

## Modificaciones de los ritmos biológicos en patología pediátrica

J. M. ANDRÉS, M. C. MEDRANO, A. MUÑOZ, J. ALDANA y J. ARDURA

La alteración de los ritmos biológicos en la enfermedad, es un hecho comprobado por numerosos autores. En la infancia han sido estudiadas las modificaciones de los ritmos biológicos de diversas variables y en diferentes procesos patológicos (1-12). Entre ellos podemos citar los realizados sobre la presión arterial (niños con antecedentes personales de uso de betamiméticos en el embarazo, antecedentes familiares de hipertensión arterial); frecuencia cardíaca (pacientes con cardiopatías, ojos ocluidos, técnica de nutrición parenteral); temperatura corporal (niños con problemas neurológicos); frecuencia respiratoria (muerte súbita del lactante); función renal (enuresis nocturna, urolitiasis); ciclo sueño/vigilia (muerte súbita del lactante, enfermedades neurológicas).

El esfuerzo realizado por distintos grupos de investigación en cronobiología clínica va encaminado a la búsqueda de indicadores predictivos que puedan ser útiles en la práctica clínica. La mayoría se orientan al análisis de las diferencias que existen en los ritmos biológicos conocidos en estado de salud y de enfermedad (1-5, 10-12). En segundo lugar, se valora si tales diferencias son indicadoras predictivas válidas.

Con similar finalidad, nuestro grupo inició hace varios años, estudios sobre la

maduración de los ritmos biológicos en recién nacidos (a término y pretérmino), lactantes y escolares sanos, cuyos datos más relevantes han sido expuestos en la comunicación previa (11-12). Posteriormente hemos ampliado la indagación a diversas situaciones patológicas. Parte de estas investigaciones son motivo de la presente comunicación.

### VARIACIONES DEL RITMO BIOLÓGICO DE LA FRECUENCIA CARDÍACA EN UN LACTANTE CON EXTRASISTOLIA VENTRICULAR

Como es sabido, la frecuencia cardíaca presenta en el lactante sano un ritmo circadiano desde el primer mes de la vida. Este es uno de los ritmos más constantes a lo largo de la vida del ser humano y el interés de su conocimiento estriba en que puede modificarse en algunos procesos patológicos.

Presentamos la observación realizada sobre un lactante de cuatro meses de vida, sin antecedentes familiares ni personales de interés; que acudió a una revisión rutinaria en su Centro de Salud y donde se le apreció una disrritmia cardíaca. Realizado registro Holter de frecuencia cardíaca de 24 horas, se apreció una extrasistolia ventricular monofocal con rachas de bigeminismo, en número de 7.500 latidos

atípicos sobre un registro total de 170.000 (4.4 %) (sin parejas, tripletes ni formas sostenidas).

Al cabo de 134 días se realiza nuevo registro durante otras 24 horas; en el que se observa un ritmo sinusal en el 100 % de los latidos, sin extrasistolia ventricular.

*Análisis del ritmo circadiano durante el episodio de extrasistolia ventricular*

De la monitorización registrada durante 24 horas se obtiene el cronograma (figura 1). Para su análisis ritmométrico se han recogido valores cada treinta minutos, con los que se obtienen 48 puntos equiespaciados.

Mediante el análisis de espectro de potencia (transformada rápida de Fourier); y sobre un periodo de 24 horas, se observa la existencia de ritmo circadiano con significación estadística ( $p < 0.01$ ), asimismo resultan significativos los ritmos con periodos de 6 y 20:20 horas (periodo óptimo) (tabla I).

Respecto al ritmo con periodo básico de 24 horas se obtienen los siguientes parámetros cronobiológicos con sus intervalos de confianza al 99 %:

Mesor:	139.31 (136.64 - 141.99).
Amplitud:	5.41 (0.92 - 9.91).
Acrofase (en horas):	14:46 (11:01 - 18:30).
Test de amplitud nula:	$p = 0.002$ .
Porcentaje de ritmo:	24.76 %

*Análisis del ritmo circadiano 134 días después del episodio de extrasistolia ventricular*

Con la misma metodología se obtienen los correspondientes cronogramas y parámetros cronobiológicos (Figura 2).

El análisis de espectro de potencia sobre un periodo de 24 horas indica la existencia de ritmo significativo ( $p < 0.001$ ) para dicho período, asimismo resultan significativos los ritmos para los periodos de 12 y 30:20 horas (periodo óptimo) (tabla II y figura 3).

Patient: 94-012  
Physician: \_\_\_\_\_  
Protocol: 6

Page 11 of 11  
Date 17 Jun 94  
PPG Belligo

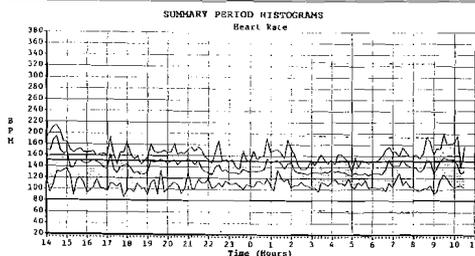


FIG. 1. Cronograma de la frecuencia cardiaca durante el episodio de extrasistolia ventricular. Obsérvese el pequeño descenso de la frecuencia cardiaca entre las 2 y las 7 horas

Patient: 94-131  
Physician: \_\_\_\_\_  
Protocol: 6

Page 11 of 11  
Date 31 May 94  
PPG Belligo

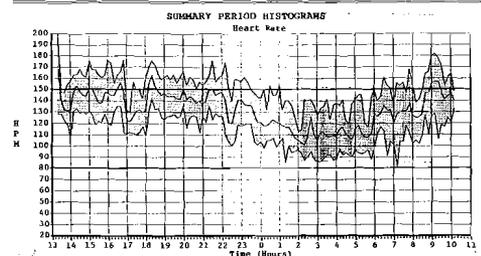


FIG. 2. Cronograma de la frecuencia cardiaca una vez cedido el episodio de extrasistolia ventricular, con ritmo sinusal. Obsérvese que la amplitud del descenso es claramente más acentuada en el periodo de extrasistolia (ver figura 1)

TABLA I. ANÁLISIS DEL ESPECTRO DE POTENCIA DE LA FRECUENCIA CARDIACA DURANTE EL EPISODIO DE EXTRASISTOLIA

Arm.	Per.	MESOR	Amp.	Z-test	Acrof.	% Ritmo	Varianza	Sig.
1.—	24: 0	139.31	5.41	0.002	14:46	24.76	2136	**
2.—	12: 0	139.31	2.17	0.400	11:31	3.99	2725	
3.—	8: 0	139.31	1.09	0.795	0:43	1.01	2810	
4.—	6: 0	139.31	4.62	0.011	2:22	18.08	2325	*
5.—	4:48	139.31	3.13	0.143	1:20	8.29	2603	
6.—	4: 0	139.31	1.88	0.505	0:50	2.99	2753	
7.—	3:26	139.31	0.71	0.908	0: 5	0.43	2826	
8.—	3: 0	139.31	1.74	0.557	1: 8	2.56	2766	
9.—	2:40	139.31	2.57	0.273	1:39	5.60	2679	
10.—	2:24	139.31	0.81	0.882	0:38	0.56	2823	
11.—	2:11	139.31	2.04	0.447	0:59	3.52	2739	
12.—	2: 0	139.31	2.04	0.445	1:37	3.53	2738	
13.—	20:20	139.87	5.76	0.001	14:29	27:14	2068	**

\* =  $p < 0.05$ . \*\* =  $p < 0.01$

Arm. = Armónico. Per. = Período. Amp. = Amplitud. Sig. = Significación. Z-test = Test de amplitud nula. % Ritmo = Porcentaje de ritmo.

TABLA II. ANÁLISIS DEL ESPECTRO DE POTENCIA DE LA FRECUENCIA CARDIACA DURANTE EL CONTROL 134 DÍAS DESPUES DEL EPISODIO DE EXTRASISTOLIA

Arm.	Per.	MESOR	Amp.	Z-test	Acrof.	% Ritmo	Varianza	Nora
1.—	24: 0	133.46	17.12	0.000	14:45	62.70	4186	**
2.—	12: 0	133.46	9.11	0.012	9:50	17.75	9232	*
3.—	8: 0	133.46	2.58	0.724	5:22	1.43	11064	
4.—	6: 0	133.46	0.40	0.992	1:28	0.04	11220	
5.—	4:48	133.46	1.48	0.900	0:18	0.47	11171	
6.—	4: 0	133.46	1.97	0.828	0:11	0.83	11130	
7.—	3:26	133.46	3.28	0.593	2:11	2.30	10966	
8.—	3: 0	133.46	3.96	0.463	0:37	3.36	10847	
9.—	2:40	133.46	1.15	0.938	1:11	0.29	11192	
10.—	2:24	133.46	1.39	0.911	1:52	0.41	11177	
11.—	2:11	133.46	1.05	0.948	1:31	0.24	11197	
12.—	2: 0	133.46	1.29	0.923	0:55	0.36	11184	
13.—	30:20	130.05	18.56	0.000	15:15	66.96	3708	**

\* =  $p < 0.05$ . \*\* =  $p < 0.01$

Arm. = Armónico. Per. = Período. Amp. = Amplitud. Sig. = Significación. Z-test = Test de amplitud nula. % Ritmo = Porcentaje de ritmo.

Respecto al ritmo con periodo básico de 24 horas se obtienen los siguientes parámetros cronobiológicos con sus intervalos de confianza al 99 %:

Mesor:	133.46 (129.71 - 137.20).
Amplitud:	17.12 (10.83 - 23.42).
Acrofase (en horas):	14:45 (13:19 - 16:11).
Test de amplitud nula:	$p < 0.001$ .
Porcentaje de ritmo:	62.70 %

### Estudio ritmométrico comparativo

Observando ambos cronogramas (aún con escalas diferentes), se aprecia una mayor variabilidad en el segundo registro con un aumento de los valores durante el día y un descenso mayor durante la noche.

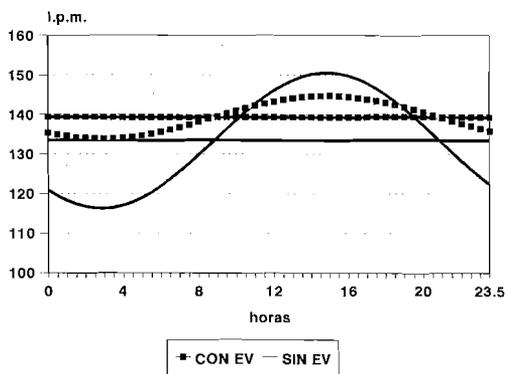


FIG. 3. Análisis de cosinor de la frecuencia cardíaca en la fase de extrasístolia (EV) y de ritmo sinusal (SIN EV). Obsérvense las diferencias en MESOR y amplitud, con igualdad en las acrofases.

El segundo registro muestra menor MESOR (7 latidos menor), mayor amplitud, igual acrofase y mayor porcentaje de ritmo. Al utilizar los tests de comparación de ritmos (igualdad de mesores, igualdad de amplitud-acrofase e igualdad de ritmos), se comprueba que ambos ritmos son totalmente diferentes a un nivel de significación del 99 %.

Como conclusión podemos decir que durante el episodio de extrasístolia ventricular el caso conserva su ritmo circadiano, con acrofase en igual momento que el registro realizado sin extrasístolia. Si bien el MESOR era más alto y la amplitud menor, mostrando una menor variabilidad y unos parámetros de ritmo menos «robustos». Por lo tanto la enfermedad modificó su ritmo biológico aunque no causara la pérdida del ritmo circadiano.

### VARIACIONES DE RITMOS BIOLÓGICOS EN NEONATOS CON OCLUSIÓN OCULAR

Para determinar la influencia de la luz sobre la aparición de ritmos biológicos en el recién nacido se estudian 17 neonatos con ojos ocluidos en tratamiento fototerápico. La población control se establece con un grupo de 21 neonatos sanos de un día y otro grupo de 15 neonatos de siete días de edad (Tabla III).

La monitorización continua se llevó a cabo con un polígrafo SUPERMON 7210 de KONTRON®. A través de electrodos cutáneos y brazal de esfigmomanómetro, se registraron los datos correspondientes a las variables: Frecuencia cardíaca y respiratoria, presión arterial sistólica, diastólica y media, temperatura cutánea y saturación arterial de oxígeno.

Cada monitorización se programó con el fin de valorar el ritmo circadiano y/o ultradiano, a través de un período de 24 horas consecutivas, obteniendo puntos de observación cada 30 minutos. Con esta pauta se consiguen 48 observaciones de cada variable a lo largo del período de 24 horas. Todos los niños fueron sometidos a las mismas condiciones asistenciales y ambientales (luz, ruido y temperatura).

Se lleva a cabo análisis estadístico descriptivo y ritmométrico mediante el test de cosinor.

TABLA III. CARACTERIZACIÓN DE LOS CASOS DEL GRUPO DE ESTUDIO (OJOS OCLUIDOS)

VARIABLE	MEDIA	DESV.	TIP. TAMAÑO	ERR. EST.
EDAD <sub>M</sub>	28.4	4.7	16	1.1
EDAD <sub>DDG</sub>	39.4	1.6	17	0.4
PARIDAD	1.1	0.7	15	0.1
EDAD	4.1	1.6	17	0.4
PESON	3.1	0.4	17	1.1
TALLAN	49.4	2.0	17	0.5
APG <sub>1</sub>	8.0	2.0	17	0.4
APG <sub>2</sub>	9.3	1.2	17	0.3
PESO	2.9	0.4	17	0.1
TALLA	48.7	3.4	16	0.9

CARACTERIZACIÓN DE LOS CASOS DEL GRUPO CONTROL DE 1 DÍA (GRUPO A)

VARIABLE	MEDIA	DESV.	TIP. TAMAÑO	ERR. EST.
EDAD <sub>M</sub>	27.1	3.7	14	1.0
EDAD <sub>DDG</sub>	40.0	0.7	21	0.1
PARIDAD	1.5	0.5	13	0.1
EDAD	1.5	0.6	18	0.1
PESON	3.3	0.3	19	0.1
TALLAN	49.7	1.4	19	0.3
APG <sub>1</sub>	8.3	0.9	21	0.2
APG <sub>2</sub>	9.5	0.7	21	0.1
PESO	3.3	0.3	19	0.1
TALLA	49.7	1.4	19	0.3

CARACTERIZACIÓN DE LOS CASOS DEL GRUPO CONTROL DE 7 DÍAS (GRUPO B)

VARIABLE	MEDIA	DESV.	TIP. TAMAÑO	ERR. EST.
EDAD <sub>M</sub>	27.8	4.2	14	1.1
EDAD <sub>DDG</sub>	39.8	1.3	15	0.3
PARIDAD	1.7	0.9	13	0.2
EDAD	7.1	1.1	15	0.3
PESON	3.3	0.4	15	0.1
TALLAN	49.9	1.7	15	0.4
APG <sub>1</sub>	8.1	1.4	15	0.3
APG <sub>2</sub>	9.6	0.6	15	0.2
PESO	3.2	0.4	15	0.1
TALLA	50.5	2.5	14	0.7

EDAD<sub>M</sub> = Edad materna. EDAD<sub>DDG</sub> = Edad de gestación. PESON = Peso al nacimiento. TALLAN = Talla al nacimiento. APG<sub>1</sub> = Apgar al primer minuto. APG<sub>2</sub> = Apgar a los cinco minutos.

En los controles sanos se detectó ritmo ultradiano con períodos de 3 horas para la frecuencia cardíaca (Figura 4). En el grupo de estudio sólo fue significativo un ritmo ultradiano con período de 12 horas para la presión arterial sistólica y media.

VARIABLES

GRUPO	ESTUDIO	A	B
FC		xxxxxxxxxxx	xxxxxxxxxxx
FR			
Tra		xxxxxxxxxxx	+++++++++
TAS	+++++++++		#####
TAD		xxxxxxxxxxx	//////////
TAM	+++++++++		//////////
SAT			

FIG. 4. Obsérvese la presencia de ritmos ultradianos de la frecuencia cardíaca en ambos grupos control A y B. Así como otros ritmos ultradianos de período inferior a 12 horas ausentes en el grupo de estudio. xxx = Ritmo ultradiano de 3 h. /// = Ritmo ultradiano de 6 h. ### = Ritmo ultradiano de 8 h. + + + = Ritmo ultradiano de 12 h. FC = Frecuencia cardíaca. FR = Frecuencia respiratoria. Tra = Temperatura corporal. TAD = Presión arterial diastólica. TAM = Presión arterial media. SAT = Saturación arterial de oxígeno

La oclusión de globos oculares impide la aparición de ritmos ultradianos de 3 horas, que aparecen en los controles sanos. Por constituir la emergencia de ritmos ultradianos una fase inicial del proceso madurativo de los ritmos circadianos, puede deducirse que la oclusión ocular impide la actuación de la luz como sincronizador y por lo tanto retrasaría la maduración de los ritmos biológicos. Por otro lado, dado que la pauta horaria de ingesta y de cuidados asistenciales fue equivalente en los dos grupos, las diferencias pueden atribuirse al efecto de la luz. Por tanto es obligado tener en cuenta a la luz como un factor sincronizador de primer orden.

VARIACIONES DEL RITMO BIOLÓGICO DE MELATONINA EN PACIENTES CON ENURESIS Y CON CRISIS FEBRILES

La melatonina es una hormona de comprobada variabilidad circadiana en el adulto. En condiciones normales tiene un pico en horas nocturnas y sufre una fuerte disminución (casi desaparición) cuando el individuo se expone a la luz. Han sido descritas diversas alteraciones tanto en niños como adultos en los que se encuentra modificado su ritmo circadiano (6-10).

Clásicamente, los estudios sobre melatonina se han realizado en muestras de sangre, lo que plantea diversos problemas en el ámbito pediátrico; incluidos consideraciones éticas. El elevado número de muestras de observación necesarios para dichos estudios hace que la recogida resulte traumática, con riesgo de alteración de los resultados. Las muestras salivares obvian estos problemas.

Con la finalidad de indagar sobre la existencia de modificaciones del ritmo de melatonina, y sobre la cuantía de diferencias significativas entre grupos de pacientes con diferentes problemas, hemos llevado a cabo un estudio prospectivo en el que se incluyen pacientes con enuresis nocturna y niños afectados de crisis convulsivas febriles.

Como hipótesis nula consideraremos que el ritmo de melatonina es similar en ambos grupos en tanto que la hipótesis alternativa plantea que existen diferencias significativas entre sus ritmos y que por lo tanto son diferentes.

*Material y métodos.* Como población de estudio son analizados once pacientes enuréticos y ocho afectados de crisis convulsivas febriles, cuyos rasgos de caracterización se muestran en la tabla IV.

En todos los pacientes se realizaron determinaciones de melatonina salivar me-

TABLA IV. CARACTERIZACIÓN DE LOS CASOS DE LOS GRUPOS DE PACIENTES ENURÉTICOS (E) Y CON CRISIS FEBRILES (CF)

VARIABLE EDAD

GRUPO	MEDIA	D.S.	TAMAÑO	ERR. EST.	MIN.	MAX.
CF	1.32	0.5	8	0.17	0.58	1.91
E	8.0	2.5	11	0.75	4.33	11.83

VARIABLE SEXO

GRUPO	VARON	MUJER
CF	6	5
E	5	3

VARIABLE PESO

GRUPO	MEDIA	D.S.	TAMAÑO	ERR. EST.	MIN.	MAX.
CF	10.21	1.7	8	0.61	7.78	12.4
E	29.85	8.1	11	2.44	17.7	41.4

VARIABLE PESO DE RECIÉN NACIDO

GRUPO	MEDIA	D.S.	TAMAÑO	ERR. EST.	MIN.	MAX.
CF	2.85	0.5	7	0.21	2	3.7
E	3.3	0.5	11	0.15	2.5	4.15

VARIABLE SUEÑO TOTAL

GRUPO	MEDIA	D.S.	TAMAÑO	ERR. EST.	MIN.	MAX.
CF	12.8	1.3	5	0.58	12	15
E	10.5	1.0	11	0.32	8.4	12.3

dante RIA a las 4, 8, 12, 16, 20 y 24 horas. Además los casos con enuresis, fueron monitorizados de forma ambulatoria con un registrador Holter, determinando observaciones de presión arterial sistólica, diastólica y media; y frecuencia cardíaca. Los métodos ritmométricos utilizados fueron los descritos en los capítulos precedentes.

**Resultados.** Las diferencias respecto a las características de ambos grupos son notables ya que partimos originalmente de patologías que son características del lactante (crisis febriles) y del escolar (enuresis). Los cronogramas de melatonina salivar (Figura 5), muestran homogeneidad en los pacientes enuréticos en los que claramente se observa un descenso en las horas diurnas en comparación con las nocturnas. Los lactantes con crisis febriles (Figura 6) muestran comportamiento similar aunque hay tres puntos discordantes que producen la impresión de heterogeneidad que aparentemente contrasta con el anterior grupo en este análisis macroscópico.

Con el mismo análisis en el grupo de crisis febriles se detecta también un ritmo circadiano ( $p < 0.05$ ) aunque con menor amplitud, siendo sus parámetros los siguientes:

MESOR: 6.57 (3.77 - 9.38).  
 Amplitud: 3.51 (0.92 - 7.38).  
 Acrofase (en horas): 5:01 (0:48 - 9:52).  
 Test de amplitud nula  $p = 0.014$

De estos resultados, deducimos que ambos grupos presentan ritmo circadiano para la melatonina salivar, si bien, los pacientes enuréticos tienen un ritmo mejor establecido con un máximo a la una de la madrugada. Los test de comparación de

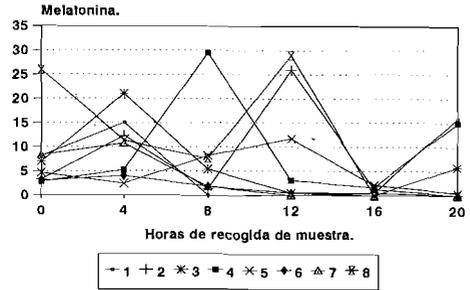
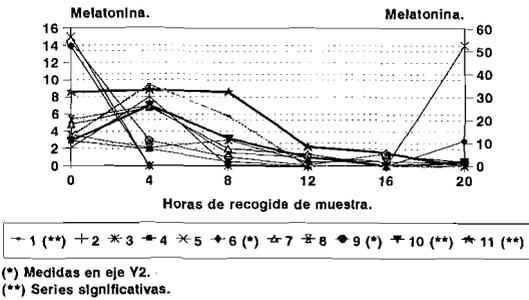


FIG. 5. Cronograma de melatonina salivar en enuréticos. Obsérvese el descenso uniforme de valores entre las 12 y las 20 horas

FIG. 6. Cronograma de melatonina salivar en crisis febriles. Obsérvese los casos 1, 3, 5, 6 y 7 muestran comportamiento superponible a los enuréticos. Los casos 2, 4 y 8 son discordantes en los valores de las 8 y las 12 horas

Al realizar los estudios ritmométricos (microscópicos) en el análisis del estudio por grupos, encontramos que el método de análisis de cosinor múltiple detecta en el grupo de enuréticos un ritmo circadiano ( $p < 0.01$ ) con los siguientes parámetros cronobiológicos:

MESOR: 4.39 (0.73 - 8.05).  
 Amplitud: 5.50 (0.14 - 14.08).  
 Acrofase (en horas): 0:59 (22:38 - 10:04).  
 Test de amplitud nula  $p = 0.009$

ritmos (igualdad de MESOR e igualdad amplitud-acrofase) no mostraron diferencias significativas entre los ritmos de melatonina de los pacientes enuréticos y con crisis febriles. En consecuencia no se rechaza la hipótesis nula, asumiendo que ambos grupos tienen comportamiento similar en sus ritmos biológicos de melatonina.

Respecto a los datos obtenidos por el registro ambulatorio de presión arterial

durante 24 horas en casos enuréticos, hemos observado un ritmo circadiano para la frecuencia cardíaca. No se ha detectado ritmos circadianos en el estudio de las presiones arteriales.

*En conclusión*, los sincronizadores ambientales naturales pueden modificar la

expresión de ritmos biológicos como es el caso de la luz en recién nacidos con ojos ocluidos. Cambios en los ritmos biológicos pueden constituir indicadores sensibles en algunas situaciones patológicas (extrasístolia) y no en otros (enuresis, crisis febriles).

#### BIBLIOGRAFIA

1. WU, J.; CORNELISSEN, G.; TARQUINI, B. y col.: *Circaseptan and circannual modulation of circadian rhythms in neonatal blood pressure and heart rate*. Chronobiology: Its role in Clinical Medicine, General Biology, and Agriculture, Part A., pages 643-652. 1990 Wiley-Liss, Inc.
2. GRACIA, D.; GROSSMAN, S.: *Circadian Rhythms in blood pressure in school-age children of normotensive and hypertensive parentes*. Nursing Research, 1991; 40: 28-34.
3. D'SOUZA, S. W.; TENREIRO, S.; MINORS, D.; CHISWICK, M. L.; SIMS, D. G.; WATERHOUSE, J.: *Skin temperature and heart rhythms in infants of extreme prematurity*. Arch. Dis. Child., 1992; 67: 784-88.
4. PORTMAN, R. J.; TETMAN, R. J.; WEST, M. S.: *Efficacy of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring in children*. J. Pediatr. 1991; 118: 842-9.
5. GEMELLI, M.; MANGANARO, R.; MAMI, C.; RANDO, F.; DE LUCA, F.: *Circadian blood pressure pattern in full-term newborn infants*. Biol Neonate, 1989; 56: 315-323.
6. MIYAMOTO, A.; HARA, M.; ITO, M.; HAYASHI, K.; FUKUYAMA, Y.: *Serum melatonin kinetics in epileptic children with or without photosensitivity*. Jap. J. Psychiatry and Neurology, 1990; 44: 432-4.
7. MIKOL, F.; MONGE-STRAUSS, M. F.: *Horaires des crises et répartition nyctémérales des activités EEG paroxystiques: étude chez 197 épileptiques*. Rev. Neurol. 1987; 143: 451-6.
8. TSUBOI, T.; OKADA, S.: *Seasonal variation of febrile convulsion in Japan*. Acta Neurol Scand, 1984; 69: 285-92.
9. AGUILA, C. M.; CASTILLO, J. L.; ACUÑA, D.: *La glándula pineal en el niño. II. Mecanismos de regulación y función neuroendocrina. Fisiopatología tumoral*. Bol. Pediatr., 1989; 30: 191-203.
10. MOLINA CARBALLO, A. En: Glándula pineal y transtornos convulsivos en el niño. Interrelaciones neuroendocrinas en función del ciclo circadiano. Tesis doctoral. Universidad de Granada, 1989.
11. ANDRÉS DE LLANO, J. M.: *Prevalencia y maduración de ritmos biológicos en niños sanos. Estudio a través de variables fisiológicas en el primer trimestre de la vida*. Tesis Doctoral. Universidad de Valladolid, 1990.
12. ALDANA GÓMEZ, J.: *Influencia de los factores ambientales y de la edad gestacional, en el desarrollo de los ritmos biológicos del prematuro, durante el primer mes de vida*. Tesis Doctoral. Universidad de Valladolid, 1992.

#### *Petición de Separatas:*

Dr. J. M. ANDRÉS  
Facultad de Medicina. Pediatría.  
Avda. Ramón y Cajal, 5  
47005 VALLADOLID