



VOL. XXXIX • Nº 170 • 4/1999



Boletín de Pediatría

SOCIEDAD DE PEDIATRÍA DE ASTURIAS,
CANTABRIA, CASTILLA Y LEÓN

Miembro de la Asociación Española de Pediatría

ERGON

Boletín de Pediatria

VOL. XXXIX • Nº 170 • 4/1999



SOCIEDAD DE PEDIATRÍA DE ASTURIAS, CANTABRIA, CASTILLA Y LEÓN
Miembro de la Asociación Española de Pediatría

JUNTA DIRECTIVA DE LA SOCIEDAD DE PEDIATRÍA DE ASTURIAS, CANTABRIA, CASTILLA Y LEÓN

PRESIDENTE: Jesús Sánchez Martín	VOCALES: SECCIÓN PROFESIONAL: Luis Rodríguez Molinero	PALENCIA: Susana Alberola López
VICEPRESIDENTE POR ASTURIAS: Antonio Ramos Aparicio	PEDIATRÍA EXTRAHOSPITALARIA: Fernando Malmierca Sánchez	SALAMANCA: Pablo González Hernández
VICEPRESIDENTE POR CANTABRIA: Jaime Revuelta Alonso	CIRUGÍA PEDIÁTRICA: Félix Sandoval González	SEGOVIA: Carlos Santana Rodríguez
SECRETARIO: José Bernardo González de la Rosa	ASTURIAS: Ignacio Carvajal Ureña	VALLADOLID: Marta Sánchez Jacob
TESORERO: Gonzalo Solís Sánchez	AVILA: José Luis Hernán Sanz	ZAMORA: Andrés Carrascal Tejado
PRESIDENTE DE LA FUNDACIÓN ERNESTO SÁNCHEZ VILLARES: Serafín Málaga Guerrero	BURGOS: José Manuel Merino Arribas	RESIDENTES: ASTURIAS: Andrés Menéndez Cuervo
DIRECTORA DEL BOLETÍN: María José Lozano de la Torre	CANTABRIA: Horacio Paniagua Repetto	CANTABRIA: Esther Galicia
	LEÓN: Santiago La Peña López de Armentia	CASTILLA-LEÓN: Manuel Marrero Calvo

COMITÉ EDITORIAL DEL BOLETÍN DE LA SOCIEDAD DE PEDIATRÍA DE ASTURIAS, CANTABRIA, CASTILLA Y LEÓN

DIRECTOR FUNDADOR: Ernesto Sánchez Villares†	SECRETARIOS DE REDACCIÓN: José Alonso Palacio Javier Domínguez Vallejo (<i>Cirugía Pediátrica</i>) Carlos Ochoa Sangrador	CONSEJO DE REDACCIÓN: Susana Alberola López Javier Aldana Gómez Carlos Díaz Vázquez Corsino Rey Galán
DIRECTORA: María José Lozano de la Torre		

SECRETARÍA DE REDACCIÓN

Dpto. de Ciencias Médicas y Quirúrgicas
(Área de Pediatría).
Facultad de Medicina
Avda. Cardenal Herrera Oria, s/n.
39011 Santander.
Tel.: (942) 20 25 20 (ext. 73014).
Fax: (942) 20 19 91

EDICIÓN Y PUBLICIDAD

EDICIONES ERGON, SA.
C/ Arboleda, 1. 28220 Majadahonda (Madrid)
Tel. (91) 636 29 30. Fax (91) 636 29 31
estudio@ergon.es

Soporte Válido. Ref. SVR nº 23
ISSN: 0214-2597
Depósito legal: S-74-1960

Impreso en papel libre de ácido



Printed on acid free paper

Sumario

EDITORIAL

- 219 Relación del aumento del asma y la atopia con la alimentación y los estilos de vida
A. Blanco Quirós

REVISIONES

- 222 Manifestaciones neurológicas en la enfermedad celíaca
R. Palencia Luaces
- 229 Vacuna antivariola: ¿Llegó el momento de su inclusión en el calendario vacunal español?
J. Alonso Palacio, M.J. Lozano de la Torre, V. Madrigal Díez
- 236 Efecto de los corticoides inhalados sobre el crecimiento y el metabolismo calcio/fósforo
L.M. Rodríguez

ORIGINALES

- 243 Resistencias a antibióticos en nuestro medio. Visión global del problema
S. Lapeña López de Armentia
- 248 Empeoramiento de las epilepsias inducido por fármacos antiepilépticos
B. Rojo, R. Arteaga, J.L. Herranz
- 253 Utilidad de las pruebas complementarias en el diagnóstico del dolor abdominal recurrente
J.M. Marugán de Miguelsanz

CASO CLÍNICO

- 260 Fibrilación auricular en un niño con corazón sano
C. Ochoa Sangrador, M.T. Rivas López, M.V. Barajas Sánchez

- 262 CARTA AL DIRECTOR

- 263 NOTICARIO

Summary

EDITORIAL

- 219 Relationship of increased asthma and atopy with diet and lifestyle
A. Blanco Quirós

REVIEWS

- 222 Neurological manifestations of celiac disease
R. Palencia Luaces
- 229 Chickenpox vaccination: Has the time come to include this in the spanish vaccination program?
J. Alonso Palacio, M.J. Lozano de la Torre, V. Madrigal Díez
- 236 Effects of inhaled corticosteroids on growth and calcium/phosphorus metabolism
L.M. Rodríguez

ORIGINAL ARTICLES

- 243 Resistances to antibiotics in our environment. global view of the problem
S. Lapeña López de Armentia
- 248 Exacerbation of antiepileptic drug induced epilepsies
B. Rojo, R. Arteaga, J.L. Herranz
- 253 Usefulness of the complementary tests in the diagnosis of recurrent abdominal pain
J.M. Marugán de Miguelsanz

CLINICAL CASE

- 260 Auricular fibrillation in a child with a healthy heart
C. Ochoa Sangrador, M.T. Rivas López, M.V. Barajas Sánchez

- 262 **LETTER TO THE DIRECTOR**

- 263 **NEWS BULELTIN**

Editorial

Relación del aumento del asma y la atopia con la alimentación y los estilos de vida

A. BLANCO QUIRÓS

Area de Pediatría. Facultad de Medicina. Valladolid

En las últimas décadas está aumentando de forma preocupante el asma y las enfermedades atópicas del niño. En 1998 el CDC estimó el incremento del asma ocurrido en los EE.UU. entre 1980 y 1994 en un 75%⁽¹⁾. Las cifras recogidas fueron motivo de crítica sosteniendo que se trataba de un falso aumento provocado por sesgos⁽²⁾. Es innegable que existe una importante atención social y médica hacia la alergia lo que repercute en la mayor utilización de diagnósticos relacionados con la atopia, como rinitis o conjuntivitis. Además, niños anteriormente calificados con términos ambiguos, como bronquitis espástica, niño con sibilancias, catarro sibilante, etc. ahora reciben diagnósticos de asma o atopia. Sin embargo, sin negar estos sesgos, se acumulan docenas de publicaciones, hechas en diferentes países y con diferentes sistemas estadísticos, que insisten en la realidad del aumento de las enfermedades atópicas. Por ello, la situación ha sido definitivamente aceptada por especialistas de todo el mundo.

El aumento del asma y las enfermedades atópicas se acompaña de otro fenómeno que también merece atención. Su incidencia varía mucho de unos países a otros y aunque es una alteración casi exclusiva de los países desarrollados, incluso entre éstos hay diferencias llamativas. Desde 1992 se está realizando una macroencuesta que incorpora a cerca de medio millón de adolescentes de 14 años repartidos por más de 40 países de los cinco continentes, incluido España. El estudio denominado ISAAC (International Study of Asthma and Allergy in Children) sirvió en su primera fase para comprobar que en ciertos lugares de cultura británica el asma llega casi a afectar a 1 de cada 3 niños, incidencia que es bastante inferior en otros lugares con similar nivel socio-sanitario y casi nula en países deprimidos⁽³⁾. En el Reino

Unido se quiso atribuir el incremento del asma a las masivas plantaciones de aceite de colza ocurridas en los años 70 y 80 facilitadas por las ayudas de la CE, pero el impacto real de la polución polínica y de cambio de dieta no está científicamente probado⁽⁴⁾.

En España también hubo diferencias, oscilando la frecuencias de asma entre los niveles más elevados hallados en Bilbao (16,3%) y los más bajos en Valladolid (6,2%)⁽⁵⁾. Así mismo, la dermatitis atópica y la rinitis alérgica mostraron entre las ciudades españolas diferencias superiores al 100%⁽⁶⁾.

La aparición de asma y atopia obedece a unos factores genéticos todavía no identificados, pero es obvio que no pueden modificarse a la velocidad que aumentan las manifestaciones clínicas, lo que obligadamente responde a factores ambientales. Entre estos factores, el que primero mereció la atención de los investigadores fue la polución atmosférica sospechándose que además agravar las enfermedades respiratorias influiría sobre el asma y la atopia en general facilitando la síntesis local de citoquinas pro-inflamatorias⁽⁷⁾.

Uno de los artículos más comentados sobre la materia fue el publicado por E. von Mutius y col en 1994⁽⁸⁾ comparando la frecuencia de asma y atopia en una población industrialmente muy polucionada de Alemania del Este, Leipzig, con otra del Oeste, Munich, que lleva años muy sensibilizada contra la emisión de gases. En contra de lo esperado las cifras de Leipzig fueron significativamente inferiores. Posteriores estudios complementarios de carácter etario concretaron que el agente ambiental diferenciador entre Munich y Leipzig comenzó a actuar entre 1965-70, aunque permanece sin identificar.

Otro hallazgo espectacular es la constatación de que, tras la reunificación de Alemania, los niños de Leipzig rápida-

mente empezaron a hacerse atópicos subiendo la fiebre de heno del 2,3% a 5,1% en 4 años y la sensibilización cutánea del 19,3% al 26,7%⁽⁹⁾, pero la cuestión más decisiva es que el aumento se produce a expensas de los niños pequeños que durante el periodo estudiado tenían 1 a 3 años de edad.

Con esto llegamos al tercer aspecto que deseamos resaltar en esta editorial: 1) La atopia está aumentando. 2) El aumento lo ocasiona un factor ambiental no identificado, relacionado con estilos occidentales de vida. 3) El agente etiológico influye en los primeros meses de la vida.

Son múltiples los intentos para identificar los factores que incrementan la frecuencia de la atopia porque su conocimiento es imprescindible para establecer pautas preventivas. Gran parte de las investigaciones se dirigen hacia el campo de las infecciones infantiles. En un estudio con más de 11.000 jóvenes italianos se concluyó que la sensibilización atópica se relaciona inversamente con el número de hermanos y que depende también del lugar ordinal que ocupe el niño. Este y otros estudios apoyan que las infecciones intra-familiares ocurridas en los primeros años de la vida protegen de la posterior sensibilización atópica⁽¹⁰⁾. Una similar protección se ha sugerido para aquellos niños que viven su primera infancia en un auténtico ambiente rural.

Los descubrimientos de la última década sobre la función de las subpoblaciones Th1 y Th2 de los linfocitos CD4 proporcionan base científica a la relación inversa entre infección y atopia. Hasta ahora, se han comunicado aumentos de la atopia coincidiendo con descenso de infección tuberculosa, hepatitis A y sarampión⁽¹¹⁻¹³⁾. Aunque veladamente, los planes masivos de vacunaciones con los decisivos cambios infecciosos que provocan también están siendo implicados en el incremento de la atopia⁽¹⁴⁾.

La rapidez de los cambios observados en las ciudades de Alemania Oriental no tienen fácil explicación. Suponen la llegada de agentes causales de enorme agresividad, mayor que la sufrida en los años setenta en la propia Alemania del Oeste. Algunos intentan explicarla por los cambios sociales de la mujer trabajadora y el cierre de guarderías que favorecerían una alta y precoz infectibilidad⁽¹⁵⁾. Sin embargo, parece necesario buscar factores todavía más activos, como sólo podrían serlo los alimentarios.

La dieta es una de las peculiaridades más intrínseca a los modernos estilos de vida y su influencia es grande sobre

aspectos nutricionales, pero también sobre la ulterior repercusión metabólica y cardiocirculatoria. El sedentarismo, la vida doméstica y la obesidad parecen ser factores unidos a la elevada incidencia de atopia⁽¹⁶⁾. Por otra parte, se afirma que ciertas dietas influyen positiva o negativamente sobre la morbilidad del adulto, incluso sobre su longevidad. Se ha dicho que la relación entre ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) de cadena omega-3 y de cadena omega-6 (n-3/n-6) derivando respectivamente hacia ac. eicosanoide o hacia ac. araquidónico es motivo de series distintas de prostaglandinas o de leucotrienos, con repercusión sobre la inflamación atópica. Hay leucotrienos pro-inflamatorios que son parte fundamental de la reacción asmática. No se han podido lograr evidencias definitivas, pero algunos autores afirman que además de la relación PUFA n-3/n-6, todavía influye más la proporción de moléculas cis y trans⁽¹⁷⁾. En numerosos artículos se insiste que la disminución de la lactancia materna facilita la atopia infantil, pero ahora precisamente no están ocurriendo cambios drásticos en su frecuencia que justifiquen el fenómeno atópico, salvo que cambios de la dieta materna y de la composición de su leche tengan influencia. Los probióticos, bacterias o fragmentos que modifican la flora intestinal, modifican la liberación de citoquinas y aumentan la síntesis local de IgA, además degradan la caseína, proteína que estimula la síntesis de IL-4. En base a estas razones se les ha propuesto una posible acción protectora de la atopia. Podrían intervenir en la leche materna y su eliminación de la dieta facilitar la alergia⁽¹⁸⁾.

La influencia del estilo de vida en las enfermedades atópicas llevó a comparar diferentes comunidades suecas de costumbres antroposóficas que realizan una dieta vegetal fermentada, rica en lactobacillus y usan muy restrictivamente los antibióticos y las vacunaciones. Los niños mostraron una menor prevalencia de atopia que los controles que además era más baja cuanto más estricta era el régimen de vida de su familia⁽¹⁹⁾.

La importancia de la polución, de las infecciones y de la dieta en el condicionamiento del asma y la atopia está todavía lejos de ser aclarada. Sin embargo, una cosa es segura, la prevalencia de estas enfermedades aumenta rápidamente y se relaciona con nuevos estilos de vida. De la rapidez de nuestra investigación sanitaria para aclarar el problema dependerán las posibilidades de prevenir el fenómeno.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mitka M. Why the rise in asthma? New insight, few answers. *JAMA* 1999; **281**: 2171-2172.
2. Magnus P, Jaakkola JJ. Secular trend in the occurrence of asthma among children and young adults: a critical appraisal of repeated cross sectional surveys. *BMJ* 1997; **314**: 1795-1799.
3. The ISAAC Steering Committee. Worldwide variation in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *Lancet* 1998; **351**: 1225-1232.
4. Murphy DJ. Is rapessed really an allergenic plant? Popular myths versus scientific realities. *Immunol Today* 1999; **20**: 511-514.
5. Grupo Español del Estudio ISAAC. Prevalencia de síntomas relacionados con el asma en niños de 13-14 años de 9 poblaciones españolas. *Med Clin* 1999; **112**: 171-175.
6. Grupo Español del Estudio ISAAC. Prevalencia de síntomas sugestivos de rinitis alérgicas y de dermatitis atópica en adolescentes. *An Esp Pediatr* 1999; **51**: 369-376.
7. Rusznak C, Devalia JL, Davies. The impact of pollution on allergic disease. *Allergy* 1994; **49**: 21-27.
8. von Mutius E, Martinez FD, Fritzsche C, Nicolai T, Reitmeir P, Thiemann HH. Differences in the prevalence of asthma and atopic sensitisation between East and West Germany. *Am J Resp Crit Care Med* 1994; **149**: 358-364.
9. von Mutius E, Weiland SK, Fritzsche C, Duhme H, Keil U. Increasing prevalence of hay fever and atopy among children in Leipzig, East Germany. *Lancet* 1998; **351**: 862-866.
10. Matricardi PM, Franzinelli F, Franco A, Caprio G, Murru F, Cioffi D, Ferrigno L, Palermo A, Ciccarelli N, Rosmini F. Sibship size, birth order and atopy in 11,371 Italian young men. *J Allergy Clin Immunol* 1998; **101**: 439-444.
11. Shirakawa T, Enomoto T, Shimazu S, Hopkin JM. The inverse association between tuberculin response and atopic disorder. *Science* 1997; **275**: 77-79.
12. Matricardi PM, Rosmini F, Ferrigno L, Nisini R, Raoucetta M, Chionne P, Stroffolini T, Pasquini P, D'Amelio R. Cross sectional retrospective study of prevalence of atopy among Italian military students with antibodies against hepatitis A virus. *BMJ* 1997; **314**: 999-1003.
13. Shaheen SO, Aaby P, Hall AJ, Barker DJP, Heyes CB, Shiell AW, Goudiaby A. Measles and atopy in Guine-Bissau. *Lancet* 1996; **347**: 1792-1796.
14. Hopkin JM. Mechanisms of enhanced prevalence of asthma and atopy in developed countries. *Current Opinion Immunol* 1997; **9**: 788-792.
15. Kramer U, Heinrich J, Wjst M, Wichmann HE. Age of entry to day nursery and allergy in later childhood. *Lancet* 1998; **352**: 450-454.
16. Huang SL, Shiao GM, Chou P. Association between body mass index and allergy in teenage girls in Taiwan. *Clin Exp Allergy* 1999; **29**: 323-329.
17. Weiland SK, von Mutius E, Husing A, Asher MI, ISAAC Steering Committee. Intake of trans fatty acids and prevalence of childhood asthma and allergies in Europe. *Lancet* 1999; **353**: 2040-2041
18. Kirjavainen PV, Apostolou E, Salminen SJ, Isolauri E. New aspects of probiotics - a novel approach in the management of food allergy. *Allergy* 1999; **54**: 909-915
19. Alm JS, Swartz J, Lilja G, Scheynius A, Pershagen G. Atopy in children of families with an anthroposophic lifestyle. *Lancet* 1999; **353**: 1485-1488

Revisión

Manifestaciones neurológicas en la enfermedad celíaca

R. PALENCIA LUACES

Departamento de Pediatría. Neuropediatría. Facultad de Medicina. Hospital Universitario. Valladolid

RESUMEN

Objetivos. Revisar el estado actual de los conocimientos sobre la patología neurológica asociada a la enfermedad celíaca.

Métodos. Revisión de las publicaciones relacionadas con el tema objeto de estudio.

Resultados. Si bien las manifestaciones digestivas han ocupado el lugar preminente en la clínica de la enfermedad celíaca desde su descripción en el pasado siglo, en los últimos años ha comenzado a destacarse la frecuente asociación de patología extradigestiva, en especial neurológica y psiquiátrica en estos pacientes. Entre las manifestaciones referidas se encuentran el síndrome de epilepsia y calcificaciones occipitales, degeneración espinocerebelosa, tumores cerebrales, mielopatía y neuropatía periférica, cefalea y migraña, impresión basilar, así como trastornos psiquiátricos, tales como depresión y esquizofrenia. La patogenia de estas manifestaciones no está totalmente aclarada en la actualidad, aunque se cree que influyen factores genéticos, inmunitarios, una posible absorción de toxinas y situaciones carenciales en relación con el síndrome malabsortivo característico de la enfermedad.

Conclusiones. En los pacientes con las manifestaciones neurológicas reseñadas se debe descartar la presencia de una enfermedad celíaca, aun en ausencia de manifestaciones digestivas destacadas, ya que con una dieta exenta de gluten y suplemento vitamínico, puede lograrse la mejoría de algunos síntomas.

Palabras clave: Epilepsia; Calcificaciones; Manifestaciones neurológicas en la enfermedad celíaca.

NEUROLOGIC MANIFESTATIONS IN CELIAC DISEASE

ABSTRACT

Objectives. To review the current knowledge of the neurologic manifestations associated with celiac disease.

Methods. Examination of the literature related to the topic studied.

Results. Since its first description in the last century, the gastrointestinal manifestations of celiac disease have been of paramount importance. However, in the last years a frequent association of other manifestations, particularly neurologic and psychiatric, have been reported. In the last decade, different neurologic manifestations, not explained by casual association, have been observed in the celiac disease patients. Among them, we have the epilepsy and occipital calcifications syndrome, spinocerebellar degeneration, brain tumors, myelopathy, peripheral neuropathy, headache and migraine, basilar skull impression, as well as psychiatric disorders such as depression and schizophrenia. Currently, the pathogenesis of these manifestations is not completely clear although genetic and immune factors and a possible absorption of toxins and deficiency states related to the malabsorption syndrome characteristic of this disease could play a role. **Conclusions.** In patients with the neurologic manifestations described above, the existence of celiac disease should be ruled out, even when other gastrointestinal manifestations are lacking, because a gluten-free diet and a vitamin therapy can achieve the improvement of some symptoms.

Correspondencia: R. Palencia. Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina. Avda. Ramón y Cajal, 5. 47005 Valladolid
Recibido: Mayo 1999 Aceptado: Junio 1999

Key words: Calcifications; Celiac diseases; Epilepsy; Neurologic manifestations.

INTRODUCCIÓN

Si bien ya en la década de los 60 se habían descrito “ataques de pérdida de conciencia inexplicable” en enfermos celíacos⁽¹⁾ y unos años más tarde⁽²⁾ se destacaba la elevada prevalencia de la epilepsia en estos pacientes, no fue hasta 1988⁽³⁾ cuando se propuso la existencia de un síndrome neurológico específico en los afectos de esta enfermedad. En los últimos años se han realizado diversas aportaciones⁽⁴⁻⁷⁾, en especial por autores italianos, que han contribuido a un mejor conocimiento de esta asociación, cuyos principales aspectos revisamos a continuación.

ETIOPATOGENIA

En gran parte es desconocida, pudiendo estar implicados:

- *Herencia.* Es posible que un subgrupo de pacientes celíacos sea más propenso a desarrollar trastornos neurológicos por la presencia de un particular tipo de HLA, pero en la actualidad no hay evidencia de este supuesto papel de la herencia.

- *Infección.* Un defecto inmunológico en la enfermedad celíaca (EC) puede ser responsable de una forma particular de reaccionar frente a las infecciones, sugiriéndose que una proteína básica, quizá un subproducto de síntesis viral, puede llegar a ser un antígeno mielínico tóxico.

- *Toxinas.* En la EC la mucosa intestinal es más permeable, lo que podría facilitar el paso de sustancias que sean tóxicas para el tejido nervioso.

- *Autoinmunidad.* La EC puede asociarse con patología inmunológica, implicada en la producción de las manifestaciones neurológicas, y los inmunosupresores se han mostrado eficaces en la prevención de estos cuadros.

- *Vasculitis.* Podría jugar papel en el desarrollo de los trastornos neurológicos, habiéndose demostrado su presencia en algunos pacientes.

- *Deficiencias:*

- a) De ácido fólico y vitamina B₁₂. La deficiencia de ácido fólico es frecuente en la enfermedad celíaca y algunas mani-

festaciones neurológicas podrían relacionarse con este hecho. El mecanismo a través del que un déficit de cobalamina origina daño neurológico no está claro, pero es conocido que la metionina-sintetasa es una enzima dependiente de la cianocobalamina y cuando esta enzima falla se produce un fracaso de la síntesis de metionina a partir de la homocisteína y una deficiencia de S-adenosil-metionina, lo que repercute en la síntesis de mielina. En un porcentaje importante de pacientes con EC se detectan niveles bajos de cianocobalamina que son reversibles con dieta sin gluten.

- b) Vitamina E. La forma activa de la vitamina E es el D- α -tocoferol que tiene funciones como antioxidante y puede ayudar a estabilizar las membranas biológicas, protegiendo los lípidos insaturados de la oxidación. Además, juega un importante papel para mantener la integridad del tejido nervioso y este hecho se apoya en la observación de manifestaciones de neuropatía atáxica y lesiones retinianas en los pacientes con α - β -lipoproteinemia, en los que la vitamina E es indetectable en plasma; manifestaciones similares se encuentran en pacientes, también adultos, afectos de EC con deficiencia asociada de vitamina E, mejorando tras el aporte de la vitamina.

- c) Piridoxina. Es un cofactor que interviene en la conversión de 5-hidroxitriptófano en 5-hidroxitriptamina (serotonina); los niños y adultos con EC tienen una eliminación aumentada de ácido 5-hidroxi-indolacético (5HIAA) que se supone en relación con un aumento del paso de serotonina a 5HIAA.

Los cambios del humor observados podrían relacionarse con los trastornos del metabolismo del triptófano, y el suplemento de piridoxina puede revertir la depresión que presentan algunos.

- d) Biopterina. Los compuestos de biopterina intervienen en diversas funciones metabólicas, en particular en la síntesis de neurotransmisores, con aparición de manifestaciones clínicas en caso de perturbación de este producto.

- *Papel del gluten.* No existe certeza de que el gluten dañe directamente el tejido nervioso, aunque la dieta sin gluten mejora la epilepsia de estos pacientes, sugiriéndose que sus péptidos podrían tener un importante papel en la etiología de los trastornos psiquiátricos; además, los anticuerpos antigliadina pueden ser directa o indirectamente neurotóxicos.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Algunas de las lesiones encontradas en estos pacientes recuerdan las de ciertos estados carenciales. Así, la pérdida de los gránulos de Nissl en las células piramidales del córtex cerebral, especialmente en las células de Betz y en las neuronas de los ganglios basales y del tronco del encéfalo, es un hallazgo similar al descrito en la pelagra y en los prisioneros de guerra malnutridos; los cambios en el hipotálamo semejan a los que acontecen en la encefalopatía de Wernike y los hallazgos en la médula espinal son parecidos a los de la degeneración espinal subaguda. Puede presentarse una atrofia cortical o cerebelosa, incluso reconocible macroscópicamente y los nervios periféricos muestran alteraciones, tales como engrosamientos globulares de los axones terminales y fusión de las expansiones axónicas terminales.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Epilepsia y calcificaciones cerebrales

Numerosas publicaciones refieren la mayor incidencia de epilepsia en pacientes con EC. En 1988⁽³⁾ se comunicó un tipo de epilepsia severa progresiva, con calcificaciones que recordaban a las encontradas en el síndrome de Sturge-Weber, pero sin angioma facial, confirmando un amplio estudio multicéntrico que esta asociación no es casual, aunque en nuestro medio es excepcional en la infancia⁽⁸⁾, si bien se han publicado casos aislados en adultos⁽⁹⁻¹²⁾. Pueden distinguirse tres grupos de pacientes: con EC, epilepsia y calcificaciones, con EC y epilepsia, sin calcificaciones (que obliga a descartar una enfermedad celíaca en pacientes con epilepsia occipital) y con epilepsia y calcificaciones sin EC; en este último grupo es discutible la posibilidad de que estos pacientes padezcan una EC latente.

La edad media del inicio de la epilepsia se sitúa hacia los 4,9 años (rango entre 1-16 años) y la mayoría (95%) tienen inicialmente crisis parciales (especialmente de origen occipital, con predominio de manifestaciones visuales, aunque también se han descrito con inicio en otras localizaciones -temporal, central-), con o sin generalización secundaria y más rara vez (5%) crisis tonicoclónicas generaliza-

das; el curso es tórpido y aunque al inicio parece una epilepsia benigna, tras un intervalo libre de crisis, se sigue de una encefalopatía epiléptica severa que recuerda al síndrome de Lennox-Gastaut. Una precoz dieta sin gluten se ha mostrado eficaz para el control de las crisis en algunos casos, correlacionándose el tiempo durante el cual ha tomado gluten con la persistencia de la epilepsia ("más tiempo con gluten mayor duración de la epilepsia"). El electroencefalograma es normal al inicio en algo más de la mitad de los casos y la exploración neurológica suele ser normal, aunque se han descrito casos con microcefalia, ceguera cortical y retraso.

Aunque podrían constituir una entidad determinada genéticamente, hay argumentos que apoyan la hipótesis según la cual una intolerancia al gluten puede ser responsable de la epilepsia y de las calcificaciones en pacientes predispuestos. La frecuencia de epilepsia en la EC oscila entre el 1,4 y el 5,5%^(2,13-15); si se excluyen los celíacos con calcificaciones, la prevalencia de la epilepsia en EC es similar a la encontrada en la población general.

La patogenia de las calcificaciones en la EC es muy controvertida. Podrían deberse a una deficiencia crónica de ácido fólico no diagnosticada, en relación con la EC o a una deficiencia de otras vitaminas y oligoelementos; así mismo, es hipotética la posibilidad de que las calcificaciones se relacionen con una inflamación del endotelio de tipo autoinmune o mediada por inmunocomplejos, ya que la EC puede asociarse con diversos procesos autoinmunes y/o autoanticuerpos (el que la afectación sea predominante en un territorio concreto, el lóbulo occipital, permanece inexplicable). La prevalencia de las calcificaciones occipitales en celíacos sin epilepsia no es diferente de la encontrada en el grupo control de la población general, pero la prevalencia de las calcificaciones en celíacos con epilepsia es más alta, lo que hace pensar que la presencia de calcificaciones da lugar a manifestaciones clínicas. Son calcificaciones confluentes que predominan en las capas corticales profundas y la mayoría de las venas corticales aparecen calcificadas, con estenosis u oclusión completa de la luz y pérdida neuronal difusa con gliosis reactiva⁽¹⁶⁾; contienen sílice que es tóxico y puede lesionar las neuronas. En algunos pacientes las calcificaciones están presentes ya al inicio de la epilepsia, pero en otros se desarrollan en los meses siguientes al comienzo de las crisis.

La encefalopatía que aparece en estos pacientes parece ser originada por las calcificaciones de las paredes de los vasos como sugieren los estudios de SPECT con Tc^{99m}-MPAO que demuestran una hipoperfusión de las áreas de las calcificaciones, con degeneración de la sustancia blanca.

Se discute si el síndrome de EC con calcificaciones y epilepsia se relaciona con el origen étnico italiano de la mayoría de los casos comunicados, o si el predominio en esta población se debe a las características de la dieta italiana, especialmente rica en gluten (aunque se han descrito casos en pacientes de origen no italiano).

En la neurorradiología, los hallazgos más típicos son⁽¹⁷⁾: calcificaciones occipitales subcorticales bilaterales, más o menos simétricas o asimétricas, ausencia de atrofia cerebral, hipodensidad de la sustancia blanca alrededor de las calcificaciones que no se realiza con la inyección de contraste (en la enfermedad de Sturge-Weber no aparecen esas áreas hipodensas). En ocasiones las calcificaciones pueden encontrarse en la región frontal y, en casos aislados, son occipitales unilaterales; su tamaño es muy variable y no se correlaciona con la severidad de la enfermedad (a veces pequeñas calcificaciones puntiformes se asocian con epilepsia rebelde y, al contrario, grandes calcificaciones cursan con epilepsia de curso más favorable). La resonancia magnética (RM) es menos útil para su diagnóstico, ya que pueden pasar desapercibidas, incluso después de la inyección de contraste (a veces sí se han detectado con RM como lesiones hipointensas en T₂). Los estudios de flujo sanguíneo cerebral con SPECT⁽¹⁸⁾ muestran anomalías en la perfusión cerebral regional, con hipoperfusión en las áreas cerebrales correspondientes a las calcificaciones.

En pacientes con EC, epilepsia y calcificaciones occipitales, se ha encontrado una asociación positiva con el antígeno de clase II DQ2 o, alternativamente, alelos DR4. El análisis del DNA sobre el locus HLA-DQ revela que la asociación más sólida con epilepsia, calcificaciones y EC es el heterodímero α/β codificado por los genes DQA1*0501 y DQB1*0201. En el 60% de los pacientes con estas manifestaciones clínicas estas moléculas DQ son codificadas en posición cis (los que llevan el haplotipo DR3-DQ2); en el 25% el heterodímero se codifica en posición trans (los DR11, DR7-DQ7, DQ2 heterocigotos)⁽¹⁹⁾. El alelo HLA-DQ2 y el heterodímero DQ están presentes en el 90% de los pacientes con epilepsia, celíaca y calcificaciones. El alelo DQ2 y el hetero-

dímero DQ α *0501/ β *0201 son conocidos por su relación con una predisposición a la EC clásica.

Trastornos psiquiátricos

a) Depresión, destacada por algunos⁽²⁰⁻²²⁾, que refieren la posibilidad de tratarla con piridoxina; el estudio con el test MMPI (Minnesota Multiphasic Personality Inventory) muestra puntuaciones correspondientes a la escala de depresión. La enfermedad celíaca no se asocia con signos de demencia, al menos en adultos en la edad media de la vida⁽²³⁾.

El mecanismo de la depresión en estos pacientes no está claro; los trastornos en la relación madre-hijo y la tendencia a un retraso en el crecimiento son susceptibles de crear un sentimiento de inferioridad, y podrían estar en el origen de la depresión. Los trastornos nutritivos también parecen jugar un papel importante, habiéndose encontrado, en celíacos no tratados, una correlación entre la puntuación en el test MMPI y la esteatorrea; también se ha destacado la mejoría del metabolismo de las monoaminas cuando se retira el gluten de la dieta. Es sabido que los celíacos no tratados tienen niveles bajos de triptófano en el plasma y la relación entre el triptófano y el total de aminoácidos que compiten para entrar en el cerebro determina la disponibilidad de triptófano por el cerebro. La vitamina B₆ juega un papel en el metabolismo de las monoaminas y esta vitamina es malabsorbida en la EC; la administración de piridoxina (80 mg/día) durante 6 meses mejora las puntuaciones en el test MMPI.

b) Autismo. No hay evidencia de que el autismo se asocie con EC, aunque en la literatura se ha descrito esta asociación en algunos pacientes⁽²⁴⁾.

c) Esquizofrenia. Se ha relacionado a la EC con la esquizofrenia⁽²⁵⁾, con mejoría del cuadro psiquiátrico tras dieta sin gluten, aunque la relación entre ambos procesos no siempre ha podido confirmarse⁽²⁶⁾.

d) Trastornos cognitivos. Los trastornos del comportamiento, como irritabilidad, apatía, se observan con frecuencia al inicio del cuadro en la infancia (mientras que otras manifestaciones como la esquizofrenia o la depresión, se describen en adultos)⁽²⁷⁾. Los niños con trastornos del comportamiento suelen presentar concentraciones plasmáticas de triptófano más bajas que los que no tienen tales trastornos⁽²⁸⁾.

Trastornos neurológicos

Se han comunicado trastornos neurológicos en el 10% de los pacientes con EC⁽²⁹⁾, aunque en muchos casos no se sabe si la asociación es puramente casual. Los principales son:

a) Degeneración espinocerebelosa y enfermedad cerebelosa (ataxia mioclónica progresiva). El hallazgo más característico entre las manifestaciones neurológicas del adulto con EC es un síndrome cerebeloso con ataxia, afectación importante del lenguaje (asociado a veces con pérdida de la memoria, mioclonus, fibrilación e hipoarreflexia⁽³⁰⁾); también se han comunicado casos con síndrome de Ramsey-Hunt que mostraban una ataxia cerebelosa progresiva, convulsiones y mioclonus severo, siendo muy característico el mioclonus palatino y la asociación de ataxia mioclónica progresiva y EC parece constituir una entidad definida, aunque su bases fisiopatológicas no están todavía aclaradas⁽³¹⁾. En los estudios neuropatológicos los cambios más típicos se encuentran en el cerebelo, sustancia gris profunda, núcleos del tronco y médula espinal; se observa una pérdida de las células de Purkinje con gliosis asociada y disminución de las células de la granulosa. No hay tratamiento adecuado para estas manifestaciones, aunque en algún paciente se ha logrado una mejoría con suplementos de vitamina E.

b) Tumores cerebrales. Es bien conocida la predisposición a neoplasias en la EC, en especial con linfomas (50%) y otros tumores gastrointestinales (25%), aunque también pueden presentarse en otras localizaciones (25%), habiéndose descrito pacientes infantiles con ependimoma de tronco y astrocitoma frontal refiriendo los mismos autores⁽³²⁾, que la deficiencia en selenio encontrada en la EC y que persiste incluso después del tratamiento dietético, puede constituir el factor de riesgo más importante de la patología neoplásica; el selenio podría realizar su actividad anticancerosa por mecanismos todavía desconocidos, entre los que pueden encontrarse la capacidad de proteger las membranas, modificando el metabolismo de los carcinógenos y estimulando el sistema inmune⁽³³⁾.

c) Mielopatía. Los trastornos medulares se ven en ocasiones y semejan a una degeneración subaguda, sin que exista un tratamiento adecuado.

d) Neuropatía periférica. Se ha comunicado la asociación de EC y neuropatía periférica, con mejoría de algunos pacientes al administrar dieta sin gluten⁽³⁴⁾; la mayoría de los casos

descritos son varones de edad media que presentan parestesias, entumecimiento, hiporreflexia, ataxia, con grados diversos de debilidad y aunque puede lograrse mejoría con dieta sin gluten, a veces incluso empeoran con ella⁽³⁵⁾.

e) Impresión basilar. En algunos pacientes con EC se ha descrito la presencia de impresión basilar, responsable, a veces, de lesiones de las columnas posteriores y vía piramidal, con las consiguientes manifestaciones neurológicas. Se considera relacionada con un reblandecimiento óseo secundario a la malabsorción en épocas precoces de la vida.

f) Cefalea y migraña. La migraña se refiere como una manifestación frecuentemente asociada a la EC, con o sin calcificaciones intracraneales y epilepsia. La patogenia es desconocida, en especial en los casos sin calcificaciones, aunque se sospecha su relación con vasculitis o alteraciones en el flujo cerebral local.

g) Isquemia cerebral aguda. En la EC se han encontrado anomalías vasculares corticales con angiomatosis pial, fibrosis venosa y microcalcificaciones⁽³⁶⁾. En la exploración radiológica se evidencia una vasculopatía cerebral difusa con lesiones isquémicas localizadas, sobre todo en áreas frontales y parietales. El cuadro clínico se traduce por cefalea, disartria, paresia transitoria, evolucionando en fases que alternan períodos de mejoría con recaídas.

Otras manifestaciones neurológicas descritas en pacientes con EC, sin que esté aclarado el significado de su asociación, que puede ser casual, incluyen: cuadriparesia aguda, leucoencefalopatía multifocal progresiva, esclerosis lateral amiotrófica, siringomielia, síndrome de Guillain-Barré, esclerosis múltiple, atrofia óptica, degeneración macular.

Miopatía

Se relaciona con una osteomalacia y responde a la vitamina D; se ha descrito una paciente con miopatía ocular aislada que fue reversible con dieta sin gluten y vitaminas⁽³⁷⁾; también podría relacionarse con una deficiencia calórico-proteica o de carnitina. No se ve en pacientes con dieta sin gluten⁽³⁸⁾.

Síndrome de Down

La asociación de síndrome de Down con EC ha sido descrita en diversas publicaciones⁽³⁹⁻⁴¹⁾.

TRATAMIENTO

Si bien algunos pacientes con neuropatía periférica o epilepsia pueden mejorar con dieta sin gluten y un suplemento vitamínico, no existe un tratamiento satisfactorio y desde luego no lo hay para la neuropatía severa de la EC que afecta al sistema nervioso central. Una dieta exenta de gluten debe administrarse siempre para mejorar el estado general y puede prevenir las complicaciones neurológicas al regenerar la mucosa intestinal y evitar la absorción de sustancias potencialmente neurotóxicas, o disminuir la respuesta inmune que podría originarse en la mucosa y que sería dañina para el tejido nervioso; una mucosa que se normaliza absorberá mejor y se evitarán las deficiencias de nutrientes, existiendo datos que evidencian una menor frecuencia de las manifestaciones neurológicas cuando se hace el diagnóstico (y consecuente tratamiento) de forma precoz. En caso de deficiencias de vitaminas o de hierro se dará el correspondiente suplemento. No existen, en la actualidad, datos concluyentes sobre los beneficios de los corticoides y aunque pueden administrarse inmunosupresores, no hay evidencia de su eficacia.

BIBLIOGRAFÍA

- Cooke WT, Smith WT. Neurological disorders associated with adult coeliac disease. *Brain* 1966;**89**:683-722.
- Chapman RWG, Laidlow JM, Colin Jones D, Eade OE, Smith C. Increased prevalence of epilepsy in coeliac disease. *Brit Med J* 1978;**2**:250-251.
- Sammaritano M, Andermann F, Melanson D, Guberman A, Tinupe P, Gastaut H. The syndrome of intractable epilepsy, bilateral occipital calcification and folic acid deficiency. *Neurology* 1988;**38**(suppl 1):239.
- Gobbi G, Bouquet F, Greco L, et al. Coeliac disease, epilepsy, and cerebral calcifications. *Lancet* 1992;**340**:439-443.
- Fois A, Vascotto, Di Bartolo MR, Di Marco V. Coeliac disease and epilepsy in pediatric patients. *Child's Nerv Syst* 1994;**10**:450-454.
- Magaudda A, Dalla Bernardina B, De Marco P, Sfaello ZM, Longo M, Colamaria V, et al. Bilateral occipital calcifications, epilepsy and coeliac disease: clinical and neuroimaging features of a new syndrome. *J Neurol Neurosurg Psych* 1993;**56**:885-889.
- Crosato F, Senter S. Cerebral occipital calcifications in coeliac disease. *Neuropediatrics* 1992;**23**:214-217.
- Martínez Bermejo A, Polanco I, López Martín V, Pascual Castro-viejo I. Neurological disorders in Spanish children with coeliac disease. En Gobbi G, Andermann F, Naccarato S, Banchini G edit. *Epilepsy and other neurological disorders in coeliac disease*. London. John Libbey Company Ltd 1997;337-338.
- Baquero M, Domínguez F, García Fernández M, Perla M, Martínez Lozano MD. Síndrome de calcificaciones occipitales -epilepsia-celiaca: dos casos tardíos. *Neurología* 1994;**9**:438.
- Baquero M, Vilchez JJ, Domínguez FJ, García Fernández M. Bioccipital calcifications and coeliac disease with late-onset. En Gobbi G, Andermann F, Naccarato S, Banchini G edit. *Epilepsy and other neurological disorders in coeliac disease*. London. John Libbey Company Ltd 1997;330-331.
- Hernández MA, de la Colina G, Ortigosa JM, Togores J, Flores J, Urriza J. Epilepsia, calcificaciones bioccipitales y anticuerpos antiendomio. *Rev Neurol* 1994;**22**:727.
- Pinilla Moraza J, Gil Pujades A, Labarga Echeverría P, Astiazarán F. Epilepsia, calcificaciones cerebrales y enfermedad celiaca. Un nuevo caso. *Neurología* 1995;**10**:214-215.
- Magaudda A, Dalla Bernardina B, Magazzú G, Longo M, Meduri M, Di Perri R, et al. Bilateral occipital calcifications, epilepsy and coeliac disease: report of 22 cases and prevalence study of calcifications and epilepsy in coeliac disease. En Gobbi G, Andermann F, Naccarato S, Banchini G edit. *Epilepsy and other neurological disorders in coeliac disease*. London. John Libbey Company Ltd 1997;121-132.
- Guerrini R, Battini R, Ughi C, Chiaravalloti G, Belmonte A, Canapicchi R, Taddeucci G. Prevalence of epilepsy and seizure types in coeliac disease, and unrecognized coeliac disease in children with neurologic and psychiatric disorders. En Gobbi G, Andermann F, Naccarato S, Banchini G edit. *Epilepsy and other neurological disorders in coeliac disease*. London. John Libbey Company Ltd 1997;111-120.
- Vascotto M, Fois A. Frequency of epilepsy in coeliac disease and viceversa: a collaborative study. En Gobbi G, Andermann F, Naccarato S, Banchini G edit. *Epilepsy and other neurological disorders in coeliac disease*. London. John Libbey Company Ltd 1997;105-110.
- Tinuper P. Pathological findings in coeliac disease, epilepsy and cerebral calcifications. En Gobbi G, Andermann F, Naccarato S, Banchini G edit. *Epilepsy and other neurological disorders in coeliac disease*. London. John Libbey Company Ltd 1997;181-184.
- Triulzi F. Neuroradiological findings in coeliac disease, epilepsy and cerebral calcifications. En Gobbi G, Andermann F, Naccarato S, Banchini G edit. *Epilepsy and other neurological disorders in coeliac disease*. London. John Libbey Company Ltd 1997;187-194.
- Messa C, d'Amico A, Lucignani G, Fazio F. Cerebral blood flow in patients with coeliac disease, epilepsy and cerebral calcifications: a SPECT study. En Gobbi G, Andermann F, Naccarato S, Banchini G edit. *Epilepsy and other neurological disorders in coeliac disease*. London. John Libbey Company Ltd 1997;195-199.

19. Mantovani V, Zaniboni MG, Collina E, Bragliani M. HLA in coeliac disease and epilepsy. En Gobbi G, Andermann F, Naccarato S, Banchini G edit. *Epilepsy and other neurological disorders in coeliac disease*. London. John Libbey Company Ltd 1997;143-146.
20. Holmes GKT. Neurological and psychiatric complications in coeliac disease. En Gobbi G, Andermann F, Naccarato S, Banchini G edit. *Epilepsy and other neurological disorders in coeliac disease*. London. John Libbey company Ltd 1997;251-264.
21. Hallert C. Depression in coeliac disease. En Gobbi G, Andermann F, Naccarato S, Banchini G edit. *Epilepsy and other neurological disorders in coeliac disease*. London. John Libbey Company Ltd 1997;211-217.
22. Hallert C, Derfeldt T. Psychic disturbances in adult coeliac disease. I. Clinical observations, *Scand J Gastroenterol* 1982;17:17-19.
23. Hallert C, Aström J. Psychic disturbances in adult coeliac disease. II. Psychological findings. *Scand J Gastroenterol* 1982;17:21-24.
24. Coleman M. Autism and coeliac disease. En Gobbi G, Andermann F, Naccarato S, Banchini G edit. *Epilepsy and other neurological disorders in coeliac disease*. London. John Libbey Company Ltd 1997;219-221.
25. Bersani G, De Palma F, Sandri G, Mazzetti di Pietralata M. Coeliac disease and schizophrenia: hypotheses of a possible association. En Gobbi G, Andermann F, Naccarato S, Banchini G edit. *Epilepsy and other neurological disorders in coeliac disease*. London. John Libbey Company Ltd 1997;105-110.
26. Marson Ch, Michetti R, Volterra V. Coeliac disease and schizophrenia. En Gobbi G, Andermann F, Naccarato S, Banchini G edit. *Epilepsy and other neurological disorders in coeliac disease*. London. John Libbey Company Ltd 1997;239-243.
27. Pavone L, Mazzone D, Incorpora G, Drago F, Bottaro G. Cognitive disturbances in children with coeliac disease. En Gobbi G, Andermann F, Naccarato S, Banchini G eds. *Epilepsy and other neurological disorders in coeliac disease*. London. John Libbey Company Ltd 1997;291-293.
28. Hernanz A, Polanco I. Plasma precursor aminoacids of central nervous system monoamines in children with coeliac disease. *Gut* 1991;32:1478-1481.
29. Finelli PF, McEntee WJ, Ambler M, Kenstenbaum D. Adult coeliac disease presenting as cerebellar syndrome. *Neurology* 1980;30:245-249.
30. Federico A, Battisti C, Dotti M^aT. Neurological disorders associated with adult coeliac disease: clinical and pathogenic aspects. En Gobbi G, Andermann F, Naccarato S, Banchini G edit. *Epilepsy and other neurological disorders in coeliac disease*. London. John Libbey Company Ltd 1997;265-270.
31. Bhatia KP, Marsden CD. Progressive myoclonic ataxia associated with coeliac disease. En Gobbi G, Andermann F, Naccarato S, Banchini G edit. *Epilepsy and other neurological disorders in coeliac disease*. London. John Libbey Company Ltd 1997;271-274.
32. Piattella L, Zamponi N, Cardinali C, Caramia G, Gagliardini R, Rossi R. Neurological complications associated with coeliac disease: a personal study. En Gobbi G, Andermann F, Naccarato S, Banchini G edit. *Epilepsy and other neurological disorders in coeliac disease*. London. John Libbey Company Ltd 1997;275-284.
33. Gregori G, Minoila C, De Angelis GL, Bianchini G. Carencia di selenio in corso di mattia celiaca: un problema potenziale. *Riv Ital Ped* 1988;14:303-306.
34. Farmer RG, Richard NG. Malabsorption syndrome and peripheral neuropathy. *Clev Clin Q* 1964;31:163-168.
35. Battistella PA, Guariso G, Simonati A, Nichetti C, Rizzuto N. Peripheral neuropathies associated with coeliac disease. En Gobbi G, Andermann F, Naccarato S, Banchini G edit. *Epilepsy and other neurological disorders in coeliac disease*. London. John Libbey Company Ltd 1997;295-300.
36. Bye AME, Andermann F, Robitaille Y, Bohane T, Oliver M, Andermann E. Cortical vascular abnormalities in the syndrome of coeliac disease, bilateral calcifications and folate deficiency. *Ann Neurol* 1993;34:399-403.
37. Sandyk R, Brennan MJW. Isolated ocular myopathy and coeliac disease in childhood. *Neurology* 1983;33:792.
38. Pini A, Zanacca C, Banchini G, Bertani G, Gobbi G. Muscular disorders in coeliac disease. En Gobbi G, Andermann F, Naccarato S, Banchini G edit. *Epilepsy and other neurological disorders in coeliac disease*. London. John Libbey Company Ltd 1997;105-110.
39. Failla P, Ragusa A, Ruberto C, pagano MC, Lombardo M, Colabucci F, Romano C. Coeliac disease in Down's syndrome: EEG, brain CT-scan and HLA findings. En Gobbi G, Andermann F, Naccarato S, Banchini G edit. *Epilepsy and other neurological disorders in coeliac disease*. London. John Libbey Company Ltd 1997;355-356.
40. Zubillaga P, Vitoria JC, Arrieta A, Echaniz P, Garci-Masdeuall MD. Down's syndrome and coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol* 1993;16:168-171.
41. Simila S, Kokkonen J. Coexistence of coeliac disease and Down's syndrome. *Am J Ment Ret* 1990;95:120-122.

Revisión

Vacuna antivariçela: ¿Llegó el momento de su inclusión en el calendario vacunal español?

J. ALONSO PALACIO, M.J. LOZANO DE LA TORRE, V. MADRIGAL DÍEZ

Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander

RESUMEN

La varicela es una enfermedad de elevada morbilidad y potencialmente grave, incluso mortal, en ciertas personas de alto riesgo. La vacuna antivariçela es eficaz, duradera, bien tolerada y económicamente rentable. Se inyecta por vía subcutánea, a razón de una dosis para niños entre 9 meses y 12 años de edad, y dos dosis para mayores de 13 años de edad, con intervalo de 4 a 8 semanas; en los niños de alto riesgo se administrará una dosis adicional a los 3 meses si no hubo seroconversión; no es necesario efectuar pruebas serológicas de forma sistemática tras la vacunación de niños y adultos sanos. En España, esta vacuna es de exclusivo uso hospitalario, autorizándose su administración a personas de alto riesgo y sus contactos íntimos seronegativos, pero consideramos que la trascendencia sanitaria, social y económica de la vacunación antivariçela aconsejan actualmente su inclusión en el calendario vacunal español, pudiendo inyectarse a los 15 meses de edad, junto con la vacuna triple vírica.

Palabras clave: Varicela; Vacuna antivariçela; Indicaciones de vacunación.

CHICKENPOX VACCINATION: HAS THE TIME COME TO INCLUDE THIS IN THE SPANISH VACCINATION PROGRAM?

ABSTRACT

Chickenpox is a disease having high morbidity and is potentially serious and even fatal in certain high risk indi-

viduals. The chickenpox vaccination is effective, long-lasting, well tolerated and economically profitable. It is injected subcutaneously in one dose for children between 9 months and 12 years of age and two doses for those older than 13 years of age, with an interval of 4 to 8 weeks. In high risk children, an additional dose can be administered at 3 months if there is no seroconversion. No serological tests need to be performed routinely after the vaccination in healthy children and adults. In Spain, this vaccination is used in the hospital exclusively, and its administration is authorized for high risk subjects and their close seronegative contacts. However, we consider that it is advisable to include this in the Spanish vaccination program due to the health care, social and economic importance of the chickenpox vaccination, and that it could be injected at 15 months of age together with the triple viral vaccination.

Key words: Chickenpox; Chickenpox vaccination; Vaccination indications.

Debido al uso generalizado de las vacunas frente al sarampión y la rubéola, la varicela se ha convertido en la única enfermedad exantemática que aún persiste con morbilidad importante en el mundo desarrollado. Aunque habitualmente es una enfermedad benigna, en ocasiones puede presentar un curso clínico grave, con frecuentes complicaciones en determinados individuos de alto riesgo (Tabla I). En alguno de estos grupos de enfermos, como el de los inmunodeprimidos, la incidencia de complicaciones alcanza el 35% y la mortalidad puede ser hasta del 20%⁽¹⁻⁵⁾.

Correspondencia: José Alonso Palacio. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander
Recibido: Julio 1999 Aceptado: Agosto 1999

TABLA I. PACIENTES DE ALTO RIESGO

-
- Inmunodeficiencias.
 - Leucemia aguda.
 - Tumores sólidos malignos.
 - Enfermedades crónicas graves: insuficiencia renal crónica, enf. autoinmunes, enf. del colágeno, enf. metabólicas y endocrinas, enf. neuromusculares, asma bronquial, enf. crónicas pulmonares y cardiovasculares, mucoviscidosis.
 - Otros: lactantes menores de 1 año, embarazadas, adolescentes y adultos.
-

La profilaxis de la varicela comporta diversos aspectos:^(6,7)

1) Profilaxis de exposición: los pacientes con varicela deben ser aislados durante 5 días después del inicio del exantema, es decir, mientras dura la erupción vesicular, lo que en sujetos inmunodeprimidos puede ser una semana o más.

2) Profilaxis pasiva: a) quimioprofilaxis: no se recomienda el aciclovir oral, además de por su coste y por el efecto terapéutico marginal, porque el fármaco podría alterar la respuesta inmunitaria a la infección por el virus varicela-zoster (VVZ). b) Inmunoprofilaxis pasiva: la inmunoglobulina específica varicela-zoster (IGVZ) debe administrarse a los individuos susceptibles de alto riesgo, dentro de las 96 horas siguientes a la exposición, y mejor antes de las 72 horas. La IGVZ se administra preferentemente por inyección intramuscular, a la dosis de un vial (1,25 ml = 125 U) por cada 10 kg de peso, siendo la dosis máxima sugerida de 625 U. En España sólo puede conseguirse la IGVZ endovenosa a través de Medicamentos Extranjeros; se administra a temperatura corporal, a la dosis de 1 ml por kg de peso y a razón de 1 ml por minuto, pudiendo diluirse en suero fisiológico salino.

3) Profilaxis activa: la inmunización pasiva, mediante la administración de IGVZ, tiene un valor limitado en el tiempo y un costo elevado; en cambio, la inmunización activa mediante vacuna, constituye el medio preventivo más eficaz y de menor costo.

VACUNA ANTIVARIÇELA

La vacuna se obtiene a partir de la cepa OKA, desarrollada por Takahashi y cols.⁽⁸⁾ en 1974 tras once pases de una

cepa salvaje en células de pulmón embrionario humano, un pase en células de embrión de cobaya y un último pase en células diploides humanas Wistar-38 y MRC-5. Todas las vacunas antivariçela, actualmente disponibles o en fase de preparación, derivan de esta cepa OKA, que es la única homologada; las distintas cepas vacunales difieren entre sí por el número de pases del virus en los cultivos celulares y por el procedimiento industrial de fabricación.

Como ante cualquier vacuna, debemos plantearnos varias consideraciones:

1) Eficacia vacunal:

La vacuna frente a la varicela induce inmunidad para el VVZ, tanto celular, como humoral, aunque es menos inmunógena en adultos que en niños^(9, 10). Contrariamente a la mayoría de las otras vacunas, la inmunidad celular desempeña un importante papel en la inmunidad frente a la varicela, habiéndose comprobado la presencia de linfocitos T citotóxicos frente a los antígenos del virus varicela-zoster gpI e IE-62 en la sangre periférica de adultos vacunados, de manera similar a lo que se ha apreciado en la infección natural, lo que sugiere que la cepa vacunal emula al virus salvaje en el desarrollo de la inmunidad⁽¹¹⁾.

Por otra parte, diversos estudios serológicos han comprobado que la inmunidad humoral se desarrolla en el 94 al 100% de todos los vacunados⁽¹²⁻¹⁹⁾, existiendo una correlación entre la respuesta inicial de anticuerpos a la vacuna de la varicela y el grado de protección. El 70-80% de los vacunados presentan niveles altos de anticuerpos y quedan protegidos frente a la enfermedad clínica, mientras que el 20-30% restante tiene sólo una protección parcial al desarrollar una pobre respuesta de anticuerpos, pudiendo entonces presentar una varicela modificada (atenuada), con escasos o nulos síntomas sistémicos^(16, 20-25). Pero lo más destacable es que la vacuna tiene una eficacia del 95% frente a la varicela grave, aquélla que puede dar lugar a frecuentes complicaciones^(19, 26,27).

La vacuna combinada tetravírica (sarampión, rubéola, parotiditis, varicela) es igualmente eficaz, pero menos inmunógena que la vacuna antivariçela monovalente⁽²⁸⁾.

2) Duración de la inmunidad

En algunos países, principalmente en Japón y EE.UU., se han llevado a cabo estudios de seguimiento serológico de

hasta 20 años, demostrando la persistencia de anticuerpos y la protección frente a la enfermedad en los niños vacunados, ya que la tasa de ataque, o sea, la incidencia de aparición de los casos, no aumenta año por año y es muy baja (2 a 3%), aunque desciendan los anticuerpos anti-VVZ^(14,15,17,18,25,27,29-31).

Uno de los estudios más demostrativos fue el realizado por Asano y cols.⁽¹⁵⁾, quienes examinaron 96 niños sanos e inmunodeprimidos que recibieron la vacuna entre 1974 y 1976; contabilizaron 100 contactos con varicelosos en 67 de los vacunados y sólo 2 de ellos desarrollaron varicela, y no detectaron ningún caso de herpes zoster. Otros autores refieren porcentajes algo superiores⁽²⁵⁾.

Ciertamente, este resultado favorable podría ser debido a reiterados contactos con el virus salvaje, con la posibilidad de que la reinfección subclínica hubiera provocado un refuerzo de la inmunidad.

3) Riesgo de transmisión del virus vacunal

En la actualidad es posible diferenciar el virus vacunal del virus salvaje mediante técnicas de análisis molecular⁽³¹⁾, habiéndose comprobado que el virus OKA atenuado se encuentra en las vesículas que aparecen en algunos vacunados y, aunque raramente, se ha descrito la transmisión de una discreta varicela a contactos sanos a partir de niños con leucemia que presentaban lesiones cutáneas⁽³²⁻³⁴⁾. Sin embargo, en sentido inverso, el riesgo de transmisión del virus a niños inmunodeprimidos a partir de personas sanas vacunadas es mínimo, y sólo cuando el sujeto vacunado desarrolle un exantema vacunal^(35, 36).

4) Influencia sobre la incidencia de herpes zoster

Las observaciones realizadas durante los últimos 20 años indican que el herpes zoster en los vacunados ha sido discreto, que su tasa de incidencia ha sido menor que la observada después de la varicela natural, y que algunos casos de herpes zoster en vacunados se han debido a la reinfección de los ganglios por el virus salvaje^(12, 30, 35, 37, 38). En cualquier caso, parece preferible tener en los ganglios raquídeos un virus vacunal latente que un virus natural latente⁽³⁹⁾.

5) Influencia sobre la epidemiología de la enfermedad

Al haber un menor número de casos de varicela en niños vacunados, se producirá una menor circulación del virus salvaje, lo que podría dar lugar a una desviación de la infec-

ción hacia las personas de mayor edad, en las que la enfermedad natural es más grave. Sin embargo, la experiencia con otras vacunaciones infantiles nos enseña que el efecto neto debería ser una disminución de la incidencia global de la enfermedad, tanto en los niños, como en los adultos.⁽³⁹⁾ Por otra parte, la vacunación sistemática de la población frente a la varicela dejaría pocas oportunidades de que surgiera una cepa mutante del VVZ capaz de ocasionar algún problema médico grave⁽⁴⁰⁾.

6) Rentabilidad de la vacunación

Algunos autores no consideran pertinente la vacunación sistemática frente a la varicela, argumentando que aquélla sólo beneficia claramente a los pacientes inmunodeprimidos y que el perjuicio económico ocasionado por la varicela depende de la política de aislamiento en el hogar; por ello, proponen que se vacune sólo a los pacientes de alto riesgo y que se suprima el aislamiento domiciliario⁽⁴¹⁾. En este sentido, Guess y cols.⁽⁴²⁾ refieren que el 16% de los niños menores de 10 años hospitalizados por varicela son ingresados por razones sociales y no por motivos patológicos.

Contrariamente, Lieu y cols.⁽⁴³⁾ hicieron un análisis económico de la supuesta aplicación de la vacuna antivari-cela en EE.UU., desde el nacimiento hasta los 30 años de edad, teniendo en cuenta las secuelas graves, la incapacidad por la encefalitis y la mortalidad. Considerando únicamente los costes asistenciales de la enfermedad, la aplicación universal de la vacuna antivari-cela costaría tan sólo 8 millones de dólares más en todo EE.UU. que no vacunar, pero si se añaden los costes del tiempo laboral perdido por los padres para poder cuidar a sus hijos enfermos, se ahorrarían 384 millones de dólares.

Por otra parte, en un análisis costo-eficacia, cada año de vida ahorrado con la vacunación antivari-cela costaría 2.500 dólares, cifra inferior a los 6.000 dólares que costaría cada año de vida ahorrado por abandono del tabaco de un varón de edad media, o los 3.200 dólares de la vacunación anti-hepatitis B. En un análisis coste-beneficio, por cada dólar invertido en el sistema sanitario se obtienen 0,9 dólares en el sector salud, pero si se añaden los costes del tiempo laboral perdido por los padres se produce una relación de 5,4 dólares ahorrados por cada dólar gastado en la vacuna de la varicela, sin tener en cuenta además las molestias de los niños, su ausencia escolar, o los efectos estéticos de las cicatrices

faciales⁽⁴⁴⁾. En Alemania se obtuvieron similares resultados⁽⁴⁵⁾. Por otra parte, la vacunación sistemática de los escolares (niños de 6 a 12 años de edad) que no tengan antecedente de haber padecido la varicela, tiene una ventajosa relación costo-eficacia frente a la vacunación exclusiva de aquellos que resulten seronegativos, debido al alto precio del análisis serológico⁽⁴⁶⁾.

El acuerdo es unánime si se trata de pacientes inmunodeprimidos. Kitai y cols.⁽⁴⁷⁾ realizaron una valoración económica en los niños que reciben un trasplante de hígado o riñón y observaron que el coste sanitario por cada niño en ausencia de vacunación era de 3.182 dólares, frente a los 354 dólares que costaría con la vacunación (razón coste-beneficio: 9).

7) Rentabilidad de la vacunación en España

Si bien la eficacia, la inmunogenicidad y la inocuidad son razones importantes, la rentabilidad económica suele ser el factor determinante para la realización de un programa de vacunación en nuestra sociedad. En principio, los cálculos no deberían diferir mucho de los de EE.UU., aunque las variables económicas cambian demasiado con respecto a los estudios americanos, como para poder ser directamente extrapoladas a nuestra población.

El precio de la vacuna en España es de 8.805 ptas., aunque la Administración conseguiría un precio inferior (un 50% más bajo). Considerando una cobertura improbable del 100% y una eficacia vacunal del 95%, la vacunación de los 400.000 niños que nacen anualmente en España costaría 1.760 millones de pesetas y esto evitaría 5 ó 6 muertos cada año y 1.000 casos que requieren hospitalización, de los que 65 serían por encefalitis, así como el control y tratamiento de unas 20.000 complicaciones^(48,49). Aunque estos datos son aproximados, creemos que la trascendencia económica y social de la vacunación antivariçela aconsejan su inclusión en el calendario vacunal español.

ADMINISTRACIÓN Y DOSIS

En España disponemos de la vacuna liofilizada Varilrix® (SB SmithKline Beecham) que se presenta en viales monodosis de 0,5 ml, la misma para adultos que para niños. El vial tiene neomicina B (y albúmina, lactosa, aminoácidos, sorbitol y manitol), debiendo contener al menos 1.500 UFP

(unidades formadoras de placa) en el momento de caducar. La vacuna debe mantenerse en refrigerador entre +2°C y +8°C, siendo su caducidad de 2 años. Se inyecta por vía subcutánea, aunque sus resultados son similares por vía intramuscular⁽⁵⁰⁾, a razón de una dosis para niños entre 9 meses y 12 años, y dos dosis para mayores de 13 años de edad (adolescentes y adultos), con intervalo de 4 a 8 semanas; en los niños de alto riesgo se administrará una dosis adicional a los 3 meses si no hubo seroconversión. No es necesario efectuar análisis serológicos de forma sistemática tras la vacunación de niños, adolescentes y adultos sanos.

CONTRAINDICACIONES

La vacuna de la varicela no debe administrarse^(1, 6):

1. Cuando los pacientes padezcan una enfermedad febril aguda o grave.
2. Cuando los pacientes estén recibiendo una terapia inmunosupresora intensa.

En los pacientes sometidos a tratamiento inmunosupresor debe retrasarse la vacunación al menos hasta 3 meses después de suspender dicho tratamiento.

Los pacientes con leucemia linfocítica aguda pueden vacunarse tras un período de remisión de un año, si tienen un recuento linfocitario mayor de 700/mm³ y plaquetario mayor de 100.000/mm³. La quimioterapia de mantenimiento se interrumpirá la semana previa y la semana siguiente a la vacunación.

Cuando los niños reciben corticoides sistémicos a dosis altas (2 mg/kg/día o más de prednisona o su equivalente, o más de 20 mg/día si pesan más de 10 kg) durante más de 2 semanas, debe retrasarse la vacunación hasta 1 mes después de suspenderlos. Si la dosis es inferior a 2 mg/kg/día o si el niño recibe corticoides inhalados o intranasales, puede ser vacunado sin suspender el tratamiento.

3. A pacientes con hipersensibilidad sistémica a la neomicina (pero puede administrarse en los casos de dermatitis por contacto).
4. A las embarazadas. Así mismo, deberá evitarse el embarazo durante los 3 meses siguientes a la vacunación.
5. En el caso de personas que han recibido IGVZ, la vacunación debe retrasarse durante 5 meses.
6. Por último, se recomienda que no se administren sali-

cilatos durante las 6 semanas siguientes a la vacunación, aunque no se ha descrito ningún caso de Síndrome de Reye en estas circunstancias.

REACCIONES VACUNALES ADVERSAS

Las reacciones vacunales son poco frecuentes y benignas. Los datos publicados por Meurice⁽¹³⁾, referidos a los 42 días posteriores a la vacunación de 1.026 personas sanas y de alto riesgo, fueron los siguientes: reacción local (dolor y/o tumefacción) en el 0,4% de los casos, fiebre en el 4,6% y exantema en el 3,6% de los vacunados. Otros autores, empleando distintas cepas vacunales, refieren porcentajes muy diversos, de hasta el 20%, 15% y 7% respectivamente^(1,27,30).

UTILIZACIÓN CON OTRAS VACUNAS

Diversos estudios han comprobado la misma eficacia vacunal cuando se administran juntas o separadamente las vacunas frente a la varicela, triple vírica (sarampión, rubéola, parotiditis), *Haemophilus influenzae* tipo b, triple bacteriana (difteria, tétanos, pertussis), hepatitis B o la vacuna oral de la poliomielitis^(28,51). Así, la vacuna antivariela puede ser administrada:

1) *En individuos sanos:*

- Antes, a la vez o después de cualquier vacuna inactivada (inyectadas en distinto sitio).

- Simultáneamente con la vacuna triple vírica (inyectada en distinto sitio). Si no es concomitante, dejar pasar un mes entre las vacunaciones. No mezclar vacunas en la misma jeringa.

2) *En pacientes de alto riesgo:*

- Antes, a la vez o después de cualquier vacuna inactivada (inyectadas en distinto sitio).

- No con vacunas de virus atenuados (habitualmente contraindicadas en estos pacientes)

PROGRAMA DE VACUNACIÓN

Aunque en España la vacuna antivariela exclusivamente es de uso hospitalario y sólo está indicada en pacientes de

alto riesgo y en sus contactos seronegativos⁽⁵²⁾, las recomendaciones del Advisory Committee of Immunization Practices (ACIP) y de la Academia Americana de Pediatría son las siguientes:^(27,53).

- Vacunar a todos los niños entre 12 y 18 meses de edad (en España podría administrarse a los 15 meses de edad, junto con la vacuna triple vírica).

- Vacunar a todas las personas mayores de 19 meses de edad no inmunizadas previamente y que no tengan antecedente de haber padecido la varicela.

CONCLUSIONES

A la espera de la implantación de la vacunación sistemática frente a la varicela en nuestro país, podemos concluir que:

- La varicela es una enfermedad de enorme morbilidad y potencialmente grave, incluso mortal, en ciertos individuos de alto riesgo.

- La vacuna antivariela debe ser aplicada a todos los niños con riesgo de varicela grave.

- La vacuna antivariela debe ser administrada a los contactos íntimos de los individuos de alto riesgo, trabajadores sanitarios, mujeres no embarazadas en edad fértil y viajeros a zonas de alta endemia.

- La vacunación sistemática antivariela de niños y adultos susceptibles es de un gran interés sanitario al prevenir las complicaciones de la enfermedad, presenta una relación coste-beneficio muy favorable al reducir la ausencia escolar de los niños y el absentismo laboral de sus padres, y reduce la incidencia y gravedad del herpes zoster, protegiendo de las complicaciones de éste a los adultos de más de 60 años, población que cada vez es más numerosa en nuestro país.

- Consideramos que la trascendencia sanitaria, social y económica de la vacunación antivariela en nuestro país aconsejan actualmente su inclusión en el calendario vacunal español.

BIBLIOGRAFÍA

1. Takahashi M, Gershon AA. Varicella vaccine. En Plotkin SA, Mortimer EA edit. Vaccines. Philadelphia: WB Saunders; 1994. p. 387-417.

2. Feldman S, Hugues WT, Daniel CG. Varicella in children with cancer: seventy-seven cases. *Pediatrics* 1975; **56**:388-397.
3. Preblud SR, Bregman DJ, Vernon LL. Deaths from varicella in infants. *Pediatr Infect Dis* 1985; **4**:503-507.
4. Lucas C, Gómez Campderá JA, Navarro Gómez ML, Rodríguez Fernández R. Complicaciones de la varicela en niños previamente sanos. *Rev Esp Pediatr* 1997; **53**:320-324.
5. Ruiz Contreras J, Aristegui Fernández J, Bernacer Borja M, Sánchez de Toledo Codina J. Recomendaciones de uso de la vacuna antivariçela en niños inmunocomprometidos. *An Esp Pediatr* 1999; **50**:113-118.
6. Red Book. Informe del Comité de Enfermedades Infecciosas. Academia Americana de Pediatría (ed. española). Novagrifik; 1998. p. 605-609.
7. Arvin AM. Varicella-zoster virus. *Clin Microbiol Rev* 1996; **9**:361-381.
8. Takahashi M, Otsuka T, Okuno Y, Asano Y, Yakazi T, Isomura S. Live vaccine used to prevent the spread of varicella in children in hospital. *Lancet* 1974; **2**:1288-1290.
9. Nader S, Bergen R, Sharp M, Arvin AM. Age-related differences in cell mediated immunity to varicella-zoster virus among children and adults immunized with live attenuated varicella vaccine. *J Infect Dis* 1995; **171**:13-17.
10. Arvin AM, Gershon AA. Live attenuated varicella vaccine. *Annu Rev Microbiol* 1996; **50**:59-100.
11. Bergen RE, Diaz PS, Arvin AM. The immunogenicity of the Oka/Merck varicella vaccine in relation to infectious varicella-zoster virus and relative viral antigen content. *J infect Dis* 1990; **162**:1049-1054.
12. Starr SE. Status of varicella vaccine for healthy children. *Pediatrics* 1989; **84**:1097-1099.
13. Meurice F, De Bouver JL, Vandewoerde D, Woods S, Bogaerts H. Immunogenicity and safety of a live attenuated varicella vaccine (OKA/SB Bio) in healthy children. *J Infect Dis* 1996; **174** (Suppl 3):S324-329.
14. Varis T, Vesikari T. Efficacy of high-titer live attenuated varicella vaccine in healthy young children. *J Infect Dis* 1996; **174**:S330-334.
15. Asano Y, Suga S, Yoshikawa T, Kobayashi I, Yazaki T, Shibata M, et al. Experience and reason: twenty-year follow-up of protective immunity of the Oka strain live varicella vaccine. *Pediatrics* 1994; **94**:524-526.
16. Gershon AA, LaRussa P, Steinberg S. Clinical trials in immunocompromised individual. *Infect Dis Clin North Amer* 1996; **10**:583-594.
17. White CJ. Clinical trials of varicella vaccine in healthy children. *Infect Dis Clin North Amer* 1996; **10**:595-608.
18. Kuter BJ, Ngai A, Patterson CM, Staehle BO, Cho I, Matthews H, et al. Safety, tolerability and immunogenicity of two regimens of Oka/Merck varicella vaccine (Varivax) in healthy adolescents and adults. *Vaccine* 1995; **13**:967-972.
19. Krause P, Klinman DM. Efficacy, immunogenicity, safety and use of live attenuated chickenpox vaccine. *J. Pediatr* 1995; **127**:518-525.
20. LaRussa P, Steinberg S, Gershon AA. Varicella vaccine for immunocompromised children: results of collaborative studies in the United States and Canada. *J Infect Dis* 1996; **174**:S320-323.
21. White CJ, Kuter BJ, Ngai A, Hildebrand BS, Isganitis KL, Patterson CM, et al. Modified cases of chickenpox after varicella vaccination: correlation of protection with antibody response. *Pediatr Infect Dis J* 1992; **11**:19-23.
22. Watson B, Piercy SA, Plotkin SA, Starr SE. Modified chickenpox in children immunized with the Oka/Merck varicella vaccine. *Pediatrics* 1993; **91**:17-22.
23. Watson B, Boardman C, Laufer D, Piercy S, Tustin N, Olaleye D, et al. Humoral and cell-mediated immune responses in healthy children after one or two doses of varicella vaccine. *Clin Infect Dis* 1995; **20**:316-319.
24. Kuter BJ, Weibel RE, Guess HA, Matthews H, Morton DH, Neff BJ, et al. Oka/Merck varicella vaccine in healthy children: final report of a 2-year efficacy study and 7-year follow-up studies. *Vaccine* 1991; **9**:643-647.
25. Clements DA, Armstrong CB, Ursano AM, Moggio MM, Walter EB, Wilfert CM. Over five -year follow-up of Oka-Merck varicella vaccine recipients in 465 infants and adolescents. *Pediatr Infect Dis J* 1995; **14**:874-879.
26. Wilson CJ, Talkington F, Gruber W, Edwards K, Dermody TS. Group A streptococcal necrotizing fasciitis following varicella in children: case reports and review. *Clin Infect Dis* 1995; **20**:1333-1338.
27. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of varicella: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1996; **45** (RR-11):1-36.
28. White CJ, Stinson D, Staehle B, Cho I, Matthews H, Nga A, et al. Measles, mumps, rubella, and varicella combination vaccine: safety and immunogenicity alone and in combination with other vaccines given to children. *Clin Infect Dis* 1997; **24**:925-931.
29. Watson B, Gupta R, Randall T, Starr SE. Persistence of cell-mediated and humoral immune responses in healthy children immunized with live attenuated varicella vaccine. *J Infect Dis* 1994; **16**:197-199.
30. White CJ, Kuter BJ, Hildebrand CS, Isganitis KL, Matthews H, Miller W, et al. Varicella vaccine (VARIVAX) in healthy children and adolescents: results from clinical trials, 1987 to 1989. *Pediatrics* 1991; **87**:604-610.
31. LaRussa P, Lungu O, Hardy I, Gershon A, Steinberg S, Silverstein S. Restriction fragment length polymorphism of polymerase chain

- reaction products from vaccine and wild-type varicella-zoster virus isolates. *J Virol* 1992; **66**:1016-1020.
32. Tsolia M, Gherson AA, Steinberg SP, Gelb L. Live attenuated varicella vaccine: evidence that the virus is attenuated and the importance of skin lesions in transmission of varicella-zoster virus. *J Pediatr* 1990; **116**:184-189.
 33. Takahashi M. Clinical overview of varicella vaccine: development and early studies. *Pediatrics* 1986; **S78**:736-741.
 34. Gherson AA, Steinberg SP, Gelb L, National Institute of Allergy and Infectious Diseases Varicella Vaccine Collaborative Study Group. Live attenuated varicella vaccine: use in immunocompromised children and adults. *Pediatrics* 1986; **S78**: 757-762.
 35. LaRussa P, Steinberg SP, Meurice F, Gershon A. Transmission of vaccine strain varicella-zoster virus from a healthy adult with vaccine-associated rash to susceptible household contacts. *J Infect Dis* 1997; **176**:1072-1075.
 36. Centers for Disease Control and Prevention. Immunization of Health Care Workers: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). *MMWR* 1997; **46** (Nº RR-18):1-35.
 37. Hardy IB, Gershon A, Steinberg S, LaRussa P, Varicella Vaccine Collaborative Study Group. The incidence of zoster after immunization with live attenuated varicella vaccine. A study in children with leukemia. *N Engl J Med* 1991; **325**:1545-1550.
 38. Plotkin SA, Starr S, Connor K, Morton D. Zoster in normal children after varicella vaccine. *J Infect Dis* 1989; **159**:1000.
 39. Plotkin SA. Varicella vaccine (commentary). *Pediatrics* 1996; **97**:251-253.
 40. Grose C. Virus varicela zoster: menos inmutable de lo otrora pensado. *Pediatrics* (ed. esp.) 1999;**47**:283-284.
 41. Ross LF, Lantos JD. Immunisation against chickenpox. Better to confine immunization to those at high risk. *BMJ* 1995; **310**:2-3.
 42. Guess HA, Broughton DD, Melton LJ, Kurland LT. Chickenpox hospitalizations among residents of Olmsted County, Minnesota, 1962 through 198: a population-based study. *Am J Dis Child* 1984; **138**:1055-1057.
 43. Lieu TA, Black SB, Rieser N, Ray P, Lewis, EM, Shinefield HR. The cost of childhood chickenpox: parents' perspective. *Pediatr Infect Dis J* 1994; **13**:173-177.
 44. Lieu TA, Cochi SL, Black SB, Halloran ME, Shinefield HR, Holmes SJ, et al. Cost-effectiveness of a routine varicella vaccination program for US children. *JAMA* 1994; **271**:375-381.
 45. Beutels P, Clara R, Tormans G, van Doorslaer E, van Damme P. Costs and benefits of routine varicella vaccination in German children. *J Infect Dis* 1996; **174** Suppl. 3: S335-341.
 46. Lieu TA, Finkler LJ, Sorel ME, Black SB, Shinefield HR. Cost-effectiveness of varicella serotesting versus presumptive vaccination of school-age children and adolescents. *Pediatrics* 1995; **95**:632-638.
 47. Kitai IC, King S, Gafni A. An economic evaluation of varicella vaccine for pediatric liver and kidney transplant recipients. *Clin Infect Dis* 1993; **17**:441-447.
 48. Peterson CL, Mascola L, Chao SM, Lieberman JM, Arcinue EL, Blumberg DA, Kim KS, Kovacs A, Wong VK, Brunell PA. Children hospitalized for varicella: A prevaccine review. *J Ped* 1996; **129**:529-536.
 49. Delgado-Rodríguez M, Sillero-Arenas M. Nuevas vacunas en Pediatría susceptibles de ser incluidas en el calendario vacunal. Una perspectiva sanitaria. *Bol Pediatr* 1995; **36**:145-161.
 50. Dennehy PH, Reisiuger KS, Blatter M, Veloudis BA. Immunogenicity of subcutaneous versus intramuscular Oka/Merck varicella vaccination in healthy children. *Pediatrics* 1991; **88**:604-607.
 51. Brunnell PA, Novelli VM, Lipton SV, Pollock B. Combined vaccine against measles, mumps, rubella, and varicella. *Pediatrics* 1988; **81**:779-784.
 52. Comité asesor de vacunas. Manual de vacunas en Pediatría. Asociación Española de Pediatría. Madrid: Egraf; 1996. p. 225-235.
 53. Committee on Infectious Diseases. American Academy of Pediatrics. Recommendations for the use of live attenuated varicella vaccine. *Pediatrics* 1995; **95**:791-796.

Revisión

Efecto de los corticoides inhalados sobre el crecimiento y el metabolismo calcio/fósforo

L.M. RODRÍGUEZ

Unidad de Nefrología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital de León

INTRODUCCIÓN

Los glucocorticoides (GC) ocupan un lugar preferente en el manejo de diversas enfermedades, porque su rendimiento terapéutico es muy elevado, pero, con frecuencia, su utilización en la clínica se acompaña de consecuencias no deseadas que, en ocasiones, son graves.

Cuando se indica la administración de GC por vía sistémica (oral o parenteral) son conocidos los numerosos efectos secundarios que pueden provocar en el paciente⁽¹⁾ (Tabla I). Sin embargo, cuando se elige, para el tratamiento de determinadas patologías, su aplicación tópica, se suele considerar que la mayoría de esos efectos no se presentan o lo hacen con muy poca intensidad.

Así sucede con la administración de glucocorticoides por vía inhalatoria (GCI) para el tratamiento del asma. Incluso, la literatura que la industria farmacéutica incluye con estos preparados cuando se ponen a la venta presta poca atención a algunos efectos secundarios que se mencionan de forma destacada en los preparados previstos para administrar por vía sistémica.

Cuando se utiliza la vía inhalatoria, sólo se consigue el depósito pulmonar de, aproximadamente, el 20% de la dosis de GC utilizada. Del 80% restante, una parte variable se deglute (Fig. 1), existiendo, en cualquier caso, disponibilidad sistémica de una fracción del fármaco⁽²⁾.

Aunque los estudios al respecto son contradictorios, con el paso del tiempo se van acumulando evidencias que permiten afirmar que los GCI pueden no ser inocuos, y que algunos de los efectos secundarios atribuidos tradicional-

TABLA I. EFECTOS SECUNDARIOS DEL TRATAMIENTO CON GLUCOCORTICOIDES

Metabólicos	Retraso en la cicatrización de las heridas
Obesidad central	Adelgazamiento de la piel
Intolerancia a la glucosa	Oculares
Coma hiperosmolar	Cataratas subcapsulares posteriores
Endocrinos	Glaucoma
Supresión del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal	Sistema nervioso central
Retraso del crecimiento	Alteraciones psiquiátricas
Alteración del metabolismo calcio/fósforo	Pseudotumor cerebral
Irregularidades menstruales	Cardiovasculares y renales
Musculoesqueléticos	Retención de sodio y agua
Osteoporosis	Alcalosis hipocalémica
Necrosis avascular	Hipertensión arterial
Miopatía	Gastrointestinales
Cutáneos	Úlcera péptica
Púrpura	Pancreatitis
Estrías	Perforación intestinal
Acné	Disminución de la respuesta inmune
Hirsutismo	Infecciones por bacterias, virus, hongos y parásitos

mente de forma exclusiva a los corticoides administrados por vía general, deben ser tenidos en cuenta cuando se decida su indicación en niños asmáticos⁽³⁾. La FDA americana ha cambiado recientemente la clasificación de riesgo de los GCI basándose en las informaciones disponibles actualmente sobre sus efectos en el crecimiento, y no parece muy lejano el momento en el que algunos de sus riesgos deban ser

Correspondencia: L.M. Rodríguez. Hospital de León. Unidad Nefrología Pediátrica. C/ Altos de Nava, s/n. 24071 León.
Recibido: Octubre 1999 Aceptado: Noviembre 1999

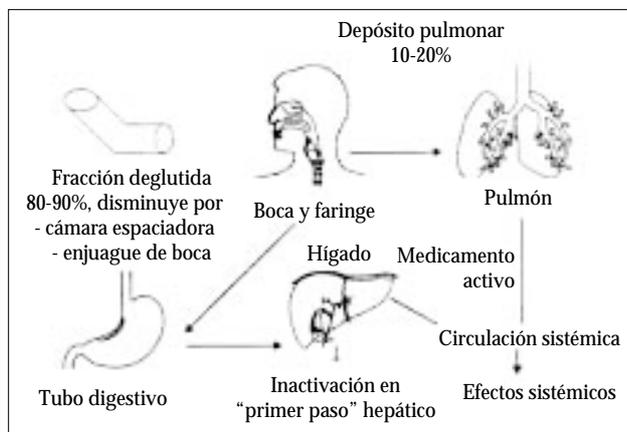


Figura 1. Farmacología de los corticoides inhalados

mencionados expresamente en la literatura comercial de estos fármacos.

En el presente trabajo nos limitaremos a revisar los conocimientos actuales sobre los efectos que los GCI pueden tener sobre el crecimiento y el metabolismo óseo, aportando algunas experiencias propias al respecto.

El retraso en el crecimiento y los trastornos en la mineralización ósea pueden pasar desapercibidos si no se sospechan, porque no se conoce que es posible su presentación durante la utilización de un fármaco. La talla baja sólo puede ser evitada detectando el retraso del crecimiento durante la infancia y tomando, entonces, las medidas adecuadas para su corrección. Los trastornos en el metabolismo calcio/fósforo y en la mineralización ósea pueden originarse en procesos o actuaciones que tienen lugar durante los primeros años de la vida, pero no manifestarse clínicamente hasta edades avanzadas (osteoporosis).

Una de las finalidades que tiene la pediatría es conseguir adultos sanos, por eso, debe prestar atención especial al tratamiento de procesos que sólo pueden ser corregidos durante el desarrollo, y evitar la generación de problemas que se manifiesten de forma tardía.

CORTICOIDES INHALADOS Y CRECIMIENTO

Para valorar la repercusión que tiene sobre el crecimiento la administración de GCI, deben tenerse en cuenta una serie de circunstancias:

TABLA II. PREPARADO DISPONIBLE DE CORTICOIDES POR VÍA INHALATORIA Y DOSIS POR APLICACIÓN (µg)

	Spray nasal	Aerosol presurizado	Polvo seco
Beclometasona	50	50,100,250	
Budesonida	100	50,200	200,400
Fluticasona	50	50,250	100,500
Triamcinolona	55		

Factores distintos a los corticoides pueden afectar al crecimiento de los niños asmáticos

- *La severidad del asma:* el asma por sí misma, como otras enfermedades crónicas, puede retrasar el crecimiento⁽⁴⁾. Este retraso será tanto más importante cuanto más severa sea el asma, y puede presentarse aunque los pacientes no reciban tratamiento con corticoides. Es, por tanto, difícil separar la parte del problema debida al tratamiento de la causada por la propia enfermedad.

- *El retraso en la pubertad:* es frecuente que exista en pacientes asmáticos, especialmente en los varones, y es independiente de la corticoterapia. Puede confundirse el enlentecimiento prepuberal del crecimiento con un fenómeno iatrogénico⁽⁴⁾.

Diferentes factores influyen en el efecto sistémico de los GCI

- La interposición de una cámara espaciadora disminuye notablemente la deposición orofaríngea del fármaco⁽²⁾ (80% con aerosol solo y 20% con cámara).

- El enjuague de la boca después de la administración del fármaco disminuye, a su vez, su fracción deglutida de forma importante.

- Son varias las moléculas disponibles para el tratamiento por vía inhalatoria de pacientes asmáticos⁽¹⁾ (Tabla II), cada una de ellas con distintas biodisponibilidad y potencia antiinflamatoria.

El método de valoración del crecimiento

- *Medición de la talla:* permite el seguimiento del crecimiento lineal. La técnica de medición debe ser extremadamente rigurosa. Los resultados suelen expresarse como z

score (score de la desviación estándar): talla del paciente-talla media para edad y sexo/valor de la desviación estándar.

- *Medición de la velocidad de crecimiento*: debe tenerse en cuenta que existen variaciones estacionales para el crecimiento⁽⁴⁾ (mayor crecimiento en verano), por lo que el crecimiento debe ser largo (igual o superior a un año).

- *Knemometría*: medición precisa de la longitud de la pierna (desde la parte superior de la rodilla a la planta del pie en el eje del paciente). Es útil para apreciar variaciones de longitud en espacios cortos de tiempo (días o semanas), pero se correlaciona mal con el seguimiento a largo plazo. No sirve para controlar el crecimiento en la práctica diaria, aunque sí para valorar el efecto sistémico de la administración de un fármaco⁽⁴⁾.

- *Marcadores bioquímicos de crecimiento*: niveles de GH, somatomedina-1 o IGFBP-3. El valor predictivo de sus variaciones sobre la evolución del crecimiento es poco conocido. Los GCI, a dosis moderadas, no parecen tener influencia sobre ellos.

Los estudios son difíciles de interpretar y de comparar

Las diferencias metodológicas explican, en gran parte, la disparidad de los resultados de los estudios que evalúan el crecimiento de los niños asmáticos tratados con GCI:

- La forma de administración difiere (aerosol con o sin cámara, polvo seco, nebulización).

- No hay en todos los casos la misma adecuación entre la posología del fármaco y la severidad del asma.

- Ciertos niños reciben también corticoterapia por vía general.

- La observancia terapéutica es, a menudo, mal evaluada.

- La metodología de valoración del crecimiento es variada.

Repasaremos a continuación algunas de las conclusiones obtenidas de los distintos estudios sobre crecimiento y GCI que hemos podido revisar:

Los GCI tienen un efecto frenador del crecimiento dosis dependiente, que puede comenzar a observarse, incluso, a dosis moderadas⁽⁵⁾ (400 µg/día de budesonida o fluticasona).

Los resultados más alarmistas obtenidos en estudios realizados a corto plazo (generalmente con knemometría) no se confirman en estudios prolongados de crecimiento lineal, cuando se realizan en pacientes tratados con dosis mode-

radas de GCI (<600 µg/día de budesonida)⁽⁶⁾. Sin embargo, un reducido grupo de estudios ponen en evidencia un enlentecimiento del crecimiento no dependiente de la dosis y observable incluso a dosis moderadas⁽⁷⁾.

A dosis similares la budesonida y la fluticasona parecen tener los mismos efectos sobre el crecimiento, aunque algún estudio señala que para obtener un buen control clínico de los pacientes asmáticos se precisa menos dosis de fluticasona que de budesonida, lo que minimizaría sus efectos sobre el crecimiento⁽⁸⁾.

En cualquier caso, el seguimiento de su curva de crecimiento es imprescindible en todos los niños asmáticos, sea la que sea la dosis de GCI que reciban, descansando la prevención de sus efectos indeseados sobre la talla en^(3,4):

- La búsqueda sistemática de la dosis mínima que controla la crisis asmática, adaptando en cada momento dicha dosis al estado clínico del niño.

- La disminución del depósito orofaríngeo y de la absorción gastrointestinal del fármaco mediante la utilización de cámaras y el enjuague de la boca después de su aplicación.

- Estar seguro de la adecuación del paciente al tratamiento y de que la administración del fármaco es correcta antes de decidir el aumento de la dosis por una mala respuesta clínica.

- Privilegiar las asociaciones terapéuticas (cromonas, antileucotrienos, broncodilatadores de acción retardada) cuando se necesitan dosis elevadas de GCI para el control clínico de los pacientes.

CORTICOIDES INHALADOS, METABOLISMO CALCIO/FÓSFORO Y METABOLISMO ÓSEO

La escasez de masa ósea implica el debilitamiento de los huesos y la aparición de fracturas siguiendo a traumatismos banales (osteoporosis). Podemos encontrarnos ante esta situación cuando existe un depósito deficiente de hueso en el esqueleto durante el crecimiento o cuando, posteriormente, el ritmo de pérdida de tejido óseo es excesivo⁽⁹⁾.

Formación y metabolismo de los huesos

La masa ósea está regulada por un mecanismo complejo y dinámico. La remodelación de los huesos depende de

la formación y de la reabsorción de la matriz ósea. Este proceso tiene lugar de una manera constante a lo largo de la vida con un ritmo aproximado del 10% anual, y se debe a la acción que ejercen las células que eliminan tejido óseo (osteoclastos) y las que lo forman (osteoblastos). Estos tipos celulares están controlados por el sistema endocrino y reunidos en grupos conocidos como “unidades multicelulares óseas” (UMO). En circunstancias normales la actividad de las UMO permanece en equilibrio y, por tanto, la masa ósea se mantiene constante⁽⁹⁾.

La matriz orgánica del hueso es el osteoide que es secretado por los osteoblastos. El colágeno tipo I es el mayor componente estructural (90%) del osteoide, aunque también forman parte de él otras proteínas no colágenas, como la osteocalcina y los proteoglicanos, que, junto con otros componentes de la matriz, forman una red de fibrillas en la que se depositan el calcio y el fósforo en forma de hidroxapatita cristalina⁽¹⁰⁾. El colágeno es un polipéptido con una conformación en triple hélice conteniendo prolina, hidroxiprolina, y extensiones de propéptido (N) amino y (C) carboxil-terminal⁽¹⁰⁾. Su degradación aumenta los niveles circulantes de hidroxiprolina y de fragmentos de péptido, incluyendo los que contienen piridolina.

La cantidad de masa ósea de una persona está en función de cual haya sido su masa ósea máxima y del posterior ritmo de pérdida de la misma. La masa ósea va aumentando durante el período de crecimiento, y suele llegar a su máximo, que es mayor en los varones que en las mujeres, hacia los 30 años⁽¹⁰⁾. Su valor está en función de factores genéticos, de la dieta, de la actividad física y de otros factores externos entre los que puede incluirse el tratamiento con corticoides⁽¹¹⁾.

Alcanzada por el organismo la masa ósea máxima, la progresiva disminución de la actividad de los osteoblastos, causada por el envejecimiento, provoca que la masa ósea descienda a un ritmo del 1% anual, que se acentúa en las mujeres después de la menopausia. A lo largo de la vida muchos factores, entre los que se encuentra la administración de corticoides, pueden incidir, aumentándolo, sobre el ritmo de pérdida de masa ósea⁽⁹⁾ (Tabla III).

Los corticosteroides y los huesos

Es bien conocido que los corticoides administrados por vía sistémica de forma prolongada son causa de un aumen-

TABLA III. FACTORES DE RIESGO DE PÉRDIDA DE MASA ÓSEA

Endógenos	Exógenos
- Sexo femenino	- Escasa ingesta de calcio
- Raza asiática o caucásica	- Reducida actividad
- Estatura pequeña	- Consumo de tabaco
- Constitución física menuda	- Consumo excesivo de alcohol
- Antecedentes familiares	- Consumo de antiácidos derivados del aluminio
- Mujeres nulíparas	- Menopausia quirúrgica
- Menopausia precoz	- Tratamiento con corticosteroides
- Edad avanzada	

Consensus Development Conference: Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. Am J Med 1993;94:646-650.

to de la incidencia de osteoporosis y del riesgo de que se produzcan fracturas⁽¹¹⁾. En la edad adulta provocan una elevación del ritmo de pérdida de masa ósea, y, utilizados durante la infancia, pueden ser la razón por la que la masa ósea máxima sea menor de la esperada.

Esta disminución de la densidad de los huesos se relaciona con un aumento de la reabsorción ósea que no se compensa con un mayor ritmo de formación, y que puede obedecer a varios mecanismos de acción⁽¹¹⁾:

- Inhibiendo su absorción intestinal y aumentando su excreción urinaria, provocan una disminución de la concentración de calcio que estimula la remodelación de los huesos. Este mecanismo está, probablemente, mediado por la paratohormona.

- Inhibiendo la maduración de los osteoblastos, disminuyen la cantidad de hueso que produce cada UMO.

- Reduciendo la concentración de estrógenos, contribuyen a que disminuya el ritmo de formación de hueso.

Muchos factores pueden, además, influir en que los pacientes asmáticos tratados con corticoides sufran osteoporosis. Algunos de estos factores son: la dosis de fármaco, la duración del tratamiento, la vía de administración, la edad, el sexo, el nivel de actividad y el estado postmenopáusico.

Técnicas de evaluación del metabolismo óseo

Los huesos pueden ser evaluados estática o dinámicamente. Con las mediciones estáticas se estudian la masa y la estructura óseas, mientras que, con mediciones dinámi-

cas (habitualmente determinaciones bioquímicas) se valoran los marcadores de recambio óseo.

• *Densidad mineral ósea*

Se cree que la masa ósea sirve como factor de predicción del riesgo de que se produzcan fracturas. Por tanto, los datos relativos a la densidad ósea son utilizados en el diagnóstico de la osteoporosis y, habitualmente, son expresados como la desviación estándar de los valores normales, para evitar los problemas relacionados con la calibración de los instrumentos. Existen diversas técnicas de valoración de la densidad ósea⁽¹¹⁾ que mencionaremos sin entrar en su descripción:

- Medición de la absorción de rayos X mediante energía dual.
- Medición de la absorción de rayos X y de energía fotónica.
- Tomografía computarizada cuantitativa.

• *Marcadores bioquímicos del metabolismo óseo^(10,11)*

la valoración dinámica del metabolismo óseo mediante marcadores bioquímicos es controvertida y dificultosa, porque cada marcador puede comportarse de manera distinta en cada paciente y los datos obtenidos de la población normal son muy heterogéneos. Además, en gran medida, se ignora la trascendencia clínica de los hallazgos analíticos, puesto que no se conoce todavía con exactitud la relación que guardan los valores determinados con el riesgo de desarrollo de osteoporosis en el futuro. En cualquier caso, resultan útiles, porque es posible la realización de mediciones secuenciales que permiten establecer un seguimiento del paciente.

a. Marcadores de reabsorción ósea:

- Determinación de hidroxiprolina en orina: es valioso para medir la descomposición de los componentes del colágeno presente en el hueso, pero también en el tejido conectivo, por lo que su elevación por encima de los niveles normales no lleva siempre implícito que exista destrucción de hueso. Se trata, además, de un marcador muy modificable por el colágeno de la dieta, siendo imprescindible que las muestras de orina usadas para su determinación se obtengan cuando el paciente está en ayunas.

- Determinación en orina de los enlaces cruzados de colágeno con piridinio: sus niveles no se ven afectados por el contenido colágeno de la dieta. Requiere una técnica engorrosa y no es posible su realización en la práctica diaria.

- Determinación en suero de la fosfatasa ácida tartrato-resistente: se trata de una sustancia producida por los osteoclastos, y su elevación indica una mayor actividad de este tipo celular.

- Determinación en suero del telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo I (ICTP): requiere utilización de radioinmunoensayo, y su elevación indica degradación del colágeno tipo I, uno de los principales componentes del hueso.

- Determinación de la eliminación urinaria de calcio: de fácil realización, sobre todo cuando se expresa como índice urinario calcio/creatinina, pero muy modificable por la dieta y por el grado de función renal.

b. Marcadores de formación ósea:

- Determinación en suero del nivel de la fracción ósea de la fosfatasa alcalina: se eleva durante las fases de formación de hueso, y es, probablemente, el marcador del metabolismo óseo más utilizado; aunque se trata también de uno de los menos sensibles.

- Determinación del nivel de osteocalcina en suero: la osteocalcina es una proteína fabricada por los osteoblastos y, por lo tanto, un marcador de la actividad de este tipo celular. Su producción sigue un marcado ritmo circadiano que debe tenerse en cuenta para la valoración de sus niveles. Debe tenerse también en cuenta que los corticoides pueden ejercer efectos directos sobre la transcripción del gen de la osteocalcina.

- Determinación en suero de los niveles de diversos marcadores de la síntesis del colágeno: se ha publicado la utilidad como marcadores de formación ósea del propéptido carboxiterminal de procolágeno tipo I (PICP), del propéptido aminoterminal de procolágeno tipo I (PINP) y del propéptido aminoterminal de procolágeno tipo III (PIIINP).

Resumiremos a continuación las conclusiones obtenidas de los diversos estudios publicados sobre GCI y metabolismo óseo que hemos podido revisar. Debe tenerse en cuenta que la valoración conjunta de dichos estudios es engorrosa por la heterogeneidad de los planteamientos y de las técnicas empleadas para valorar la repercusión que tiene la administración de estos fármacos sobre el hueso y el metabolismo calcio/fósforo. Además, como ya hemos comentado, es prácticamente imposible la comparación en diferentes pacientes de los niveles de los distintos marcadores y casi desconocidas las consecuencias que la variación de esos niveles puede tener, a largo plazo, sobre la densidad ósea.

En la mayoría de los estudios realizados a corto plazo, con dosis variables de GCI, se ha demostrado que estos fármacos producen cambios en los marcadores bioquímicos del metabolismo óseo (disminuyendo los niveles de los marcadores de formación y aumentando los de los marcadores de reabsorción), aunque mucho menos llamativos que los inducidos por los corticoides orales^(10,11). No conocemos que exista ningún estudio prospectivo a largo plazo que valore la trascendencia clínica futura de dichos cambios.

En la mayoría de los estudios sobre densidad ósea realizados en niños no se ha podido demostrar que se produzca durante la infancia ningún efecto nocivo por el uso de GCI^(12,13). Existe, sin embargo, preocupación ante la posibilidad de que su administración pueda ser causa de que estos niños experimenten en la edad adulta una reducción de la masa ósea máxima, que no se pueda predecir desde la infancia mediante las técnicas, estáticas o dinámicas, de evaluación de la mineralización del hueso de las que se dispone actualmente. En ese sentido, el manejo de los GCI debe ser prudente y deben aplicarse las recomendaciones realizadas más arriba en relación con sus posibles efectos indeseados sobre el crecimiento⁽³⁾.

ESTUDIO PROPIO SOBRE ELIMINACIÓN URINARIA DE CALCIO EN NIÑOS ASMÁTICOS TRATADOS CON GCI⁽¹⁴⁾

Hemos tratado de valorar en nuestros pacientes asmáticos el efecto que produce la utilización prolongada de GCI sobre el metabolismo calcio/fósforo. Elegimos la determinación de la eliminación urinaria de calcio, expresada como índice urinario calcio/creatinina, como marcador bioquímico del metabolismo óseo por su fácil realización y poca agresividad.

El estudio se practicó en 27 niños asmáticos en los que se indicó tratamiento con budesonida de forma prolongada por presentar asma persistente moderada o grave. La administración del fármaco se realizó con inhalador+cámara espaciadora o mediante un dispositivo de polvo seco, según la edad de los pacientes, a una dosis media de $390 \pm 105 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{día}$, sin diferencias según el sistema inhalatorio empleado.

En todos los pacientes se determinó en la segunda mic-

ción de la mañana el índice urinario calcio/creatinina (Ca/Cr) cuando no recibían ninguna medicación y después de 3 meses de tratamiento con budesonida, si Ca/Cr al inicio era $< 0,20$.

De la comparación estadística de los resultados obtuvimos resultados que nos permiten hacer los siguientes comentarios:

Observamos, en este pequeño grupo de niños asmáticos, una alta tasa de Ca/Cr elevado cuando los pacientes todavía no recibían medicación (33% de nuestra serie).

La administración prolongada de budesonida por vía respiratoria origina un aumento significativo de la eliminación urinaria de calcio. Este dato concuerda con una mayoría, aunque no con todos, de los estudios similares y podría ser un dato más apoyando la impresión general de que los GCI, a corto plazo, potencian los mecanismos de reabsorción ósea.

La menor elevación de Ca/Cr observada en los niños tratados con dispositivo de polvo seco podría indicar una menor biodisponibilidad sistémica del fármaco con este método inhalatorio (relacionada o no con la edad), o una peor adecuación de los pacientes a esta forma de tratamiento.

Con la presente revisión queremos sumarnos a las llamadas de atención que representan los diferentes trabajos publicados en los que se obtienen conclusiones, que parecen señalar que los corticoides inhalados pueden no ser inocuos, y contribuir a que, como recomiendan insistentemente algunos autores, los GCI sean utilizados sólo en las indicaciones correctas, a las dosis y durante el tiempo necesario para conseguir el control de los síntomas y vigilando estrechamente la aparición de efectos secundarios.

BIBLIOGRAFÍA

1. Álvarez A, Egurbide MV, de la Prieta R, Aguirre C. Efectos secundarios de los glucocorticoides y su prevención. *Medicine* 1999; **115**: 5359-5367.
2. Barnes PJ. Inhaled glucocorticoids for asthma. *N Engl J Med* 1995; **33**: 868-875.
3. Nieto A, Nieto A. Los corticoides inhalados no son inocuos. *An Esp Pediatr* 1994; **41**: 61-64.
4. Le Bourgeois M, de Blic J, Scheinmann P. Corticoïdes inhalés et croissance. *Arch Pédiatr* 1999; **6**: 324-329.
5. Tood G, Dunlop K, McNaboe J, et al. Growth and adrenal sup-

- pression in asthmatic children treated with high-dose fluticasone propionate. *Lancet* 1996; **348**: 27-29
6. Doull IJM, Campbell MJ, Holgate ST. Duration of growth suppressive effects of regular inhaled corticosteroids. *Arch Dis Child* 1998; **78**: 172-173.
 7. Saha M-T, Laippala P, Lenko HL. Growth of asthmatic children is slower during than before treatment with inhaled glucocorticoids. *Acta Paediatr* 1997; **86**: 138-142.
 8. Ferguson AC, Spier S, Manjra A, et al. Efficacy and safety of high-dose inhaled steroids in children with asthma: A comparison of fluticasone propionate with budesonide. *J Pediatr* 1999; **134**: 422-427.
 9. Consensus Development Conference. Diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993; **94**: 646-650.
 10. Crowley S, Trivedi P, Risteli L, et al. Collagen metabolism and growth in prepubertal children with asthma treated with inhaled steroids. *J Pediatr* 1998; **132**: 409-413.
 11. Köning P, Hillman L, Cervantes C, et al. Bone metabolism in children with asthma treated with inhaled beclomethasone dipropionate. *J Pediatr* 1993; **122**: 219-226.
 12. Martinati LC, Bertoldo F, Gasperi E, et al. Longitudinal evaluation of bone mass in asthmatic children treated with inhaled beclomethasone dipropionate or cromolyn sodium. *Allergy* 1998; **53**: 705-708.
 13. Agertoft L, Pedersen S. Bone mineral density in children with asthma receiving long-term treatment with inhaled budesonide. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; **157**: 178-183.
 14. Rodríguez LM, Lapeña S. Budesonida e índice urinario calcio/creatinina en niños asmáticos. Libro de resúmenes. XXV Reunión Nacional de Nefrología Pediátrica. Cáceres, 1998.

Revisión

Resistencias a antibióticos en nuestro medio. Visión global del problema

S. LAPEÑA LÓPEZ DE ARMENTIA

Servicio de Pediatría. Hospital de León

INTRODUCCIÓN

La utilización de agentes antimicrobianos data de 2.500 años de antigüedad, cuando la civilización china utilizó la planta de soja en el tratamiento del carbunco⁽¹⁾; en la era pre-antibiótica, el control de las enfermedades infecciosas se realizaba mediante medidas de asepsia, uso de desinfectantes, antisépticos y vacunas; pero ya en esa época tenemos conocimiento de resistencia bacteriana a los antimicrobianos: en el año 1887, M.G. Kossiakoff describe la adquisición de resistencia a los desinfectantes al observar cómo el *Bacillus subtilis* se hacía resistente a dos antisépticos: cloruro de mercurio y ácido bórico, explicado como fenómeno de adaptación al medio, debido a que la supervivencia del microorganismo va a depender de la habilidad que posea para adaptarse a condiciones hostiles del medio externo⁽²⁾.

El descubrimiento de los antibióticos ha sido uno de los logros más importante de este siglo⁽³⁾. En 1929, A. Fleming descubre el primer antibiótico: la penicilina. Este tremendo éxito y la esperanza de hacer desaparecer las enfermedades producidas por microbios se ven oscurecidos diez años después por la aparición de las primeras resistencias a sulfamidas y penicilina; posteriormente, en la década de los 50, se vive un período de desencanto con respecto a los antimicrobianos, porque la aparición de resistencias bacterianas es más rápida que los antibióticos que se puedan sintetizar; en los años 60, los laboratorios farmacéuticos empiezan a sintetizar numerosos antimicrobianos, pasándose a un optimismo exagerado. Ahora existe una situación de equilibrio entre la aparición de resistencias y el desarrollo de nuevos antibióticos⁽²⁾, aunque cada

vez es más frecuente la aparición de bacterias multirresistentes, que reactualiza el antiguo término de infección intratable⁽⁴⁾.

La aparición de bacterias resistentes motiva la investigación de nuevas moléculas, que después de su uso clínico vuelven a crear nuevas cepas resistentes, entrando así en una historia interminable⁽⁴⁾.

MECANISMOS DE RESISTENCIA BACTERIANA

Los principales mecanismos de resistencia bacteriana son⁽³⁾:

1. Inactivación del antibiótico por enzimas. La bacteria produce enzimas que inactivan al antibiótico; en los gram-positivos suelen ser plasmídicas, inducibles y extracelulares, mientras que en los gramnegativos son de origen plasmídico o por transposones, constitutivas y periplásmicas. Las más importantes son las beta-lactamasas, producidas por muchas bacterias (*H. influenzae* p.e.).

2. Fracaso en la llegada del antibiótico al punto diana. La bacteria produce mutaciones en la pared que impide la entrada de ciertos antibióticos (beta-lactámicos), alteran los sistemas de transporte (aminoglucósidos en los anaerobios) o la salida del antibiótico por expulsión activa, impidiendo que se acumule en cantidad suficiente para que sea eficaz.

3. Alteración en la unión con el receptor bacteriano. Alteración en la ADN-girasa (resistencia a quinolonas), del ARNr23S (macrólido), de las enzimas PBPs (proteínas fijadoras de penicilina, necesarias para la formación de la pared: resistencia a beta-lactámicos: *S pneumoniae* p.e.).

Durante el tratamiento antimicrobiano se produce una fuer-

Correspondencia: S. Lapeña. Hospital de León. Servicio Pediatría. C/ Altos de Nava, s/n. 24017 León
Recibido: Octubre 1999 Aceptado: Noviembre 1999

te “presión selectiva”, tanto sobre la flora endógena humana natural, como sobre la flora patógena causal de la infección.

- Sobre la flora patógena, esta selección origina el predominio de las bacterias resistentes sobre las normales⁽⁵⁾. Este fenómeno de resistencia se va a producir, bien por mutación de las propias bacterias o bien por adquisición de fragmentos de ADN (plásmidos) clonados por otros microorganismos⁽⁴⁾. La frecuencia de aparición de mutantes y el grado de resistencia generado en cada una de ellas, varía en relación al microorganismo, mecanismo de resistencia y el antibiótico considerado. Se evita asociando dos o más antibióticos que tengan mecanismos de acción diferentes⁽⁵⁾.

- Sobre la flora polimicrobiana endógena natural determina la persistencia y sobrecrecimiento de unas pocas cepas resistentes. Se evita disminuyendo al máximo la presión selectiva sobre la flora endógena (lo opuesto al caso anterior)⁽⁵⁾.

Además, hay que tener presente que la población mundial está aumentando, que se vive más, por lo tanto, albergamos un número total de bacterias mucho mayor a lo largo de la vida y una parte importante de éstas con determinantes de resistencia a antibióticos; por tanto, aumenta la probabilidad de que surjan mutaciones, transposiciones, conjugaciones, etc., que confieran nuevas resistencias, e incluso nuevas resistencias en bacterias ya resistentes, originando cepas multiresistentes (posibilidad casi imposible en ausencia de uso de antibióticos); suponiendo igual virulencia, cuantas más cepas resistentes haya mayor probabilidad de que las infecciones estén causadas por éstas⁽⁶⁾.

El fenómeno de la resistencia puede diseminarse por dos mecanismos:

1. Propagación del clon bacteriano resistente. Se facilita en hábitats cerrados (hospitales, particularmente UCI)

2. Transferencia a otras bacterias del material genético que codifica la resistencia. Requiere la convivencia de bacterias resistentes con las sensibles.

MEDIDAS PARA DISMINUIR LAS RESISTENCIAS BACTERIANAS

1. Reducción del empleo de antibióticos en el hombre y en veterinaria

- Las medidas más efectivas para reducir la prescripción de antibióticos en patología humana incluyen:

1. Uso más racional y reducción, en lo posible, de la duración de los tratamientos. Es quizás la medida más eficaz para frenar el avance de las resistencias. Alós recomienda⁽⁷⁾:

- Considerar la resistencia a antibióticos como un problema social y no únicamente individual.
- Programas de educación, tanto para médicos hospitalarios, como de Atención Primaria.
- Concienciar al paciente de cumplir tratamientos en dosis y tiempo.
- Elaboración de protocolos de indicaciones de uso de antibióticos por comités de expertos que los revisen periódicamente.
- Difusión de una buena noticia: ¡siguen existiendo muchas bacterias sensibles!, por lo que no hay que usar los antibióticos de mayor espectro y más caros.

2. Evitar la automedicación. España es uno de los países con mayor consumo de antibióticos por habitante (en la década de los 80, hemos consumido 350 toneladas/año), y a ello contribuye, de forma notable, la automedicación; el grupo de antibióticos es el tercer grupo de medicamentos (detrás de analgésicos y antigripales) con los cuales se automedica la población española, ocurriendo en el 32% de las personas que compran un antibiótico⁽⁸⁾. Esto hace que también seamos uno de los países con mayor tasa de resistencia en patógenos de origen comunitario, e incluso exportamos cepas de neumococos resistentes (“Spanish-U.S. clone”)⁽⁹⁾.

3. Promover campañas de vacunación. En caso de alta prevalencia de cepas resistentes, p.e. de neumococos, puede ser recomendable la vacunación sistemática; así en los JJ.OO. de Barcelona 92, ante las numerosas preguntas por parte de los turistas de EE.UU. y de sus deportistas, el CDC tuvo que emitir un comunicado en el que, a pesar de tener tasas elevadas de neumococos resistentes, no se aconsejaba la vacunación.

- Respecto al uso veterinario de los antibióticos, se realiza en dos grandes aplicaciones⁽¹⁰⁾:

1. Con fines profilácticos y terapéuticos en medicina veterinaria. La FDA en 1994 ha recomendado el uso terapéutico restringido de algunas clases de antimicrobianos en animales, con estrecha vigilancia de su consumo y de la aparición de resistencias.

TABLA I. SUBGRUPOS DE ANTIABIÓTICOS DE MAYOR CONSUMO EN 1996 Y 1997, ORDENADOS POR IMPORTE DE PRECIO VENTA AL PÚBLICO

Nombre Subgrupo	Principios activos	1996			1997		
		Consumo (mill. pts.)	Envases (miles)	% recetas	Consumo (mill. pts.)	Envases (miles)	% recetas
Cefalosporinas	Cefalosporinas	22.069	8.950	2,75	20.164	8.287	2.39
Macrólidos	Claritromicina, azitromicina, roxitromicina, eritromicina	20.314	9.046	2,54	20.579	8.872	2.44
Quinolonas	Ciprofloxacino ofloxacino, pefloxacino, metronidazol	14.697	2.674	1,83	13.641	2.562	1.62
Antibióticos con otras sustancias	Amoxi-clavulánico, ampi-sulbactam, imipenem-cilast.	13.214	11.633	1,65	13.203	11.914	1.57

2. Promotor de crecimiento. Se usan a dosis subterapéuticas, como aditivos alimentarios y han sido consideradas como un "factor de seguridad", pero las bajas concentraciones de antibióticos que pueden aparecer como residuos en los productos de origen animal sí pueden estar implicados en problemas médicos de sensibilizaciones y resistencias.

Se calcula que aproximadamente el 70% de la producción mundial de antibióticos se utiliza en curas de engorde en los animales.

2. Reducir la presión selectiva sobre las bacterias infectantes

Como ya se comentó puede ser conveniente asociar varios antibióticos (tuberculosis p.e.) o elegir antibiótico, dosis y/o vía de administración que consiga una concentración en el foco de la infección 8 veces mayor que la CMI frente al microorganismo implicado⁽⁵⁾.

3. Reducir la presión selectiva sobre la flora polimicrobiana de las mucosas

Las medidas más útiles incluyen⁽⁵⁾:

1. Empleo de antibióticos de espectro restringido (p.e. sobre gramnegativos)

2. Elección de antibiótico o vía que asegure la menor concentración posible del fármaco activo en las heces y/o saliva (biodisponibilidad superior al 90%, escasa o nula eliminación biliar en forma activa). Puede ser más útil reducir el intervalo de administración que aumentar la dosis por toma.

3. En hábitats cerrados (hospital) favorecer la diversificación de antibióticos o implementar medidas para su rotación.

4. Limitar la extensión de la resistencia

Medidas a aplicar en hospitales o instituciones cerradas: detección precoz de paciente enfermo o portador de microorganismos multirresistentes y puesta en marcha de adecuadas medidas de aislamiento. La diversificación y/o rotación de antibióticos también pueden resultar beneficiosas.

CONSUMO DE ANTIABIÓTICOS EN ESPAÑA. SITUACIÓN ACTUAL

Como ya se ha comentado, en las resistencias bacterianas a los antibióticos intervienen numerosos factores, aunque el consumo de antibióticos es sin duda uno de los factores más importantes^(7,10).

España es uno de los países europeos con un mayor consumo de antibióticos por habitante⁽¹⁰⁾, y más del 90% son ventas extrahospitalarias⁽¹¹⁾. No todo lo que se vende se consume: abandono de tratamiento, tratamientos en animales de compañía (8%), y la cifra media del consumo se aproxima a 1 envase/habitante/año⁽¹¹⁾.

En la tabla I figuran los subgrupos de antibióticos de mayor consumo en 1996⁽¹²⁾ y 1997⁽¹³⁾, ordenados por importe de precio venta al público (p.v.p.), y en la tabla II, los principios activos de antibióticos de mayor consumo en 1996⁽¹²⁾ y 1997⁽¹³⁾, ordenados por importe de p.v.p.

TABLA II. PRINCIPIOS ACTIVOS DE ANTIBIÓTICOS DE MAYOR CONSUMO EN 1996 Y 1997, ORDENADOS POR IMPORTE DE PRECIO DE VENTA AL PÚBLICO.

Principios activos	Consumo (mill. pts.)	1996	$\Delta\%$ 96/95	Consumo (mill. pts.)	1997	$\Delta\%$ 97/96
		Envases (miles)			Envases (miles)	
Ciprofloxacino	13.870	2.603	-0,23	13.132	2.603	-5,97
Claritromicina	7.904	2.354	+24,29	8.231	2.318	+4,13
Amoxicilina	7.671	11.435	-4,35	6.962	10.722	-9,24
Cefuroxima	7.156	2.049	+11,64	7.227	2.104	+1,00

TABLA III N° DE ENVASES/1.000 HABITANTES DURANTE EL AÑO 1998 EN EL ÁREA SANITARIA DE LEÓN, SEGÚN ACTIVOS, PENSIONISTAS Y TOTALES

Nombre subgrupo	N° Envases/1.000 habitantes en León (1998)		
	Activos	Pensionistas	Totales
Penicilinas de amplio espectro	330,48	338,81	333,44
Antibióticos con otras sustancias	292,19	333,04	306,74
Cefalosporinas	179,40	316,04	228,06
Macrólidos	174,21	290,66	215,68
Quinolonas	21,57	99,91	49,47

(Datos no publicados, facilitados por la Gerencia de Atención Primaria de León).

En la tabla III figura el número de envases/1.000 habitantes durante el año 1998 en el área sanitaria de León, según activos, pensionistas y totales, en orden de importancia (datos no publicados, facilitados por la Gerencia de Atención Primaria de León).

Como se puede observar, en nuestro medio, el consumo de antibióticos es muy elevado, superior a la media nacional (más de 1,2 envases/habitante/año). También es muy elevado el consumo de quinolonas, cefalosporinas y macrólidos entre los pensionistas.

Esta situación que tenemos a nivel local es un reflejo de lo que sucede a nivel nacional e incluso internacional, y en la revista *Pediatrics* se publicó el año pasado unas normas para el uso de antibióticos orales, que concluye con el siguiente párrafo⁽¹⁴⁾:

“Es preciso que los pediatras de Atención Primaria se enfrenten a la realidad de la resistencia bacteriana y al empleo inadecuado de antibióticos por vía oral. Necesitamos promover el empleo juicioso de los antibióticos y prescribirlos sólo cuando estén indicados. También es posible realizar campañas de ámbito nacional. Lamentablemente,

nos hemos pasado las últimas 4 décadas convenciendo al público de que los antibióticos son fármacos milagrosos (un reclamo real, ya que con frecuencia salvan vidas y reducen la morbilidad). Sin embargo, los tiempos y las enfermedades han cambiado. Debe realizarse en este momento una reeducación, tanto de nosotros mismos, como de los pacientes, sobre el papel adecuado desempeñado por los antibióticos en la salud de los niños”.

BIBLIOGRAFÍA

1. López-Brea M, Domingo D.: Ventajas e inconvenientes de una política de antibióticos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1998; **16**: 353-355.
2. Muñoz Sáez M, Soult Rubio JA, Fernández López M.: Resistencias bacterianas en la infección pediátrica. V Jornadas de Actualización en Infecciones Pediátricas. Sevilla, marzo 1998.
3. Daza Pérez RM.: Resistencia bacteriana a antimicrobianos: su importancia en la toma de decisiones en la práctica diaria. *Inf Ter Sis Nac Salud* 1998; **22**: 57-67.
4. Del Castillo F.: Infección estreptocócica en la época de las resistencias a los antibióticos. *Rev Esp Pediatr* 1998; **54**: 101-112.

5. Mensa J. Estrategias para disminuir la aparición de resistencias durante el tratamiento antibiótico. IV Jornadas de Actualización en Infecciones Pediátricas. Sitges, abril 1997.
6. Alós JI, Carnicero M. Consumo de antibióticos y resistencia bacteriana a los antibióticos: "algo que te concierne". *Med Clín* (Barc) 1997; **109**: 264-270.
7. Alós JI. Resistencia bacteriana a los antibióticos: "the never ending story". *Med Clín* 1994; **103**: 94-96.
8. Orero A, Ripoll MA, González J, Grupo URANO. Análisis de la automedicación con antibióticos en la población española. *Enferm Infecc Microbiol Clín* 1998; **16**: 328-333.
9. Del Castillo F. Infección estreptocócica en la época de las resistencias a los antibióticos. *Rev Esp Pediatr* 1998; **54**: 101-112.
10. Dirección general de Aseguramiento y planificación sanitaria: Informe sobre resistencia microbiana ¿qué hacer?. *Med Clín* 1995; **106**: 267-279.
11. Alós JI, Carnicero M. Consumo de antibióticos y resistencia bacteriana a los antibióticos: "algo que te concierne". *Med Clín* 1997; **109**: 264-270.
12. Grupos terapéuticos y Principios activos de mayor consumo en el Sistema Nacional de Salud durante 1996. *Inf Ter Sist Nac Salud* 1997; **21**: 153-156.
13. Grupos terapéuticos y Principios activos de mayor consumo en el Sistema Nacional de Salud durante 1997. *Inf Ter Sist Nac Salud* 1998; **22**: 123-126.
14. Bauchner H, Philipp B. Reducción del empleo inadecuado de antibióticos orales: prescripción para el cambio. *Pediatrics* (ed esp) 1998; **46**: 7-10.

Original

Empeoramiento de las epilepsias inducido por fármacos antiepilépticos

B. ROJO, R. ARTEAGA, J.L. HERRANZ

Centro de trabajo: Neuropediatría. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander.

RESUMEN

El empeoramiento de la epilepsia, inducido de manera paradójica por los propios antiepilépticos, es una complicación clínica referida en los últimos años, en la que pueden estar implicados cuatro mecanismos patogénicos: intoxicación, elección inapropiada del fármaco, encefalopatía o efecto paradójico propiamente dicho. Con motivo de la descripción de los casos clínicos de 3 niños, en los que la carbamazepina induce un empeoramiento clínico muy notable, se revisan los datos referidos hasta ahora en la literatura en relación con los antiepilépticos y con los tipos de crisis involucrados en estas situaciones de empeoramiento clínico paradójico, con la intención de que sean conocidos y reconocidos, y que no se confundan con la evolución natural de la enfermedad.

Palabras clave: Antiepilépticos; Carbamazepina; Epilepsia.

EXACERBATION OF ANTIEPILEPTIC DRUG INDUCED EPILEPSIES

ABSTRACT

Exacerbation of epilepsy paradoxically induced by antiepileptic drugs is a clinical complication that has been reported in recent years and in which four pathogenic mechanisms can be involved: poisoning, inadequate choice of the drug, encephalopathy or the paradoxical effects by itself. In order to describe the clinical cases of 3 children in whom

carbamazepine induced a significant exacerbation, the data reported up to now in the literature in relation to the antiepileptic drugs and to the types of seizures involved in these situations of paradoxical clinical exacerbation are reviewed in an attempt to know and recognize them and to not confuse them with the natural evolution of the disease.

Key words: Antiepileptic drugs, Carbamazepine. Epilepsy.

INTRODUCCIÓN

El objetivo de los fármacos antiepilépticos es suprimir las crisis sin inducir efectos adversos. Aunque esto se logra cada vez en mayor número de casos, en otros son ineficaces, e incluso se han referido en los últimos años pacientes en los que aumenta la frecuencia o la intensidad de las crisis cuando se administra algún fármaco antiepiléptico⁽¹⁻³⁾. Este efecto paradójico se ha asociado especialmente con la carbamazepina (CBZ)⁽⁴⁾, como en los 3 pacientes que se describen a continuación, pero también se ha relacionado con otros fármacos antiepilépticos clásicos y nuevos⁽⁵⁾.

CASOS CLÍNICOS

Caso nº 1

Varón de 2 6/12 años que, sin antecedentes de interés, tiene un episodio de ruidos guturales y clonías en mano y

Correspondencia: J.L. Herranz. Neuropediatría. Hospital Universitario M. Valdecilla. 39008 Santander
Recibido: Julio 1999 Aceptado: Septiembre 1999

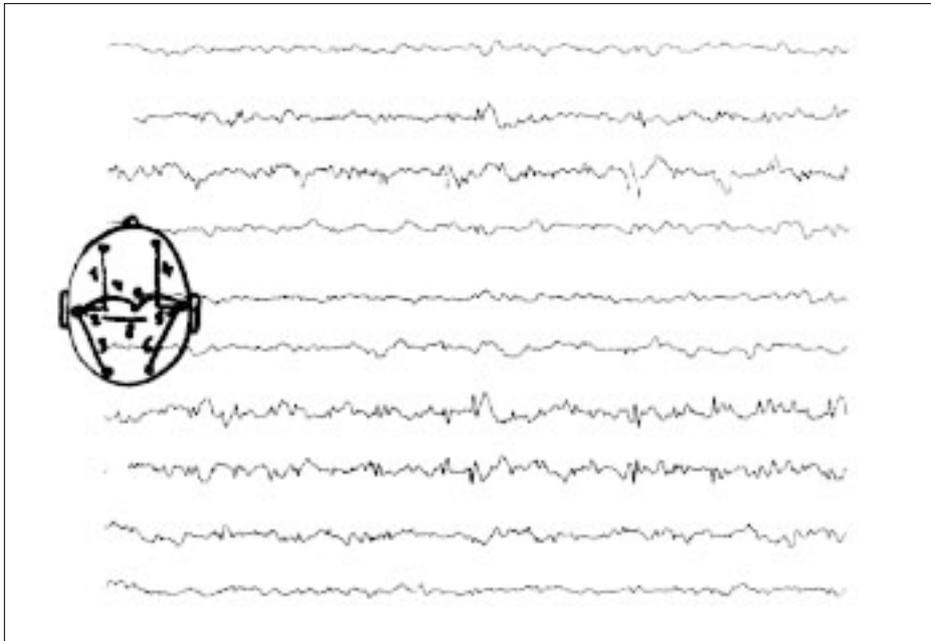


Figura 1.

brazo derechos durante 1 minuto, sin pérdida de la conciencia. El electroencefalograma (EEG) durante el sueño muestra un foco de puntas temporal izquierdo. Permanece asintomático hasta los 5 años de edad, en que refiere 6 crisis de análogas características, algunas de ellas de 3 a 4 minutos de duración, con imposibilidad para hablar durante las mismas. En el EEG de sueño (Fig. 1) sigue apreciándose un foco de puntas centrot temporal izquierdo, y estableciéndose el diagnóstico de epilepsia parcial idiopática con puntas centro temporales (epilepsia rolándica) se decide la instauración de tratamiento crónico con CBZ. A los 9 meses de tratamiento aprecian en el niño apatía, desconexión con el medio ambiente y 3 crisis clónicas de hemicara derecha. Al explorarlo se observa, en efecto, apatía y somnolencia, falta de atención, lenguaje escaso y poco inteligible. El nivel sérico de CBZ es de 6,1mg/L, en la parte central del rango terapéutico (4-8mg/L), pero el EEG de sueño muestra un "estatus eléctrico" (Fig. 2). Sustituyendo la CBZ por valproato se normalizan progresivamente la conducta y el sensorio en el curso de 10 días. El EEG de sueño registrado 1 mes después es similar a los primeros, con un foco de puntas temporal izquierdo.

Caso nº 2

Varón de 4 5/12 años, sin antecedentes de interés, que

padece durante el sueño una crisis de ruidos guturales con sensación de ahogo, anartria, rubefacción facial y movimientos cloniformes de comisura bucal derecha y de párpado derecho durante 1 minuto. En el EEG de sueño se aprecia un foco de puntas rolándico izquierdo. Tras haber padecido el niño 5 episodios de estas características, 3 de ellas en el intervalo de 72 horas, se inicia tratamiento con CBZ. Tras 15 días del comienzo del tratamiento, el niño padece varias crisis de parpadeo, movimientos clónicos en hemicara derecha y caída de las cosas de las manos; simultáneamente le observan menos relación con el medio ambiente y torpeza del lenguaje. La exploración neurológica es normal, pero se aprecia torpeza motora y lentitud mental. El nivel sérico de CBZ se encuentran dentro del rango terapéutico (5,8 mg/L), pero el EEG de sueño presenta un "estatus eléctrico" de punta-onda generalizada. Sustituyendo la CBZ por valproato desaparecen las crisis y se normaliza la situación clínica y electroencefalográfica en dos semanas.

Caso nº 3

Varón de 5 años que, sin antecedentes personales ni familiares de interés, padece una convulsión tonicoclónica, siendo normal el EEG. Dos meses después, en el intervalo de 3 días, tiene 3 crisis convulsivas tonicoclónicas generalizadas,

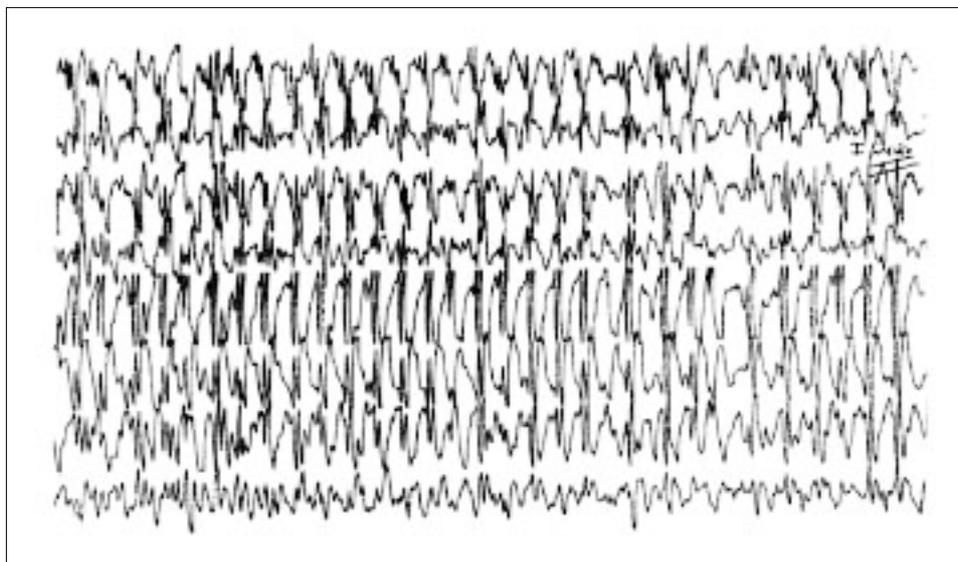


Figura 2.

objetivándose en el EEG ondas lentas temporooccipitales izquierdas. Con el diagnóstico de epilepsia parcial criptogénica se instaura tratamiento con valproato hasta alcanzar niveles séricos de 85 mg/L, pero persisten las crisis. La resonancia magnética cerebral es normal y en el EEG persisten las mismas alteraciones, por lo que se cambia a CBZ. Las crisis desaparecen, pero el niño está somnoliento, irritable, con menos contacto social y ensimismado. Los niveles de CBZ y epóxido-carbamazepina son normales, de 6,2 y de 2,7 mg/L, respectivamente, pero en el EEG de sueño se objetiva un notable incremento de la actividad paroxística, conformando casi un trazado de estatus eléctrico. Sustituyendo la CBZ por vigabatrina las crisis siguen controladas, pero el niño recupera la normalidad cognitiva, al mismo tiempo que desaparece el cuadro eléctrico de estatus en el EEG registrado 3 semanas más tarde.

COMENTARIOS

La evolución clínica es idéntica en los tres pacientes reseñados, con un empeoramiento paradójico de la epilepsia inducido por la administración del fármaco antiepiléptico teóricamente adecuado, con dosis correctas y con niveles séricos dentro del rango terapéutico. Esta **reacción paradójica**⁽¹⁻³⁾ se ha descrito en pacientes con ausencias tratados con *etosuximida* o con *benzodiazepinas*, con epilepsias

mioclónicas tratados con *lamotrigina*, con epilepsias parciales tratados con *CBZ*^(6,7) y con epilepsias generalizadas tratados con *lamotrigina*, habiéndose implicado los siguientes mecanismos: la acción de dichos fármacos sobre los receptores gabaérgicos cerebrales, estimulándolos o inhibiéndolos según la ubicación de los mismos, el estímulo de los canales de calcio o la interacción con los canales de sodio^(3,8).

El empeoramiento paradójico de las epilepsias y de las crisis epilépticas por los propios antiepilépticos puede producirse también de otras tres maneras, siendo la más frecuente la **intoxicación**, por la administración de dosis excesivas de antiepilépticos, con las que se alcanzan niveles séricos tóxicos, por encima del límite superior del rango terapéutico. El fármaco con mayor riesgo de inducir intoxicaciones es la *fenitoína*, por su farmacocinética no lineal, mediante la cual pequeños incrementos de la dosis pueden condicionar elevaciones desproporcionadas de los niveles plasmáticos, por encima de 20 mg/L⁽¹⁾.

Este mecanismo de intoxicación también se ha descrito con la *CBZ*⁽³⁾ que utilizada con dosis tóxicas, puede aumentar la frecuencia y la intensidad de las crisis e incluso inducir estatus epilépticos. Sin embargo, esos cuadros de intoxicación suelen estar más relacionados con la epóxido-carbamazepina que con la propia *CBZ* y como dicho metabolito no suele determinarse en los laboratorios, puede ser muy difícil la identificación de este hecho⁽¹⁾.

TABLA I. EFECTO PARADÓJICO DE LOS ANTIEPILÉPTICOS CLÁSICOS

Fármaco	Tipo de epilepsia	Efecto paradójico
<i>Fenitoína</i>	- E. parcial benigna	↑ punta-onda en sueño
	- E. parcial compleja	↑ crisis
	- Ausencias	Agrava
	- E. mioclónica juvenil	↑ mioclonías
	- E. mioclónica progresiva	Deterioro, ataxia y regresión
<i>CBZ</i>	- E. benigna rolándica	Ausencias
	- E. frontal sintomática	Mioclonías y multifocales
	- Ausencias	Empeora
	- E. mioclónica juvenil	Empeora
	- E. mioclónica severa	Empeora
	- Síndrome de West, Síndrome de Lennox-Gastaux	Empeora
<i>Etosuximida</i>	- E. generalizada idiopática	Empeora
<i>Benzodiazepinas</i>	- E. generalizadas	Crisis y estatus tónico Agrava ausencias

También, se ha descrito la intoxicación con *fenobarbital* y con *tiagabina* que, administrados con dosis tóxicas, son capaces de inducir estatus epilépticos⁽³⁾.

El tercer mecanismo implicado en el empeoramiento paradójico de las epilepsias es el más comprensible, por la **administración del antiepileptico teóricamente inadecuado**.⁽³⁾ En principio, en cada tipo de epilepsia o de crisis epilépticas están indicados unos fármacos y otros no, pudiendo incluso estar contraindicados. De hecho, las ausencias epilépticas pueden agravarse con *CBZ*, *fenobarbital* o *vigabatrina*, las mioclonías con *CBZ* o con *vigabatrina*, las crisis atónicas con *CBZ* y las convulsiones tonicoclónicas generalizadas con *etosuximida*.

Por último, los fármacos antiepilepticos pueden empeorar las epilepsias por inducir una **encefalopatía**,^(1,3) es decir, una afectación cerebral a pesar de la utilización de dosis adecuadas del fármaco, encefalopatía que se traduce en aumento de la frecuencia de las crisis y en afectación de la conciencia. Salvo en 5 pacientes tratados con *CBZ*⁽¹⁾ este mecanismo sólo se ha referido con valproato⁽⁹⁾, en relación con la hiperamonemia condicionada por el fármaco, y con la interacción del valproato con receptores benzodiazepínicos en distintas áreas cerebrales.

En definitiva, hay formas muy diferentes de inducir un

TABLA II. EFECTO PARADÓJICO DE LOS NUEVOS ANTIEPILÉPTICOS

Fármaco	Tipo de epilepsia	Efecto paradójico
<i>Tiagabina</i>	- Ausencias - Mioclonías	Empeora
<i>Gabapentina</i>	- Ausencias - Mioclonías	Empeora
<i>Lamotrigina</i>	- E. mioclónica severa	Empeora
<i>Vigabatrina</i>	- E. parcial - E. mioclónica progresiva y Sínd. de Lennox-Gastaux - E. generalizada sintomática	Mioclonías Ausencias atípicas y crisis tónicas ↑ mioclonías y ausencias

empeoramiento paradójico de las epilepsias a través de los propios fármacos.

Con los **antiepilepticos clásicos** (Tabla I), la *fenitoína* puede empeorar el curso clínico de pacientes con epilepsias parciales, ausencias y epilepsias mioclónicas. La *CBZ* puede producir el empeoramiento clínico de pacientes con epilepsias parciales⁽¹⁰⁾, incluidas las idiopáticas o rolándicas, así como las ausencias, las mioclónicas⁽¹¹⁾ y otras epilepsias complejas, induciendo, en ocasiones, un estatus eléctrico de punta-onda durante el sueño, como en algunos de los casos referidos en este trabajo. *Etosuximida* y *benzodiazepinas* pueden agravar la evolución de pacientes con epilepsias generalizadas, y el *fenobarbital* la de pacientes con ausencias epilépticas.

Con respecto a los **nuevos antiepilepticos** (Tabla II), hay menos información porque se han administrado a menor número de casos, pero ya han sido descritos empeoramientos clínicos de pacientes con ausencias y con mioclonías con *tiagabina* y con *gabapentina*⁽¹²⁾ y con mioclonías al administrar *lamotrigina* o *vigabatrina*⁽¹³⁾.

Conclusiones que pueden extraerse son las siguientes⁽³⁾:

- 1) Es importante delimitar el tipo concreto de epilepsia y de crisis epilépticas que padece el paciente;
- 2) Es muy importante, también, seleccionar el antiepileptico idóneo para ese tipo de crisis epilépticas y, en caso de duda, elegir preferentemente fármacos con amplio espectro terapéutico, como el valproato o el topiramato⁽¹⁴⁾;
- 3) Si, a pesar de ello, se observa un empeoramiento clínico, pensar en un agravamiento real del cuadro epiléptico, pero también en alguna de las posibilidades referidas de empeoramiento paradójico inducido por los propios antie-

pilépticos, intentando demostrar algunos de esos cuatro mecanismos mediante el registro de un EEG durante el sueño, la determinación del nivel sérico del fármaco y, en caso de la CBZ, la determinación simultánea del nivel sérico de la epóxido-CBZ.⁽¹⁵⁾

BIBLIOGRAFÍA

1. Loiseau P. Do antiepileptic drugs exacerbate seizures?. *Epilepsia* 1998; **39**:2-4.
2. Guerrini R, Belmonte A, Genton P. Antiepileptic drug-induced worsening of seizures in children. *Epilepsia* 1998; **39**(Suppl. 3):S 2-S10.
3. Perucca E, Gram L, Avanzini G, Dulac O. Antiepileptic drug as a cause of worsening seizures. *Epilepsia* 1998 ; **39**:5-17.
4. Parmeggiani A, Fraticelli E, Giovanardi P. Exacerbation of epileptic seizures by carbamazepine: report of 10 cases. *Seizure* 1998; **7**:479-483.
5. Bauer J. Seizure-inducing effects of antiepileptic drugs: a review. *Acta Neurol Scand* 1996; **94**:367-377.
6. Talwar D, Maninder S, Phyllis K. EEG changes and seizure exacerbation in young children treated with carbamazepine. *Epilepsia* 1994; **35**:1154-1159.
7. Prasad A.N, Stefanelli M, Nagarajan L. Seizure exacerbation and developmental regression with carbamazepine. *Can J Neurol Sci* 1998; **25**:287-294.
8. Berkovic SF. Aggravation of generalized epilepsies. *Epilepsia* 1998; **39**(Suppl. 3):S11-S14.
9. Capucchi G, Balducci A, Cecconi M, Pelli MA, Pichiarelli A, Silvestrelli G, Zampolini M. Valproate-induced epileptic tonic status. *Seizure* 1998; **7**:237-241.
10. Dhuna A, Pascual-Leone A, Talwar D. Exacerbation of partial seizures and onset of nonepileptic myoclonus with carbamazepine. *Epilepsia* 1991; **32**:275-278.
11. Auglia U, Zappia M, Quattrone A. Carbamazepine-induced nonepileptic myoclonus in a child with benign epilepsy. *Epilepsia* 1987; **28**:515-518.
12. Vossler D. Exacerbation of seizures in Lennox-Gastaut syndrome by gabapentin. *Neurology* 1996; **46**:852.
13. Lortier A, Chiron C, Mumford J, Dulac O. The potential for increasing seizure frequency, relapse, and appearance of new seizure types with vigabatrin. *Neurology* 1993; **43**:24-27.
14. Armijo JA, Herranz JL. Fármacos antiepilépticos. *Medicine* 1998; **7**:4605-4616.
15. Genton P, McMenain J. Aggravation of seizures by antiepileptic drugs: what to do in clinical practice. *Epilepsia* 1998; **39**(Suppl. 3):S 26-S29.

Original

Utilidad de las pruebas complementarias en el diagnóstico del dolor abdominal recurrente

J. M. MARUGÁN DE MIGUELSANZ

Servicio de Pediatría. Hospital de León.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de dolor abdominal recurrente (DAR) fue descrito por primera vez por Apley hace ya más de 40 años⁽¹⁾ sentando la definición universalmente aceptada para el mismo: tres o más episodios de dolor abdominal, suficientemente intensos como para interferir la actividad normal del niño, en un período superior a 3 meses, alternando con períodos asintomáticos⁽¹⁾. Es uno de los principales motivos de consulta por problemas crónicos en pediatría, con una prevalencia del 10-15% de los niños en edad escolar⁽⁴⁻⁵⁾, y ligero predominio global en el sexo femenino.

El DAR es un síndrome clínicamente heterogéneo, que parece incluir una variedad de situaciones clínicas con etiologías diversas⁽⁶⁾, aunque en la gran mayoría se tratará de un DAR funcional, sin motivo conocido para el mismo⁽²⁾. El porcentaje de causa orgánica se estableció clásicamente en menos del 10%, cifra generalmente aceptada con posterioridad^(1,3). Sin embargo, con los avances habidos en medios diagnósticos, es posible encontrar causa orgánica en un porcentaje superior, entre un 10-40% de los casos, según las series y la metodología diagnóstica utilizada^(2,7,8).

El número de exámenes complementarios que pueden ser indicados en la valoración diagnóstica de este síndrome es muy numeroso, pero cualquier intento de protocolización rígida de una situación tan heterogénea ha resultado casi siempre infructuoso⁽⁸⁾. No obstante, un cierto número de técnicas sencillas e inocuas podrían ser útiles en un primer escalón del diagnóstico etiológico, o bien para esta-

blecer la indicación de estudios más invasivos para el niño con DAR. En el presente trabajo analizamos la utilidad de la práctica sistemática de cuatro técnicas de cribaje, en el planteamiento inicial de un grupo de niños con DAR.

MATERIAL Y MÉTODOS

Pacientes

Estudio prospectivo de 100 niños enviados a nuestra Unidad de Gastroenterología Infantil por un cuadro de DAR

Métodos

Ante la ausencia de un diagnóstico evidente en la primera consulta, en todos los casos se realiza un protocolo con los siguientes exámenes: ecografía abdominal, test de H₂ en aire espirado tras sobrecarga oral con lactosa, índice calcio/creatinina en orina, y posteriormente se añaden los ácidos séricos anti-*Helicobacter pylori*. A parte de ellos, han podido efectuarse otros estudios diagnósticos en función de la clínica en cada caso.

1. Ecografía abdominal. Incluyó la pelvis si la localización del dolor así lo aconsejó.

2. Test de H₂ espirado. Estando en ayunas, se realiza determinación basal de H₂ en aire espirado, y 2 horas tras sobrecarga oral con lactosa (2 g/kg de peso) en suspensión acuosa al 20%. Se considera positiva ante elevación igual o

Correspondencia: J.M. Marugán. Hospital de León. Servicio de Pediatría. C/ Altos de Nava, s/n. 24071 León.
Recibido: Octubre 1999 Aceptado: Noviembre 1999

TABLA I. HALLAZGOS ECOGRÁFICOS PATOLÓGICOS EN 100 NIÑOS CON DAR

Nº casos	Hallazgo ecográfico	Diagnóstico
2	Adenopatías mesentéricas (*)	Adenitis mesentérica
1	Calcificación en FID	Adenopatía calcificada (laparoscopia)
1	Esplenomegalia. Hipertensión portal.	Hepatitis crónica autoinmune tipo I.
1	Quistes ováricos	Quistes ováricos
2	Colelitiasis	
1	Pelvis extrarrenal	
1	Dilatación pielocalicial	
1	Bazo supernumerario	

(*) En negrita se muestran los que parecen tener relación causal con el síndrome.

superior a 20 ppm sobre la basal. Ante un test de H₂ positivo se indica supresión completa de lactosa durante un período de 3 meses, con intento de reintroducción posterior. Consideramos intolerancia a la lactosa ante un test de H₂ positivo, curación clínica tras supresión de la misma, y recaída tras su reintroducción.

3. Índice calcio/creatinina. Se calcula directamente el cociente entre la concentración de calcio y creatinina en micción aislada. Ante un valor superior a 0,20, se repite el estudio en orina de 24 horas, tras adición de CIH a la misma. Consideramos hiper calciuria ante una excrección de calcio en orina superior a 4 mg/kg/día, en al menos dos determinaciones en orina de 24 h. Tras estudio en la Unidad de Nefrología Infantil, son catalogados de hiper calciuria idiopática cuando presenten una situación de normocalcemia, con una dieta normal, y en ausencia de otras causas conocidas de hiper calciuria^(9,10).

4. Anticuerpos anti-*Helicobacter pylori*. Se determina la concentración de anticuerpos séricos (Ac) tipo IgG (ELISA). En caso de positividad, se indica endoscopia digestiva alta, con estudio histológico y búsqueda de *H. pylori* en mucosa antral.

De los niños con el protocolo completo, analizamos los 100 últimos que hayan finalizado el proceso diagnóstico tras el correspondiente seguimiento clínico. La determinación de Ac Anti-*H. pylori* se realizó sólo en los últimos 80 casos.

TABLA II. PORCENTAJE DE HALLAZGOS PATOLÓGICOS, Y VALOR PREDICTIVO POSITIVO (VPP), DE DISTINTOS TEST DE CRIBAJE EN NIÑOS CON DAR

	Test cribaje positivo	Verdaderos positivos	VPP
Test de H ₂ espirado	35%	16%	45,7
Índice Ca/Cr orina	21%	13%	61,9
Serología <i>H. pylori</i>	16,2%	13,7%	84,6
Ecografía abdominal	9%	¿5%?	

Se describen los hallazgos de los tests efectuados, y se calcula el valor predictivo positivo de tres de ellos según los diagnósticos finales (verdaderos positivos x 100 / total de tests positivos).

RESULTADOS

La serie se compone de 61 niñas y 39 niños (total=100), con una edad media en la primera consulta de 7,7 ± 3 años (1,6-13,4 años). Tras la primera visita, el tiempo medio de seguimiento clínico de estos niños ha sido de 1,6 ± 1,5 años (0,3-7,4 años).

1. Ecografía abdominal. Fue normal en el 91% de los casos. Sólo 9 niños presentaron una ecografía patológica, con una totalidad de 10 hallazgos (Tabla I). De ellos, a lo sumo en 5 niños (en negrita), este dato fue el único posible factor causal encontrado, y muy probablemente explica el cuadro clínico.

2. Test de H₂ espirado tras sobrecarga oral con lactosa. Fue positivo en 35 casos. Tras las consiguientes pruebas de supresión y provocación con lactosa, fueron diagnosticados de intolerantes a la misma 16 niños, que mostraron una curación completa y duradera tras su exclusión en la dieta. En otros 10 casos se apreció mejoría significativa, aunque no una desaparición del cuadro, en el que seguramente influirían también otros factores diferentes. Por lo tanto, al menos en un 16 % de los niños con DAR, existe una mala tolerancia a la lactosa como causa del cuadro clínico. Así, el test de H₂ espirado con la técnica utilizada en este estudio, mostró un valor predictivo positivo (VPP) para el diagnóstico de intolerancia a la lactosa como causa única del DAR, del 45,71%, con un elevado porcentaje de falsos positivos del 54,2%.

TABLA III. PRINCIPALES CAUSAS DE DAR EN LA INFANCIA

-
- **Gastrointestinales:**
 - Anomalías congénitas: hernias (inguinal, línea alba, abdominales internas), malrotación, duplicación, divertículo de Meckel, páncreas anular, poliposis intestinal, megacolon, linfangiectasia intestinal, malformaciones de la vía biliar, etc.
 - Enfermedades crónicas: reflujo gastroesofágico (con o sin esofagitis), úlcus péptico, colecistopatías, hepatitis, pancreatitis crónica, enfermedad celiaca, fibrosis quística, enfermedad inflamatoria intestinal crónica (Crohn, colitis ulcerosa), gastritis crónica por *Helicobacter pylori*, duodenitis, linfadenitis mesentérica, etc.
 - Otras: estreñimiento crónico, parasitosis intestinales, infestaciones por protozoos, infecciones persistentes (*Yersinia*, etc.), intolerancia a la lactosa, secuelas de traumatismos (pseudoquiste pancreático), bridas.
 - **Urinarias:** Litiasis renal, hipercalciuria, infecciones urinarias, hidronefrosis, reflujo vesicoureteral, válvulas de uretra posterior, otras anomalías urológicas congénitas, etc.
 - **Genitales femeninas:** hematocolpos, quiste de ovario, torsión de ovario, vulvovaginitis, anexitis, dolores de ovulación, dismenorrea, tumores, etc.
 - **Generales:**
 - Enfermedades endocrino-metabólicas: hiperlipemia, hiperparatiroidismo, diabetes mellitus, porfiria, etc.
 - Hematológicas: drepanocitosis, talasemia.
 - Infecciones: tuberculosis, brucelosis, tifoidea...
 - Neoplasias (linfoma), síndrome carcinoide apendicular...
 - Tóxicos: intoxicación por plomo, fármacos (salicilatos, teofilinas, hidantoína, etc.).
 - Otras: enfermedad periódica, púrpura de Schönlein-Henoch, migraña, síndrome de la costilla deslizante...
 - **DAR funcional.** Factores asociados, o desencadenantes frecuentes del mismo:
 - Estreñimiento. Retención fecal crónica oculta.
 - Migraña.
 - Tolerancia reducida a la lactosa.
 - Síndrome del intestino irritable.
 - Estrés ambiental, problemas psicológicos...
-

3. Índice calcio/creatinina en orina. Se obtuvo un resultado superior a 0,20 en el 21% de los niños con DAR. En todos ellos se repitió la prueba en orina de 24 horas, demostrando hipercalciuria en 13 de los 21 niños, idiopática (HI) en todos los casos. El VPP de la determinación en micción aislada para el diagnóstico de hipercalciuria fue, por tanto del 61,9%. Sin embargo, sólo en 3 niños, que presentaban una HI absorbiva, hubo una clara relación con el DAR, con clara mejoría clínica tras conseguir normalización de la calciuria por la supresión de productos lácteos, y presentando además un test de tolerancia a la lactosa normal (H_2 espirado).

4. Ac. *Helicobacter pylori*. Fueron positivos en 13 de los 80 últimos niños donde fueron estudiados (16,2%), siendo la endoscopia normal en dos casos, y hallazgo de gastritis crónica asociada a *H. pylori* en los 11 restantes. Esto otorga un elevado VPP a la serología practicada, del 84,6%. En la Tabla II se muestra un resumen de todos estos hallazgos.

DISCUSIÓN

El DAR es un problema por el que va a consultar al menos uno de cada diez niños en edad escolar. Sin embargo, la imprecisión clínica y etiológica del mismo hace que se convierta muchas veces en un reto, y también en una experiencia diagnóstica estresante, y a veces frustrante. Aunque en su mayoría será de tipo funcional, el médico teme omitir estudios imprescindibles para encontrar una de las más de 100 posibles causas orgánicas que existen para el mismo⁽⁶⁾ (Tabla III), máxime sabiendo que cuadros potencialmente graves pueden presentarse con DAR como único síntoma⁽⁴⁾.

Por ello han proliferado los esfuerzos por encontrar modelos adecuados de evaluación diagnóstica y terapéutica que permitan afrontar este síndrome con garantías, sin demasiado éxito al respecto⁽¹¹⁾. Así, se acepta que el manejo ha de ser individualizado, y el diagnóstico ha de basarse, sobre todo en la historia clínica, examen físico y un núme-

ro limitado de exploraciones, evitando pruebas innecesarias, especialmente si son invasivas⁽⁴⁾. Evaluamos en este estudio la rentabilidad del uso protocolizado de algunos tests de cribaje sencillos, a través del análisis solamente de su valor predictivo positivo.

Uno de los exámenes más utilizados en este síndrome es la **ecografía abdominal**. Sin embargo, la rentabilidad diagnóstica de la misma suele ser muy baja si se realiza en pacientes no seleccionados. En nuestro caso mostró también un bajo porcentaje de resultados patológicos, la mitad de los cuales, además, pueden considerarse hallazgos casuales sin relación con el cuadro clínico. La ecografía solamente permitió llegar al probable diagnóstico etiológico en un 5% de los casos, en un porcentaje similar a los previamente publicados⁽¹²⁻¹⁵⁾. Sin embargo, puede ser útil dada su sencillez e inocuidad, y porque al permitir una visualización global de las estructuras abdominales, juega con frecuencia un papel tranquilizador, permitiendo hacer entender a la familia el carácter funcional y benigno del dolor⁽¹⁵⁾.

Mención a parte merece la **intolerancia a la lactosa**. Un porcentaje importante de la población mundial presenta con la edad una disminución progresiva de la actividad lactasa intestinal, enzima que hidroliza la lactosa en sus dos monosacáridos, glucosa y galactosa, en lo que se denomina malabsorción de lactosa o hipolactasia primaria tipo adulto. Este hecho, que, por lo tanto, no podemos considerar estrictamente como patológico^(11,16), y que está condicionado por un gen situado en el cromosoma 2^(17,18), puede ocasionar una mala tolerancia a la lactosa y el desarrollo de síntomas gastrointestinales diversos, entre los que se encuentra el síndrome de DAR en la infancia. La prevalencia del problema varía enormemente entre distintas etnias y zonas geográficas, oscilando, por ejemplo, entre un 3-8% en los países del noroeste de Europa y Mar del Norte, hasta casi un 100% en las poblaciones indígenas de Norte América y Oceanía, y la mayoría del sudeste asiático^(17,19). En España oscila, según los estudios, entre un 10-28% en niños, y un 13-37% en adultos⁽²⁰⁻²²⁾, aunque varía ampliamente en función de la metodología y la dosis de lactosa y vehículo utilizados, lo que hace difícil la comparación de los estudios existentes.

La malabsorción de lactosa es, en regiones con alta prevalencia de la misma, una causa primaria frecuente de DAR en la infancia^(16,19), o al menos un factor coadyuvante o desencadenante del dolor en sujetos predispuestos con dolor fun-

cional^(6,8,23,24). Los que contradicen esta opinión se basan, generalmente, en estudios realizados en zonas con baja prevalencia de hipolactasia en la población general, sobre todo países anglosajones y escandinavos⁽²⁵⁻²⁸⁾. Entre los niños con hipolactasia sintomática, la clínica suele ser inespecífica, y existe una gran variación en la cantidad de lactosa que pueden tolerar sin síntomas^(29,30). La prevalencia de malabsorción de lactosa entre niños con DAR varía ampliamente, por tanto, según el estudio consultado, entre el 20-75%^(3,7,16). En nuestro caso, demostramos que puede tener algún papel en el desencadenamiento del dolor en una cuarta parte de niños con DAR, y es causa fundamental y determinante del mismo en el 16% de los casos estudiados.

Clásicamente, el diagnóstico de intolerancia a la lactosa se llevaba a cabo con el test de H₂ en aire espirado (prueba sencilla, no invasiva, barata, precisa y con alta especificidad⁽²²⁾), tras sobrecarga oral con dosis farmacológicas de la misma (2 g/kg de peso, con un máximo de 50 gramos), y en combinación con la respuesta clínica⁽¹⁷⁾. Sin embargo es bien conocido que esa dosis supera ampliamente la cantidad de lactosa tomada habitualmente por el niño en una sola ingesta⁽²²⁾. En nuestro estudio se observa este hecho, con un porcentaje de falsos positivos del test de H₂ espirado con dosis elevadas de lactosa de hasta 1 de cada 2 casos. Por ello progresivamente se ha sugerido utilizar dosis más fisiológicas de la misma, próximas a la ingesta real de lácteos del niño, siendo la más utilizada en la actualidad la sobrecarga con 250 cc de leche.

En cualquier caso, debe tenerse en cuenta siempre esta situación clínica en el planteamiento diagnóstico de los niños con DAR, dada la elevada prevalencia de la misma en nuestra área geográfica, y si está a nuestro alcance, incluir el test de H₂ espirado en la primera línea del protocolo de manejo de este síndrome^(16,23,24,30). Si no se dispone de él en Atención Primaria, podría hacerse una exclusión completa a título de prueba de la leche y derivados durante un período de 3-4 semanas, y si es positiva, indicar dicho test diagnóstico.

La **hipercalciuria** es también un problema frecuente, estimándose una prevalencia próxima al 10% en la población general⁽³¹⁾. En la mayor parte de los casos es idiopática, y de carácter asintomático, aunque es bien conocido que puede cursar con distintas manifestaciones clínicas, también en niños, y entre ellas con DAR, con o sin otros síntomas asociados^(9,10). El diagnóstico exige la recogida de orina

durante un día completo, lo que hace más complicado el estudio. Sin embargo, la determinación del índice calcio/creatinina en micción aislada ha mostrado una alta correlación con la calciuria en orina de 24 horas; se considera elevado para valores superiores a 0,20, y dada su sencillez ha mostrado una gran utilidad práctica y rentabilidad diagnóstica⁽¹⁰⁾. En el presente estudio, sin embargo, el VPP de dicho índice en micción aislada para el diagnóstico de hipercalciuria fue sólo del 61,9%.

En nuestra serie de niños con DAR encontramos una prevalencia del 13%, no muy diferente a la publicada en la población normal, y en todos los casos detectados se trató de una forma idiopática (HI). La mayoría podemos considerarlos hallazgos casuales, sin que podamos establecer una relación clínica causal con el síndrome del DAR. Por otra parte, el tratamiento de la HI suele ser poco agresivo, con aumento de la ingesta de líquidos y reducción de sodio, reservando el resto de medidas (restricción de lácteos, tiazidas, etc.) sólo para casos con sintomatología intensa⁽¹⁰⁾. Incluso en las formas absortivas, no suele prescribirse una dieta pobre en leche y derivados, fuente principal del calcio de los alimentos, por las consecuencias desfavorables que ésta puede tener en la infancia⁽³²⁾. Además de por el bajo VPP que ha mostrado en nuestro estudio, la generalización de este test de screening en niños con DAR no es demasiado rentable, en el diagnóstico de una situación tan prevalente en la población general, y que carecerá, en la mayoría de los casos, de una traducción clínica y de un tratamiento eficaz.

Finalmente, en relación con la **gastritis crónica por *Helicobacter pylori*** (Hp) como causa del DAR en la infancia, existe una amplia controversia al respecto⁽³³⁻³⁵⁾. Su incidencia en niños con este síndrome oscila ampliamente entre un 5 y 57%^(7,36-38), aunque cifras a veces similares son observadas entre niños asintomáticos⁽³⁹⁻⁴³⁾. En la mayoría de casos y estudios publicados existe poca correlación de la misma con el cuadro clínico de dolor abdominal recurrente^(2,7,34,36,39,43). Sin embargo, aunque muchos carecen de grupos control adecuados para poder valorar adecuadamente la respuesta terapéutica^(8,39,44), hay casos en que la erradicación de Hp conduce a una evidente mejoría o curación clínica, por lo que se considera como una causa potencial importante para algunos niños con DAR^(6,33,41,44-47).

Para seleccionar los portadores de infección por Hp han demostrado su utilidad los tests no invasivos, como el test

TABLA IV. PROPUESTA DE ESTUDIOS DE PRIMER ESCALÓN EN NIÑOS CON DAR

Hemograma. VSG.
Bioquímica ordinaria.
Ac anti- <i>Helicobacter pylori</i> .
Sistemático y sedimento de orina.
Parásitos en heces.
Ecografía abdominal.
Test de H ₂ espirado tras sobrecarga con leche (o test de supresión de lácteos).

del aliento con urea marcada con C13, y la determinación de anticuerpos séricos frente al mismo^(37,48). El primero de ellos no está por desgracia al alcance de todos, aunque presenta una sensibilidad y especificidad muy elevadas, cercanas al 95 %⁽⁴⁹⁾. De otro lado, la serología con detección de anticuerpos IgG es sencilla y mucho más asequible, aunque presenta una exactitud mucho menor, con cifras de sensibilidad y especificidad que oscilan entre el 80-95 % en función de los estudios consultados^(2,44,48,50,51) no pudiendo, por tanto, reemplazar a la endoscopia en el diagnóstico clínico⁽⁴⁴⁾. Sin embargo, es aceptada como una buena técnica de cribaje para poblaciones amplias. En nuestro caso, presentaron una serología positiva frente a Hp el 16,2% de los niños con DAR estudiados.

La endoscopia confirmó la infección en la mayoría de los casos, con un VPP de la serología elevado del 84,6%, lo que le convierte en un test útil para seleccionar enfermos con DAR en quienes pudiera estar indicada una endoscopia digestiva alta y/o pautar un tratamiento erradicador. Por todo ello, y al margen de la referida controversia, la determinación de Ac anti-Hp en el contexto de estudio del DAR, coincidiendo con un estudio analítico básico, parece sencilla, útil y recomendable en cualquier protocolo diagnóstico de este síndrome. En el ámbito de la Atención Primaria, y ante su positividad en un niño con DAR puede ser legítimo un intento de tratamiento erradicador con triple terapia durante 8-10 días (habitualmente omeprazol, claritromicina y amoxicilina), incluso sin endoscopia confirmatoria, siendo derivado el enfermo en caso de mala evolución o escasa respuesta al tratamiento.

Podemos concluir, por lo tanto, que ciertas técnicas de cribaje, especialmente la ecografía abdominal, el test de H₂

espirado con lactosa, y la serología anti-Hp, son pruebas simples, baratas y no invasivas, que pueden ser útiles en el primer escalón de estudio de niños con DAR de causa incierta, asociados a mínimos estudios analíticos rutinarios (Tabla IV).

BIBLIOGRAFÍA

- Apley J, Naish N. Recurrent abdominal pain: A field survey of 1000 schoolchildren. *Arch Dis Child* 1958; **33**: 165-170.
- Ashorn M, Maki M, Ruuska T, et al. Upper gastrointestinal endoscopy in recurrent abdominal pain of childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993; **16**: 273-277.
- Liebman W. Recurrent abdominal pain in children: A retrospective survey of 119 patients. *Clin Pediatr* 1978; **17**: 149-153.
- Rappaport L. Recurrent abdominal pain: theories and pragmatics. *Pediatrician* 1989; **16**: 78-84.
- Hyams JS, Burke G, Davis PM, Rzepski B, Andrulonis PA. Abdominal pain and irritable bowel syndrome in adolescents: a community-based study. *J Pediatr* 1996; **129**: 220-226.
- Boyle JT. Chronic abdominal pain. En: Walker WA et al. (eds.). *Pediatric Gastrointestinal disease*, vol. I. Ed. BC Decker Inc. Philadelphia, 1989: 45-54.
- Hyams JS, Treem WR, Justinich CJ, Davis P, Shoup M, Burke G. Characterization of symptoms in children with recurrent abdominal pain: resemblance to irritable bowel syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995; **20**: 209-214.
- Murphy MS. Management of recurrent abdominal pain. *Arch Dis Child* 1993; **69**: 409-411.
- Málaga S, Rodríguez LM, Cobo A, Santos F. Hipercalciuria idiopática en edad pediátrica. *Rev Esp Pediatr* 1993; **49**: 29-36.
- Rodríguez Fernández LM, Lapeña López de Armentia S, Marugán Miguelsanz JM. Manejo de la hipercalciuria idiopática. *Bol Pediatr* 1997; **37**: 207-210.
- Levine MD, Rappaport LA. Recurrent abdominal pain in school children: the loneliness of the long-distance physicians. *Pediatr Clin North Am* 1984; **31**: 969-991.
- Shanon A, Martin DJ, Feldman W. Ultrasonographic studies in the management of recurrent abdominal pain. *Pediatrics* 1990; **86**: 35-38.
- Van der Meer SB, Forget PP, Arends JW, Kuijten RH, van Engels-hoven JM. Diagnostic value of ultrasound in children with recurrent abdominal pain. *Pediatr Radiol* 1990; **20**: 501-503.
- Rubio F, Rodenas G, García JC, et al. Ecografía abdominal en el dolor abdominal recurrente: estudio de 100 casos. *An Esp Pediatr* 1988; **29**: 217-219.
- Wewer V, Strandberg C, Paerregaard A, Krasilnikoff PA. Abdominal ultrasonography in the diagnostic work-up in children with recurrent abdominal pain. *Eur J Pediatr* 1997; **156**: 787-788.
- Ceriani R, Zuccato E, Fontana M, et al. Lactose malabsorption and recurrent abdominal pain in Italian children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1988; **7**: 852-857.
- Rings EH, Grand RJ, Büller HA. Lactose intolerance and lactase deficiency in children. *Curr Opin Pediatr* 1994; **6**: 562-567.
- Sahi T. Genetics and epidemiology of adult-type hypolactasia. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1994; **202**: 7-20.
- Gudman-Hoyer E. The clinical significance of disaccharide maldigestion. *Am J Clin Nutr* 1994; **59** (Suppl.): 735S-741S.
- Prieto Bozano G. Prevalencia de la malabsorción de lactosa en España. En: Argüelles F. (ed.). *Intolerancia a la lactosa. Perspectiva actual. II Jornada Nacional sobre intolerancia a lactosa*. Sevilla, 1996: 151-156.
- Escribano J, Sanz N, Villa I. Diferencias regionales de la prevalencia de hipolactasia primaria en España. *Act Ped Esp* 1993; **51**: 17-20.
- Leis R, Tojo R, Pavón P, Douwes A. Prevalence of Lactose Malabsorption in Galicia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; **25**: 296-300.
- DiPalma AM, DiPalma JA. Recurrent abdominal pain and lactose maldigestion in school-aged children. *Gastroenterol Nurs* 1997; **20**: 180-183.
- Webster RB, DiPalma JA, Gremse DA. Lactose maldigestion and recurrent abdominal pain in children. *Dig Dis Sci* 1995; **40**: 1506-1510.
- Wald A, Chandra R, Fisher SE, Gartner JC, Zitelli B. Lactose malabsorption in recurrent abdominal pain of childhood. *J Pediatr* 1982; **100**: 65-68.
- Lebenthal E, Rossi TM, Nord KS, Branski D. Recurrent abdominal pain and lactose absorption in children. *Pediatrics* 1981; **67**: 828-832.
- Christensen MF. Prevalence of lactose intolerance in children with recurrent abdominal pain. *Pediatrics* 1980; **65**: 681-682.
- Blumenthal J, Kelleher J, Littlewood JM. Recurrent abdominal pain and lactose intolerance in childhood. *Br Med J* 1981; **282**: 2013-2014.
- Johnson AO, Semanya JG, Buckowski MS, Enwonwu CO, Scrimshaw NS. Correlation of lactose maldigestion, lactose intolerance and milk intolerance. *Am J Clin Nutr* 1993; **57**: 399-401.
- Villako K, Maaros H. Clinical picture of hypolactasia and lactose intolerance. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1994; **202**: 36-54.
- Ubalde E, García de Jalón A, Abad A, Loris C. Excreción urinaria de calcio en niños sanos. Estudio colaborativo multicéntrico. *Nefrología* 1988; **8**: 224-230.
- Stallings VA, Oddleifson NW, Negrini BY, Zemel BS, Wellens R. Bone mineral content and dietary calcium intake in children pres-

- cribed a low-lactose diet. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994; **18**: 440-445.
33. Carnicer J. Infección por *Helicobacter pylori* y dolor abdominal recurrente en el niño. ¿Una relación probada?. *Gastroenterol Hepatol* 1998; **21** (Supl.1): 25-28.
 34. Macarthur C, Saunders N, Feldman W. *Helicobacter pylori*, gastroduodenal disease, and recurrent abdominal pain in children. *JAMA* 1995; **273**: 729-734.
 35. Jones NL, Sherman PM. *Helicobacter pylori* infection in children. *Curr Opin Pediatr* 1998; **10**: 19-23
 36. Van der Meer SB, Forget PP, Loffeld RJLF, Stobberingh E, Kuijten RH, Arends JW. The prevalence of *Helicobacter pylori* serum antibodies in children with recurrent abdominal pain. *Eur J Pediatr* 1992; **151**: 799-801.
 37. Chong SK, Lou Q, Asnicar MA, et al. *Helicobacter pylori* infection in recurrent abdominal pain in childhood: comparison of diagnostic tests and therapy. *Pediatrics* 1995; **96** (2 Pt 1): 211-215.
 38. Ashorn M. What are the specific features of *Helicobacter pylori* gastritis in children?. *Ann Med* 1995; **27**: 617-620.
 39. Fiedorek SG, Casteel HB, Pumphrey CL, et al. The role of *Helicobacter pylori* in recurrent functional abdominal pain in children. *Am J Gastroenterol* 1992; **87**: 347-349.
 40. Blecker U, Hauser B, Lanciers S, Peeters S, Suys B, Vandenplas Y. The prevalence of *Helicobacter pylori* positive serology in asymptomatic children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993; **16**: 252-256.
 41. Radhakrishnan S, Al Nakib B, Kalaoui M, Patric J. *Helicobacter pylori*-associated gastritis in Kuwait: endoscopy-based study in symptomatic and asymptomatic children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993; **16**: 126-129.
 42. O'Donohoe JM, Sullivan PB, Scott R, Rogers T, Brueton MJ, Barltrop D. Recurrent abdominal pain and *Helicobacter pylori* in a community-based sample of London children. *Acta Paediatr* 1996; **85**: 961-964.
 43. Hardikar W, Feekery C, Smith A, Oberklaid F, Grimwood K. *Helicobacter pylori* and recurrent abdominal pain in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996; **22**: 148-152.
 44. Heldenberg D, Wagner Y, Heldenberg E, et al. The role of *Helicobacter pylori* in children with recurrent abdominal pain. *Am J Gastroenterol* 1995; **90**: 906-909.
 45. Raymond J, Bergeret M, Benhamou PH, Mensah K, Dupont C. A 2-year study of *Helicobacter pylori* in children. *J Clin Microbiol* 1994; **32**: 461-463.
 46. Cilleruelo ML, Urruzuno P, Román E, et al. Tratamiento con triple terapia durante un mes versus dos semanas en la enfermedad gastroduodenal por *Helicobacter pylori* en el niño. *An Esp Pediatr* 1996; **44**: 456-460.
 47. De Giacomo C, Fiocca R, Villani L, et al. *Helicobacter pylori* infection and chronic gastritis: clinical, serological, and histologic correlations in children treated with amoxicillin and colloidal bismuth subcitrate. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990; **11**: 310-316.
 48. Crabtree JE, Mahony MJ, Taylor JD, Haetley RV, Littlewood JM, Tompkins DS. Immune responses to *Helicobacter pylori* in children with recurrent abdominal pain. *J Clin Pathol* 1991; **44**: 768-771.
 49. Vandenplas Y, Blecker U, Devreker T, et al. Contribution of the C13-urea breath test to the detection of *Helicobacter pylori* in children. *Pediatrics* 1992; **90**: 608-611.
 50. De Giacomo C, Lisato L, Negrini R, Licardi G, Maggiore G. Serum immune response to *Helicobacter pylori* in children: epidemiologic and clinical applications. *J Pediatr* 1991; **119**: 205-210.
 51. Camarero C, Parejo R. Infección por *Helicobacter pylori* en el niño. *Rev Esp Pediatr* 1997; **53**: 287-304.

Caso Clínico

Fibrilación auricular en un niño con corazón sano

C. OCHOA SANGRADOR*, M.T. RIVAS LÓPEZ**, M.V. BARAJAS SÁNCHEZ**

*Servicio de Pediatría. ** MIR Medicina Familiar y Comunitaria. Hospital Virgen de la Concha. Zamora.

INTRODUCCIÓN

La fibrilación auricular (FA) se produce por una excitación auricular caótica y rápida (300-500 latidos por minuto) que origina una respuesta irregular del ventrículo y del pulso. Aunque es frecuente en los adultos, en la infancia es una entidad clínica rara. En la edad pediátrica se presenta, fundamentalmente, en niños con defectos cardíacos complejos, con regurgitación valvular auriculoventricular avanzada, síndromes de preexcitación, como el Wolf-Parkinson-White (WPW), o en el síndrome del seno enfermo. Puede aparecer excepcionalmente en el período neonatal y cuando aparece en niños mayores debe sospecharse la existencia de hipertiroidismo, embolia pulmonar, pericarditis, miocarditis o miocardiopatía^(1,2). También se han descrito algunos casos de una rara forma de FA familiar con herencia autosómica dominante⁽³⁾.

Presentamos el caso aislado de un niño que presentó una FA resuelta espontáneamente, en el que no se encontraron anomalías cardíacas ni otras enfermedades predisponentes.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Varón de 12 años de edad, sin antecedentes personales de cardiopatía que ingresa por un cuadro de fiebre alta, odinofagia y cefalea de cinco días de evolución. Había sido tratado con penicilina-benzatina y paracetamol durante cuatro días, con dosis no precisadas, no cediendo la sintomatología.

En la exploración física se observó: afectación media del estado general, palidez cutaneomucosa, hábito asténico, faringe eritematosa, adenopatías submandibulares y pulso débil. La auscultación cardíaca reflejó arritmia caracterizada por taquicardia intermitente, con pausas breves de ritmo lento. No se auscultaron soplos y la auscultación pulmonar era normal. Presentaba dolor discreto generalizado a la palpación abdominal, sin masas ni visceromegalias. La exploración neurológica y del aparato locomotor era normal.

El electrocardiograma (ECG) al ingreso (Fig. 1) mostraba: una alteración irregular de la línea isoeletrica, de pequeña amplitud, que no permitía identificar ondas p, con respuesta ventricular de frecuencia variable a una media de 100 por minuto y extrasístoles ventriculares.

Se realizó un hemograma en el que se encontraron 6.000 leucocitos/mm³ con un 7% de cayados (neutrófilos: 38%,



Figura 1. Electrocardiograma al ingreso del paciente. Fibrilación auricular: alteración irregular de la línea isoeletrica, de pequeña amplitud, que no permite identificar ondas p, con respuesta ventricular de frecuencia variable y extrasístoles ventriculares.

Correspondencia: C. Ochoa. Unidad de Investigación. Hospital Virgen de la Concha. Avd. Requejo 35. 49029- Zamora.
Recibido: Septiembre 1999 Aceptado: Octubre 1999

linfocitos: 47%, monocitos: 11%, cayados: 7%). La velocidad de sedimentación globular era 60 (1ª hora) y la proteína C reactiva 33 mg/L. La radiografía de tórax mostraba un discreto aumento del arco inferior izquierdo en la silueta cardíaca, sin otros hallazgos patológicos de interés.

Al ingreso se instauró acceso venoso periférico, no precisando tratamiento antiarrítmico por ceder la taquicardia a los pocos minutos. Se realizaron sucesivos controles ECG que fueron normales y una ecocardiografía que fue normal. El paciente recibió antibioterapia empírica (cefotaxima) hasta la recepción de cultivos negativos. Se estableció el diagnóstico de FA paroxística en niño con corazón sano. No precisó tratamiento al alta encontrándose asintomático en controles posteriores.

DISCUSIÓN

Consideramos que nuestro paciente presentó una FA paroxística probablemente relacionada con el cuadro febril, que en principio carece de significado patológico. El interés del caso radica en lo excepcional que resulta encontrar una FA paroxística en un niño con corazón sano. Otras situaciones predisponentes de FA que deben sospecharse en esta situación, pueden descartarse por la historia y evolución del paciente. Tampoco existen antecedentes familiares de FA que hagan pensar en una forma familiar.

La FA puede resultar de una estimulación vagal, porque los cambios en el período refractario auricular no son distribuidos uniformemente a través de la aurícula. De este modo, en un mismo paciente, la FA idiopática puede resultar de una estimulación vagal intensa al mismo tiempo que de un síncope vaso-vagal⁽⁴⁾.

Los pacientes con FA suelen tener palpitaciones, siendo raro el síncope en ausencia de síndrome de WPW. Si existe afectación de la función ventricular pueden presentar debilidad o insuficiencia cardíaca congestiva. En nuestro caso la sintomatología no era evidente por quedar supeditada a la de su cuadro febril. El electrocardiograma de nuestro paciente presentaba hallazgos característicos de la FA,

pero como no tenía compromiso de la función ventricular y evolucionó espontáneamente hacia su resolución no requirió tratamiento.

El tratamiento inicial de la FA va orientado a la reducción de la frecuencia ventricular, habitualmente mediante digitalización, aunque la FA persista. En los casos de WPW no debe administrarse digoxina, recomendándose para la recuperación del ritmo sinusal la administración de sustancias, como quinidina o procainamida. Cuando la FA se mantiene, la cardioversión farmacológica (con quinidina o procainamida) tiene escaso éxito, por lo que se utiliza la cardioversión eléctrica en la mayoría de los pacientes. Una técnica segura, eficaz y mínimamente invasiva de tratamiento de la FA es la utilización de la estimulación auricular transesofágica. Se considera de elección en los pacientes con flutter auricular con sintomatología moderada⁽⁵⁾.

Podemos concluir diciendo que la FA en niños con corazón previamente sano es una entidad rara, cuyo diagnóstico se basa en la identificación de los hallazgos electrocardiográficos. La trascendencia de este trastorno dependerá de que existan o no enfermedades de base predisponentes, de su persistencia y de que haya o no afectación de la función ventricular. Todos estos factores tendrán que ser considerados en cada paciente a la hora de valorar la indicación y el tipo de tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sánchez PA. Fibrilación Auricular. *Cardiología Pediátrica* 1986; Tomo II: 1039.
2. Keith JD, Rowe RD, Vlad P. *Heart Disease in Infancy and Childhood*. Mc Millan, New York 1976: 1056.
3. Girona J, Domingo A, Albert D, Casaldáliga J, Mont L, Brugada J, et al. Fibrilación auricular familiar. *Rev Esp Cardiol* 1997; **50**: 548-551.
4. Neurally mediated syncope and atrial fibrillation. *N Eng J Med* 1991; **324**: 495-496.
5. Rhodes LA, Walsh EP, Saul JP. Conversion of atrial flutter in pediatric patients by transesophageal atrial pacing: a safe, effective, minimally invasive procedure. *Am Heart J* 1994; **130**: 323-326.

Carta al Director

M^a ROSA VILA NASARRE

Aunque la carta que sigue a continuación, no ha sido dirigida directamente al Boletín de Pediatría, sino a diversos medios de comunicación, nos ha parecido de interés su publicación en nuestra revista por el tema que trata y que estimamos afecta a toda la Sociedad y por tanto a la Pediatría. Es una carta escrita por una madre que expresa su opinión sobre la campaña publicitaria del Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales sobre la igualdad entre hombres y mujeres. La carta va dirigida a la sección "Cartas de los lectores" y ha sido publicada en diversos medios de comunicación social.

Sr. Director:

Quiero manifestar mi indignación por la campaña publicitaria que el Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales ha iniciado para dar a conocer la nueva ley que ampara la igualdad social entre hombres y mujeres. Si el fondo de esta ley me parece correcto, lógico y de sentido común, no me lo parece la forma en que se pretende darla a conocer. Uno de los anuncios, que aparece en los diarios a toda página, muestra a un hombre dándole un biberón a un recién nacido. El Ministerio nos da a así entender que los hombres pueden y deben realizar tareas que hasta ahora han sido exclusivas del sexo femenino. Pero esa foto me parece absolutamente desafortunada ya que atenta contra un derecho fundamental que tienen todos los niños al nacer: ser alimentado con la leche de sus madres.

Aunque la elección entre el pecho o el biberón es una opción íntima y libre de cada mujer, la Administración tiene el deber de velar por la salud y el bienestar de todos los ciudadanos. Eso significa que un órgano estatal no puede, bajo ningún concepto, utilizar la imagen de un hombre dando el biberón a un bebé, simplemente porque está más que demostrado que esa práctica no es la más beneficiosa, ni para el bebé ni para la madre. Fumar también es una opción libre de cualquier individuo, pero no se utiliza la imagen de nadie fumando para defender el derecho a la igualdad porque el tabaco perjudica seriamente la salud.

La campaña publicitaria del Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales ataca a la lactancia materna en lugar de incentivarla y obstruye el esfuerzo que realizan muchos profesionales de la sanidad, hospitales y entidades como Unicef para promover y dar a conocer los beneficios de la lactancia materna tanto para las madres como para sus hijos. Los hombres no pueden sustituir a sus mujeres en ofrecer esta alimentación básica a sus hijos, una tarea, por cierto, muy agradable y grata para las mujeres que la realizan. Hay un montón de otros trabajos menos gratos, como limpiar los cristales, planchar, hacer la compra... que todas las mujeres estarían encantadas de compartir con su pareja. ¿Por qué el ministerio no pone una foto en su campaña de un hombre limpiando el culo de un bebé? Seguro que todas las mujeres se lo agradeceríamos. Y los bebés, también.

Noticiario



XII MEMORIAL GUILLERMO ARCE -
ERNESTO SÁNCHEZ VILLARES
**Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria,
Castilla y León**

Los días 15 y 16 de Octubre se celebró en Oviedo el XII Memorial Guillermo Arce- Ernesto Sánchez Villares, organizado por los Prof./Dres. M^a M. Crespo, G. Solís, A. Ramos e I. Carvajal.

El programa se desarrolló de acuerdo con lo establecido previamente con una Mesa redonda moderada por el Prof. A Blanco, sobre Alergia e Intolerancia alimenticia y dos conferencias impartidas por los profesores M. Hernández y J.C. Vitoria. La Medalla del Memorial se entregó al Prof. Manuel Cruz que habló sobre aspectos actuales de la terapéutica del dolor en Pediatría.

Se presentaron 24 comunicaciones. El Premio a las mejores comunicaciones orales fue para las siguientes:

1. *Título:* Comparación de Ketamina-Midazolam con Propofol-Midazolam para sedación y analgesia en pediatría.
Autores: Fernández-Fernández I., Rey Galán C., Medina Villanueva A., Concha Torre A., Menéndez Cuervo S., Amil Pérez B.
Lugar de trabajo: Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. Departamento de Pediatría. Hospital Central de Asturias. Universidad de Oviedo.
2. *Título:* Marcadores serológicos de enfermedad celíaca en niños con sintomatología digestiva y extradigestiva.

Autores: Marta Sánchez Jacob, M^a Aránzazu Gutiérrez Hernández, Ana Isabel Blanco Martín, Beatriz Gea Bueno, Eva M^a Asensio Esteban.

Lugar de trabajo: Centro de Salud la Victoria. Valladolid

Así mismo, durante el Memorial se hizo entrega del Premio de Nutrición Nestlé:

Título: Actimetría y Cronobiología en el cólico infantil. Efecto de dos dietas especiales.

Autores: Julio Ardura, Cristina de Hoyos, Jesús de Andrés, Javier Aldana, Miguel Revilla.

Lugar de trabajo: Departamento de Pediatría. Hospital Universitario. Facultad de Medicina. Valladolid.

Próxima reunión

La próxima reunión de nuestra Sociedad se celebrará en Soria, conjuntamente con la Sociedad de Pediatría de Aragón, La Rioja y Soria, los días 24-25 de marzo del 2000.

Tema de la Mesa Redonda: Hipertensión arterial.

CURSOS

Diagnóstico prenatal y tratamiento de malformaciones congénitas

Los días 22 al 24 de Noviembre, se ha celebrado en Burgos este Curso organizado por la Comisión de Investigación, Docencia y Formación Continuada y los Servicios de Cirugía Pediátrica y Ginecología y Obstetricia del Hospital General Yagüe.

Se han abordado diferentes aspectos de esta importante patología. La coordinación del Curso ha sido llevada por los Dres. Ardela (Cirugía pediátrica) y Martínez Guisasola (Obstetricia y Ginecología) y han colaborado expertos especialistas pertenecientes a diferentes Hospitales del país.

Ha contado con la colaboración del Ilustre Colegio Oficial de Médicos de Burgos y la Caja de Ahorros del Círculo Católico.

V Curso de Actualización en Epilepsias

Los días 16 a 18 de Ferbrero del 2000 tendrá lugar en Santander la quinta edición de este prestigioso Curso, dirigido por el Dr. José Luis Herranz, profesor titular de Pediatría de la Universidad de Cantabria.

El Curso, que cuenta con el patrocinio de la Liga española contra la Epilepsia, ha sido aprobado como Curso de Doctorado (3 créditos) por el Dpto. de Ciencias Médicas y Quirúrgicas de la Universidad de Cantabria.

Información adicional: Sección de Neuropediatría. Hospital Universitario MM. de Valdecilla. 39008 Santander.

NECROLÓGICAS

Comunicamos el fallecimiento de los siguientes socios :

- Dra. Gonzaga García Delgado, de Salamanca, madre de nuestra compañera M^a Paz Aragón García, a la que comunicamos nuestro más sentido pésame.

- Dr. José Luis Bustamante San Miguel, de Langreo. Manifestamos nuestro pésame a toda su familia.

- Dra. Mercedes Jacob Castillo, de Valladolid, esposa de nuestro difunto maestro Prof. Sánchez Villares y madre de nuestra compañera Marta Sánchez Jacob. Dedicamos un entrañable recuerdo por tan significativa pérdida y expresamos el más sincero sentimiento de esta comunidad pediátrica a sus familiares.

- Dr. Félix Fernández Gutiérrez, de León, a los 96 años, socio fundador de nuestra Sociedad. Expresamos nuestro sentir, por tan importante pérdida a toda su familia.

OTRAS NOTICIAS

Por su int/erés docente y asistencial transcribimos a continuación el texto que nos ha enviado Joaquín Fernández Toral, para su publicación en el Boletín:

Desde el mes de julio de 1999 están en la Red los Seminarios de Pediatría, que tratan de temas y casos prácticos de patología pediátrica a modo de presentaciones en sesiones clínicas, con buena iconografía y aportación de bibliografía. Son realizados por pediatras de Atención Primaria y hospitalaria y están invitados a participar en ellos aquellos que quieran comunicar una revisión o actualización de un tema pediátrico o un paciente o grupo de ellos que tenga interés médico por su frecuencia, o su excepcionalidad. La condición es que tenga la misma calidad exigible para una publicación en una revista tal como la de nuestra Sociedad de Pediatría SCCALP. El acceso es gratuito y solamente hay que registrarse. Está pensada tanto para pediatras como para estudiantes (los temas e intensidad de su tratamiento son variados) y su fin es facilitar el acceso a la información en castellano de una forma rápida e ilustrada (la posibilidad de aportar imágenes en color es una de las grandes ventajas de este medio), aparte de la rapidez de su edición pues la espera para sacar un trabajo es habitualmente menor de 7 días entre el tiempo de entrega del disco con el texto y la salida en la página Web. Además, es modificable evolutivamente por el propio autor: corrección de erratas, mejora del texto, cambios en pautas terapéuticas... de tal forma que lo escrito no queda intocable sino abierto.

Desde el punto de vista práctico el texto se envía en un disco de 3.5 en formato Word o en HTML y las gráficas, dibujos, fotos y radiografías pueden enviarse en el mismo (u otros) discos, escaneados en formato JPEG procurando que cada uno no ocupe más de 40 Kb, con un pie para cada uno (si es que en el texto general no va suficientemente explicado). Si el autor no dispone de escáner, puede enviar las fotos o diapositivas o negativos o dibujos en papel... al coordinador de los Seminarios (*Joaquín Fernández Toral. Avd. de Galicia 8,2º. 33005 Oviedo*) y le serán devueltos a vuelta de correo.

También se puede enviar el material por Internet a mi dirección electrónica: jftjfb@arrakis.es, tanto el texto como las imágenes. Para cualquier duda, la dirección es la misma.

Nota: la página Web donde se publican es de la Universidad de Oviedo y su dirección es:

<http://wellpath.uniovi.es/spanish/index.htm>.

Normas de publicación

El **Boletín de Pediatría** ofrece la posibilidad de publicar artículos relacionados con la Patología Infantil Médica y Quirúrgica y con la Asistencia Pediátrica; también tendrán cabida en él otros aspectos de marcado interés científico, profesional o social. Su fin es de carácter primordialmente docente e informativo.

El Boletín consta de las siguientes secciones:

-Originales: Trabajos de investigación sobre etiología, fisiopatología, anatomía patológica, diagnóstico, prevención y tratamiento. Los diseños recomendados son de tipo analítico en forma de encuestas transversales, estudio de casos y controles, estudios de cohorte y ensayos controlados. El número de citas bibliográficas no será superior a 40 y se admitirán hasta un máximo (incluyendo ambos) de 8 figuras o tablas. Es recomendable que el número de firmantes no sea superior a seis.

-Notas Clínicas. Descripción de uno o más casos clínicos de excepcional observación que supongan una aportación importante al conocimiento de la enfermedad. La extensión máxima del texto será de 1.500 palabras, el número de citas bibliográficas no será superior a 20 y se admitirán hasta un máximo (incluyendo ambos) de 4 figuras o tablas. Es aconsejable que el número de firmantes no sea superior a cinco.

-Cartas al Director. En esta sección se admitirán la discusión de trabajos publicados recientemente en el Boletín y la aportación de opiniones, observaciones o experiencias que por sus características puedan ser resumidas en un breve texto. La extensión máxima será de 750 palabras, el número de citas bibliográficas no será superior a 10 y se admitirá una figura o una tabla. Es aconsejable que el número de firmantes no sea superior a cuatro.

-Revisiones. Revisión de algún tema de actualidad que no se encuentre así abordado en libros y monografías de uso habitual. La extensión del texto no debe superar un total de 3.000 palabras.

-Otras secciones: El Boletín incluye otras secciones: Editoriales, Protocolos Diagnósticos o Terapéuticos, Informes Técnicos, Formación Continuada, Conferencias y Artículos Especiales. Estos artículos son encargados por la redacción del Boletín. Los autores que espontáneamente deseen colaborar en estas Secciones deberán consultar previamente con la Secretaría de Redacción.

PRESENTACIÓN Y ESTRUCTURA DE LOS TRABAJOS

Todos los trabajos aceptados quedan como propiedad permanente del Boletín y no podrán ser reproducidos en parte o totalmente sin permiso del mismo. No se aceptarán trabajos presentados o publicados en otra revista. Los autores son responsables de obtener los oportunos permisos para reproducir en el Boletín material (texto, tablas o figuras) de otras publicaciones. Estos permisos deben solicitarse tanto al autor como a la editorial que ha publicado dicho material.

Los trabajos se presentarán en hojas DIN A4, mecanografiadas a doble espacio y dejando márgenes no inferiores a 2,5 cm. Los componentes serán ordenados en páginas separadas como sigue: Página titular, resumen y palabras clave, texto, bibliografía, tablas y pies de figuras. Todas las páginas deberán ser numeradas consecutivamente (en las esquinas superior o inferior derechas), comenzando por la página titular.

1.-Página titular. La página titular deberá contener los datos siguientes:

- Título del artículo.
- Lista de autores en el mismo orden en el que deben aparecer en la publicación. Deben citarse primer nombre y dos apellidos.
- Nombre del centro de trabajo y dirección completa del mismo.
- Si el trabajo ha sido financiado debe incluirse el origen y numeración de dicha financiación.
- Nombre, dirección postal, número de teléfono y de fax (y dirección de correo electrónico si se dispone) del autor al que debe dirigirse la correspondencia.
- Fecha de envío.

2.-Resumen y Palabras Clave

2.a.-Resumen. La extensión del resumen no será superior a 250 palabras ni inferior a 150 palabras. Para los originales, el contenido del resumen deberá ser estructurado en cuatro apartados diferentes que figurarán titulados en el mismo: Fundamento u Objetivos, Métodos, Resultados, y Conclusiones. En cada uno de ellos se describirán, respectivamente, el problema motivo de la investigación, la manera de llevar a cabo la misma, los resultados más destacados y las conclusiones que se deriven de los resultados. Los autores deben procurar que el resumen incluya con detalle los resultados más importantes.

2.b.-Palabras Clave. Al final de la página en la que figure el resumen deberán incluirse de 3 a 10 palabras clave o frases cortas relacionadas con el contenido del artículo. Es aconsejable utilizar términos que coincidan con descriptores listados en el *Medical Subject Headings de Index Medicus*.

3.-Título, Resumen y Palabras Clave en Inglés. Se incluirá una correcta traducción al inglés de título, resumen y palabras clave, aunque la redacción del Boletín podrá elaborarla, si fuera necesario.

4.-Texto. Se recomienda la redacción del texto en impersonal. En general, es deseable el mínimo número de *abreviaturas*, aceptando los términos empleados internacionalmente. Las abreviaturas poco comunes deben ser definidas en el momento de su primera aparición. Se evitarán abreviaturas en el título y en el resumen. Cuando existan tres o más abreviaturas se recomienda sean listadas en una tabla presentada en hoja aparte.

Conviene dividir los trabajos en apartados. Los Originales en: Introducción, Material o Pacientes y Métodos, Resultados y Discusión. Las Notas Clínicas en: Introducción, Observación clínica y Discusión. Se recomienda que cada apartado encabece páginas separadas. A continuación se reseñan recomendaciones para los distintos apartados del texto:

4.a.-Introducción. Será breve y debe proporcionar sólo la explicación necesaria para que el lector pueda comprender el texto que sigue a continuación, pero no intentará ser una revisión exhaustiva del problema. No debe contener tablas ni figuras. Debe incluir un último párrafo en el que se exponga de forma clara el o los objetivos del trabajo. Siempre que se pretenda publicar una observación muy infrecuente debe precisarse en el texto el método de pesquisa bibliográfica, las palabras clave empleadas, los años de cobertura y la fecha de actualización.

4.b.-Material o Pacientes y Métodos. En este apartado se indican el centro donde se ha realizado el experimento o investigación, el tiempo que ha durado, las características de la serie estudiada, el criterio de selección empleado, las técnicas utilizadas, proporcionando los detalles suficientes para que una experiencia determinada pueda repetirse sobre la base de esta información. Se han de describir con detalle los métodos estadísticos.

Cuando proceda, se mencionará en este apartado la obtención de consentimiento informado y la aprobación del estudio por los Comités de Investigación y/o Ética de las instituciones donde se ha realizado.

Los autores utilizarán preferentemente *unidades de medida* del Sistema Internacional (SI). Cuando se utilicen unidades distintas a las del SI es conveniente incluir inmediatamente después, entre paréntesis, las unidades equivalentes del SI. Las drogas deben mencionarse por su nombre genérico, indicando también el nombre comercial si tiene interés metodológico y no origina conflictos éticos. Los instrumentos utilizados para realizar técnicas de laboratorio u otras deben ser identificados, en paréntesis, por la marca así como por la dirección de sus fabricantes.

4.c.-Resultados. Relatan, no interpretan, las observaciones efectuadas con el método empleado. Estos datos se expondrán en el texto con el complemento de las tablas y figuras. No deben repetirse en el texto los datos que ya figuren en tablas o figuras.

4.d.-Discusión. Los autores tienen que exponer sus propias opiniones sobre el tema. Destacan aquí: (1) el significado y la aplicación práctica de los resultados; (2) las consideraciones sobre una posible inconsistencia de la metodología y las razones por las cuales pueden ser válidos los resultados; (3) la relación con publicaciones similares y comparación entre las áreas de acuerdo y desacuerdo, y (4) las indicaciones y directrices para futuras investigaciones. Debe evitarse que la discusión se convierta en una revisión del tema y que se repitan los conceptos que hayan aparecido en la introducción. Tampoco deben repetirse los resultados del trabajo, ni efectuar conclusiones no basadas en los resultados obtenidos.

5.-Bibliografía. Las citas bibliográficas deben ser numeradas consecutivamente por orden de aparición en el texto, figurando el número entre paréntesis. La referencia de artículos de revistas se hará en el orden siguiente: autores, empleando el o los apellidos seguido de la inicial del nombre, sin puntuación, y separado cada autor por una coma; el título completo del artículo en lengua original; el nombre de la revista según abreviaturas del *Index Medicus (List of Journals Indexed, <http://www.nlm.nih.gov>)*; año de aparición, volumen e indicación de la primera y última página. Deben mencionarse todos los autores cuando sean seis o menos; cuando sean siete o más deben citarse los seis primeros y añadir después las palabras "et al". Un estilo similar se empleará para las citas de los libros. A continuación se exponen cuatro ejemplos:

Artículos de revistas: Julia A, Sánchez C, Tresánchez JM, Sarret E. Leucemia mieloide crónica en el síndrome de Turner. *Rev Clin Esp* 1979; 153: 299-402.

Autor corporativo: Organización Mundial de la Salud. Recommended method for the treatment of tuberculosis. *Lancet* 1979; 1: 264-267.

Libro completo: Osler AF. *Complement: Mechanisms and functions*. New York. Appleton 1968.

Capítulo de un libro: Weinstein L, Swartz MN. Pathogenetic properties of microorganisms. En Sodeman WA edit. *Pathologic Physiology*. Filadelfia. WB Saunders 1974; 457-472.

No deben incluirse en la bibliografía citas del estilo de "comunicación personal", "en preparación" o "sometido a publicación". Si se considera imprescindible citar dicho material debe mencionarse su origen en el lugar correspondiente del texto.

6.-Tablas. Deben ser numeradas en caracteres romanos por orden de aparición en el texto. Serán escritas a doble espacio, no sobrepasarán el tamaño de un folio y se remitirán en hojas separadas. Tendrán un título en la parte superior que describa concisamente su contenido, de manera que la tabla sea comprensible por sí misma sin necesidad de leer el texto del artículo. Si se utilizan abreviaturas deben explicarse al pie de la tabla. Cuando se haya efectuado un estudio estadístico se indicará a pie de tabla la técnica empleada y el nivel de sig-

nificación, si no se hubiera incluido en el texto de la tabla. Debe evitarse presentar los mismos datos en texto, tablas y figuras.

7.-Figuras. Tanto se trate de gráficas, dibujos o fotografías, se numerarán en caracteres árabes por orden de aparición en el texto. Deben entregarse en papel o en copia fotográfica nítida en blanco y negro (no diapositiva) de un tamaño máximo de 20,3 por 25,4 cm. Los autores deberán tener en cuenta, para el tamaño de símbolos, letras, cifras, etc., que después de la reducción, si se precisa, deben tener una dimensión de 3 milímetros. En el dorso de la figura deberá adherirse una etiqueta en 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.

Las microfotografías deben incluir escala e indicación de los aumentos.

Eventualmente es posible la reproducción de fotografías o dibujos en color, siempre que sea aceptado por el comité de redacción y exista acuerdo previo económico de los autores con la editorial. Si se reproducen fotografías de pacientes estos no deben ser identificados y, si lo son, deben acompañarse las mismas de un permiso escrito de los padres que autorice su reproducción. Las figuras se acompañarán de una leyenda, escrita en hoja incorporada al texto, que debe permitir entenderla sin necesidad de leer el artículo.

ENVÍO DE LOS ORIGINALES

Los trabajos deben ser enviados con **tres copias y un triple juego de tablas y figuras**. Excepcionalmente se aceptaran copias únicas de figuras de elaboración compleja o cara. Se procurará que todas las copias sean de excelente calidad. Debe utilizarse un sobre de papel fuerte, protegiendo si es preciso con cartón el manuscrito, evitando la utilización de clips y no doblando las figuras. El manuscrito debe acompañarse de una carta de presentación firmada por todos los autores en la que se debe hacer constar la originalidad del trabajo así como la aceptación expresa de todas las normas. Es recomendable que se adjunte una copia del trabajo en disquete informático en formato texto o de cualquier procesador de textos (Word, Wordperfect, etc...), indicando en la etiqueta el nombre del fichero, sistema operativo y programa utilizado. Se aconseja guardar una copia de todo el material enviado.

El envío se efectuará a la **Directora del Boletín de Pediatría. Dpto. de Ciencias Médicas y Quirúrgicas. Facultad de Medicina, Universidad de Cantabria. Avda. Cardenal Herrera Oria, s/n. 39011 Santander**. El Comité de Redacción acusará recibo de los trabajos enviados al Boletín e informará acerca de su aceptación.

Antes de enviar el artículo se recomienda releer el texto, corregir los errores mecanográficos, revisar la numeración de bibliografía, tablas y figuras y finalmente **comprobar el contenido del envío**:

- Carta con firma de todos los autores.
- Tres copias completas del artículo
- Página titular incluyendo: título, lista de autores, nombre y dirección del centro, financiación, teléfono y fax del autor (correo electrónico), recuento de palabras y fecha de envío.
- Resumen y Palabras Clave.
- Texto.
- Bibliografía (en hoja aparte).
- Leyendas de las figuras (en hoja aparte).
- Tablas (en hoja aparte).
- Figuras identificadas y protegidas.
- Carta de permiso si se reproduce material.
- Consentimiento informado para fotos.

Para una información más amplia se recomienda consultar:

1. Medicina Clínica. Manual del Estilo. Barcelona: Doyma, 1993.
2. Uniform Requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. *N Engl J Med* 1997; 336: 309-316.