forma genética de raquitismo, como es XLH. La actualización médica continua es necesaria para poder ofrecer a nuestros pacientes las mejores opciones terapéuticas, así como adquirir conocimientos y aptitudes que nos capaciten para diagnosticar precozmente a estos pacientes, garantizando así una evolución óptima de su enfermedad.

Bibliografía

1. O'Riordan JL. Rickets in the 17th century. *J Bone Miner Res.* 2006; 21:1506-1510
2. Garcia Nieto VM, Zafra Anta M. Enfermedades pediátricas que han pasado a la historia (5). Tetania, espasmofilia y raquitismo carencial. *Pediatr Integral* 2021; 25:388.e1-388.e7
3. Mellanby E. Nutrition Classics. *The Lancet* 1:407-12, 1919. An experimental investigation of rickets. Edward Mellanby. *Nutr Rev* 1976; 34:338-340
4. McCollum EV, Pitz W, Simmonds N, Becker JE, Shipley PG, Bunting RW. The effect of additions of fluorine to the diet of the rat on the quality of the teeth. 1925. Studies on experimental rickets. XXI. An experimental demonstration of the existence of a vitamin which promotes calcium deposition. 1922. The effect of additions of fluorine to the diet of the rat on the quality of the teeth. 1925. *J Biol Chem* 2002; 277:E8
5. Albright F, Butler A, Bloomberg E. Rickets resistant to vitamin D therapy. *Am J Dis Child* 1937; 54:529-547

6. Winters, R. W., Graham, J. B., Williams, T. F., McFalls, V. W., Burnett, C. H. A genetic study of familial hypophosphatemia and vitamin D-resistant rickets with a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1958; 37:97-142
7. Glorieux, F. H., Scriver, C. R., Reade, T. M., Goldman, H., Rosenborough, A. Use of phosphate and vitamin D to prevent dwarfism and rickets in X-linked hypophosphatemia. *New Eng J Med* 1972; 287:481-487
8. Harrell RM, Lyles KW, Harrelson JM, Friedman NE, and Drezner MK. Healing of Bone Disease in X-linked hypophosphatemic rickets/osteomalacia induction and maintenance with phosphorus and calcitriol. *J Clin Invest* 1985; 75:1858-1868
9. A gene (PEX) with homologies to endopeptidases is mutated in patients with X-linked hypophosphatemic rickets. The HYP Consortium. *Nat Genet* 1995; 11:130-136
10. De Lucas Collantes C, Aparicio López C. Nefrología al día. Raquitismo hipofosfático ligado a X. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/424>
11. He Q, Shumate LT, Matthias J, Aydin C, Wein MN, Spatz JM et al. A G protein-coupled, IP3/protein kinase C pathway controlling the synthesis of phosphaturic hormone FGF23. *JCI Insight* 2019; 4:e125007
12. Fuente R, Gil-Peña H, Claramunt-Taberner D, Hernández-Frías O, Fernández-Iglesias Á, Hermida-Prado F, et al. Marked alterations in the structure, dynamics and maturation of growth plate likely explain growth retardation and bone deformities of young Hyp mice. *Bone* 2018;116:187-195
13. Stickler, G. B. Familial hypophosphatemic vitamin D resistant rickets: the neonatal period and infancy. *Acta Paediatr Scand* 1969; 58:213-219
14. Fuente R, Gil-Peña H, Claramunt-Taberner D, Hernández O, Fernández-Iglesias A, Alonso-Durán L, et al. X-linked hypophosphatemia and growth. *Rev Endocr Metab Disord* 2017; 18:107-115
15. Živipnjak M, Schnabel D, Billing H, Staude H, Filler G, Querfeld U, et al. Age-related stature and linear body segments in children with X-linked hypophosphatemic rickets. *Pediatr Nephrol* 2011; 26:223-231
16. Mäkitie et al. Early treatment improves growth and biochemical and radiographic outcome in X linked hypophosphatemic rickets. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3591-3597
17. Steendijk R, Hauspie RC. The pattern of growth and growth retardation of patients with hypophosphatemic vitamin D-resistant rickets: a longitudinal study. *Eur J Pediatr* 1992; 151:422-427
18. Rothenbuhler A, Schnabel D, Högl W, Linglart A. Diagnosis, treatment-monitoring and follow-up of children and adolescents with X-linked hypophosphatemia (XLH). *Metabolism* 2020; 103S:153892
19. Lambert AS, Zhukouskayac V, Rothenbuhler A, Linglart A. X-linked hypophosphatemia: Management and treatment prospects. *Joint Bone Spine* 2019; 86: 731-738
20. Santos F. Raquitismo hipofosfático. *An Nefrol Pediatr* 2021; 1:10-15
21. Gladding A, Szymczuk V, Auble BA, Boyce AM. Burosumab treatment for fibrous dysplasia. *Bone* 2021; 150:116004
22. Haffner D, Emma F, Eastwood DM, Duplan MB, Bacchetta J, Schnabel D, et al. Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphatemia. *Nat Rev Nephrol* 2019; 15:435-455
23. Trombetti A, Al-Daghri N, Brandi ML, Cannata-Andía JB, Cavalier E, Chandran M et al. Interdisciplinary management of FGF23-related phosphate wasting syndromes: a Consensus Statement on the evaluation, diagnosis and care of patients with X-linked hypophosphatemia. *Nat Rev Endocrinol* 2022; 18:366-384
24. Seikaly MG, Baum M. Thiazide diuretics arrest the progression of nephrocalcinosis in children with X-linked hypophosphatemia. *Pediatrics* 2001; 108:E6
25. Røder, H., Shaw, N., Netelenbos, C. & Bjerknes, R. A case of X-linked hypophosphatemic rickets: complications and the therapeutic use of cinacalcet. *Eur J Endocrinol* 2008; 159 Suppl1:S101-105
26. Warady BA, Iles JN, Ariceta G, Dehmel B, Hidalgo G, Jiang X et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to assess the efficacy and safety of cinacalcet in pediatric patients with chronic kidney disease and secondary hyperparathyroidism receiving dialysis. *Pediatr Nephrol* 2019; 34:475-486
27. Gray RW, Garthwaite TL. Activation of renal 1,25-dihydroxyvitamin D3 synthesis by phosphate deprivation: evidence for a role for growth hormone. *Endocrinology* 1985; 116:189-193
28. Živipnjak M, Schnabel D, Staude H, Even G, Marx M, Beetz R et al. Three-year growth hormone treatment in short chil-

- dren with X-linked hypophosphatemic rickets: effects on linear growth and body disproportion. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:E2097-105
29. Meyerhoff N, Haffner D, Staude H, Wühl E, Marx M, Beetz R, et al. Effects of growth hormone treatment on adult height in severely short children with X-linked hypophosphatemic rickets. *Pediatr Nephrol* 2018; 33:447-456
30. Lambert AS, Zhukouskaya V, Rothenbuhler A, Linglart A. X-linked hypophosphatemia: Management and treatment prospects. *Joint Bone Spine* 2019; 86:731-738
31. Carpenter TO, Imel EA, Ruppe MD, Weber TJ, Klausner MA, Wooddell MM et al. Randomized trial of the anti-FGF23 antibody KRN23 in X-linked hypophosphatemia. *J Clin Invest* 2014; 124:1587-1597
32. Carpenter TO, Whyte MP, Imel EA, Boot AM, Högl W, Linglart A, et al. Burosumab Therapy in Children with X-Linked Hypophosphatemia. *N Engl J Med* 2018; 378:1987-1998



Psicología pediátrica. Influencia del tipo de apego en el niño

Roberto García Sánchez. Facultad de Psicología, Universidad Europea de Canarias

Liseth Valeria Cuesta Condoy. TECH Universidad Tecnológica

Samuel Pérez Bravo. Universidad Nacional de Educación a Distancia

Resumen

El apego, un vínculo emocional entre individuos, desempeña un papel fundamental en la salud mental. Este concepto, estudiado por psicólogos como John Bowlby, ha revelado su impacto significativo en el desarrollo psicológico y emocional de las personas durante la vida.

El apego es un elemento esencial del ser humano y, como tal, tiene factores biológicos y sociales que justifican su existencia y mantenimiento. Se han encontrado distintas hormonas y neurotransmisores que participan en ello, así como determinadas estructuras cerebrales implicadas. No obstante, la interacción de los factores biológicos con el ambiente serán los que pongan de manifiesto el predominio de un tipo u otro de apego.

Las relaciones de apego tempranas, especialmente las experiencias en la infancia con cuidadores primarios, moldean la capacidad de regular las emociones, establecer relaciones saludables y manejar el estrés en la vida adulta. Un apego seguro se asocia con una mejor salud mental, por el contrario, un apego inseguro puede dar lugar a dificultades en la regulación emocional, problemas de ansiedad, depresión e incluso trastornos de personalidad.

Las relaciones en la vida adulta también se ven influenciadas por los patrones de apego anteriores. Las personas con un apego seguro suelen establecer relaciones más estables y satisfactorias, mientras que aquellos con un apego inseguro pueden enfrentar dificultades para confiar en los demás o para establecer conexiones íntimas.

El apego juega un papel esencial en la salud mental, mediando en la forma que las personas perciben y gestionan las relaciones interpersonales, y se autorregulan.

Palabras clave: apego, infancia, pediatría, psicología, salud mental

Pediatric psychology. Influence of the type of attachment on the infant

Abstract

Attachment, an emotional bond between individuals, plays a critical role in mental health. This concept, studied by psychologists such as John Bowlby, has revealed its significant impact on people's psychological and emotional development throughout life.

Attachment is an essential element of the human being and, as such, has biological and social factors that justify its existence and maintenance. Different hormones and neurotransmitters have been found to participate in this, as well as certain brain structures involved. However, the interaction of biological factors with the environment will be what reveals the predominance of one type or another of attachment.

Early attachment relationships, especially childhood experiences with primary caregivers, shape the ability to regulate emotions, establish healthy relationships, and manage stress in adulthood. A secure attachment is associated with better mental health, on the contrary, an insecure attachment can lead to difficulties in emotional regulation, anxiety problems, depression and even personality disorders.

Relationships in adult life are also influenced by previous attachment patterns. People with secure attachments tend to form more stable and satisfying relationships, while those with insecure attachments may face difficulty trusting others or establishing intimate connections.

Attachment plays an essential role in mental health, mediating the way people perceive and manage interpersonal relationships, and self-regulate.

Keywords: attachment, childhood, mental health, pediatrics, psychology.

Introducción

El interés en comprender cómo se desarrollaba el vínculo entre los cuidadores principales y los bebés llevó a Bowlby a desarrollar su teoría del apego, la cual se basaba en su propia experiencia. Este autor nació en una familia de clase media alta y era el cuarto hermano de una familia de seis. Cuando tenía cuatro años su padre murió y su madre sólo estaba con él una hora al día por motivos profesionales, por lo que buscó una niñera que la sustituyera.

Ante este hecho, Bowlby desarrolló un vínculo con su niñera, pasando mucho tiempo con ella, compartiendo los buenos y malos momentos de su vida diaria. El evento fue tan trágico para Bowlby que lo comparó con la pérdida de su madre, descrito más tarde en su libro *Separation: Anxiety and Anger*. Esta situación que marcó tanto la vida de Bowlby que él mismo pasó gran parte del tiempo contemplando los vínculos que se establecían entre personas. Sus nuevos descubrimientos en la teoría del apego se resumen en la trilogía Apego y pérdida, cuyos volúmenes son Apego², Separación³ y Pérdida, tristeza y melancolía⁴.

La tendencia a formar vínculos emocionales estrechos con otras personas es una parte fundamental de la naturaleza humana que existe desde el nacimiento y persiste hasta la edad adulta y la vejez. En la infancia, estos vínculos se forman con el progenitor (o padre sustituto) al que recurren en busca de protección, consuelo y apoyo¹.

Esta teoría nació gracias a la dedicación de Bowlby y al trabajo desarrollado posteriormente por Ainsworth que, en conjunto, proporcionaron una nueva explicación a dicha teoría. Posteriormente, la misma tuvo una gran influencia en Mary Main y Peter Fonagy, quienes continuaron desarrollándola con extensión hasta la edad adulta porque, en última instancia, según sostiene Bowlby, el apego existe a lo largo de toda la vida. Los autores basan sus hallazgos en el hecho de que el comportamiento de apego evoluciona de manos del sistema nervioso central y se expresa con patrones de supervivencia y defensivos que generan respuestas emocionales, creando un acercamiento más íntimo a los cuidadores, cuyo papel es protegerlos de los peligros. Las personas que desarrollan estas tendencias tienen mayor éxito en la supervi-

vencia si ven el apego como una parte innata del ser humano².

Bases neurobiológicas del apego

Existen diversos factores neurobiológicos relacionados con el apego, los cuales contribuyen en la elaboración de un sistema afectivo que ha evolucionado filogenéticamente a través de la interacción con el entorno con la finalidad de facilitar la afiliación entre la figura materna y el niño⁵. Dentro de los factores neurobiológicos, especial mención merece la oxitocina debido a que juega un papel nuclear en esta trama. Este neuropéptido se ha investigado con la finalidad de conocer la relación con los comportamientos de cuidado materno, ya que su función tradicionalmente era conocida por la acción en el útero y durante el amamantamiento. Distintas investigaciones demuestran que la oxitocina influye en áreas como en el comportamiento sexual y social, en relación tanto con el reconocimiento facial familiar y como con el no-familiar⁶⁻⁷, mediante el incremento de la misma que se produce cuando una persona cree que hay otra que confía en ella⁸. También intervienen en la afiliación facilitando un comportamiento maternal⁹. En la interacción madre-hijo se han evidenciado datos significativos en relación con la oxitocina y la dopamina en áreas relacionadas con la recompensa¹⁰. Otras investigaciones refieren que la disponibilidad de la oxitocina en el cerebro interviene en la moderación de la relación entre la evitación del apego y la cognición, así como los comportamientos cooperativos, de este modo, los individuos que han tenido una mala atención por parte de los cuidadores y que además desarrollan un apego evitativo, conforman y buscan un desarrollo de su autonomía, independencia y autosuficiencia. A partir de ello, se produce una desactivación de su sistema de apego y una falta de interés en cooperar con otras personas, que puede ser negativa en individuos ansiosos debido al deseo crónico al contacto cercano. Al contrario, en los individuos que tienen hiperactivado el sistema de apego, éstos desarrollan una preocupación por relacionarse con los demás y asegurar el afecto y la lealtad de las personas más cercanas. En personas ansiosas, además provoca preocupaciones sobre el rechazo y el abandono¹¹.

En el caso de las madres adoptivas, se ha observado un aumento en los niveles de oxitocina, mostrando mayor disponibilidad de ella hacia conductas de cuidado y también una mayor actividad cerebral dirigidas a responder a las señales producidas por el niño adoptivo¹².

Los opioides endógenos cumplen una función bien estudiada, esto es, permiten calmar el dolor, pero también producen placer cuando se encuentran en el organismo. Se compara el funcionamiento químico del vínculo social con la adicción a las drogas ya que en su presencia se produce sensación de placer, mientras que en su ausencia aparecen síntomas negativos asociados. No obstante, la analogía que aquí se establece pretende explicitar que en un caso los síntomas aparecen por la separación de la figura de apego y, en el otro, por la abstinencia del consumo⁵.

Otra hormona muy relevante que afecta la expresión de conductas de apego y a la crianza en el cuidador es la hormona del estrés, el cortisol, la cual es una hormona suprarrenal liberada como respuesta ante estímulos físicos y emocionales. Cuando un bebé muestra una conducta más temerosa, insegura y desorganizada tiene una mayor reactividad al cortisol que aquellos que se muestran más seguros. Se ha observado también que una privación temprana de apego provoca una desregulación de esta hormona¹³.

Un argumento a favor de esta evidencia se ha objetivado en el hecho de que los niños post-institucionalizados que habían sufrido negligencias en sus cuidados tenían niveles de cortisol más elevados. Esto también predice una falta de regulación de eje hipotalámico hipofisario suprarrenal (HPA), pues se pudo comprobar que los efectos de una privación temprana en el funcionamiento emocional y conductual generaban cambios atribuibles al eje HPA¹⁴. Estos cambios en el eje HPA pueden ser producidos por una pérdida parental, lo cual produce mayores niveles de cortisol en comparación con el abandono de los padres o la institucionalización¹⁵.

Según Luijk et al.¹⁶ se ha ido avanzando en ciertos aspectos, pero para entender cómo desarrollar un estilo de apego seguro y una correcta capacidad de autorregu-

lación emocional, es importante conocer el funcionamiento de los receptores de mineralcorticoides y sus posibles polimorfismos.

Neuroanatomía del apego

El cuerpo humano se desarrolla para afrontar los retos, demandas y exigencias de un entorno en constante cambio, siendo por excelencia un mecanismo de adaptación y supervivencia. Así, en las madres se producen ciertos procesos y cambios en diferentes partes del cuerpo para atender las necesidades y los cuidados del bebé. En cuanto al apego, cabe destacar que se producen cambios estructurales en los cerebros de las madres durante el embarazo que pueden pronosticar de forma clara y evidente la calidad del apego y la falta de hostilidad hacia el recién nacido¹⁷. Se ha demostrado que una mayor activación de las regiones frontales de las madres al llanto del bebé correlaciona de forma positiva con una mejor calidad de apego¹⁸ y también con una mayor sensibilidad a su bebé¹⁹.

Además, cuando la madre tiene una percepción favorable del bebé se genera un aumento en la cantidad de su materia gris, concretamente, en regiones como el hipotálamo, la sustancia negra y la amígdala²⁰. En madres primerizas en las que se ha observado una activación reducida en la corteza cingulada anterior y en la corteza prefrontal medial, este hecho se ha asociado con una mayor reactividad del cortisol, lo que conlleva deficientes comportamientos de cuidado materno en la atención y la afectividad²¹.

El sistema motivacional de la madre comprende el área preóptica medial y el núcleo de la estría terminal, que se proyectan hacia el área tegmental ventral y al campo retrorubral activando el circuito neural de recompensa para así facilitar la liberación de dopamina en el núcleo accumbens²².

En el desarrollo cerebral del bebé se producen cambios destinados a producir una buena adaptación al entorno, con lo que muchos de esos cambios están relacionados con la figura de apego, que suele ser la madre. En la primera semana de vida del bebé, se producen cambios significativos en los procesos de condicionamiento, de

manera que hay una estructura específica para el desarrollo del aprendizaje, teniendo en cuenta que estructuras como la amígdala, el hipocampo y la corteza prefrontal no están todavía desarrolladas por completo y son las responsables del aprendizaje en los adultos. Como es lógico pensar, existe estabilidad en las condiciones anatómicas y funcionales en el sistema nervioso central para que se pueda realizar un aprendizaje inicial, llevado a cabo por estructuras específicas. El aprendizaje comienza su andadura con la activación del bulbo olfatorio y su correspondiente modificación estructural, debido al desarrollo postnatal de las proyecciones noradrenérgicas provenientes del locus coeruleus²³. En la adecuación del desarrollo del sistema nervioso del bebé para adaptarse a los diferentes ambientes en los que se encuentra, un aspecto relevante es la madurez de la amígdala, así como el funcionamiento de HPA y, en ocasiones, un déficit en el condicionamiento del olor materno puede relacionarse con una inmadurez en la amígdala y/o con un limitado funcionamiento del HPA^{24,25}.

Un hallazgo significativo ha sido el relacionado con la mentalización, que es la capacidad de reflexión sobre los pensamientos, emociones y conductas propias y de los demás. La funcionalidad de las conexiones neuronales de los individuos puede variar según el tipo de apego experimentado, independientemente de la presencia de psicopatologías. La amígdala forma parte del sistema límbico y participa en las reacciones de miedo, lucha, huida y parálisis psicológica ante experiencias traumáticas que son controladas por el eje HPA²⁶. La emergencia de estas situaciones y su impacto a largo plazo pueden impedir el funcionamiento de la capacidad de mentalización²⁷.

Se ha encontrado un aumento en las conexiones entre la amígdala y la corteza occipital lateral en adolescentes que han experimentado una pérdida o un trauma no resueltos (Tnr)²⁸, así como un aumento en las conexiones entre el córtex occipital lateral izquierdo-hipocampo y entre el precuneus y el lóbulo parietal superior izquierdo. El precuneus se ha asociado con la autoconciencia, la memoria, la dirección de la atención en el espacio, operaciones mentales visoespaciales y el modelado de

puntos de vista de otras personas²⁹⁻³¹.

En situaciones de miedo excesivo se encontró una asociación negativa entre la Tnr y la conectividad de la amígdala con el córtex prefrontal medial, lo que posiblemente indica una inhibición alterada de la amígdala por parte del córtex prefrontal medial. Esta conexión funcional alterada en el circuito prefrontal medial-amígdala aumenta la propensión al miedo excesivo, ya que promueve la hiperactividad de la amígdala y la disminución del control del córtex prefrontal medial. Ante esto, se produce un procesamiento menos racional por parte del córtex ya mencionado, que afecta al proceso de toma de decisiones, el manejo de errores y la cognición implicada en la interacción social³²⁻³³, lo cual podría explicar por qué las emociones y las conductas que de ella derivan predominan sobre las cogniciones en los casos de Tnr.

van Hoof et al.²⁸ muestran que una conexión atípica amígdala-prefrontal medial podría ser además un marcador neural de la Tnr, ya que la desconexión actual se asoció con la Tnr y no con un factor general de psicopatología. Se cree que la amígdala basolateral derecha codifica características afectivas precisas, mientras que la amígdala centro-medial izquierda procesa la valencia afectiva general³⁴. En este sentido, es interesante que la Tnr se asociara con la amígdala izquierda, ya que la conformación del apego en la amígdala se hace de forma profunda, con la finalidad de procesar las relaciones con los demás.

Genética del apego

Uno de los temas que han abordado múltiples investigaciones son las bases genéticas del apego, los resultados han evidenciado que los genes en la relación madre-hijo tienen influencia, aunque mucho menor de la que tiene el ambiente. El modelado genético del comportamiento ha indicado que la heredabilidad de las conductas del apego desorganizado y del apego seguro es muy poco significativa, siendo el entorno un factor determinante y predisponente para desarrollar dichas conductas³⁵. El apoyo empírico cada vez es más sólido, dado que se han realizado en estudio de gemelos y se sigue confirmando la hipótesis de que el ambiente es el origen primordial de las conductas de

apego progenitor-hijo, ya que las diferencias que se producen entre hermanos son debidas a influencias ambientales³⁶.

Se ha descubierto un papel importante del gen 5-HTTLPR, un gen transportador de serotonina (5-HT) que regula el destino de este neurotransmisor cuando se libera de las neuronas presinápticas a la hendidura sináptica, por lo tanto, este gen altera la actividad de la serotonina en el sistema cerebral relacionado con el estado anímico, la ensoñación, el sueño, la motivación, la atención y otros estados de gran importancia. El alelo corto o heterocigoto de este gen conlleva un riesgo para que se puedan producir comportamientos desadaptativos y psicopatológicos, entre los cuales se incluye depresión, inhibición conductual y aislamiento social, que se producen notablemente cuando el hecho de ser portador este gen interactúa con un entorno desadaptativo, así como con frecuentes acontecimientos vitales estresantes y escaso apoyo social³⁷.

En la interacción madre-hijo, se ha observado la capacidad de respuesta de las madres a sus hijos en interacciones naturales prolongadas, con ello, se ha descubierto que los homocigotos para el alelo corto alteraban el desarrollo y la calidad de los patrones de apego de los bebés. Para los bebés con madres poco receptivas, sus señales desarrollaban un apego inseguro, mientras que para las madres más atentas y cariñosas tenían más posibilidades de desarrollar un apego seguro, a pesar de que en las dos situaciones los niños portaban la misma expresión del gen 5-HTTLPR, lo que significa que los niños portadores de este gen eran más excitables y sensibles al entorno³⁸.

Otro gen que se ha relacionado con el apego en la investigación animal es el alelo OPRM1 77G. Es posible que los portadores de este gen influyan en el desarrollo en un mayor apego de estos individuos hacia sus madres.

Los marcadores genéticos citados demuestran en los bebés humanos que la expresión de estos puede moderar la aparición de determinados comportamientos y que son influidos inmediatamente por factores ambientales que pueden exacerbar o compensar dichos comportamientos³⁹.

Psicopatología del apego

En cuanto a la diferenciación entre apego seguro e inseguro, por un lado, las personas que han generado y se han criado con un estilo de apego seguro son más abiertas, autónomas y bien aceptadas socialmente, además, tienen una menor predisposición a sufrir psicopatologías. Por el contrario, los que han desarrollado un apego inseguro tienen mayores niveles de depresión, ansiedad, dificultades en las relaciones y un mayor riesgo de psicopatologías⁴⁰. Respecto a los estilos de apego inseguros, estos van a dificultar una buena gestión adaptativa de los síntomas de estrés de los menores, lo cual es necesario para que se pueda hacer un buen ajuste de las diferentes situaciones futuras en la adultez⁴¹, sin embargo, el apego seguro produce un afinamiento a las respuestas de estrés que se han ido moldeando debido a un entorno enriquecedor, lo cual se mantiene a lo largo del tiempo tanto a nivel afectivo como fisiológico entre padres e hijos⁴². La literatura científica sugiere que un apego inseguro correlaciona con bajos niveles de función reflexiva, esto es, capacidad de mentalización⁴³⁻⁴⁴.

También, es relevante la reflexividad de la crianza de los padres o cuidadores ya que juega un papel relevante en el cuidado de los menores para desarrollar conductas hacia el apego seguro. En entornos y familias que conviven con un elevado nivel de estrés se ha demostrado que la reflexividad es mucho menor que en otras situaciones. Esto desemboca en una menor capacidad y sensibilidad de los padres para atender las necesidades de los hijos, lo que puede llegar a ser un factor de vulnerabilidad para el desarrollo de trastornos psicológicos.⁴⁵ Al igual, es conveniente reducir la exposición a situaciones que generen estrés a los menores. Actualmente una de las vías a tener en cuenta para conseguir esta reducción es la mejora de la reflexividad de los padres.⁴⁶

Diferentes investigaciones han mostrado que la pérdida parental o el abuso no resuelto son un factor de riesgo muy sustancial para adquirir una mayor vulnerabilidad a afectaciones psicopatológicas de forma general⁴⁷⁻⁴⁸.

Los abusos en la infancia y su relación con

el apego inseguro dejan patente en una mayor predisposición de los individuos a una disociación de la realidad a través del trauma, lo que provocaría alucinaciones principalmente, experiencias disociativas y posibles rasgos paranoides en la edad adulta⁴⁹. Por lo tanto, los niños que hayan tenido una pérdida parental o la separación de los padres pueden desarrollar un trastorno esquizotípico de la personalidad, aumentando la probabilidad de ello si se producen en los primeros años de vida y durante períodos de tiempo muy prolongados en el tiempo⁵⁰.

La amígdala, como ya se ha mencionado, juega un papel esencial en las conductas de apego. Los hallazgos han manifestado que existe una alteración de esta estructura en personas que presentan trastorno de estrés postraumático (TEPT), depresión y trastornos de ansiedad. Hay factores comunes en estos trastornos debido a una activación atípica de la amígdala en estado de reposo, pudiendo estar relacionado con factores que subyacen a experiencias de apego en la infancia, generando así mayor vulnerabilidad al establecimiento del miedo y a la presencia los trastornos mentales^{44-47,51}.

La indiferencia paterna predice una mayor dificultad para la identificación de sentimientos, siendo esto algo clave en la alejamiento y también presente en trastornos psicósomáticos como la fibromialgia. En la adultez, al haber desarrollado a lo largo de la vida estilos evitativos, se podrían generar conductas que pueden ser percibidas como narcisistas en relación con la no necesidad de reciprocidad y por la autosuficiencia sentida, lo que conllevará a importantes dificultades para entablar relaciones y mantenerlas de forma adecuada⁵².

Es imprescindible entender que el apego tiene una relevancia muy notable para la comprensión de los procesos que intervienen en las personas para ser más o menos resilientes frente a situaciones estresantes o incluso que puedan ser traumáticas⁵³.

De igual forma, es necesario entender que los diferentes procesos biológicos de estrés están conectados con los factores más contextuales del desarrollo humano⁵⁴. Todo esto permite comprender de forma más integral la regulación emocional, que

es obviamente un pilar fundamental para un buen desarrollo biopsicosocial⁵⁵.

Una de las investigaciones con mayor apoyo empírico ha puesto de manifiesto que el vínculo afectivo de la madre con el feto durante el período del embarazo sirve como factor protector para la depresión postparto⁵⁶ y, con ello, se puede predecir que un fuerte vínculo materno-fetal contribuirá a aminorar las consecuencias de la depresión postparto gracias a la interacción de la madre con el hijo, especialmente durante su primer año de vida.

Apego e institucionalización

Hay niños que se han criado sin el cuidado de materno y dejan de tener como referencia a su figura biológica para crear ese vínculo de apego tan necesario. Este vínculo afectivo se puede formar con otras personas, pero estos niños pueden tener carencias y generar un apego inseguro.

Así, los niños que se crían en instituciones están sometidos a un intenso agotamiento emocional, máxime en el proceso de adaptación a la institución, ya que esta requiere la aceptación inmediata de hábitos, horarios y normas que pueden ser muy diferentes a los que poseían en su familia natural⁵⁷.

Adquiere la categoría de fundamental la necesidad de elevar la constancia en los cuidados de los niños para que se reconozca su propia individualidad⁵⁸, siendo una de sus principales demandas psicológicas. De este modo, en la ruptura con la familia biológica, el cuidador sustituto necesita ofrecer un contacto receptivo y estable para conseguir un alivio en los traumas generados por la privación materna y permitir un adecuado desarrollo del apego.

En el centro de acogida o colegio, la interacción social del cuidador y los propios compañeros del menor contribuirá a crear operativamente modelos interactivos y de relación que van a definir y ajustar lo que experimentará en el futuro con las relaciones humanas⁵⁹.

Primera etapa del estudio del apego

Con base en esta teoría, Bowlby comenzó a analizar el comportamiento de los niños

cuando sus madres estaban presentes y cuando no lo estaban, observando cómo se comportaban los niños con sus respectivas madres en ambas situaciones, gracias a lo cual se puede entender cómo se produce el desarrollo de las características de la personalidad⁶⁰. A partir de estas observaciones exploraron cómo los niños, alejados del cuidado materno, reaccionaban desde entornos familiares a ambientes completamente desconocidos y, como resultado, exhibieron una amplia gama de conductas y desarrollaron diferentes estilos de apego.

Según el autor mencionado, el apego hacia los demás no surge automáticamente, pues requiere tiempo para poder desarrollarse, y lo hace a través de cuatro etapas³: búsqueda de intimidad (hacer y mantener contacto con el cuidador), protesta por separación (resistirse a la separación del cuidador), base segura (usar al cuidador como base para explorar y controlar el entorno) y refugio seguro (ir al vínculo, medidas de apoyo y comodidad) López⁶¹ defendió la existencia de otros factores que explicaban la formación de los sistemas de apego: conductuales, cognitivos y emocionales. Por su parte, Cantero⁶² argumentó que en la medida en la que un modelo o representación mental determina la calidad del apego, también influye en otros dos componentes de dicho sistema determinando el tipo y la intensidad de la conducta de apego y las emociones que lo provocan.

Siguiendo a Cantero⁶², cuando los cuidadores cuentan con modelos mentales eficaces y receptivos, el apego es seguro, la conducta de apego está regulada y las emociones son tranquilizadoras y dignas de confianza. Sin embargo, cuando el modelo mental es inadecuado y el cuidador parece incapaz e indefenso para satisfacer las necesidades del bebé, surge inestabilidad en el apego, conductas desadaptativas, abandono, inseguridad y desconfianza⁶³.

Por lo tanto, Bowlby hizo dos contribuciones extraordinarias: primero, identificó el apego como un sistema conductual/motivacional único, biológico y absolutamente fundamental y, posteriormente, teorizó que las diferencias individuales en el funcionamiento de los sistemas de apego es-

taban estrechamente relacionadas con los modelos funcionales internos de los propios individuos y de los demás⁶⁴.

Además, este modelo interno del niño se construye durante los primeros años de vida en relación con el cuidador, lo cual está condicionado por quién es el cuidador, dónde se le puede encontrar y qué tipo de reacción se espera de él³. Si el cuidador es amigable y sensible a las necesidades y señales del niño, surgirán representaciones mentales positivas de este, haciéndose dignos y notables, promoviendo la intimidad y la interacción con el cuidador. Por el contrario, cuando el protagonista muestra rechazo, insensibilidad o inconsistencia con las necesidades y deseos del niño, el modelo interno de este se plasma como hostil e indigno de ayuda y protección⁶³.

Segunda etapa del estudio del apego

Posteriormente, Ainsworth utilizó el estudio de Baltimore para probar y confirmar la teoría de Bowlby, en el cual incluyó una sesión de laboratorio conocida como “situación extraña”. El estudio consistió en observar el apego y el comportamiento de las madres hacia sus bebés durante el primer año de vida, realizándose las observaciones en Uganda y, ulteriormente, en Baltimore, con el objetivo de aclarar la importancia de un buen apego en la infancia más temprana. Ainsworth observó algo inexplorado hasta ese momento, que se podría resumir en: búsqueda de intimidad, de situaciones físicas, conductuales y emocionales que ni el psicoanálisis ni la teoría del aprendizaje enfatizaban ni explicaban⁶⁵.

La “situación extraña” consistió en comparar el comportamiento de 26 mujeres embarazadas en dos localidades diferentes: Uganda y Baltimore. Se encontró que los niños ugandeses exhibían comportamientos de apego estables, en contraste con los niños de Baltimore, por ello, se grabaron diversos episodios de tres minutos de duración en los que los menores tuvieron la oportunidad de explorar solos frente a desconocidos tras su reencuentro con sus madres. Después de estos hechos, se observó que la mayoría respondió como se esperaba y los niños lograron reconectarse con sus madres después de la separación. Una minoría de ellos manifestó conductas

diferentes, entre estas reacciones se encontraban niños que dejaron de explorar después del regreso de su madre, niños que estaban enfadados y niños que estaban deprimidos después de la llegada de la madre.

Ainsworth consideraba que los niños que recibían más amor y atención tendían a ser los más seguros, pero hubo una sorprendente excepción que le hizo reconsiderar esta idea y plantearse que lo que importaba realmente era la calidad del cariño y no la cantidad. La realización de este experimento dio lugar a los distintos estilos de apego que existen en la actualidad.

Tercera etapa del estudio del apego

Mary Main fue otra autora muy importante en esta materia, que se encargó de explorar estas situaciones exhibidas por algunos niños en los experimentos de Bowlby y Ainsworth, y encontró una correlación significativa entre la seguridad del apego de los niños y el estado mental en relación con el apego de sus padres, es decir, ella no se centró en las relaciones externas sino en las representaciones internas (mentales) en el apego. Para ello, desarrolló un estudio para analizar el apego en adultos mediante la *Adult Attachment Interview* (AAI), lo que permitió a los padres reflexionar sobre su propia infancia y las relaciones con sus propios padres⁶⁶.

La relevancia y contribución de Mary Main a la teoría del apego estriba en la capacidad para predecir cómo se podrá desarrollar una persona a lo largo de su vida en función de la calidad del apego en la infancia. Esto podría deberse a que la puntuación AAI de un padre predice cómo reaccionará su hijo en situaciones extrañas, ya que normalmente un niño seguro se convierte en un adulto seguro, cuando su padre lo ha criado con seguridad. Este mismo hecho ocurre con los niños evitativos que, cuando se conviertan en padres, tienden a criar a sus hijos de forma evitativa.

Por esta razón, Main⁶⁷ sugiere que el apego se produce como consecuencia de la flexibilidad mental de los padres, ya que son capaces de desarrollar una capacidad de respuesta sensible a las necesidades de

sus descendientes, construyendo un sentido de confianza.

Cuarta etapa del estudio del apego

Peter Fonagy continuó y desarrolló esta idea de Mary Main, estudiando la transmisión de patrones de apego de generación en generación, para ello, se centró en la Teoría de la Mente estudiando a 100 parejas con el AAI y concluyó que los padres con mayores habilidades reflexivas pueden criar hijos más seguros que aquellos que no las tienen. De esta manera, se añade un nuevo elemento fundamental a la formación del apego seguro, esto es, la formación de un sistema mentalizador que permite a la persona comprender, predecir y explicar la conducta de los demás y la suya propia⁶⁸.

Para que una persona alcance este sistema de mentalización, Fonagy habla de tres etapas: la primera etapa es la equivalencia mental, en la cual los niños no pueden distinguir entre el mundo interior y exterior; la segunda es la simulación, donde los mundos interior y exterior se separan; y la última es la mentalización (reflexividad).

El hecho de que no se pueda desarrollar la última etapa explica la presencia de apego inseguro, sin embargo, el apego seguro puede alcanzarse a través del proceso psicoterapéutico, que ayuda a este tipo de personas a superar cada etapa⁶⁴. En conclusión, incluso los padres con antecedentes de apego inseguro pueden criar hijos con características de apego seguro a través de una regulación interactiva basada en el afecto, la mentalización y la sensación de bienestar.

Importancia del apego

Conocer cómo se desarrollan los diferentes estilos de apego en la infancia es muy importante para que, una vez que el niño tenga acceso a la educación, los adultos puedan comprender ciertas dificultades, comportamientos o cualidades que presentan un grupo de niños.

Según Ortiz⁶⁹, la teoría del apego se adapta a diferentes situaciones y experiencias del niño, además, no solo influye este sistema dentro del niño, sino que también puede relacionarse con otros sistemas

influenciando el proceso de aprendizaje y afectando al mismo en función de los estilos de apego que presente. La relación entre el aprendizaje y los estilos de apego ha tenido gran interés dentro de la investigación psicológica y educativa, no exclusivamente del área clínica, por la enorme implicación que este asunto tiene sobre todas las áreas del desarrollo infantil.

En el ámbito escolar, el apego que establece una relación estrecha y significativa en las primeras edades es un factor crucial que modelará la respuesta infantil hacia el aprendizaje a través de una interacción de tres elementos: alumnos, profesores y tareas. Cuando se produce una interacción eficaz entre los tres elementos se produce el aprendizaje, pues cada elemento presenta un papel específico y las interacciones entre ellos pueden verse afectadas por los estilos de apego.

La clasificación de los estilos de apego de una persona ha evolucionado a lo largo del tiempo gracias a las teorías e investigaciones de autores como los citados con anterioridad. En la actualidad, los tipos de apego se pueden clasificar en cuatro: seguro, inseguro-evitativo, inseguro-ambivalente y desorganizado. Sin embargo, las líneas posteriores se enfocarán en el apego seguro.

Apego seguro

Arias-Vargas et al.⁷⁰, consideran que las relaciones afectivas que se tejen desde temprana edad basadas en el respeto, la confianza y la seguridad, ayudan a regular el sistema emocional, favoreciendo la autoestima y la capacidad de crear vínculos con otras personas, además de desarrollar habilidades para gestionar las dificultades y potenciar las capacidades, entre ellas, las que competen al desarrollo cognitivo y afectivo. Los vínculos afectivos que construyen los individuos con sus padres o cuidadores forman los primeros sentimientos positivos o negativos, en función de cómo se experimente y perciba la relación filio-parental constituyendo el factor fundamental para fortalecer sentimientos de seguridad, inseguridad o ambivalencia en el ser humano.

Según Ainsworth et al.⁶⁵, los niños con un apego seguro son aquellos que han recibi-

do una atención sensible y adecuada por parte de sus figuras de apego y, por tanto, son los que presentan una relación afectiva positiva con sus cuidadores y, en las escuelas, un mejor rendimiento académico, pues cuentan con la seguridad y confianza necesaria para explorar el entorno. Por otra parte, esto favorecería que el menor desarrollará una base segura a la vez que crece, lo cual le daría autonomía para explorar el mundo y le ayudará a tener una autoestima más saludable, habilidades sociales más satisfactorias y serán capaces de controlar de una forma más adecuada sus emociones y tener un mejor rendimiento académico.

Un estudio de Ainsworth⁷¹ indica que los niños con apego seguro se caracterizan por su eficacia para responder ante situaciones estresantes, utilizando estrategias de afrontamiento adecuadas y regulando estas situaciones de manera adecuada la mayor parte del tiempo, por el contrario, los niños con apego ambivalente reportan altos niveles de estrés emocional y más conflictos con sus pares.

Bowlby⁶⁰ también argumentó los efectos inmediatos que tiene el apego seguro y su gran ventaja en el rendimiento académico. Miranda et al.⁷² indica que los niños cuando son sometidos a un episodio de separación con sus figuras de apego suelen sentir una gran angustia, lo que podría afectar en el rendimiento escolar, pero esta desaparece cuando se produce el reencuentro, siempre y cuando exista un apego seguro.

Por otra parte, Geddes⁷³ señala que el apego seguro se asocia con una serie de beneficios para el desarrollo emocional, social y cognitivo del niño, así como para las relaciones interpersonales en la edad adulta.

Fonagy afirma que el apego existe con el fin de producir un sistema representacional que ha evolucionado contribuyendo a la supervivencia humana. Considerando el concepto de mentalización, se puede decir que este alude a la capacidad para ser conscientes de los estados mentales (deseos, sentimientos, creencias, pensamientos, etc.) propios y de los demás⁷⁴. La actividad mentalizadora incluye un componente auto-reflexivo y un componente interpersonal sostenido por una serie de habilidades cognitivas como la atención y

el autocontrol, la comprensión de los estados emocionales y la capacidad para realizar juicios sobre los estados subjetivos, así como para pensar claramente sobre los estados mentales.

En su dimensión auto-reflexiva, esta capacidad habilita al sujeto para registrar e identificar sus propios sentimientos, deseos, pensamientos, etc., discernir los motivos del surgimiento de los mismos, así como los vínculos con otros elementos de la vida mental⁷⁵. De igual modo, permite pensar sobre los propios pensamientos y mantener respecto a ellos una perspectiva tal que los discierne como sucesos mentales, diferenciándolos de la realidad efectiva. La capacidad de mentalizar surge de las experiencias interpersonales tempranas, en particular de las vividas con los objetos primarios de apego, ya que la experiencia de poseer una mente o un self mentalizante no es un hecho genético, sino que su desarrollo depende de la interacción con los demás⁷⁶ para que las habilidades mentalizadoras del niño se desarrollen convenientemente.

Así, el niño que posee un apego seguro, con padres sensibles a sus necesidades y que poseen ellos mismos una elevada capacidad mentalizadora, tiene las mayores posibilidades de poseer, a su vez, un elevado funcionamiento reflexivo, mientras que un niño con apego inseguro o desorganizado verá afectada su capacidad de mentalizar, en mayor o menor medida⁷⁷.

Discusión y conclusiones

Una de las aportaciones principales de esta revisión son los tipos de apegos y consecuencias más frecuentes que presentan en los niños, observando que el apego afecta a todas las dimensiones del ser humano, incluyendo la psicológica, social y emocional. Por otro lado, se observa que el desarrollo de un estilo de apego seguro con mayor éxito en distintas áreas del ser humano.

Se ha observado que el tipo de apego inseguro tiene consecuencias negativas y es un problema que afecta a los niños impidiéndole una buena incorporación social y aumentando la posibilidad de padecer algún tipo de dificultad a nivel psicológico, así como en su rendimiento escolar.

Resulta importante continuar con esta línea de investigación para seguir explorando el efecto que tienen los distintos tipos de apego en la vida humana y, especialmente, con la finalidad desarrollar pautas de apego seguro que puedan ser empleadas por profesionales de la medicina, salud mental y educación.

Bibliografía

1. Bowlby J. La ecología del desarrollo humano: experimentos de la naturaleza y el diseño. Prensa de la Universidad de Harvard, 1989
2. Bowlby J. Apego: Apego y pérdida, vol. Nueva York: Libros básicos, 1969
3. Bowlby J. Apego: Apego y pérdida, vol. Nueva York: Libros básicos, 1973
4. Bowlby J. Apego: Apego y pérdida, vol. Nueva York: Libros básicos, 1980
5. Panksepp J. Affective Neuroscience. Oxford: Oxford University Press, 1998
6. Ferguson JN, Aldag JM, Insel TR, Young LJ. Oxytocin in the medial amygdala is essential for social recognition in the mouse. *J Neurosci* 2001; 21:8278-8285
7. Ferguson JN, Young LJ, Insel TR. The neuroendocrine basis of social recognition. *Front Neuroendocrinol* 2002; 23:200-224
8. Zak PJ, Kurzban R, Matzner WT. Oxytocin is associated with human trustworthiness. *Horm Behav* 2005; 48:522-527.
9. Bartz JA, Hollander E. The neuroscience of affiliation: forging links between basic and clinical research on neuropeptides and social behavior. *Horm Behav* 2006; 50:518-528
10. Montague PR, Lohrenz T. To detect and correct: norm violations and their enforcement. *Neuron* 2007; 56:14-18
11. De Dreu CK. Oxytocin modulates the link between adult attachment and cooperation through reduced betrayal aversion. *Psychoneuroendocrinology* 2012; 37:871-880
12. Bick J, Dozier M, Bernard K, Grasso D, Simons R. Foster mother-infant bonding: associations between foster mothers' oxytocin production, electrophysiological brain activity, feelings of commitment, and caregiving quality. *Child Dev* 2013; 84:826-840
13. Thompson LA, Trevathan WR. Cortisol reactivity, maternal sensitivity, and learning in 3-month-old infants. *Infant Behav Dev* 2008; 31:92-106
14. Fries AB, Shirtcliff EA, Pollak SD. Neuroen-

- doocrine dysregulation following early social deprivation in children. *Dev Psychobiol* 2008; 50:588-599
15. Tyrka AR, Wier L, Price LH, Ross N, Anderson GM, Wilkinson CW et al. Childhood parental loss and adult hypothalamic-pituitary-adrenal function. *Biol Psychiatry* 2008; 63:1147-1154
16. Luijk MP, Tharner A, Bakermans-Kranenburg MJ, van IJzendoorn MH, Jaddoe VW, Hofman A et al. The association between parenting and attachment security is moderated by a polymorphism in the mineralocorticoid receptor gene: evidence for differential susceptibility. *Biol Psychol* 2011; 88:37-40
17. Hoekzema E, Barba-Müller E, Pozzobon C, Picado M, Lucco F, García-García D et al. Pregnancy leads to long-lasting changes in human brain structure. *Nat Neurosci* 2017; 20:287-296
18. Laurent HK, Ablow JC. The missing link: mothers' neural response to infant cry related to infant attachment behaviors. *Infant Behav Dev* 2012; 35:761-772.
19. Musser ED, Kaiser-Laurent H, Ablow JC. The neural correlates of maternal sensitivity: an fMRI study. *Dev Cogn Neurosci* 2012; 2:428-436
20. Kim P, Leckman JF, Mayes LC, Feldman R, Wang X, Swain JE. The plasticity of human maternal brain: longitudinal changes in brain anatomy during the early postpartum period. *Behav Neurosci* 2010; 124:695-700
21. Laurent HK, Stevens A, Ablow JC. Neural correlates of hypothalamic-pituitary-adrenal regulation of mothers with their infants. *Biol Psychiatry* 2011; 70:826-832
22. Numan M. Motivational systems and the neural circuitry of maternal behavior in the rat. *Dev Psychobiol* 2007; 49:12-21
23. McLean JH, Shipley MT. Serotonergic afferents to the rat olfactory bulb: II. Changes in fiber distribution during development. *J Neurosci* 1987; 7:3029-3039
24. Moriceau S, Raineke C, Holman JD, Holman JG, Sullivan RM. Enduring neurobehavioral effects of early life trauma mediated through learning and corticosterone suppression. *Front Behav Neurosci* 2009; 3:22
25. Barg Baltrame G. Bases neurobiológicas del apego. Revisión temática. *Cienc Psicol* 2011; 5:69-81
26. Rinne-Albers MA, van der Wee NJ, Lammers-Winkelmann F, Vermeiren RR. Neuroimaging in children, adolescents and young adults with psychological trauma. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2013; 22:745-755
27. Luyten P, Fonagy P. The neurobiology of mentalizing. *Personal Disord* 2015; 6:366-379
28. van Hoof MJ, Riem MME, Garrett AS, van der Wee NJA, van IJzendoorn MH, Vermeiren RRJM. Unresolved-disorganized attachment adjusted for a general psychopathology factor associated with atypical amygdala resting-state functional connectivity. *Eur J Psychotraumatol* 2019; 10:1583525
29. Cattaneo L, Rizzolatti G. The mirror neuron system. *Arch Neurol* 2009; 66:557-560
30. Cavanna AE. The precuneus and consciousness. *CNS Spectr* 2007; 12:545-552
31. Cavanna AE, Trimble MR. The precuneus: a review of its functional anatomy and behavioural correlates. *Brain* 2006; 129:564-583
32. Crone EA. The role of the medial frontal cortex in the development of cognitive and social-affective performance monitoring. *Psychophysiology* 2014; 51:943-950
33. Waugh CE, Lemus MG, Gotlib IH. The role of the medial frontal cortex in the maintenance of emotional states. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2014; 9:2001-2009
34. Styliadis C, Ioannides AA, Bamidis PD, Papadelis C. Amygdala responses to valence and its interaction by arousal revealed by MEG. *Int J Psychophysiol* 2014; 93:121-133
35. Bokhorst CL, Bakermans-Kranenburg MJ, Fearon RM, van IJzendoorn MH, Fonagy P, Schuengel C. The importance of shared environment in mother-infant attachment security: a behavioral genetic study. *Child Dev* 2003; 74:1769-1782.
36. O'Connor TG, Croft CM. A twin study of attachment in preschool children. *Child Dev* 2001; 72:1501-1511
37. Fox NA, Hane AA, Pine DS. Plasticity for Affective Neurocircuitry: How the Environment Affects Gene Expression. *Psychol Sci* 2007; 16:1-5
38. Barry RA, Kochanska G, Philibert RA. G x E interaction in the organization of attachment: mothers' responsiveness as a moderator of children's genotypes. *J Child Psychol Psychiatry* 2008; 49:1313-1320.
39. Barr CS, Schwandt ML, Lindell SG, Higley JD, Maestripieri D, Goldman D et al. Variation at the mu-opioid receptor gene (OPRM1) influences attachment behavior

- in infant primates. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105:5277-5281
40. Allen JP, Porter M, McFarland C, McElhane KB, Marsh P. The relation of attachment security to adolescents' paternal and peer relationships, depression, and externalizing behavior. *Child Dev* 2007; 78:1222-1239.
 41. Lyons DM, Parker KJ, Schatzberg AF. Animal models of early life stress: Implications for understanding resilience. *Dev Psychobiol* 2010; 52:402-410
 42. van Bakel HJ, Riksen-Walraven JM. Adrenocortical and behavioral attunement in parents with 1-year-old infants. *Dev Psychobiol* 2008; 50:196-201
 43. Fonagy P, Bateman AW. Adversity, attachment, and mentalizing. *Compr Psychiatry* 2016; 64:59-66
 44. Sharp C, Venta A, Vanwoerden S, Schramm A, Ha C, Newlin E et al. First empirical evaluation of the link between attachment, social cognition and borderline features in adolescents. *Compr Psychiatry* 2016; 64:4-11
 45. Anis L, Ross K, Ntanda H, Hart M, Letourneau N. Effect of Attachment and Child Health (ATTACH™) Parenting Program on Parent-Infant Attachment, Parental Reflective Function, and Parental Depression. *Int J Environ Res Public Health* 2022; 19:8425
 46. Anis L, Letourneau N, Ross KM, Hart M, Graham I, Lalonde S et al. Study protocol for Attachment & Child Health (ATTACH™) program: promoting vulnerable Children's health at scale. *BMC Pediatr* 2022; 22:491
 47. Lyons-Ruth K, Jacobvitz D. Attachment disorganization from infancy to adulthood: Neurobiological correlates, parenting contexts, and pathways to disorder. En: *Handbook of attachment: Theory, research and clinical applications*, 3rd ed. Cassidy J, Shaver PR, eds. New York, London: The Guilford Press 2016, pp. 667-695
 48. Riem MME, van Hoof MJ, Garrett AS, Rombouts SARB, van der Wee NJA, van IJzendoorn MH et al. General psychopathology factor and unresolved-disorganized attachment uniquely correlated to white matter integrity using diffusion tensor imaging. *Behav Brain Res* 2019; 359:1-8
 49. Oher FJ, Demjaha A, Jackson D, Morgan C, Dazzan P, Morgan K et al. The effect of the environment on symptom dimensions in the first episode of psychosis: a multilevel study. *Psychol Med* 2014; 44:2419-2430
 50. Anglin DM, Cohen PR, Chen H. Duration of early maternal separation and prediction of schizotypal symptoms from early adolescence to midlife. *Schizophr Res* 2008; 103:143-50.
 51. Admon R, Milad MR, Hendler T. A causal model of post-traumatic stress disorder: disentangling predisposed from acquired neural abnormalities. *Trends Cogn Sci* 2013; 17:337-347
 52. Pedrosa Gil F, Weigl M, Wessels T, Irnich D, Baumüller E, Winkelmann A. Parental bonding and alexithymia in adults with fibromyalgia. *Psychosomatics* 2008; 49:115-122
 53. Simeon D, Yehuda R, Cunill R, Knutelska M, Putnam FW, Smith LM. Factors associated with resilience in healthy adults. *Psychoneuroendocrinology* 2007; 32:1149-1152
 54. Rutten BP, Hammels C, Geschwind N, Menne-Lothmann C, Pishva E, Schruers K et al. Resilience in mental health: linking psychological and neurobiological perspectives. *Acta Psychiatr Scand* 2013; 128:3-20
 55. Cherro M. La gran contribución de la teoría del apego a la psiquiatría y a la psicoterapia. *Rev Psiquiatr Urug* 2010; 74:123
 56. Brandon AR, Pitts S, Denton WH, Stringer CA, Evans HM. A history of the theory of prenatal attachment. *J Prenat Perinat Psychol Health* 2009; 23:201-222
 57. Cavalcante LI, Corrêa LS. Perfil y trayectoria de los educadores en instituciones de cuidado infantil. *Cad Pesqui* 2012; 42:494-517
 58. Golin G, Benetti SPC. La acogida temprana y el vínculo en la institucionalización. *Psicol Teor Pesqui* 2013; 29:241-248.
 59. Abreu CN. Teoría del apego: fundamentos, investigación e implicaciones clínicas. São Paulo: Casa do Psicólogo 2005
 60. Bowlby J. Apego y pérdida, vol. 1. Adjunto. Nueva York: Libros básicos 1999
 61. García M, Martínez JP. Construcción y validación de un instrumento de elección de pareja en las áreas de interacción y características de la pareja. En: *Medición en psicología: Del individuo a la interacción*. García M, Del Castillo A, Martínez JP, Guzmán RE, eds. México: Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo 2010, pp. 99-130
 62. Cantero MJ. Intervención temprana en el desarrollo afectivo. En: *Intervención temprana: desarrollo óptimo de 0 a 6 años*. Gómez A, Viguer P, Cantero MJ, eds. Madrid: Ediciones Pirámide 2003, pp. 175-203

63. Moreno R, Martínez M. Estilos de apego en el profesorado y percepción de sus relaciones con el alumnado. Madrid: Universidad Complutense de Madrid, Servicio de Publicaciones 2010.
64. Wallin DJ. El apego en psicoterapia. Ciudad de México: Editorial Paidós 2007
65. Ainsworth MDS, Blehar MC, Waters E, Wall S. Patterns of attachment. Rev Enseñanza e Investigación de Apego 1978
66. Main M, Kaplan N, Cassidy J. Seguridad de la infancia, la niñez y la edad adulta: un paso al nivel de representación. En: Puntos crecientes de la teoría y la investigación del apego. Bretherton I, Waters E, eds. Chicago: Prensa de la Universidad de Chicago 1985, pp. 66-106
67. Main M, Solomon J. Procedimientos para identificar bebés desorganizados/desorientados durante la situación extraña de Ainsworth. En: Apego en los años preescolares: Teoría, investigación e intervención. Greenberg M, Cicchetti D, Cummings M, eds. Chicago: Prensa de la Universidad de Chicago 1990, pp. 121-160
68. Fonagy P, Kachele H, Krause R, Jones E, Perron R. Una revisión de puertas abiertas de los estudios de resultados en psicoanálisis. Fonagy P, ed. Londres: Asociación Psicoanalítica Internacional 2002
69. Ortiz E. La teoría del apego: Un enfoque actual (reseña del libro "La teoría del apego, un enfoque actual", 2001, Mario Marrone). Aperturas Psicoanalíticas 2002, p.10
70. Arias-Vargas J, López-Restrepo E, Gallego-Correa E. Incidencia del apego en el desempeño académico, caso de estudio: Instituto Tecnológico Industrial del Municipio de Santa Rosa de Cabal (Risaralda-Colombia). Cultura, Educación y Sociedad 2021; 12:171-186
71. Ainsworth MD. Attachments beyond infancy. Am Psychol 1989; 44:709-716
72. Miranda X, Garrido A, Zamora Á. Factores de la relación parental-vincular que generan diferencia en el rendimiento académico y la adaptación en alumnos de familias adoptivas o biológicas dentro del sistema educativo del Colegio la Misión de Calera de Tango. [Tesis doctoral]. Santiago: Universidad Academia de Humanismo Cristiano, 2004. Disponible en: <https://bibliotecadigital.academia.cl/xmlui/handle/123456789/2542>
73. Geddes H. El apego en el aula: Relación entre las primeras experiencias infantiles, el bienestar emocional y el rendimiento escolar. Graó 2010, p. 269
74. Fonagy P, Steele M, Steele H, Moran GS, Higgitt AC. La capacidad de comprender estados mentales: el yo reflexivo en padres e hijos y su importancia para la seguridad del apego. Rev Salud Ment Infanc 1991; 12:201-218
75. Fonagy P, Gergely G, Jurist E, Target M. Affect regulation, mentalization, and the development of the self. New York: Other Press 2002
76. Fonagy P, Target M. The mentalization-focused approach to self pathology. J Pers Disord 2006; 20:544-576
77. Fonagy P. Memory and therapeutic action. Int J Psychoanal 1999; 80:215-223



Virología. Situación en 2024

Elise Osterheld, Sara Díaz Martín

Facultativas Especialistas de Área de Pediatría. Unidad de Infectología Pediátrica. Hospital Universitario de Canarias. Tenerife

Introducción

Hace 50 años el Dr. Ettore Rossi publicó en el *Boletín de la Sociedad Canaria de Pediatría* un artículo (véase la Sección de Humanidades de este número de *Canarias Pediátrica*) sobre las nuevas adquisiciones en el tema de enfermedades infecciosas y notablemente en el campo de la virología, evocando la evolución del sarampión tras la implementación de la vacuna, así como la enfermedad citomegálica cuyo tratamiento permanecía sin resolver, y la embriopatía rubeólica que era endémica en esa época. Proponemos una revisión de la situación actual, evocando los avances de la medicina en ese ámbito.

Avances en virología en los últimos cincuenta años

La virología ha progresado mucho en los últimos cincuenta años, tanto a nivel diagnóstico como en su manejo. La taxonomía viral ha evolucionado con el descubrimiento de nuevos virus y la mejor comprensión de sus peculiaridades. En 1977, F. Sanger secuenció el genoma de ADN de un fago. En 1983, L. Montagnier y F. Barré-Sinoussi descubren el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), por lo cual reciben el Premio Nobel en 2008. Catorce Premios Nobel han sido otorgados y más de veinte virus han sido descubiertos en los últimos 50 años, entre otros, gracias a los avances en biología molecular (Tablas I-III)¹. El diagnóstico molecular por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y los avances en las técnicas de cultivos virales, han permitido asociar cuadros clínicos con su etiología viral correspondiente.

El desarrollo de los tratamientos antivirales resulta complicado dada las características propias de los virus, ya que son organismos intracelulares dependientes de la maquinaria celular del huésped para su funcionamiento. Debido a ello, los antivirales necesitan emplear un mecanismo selectivo para limitar su toxicidad, así como dosis elevadas para alcanzar niveles suficientes a nivel intracelular, vigilando

niveles tóxicos. No obstante, varias infecciones virales ya tienen tratamiento, como por ejemplo el herpes simplex, el herpes zoster, el citomegalovirus, el influenza, las hepatitis B y C, y el virus de la inmunodeficiencia humana. Los anticuerpos monoclonales son otra estrategia prometedora, por ejemplo en el caso de la infección por virus respiratorio sincitial (VRS). La introducción del nirsevimab este invierno seguramente cambiará la epidemiología de la bronquiolitis por VRS en lactantes.

Las vacunas son una herramienta preventiva importante y se han ido desarrollando de forma exponencial en los últimos 50 años, como consta en el calendario de vacunación. Como ejemplos, en 1986 Pablo Valenzuela desarrolla una vacuna recombinante contra la hepatitis B. En 1990, se usa un vector retroviral en terapia génica. En 1996, se desarrolla la vacuna atenuada recombinante contra el Rotavirus y en 2006, la vacuna recombinante contra el papilomavirus humano. La cobertura vacunal a nivel mundial está mejorando, con seis vacunas virales incluidas en el calendario vacunal de rutina de la Organización Mundial de la Salud en 2023, y nueve vacunas virales adicionales según el perfil de riesgo del paciente². Gracias a estos avances, se pudo erradicar la viruela en 1980, la poliomielitis está limitada a escasas zonas geográficas de Afganistán y Pakistán, siendo erradicada en el resto del mundo, y la rubéola ha sido erradicada en cuatro de las seis zonas geográficas de la Organización Mundial de la Salud³.

El sarampión, que históricamente era parte de las enfermedades comunes de la infancia y que presenta una infectividad muy alta, disminuyó de forma drástica con la introducción de la vacuna correspondiente en el 1963 y con una segunda dosis instaurada posteriormente, pero lamentablemente la cobertura vacunal ha sido insuficiente para eliminar la enfermedad, con persistencia de varios brotes, incluso recientemente en Europa. Aunque la administración conjunta de varias vacunas,

como en el caso de la vacuna trivalente sarampión-rubéola-parotiditis y de la tetavalente que incluye la varicela, aumenta la adherencia a las vacunas, otros parámetros pueden influir en la aceptación vacunal, como el miedo a los efectos secundarios, aunque estos son en realidad muy limitados⁴.

Manejo del citomegalovirus congénito

El citomegalovirus es la infección congénita más frecuente en Europa y la primera causa de sordera neurosensorial no genética. Se transmite por la saliva o la orina de personas infectadas (usualmente niños

preescolares) o por su entorno, y la primera medida de prevención consiste en educar a las embarazadas en las medidas de higiene, como no compartir alimentos, bebidas y/o cubiertos, no poner chupetes del niño en la boca, evitar el contacto con saliva al besar niños, realizar estrictamente la higiene de manos, y lavar frecuentemente las superficies de riesgo.

Otra medida de prevención sería la implementación de una vacuna que se administraría a los lactantes para evitar una primo-infección o una reactivación durante el embarazo. Varias vacunas están en estudio, la más prometedora actualmente es la vacuna mRNA (ARN mensajero)-1647, es-

Tabla 1. Premios Nobel otorgados en el campo de la virología desde 1974

Año	Científicos	Trabajo
1975	D. Baltimore, H. Temin, S. Luria	Descubrimiento de la interacción entre los virus tumorales y el genoma celular (Retroviridae)
1976	D. Carleton Gajdusek, B. Blumberg	Descubrimiento de los prions y de los Hepadnaviridae, respectivamente
1978	D. Nathans	Uso de enzimas de restricción en el estudio de la genética del virus SV-40 (Poliomaviridae)
1980	P. Berg	Recombinación de ácidos nucleicos e inserción de genes (Poliomaviridae)
1982	A. Klug	Determinación de la estructura de complejos de ácidos nucleicos y proteínas por cristalografía y microscopía electrónica (Tobamovirus y Tymmovirus)
1988	G. Hitching, G. Elion	Principios del desarrollo de antivirales
1989	M. Bishop, H. Varmus	Descubrimiento del origen celular de los oncogenes (Retroviridae)
1993	P. Sharp, R. Roberts	Descubrimiento de la discontinuidad de los genes (splicing) (Adenoviridae)
1996	R. Zinkernagel, P. Doherty	Descubrimiento de la forma de presentación de los antígenos virales a los sistemas mayores de histocompatibilidad
1999	S. Prusiner	Caracterización de los priones
2008	L. Montaigner, F. Barré-Sinoussi	Virus de inmunodeficiencia humana y SIDA
2008	H. zur Hausen	Virus del papiloma humano y cáncer cervicouterino
2020	H. J. Alter, M. Houghton, C. M. Rice	Descubrimiento del virus de la hepatitis C
2023	K. Kariko, D. Weissman	Descubrimientos sobre modificación de bases de nucleosidos que permitieron el desarrollo de vacunas de ARNm contra el covid-19.

Tabla adaptada de: Fidel Avendaño L, Ferrés M, Luchsinger V, Spencer E. *Virología Clínica. Segunda ed. Editorial Mediterráneo Ltda., 2018*

tudiada en 10 ensayos clínicos, y con hasta 100% de eficacia en fase II ⁵.

Históricamente no existía tratamiento en embarazadas con primo-infección, pero las guías podrían cambiar en breve tras los resultados de un estudio randomizado controlado encontrando una reducción significativa de transmisión fetal en caso de administración de valaciclovir a las embarazadas con primo-infección⁶. La administración de gammaglobulina humana con actividad frente al CMV a embarazadas con primo-infección también ha sido estudiada, sin beneficio encontrado de momento⁷.

Las indicaciones de tratamiento en el recién nacido incluyen la afectación del sistema nervioso central (microcefalia, anomalía radiológica), la coriorretinitis, la afectación múltiple (por ejemplo trombopenia, petequias, hepatoesplenomegalia, retraso de crecimiento intrauterino) y no incluye a los recién nacidos pauci sintomáticos y sin afectación del sistema nervioso central (por ejemplo leve hepatomegalia con pruebas hepáticas normales, trombopenia aislada transitoria, aumento aislado de transaminasas). El tratamiento de los recién nacidos con sordera neurosensorial aislada es un tema controvertido dada la falta de estudios prospectivos, aunque la mayoría de los expertos europeos la tra-

tan⁸. Un estudio no randomizado controlado publicado este año indica una mejoría del pronóstico auditivo a los 18-22 meses en caso de tratamiento⁹. El tratamiento habitual consiste en valganciclovir por vía oral a 32 mg/kg/día en dos tomas, durante seis meses, con ganciclovir endovenoso como alternativa en caso de no poder administrar un tratamiento vía oral¹⁰. Los efectos adversos incluyen neutropenia, trombopenia y una perturbación de pruebas hepáticas, por lo cual una vigilancia de las analíticas es necesaria. El efecto teratogénico visto en animales no ha sido comprobado en humanos. El inicio de tratamiento de la infección congénita por citomegalovirus se considera en menores de 28 días, dada la falta de evidencia pasado esa edad.

Rubéola congénita

La rubéola congénita, patología severa que no tiene tratamiento, era endémica a nivel mundial, con epidemias cada tres a ocho años, hasta la implementación de la vacunación en 1969 ¹¹. Las estrategias de vacunación incluyen la vacunación sistemática de los lactantes, con dos dosis para optimizar la eficacia a largo plazo, así como la vacunación de mujeres en edad fértil no inmunizadas previamente. Es importante mantener una buena cobertura de inmunización para evitar la reaparición de esa enfermedad y avanzar hacia su erradicación mundial.

Tabla 2. Principales virus a ADN
En azul los virus descubiertos desde 1974

Familia	Virus
Adenoviridae	Adenoviru
Hepadnaviridae	Hepatitis B
Herpesviridae	1. Virus herpes simplex tipo 1 2. Virus herpes simplex tipo 2 3. Virus varicela-zóster 4. Virus Ebstein Barr 5. Citomegalovirus 6. Herpesvirus humano tipo 6 (1986) 7. Herpesvirus humano tipo 7 (1990) 8. Herpesvirus humano tipo 8 (1994)
Papillomaviridae	Virus del papiloma humano
Parvoviridae	- Parvovirus (1975) - Bocavirus (2005)
Polyomaviridae	- Virus JC - Virus BK
Poxviridae	- Molluscipox - Smallpox - Orf

Tabla 3. Principales virus a ARN
En azul los virus descubiertos desde 1974

Familia	Virus
Arenaviridae	- “Old World” - Lassa - Lymphocytic choriomeningitis virus (LCMV) - “New World” - Junin - Machupo Guanarito (1990) Sabia (1990)
Astroviridae	- Astrovirus (1975)
Bunyaviridae	- Crimean Congo Hemorrhagic Fever Virus - Hantaan virus (1976)
Caliciviridae	- Norovirus - Sapovirus (1977) - Hepatitis E (1978)
Coronaviridae	- Coronavirus SARS-CoV (2003) - Coronavirus MERS-CoV (2012) - Coronavirus SARS-CoV-2 (2019) - otros
Filoviridae	- Marburg - Ebola (1976)
Flaviviridae	- Dengue - Fiebre amarilla - Virus de la encefalitis japonesa - Virus de la encefalitis por garrapatas - Virus del Nilo Occidental - Zika - Hepatitis C (1989)
Orthomyxoviridae	- Influenza
Paramyxoviridae	- Virus respiratorio sincitial - Sarampión - Parotiditis - Parainfluenza 1-4 (1956-1960) - Metapneumovirus (2001)
Picornaviridae (petit, ARN)	- Enterovirus : - Poliovirus - Rhinovirus - Enterovirus-71 - Coxsackie Hepatitis A (1979) - Parechovirus
Reoviridae	- Rotavirus
Retroviridae	- Virus linfotrópico T humano tipo 1 (1979) - Virus linfotrópico T humano tipo 2 (1982) - Virus de la Inmunodeficiencia Humana (“Virus linfotrópico T humano tipo 3”) (1983) - Virus linfotrópico T humano tipo 4 (2005)
Rhabdoviridae	- Rabia
Togaviridae	- Rubéola - Chikungunya

Los esfuerzos para erradicar la rubéola a nivel mundial han sido acelerados desde 2012. En 2020, 89 % de los países habían incluido la rubéola en su calendario vacunal nacional, frente a solo 68 % en el 2012, alcanzando una cobertura vacunal de 70 % a nivel mundial (de 26 % en países de ingreso bajo hasta 93 % en países de ingreso alto)³. Los casos de rubéola a nivel mundial disminuyeron de 89,2 % de 2012 a 2020, con 94.277 casos en el 2012 y 10.194 casos en el 2020³. Actualmente, la rubéola está erradicada en 48 % de los países, incluyendo las regiones de Europa, las Américas, Asia Sudoriental, y el Pacífico Occidental. Las regiones del Mediterráneo Oriental y de África se comprometieron a optimizar sus estrategias de vacunación³. En España, la erradicación se consiguió en el 2015¹².

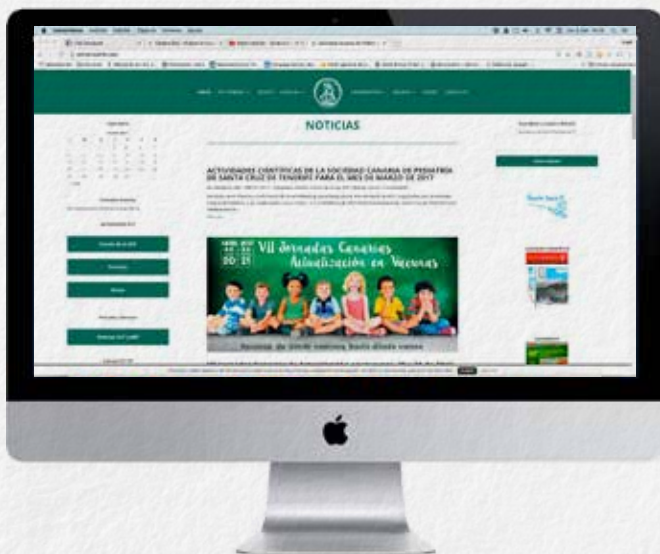
Conclusión

La virología ha presentado avances mayores en los últimos cincuenta años, tanto a nivel de prevención como de diagnóstico y de tratamiento. Seguramente el panorama en cincuenta años más será muy distinto al actual, con la aparición de nuevos virus y posiblemente con la erradicación mundial de varias enfermedades virales como la rubéola y el sarampión.

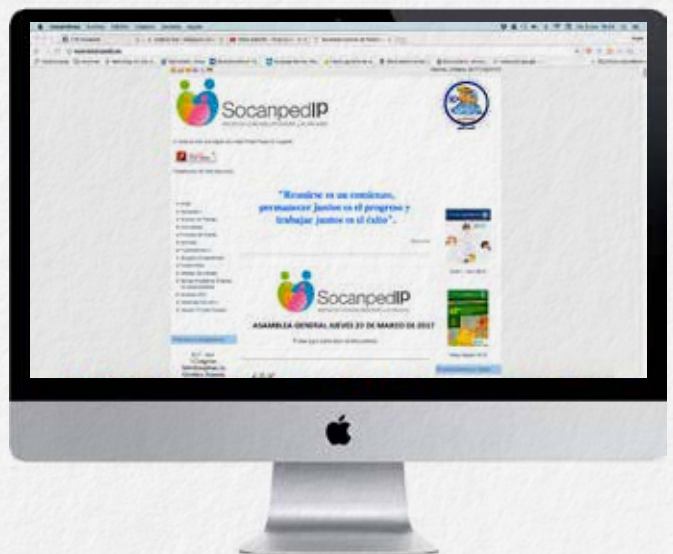
Bibliografía

1. Fidel Avendaño L FM, Luchsinger V, Spencer E. *Virología Clínica*. Segunda ed. Editorial Mediterráneo, 2018.
2. Organización Mundial de la Salud. WHO recommendations for routine immunization. 2023. Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/table-1-who-recommendations-for-routine-immunization> Consultado el 02/04/2024.
3. Zimmerman LA, Knapp JK, Antoni S, Grant GB, Reef SE. Progress Toward Rubella and Congenital Rubella Syndrome Control and Elimination - Worldwide, 2012-2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. Feb 11 2022; 71:196-201.
4. Comité Asesor de Vacunas, Asociación Española de Pediatría. Fichas técnicas de inmunizaciones. Disponible en: <https://vacunasaep.org/profesionales/fichas-tecnicas-vacunas> Consultado el 02/04/2024.
5. Hu X, Karthigeyan KP, Herbek S, Valencia SM, Jenks JA, Webster H, et al. Human cytomegalovirus mRNA-1647 vaccine candidate elicits potent and broad neutralization and higher antibody-dependent cellular cytotoxicity responses than the gB/MF59 vaccine. *J Infect Dis* 2024 Feb 7;jiad593.
6. Shahr-Nissan K, Pardo J, Peled O, Krause I, Bilavsky E, Wiznitzer A, et al. Valaciclovir to prevent vertical transmission of cytomegalovirus after maternal primary infection during pregnancy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2020; 396:779-785.
7. Hughes BL, Clifton RG, Rouse DJ, et al. A Trial of hyperimmune globulin to prevent congenital cytomegalovirus infection. *N Engl J Med* 2021; 385:436-444.
8. Luck SE, Wieringa JW, Blazquez-Gamero D, Henneke P, Schuster K, Butler K, et al. Congenital cytomegalovirus: A European Expert Consensus Statement on diagnosis and management. *Pediatr Infect Dis* 2017; 36:1205-1213.
9. Chung PK, Schornagel FAJ, Soede W, van Zwet EW, Kroes ACM, Oudesluys-Murphy AM, et al. Valganciclovir in infants with hearing loss and clinically inapparent congenital cytomegalovirus Infection: A nonrandomized controlled Trial. *J Pediatr* 2024; 268:113945.
10. Kimberlin DW, Jester PM, Sanchez PJ, et al. Valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *N Engl J Med* 2015; 372:933-943.
11. Lambert N, Strebel P, Orenstein W, Icenogle J, Poland GA. Rubella. *Lancet* 2015; 385:2297-2307.
12. Web oficial del presidente del Gobierno y el Consejo de Ministros. La OMS verifica que España continúa un año más en estado de eliminación de sarampión y rubeola. 2019. Disponible en: <https://www.lamoncloa.gob.es/lang/en/gobierno/news/Paginas/2019/20190816measles-rubella.aspx> Consultado el 02/04/2024.

Visite nuestras páginas web



<https://scptfe.com/>



<https://www.pediatraslaspalmas.com/>

Historia de la pediatría en Canarias (5). La vacunación de la viruela y la expedición Balmis

Víctor M. García Nieto

Introducción. El *María Pita* en Tenerife

El 30 de Noviembre de 1.803 partió del puerto de la ciudad de La Coruña a bordo de la goleta *María Pita* la *Expedición filantrópica de la vacuna*, viaje científico dirigido por el médico Francisco Xavier Balmis. Su finalidad fue transportar la vacuna de la viruela al continente americano y Filipinas mediante el sistema de inoculación o implantación "brazo a brazo"

entre sujetos sanos. Los portadores del fluido fueron niños expósitos del hospicio del Hospital Real de Santiago y del Hospital de la Caridad de La Coruña. Al cuidado de los niños se encontraba Isabel Cendal y Gómez, joven viuda rectora del Hospital de la Caridad que llevó a su hijo de seis años en la Expedición.

De principios del siglo XIX nos han llegado, al menos, dos textos que recogen la llegada del "barco de la vacuna" a Tenerife (figura 1). Se

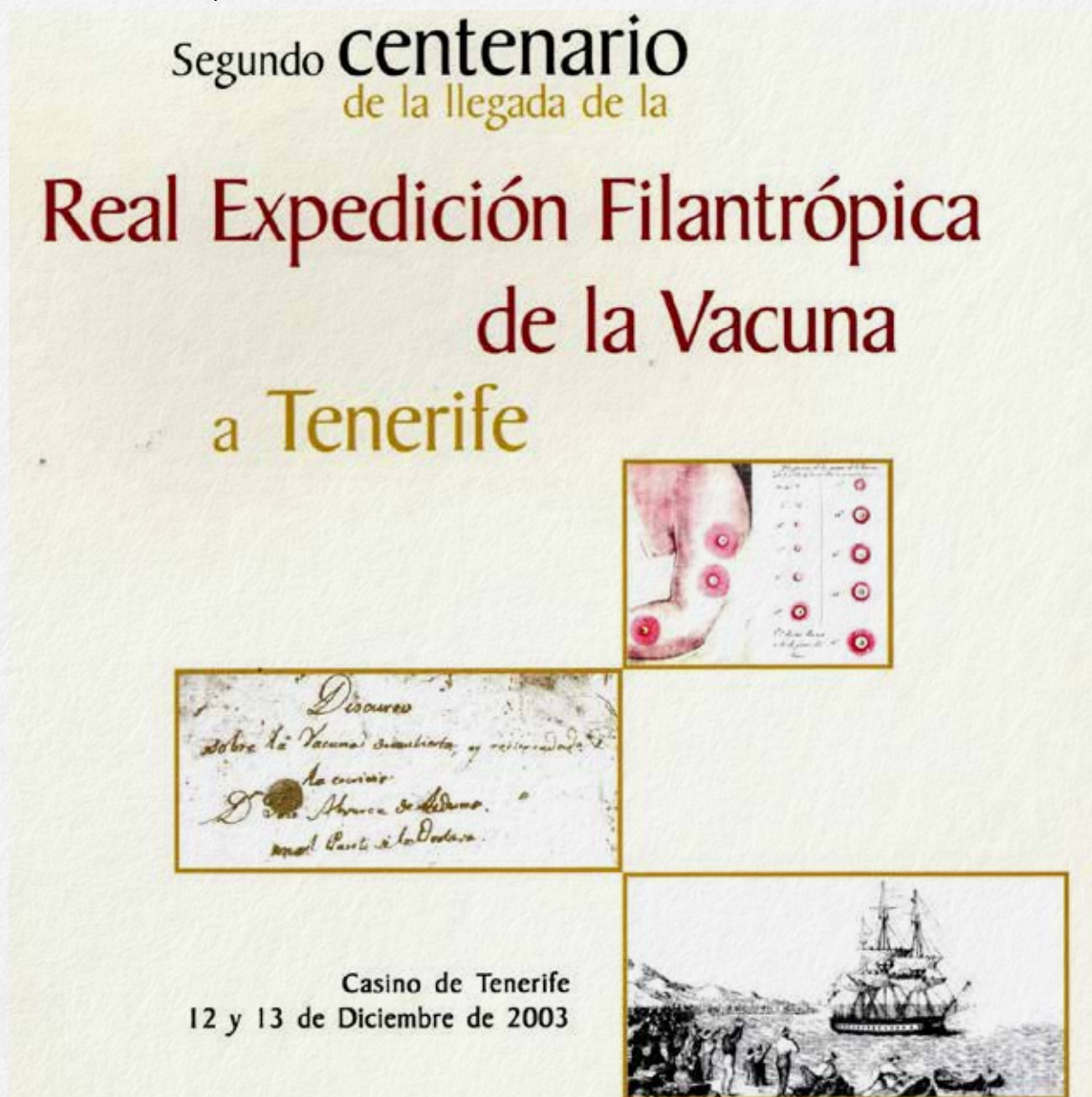


Figura 1. Portada del folleto publicado con motivo de los actos conmemorativos celebrados por la Sociedad Canaria de Pediatría de Santa Cruz de Tenerife con motivo del bicentenario de la llegada de la expedición Balmis a las Islas Canarias

trata del *Diario* de Juan Primo de la Guerra y los *Anales* de José Agustín Álvarez Rixo (1796-1883). Este último personaje, alcalde del Puerto de la Cruz de La Orotava en distintas etapas, escribiría: "Será este año memorable en los anales de este pueblo y de los demás de esta Provincia por haber llegado a Santa Cruz el 10 de diciembre la corbeta española María Pita enviada por S. M. el Rey Carlos IV y su ministro don Manuel Godoy, quién tomó mucho empeño en esta expedición, con varios médicos y diez niños vacunados para establecer y propagar la vacuna en estas Islas. Los individuos de nuestro Ayuntamiento y los vecinos pudientes se subscribieron al instante e hicieron traer el pus de vacuna, de manera que antes que finalizase el año se habían vacunado 395 niños"¹. Álvarez Rixo contaba siete años de edad cuando aconteció la arribada del María Pita, por lo que yerra en algunos detalles: el barco llegó el día 9 y los niños eran 22².

En cambio, Juan Primo de la Guerra fue coetáneo de la expedición (figura 2) y, en su *Diario*, da muchos más pormenores sobre el tema³:

"Lunes 12 de diciembre, en el Valle.- Mi hermana me dice en carta de hoy de haber llegado al mismo puerto el correo de España y de hallarse todavía en Santa Cruz la expedición de niños que de orden del rey pasan a la América para que se propague la inoculación de la vacuna. Los niños mencionados, que son veintidós, fueron recibidos con varios honores militares y la música del batallón. Además de ser correspondientes estos obsequios a las circunstancias de esta empresa, el comandante general se habrá prestado a ellos con la complacencia que le es propia en los actos de beneficencia y humanidad".

"Lunes 19, en el Valle.- Yo fui a La Laguna el sábado próximo por la tarde, creyendo ver en dicho pueblo las personas que componen la expedición de la vacuna; pero éstas permanecen en Santa Cruz. Ayer se fijó en las plazas principales de la ciudad un bando del comandante general convocando a los habitantes de las islas a participar de este beneficio. Contiene una relación circunstanciada del destino de la expedición y del amor paternal con que el soberano se ha dignado enviarla a sus expensas".

"Lunes 26, en La Laguna.- Se espera hoy en esta ciudad al profesor de medicina don Francisco Javier de Balmis y demás personas que componen la expedición de la vacuna. Hace el recibimiento el Cabildo, para lo que ha estado aprontándose la casa de Mesa, situada en la calle de la Carrera, y habrá en la parroquial de la Concepción una función de acción de gracias por este beneficio".

"Martes 27, en La Laguna.- En efecto subieron ayer por la mañana los médicos españoles de la expedición. Hubo en todo el día un numeroso concurso de niños que fueron vacunados, llevando los españoles apuntados el nombre de cada uno, sus padres y el lugar de nacimiento. No subió ayer el director Balmis, a quien se espera hoy que es el día destinado para función de iglesia".

"Miércoles 28, en La Laguna.- He visto un tratado de la vacuna escrito en fran-



Figura 2. Juan Primo de la Guerra, vizconde del Buen Paso

cés (figura 3) y traducido al castellano por el director de la expedición *philantropica* don Francisco Javier de Balmis. Es una colección de las experiencias hechas sobre este descubrimiento. La historia de su invención, reflexiones sobre sus utilidades y la práctica de su inoculación. Contiene los prólogos del autor y del traductor, el retrato del doctor Eduardo Jenner, descubridor de la vacuna en el condado de Gloucester y una estampa que representa el carácter y progresos de estas viruelas (figura 4), impreso el libro en Madrid en el presente año. También he oído leer una carta del ciudadano Gros que en el día hace en estas islas las funciones de comisario de relaciones comerciales de la Francia, pidiendo al comandante general el permiso para vacunar a una niña, hija del ciudadano Marcelin, y elogiando al mismo tiempo con expresiones enérgicas y elevadas el importante

objeto de la expedición y la gloria que de ella resulta al soberano que tanto se complace en difundir por sus dominios el beneficio de la vacuna. Acompaña a esta carta la contestación del general que, ofreciendo al comisario avisarle el día en que pueda inocularse la hija de Marcelin, le regala un ejemplar de la mencionada obra y al paso que reconoce cuán fundadas son las alabanzas de Gros en aplauso de la expedición de la vacuna, le da de ella una idea más amplia, presentando los puntos geográficos y remotos adonde la nave conduce a su bordo los niños y profesores que depositan el benéfico secreto, recorriendo de paso otros vastos proyectos que en diversos tiempos se encuentran en la historia de la nación española a los cuales se aventaja el presente que, mientras la Inglaterra y la Francia se aprestan para derramar sangre y difundir el terror y la guerra, éste sólo trata de conducir la salud y la vida. Ayer subieron de Santa Cruz el director don Francisco Javier de Balmis y el capitán de puerto don Carlos Adam. Celebróse con toda solemnidad en la parroquial de la Concepción la función de San Juan Evangelista y de acción de gracias por la expedición. Concurrió el ayuntamiento, comunidades religiosas, hermandades y largo número de personas del pueblo. Llevó el guión en la procesión del Sacramento el director Balmis, quien tiene buena presencia y aspecto agradable y se adornaba con el uniforme de su clase, que es azul y encarnado con bordados de oro, ancho y brillante, y asistió a la función presidiendo el cuerpo de los facultativos españoles, quienes se presentaron también con uniforme azul y encarnado, con galón de plata. Predicó el padre Fray Gregorio, franciscano, quién después de haber hecho el elogio de San Juan por su primacía entre los escritores sagrados y por los beneficios de su intercesión a favor de los hombres, celebró las conveniencias del reciente preservativo de las viruelas, pidiendo a Dios por sus progresos y felicidad de la expedición. El Cabildo hizo un largo convite en la casa de Mesa a la que concurrieron el gobernador de las armas, conde de Sietefuentes; el corregidor, el regidor decano don Lope de la Guerra, el personero general don Bartolomé González de Mesa y otros regi-

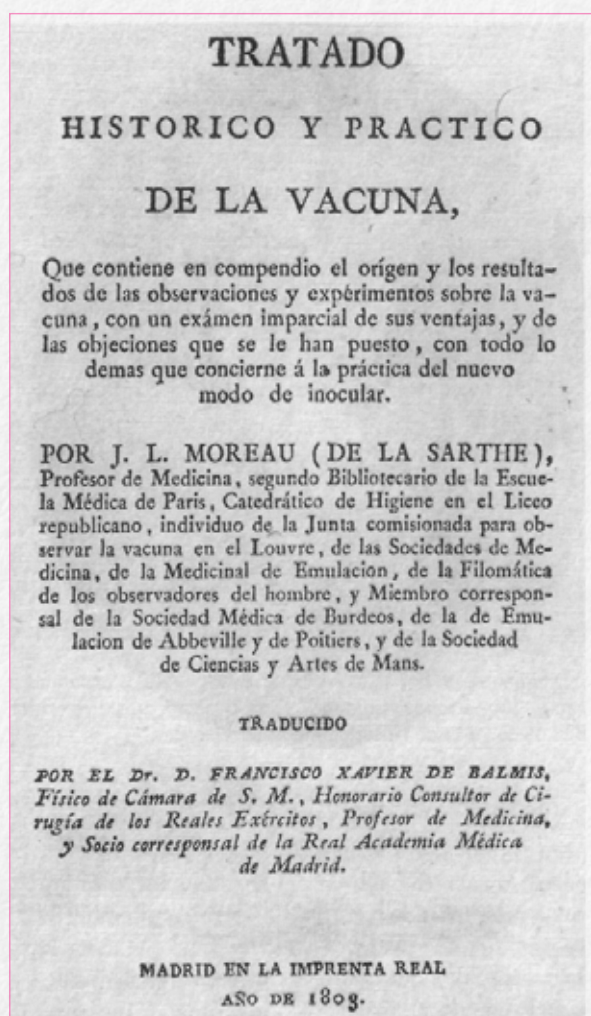


Figura 3. Portada del *Tratado histórico y práctico de la vacuna* de Moreau de la Sarthe, traducido por Francisco Xavier de Balmis y publicado en 1803

dores y diputados del Cabildo; el vicario don Josef Martínez de Fuentes; el beneficiado don Antonio Villanueva, quién cantó la misa de la función; el predicador, los marqueses de Casahermosa, de Villanueva del Prado y de la Fuente de Las Palmas, el prior del Consulado, don Juan Próspero de Torres; don Fernando del Hoyo, señor de la villa de Santiago; el castellano don Josef de Monteverde; don Lorenzo Montemayor, subdelegado del Real Protomedicato; don Domingo Saviñón y otros oficiales y paisanos cuyo número casi llegaría a cuarenta personas. El regidor don Juan Tavares leyó en la mesa una oración gratulatoria, escrita por uno de los profesores españoles a los obsequios y atenciones con que la expedición ha sido recibida en el país y se brindó por el rey, por el comandante general, por el Cabildo, por la expedición y demás atenciones del día. El director Balmis, antes de comer, como profesor, como traductor del *Tratado de la vacuna* y como encargado

verbalmente por los reyes del éxito de esta empresa, presentes los que están nombrados, hizo de ella en conversación una exposición circunstanciada que por todos fue oída con sumo gusto. Elogió al profesor don Domingo Saviñón, a cuya instrucción y conocimiento dijo que podrá dejar confiada la continuación y conservación de la vacuna en esta ciudad. Allí habló de este descubrimiento desde su origen en Gloucester hasta su actual estado, las contradicciones que ha sufrido y la importancia de su práctica, el derrotero de la embarcación y la ternura con que los reyes aún con lágrimas pusieron a su cuidado el desempeño de este encargo, siendo su voluntad que se extendiese hasta las Filipinas. Balmis y sus compañeros, poco después de la comida, se volvieron a Santa Cruz, donde los esperaba el comandante general para inoculación de algunos niños que han venido a vacunarse de la isla de Canaria. Yo me hallé a la función de iglesia y permanecí en la

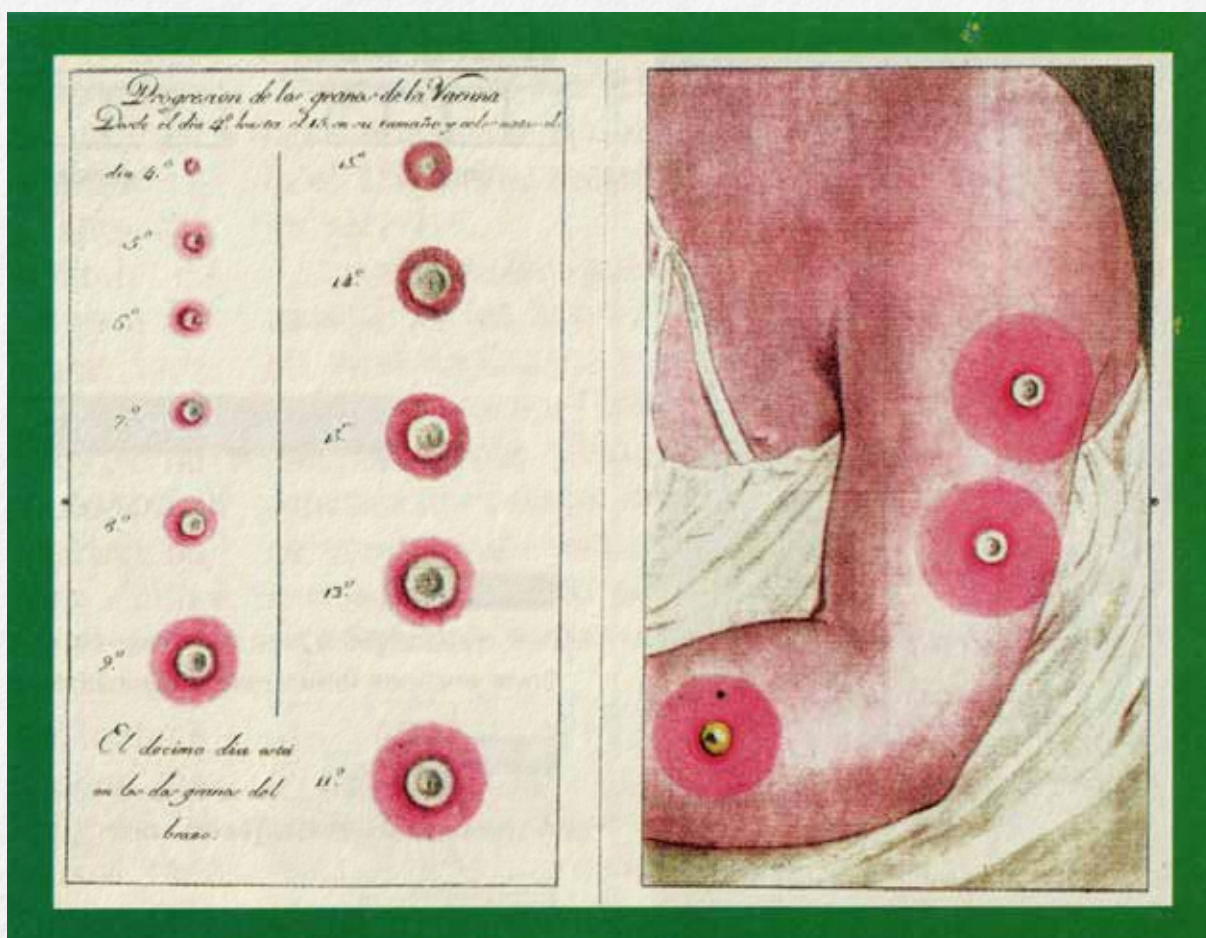


Figura 4. “Progresión de los granos de la vacuna desde el día 4º hasta el 15º en su tamaño y color natural”. Grabado al aguatinta, iluminado a mano, del artista valenciano José Ximeno Carrera. Ubicado en la introducción de Balmis a su traducción del libro de Jacques-Louis Moreau sobre la vacuna antivariólica. Biblioteca y Museo Histórico-Médicos, Valencia

casa con los demás convidados hasta la despedida de la expedición”.

“Domingo 1 de Enero, en La Laguna.- Se espera que el comandante general suba luego a esta ciudad. El víctor que se fijó en su casa de Santa Cruz, en la noche del 28 próximo pasado, es el que sigue:

*“ A Carlos Cuarto, el Rey más ilustrado
y de la más cordial filantropía,
propagar por el Orbe competía
el remedio de un mal inveterado.
Carlos con el “corpax” en su reinado
de la viruela atroz la tiranía
va a extrañar de su inmensa monarquía,
sin olvidar el suelo afortunado.
Nivaria, pues, consagra su montaña,
qual Avila y qual Calpe por coluna (sic)
al que de la hidra triunfa y de su saña
y nunca olvidará que la vacuna
se la remite el Hércules de España,
por el jefe en quien funda su fortuna”*

Dícese que es compuesto por don Pedro Murga, presbítero del mismo pueblo. La expedición permanece todavía en él. Se dice que el doctor Balmis y demás profesores que la componen subirán otro día a esta ciudad solamente por recreo”.

“Martes 3, en el Valle.- Ayer por la mañana subieron a la ciudad el director Balmis y demás de la expedición de la vacuna; fueron a Las Mercedes, convidados por el corregidor, quien convidó también para acompañarlo a los marqueses de Villanueva del Prado y de Las Palmas, a los regidores don Ventura Salazar y don Juan Tavares y varios otros capitulares y vecinos del pueblo”.

“Domingo 15, en el Valle.- Desde el 6 del corriente salió de Santa Cruz la expedición de la vacuna”³.

En efecto, la fragata María Pita zarpó el día de Reyes con rumbo a Puerto Rico. Hasta aquí, un resumen de las actividades de los pasajeros del barco de la vacuna durante su estancia en Tenerife narradas por coetáneos suyos. En general, la expedición tuvo amplia aceptación, aunque en algunas islas hubo reticencias, especialmente en la isla de La Palma.

La vacuna en algunos niños de Gran Canaria y de otras islas

Casa-Cagigal -Capital General de las Islas Canarias⁴- escribió a la Audiencia y al Cabildo de Gran Canaria, explicando que podía quedar asegurada la vacuna fresca, conservándose largo tiempo en estas Islas, “si todos contribuimos a ver realizadas las paternales intenciones”, por lo que enviaban algunos vidrios con linfa y cuatro ejemplares del tratado de Moreau (figura 3). Unos cuantos niños fueron enviados desde Gran Canaria con sus padres, ocupándose el cabildo lagunero de los gastos². Sin embargo se había rumoreado que los niños no iban a regresar, sacándolos la Real Expedición del Archipiélago. Por lo cual, según el relato de Gregorio Chil y Naranjo, el Comandante General tuvo que disipar los bulos en una carta para que pudiera organizarse la pequeña expedición, porque “los mal intencionados, los ignorantes, los excesivamente tímidos habían esparcido voces en ocasiones que traen graves perjuicios a la causa pública. Entre otras, como la de que esta expedición debe llevarse niños de estas Islas. Y ella, aunque es falsa, aterra a los padres que ignoran que Su Magestad no quiere que se verifique sin su consentimiento”⁵.

Unas líneas más arriba se ha indicado que el miércoles 28 de diciembre se inocularon “algunos niños que han venido a vacunarse de la isla de Canaria”. Así, se fletó una embarcación para trasladar a Santa Cruz siete niños acompañados de sus padres, los cuales fueron generosamente gratificados por el Obispo Don Manuel Verdugo Albiturria.

Nos lo cuenta Juan Bosch Millares:

*“Marcharon también don Agustín Collado, como cirujano, un practicante y el escribano mayor, siendo despedidos por una representación de la ciudad. Terminadas las correspondientes operaciones, regresaron a esta ciudad el 2 de enero de 1804 siendo recibidos por el Obispo, Corregidor y numeroso acompañamiento en el sitio denominado *Molino de Viento*. Una vez en la puerta de Triana, se hizo una salva de 15 cañonazos por los castillos de Santa Ana, Mota y una goleta de Guesala. Más*

tarde, se incorporaron las personas más caracterizadas, tanto eclesiásticas como seglares hasta la casa del Corregidor, donde era tanta la gente presente que apenas se podía caminar por las calles. En el balcón de la esa estaba alojada una orquesta que no acaba de tocar mientras duró la ceremonia”⁶.

La vacunación de los niños de Lanzarote y su recibimiento a su vuelta a la capital de la isla Tegui, ha sido narrada en nuestro libro sobre el tema².

El retraso de la llegada de los niños palmeros a Tenerife obedeció a la desconfianza y el recelo de la población, por lo que el Beneficiado de la Iglesia de El Salvador, Don Manuel Díaz, icono de la clerecía palmera ilustrada, consiguió que desistiesen de sus dudas merced a la homilía que dictó el 1 de enero de 1804 durante la misa. La fragata María Pita zarpaba el día de Reyes con rumbo a Puerto Rico. Poco después arribaban los chicos palmeros. Tuvieron que ser vacunados por los profesores santacruceros. No por ello, fueron menos agasajados que sus predecesores. *“Se dice que damas de aquella ciudad -de San Miguel de La Palma- se esmeraron en adornarlos; que traen gorras, bordadas en ellas armas de la isla”³.*

“La expedición de Balmis, tras una estadía de 27 días, cubierta con éxito su primera etapa, continua su periplo. Éxito en un doble aspecto, difusión del nuevo método y el hecho de que no hubiera sobrevenido en el Archipiélago ni un solo accidente. Ya que los niños vacunados por los profesores de la expedición han pasado la erupción felizmente”⁷.

Bibliografía

1. Álvarez Rixo JA. Anales del Puerto de la Cruz de La Orotava (1701-1872). Santa Cruz de Tenerife: Cabildo Insular de Tenerife y Patronato de Cultura del Ayuntamiento del Puerto de la Cruz, 1994, pp. 178-179
2. García Nieto V. El barco de la viruela. La escala de Balmis en Tenerife. Santa Cruz de Tenerife: Ediciones Idea 2004
3. Primo de la Guerra J. Diario I. 1800-1807. Madrid: Aula de Cultura de Tenerife, 1976, pp. 153-157, 200-201 y 218-228.
4. Fernando de Cagigal de la Vega y Martínez Niño. Disponible en: <https://dbe.rah.es/biografias/14180/fernando-de-cagigal-de-la-vega-y-martinez-nino>
5. Chily Naranjo G. Estudios históricos, climatológicos y patológicos de las Islas Canarias. Primera Parte. Historia. Tomo I. Isidro Miranda: Las Palmas de Gran Canaria 1876. Fondos archivísticos y bibliográficos de El Museo Canario
6. Bosch Millares J. Historia de la Medicina en Gran Canaria. Ediciones del Excmo. Cabildo Insular de Gran Canaria: Las Palmas de Gran Canaria 1967
7. De Bethencourt Massieu A. Inoculación y vacuna antivariólica en Canarias 1760-1830. V Coloquio de Historia Canario-Americana (tomo II). Madrid: Ediciones de la Excma. Mancomunidad de Cabildos de Las Palmas y del Excmo. Cabildo Insular de Gran Canaria, 1985, pp. 279-307.



El Premio Nobel de Fisiología o Medicina hace 100 años, 1924 (19). Willem Einthoven

Víctor M. García Nieto

"Tu voluntad, Señor, aquí en la Tierra se haga como en el cielo; pero mira que mi España se muere, la mentira en su cansado corazón se aferra"¹

"¡Ay, pobre corazón, no eres de cera mas te tienen llagado con el brete forjado con sus hierros de carrera!"²
(Miguel de Unamuno. De Fuerteventura a París)

Por orden del dictador Miguel Primo de Rivera, Miguel de Unamuno fue confinado y desterrado a la isla de Fuerteventura. Permaneció en la misma de marzo a septiembre de 1924, el mismo año en el que concedieron a Willem Einthoven el Premio Nobel de Fisiología o Medicina "for his discovery of the mechanism of the electrocardiogram".

"Fuera de tu casino, tu cotarro, no había mundo para ti, mastuerzo; pero mi senda, sábetelo, no tuerzo porque tires por ella con tu carro"³.

"Exageré sin duda en cierta carta que se dio como pretexto -no a mí, que ni pretextos me dieron de ello- para mi deportación, cuando dije del Ganso Real que tenía menos seso que un grillo. No, no pasa de ser un tonto medio, un tonto sin mezcla de otra cosa"⁴.

Los ataques de Miguel a Alfonso XIII y a Primo de Rivera a través de artículos publicados en el extranjero provocaron el encono del dictador. Unamuno recibió la noticia el 20 de febrero de 1924. La Real Orden decía lo siguiente:

«Ilustrísimo señor: Acordado por el Directorio Militar el destierro a Fuerteventura (Canarias) de don Miguel de Unamuno y Jugo, Su Majestad el Rey (q. D. g.) se ha servido disponer: Primero: Que el referido señor cese en los cargos de vicerrector de la Universidad de Salamanca y decano de la Facultad de Filosofía y Letras de la misma; y Segundo: Que queda suspenso de empleo y sueldo en el de catedrático de dicha universidad»⁵.

Unamuno tenía 59 años cuando puso el pie en Fuerteventura el 10 de marzo de 1924.

"Ruina de volcán esta montaña por la sed descarnada y tan desnuda, que la desolación contempla muda de esta isla sufrida y ermitaña.... Pellas de gofio, pan en esqueleto, forma a estos hombres -lo demás conduto-- y en este suelo de escorial, escueto..."⁶.

Las estructuras que constituyen el sistema de conducción cardíaco son el nodo sinoauricular, las vías auriculares internodales, el nodo auriculoventricular, el haz de His y sus ramas y el sistema de Purkinje. Los impulsos generados en el nodo sinoauricular pasan a través de vías auriculares, hasta el nodo auriculoventricular, por intermedio de este nodo al haz de His y por medio de las ramas del haz de His al músculo ventricular, a través del sistema de Purkinje.

En 1839, el fisiólogo y anatomista checo Johannes Evangelista Ritter von Purkinje (1787-1869) había detectado la presencia de unas fibras cardíacas modificadas en el tejido subendotelial (fibras de Purkinje o red subendocárdica de Purkinje) que constituyen las ramificaciones terminales del sistema de conducción del corazón.

En 1893, el internista suizo Wilhelm His (1863-1934) describió el haz de fibras que llevan su nombre que permite conducir los estímulos nerviosos a los ventrículos cardíacos responsables de la contracción cardíaca.

En 1906, el patólogo alemán Ludwig Aschoff (1866-1942) y su colaborador japonés Sunao Tawara (1873-1952) reconocieron en el nodo auriculoventricular, el centro secundario de formación de los impulsos.

Un año después, los británicos Arthur Keith (1866-1955) y Martin William Flack (1882-1931) describieron el nodo sinoatrial, una estructura en forma de coma situada entre la desembocadura de la vena cava superior en el corazón y la aurícula derecha, desde la que, por debajo del epicardio, salen las de-

nominadas vías de conducción intermodal e interatrial hacia el nodo auriculoventricular. Se trata del centro primario de formación de estímulos, responsable del ritmo propio de la acción cardíaca y, por tanto, de un marcapasos fisiológico independiente del resto del sistema nervioso. Gracias a estos descubrimientos estaba preparado el camino para el desarrollo de la electrocardiografía.

Por haber desarrollado el electrocardiograma, que tantos beneficios habría de proporcionar a los clínicos en el estudio de la función cardíaca, fue concedido el Premio Nobel de 1924 a Willem Einthoven (figura 1), nacido el 21 de mayo de 1860 en Samarang, capital de la provincia de Java, en las Indias Holandesas. En aquella capital ejercía la medicina general su progenitor, que falleció cuando Willem contaba sólo nueve años. Un año más tarde, su madre se trasladó con sus seis hijos a Utrecht. Einthoven efectuó sus estudios en la Facultad de Medicina de esa ciudad. Sus maestros más destacados fueron el anatomista Willem Koster (1834-1907), el oftalmólogo Herman Snellen (1834-1908) y el gran fisiólogo Franciscus Donders (1818-1889), para los que guardó siempre un venerable recuerdo de admiración.

Con el ilustre profesor de anatomía Willem Koster logró llevar a cabo su primera investigación científica sobre el mecanismo de la articulación del codo. Más tarde, fue nombrado ayudante del oftalmólogo Herman Snellen con el que trabajó en el conocido hospital oftalmológico *Gasthuis voor Ooglijders* de Utrecht.

En 1885 pasó a colaborar con el gran fisiólogo Franciscus Cornelis Donders con quien trabajó en estrecha asociación y bajo la dirección del cual realizó su tesis doctoral impulsando su investigación sobre la estereoscopia por variaciones de color en la que explicaba el fenómeno a partir de las diferentes longitudes de onda de las luces roja y azul. Ese mismo año sustituyó a A. Heynsius en la Cátedra de Fisiología de la Universidad de Leiden. Las investigaciones por las que Einthoven fue conocido son las que detectaban las relaciones existentes entre la actividad eléctrica del corazón y los latidos del músculo cardíaco. En 1889, Einthoven asistió al Primer Congreso Internacional de Fisiología, donde observó la demostración de un dispositivo conocido como el “electrómetro capilar Lippmann” que registraba la actividad eléctrica del corazón hu-

mano. En aquella época los instrumentos que permitían medir la actividad eléctrica de este órgano eran muy imprecisos. En ese ámbito, Einthoven empezó a trabajar en un dispositivo más preciso e hizo una aportación apreciable. Su invento, el galvanómetro de filamento, constituyó un importante instrumento de medida de la época. Este aparato consistía en un filamento metálico muy fino extendido entre los dos polos de un campo magnético. El paso de cualquier corriente, por mínima que fuera, inducía una orientación del filamento, con relación a los polos, proporcional a la intensidad de la corriente, que un sistema óptico permitía detectar y medir con facilidad. El trazo obtenido sobre un tambor, resultado de ese movimiento, constituía un electrocardiograma. El galvanómetro concebido por Einthoven permitió medir diferentes ondas eléctricas asociadas a los latidos del corazón, como las ondas conocidas con las letras P, Q, R, S y T. La gran precisión de dichas medidas permitió incluso distinguir las modificaciones eléctricas de las contracciones ventriculares y auriculares. El establecimiento del electrocardiograma en sujetos sanos y su comparación con el de sujetos enfermos permitió a Einthoven realizar diagnósticos y sentó las bases de la electrocardiografía^{7,8}.



Figura 1. Willem Einthoven (1860-1927) (Imagen en: Los Premios Nobel. Productos Farmacéuticos Faes, 1945)

En 1901 presentó su primer artículo científico en el que comunicaba sus experiencias con el galvanómetro de filamento y su utilidad para el registro de los potenciales cardíacos (*Un nouveau galvanomètre*. Arch Néerland Sci Exactes Naturelles, Serie 2, 6:625-633). El trabajo pasó prácticamente inadvertido. En 1903 publicó *Die galvanometrische registrierung des menschlichen elektrokardiogramms*, que apareció en el *Pflügers Archiv für die gesamte Physiologie des Menschen und Tiere* y tuvo una mayor difusión⁹. Tres años después, describió con detalle las aplicaciones clínicas del electrocardiograma en el artículo *Le telecardiogramme* (Arch Int Physiol 1906; 4:132-164)¹⁰.

Willem Einthoven matrimonió con su prima hermana Frederique Jeanne Louise de Vogel. Tuvieron tres hijas y un hijo. Falleció en Leiden el 28 de septiembre de 1927.

Epílogo

"El día 9 nos evadimos y el 11 llegamos a Las Palmas, donde me reuní con mis hijos. El 21 embarcamos en el *Zeelandia*, con rumbo a Charbugo"¹¹.

"Es en Fuerteventura donde he llegado a conocer a la mar, donde he llegado a una comunión mística con ella, donde he sorbido su alma y su doctrina. Y le llamo «la mar» y no el mar» porque los mares son el Mediterráneo, el Adriático, el Rojo, el Indico, el Báltico, etc."¹².

"¡Fuerteventura! ¡Estoy casi nostálgico de Fuerteventura! ¡Inolvidable isla! Para mí Fuerteventura fue todo un oasis, un oasis donde mi espíritu bebió de las aguas vivificadoras y salí refrescado y corroborado para continuar mi viaje a través del desierto de la civilización... Veo la vida desde un ángulo diferente. Sí, creo que iba a dormirme antes de llegar a Fuerteventura; pero ahora estoy de nuevo despierto"¹³.

Bibliografía

1. Unamuno M. De Fuerteventura a París. Diario íntimo de confinamiento y destierro vertido en sonetos. París: Editorial Excelsior 1925, p. 141. Edición facsímil patrocinada por la Viceconsejería de Cultura y Deportes del Gobierno de Canarias y por el Cabildo Insular de Fuerteventura
2. Unamuno M (op. cit. ref. 1): p. 147
3. Unamuno M (op. cit. ref. 1): p. 56
4. Unamuno M (op. cit. ref. 1): p. 57
5. Barroso MA. El destierro de Unamuno en Fuerteventura, una aventura quijotesca. Disponible en: https://www.abc.es/cultura/cultural/abci-destierro-unamuno-fuerteventura-aventura-quijotesca-201611200142_noticia.html
6. Unamuno M (op. cit. ref. 1): p. 39
7. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1924. Disponible en: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1924/summary/>
8. de Luna AB. Willem Einthoven and the ECG. Eur Heart J 2019; 40:3381-3383
9. Fresquet JL. Willem Einthoven (1860-1927). Disponible en: <https://www.historiadelamedicina.org/einthoven.html>
10. Pahlm O, Uvelius B. The winner takes it all: Willem Einthoven, Thomas Lewis, and the Nobel prize 1924 for the discovery of the electrocardiogram. J Electrocardiol 2019; 57:122-127
11. Unamuno M (op. cit. ref. 1): p. 103
12. Unamuno M (op. cit. ref. 1): p. 60
13. Unamuno M (op. cit. ref. 1): p. 105



Nuevas adquisiciones en el tema de enfermedades infecciosas

Ettore Rossi

Artículo publicado en el Boletín de la Sociedad Canaria de Pediatría (1974; 8:73-82) hace 50 años

Boletín de la Sociedad Canaria de Pediatría

73

Clínica Pediátrica de la Universidad de Berna (Director: Prof. E. Rossi).

Nuevas adquisiciones en el tema de enfermedades infecciosas*

Por E. ROSSI

Los últimos treinta años han sido muy distintos en la lucha eficaz contra las afecciones bacterianas gracias a la llegada de la quimio y antibioterapia. Por el contrario, los progresos alcanzados en el tratamiento de las enfermedades virales han sido de mucha menor importancia, si bien estudios ajustados han permitido ampliar notablemente nuestros conocimientos en este sector.

En las enfermedades virásicas la quimioterapia y los antibióticos se han revelado por regla general ineficaces y su administración sólo está justificada en el sentido de evitar infecciones bacterianas concomitantes.

No pocas consideraciones se pueden utilizar para explicar la actual impotencia terapéutica en las afecciones a virus. Los microorganismos contienen, por ejemplo, un constitu-

yente de la membrana celular, el ácido murámico, que representa un conocido punto de ataque de los agentes comunes antiinfecciosos. Los virus, sin embargo, están desprovistos de aquél.

Por otra parte, ellos no poseen un propio mecanismo de síntesis proteica y deben usufructuarlo de los procesos de síntesis de la propia célula. Cada interferencia en la síntesis de aminoácidos y en su incorporación a las cadenas peptídicas conduce, por tanto, también a la muerte de la célula.

En la tabla I se explica la inhibición selectiva de la replicación viral. Las investigaciones de estos últimos años están, por tanto, dirigidas al estudio de los poderes inhibitorios de ciertas sustancias que interfieren la síntesis de macromoléculas específicas del virus, sin de otra parte interferir en el metabolismo de la célula hués-

* Conferencia pronunciada en la Facultad de Medicina de La Laguna (3-VI-74).

ped. Entre estas sustancias las más conocidas se reportan en la tabla I.

Por ello suministradas tempestivamente, los anticuerpos específicos pueden ejercer una acción modificadora de la actividad viral. La 1-adamantanamina parece proteger al animal y al hombre de la acción patógena de algunos mixovirus, como los de la influenza A-2.

Una acción inhibidora sobre la biosíntesis viral parece ser ejercida por algunos derivados del benzimidazol y de la guanidina, así como de las tiosemicarbazonas. Es conocida, si bien todavía sujeta a un análisis crítico, la acción de la 5-yodo-2-desoxiuridina o IUDR, sobre todo sobre algunos virus DNA, como aquel del herpes y del grupo de la viruela. La citosina arabinósido, que bloquea la síntesis del DNA, ha sido ensayada con resultados contradictorios en el tratamiento del virus citomegálico. Algunos constituyentes bacterianos, como ciertos polisacáridos, pueden explicar una acción protectora para el virus de la parotiditis, si están unidos a derivados de la familia del *penicillium*.

Es fascinante el estudio de una proteína, llamada interferón, que confiere un carácter de especificidad para la célula huésped y que interfiere de manera específica en la multiplicación de una gran variedad de virus. Su producción está bajo el control del aparato genético de la célula huésped. El mecanismo de su acción está probablemente ligado en una interferencia de la síntesis del RNA viral. El interferón parece tener también una acción terapéutica local en la infección

TABLA I

INHIBICION SELECTIVA DE LA REPLICACION VIRAL

SUSTANCIAS MACROMOLECULARES (ANTICUERPOS ESPECIFICOS)

- L-adamantinamina.
- Derivados del benzo-imidazol y de la guanidina.
- Isatina-b-tiosemicarbazona.
- 5-iodo-2-desoxi-uridina (IUDR).
- Citosina arabinósido.
- Constituyentes bacterianos (polisacáridos).
- Interferón.
- Actinomicina D.

ocular por vacuna y, según investigaciones pendientes de confirmación, en el tratamiento paraenteral de la enfermedad citomegálica.

ENFERMEDAD CITOMEGALICA

En Pediatría, la enfermedad citomegálica parece adquirir una importancia cada vez mayor. Desde las investigaciones de SMITH (1956) y de WELLER y colabs. (1962), que permitían identificar el virus citomegálico, es posible un diagnóstico de precisión en numerosas afecciones, sobre todo en el período neonatal, aunque hasta ahora no identificadas etiológicamente.

El virus citomegálico tiene una forma redondeada o exagonal y puede ser incluido en el grupo del herpes simple y de la varicela.

El antígeno viral puede ser identificado en las células infectadas marcando los anticuerpos con una sustancia fluorescente. Antigénicamente el virus parece estar emparentado con el virus Epstein-Barr (1974), cuya asociación en los casos de mononucleosis infecciosa ha sido establecida de modo inequívoco. Este hecho resulta aún más convincente cuanto que la citomegalia puede manifestarse simulando una mononucleosis infecciosa, con la única excepción de no presentar la típica angina de la monocitosis y de no responder positivamente a las reacciones típicas de la mononucleosis infecciosa.

Bajo el aspecto patogenético, WELLER (1971) ha dado un cuadro preciso y puesto al día de esta enfermedad viral. El huésped receptivo puede ser infectado durante el *período prenatal*, sobre todo por vía transplacentaria; durante el *período perinatal*, con las secreciones cervicales, y durante el *período postnatal*, infectándose con la orina, la saliva, la leche materna y otras secreciones orgánicas, o bien por causa yatrogénica después de transfusiones de sangre y trasplante de órganos. De otra parte, el terreno inmunitario puede ser modificado y hacerse receptivo por enfermedades debilitantes como la leucemia o la acción de algunos fármacos inmunosupresores.

En la tabla II se expone la clínica de la citomegalia congénita: localizaciones oculocerebrales.

TABLA II

CITOMEGALIA CONGENITA

1. LOCALIZACIONES OCULOCEREBRALES

- Microcefalia.
- Microgiria.
- Disturbios neurológicos.
- Retardo psicomotor.
- Ceguera.
- Coriorretinitis.
- Atrofia del nervio óptico.
- Malformaciones.

2. LOCALIZACIONES SISTÉMICAS

- Neumonitis intersticial.
- Miocarditis.
- Hepatitis aguda y crónica.
- Hepatoesplenomegalia.
- Gastroenteritis-úlcera.
- Trombocitopenia.
- Petequias, eritema máculo-papuloso.
- Anemia hemolítica.

3. RADIOLOGÍA

- Calcificaciones cerebrales paraventriculares.
- Zonas de transparencia metafisaria.
- Esclerosis del calcáneo.

Las manifestaciones clínicas de la forma congénita de la citomegalia se pueden dividir en localizaciones oculocerebrales y en sistémicas. Las manifestaciones neurológicas se expresan como convulsiones o estado letárgico

y evolutivamente conducen a microcefalia y a retardo psicomotor. Las alteraciones oculares están sobre todo caracterizadas por la coriorretinitis, pero pueden también llevar a la atrofia del nervio óptico y a la ceguera.

En la tabla III se expone la clínica de la citomegalia congénita: localizaciones sistémicas. La invasión sistémica interesa casi a todos los parénquimas y va desde una neumonitis intersticial a la miocarditis y a la gastroenteritis. Particularmente importante, bajo el aspecto diagnóstico diferencial, son las hepatitis agudas de evolución crónica, ya que afectan la crásis hemática; es constante la trombocitopenia, que se manifiesta con petequias.

Más raramente se observa ya en las primeras semanas de vida una anemia hemolítica. Entre las otras manifestaciones cutáneas los eritemas maculopapulosis son de frecuente observación.

Entre las varias formas de hepatitis observables en el período neonatal, la citomegalia ocupa un punto de notable significado desde el punto de vista etiológico.

Sobre 23 casos de citomegalia congénita observados en nuestra Clínica Pediátrica entre 1969 y 1972, 17 presentaban una hepatomegalia; 10, esplenomegalia, y seis, una ictericia marcada. El diagnóstico viene confirmado por la presencia del virus en la orina y por el aumento de los anticuerpos.

En relación con los enzimas hepáticos, ha sido posible documentar una buena correlación entre aquéllos y la hepatomegalia, de forma particular la transaminásica *gentámico-pirúvica*.

TABLA III

CITOMEGALIA CONGENITA (1969-1972)

— Hepatomegalia	17/23
— Esplenomegalia	10/23
— Ictericia	6/23

TABLA IV

CUANDO SE DEBE SOSPECHAR UNA INFECCION CITOMEGALICA EN EL RECIEN NACIDO

- Hepatoesplenomegalia.
- Ictericia.
- *Rash* petequial.
- Trombocitopenia.
- Microcefalia.
- Calcificaciones cerebrales.
- Alteraciones esqueléticas.

El examen histológico ha permitido revelar que las características típicas de la hepatitis citomegálica están representadas por infiltraciones periporales e interacinosas.

Por el contrario, la presencia en hígado de las características células en «ojo de búho» es inconstante.

En la tabla IV se exponen los datos que deben hacer sospechar infección citomegálica en el *recién nacido*. El relieve clínico de una hepatoesplenomegalia, de una ictericia marcada prolongada, de un *rash* petequial, de

una trombocitopenia, que inmediatamente se acompañan de signos neurológicos, microcefalia y calcificaciones cerebrales, deben hacer sospechar una citomegalia congénita.

En la tabla V se reseñan los datos que deben hacer sospechar citomegalia en el *niño*. En el transcurso de los primeros años, en el niño mayorcito, la sospecha de una enfermedad citomegálica se hace evidente con la aparición de una neumonitis crónica, en el curso de enfermedades debilitantes como de afecciones hepáticas crónicas, de una mononucleosis infecciosa sin anginas y en los estados patológicos que precisan transfusiones abundantes, o en el curso de trasplantes, sobre todo renales.

Células monocíticas-citomegalia. Están representadas las características células monocitoides en tres casos de nuestra observación.

Un notable auxilio diagnóstico ha sido la *radiología*, que permite poner en evidencia las calcificaciones cerebrales paraventriculares, las zonas de transparencia metafisaria y la esclerosis del calcáneo. Las calcificaciones cerebrales plantean diagnóstico diferencial con la toxoplasmosis y la roséola.

En la citomegalia las calcificaciones generalmente son más finas y tienen la característica de estar distribuidas sobre toda la superficie endocranial de los ventrículos, hasta el punto de diseñar sus contornos. Las otras feto-patías, generalmente las calcificaciones son difusas y más groseras.

En relación con el *diagnóstico diferencial*, en la tabla VI se refieren las entidades más importantes. El diag-

TABLA V

CUANDO SE DEBE SOSPECHAR UNA
INFECCION CITOMEGALICA
EN EL NIÑO

- Neumonitis crónica en el curso de enfermedades debilitantes (leucemia, tumores).
- Afección crónica hepática.
- Mononucleosis infecciosa, sin anginas y con monotest heterófilo normal.
- Después de transfusiones relevantes (cirugía cardíaca).
- En trasplantes renales precedidos y seguidos de terapia inmunosupresora.

TABLA VI

CITOMEGALIA CONGENITA

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

- Rubéola congénita.
- Toxoplasmosis congénita.
- Eritroblastosis congénita.
- Herpes *simplex*.
- Sepsis.
- Lúes.

DIAGNOSTICO DE LABORATORIO

- Células exfoliativas en la orina con los típicos cuerpos de inclusión.
- Biopsia hepática con células en ojo de búho.
- Identificaciones del virus en la orina y biopsia.
- Test de neutralización, fijación del complemento.
- Test indirecto con fluorescencia.

nóstico diferencial debe hacerse sobre todo con las formas congénitas de roséola y toxoplasmosis, con la eritroblastosis fetal, el herpes simplex, la sepsis y la lúes.

El diagnóstico de la citomegalia (tabla VII) viene documentado con la demostración de las células exfoliativas en la orina, con la biopsia hepática, con la identificación del virus en la orina o mediante biopsia, con los tests serológicos o con el de la fluorescencia.

Incidencia de la positividad de la fijación de complemento en la citomegalia (tabla VIII). La citomegalia es una enfermedad muy difundida, que incluso se presenta de forma inaparente. La positividad de la fijación del complemento aumenta netamente en el curso de los años, sobre todo en los medios de hacinamiento y en los asilos.

El tratamiento de la enfermedad citomegálica permanece todavía sin resolver. Los esteroides se han mostrado ineficaces. La estimulación de la producción de interferón mediante vacunación con virus atenuados de sarampión o roséola no han tenido éxito y la terapia directa con interferón propuesta por EMÖDI y JUST (1974) está todavía en un estadio experimentando algunos resultados provisionales, llevados a cabo en un número insuficiente de niños, parece haber conducido en algún caso a resultados esperanzadores.

Las tentativas están, por tanto, en curso en el campo de la profilaxis, vacunando con virus citomegálico atenuado a madres y a niños, como ha sido propuesto por BLOFKIN (1974).

TABLA VII

CITOMEGALIA

INCIDENCIA DE LA POSITIVIDAD
DE LA FIJACION DEL COMPLEMENTO

	%
Inferior a 2 años	15
Inferior a 10 años	30
Superior a 35 años	80
1-5 años (Columbia, U.S.A.)	15
" (París)	41
" (Helsinki)	63
" (Egipto)	85

TABLA VIII

ROSEOLA

MANIFESTACIONES CLINICAS

(KRUGMAN y WARD, 1973)

- Retardo del desarrollo psicomotor.
- Alteraciones oculares (*cataratas*).
- Malformaciones cardíacas (*conducto de Botal persistente*).
- *Sordera*.
- Púrpura trombocitopénica.
- Anemia hemolítica.
- *Malformaciones cerebrales*.
- Hepatoesplenomegalia.
- Hepatitis.
- Lesiones óseas.
- Neumonitis intersticial.

También ELEK y STERN (1974) han observado un aumento satisfactorio de anticuerpos después de la administración de virus citomegálico atenuado. Con esta vacunación no se han observado importantes efectos colaterales, tanto que los autores proponen vacunar a las adolescentes en orden a evitar infección primaria citomegálica en el curso del embarazo. La vacunación está justificada dada la alta incidencia de la enfermedad y el peligro de originar retardo mental en un niño.

Si nos hemos detenido particularmente en la enfermedad citomegálica como causa de fetopatía es, sobre todo, por dar relieve a la importancia y características clínicas todavía poco conocidas.

EMBRIOPATIA RUBEOLICA

Otra afección viral, presentando un cuadro clínico neonatal característico objeto de numerosos estudios, es la *embriopatía rubeólica*.

En la tabla IX se exponen las relaciones roséola-manifestaciones clínicas-embriopatía rubeólica.

El elenco de síntomas que aparecen en el neonato o en períodos sucesivos presenta numerosos puntos en común con la enfermedad citomegálica, si bien la sordera, catarata, malformaciones cardíacas y cerebrales representan aquellas características que permiten sospechar el origen rubeólico, sobre todo si la encuesta anamnésica presenta elementos de sospecha de este punto de vista.

TABLA IX

RIESGO DE MALFORMACIONES CONGENITAS POR ROSEOLA EN EL EMBARAZO

(KRUGMAN y WARD, 1973)

- 30-50 %, inferior a cuatro semanas de gestación.
- 25 %, inferior a cinco-ocho semanas de gestación.
- 8 %, inferior a nueve-dóce semanas de gestación.
- 20 %, inferior al primer trimestre de gestación.

TABLA X

VACUNACION CON VIRUS ATENUADOS

- 1950: Poliomiелitis trivalente subaguda.
- 1960: Poliomiелitis trivalente viral.
- 1963: Sarampión.
- 1967: Parotiditis.
- 1969: Rubéola.
- 1974: Hepatitis epidémica (estadio experimental).
- 1974: Citomegalia (estadio experimental).

Embriopatía rubeólica, incidencia de las malformaciones (tabla X) de acuerdo con el momento en que la infección se manifiesta en la madre, de la peculiaridad de la epidemia y de la precisión con la cual se ha rea-

lizado la investigación clínica, el porcentaje de las malformaciones va del 50 por 100 (si la infección ha tenido lugar en las primeras cuatro semanas de embarazo), al 25 por 100 entre la quinta y octava semana de embarazo, y al 1,8 por 100 entre la novena y la doce semana de gestación.

EMBRIOPATIA RUBEOLICA:

EPIDEMIA EN U.S.A. (tabla XI)

La gran epidemia observada en los EE. UU. en 1964 ha permitido establecer, gracias a los métodos actuales de investigación virológica y serológica, un estudio preciso de la importancia medicosocial de las consecuencias graves que la roséola puede portar en una mujer grávida.

TABLA XI

ROSEOLA EN NUEVA YORK DESPUES DE LA INTRODUCCION DE LA VACUNACION

(COOPER y colabs., 1973)

A ñ o	Roséola	Roséola congénita
1964	21.922	407
1965	1.031	—
1966	1.036	11
1967	1.030	10
1968	3.074	43
1969	1.189	18
1970	685	3
1971	626	7
1972	271	2
1973	499	3

EMBRIOPATIA RUBEOLICA:

DIAGNOSTICO

La infección rubeólica en la mujer embarazada se comporta de forma distinta de la roséola adquirida después del nacimiento, en donde la excreción del virus es transitoria y persiste únicamente dos-tres semanas. Por el contrario, la eliminación viral en las formas de roséola congénita pueden persistir durante muchos meses después del nacimiento.

En el momento del nacimiento, el niño afecto de rubéola congénita presenta un aumento de los anticuerpos activos IgM de origen fetal, a los que se asocian los anticuerpos IgG adquiridos por la madre. Algunos meses más tarde los anticuerpos IgG transferidos por vía transplacentaria disminuyen, mientras aquellos IgM aumentan netamente.

Al final del primer año de vida del niño los anticuerpos IgG son prueba activa de infección rubeólica. Por esto la presencia en el sexto mes de vida de un título elevado de IgM e IgG está en favor de infección congénita por rubéola.

La importancia práctica de estas constataciones clínicas justifica el enorme desarrollo de los estudios interesados en resolver sobre el plano profiláctico el grave problema. Tal profilaxis se viene realizando con el uso de vacunas con virus atenuados que en parte han entrado ya en la práctica corriente.

VACUNAS

En 1960 fue introducida la vacunación antipoliomielítica con las tres cepas de virus atenuados. En este año la vacunación pudo ser practicada por vía oral. Los resultados son tales que a los millares de formas paralíticas observadas en la era prevacunal se contraponen en 1973 sólo cinco casos de poliomieltis reportados en todos los EE.UU.

En 1963, siempre en los EE.UU., que poseen la más grande experiencia al respecto, se concede licencia para la distribución de la vacuna atenuada contra el sarampión.

En 1967, contra la parotiditis, y en 1969, contra la rubéola.

TABLA XII

1974: VACUNACION EN SUIZA

(No oficial) *

Recién nacido ...	B.C.G.
4 meses	Polio oral (3 virus): Di-te-per.
5 meses	Polio oral (3 virus): Di-te-per.
6 meses	Polio oral (3 virus): Di-te-per.
12 meses	Sarampión o sarampión más parotiditis.
18 meses	Polio oral (Booster): Di-te.
18 meses-3 años.	Viruela.
6 años	Polio oral (Booster): Di-te.
14 años	Rubéola.

ESTADISTICA DEL SARAMPION

Desde 1963 hasta ahora han sido distribuidas en los EE.UU. 65 millones de dosis. De las cifras anuales de otro medio millón de casos de sarampión se ha llegado al 90 por 100. En 1971 los casos de sarampión denunciados fueron sólo 71.000 y en la mayoría se trataba de individuos no vacunados o vacunados con vacuna no conservada según arte.

En un primer tiempo es había temido que la vacunación antisarampión pudiera asociarse a encefalitis como complicación. En realidad, a los 300 casos observados en la era prevacunal se opusieron 18 casos de encefalitis sarampión observados en 1972.

También el temor de la irrupción de panencefalitis esclerosansubaguda se ha demostrado infundado. La duración de la inmunidad por la vacuna aún no puede establecerse de forma precisa, pero parece que persiste durante toda la vida.

En 1967 se introduce la vacunación contra la parotiditis, de la que en el curso de los últimos siete años se han distribuido 18 millones de dosis. La vacuna es bien tolerada y la protección contra la infección es excelente.

Contra la rubéola la vacuna ha sido introducida en 1969 y hasta ahora se han distribuido 55 millones de dosis. Mientras con las primeras vacunas puestas a nuestra disposición se habían observado leves manifestaciones fugaces neurológicas y sobre todo artralgias, la introducción de nuevas vacunas atenuadas ha reducido tales

complicaciones a cifras insignificantes. También se ha podido establecer que el contacto de personas no protegidas por los anticuerpos de una rubéola contraída con anterioridad no pueden ser infectadas por la vacuna. Si, como ha sido probado, el virus puede pasar la placenta y alcanzar al feto, no se debe vacunar una mujer embarazada y, de vacunarse en edad susceptible de embarazo, se debe aconsejar una espera de tres meses.

Si bien el título de anticuerpos alcanzado por la vacuna es inferior al determinado por la infección natural, puede considerarse óptimo. Los casos de rubéola, en efecto, vienen siendo mucho más raros. El ritmo de una epidemia de rubéola, establecido entre seis y ocho años en las estadísticas americanas, no se ha presentado más desde el momento de la vacunación.

Recientes investigaciones de HILLEMANN, comunicadas en el Simposium sobre vacunaciones antivirales celebrado en mayo en Berna, han demostrado que el aumento de los anticuerpos es exactamente igual si se suministran los virus atenuados de *rubéola-sarampión-parotiditis contemporáneamente* en vez de separados, fa-

cilitando de esta manera la práctica del plan de las vacunaciones.

Tampoco la administración conjunta de las tres cepas de virus poliomiélicos atenuados interfieren sobre la formación recíproca de sus respectivos anticuerpos.

KRUGMAN ha referido en el mismo Simposium los últimos resultados extremadamente fascinantes obtenidos con la inactivación del virus de la hepatitis B, que permite la eliminación de su poder patógeno, manteniendo la actividad antigénica. También en este campo se abre, por tanto, una nueva área de enorme importancia práctica.

ESQUEMA DE VACUNACIONES

El esquema de vacunaciones según estos conceptos modernos puede, por tanto, ser modificado según la figura adjunta.

Estas consideraciones dan la medida de la extraordinaria importancia y del vivo interés de este capítulo de la profilaxis que está configurándose bajo nuestros ojos y del cual es lícito esperar en un futuro próximo eficaces indicaciones para la protección de las enfermedades virales.

51ª REUNIÓN ANUAL CONJUNTA DE LAS SOCIEDADES CANARIAS DE PEDIATRÍA



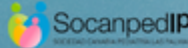
21-22 de junio de 2024
H10 Costa Adeje Palace



Socanpedip
SOCIEDAD CANARIA PEDIATRÍA LAS PALMAS

51ª REUNIÓN ANUAL CONJUNTA DE LAS SOCIEDADES CANARIAS DE PEDIATRÍA

21-22 de junio de 2024 • H10 Costa Adeje Palace



Carta de presentación

Queridos compañeros y amigos:

Es un placer invitarles, en nombre de la Junta Directiva de la Sociedad Canaria de Pediatría de Tenerife (SCPTFE) y del Comité Organizador, a la 51ª Reunión Anual Conjunta de las Sociedades Canarias de Pediatría, que celebraremos el próximo 21 y 22 de Junio en Adeje, Tenerife.

Después de la entrañable 50ª Reunión del año pasado, hemos querido seguir su estela y con la colaboración de la Junta Directiva de la Sociedad Canaria de Pediatría de Las Palmas, hemos preparado un programa con un componente científico importante y a la vez práctico, pensando en todos, que incluye algunos talleres prácticos y algunas charlas de expertos sobre temas de gran actualidad, junto con las sesiones de comunicaciones tradicionales. Creemos que será útil para todos nosotros, aumentando nuestro conocimiento y ayudando a mejorar nuestra actividad como pediatras, allí donde estemos.

Además, intentamos que sea una autentica celebración de los pediatras de todas las islas; por eso vamos a desarrollar espacios de convivencia y confraternización. Los necesitamos a todos, porque cada uno sabemos más de una cosa y cada uno tiene mucho que aportar. Unidos somos mejores.

Nuestra Sociedad se ha caracterizado siempre por la familiaridad y amistad que queremos mantener por encima de todo.

Esperando encontrarnos muy pronto, reciban un afectuoso saludo.

Junta de la Sociedad Canaria de Pediatría de Santa Cruz de Tenerife

51ª REUNIÓN ANUAL CONJUNTA DE LAS SOCIEDADES CANARIAS DE PEDIATRÍA

21-22 de junio de 2024 • H10 Costa Adeje Palace



Comité organizador

Junta Directiva de la Sociedad Canaria de Pediatría de S/C de Tenerife:

Presidenta: Macarena González Cruz.
Vicepresidenta: Judith Mesa Fumero.
Secretario: Javier Fernández Sarabia.
Tesorero: Anselmo Hernández Hernández.
Bibliotecaria: Margarita Monge Zamorano.

Vocales:

Inés García de Pablo.
Eduardo Valerio Hernández.
Alejandro Cobo Costa.
Victoria García Rodríguez.
Andrea Mederos Rodríguez.
José Antonio Ruiz Márquez.
Vocal de La Palma: Angelines Concepción García.
Vocal del Hierro: Juan Antonio Morales Hernández.
Vocal de la Gomera: Raquel Ferrera García.

Comité científico:

Presidente: Víctor Manuel García Nieto.
Luis Peña Quintana.
María Del Valle Velasco González.
José Ramón Alberto Alonso.
Abián Montesdeoca Melián.

51ª REUNIÓN ANUAL CONJUNTA DE LAS SOCIEDADES CANARIAS DE PEDIATRÍA

21-22 de junio de 2024 • H10 Costa Adeje Palace



Inscripciones

	ANTES DEL 1 DE JUNIO	DESPUÉS DEL 1 DE JUNIO
SOCIOS SCP	350.00 €	400.00 €
NO SOCIOS	400.00 €	450.00 €
MIR	250.00 €	300.00 €

La inscripción incluye: La asistencia a todas las sesiones científicas, documentación del congreso, Coffe Break y Cena de Cierre.

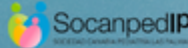
Las inscripciones se realizan desde la página web del congreso.

HOTEL	HABITACIÓN DUI EN MP	HABITACIÓN DOBLE EN MP
H10 COSTA ADEJE PALACE 4*	162,30 €	183,60 €

*Precio por habitación y noche IGIC incluido. Régimen de media pensión que consta del servicio de cena del Viernes 21 de Junio y almuerzo del Sábado 22 de Junio (bebidas no incluidas).

51ª REUNIÓN ANUAL CONJUNTA DE LAS SOCIEDADES CANARIAS DE PEDIATRÍA

21-22 de junio de 2024 • H10 Costa Adeje Palace



Programa científico (Programa preliminar)

Viernes 21 de junio

Entrega de documentación

9:30- 10:00

Salas de talleres

10:00-11:30 *Taller de Neumología Pediátrica: Espirometría en la infancia: la mejor herramienta de salud respiratoria.* - Valle Velasco González. Complejo Hospitalario Universitario de Canarias. Tenerife. - Sarai Regueira Rodríguez. Enfermera del Complejo Hospitalario Universitario de Canarias. Tenerife.

10:00-11:30 *Taller de Cardiología Pediátrica. Valoración práctica del electrocardiograma en pediatría.* - Javier Fernández Sarabia. Complejo Hospitalario Universitario de Canarias. Tenerife.

11:30- 12:00 DESCANSO - CAFÉ.

12:00-13:30 *Taller de Dermatología y Dermatoscopia en pediatría. Dermatoscopia práctica en una consulta de pediatría.* - María Arteaga Henríquez. María Pestana Eliche. Complejo Hospitalario Universitario de Canarias. Tenerife.

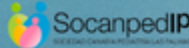
12:00-13:30 *Taller de simulación en urgencias pediátricas. Entrenamiento práctico de situaciones de urgencia en pediatría.* - Silvia Escalada Pellitero. Lucía Garriga Ferrer de Bergua. Complejo Hospitalario Universitario de Canarias. Tenerife.

14:00-15:00 ALMUERZO PARA LOS ASISTENTES A TALLERES.

15:30-16:30 Comunicaciones orales - Moderadoras: Sonia Martínez Mejía. Complejo Hospitalario Insular Materno-Infantil. Las Palmas de Gran Canaria. Lucía Martín Viota. Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria. Tenerife.

51ª REUNIÓN ANUAL CONJUNTA DE LAS SOCIEDADES CANARIAS DE PEDIATRÍA

21-22 de junio de 2024 • H10 Costa Adeje Palace



Programa científico

Conferencia magistral

16:30-17:10

Moderadora: María Cristina Ontoria Betancort. Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria. Tenerife.

Nuevos horizontes en el abordaje de la diabetes tipo 1 – Roque Cardona Hernández. Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona.

17:10-17:30 *Píldora informativa.* Moderador: Anselmo Hernández Hernández. Centro de Salud Tacoronte. Tenerife.

Signos de alarma en mucopolisacaridosis. ¿Sabrías reconocer la mucopolisacaridosis en una consulta de pediatría? – Alexandre Santana Artiles. Complejo Hospitalario Insular Materno-Infantil. Las Palmas de Gran Canaria.

17:30-18:00 DESCANSO-CAFÉ.

Mesa redonda 1

18:00- 19:30 *Trastornos de la conducta alimentaria.*

Moderadora: Elena Sánchez Almeida – Presidenta de APAP Canarias y Pediatra del Centro de Salud La Guancha. Tenerife.

- *Afectación cardiovascular en los trastornos de la conducta alimentaria* – Javier Fernández Sarabia. Complejo Hospitalario Universitario de Canarias. Tenerife.
- *Valoración nutricional en el trastorno de la conducta alimentaria* – Álvaro Martín Rivada. Complejo Hospitalario Universitario de Canarias. Tenerife.
- *La importancia de la detección precoz de un trastorno de la conducta alimentaria* – F. María Paz López. Psicóloga Clínica, Coordinadora de la Unidad de trastornos de conducta alimentaria. Complejo Hospitalario Universitario de Canarias. Tenerife.

Conferencia inaugural

19:30-20:30 Moderador: Dr Luis Ortigosa del Castillo. Expresidente de la Sociedad Canaria de Pediatría Sección de Tenerife. *Resultados de la inmunización del VRS* – Federico Martínón Torres. Jefe del Servicio de Pediatría del Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela.

20:45 CENA BUFFET.

51ª REUNIÓN ANUAL CONJUNTA DE LAS SOCIEDADES CANARIAS DE PEDIATRÍA

21-22 de junio de 2024 • H10 Costa Adeje Palace



Programa científico

Sábado 22 de junio

8:30-9:30 Comunicaciones orales.

Moderadoras: Rosalía Pérez Hernández. Complejo Hospitalario Universitario de Canarias. Tenerife. Victoria Eugenia García Rodríguez. Pediatra de Hospiten Rambla. Tenerife.

Mesa redonda 2

9:30-11:00 *Detección de mosquitos Aedes en Canarias. Un nuevo reto para la Pediatría de las islas.*

Moderador: Dr. Luis Peña Quintana. Presidente de la Sociedad Canaria de Pediatría de Las Palmas. Complejo Hospitalario Insular Materno – Infantil. Las Palmas de Gran Canaria.

- *Vigilancia Entomológica en las Islas Canarias: retos y logros tras once años desde su implementación* – Jacob Lorenzo-Morales. Director del Instituto Universitario de Enfermedades Tropicales de Canarias de la Universidad de La Laguna. Tenerife.
- *Enfermedades transmitidas por Aedes. ¿Sabrías diagnosticarlas?* – Martín Castillo de Vera. Presidente de Sepexpal. Pediatra del Centro de Salud El Doctoral. Gran Canaria.
- *Prevención de arbovirosis mediante vacunas, ¿en qué momento estamos?* – Abián Montesdeoca Melián. Pediatra del Centro de Salud de Guanarteme. Las Palmas de Gran Canaria. Miembro del Comité Asesor de Vacunas de la AEP.

11:00-11.30 DESCANSO-CAFÉ.

Mesa redonda 3

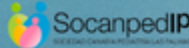
11.30-13:00 *Terapias biológicas.*

Moderador: José Ramón Alberto Alonso – Hospital Universitario Nuestra Señora de La Candelaria. Tenerife.

- *Inmunovisión de las terapias biológicas* – Yvelise Barrios Pino. Profesora de Inmunología. Departamento de Medicina, Psiquiatría y Dermatología de la ULL. Complejo Hospitalario Universitario de Canarias. Tenerife.
- *Novedades terapéuticas en Reumatología Pediátrica* – Juan José Bethencourt Baute. Servicio de Reumatología. Complejo Hospitalario Universitario de Canarias. Tenerife.
- *Manejo de pacientes pediátricos en tratamiento con terapias biológicas* – Sofía Hernández Cáceres. Pediatra del Centro de Salud Los Gladiolos. Tenerife.

51ª REUNIÓN ANUAL CONJUNTA DE LAS SOCIEDADES CANARIAS DE PEDIATRÍA

21-22 de junio de 2024 • H10 Costa Adeje Palace



Programa científico

Conferencia magistral

13:00–14:00 Moderador: Dr. Jorge Gómez Sirvent. Jefe de Servicio de Pediatría del Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria. Tenerife.

Abordaje integral del paciente de afecto de Neurofibromatosis tipo 1. Nuevas terapias.

– Gema L. Ramírez Villar. Unidad Oncología Pediátrica. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. María Salvador Cañibano. Complejo Hospitalario Universitario de Canarias. Tenerife.

14:00–15:30 ALMUERZO.

16:00–17:00 Exposición de pósters con defensa.

Moderador: Alejandro Cobo Costa – Complejo Hospitalario Universitario de Canarias. Tenerife. Eduardo Valerio Hernández – Vicepresidente de APAP Canarias y Pediatra del Centro de Salud Casco Botánico, Puerto de La Cruz. Tenerife.

17:00–17:30 *Calendario actual de inmunizaciones de Canarias. Dudas más frecuentes en la práctica diaria* – Angela Seoane Cea. Pediatra del Centro de Salud San Benito. Tenerife.

19:30–21:00 ASAMBLEA Y CONFERENCIA DE CLAUSURA.

Hablemos de derechos de la infancia – Rosa Gloria Suárez López de Vergara. Presidenta de UNICEF Comité de Canarias. Expresidenta de la Sociedad Canaria de Pediatría de Santa Cruz de Tenerife.

21:30 CENA DE CLAUSURA – ENTREGA DE PREMIOS.

In memoriam. Esperanza Melchor Pérez



Fallecida por accidente doméstico, el día 3 de Marzo de este año.

La Neonatología comienza a tener un cierto desarrollo en los años 60, al principio de la década tras los intentos para mejorar la terapia en dichos años, para mejorar sustancialmente en la década los 70. En 1974, la Sección de Neonatología del Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria recibe el "Premio Candelaria", por decisión unánime de la Junta Facultativa, al mejor *Servicio del Año* por las sesiones clínicas hospitalarias y otras actividades asistenciales.

En 1975, Esperanza Melchor y Carmen Morales se incorporan por oposición como neonatólogas en la Sección dirigida por el Jefe de la misma y en la que trabajan otros compañeros y un excelente equipo de enfermería, envidia de otros Servicios. Algo más tarde llegaron otros compañeros, con gran preparación y una muy excelente personalidad, que repercutió positivamente en la calidad del Servicio. Nos referimos a Maye Reyes Armas y a Santiago López que van a ser una excelente adquisición para el Servicio.

Desde el primer momento, Esperanza se integra en el Servicio, con gran profesionalidad y carisma. En todo momento mantiene una excelente relación con todos sus compañeros y el equipo de Enfermería. Es también en ese momento cuando se funda la primera UCI neonatal (1980) que se sustituye por la segunda en el 90 y, posteriormente, la tercera (2007).

Esperanza Melchor se integra desde el primer momento a su trabajo. Rápida y perfectamente adquiere el conocimiento de todas las técnicas y habilidades para actuar como perfecta neonatóloga. Disfruta intensamente con su trabajo. Tanto, que es habitualmente la primera en entrar y la última en salir del Servicio, donde derrama docencia sobre residentes, enfermería y hasta compañeros. En su experiencia está el haber tratado eficazmente a muchos prematuros en situación muy difícil. Y todo lo compatibiliza perfectamente con una familia de cuatro hijos a los que atendió y educó perfecta y alegremente.

Tengo la satisfacción de haber sido su amigo y de haber colaborado con ella intensamente. Incluso, recuerdo que en un momento determinado, ante la falta puntual de un respirador, ambos diseñamos un sistema para CPAP no invasivo, que permitió salvar la situación satisfactoriamente.

Se prejubiló, por problemas de salud en el año 2004.

Todos los que la hemos conocido, lamentamos sinceramente su pérdida. Descanse en paz.

Isidoro Souto

Ex Jefe de la Sección de Neonatología del
Hospital Universitario Nuestra Señora de
Candelaria



Normas de publicación

CANARIAS PEDIÁTRICA es el órgano de expresión fundamental de las Sociedades Canarias de Pediatría. Por ello, además de difundir las actividades de las Sociedades, pretende ser portavoz de la inquietud científica y de la problemática sanitaria pediátrica a nivel de la Comunidad Autónoma Canaria

Presentación y estructura de los trabajos

Preparación del manuscrito

El texto de los artículos observacionales y experimentales se estructurará habitualmente en las siguientes secciones: Introducción, Métodos, Resultado y Discusión.

En artículos extensos resulta conveniente la utilización de subapartados para mayor claridad del contenido.

Otro tipo de artículos, con casos clínicos, revisiones y editoriales pueden precisar una estructura distinta, que dependerán del contenido.

Para artículos originales se recomienda que la extensión de texto no supere las 3.000 palabras y el número de citas bibliográficas no sea superior a 40. Se admitirán un máximo de 8 figuras y/o tablas. Es recomendable que el número de firmantes no sea superior a seis.

Para notas clínicas se recomienda que la extensión máxima del texto sea de 1.500 palabras y el número de citas bibliográficas no sea superior a 20. Se admitirán un máximo de 4 figuras y/o tablas. Es recomendable que el número de firmantes no sea superior a cinco.

Página Titular

En la Página Titular deberá figurar la siguiente información:

- Título del artículo. Deberá ser lo más explícito y conciso posible, pero incluyendo en el mismo toda la información que maximice la sensibilidad y especificidad en su recuperación a través de búsqueda electrónica.
- Nombres de los autores y sus filiaciones institucionales.
- Nombre del departamento/s o institución/es y centros de trabajo y dirección de los mismos.
- Declaración de descargo de responsabilidad, si las hubiera.
- Nombre, dirección postal, teléfono, fax y dirección de correo electrónico del autor responsable de la correspondencia.
- Fuentes de financiación en forma de becas, equipos, medicamentos, etc.
- Recuento de palabras (excluyendo resumen, agradecimientos, leyendas de figuras y tablas).

- Fecha de envío.

Resumen y palabras clave

El resumen es la única parte del manuscrito incluida en la mayoría de las bases de datos electrónicas y de él se obtiene la información básica del estudio en los índices bibliográficos. Los autores se asegurarán de recoger en él, de la forma más exacta posible, toda la información del artículo. Los trabajos originales incorporarán resumen estructurado con extensión aproximada de 250 palabras y los siguientes apartados: Introducción y Objetivos, Material o Pacientes y Métodos, Resultados y Conclusiones. Para el resto de las secciones se adjuntará un resumen de 150-200 palabras aproximadamente.

Los autores incluirán de 3 a 10 palabras clave, ordenadas alfabéticamente, al final de la página en que figure el resumen. Se utilizarán para este fin términos que coincidan con descriptores listados en el Medical Subject Headings del Index Medicus. Disponible en : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/meshbrowser.cgi>. De no existir todavía descriptores MeSH adecuados se podrá utilizar directamente los nuevos términos.

Título, resumen y palabras clave en inglés.

Deberá incluirse una correcta traducción al inglés del título, resumen y palabras clave.

Texto

1. Introducción

Se describirá de forma resumida el propósito del artículo y la justificación del estudio, enumerándose los objetivos específicos (principal y secundarios) o hipótesis a evaluar. Únicamente se citarán las referencias bibliográficas estrictamente necesarias sin incluir datos o conclusiones del trabajo.

2. Material y métodos

Incluirá sólo la información disponible en el momento de diseñar el protocolo de estudio. La información obtenida durante el estudio será expuesta en la sección de Resultados.

Selección y descripción de los participantes:

Se describirán con claridad los procesos de selección de los sujetos de observación o experimentales (personas o animales, incluyendo los controles), los criterios de inclusión y exclusión de los mismos y su población de origen. Se recogerá en éste apartado la declaración de obtención de consentimiento informado por los padres y aprobación del estudio por los Comités de Investigación y/o Ética correspondientes.

Información técnica:

Se identificarán los métodos, aparatos (con nombre y dirección del fabricante) y procedimientos de forma suficientemente detallada como permitir la reproducción de los resultados por otros investigadores. La descripción de fármacos y sustancias químicas utilizadas se realizará de forma minuciosa, incluyendo nombres genéricos, dosis y vías de administración. En trabajos de revisión se

incluirá una sección en la que se expongan los métodos utilizados para localizar, seleccionar, extraer y sintetizar los datos.

Análisis estadístico:

Descripción detallada del método estadístico que permita la evaluación de los datos originales por un lector experto. Se especificará el programa informático utilizado, defendiendo los términos estadísticos, abreviaturas y símbolos.

Siempre que sea posible se cuantificarán y presentarán los resultados con índices estadísticos apropiados de precisión o de incertidumbre (tales como los intervalos de confianza), enviando la utilización aislada de pruebas estadísticas de hipótesis, como valores p que no proporcionan información de interés sobre la magnitud del efecto.

3. Resultados

Se presentarán los resultados mediante texto, tablas y gráficos, siguiendo una secuencia lógica, en la que los resultados más destacados del estudio aparecerán en primer lugar. No se repetirán en el texto todos los datos de las tablas e ilustraciones, enfatizándose o resumiéndose sólo las observaciones más importantes.

4. Discusión

Deberán destacarse los aspectos novedosos e importantes del estudio y las conclusiones y aplicaciones prácticas que se derivan. Se abordarán las limitaciones metodológicas que pudieran limitar su validez. Se compararán las observaciones realizadas con las descritas en la literatura. Podrán proponerse nuevas hipótesis cuando esté justificado.

5. Bibliografía

Las referencias bibliográficas se numerarán de forma consecutiva, siguiendo el orden de aparición en el texto. Aparecerán en supraindice y sin parentesis. Las referencias en texto, tablas y leyendas se identificarán mediante números arábigos entre paréntesis. Siempre que sea posible se deben incluir las referencias a los trabajos originales, evitando también la utilización de los resúmenes como referencias bibliográficas. Se citarán todos los autores hasta un número de seis, añadiendo "et al" tras ellos, en caso de superar dicho número. Los nombres de las revistas se abreviarán de acuerdo al estilo utilizado en el Index Medicus (disponible en www.nlm.nih.gov) El formato de los diferentes tipos de citas bibliográficas puede consultarse en www.nlm.nih.gov/bsduniform_requirements.html.

Ejemplos:

- Artículo de revista
Shusterman N, Strom BL, Murria TG, Morrison G., West SL, Maislin G. Risk factors and outcome of hospital-acquired acute renal failure. Clinical epidemiologic study. Am J Med 1987; 83:65-71.
- Autor corporativo
Diabetes Prevention Program Research Group. Hypertension, insulina, and proinsulin in participants with impaired glucose tolerance. Hypertension 2002; 40:679-686.

- ... • Capítulo de libro
Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. The genetic basis of human cancer. New York: McGraw 2002, pp. 93 – 113.

Tablas

Cada tabla deberá ser impresa a doble espacio, en un hoja independiente. Será comprensible por sí misma, sin necesidad de leer el texto del artículo. Se numerarán mediante números arábigos por orden de aparición en el texto, acompañándose de un breve título explicativo. Se evitarán las líneas interiores horizontales o verticales. Cada columna deberá contener un encabezamiento. Las siglas y abreviaturas se explicarán en las notas a pie de tabla. Se identificarán adecuadamente las medidas estadísticas. Cada tabla aparecerá convenientemente referida en el texto.

Figuras

Las gráficas, dibujos o fotografías, se numerarán mediante números arábigos de manera correlativa y conjunta como figuras, por orden de aparición en el texto. Deben entregarse en papel o en copia fotográfica nítida en blanco y negro, recomendándose un tamaño de 127 x 173 mm. En el dorso de la figura deberá adherirse una etiqueta en la que figuren: número de la figura, nombre del primer autor y orientación de la misma (mediante una flecha, por ejemplo). Las figuras se entregarán en un sobre, sin montar. Se admitirán también imágenes en ficheros electrónicos que permitan su reproducción el alta calidad (JPEG o GIF).

Eventualmente es posible la reproducción de fotografías o dibujos en color, siempre que sea aceptado por el Equipo de Dirección y Redacción y exista acuerdo previo económico de los autores con la Editorial.

Cuando se utilicen fotografías de pacientes, éstos no deben ser identificables y, si lo son, deben acompañarse las mismas de un permiso escrito de los padres que autorice su reproducción.

Leyendas de las ilustraciones

Las figuras se acompañarán del correspondiente pie, escrito a doble espacio en hoja incorporada al texto. Cuando se utilicen símbolos, flechas, números o letras para referirse a ciertas partes de la ilustración, se identificará su significado en la leyenda.

Responsabilidades éticas

El crédito de autoría en la realización de publicaciones biomédicas deberá fundamentarse en el cumplimiento conjunto de los siguientes requisitos:

1. Sustancial contribución a la concepción y diseño, obtención de datos o análisis e interpretación de los mismos.
2. Redacción del manuscrito o revisión crítica con aportaciones intelectuales.
3. Aprobación de la versión finalmente publicada. La obtención de financiación, recogida de datos o supervisión general del equipo de investigación, por sí solas, no justifican la autoría.

El contenido de la publicación deberá ser completamente original y no haber sido enviado previamente a otra revista. Ello no impide que puedan remitirse manuscritos rechazados por otra revista, trabajos presentados como resumen o póster en reuniones científicas o publicados en libros de actas de congresos.

Los autores son responsables de obtener, mediante solicitud al autor y a la editorial, los permisos de reproducción de gráficos, tablas, figuras, o cualquier otro material previamente publicado.

Los estudios experimentales deberán cumplir los requisitos éticos de los correspondientes comités (institucionales y nacionales) de evaluación de la experimentación con seres humanos y de la Declaración de Helsinki en su versión revisada del año 2000.

Envío de Originales

Los trabajos originales podrán remitirse, por correo electrónico a cualquiera de las siguientes direcciones:

vgarcianiето@gmail.com
mongemargarita@gmail.com
mgresa@ono.com

El manuscrito se acompañará de una carta de presentación, firmada por todos los autores del trabajo, que incluirá:

- Declaración de que todos los autores han leído y aprobado el manuscrito, cumplen los requisitos de autoría y garantizan la honestidad de su contenido.
- Información acerca de la publicación previa o duplicada o el envío de cualquier parte del trabajo a otras revistas (sólo en caso de publicación redundante)
- Declaración de posibles relaciones económicas o de otro tipo que pudiera ser motivo de conflicto de interés.
- Cesión de los derechos de publicación a la revista Canarias Pediátrica.

El Consejo Editor acusará recibo de los trabajos enviados a la Revista e informará acerca de su aceptación o rechazo razonado de los mismo.

Las Normas de Publicación de Canarias Pediátrica están basadas en los requisitos de uniformidad para manuscritos enviados a revistas biomédicas del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (www.icmje.org) La traducción, no oficial, al castellano ha sido publicada en Rev Esp Cardiol 2004; 57: 538-556.

Las opiniones expresadas en los artículos publicados son las de los autores, y no necesariamente compartidas por el Consejo Editor la revista, ni solidarias con la opinión de las Sociedades Canarias de Pediatría.

Los trabajos aceptados por Canarias Pediátrica quedan como propiedad permanente de la misma, no estando permitida su reproducción parcial o total sin su autorización.



51ª REUNIÓN ANUAL CONJUNTA
DE **LAS SOCIEDADES CANARIAS**
DE **PEDIATRÍA**

21-22 de junio de 2024 • H10 Costa Adeje Palace