



VOL. XXXVIII • Nº 164 • 2/1998



Boletín de Pediatría

SOCIEDAD DE PEDIATRÍA DE ASTURIAS,
CANTABRIA, CASTILLA Y LEÓN

Miembro de la Asociación Española de Pediatría

ERGON

Boletín de Pediatria

VOL. XXXVIII • Nº 164 • 2/1998



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

VICEPRESIDENTE POR ASTURIAS:

Antonio Ramos Aparicio

VICEPRESIDENTE POR CANTABRIA:

Jaime Revuelta Alonso

SECRETARIO:

José Bernardo González de la Rosa

TESORERO:

Gonzalo Solís Sánchez

PRESIDENTE DE LA FUNDACIÓN ERNESTO

SÁNCHEZ VILLARES:

Serafín Málaga Guerrero

DIRECTORA DEL BOLETÍN:

María José Lozano de la Torre

VOCALES:

SECCIÓN PROFESIONAL:

Luis Rodríguez Molinero

PEDIATRÍA EXTRAHOSPITALARIA:

Fernando Malmierca Sánchez

CIRUGÍA PEDIÁTRICA:

Félix Sandoval González

ASTURIAS:

Ignacio Carvajal Ureña

AVILA:

José Luis Hernán Sanz

BURGOS:

José Manuel Merino Arribas

CANTABRIA:

Horacio Paniagua Repetto

LEÓN:

Santiago La Peña López de Armentia

PALENCIA:

Susana Alberola López

SALAMANCA:

Pablo González Hernández

SEGOVIA:

Carlos Santana Rodríguez

VALLADOLID:

Marta Sánchez Jacob

ZAMORA:

Andrés Carrascal Tejado

RESIDENTES:

ASTURIAS:

Andrés Menéndez Cuervo

CANTABRIA:

Emilio Aparicio Guerra

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†

DIRECTORA:

María José Lozano de la Torre

SECRETARIOS DE REDACCIÓN:

José Alonso Palacio

Javier Domínguez Vallejo

(Cirugía Pediátrica)

Carlos Ochoa Sangrador

CONSEJO DE REDACCIÓN:

Susana Alberola López

Javier Aldana Gómez

Carlos Díaz Vázquez

Corsino Rey Galán

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

ergon@ergon.es

Soporte Válido. Ref. SVR nº 23

ISSN: 0214-2597

Depósito legal: S-74-1960



Sumario

EDITORIAL

- 93 Reflexiones tras la vacunación antimeningocócica en Cantabria
A. González de Aledo Linos

REVISIÓN

- 95 Genética y nutrición
D. González-Lamuño, M. García Fuentes

ORIGINALES

- 99 Epidemia de meningitis por Echovirus tipo 6
G. Iglesias Escalera, A. Elvira Pardilla, M. Marrero Calvo, I. Carpintero Martín, J. Rodrigo Palacios, J.M. Merino Arribas
- 102 Infección meningocócica en cuidados intensivos pediátricos
N. Fernández García, C. Rey Galán, A. Alcaraz Romero, A. Medina Villanueva, A. Concha Torre, M. Bueno Campaña
- 107 Malformaciones congénitas de línea media asociadas a defectos de migración
A. Gracia Chapullé, C. Campos Alvarez, C. Izquierdo López, G. Solís Sánchez, S. Ballesteros García, J.L. Matesanz Pérez
- 112 Respuesta inmunitaria y estrategia de inmunización frente a *Haemophilus influenzae* serotipo b
P. Bachiller Luque, R. Bachiller Luque, J.M. Eirós Bouza, A. Blanco Quirós

CASOS CLÍNICOS

- 121 Neumomediastino no traumático en la edad pediátrica
S. Ballesteros, B. García Norriella, A. Gracia, L. Lagunilla, J.M. Fernández Menéndez, J.L. Matesanz
- 125 Electroencefalograma y crisis sutiles
F. Villanueva, R. Fernández Alonso, J. De Juan, M^a C. Fernández Miranda
- 129 Síndrome de Gianotti-Crosti e infección por varicela
M. del Real Llorente, A. Otero Rodríguez

- 132 CARTA A LA DIRECCIÓN

- 133 NOTICARIO

- 141 CRÍTICA DE LIBROS

Summary

EDITORIAL

- 93** Reflections after antimeningococcal vaccination in Cantabria (Spain)
A. González de Aledo Linos

REVIEW

- 95** Genetics and nutrition
D. González-Lamuño, M. García Fuentes

ORIGINAL ARTICLES

- 99** Outbreak of Echovirus type 6 meningitis
G. Iglesias Escalera, A. Elvira Pareda, M. Marrero Calvo, I. Carpintero Martín, J. Rodrigo Palacios, J.M. Merino Arribas
- 102** Meningococcal infection in pediatric intensive care
N. Fernández García, C. Rey Galán, A. Alcaraz Romero, A. Medina Villanueva, A. Concha Torre, M. Bueno Campaña
- 107** Congenital malformations of middle line associated to migration defects
A. Gracia Chapullé, C. Campos Alvarez, C. Izquierdo López, G. Solís Sánchez, S. Ballesteros García, J.L. Matesanz Pérez
- 112** Immune response and immunization strategy against serotype b *Haemophilus influenzae*
P. Bachiller Luque, R. Bachiller Luque, J.M. Eirós Bouza, A. Blanco Quirós

CLINICAL CASES

- 121** Nontraumatic pneumomediastinum in children
S. Ballesteros, B. García Norriella, A. Gracia, L. Lagunilla, J.M. Fernández Menéndez, J.L. Matesanz
- 125** Electroencephalograms and subtle attacks
F. Villanueva, R. Fernández Alonso, J. De Juan, M^a C. Fernández Miranda
- 129** Gianotti-Crosti syndrome and infection by chicken pox
M. del Real Llorente, A. Otero Rodríguez

- 132** LETTER TO THE DIRECTION

- 133** NEWS BULLETIN

- 141** BOOKS

Editorial

Reflexiones tras la vacunación antimeningocócica en Cantabria

A. GONZÁLEZ DE ALEDO LINOS

Jefe de Sección de Promoción de la Salud. Consejería de Sanidad de Cantabria.

Históricamente Cantabria ha sido más castigada por la meningitis meningocócica que el resto de las Comunidades Autónomas, con unas tasas de incidencia muy por encima de la media (por ejemplo, la onda epidémica que tuvo su acmé en 1979 alcanzó una incidencia de 18/100.000 en el conjunto nacional, y casi 40/100.000 en Cantabria). En 1996 fuimos la 2ª Comunidad Autónoma en tasa de incidencia, con 10.8 casos/100.000 habitantes, después de Galicia (con 13.10) y seguidos por La Rioja (con 6.19). A principios de 1997 detectamos en Cantabria un brote epidémico de enfermedad meningocócica C, con una letalidad mayor que en años anteriores. La "tasa primaria de ataque" por el serogrupo C, en el grupo de riesgo de 18 meses a 19 años, aumentó preocupantemente a principios de febrero de 1997, alcanzando en la semana 7 la cifra de 14/100.000 (esta tasa indica el número de casos primarios de meningitis C en 3 meses, referida a la población de riesgo en vez de a la población total, y se acepta que a partir de 10/100.000 está indicada una campaña de vacunación). En las 8 primeras semanas del año se produjo un incremento en las meningitis meningocócicas de 190% respecto a 1996, y en los casos por serogrupo C de 260%. Además la enfermedad fue muy agresiva, con una letalidad del 11.11% para el serogrupo C. Por otra parte, se detectó la cepa C: 2b: P1. 2, 5, que era la que se había difundido en la península comenzando por el noroeste (Galicia) y que posteriormente hemos comprobado cómo se ha extendido a todo el país avanzando en dirección sudeste a lo largo de 1997-98.

Teniendo en cuenta tanto la magnitud del brote como su gravedad, se tomó la decisión de iniciar una campaña de vacunación. Se previó poder evitar por lo menos 150 casos de meningitis C, y 16 muertes, en los próximos 5 años, que se elevarían a casi el doble si la eficacia protectora de la vacu-

na se cifrara en 10 años, como está descrito para los niños más mayores y los adultos. Aunque en el mundo se han administrado más de 250 millones de dosis de la vacuna antimeningocócica desde hace más de 20 años, su utilización no tenía precedentes en nuestra Comunidad Autónoma, y en el resto del país sólo se había utilizado en campañas masivas de ámbito regional, ese mismo invierno 96-97, en Galicia y en La Rioja.

La campaña estuvo jalonada de dificultades prácticas debido a la rapidez con que debió realizarse (la tasa de ataque pasó de 3 a 14/100.000 en menos de dos meses), a que la vacuna no estaba comercializada en nuestro país y hubo que importarla, a la falta de experiencia de los profesionales con esta vacuna de la que se carecía de precedentes en España, a las declaraciones procedentes del Ministerio de Sanidad (que posteriormente se comprobaron infundadas) quitando importancia al brote y desaconsejando la vacunación, y a la coincidencia en el tiempo con una huelga del transporte por carretera que dificultó todas las operaciones de adquisición y reparto de las vacunas. La decisión de vacunar se tomó el 14-2-97. Se consiguió tramitar la adquisición y disponer de las dosis vacunales en una semana. La campaña se dividió en dos fases. La primera se dirigió a la población escolarizada y se desarrolló entre los días 24 y 28 de febrero. Se dió prioridad a este colectivo por su accesibilidad al ser la escolarización obligatoria, y por suponer más del 85% del grupo de riesgo. La segunda fase (vacunación de los niños no escolarizados en los puntos habituales de vacunación) se desarrolló entre el 3 y el 12 de marzo. En las dos semanas de campaña se consiguió vacunar a 100.732 niños, el 93,45% de la población diana. En los meses siguientes se mantuvo abierta la vacunación para los lactantes que fueran alcanzando la edad de 18 meses, porque en Canta-

bria la enfermedad meningocócica tiene poco carácter estacional, produciéndose tantos casos en primavera- verano como en otoño-invierno. Con esta pauta, hasta el 31-12- 97 se ha mantenido una cobertura vacunal del 95,17% sólo en el sector público, teniendo en cuenta que la vacuna ya está libremente disponible en las farmacias y algunos niños se están vacunando privadamente.

Después de la campaña de vacunación y hasta mayo de 1998 en que se hace este análisis (es decir, en 14 meses), sólo se ha producido un caso de meningitis C en vacunados, que tuvo un curso clínico benigno. La incidencia de meningitis C en el grupo de riesgo ha caído de 21,33 a 0,92/100.000 al comparar el año previo con el posterior a la campaña. La eficacia vacunal ha sido del 95,68% en todas las edades. Este resultado es mejor que lo descrito en la bibliografía, y lo atribuimos a haber realizado la campaña en el pico ascendente de la epidemia y a la rapidez de la misma (2 semanas) lo que sin duda bloqueó la transmisión del germen en el seno del grupo de riesgo y potenció la efectividad de la vacuna en cada caso individual.

A pesar del buen resultado inicial de la campaña, y debido a que en España las últimas ondas epidémicas han tenido una duración de 2-4 años (hasta 7 años la de 1979), realizamos un estudio de seroprotección para ayudarnos a decidir la revacunación si la evolución epidemiológica fuera desfavorable al acercarnos al límite de eficacia de la vacuna en los más pequeños, que se cifra entre 1 y 3 años. Para ello, 10 meses tras la vacunación se obtuvieron muestras de sangre de 423 niños a los que se midió la tasa de anticuerpos bactericidas. Los resultados, paradójicamente, arrojan unas cifras de seroprotección muy escasas (7% en menores de 6 años, 51% entre 6 y 12 años, y 81% en los mayores de 12 años), que difieren poco de lo descrito en la bibliografía. A pesar de ello, y debido a la excelente evolución clínico-epidemiológica de la enfermedad que nos hace considerar que ya no existe riesgo epidémico, no hemos aconsejado la revacunación de ningún grupo de población en Cantabria, aunque mantenemos una vigilancia activa de la enfermedad por si ocurriera un rebrote que nos obligara a modificar esta recomendación.

¿Qué reflexiones podemos hacer tras esta experiencia en Cantabria?. En primer lugar, que la indicación de realizar una campaña de vacunación debe basarse en la epidemiología local, debido a las diferencias interprovinciales, y que debe darse gran importancia a la información pública para que las diferentes autoridades sanitarias o profesionales no envíen mensajes contradictorios. Que el éxito de la campaña depende de una coordinación entre todas las instituciones (principalmente Consejería de Sanidad e INSALUD). Que durante todo el desarrollo de la epidemia debe seguirse estrictamente un protocolo, pues se recibe una gran presión social para extender la vacunación o la quimioprofilaxis más allá de la población considerada de riesgo. Que la eficacia inmediata de la vacuna para el control del brote es excelente, a pesar de que la tasa de anticuerpos bactericidas decaiga pronto, circunstancias ambas que nos obligan a ser muy cautos con el uso indiscriminado de la vacuna y a utilizarla exclusivamente, como recoge la bibliografía, en situaciones epidémicas. Y finalmente, que se debe llegar a un consenso entre las Comunidades Autónomas para definir qué se entenderá por "persistencia del riesgo epidémico" de cara a la revacunación, pues este extremo no está claro en la bibliografía (para la primovacuna se define una "tasa primaria de ataque" fácil de calcular, pero no así para la revacunación). Este consenso racionalizaría la decisión de revacunar en términos científicos, ayudaría a que la asignación de recursos económicos para la campaña de revacunación fuera coherente a nivel nacional, y a que España no pase a la historia por haber dilapidado unos stoks de vacuna que a nivel mundial son escasos y mucho más necesarios en otros países (algunos alcanzan tasas de 15 casos/100.000 habitantes/semana).

Revisión

Genética y nutrición

D. GONZÁLEZ-LAMUÑO, M. GARCÍA FUENTES

Hospital Valdecilla. Universidad de Cantabria

La nutrición representa un papel primordial en el desarrollo de los seres vivos, y su importancia ha adquirido una nueva dimensión como consecuencia de los recientes avances en el conocimiento de las bases moleculares de la fisiopatología humana. En este sentido, la identificación de genes sobre los que actúan determinados nutrientes permite una mejor comprensión del papel de la alimentación en el padecimiento de ciertas enfermedades, y aporta las bases moleculares que fundamentan la implementación de medidas que afecten al desarrollo y la adaptación al entorno del individuo sano y enfermo.

GENOTIPO Y FENOTIPO

Un organismo se desarrolla a partir de una célula primitiva con toda la dotación genética propia de su especie en interacción con el medio que le rodea. Los genes, sometidos a un delicado sistema de regulación, inciden en el organismo en desarrollo para dictarle unas normas generales, pero es el medio ambiente el que condiciona el curso real y definitivo de la acción. En este sentido, ya en las primeras fases del desarrollo, la polaridad a lo largo de los ejes principales del huevo se establece mediante gradientes de proteínas maternas que controlan la activación transcripcional local de genes, que a su vez codifican para proteínas reguladoras. Por lo tanto, los individuos heredan sólo las estructuras moleculares del huevo a partir del cual se formaron, pero no los resultados finales de su desarrollo ontogénico individual que es modificable en función de factores ambien-

tales. Muchos de los mecanismos reguladores afectados por esa interacción con el medio ambiente, pueden actuar sobre los gametos y ser transmitidos a generaciones posteriores⁽¹⁾.

En definitiva, a pesar del factor condicionante que constituye el genotipo, en cada etapa del desarrollo celular existe un espectro de posibilidades determinado por sistemas de retroalimentación que modulan, dentro de ciertos límites, posibles variaciones respecto del desarrollo ideal. Este proceso de regulación génica se realiza esencialmente mediante determinados factores que responden a señales ambientales que aumentan o disminuyen la tasa de transcripción de genes específicos. Este sistema, sobre el que actúa claramente la nutrición, limita las posibles desviaciones de la normalidad en cada una de las etapas del desarrollo, aunque mantiene un cierto grado de incertidumbre respecto al fenotipo exacto que acabará manifestándose. En cualquier caso, el conocimiento de la constitución genética heredada, y de la sucesión histórica de ambientes a los que el organismo se verá expuesto desde su concepción hasta su muerte, permitiría predecir en cierto grado de qué forma se desarrollará un determinado ser vivo.

NUTRICIÓN Y ENFERMEDAD

El estudio de las enfermedades metabólico-hereditarias y la disponibilidad de animales transgénicos, ha permitido conocer las modificaciones de determinados genes durante diferentes estadios de desarrollo del individuo y su interacción con el entorno. Se ha demostrado que existe una consi-

Correspondencia: D. González Lamuño. Hospital Valdecilla. Avda. Valdecilla s/n. 39008 Santander.

Recibido: Diciembre 1997. *Aceptado:* Febrero 1998.

derable variación y plasticidad de los sistemas metabólicos en función de los factores del entorno, lo cual hace posible una acomodación al medio mediante cambios que pueden ser temporales o permanentes⁽²⁾. La nutrición es un factor que puede influir sobre la función biológica de síntesis proteica determinada por los genes, suministrando además la materia prima por la que un organismo puede generar un proceso ordenado que transforma los alimentos en su propia materia viva. La comprensión de estos fenómenos y la caracterización de genes responsables de determinados procesos metabólicos, permite conocer la capacidad metabólica de un individuo determinado y posiblemente será de gran ayuda para indicar la alimentación más favorable en cada situación.

En relación a las enfermedades crónicas y degenerativas, factores ambientales entre los que destaca la dieta se combinan con una determinada predisposición favoreciendo el desarrollo de las mismas. La identificación de marcadores genéticos asociados a dichas patologías permitirá realizar acciones terapéuticas y preventivas en función de la susceptibilidad individual a determinadas enfermedades. Esta aproximación individualizada a cada enfermo, probablemente sea más efectiva que la estrategia actual de realizar recomendaciones dietéticas generales para grandes grupos poblacionales en los que se encuentran tanto personas susceptibles como no susceptibles. Además, este tratamiento dietético, actualmente piedra angular en la terapéutica de múltiples enfermedades crónicas, podría combinarse con otros tratamientos basados en la terapia génica en aquellas patologías causadas por la ausencia del producto de un gen determinado o por la presencia de un producto defectuoso.

NUTRIENTES Y REGULACIÓN GENÉTICA

Aunque los mecanismos de regulación génica nutricional no son bien conocidos, se sabe que algunos principios inmediatos, vitaminas, minerales y oligoelementos son capaces de modificar la expresión de los genes directamente o a través de hormonas^(3,4). Dichos factores pueden afectar a la síntesis de proteínas específicas mediante la regulación a diferentes escalones, bien a nivel transcripcional, procesamiento post-transcripcional, traducción, o procesamiento post-traducción.

La mayoría de los factores nutricionales conocidos que son capaces de regular la expresión génica actúan a nivel transcripcional, y aunque pueden actuar como elementos reguladores por sí mismos, habitualmente modifican, bien directamente o a través de sus metabolitos, la estructura de otros elementos reguladores presentes en la célula. El DNA tiene regiones reguladoras que contienen secuencias específicas que controlan el nivel de síntesis de RNA mensajero, así como potenciadores (*enhancers*), que son secuencias de control que incrementan la tasa de transcripción. Los promotores y *enhancers* son regulados por un número importante de proteínas, nutrientes específicos, hormonas o incluso segundos mensajeros de hormonas como el AMP cíclico⁽⁵⁾. Cuando un gen es activado por un nutriente o una hormona y con ello estimulado para producir RNA, la producción de la proteína se dice que está bajo control o regulación transcripcional, asumiendo que su degradación es relativamente constante. También se asume que la tasa de formación de la proteína madura está limitada por la disponibilidad del RNA mensajero, y que las tasa de traducción y procesamiento post-traduccional son relativamente rápidos. Dos ejemplos típicos de este tipo de regulación lo constituirían la inhibición sobre la transcripción del gen de una sintetasa de ácidos grasos por parte de los ácidos grasos y el estímulo sobre la transcripción de genes para enzimas glucolíticos y lipogénicos por parte de la glucosa^(4,6).

Otro ejemplo de regulación génica, en este caso indirecta, es el que ejerce el colesterol de la dieta sobre los niveles de colesterol plasmático ligado a las lipopartículas de baja densidad (LDL). Dichos niveles están condicionados en gran medida por la tasa de captación de los receptores LDL⁽⁷⁾. Es importante tener en cuenta que la finalidad específica de los LDL receptores no sería propiamente la de reducir los niveles de LDL-colesterol (aunque este sea el resultado final), sino la de suplir a las células con el colesterol suficiente para las necesidades estructurales de las membranas celulares. No es pues sorprendente que la síntesis de los LDL receptores esté regulada por las concentraciones celulares de colesterol⁽⁸⁾. Así, cuando la concentración celular de colesterol es baja, la síntesis de LDL receptores aumenta, mientras que a niveles más elevados de colesterol, existe una menor producción de LDL receptores^(9,10). En el mecanismo por el cual la concentración de colesterol intracelular modula la expresión de los LDL receptores interviene

una proteína reguladora de unión específica a esteroides denominada SREBP (*sterol regulatory element binding protein*), con capacidad de ser transportada hasta el núcleo celular, y que es una de las muchas proteínas reguladoras con capacidad de regular la tasa de transcripción⁽⁹⁾. En las células en las que existe una deplección de esteroides, una porción de la proteína SREBP es transportada al núcleo donde estimula la transcripción del gen para el receptor LDL, lo que hace que aumente la concentración de RNA mensajero para el receptor proteico y con ello la concentración del receptor⁽¹⁰⁾. Mayor cantidad de LDL receptores significa más captación de partículas LDL, lo que conlleva un aumento en el colesterol celular.

Los elementos de la dieta participan también en mecanismos de regulación genética basados en cambios en la tasa de traducción sin modificar la tasa de transcripción o síntesis de RNA mensajero. Un ejemplo notable de este tipo de sistema regulador es la traducción del enzima acetil-CoA carboxilasa, un enzima limitante de la tasa de síntesis de ácidos grasos⁽¹¹⁾. Se han identificado diferentes formas de RNA mensajero para este enzima, que difieren en su región 5' no traducida, pero no en la secuencia codificante, lo que indica que cada una de las formas de RNA codifica para la misma proteína. Las múltiples formas de RNA mensajero se originan de diferentes apareamientos entre los exones de las regiones no codificantes del RNA mensajero, determinando diferencias en la eficacia de la unión del RNA al ribosoma y por tanto, en la tasa de producción de la proteína naciente⁽¹²⁾. Los diferentes transcritos son además activados de modo diferente por hormonas como la insulina o nutrientes como la fructosa⁽¹³⁾.

Determinados oligoelementos o nutrientes pueden tener un efecto más directo sobre la tasa de traducción y degradación a nivel del RNA mensajero que los descritos previamente. Un ejemplo de este tipo de regulación genética lo constituye el control de la concentración intracelular de hierro, que entra en la célula unido a la transferrina por endocitosis vía un receptor proteico para la transferrina. Dentro de la célula, gran cantidad de hierro se une a la ferritina, que es la proteína de almacenamiento de hierro. Cuando la cantidad de hierro libre en la célula disminuye, se produce un incremento en la síntesis del receptor para la transferrina, lo que condiciona un aumento en la captación y un descenso en la síntesis de ferritina, con el consecuente aumento de hie-

rrro disponible. El modo en que los alimentos ricos en hierro pueden modificar al mismo tiempo la tasa de síntesis de la ferritina y transferrina, se lleva a cabo mediante la acción de una proteína de unión que contiene un elemento de respuesta al elemento hierro (*iron responsive element-binding protein*). Cuando esta proteína de unión no contiene hierro, se une al extremo 3' del RNA mensajero para el receptor de la transferrina, lo cual previene la degradación de dicho RNA, y al mismo tiempo se une al extremo 5' del RNA mensajero para la ferritina, evitando su traducción⁽¹⁴⁾.

Algunos tipos de regulación complejos mediados por hormonas como la insulina, no dependen de la tasa de transcripción ni de traducción, sino de procesos que ocurren tras esta última, y que se denominan modificaciones postraduccionales. Un ejemplo de este tipo de regulación condiciona la actividad de la lipoproteína lipasa (LPL) del tejido adiposo, enzima que cataliza la hidrólisis de triglicéridos presentes en los quilomicrones y en las lipopartículas de muy baja densidad (VLDL). Tras la síntesis proteica que ocurre en los adipocitos, la LPL se completa con la adición de un fosfolípido que le confiere una particular movilidad transmembrana, permitiendo su transporte al lecho capilar donde actúa⁽¹⁵⁾. La acción de la ingesta sobre los niveles de insulina se traduce en cambios en la tasa del procesamiento postraduccionales de la LPL a través de la activación de la fosfolipasa C inositol específica, lo que modifica en último término la movilidad de la LPL al lecho capilar⁽¹⁶⁾.

PERSPECTIVAS FUTURAS Y APLICACIONES PRÁCTICAS

La comprensión de los mecanismos moleculares sobre los que pueden actuar directa o indirectamente los diferentes nutrientes, y las posibilidades que ofrece la tecnología de DNA recombinante, van a permitir conocer las consecuencias para el individuo de los cambios dietéticos ocurridos en nuestra sociedad. Es evidente que cambios sustanciales en la nutrición, especialmente durante las fases más críticas del desarrollo de cada individuo como son los periodos embrionario, fetal y de la primera lactancia, conllevan modificaciones inherentes en la respuesta de genes implicados en el desarrollo y en los futuros patrones de padecimiento de enfermedades. Además, en las poblaciones indus-

trializadas los cambios en la alimentación son responsables de enfermedades crónicas que de modo directo o indirecto constituyen la principal causa de mortalidad, sobre los que es necesario actuar. Es para ello necesario que al pensamiento pediátrico relacionado con el desarrollo del individuo sano y enfermo, se incorporen los conceptos moleculares que explican las interacciones entre la nutrición y la expresión fenotípica de un gen determinado.

Por otro lado, la biotecnología permite sumar a la producción biológica de importantes cantidades de proteínas, cambios en las cualidades de determinados alimentos, lo que obligará a realizar una adecuada investigación para valorar su impacto en cada individuo. En ocasiones algunos de estos avances se han acompañado de unos escasos conocimientos relativos a las necesidades básicas nutricionales (particularmente durante los periodos dinámicos de crecimiento y desarrollo), y no han tenido en cuenta las posibles interacciones entre los diferentes nutrientes entre si y entre genes y nutrientes. Estos cambios en la composición de los alimentos, desarrollados paralelamente a los conocimientos en el genoma humano permitirán iniciar nuevas estrategias de actuación en el tratamiento de pacientes con enfermedades genéticas o metabólico-hereditarias. La posibilidad de realizar manipulaciones genéticas para determinadas enfermedades metabólicas en el organismo en desarrollo, precisará del diseño de tratamientos dietéticos específicos, lo que condiciona que la pediatría sea una de las especialidades médicas que más se va a beneficiar de los conocimientos del genoma humano y del desarrollo biotecnológico. En este sentido, las posibilidades de realizar acciones preventivas por parte del Pediatra se van a ver incrementadas, ya que, si bien el material genético aporta el potencial individual, dicho potencial puede modificarse por el entorno y especialmente a través de la dieta⁽¹⁷⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kahn AJ. Alterability of development of haemoglobin concentration in mice: transmission of changes to the next generation. *Growth* 1982; **46**: 247-58.
2. Wharton BA, Scott PH. Distinctive aspects of metabolism and nutrition in infancy. *Clin Biochem* 1996; **29**: 419-28.
3. Baldellou A. Regulación nutricional de la expresión génica. *Act Nutr* 1998; **24**: 47-53.
4. Clarke SD, Abraham S. Gene expression: nutrient control of pre- and posttranscriptional events. *FASEB J* 1992; **6**:3146-52.
5. Tijan R, Maniatis T. Transcriptional activation: a complex puzzle with few easy pieces. *Cell* 1994; **77**: 5-8.
6. Girard J, Perdereau D, Foufelle F, Prip-Buus K, Ferré P. Regulation of lipogenic enzyme gene expression by nutrients and hormones. *FASEB J* 1994; **8**: 36-42.
7. Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway in cholesterol homeostasis. *Science* 1986; **232**: 34-47.
8. Goldstein JL, Brown MS. Regulation of the mevalonate pathway. *Nature* 1990; **343**: 425-30.
9. Gasci GP. Basic-helix-loop-helix transcription factor and sterol sensor in a single membrane-bound molecule. *Cell* 1994; **77**: 17-9.
10. Wang X, sato R, Brown MS, Hua X, Goldstein JL. SREBP-1, a membrane-bound transcription factor released by sterol-regulated proteolysis. *Cell* 1994; **77**: 53-62.
11. Bowers D, Allred J. Advances in molecular biology: applications for the future of clinical nutrition practice. *J Am Diet Assoc* 1995; **95**: 53-9.
12. Luo XC, Park K, Lopez-Casillas F, Kim K-H. Structural features of the acetyl CoA carboxylase gene: mechanism for generation of mRNAs with 5' heterogeneity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; **86**: 4042-6.
13. Lopez-Casillas F, Ponce-Castaneda MV, Kim K.H. In vivo regulation of the activity of two promoters of the rat acetyl CoA carboxylase gene. *Endocrinology* 1991; **129**: 1049-58.
14. Klausner RD, Rouault TA, Harford JB. Regulating the fate of mRNA: the control of cellular iron metabolism. *Cell* 1993; **72**:19-28.
15. Semenkovitch CF, Wims M, Noe L, Etienne J, Chan L. Insulin regulation of lipoprotein lipase in 3T3-L1 adipocytes is mediated at the post-transcriptional and post-translational levels. *J Biol Chem* 1989; **264**: 9030-8.
16. Chan BL, Lisanti MP, Rodriguez-Boulan E, Saltiel AR. Insulin-stimulated release of lipoprotein lipase by metabolism of its phosphatidylinositol anchor. *Science* 1988; **241**: 1670-5.
17. Young AL, Lewis CG. Biotechnology and potential nutritional implications for children. *Pediatr Clin North Am* 1995; **42**: 917-30.

Original

Epidemia de meningitis por Echovirus tipo 6

G. IGLESIAS ESCALERA, A. ELVIRA PARDILLA, M. MARRERO CALVO, I. CARPINTERO MARTÍN,
J. RODRIGO PALACIOS, J.M. MERINO ARRIBAS

Servicio de Pediatría. Sección de Escolares. Hospital General Yagüe. Burgos.

RESUMEN

Objetivo. Describir las características epidemiológicas, clínicas y los hallazgos de laboratorio de una epidemia de meningitis por Echovirus tipo 6.

Pacientes y métodos. Se realizó un estudio retrospectivo mediante revisión de historias clínicas y hallazgos de laboratorio de los pacientes pediátricos menores de 14 años diagnosticados de meningitis aséptica de origen viral.

Resultados. Entre Febrero y Agosto de 1997, 27 niños fueron diagnosticados de meningitis aséptica de origen viral. La edad media fue de 5,8 años (rango: 3-12,8). 19 casos eran varones (70%) y 8 casos mujeres (30%). El tiempo medio de evolución antes del ingreso fue de 19,8 horas. La temperatura media fue de 38,1°C. Los datos clínicos más relevantes fueron: cefalea (88,8%), vómitos (85,1%), signos meníngeos positivos (70,7%) y afectación del estado general (51,8%). El hemograma mostró una cifra media de leucocitos de 11604/mm³ y de neutrófilos del 78,7%. El análisis del LCR mostró una pleocitosis media de 129 células/mm³ (linfocitos 41,2%); glucosa: 61,9 mg/dL y proteínas: 34 mg/dL.

El estudio virológico en heces fue realizado en 11 pacientes siendo positivo en 7 (72%) para Echovirus tipo 6. La estancia media fue de 4,1 días. Se realizó tratamiento de soporte (sueroterapia y analgésicos) en el 55,5% de los casos. Un 45,5% recibió antibióticos hasta la negatividad del cultivo de LCR (media: 3,2 días). La evolución fue buena en todos los casos.

Conclusiones. 1) Las meningitis por Enterovirus son frecuentes en la edad pediátrica presentándose en forma de

brotos epidémicos. 2) Los síntomas clínicos y los hallazgos de laboratorio son inespecíficos. 3) El estudio virológico en heces en la fase aguda tiene un rendimiento elevado en la identificación del agente causal.

Palabras Clave: Meningitis aséptica; Echovirus tipo 6.

OUTBREAK OF ECHOVIRUS TYPE 6 MENINGITIS

ABSTRACT

Objective. To describe the epidemiological, clinical and laboratory findings of an outbreak of Echovirus type 6 meningitis.

Patients and methods. We performed a retrospective study of medical records of pediatric patients aged under 14 years with aseptic viral meningitis.

Results. Between February 1997 and August 1997, 27 children under 14 years were diagnosed of aseptic viral meningitis. Median age was 5,8 years (range: 3-12,8). There was a male predominance with a male/female ratio of 2,3/1. Median temperature was 38,1°C. The principal clinical features were: headache (88,8%), vomiting (85,1%), positive meningeal signs (70,7%) and malaise (51,8%). The median white blood cell count was 11604 leukocytes per mm³ with 78,7% of neutrophils. LCR analysis showed the following values (median values): cells: 129/mm³ (41,2 lymphocytes), glucose: 61,9 mg/dL and proteins: 34 mg/dL.

In 11 cases samples of faeces were investigated for virus isolation. In seven cases (72%) Echovirus type 6 was isolated. 55% of patients received supportive care (analgesics and

Correspondencia: José Manuel Merino Arribas. C/ Duque de Frías, 9, 10^oL. 09005 Burgos
Recibido: Septiembre 1997. *Aceptado:* Diciembre 1997

hidroelectrolitic solutions). Antibiotherapy was made in 45% of cases until negative bacteriologic LCR cultures are received (Median: 3,2 days). There was a good outcome in all cases.

Conclusions. 1) Outbreaks of Enterovirus meningitis are common in pediatric age. 2) Clinical and laboratory findings are inespecific. 3) There was a high virus isolation rate from faeces samples in acute phase.

Key Words: Aseptic meningitis; Echovirus type 6.

INTRODUCCIÓN

La meningitis aséptica es un síndrome caracterizado por cefalea, vómitos, signos meníngeos positivos con líquido cefalorraquídeo claro (LCR), pleocitosis de predominio linfocitario, aumento moderado de proteínas y cultivo bacteriano negativo, con ausencia de microorganismos en la tinción de Gram y en los cultivos habituales⁽¹⁻⁸⁾.

Los enterovirus son los responsables de al menos el 85% de los casos en los que es posible demostrar su etiología; de ellos los más frecuentes son los virus ECHO (serotipos 4,6,9,11,16) y Coxsackie B⁽¹⁻⁷⁾.

La transmisión es fundamentalmente fecal-oral, apareciendo generalmente como pequeñas epidemias durante los meses de verano y otoño^(1,4,6). El diagnóstico se basa en el aislamiento del virus a partir del LCR, frotis faríngeo, secreción nasal, heces u orina^(1,4). La evolución en la mayoría de los casos es benigna curando sin secuelas^(1,4,5,8).

PACIENTES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo mediante la revisión de historias clínicas de niños menores de 14 años diagnosticados de meningitis aséptica. Se obtuvieron datos referentes a edad, sexo, fecha y hora de comienzo de la sintomatología, procesos previos y contactos reconocidos. Se registraron los valores analíticos de sangre y LCR, en el momento del ingreso. Se consideró LCR anormal aquel que presentó pleocitosis superior a 5 cel/mm³ y/o proteínas superiores a 40 g/L y/o glucorraquia inferior al 50% de la glucemia plasmática. En once niños se obtuvieron muestras de heces para estudio virológico, que se enviaron al CNMV de Majadahonda.

TABLA I. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Signo clínico	Echovirus 6 + (n=8)		Antibióticos + (n=12)		Total (n=27)	
	Casos	%	Casos	%	Casos	%
Cefalea	6	75	11	91	24	88,8
Vómitos	7	87,5	8	66	23	85,1
Signos meníngeos +	6	75	10	83	19	70,7
Afectación general	5	62,5	4	33	14	51,8
Síntomas respiratorios	1	12,5	7	58,3	8	29,6
Exantema	2	25	2	16	2	7,4
Dolor abdominal	1	12,5	1	8	2	7,4
Alteración conciencia	1	12,5	1	8	1	3,7
Temperatura media °C (rango)	38,2	(37,5-39)	38,2	(37,5-39)	38,1	(37,5-39,5)
Edad media años (rango)	5,97	(4,6-9,2)	5,3	(4,2-6,5)	5,8	(3-12,8)
Sexo (varón/mujer)	7/1		1,75/1		2,3/1	

RESULTADOS

Entre Febrero (primer caso detectado con Echovirus tipo 6 positivo en heces) y Agosto de 1997 (último caso detectado con Echo-6 positivo en heces), 27 niños menores de 14 años fueron diagnosticados de meningitis aséptica de origen viral en nuestro hospital. De los 27 casos, 19 eran varones (70%) y 8 mujeres (30%). La edad media fue de 5,8 años (rango 3-12,8). El tiempo medio de evolución antes del ingreso fue de 19,8 horas. Cuatro pacientes habían recibido antibióticos por vía oral previamente al ingreso. Los síntomas clínicos y hallazgos exploratorios quedan recogidos en la Tabla I.

La Tabla II refleja los valores analíticos más significativos.

De las 11 muestras enviadas al CNMV de Majadahonda para estudio virológico, se aislaron enterovirus no polio en cultivos celulares en muestras de heces en 8 pacientes (72%), que posteriormente fueron identificados como Echovirus serotipo 6.

El tiempo medio de ingreso fue de 4,1 días. Se realizó tratamiento de soporte (sueroterapia y analgesia) en 55,5% de los casos. Un 45,5% recibió antibiótico hasta la llegada de cultivo de LCR negativo (media 3,2 días). No se estable-

cieron criterios previos para indicar la antibioterapia. En todos los niños la evolución fue favorable.

DISCUSIÓN

La meningitis vírica es la enfermedad más frecuente del sistema nervioso central en la infancia. Los Enterovirus son responsables, al menos, del 85% de los casos, siendo los más frecuentes Echovirus serotipos 4,6,9,11,16 y Coxsackie B5. En nuestro caso se aisló Echovirus tipo 6 en heces de 8 de los 11 pacientes estudiados (72%)⁽¹⁻⁷⁾.

Los Enterovirus se transmiten de persona a persona por vía fecal-oral u oral-oral fundamentalmente, produciendo pequeñas epidemias en familias o colectividades cerradas. En nuestra área la incidencia de meningitis por enterovirus es de 11 casos/año con brotes epidémico de periodicidad bianual. La infección por Enterovirus y la meningitis asépticas muestran típicamente un patrón estacional con un pico de mayor incidencia que suele coincidir en los meses de verano y principios de otoño^(1,4,6).

La meningitis aséptica afecta sobre todo a los varones con una relación varón/mujer que oscila entre 1-2/1. En nuestra serie dicha relación fue de 2,3/1. Suele afectar a niños menores de 10 años generalmente en edad preescolar⁽¹⁾. En nuestra serie la edad media fue de 5,8 años.

El cuadro clínico es inespecífico. La sintomatología clínica en nuestra serie no difiere significativamente de lo descrito en la literatura, caracterizándose por un cuadro agudo con fiebre, cefalea, vómitos y signos meníngeos positivos pudiéndose asociar otra sintomatología como malestar general, exantema y alteración de la conciencia^(1,2,4,6,7).

El diagnóstico se basa en la punción lumbar donde el hallazgo más frecuente es la existencia de pleocitosis mononuclear, si bien al inicio de la enfermedad puede hallarse predominio polimorfonuclear. En nuestra serie la celularidad media del LCR fue de 129 cel/mm³, existiendo un claro predominio linfocitario datos que coinciden con la literatura^(1,7,8).

Respecto a los cultivos virales, el número de aislamientos en relación al número de muestras sembradas es muy bajo. Los cultivos de exudado faríngeo y heces tienden a ser positivos antes de los del LCR; de ahí que se valoren su hallazgo junto con otros datos clínicos cuando no se consi-

TABLA II. HALLAZGOS DE LABORATORIO

Parámetro	Echovirus +	Antibióticos +	Total	
	(n=8)	(n=12)	(n=27)	Rango
	Media	Media	Media	
SANGRE				
Leucocitos/mm ³	11.887	11.540	11.604	7.200-17.300
Neutrófilos (%)	78,8	75,3	78,7	49-89
LCR				
Células/mm ³	106	187	129	5-472
Linfocitos (%)	47	32	41,2	5-90
Glucosa (mg/dL)	61,3	62	61,9	23-83
Proteínas (mg/dL)	50,3	34	34	13-87

gue su aislamiento del LCR^(1,4). En heces, el aislamiento oscila entre 16-81% en la fase aguda. En nuestra serie se aisló el virus ECHO 6 en el 70% de las muestras.

En todos los niños la evolución fue favorable, como se describe en la literatura^(1,4,5,8).

BIBLIOGRAFIA

1. Maxson S, Jacobs RF. Viral meningitis. Tips to rapidly diagnose treatable causes. *Postgrad Med* 1993; **93** (8):153-66.
2. Nielsen S, Sealy DP, Schneider EF. The aseptic meningitis syndrome. *Am Fam Phys* 1993; **48** (5):809-15.
3. Glimaker M. Enteroviral meningitis. Diagnostic methods and aspects on the distinction from bacterial meningitis. *Scand J Infect Dis* 1992; Supp 85:1-64.
4. Choutet P, Besnier JM. Méningites aiguës virales. *Rev Prat* 1994; **44** (16):2172-6.
5. Merino Arribas JM, Rodrigo Palacios J, Gil Rivas MT, Alvarez Martín T. Meningitis por Echovirus serotipo 30. *Rev Esp Pediatr* 1997; **53** (1): 27-29.
6. Rodriguez A, Westbo S, Adamas B. Outbreak of aseptic meningitis. Whiteside country, Illinois 1995. *JAMA* 1997; **277** (16): 1272-3.
7. Gondo K, Kusuhara K, Take H. Echovirus type 9 epidemic in Kagoshima, Southern Japan: seroepidemiology and clinical observation of aseptic meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1995; **14** (9):787-91.
8. Severien C, Heinz K, Schoenemann W. Marked pleocytosis and hypoglycorrhachia in Coxsackie Meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1994; **13**(4):322-3.

Original

Infección meningocócica en cuidados intensivos pediátricos

N. FERNÁNDEZ GARCÍA, C. REY GALÁN, A. ALCARAZ ROMERO, A. MEDINA VILLANUEVA, A. CONCHA TORRE, M. BUENO CAMPAÑA

Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. Departamento de Pediatría. Hospital Central de Asturias. Oviedo.

RESUMEN

Objetivo: Analizar las infecciones meningocócicas ingresadas en una unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) para valorar la terapéutica aplicada, las anomalías metabólicas, la morbilidad y mortalidad en función de la gravedad y conocer los serotipos de meningococo causantes de la enfermedad.

Métodos: Estudio retrospectivo basado en los hallazgos obtenidos en niños ingresados en nuestra UCIP con diagnóstico de infección meningocócica durante un período de 24 meses. Se recogieron datos referentes a edad, procedencia del paciente, alteraciones analíticas, terapéutica utilizada, mortalidad, morbilidad, estancia media y serogrupo de meningococo causante de la infección. Se clasificó la gravedad de la infección en 4 grupos: sepsis, síndrome de sepsis, shock séptico precoz y shock séptico refractario.

Resultados: Cuarenta pacientes con una edad media de $46,8 \pm 43,2$ meses ingresaron en la UCIP con diagnóstico de infección meningocócica. Se presentó hipocalcemia en 17 niños (42,5%) e hipokaliemia en 22 niños (55%). Precisaron apoyo inotrópico 21 pacientes, todos ellos pertenecientes a los grupos de shock séptico precoz o refractario. Las transfusiones de plaquetas, plasma fresco congelado o concentrado de hematies se realizaron en 20 pacientes.

Se obtuvo cultivo positivo para el meningococo en 21 niños (52,5%). En 14 de ellos (66,6%) el serogrupo correspondió al grupo C. La mortalidad fue del 7,5% y la morbilidad del 7,5%.

Conclusiones: La sepsis meningocócica continua presentado una elevada mortalidad y morbilidad. La hipokaliemia ha constituido una anomalía metabólica frecuente en el momento del ingreso que había sido poco descrita hasta el momento. Existió un aumento de incidencia de infección meningocócica grave por el serogrupo C.

Palabras Clave: Infección meningocócica; Sepsis; Shock séptico; *Neisseria meningitidis*.

MENINGOCOCCAL INFECTION IN PEDIATRIC INTENSIVE CARE

ABSTRACT

Objective: Analyze the meningococcal infections treated in a pediatric intensive care unit (PICU) in order to study the treatment, metabolic anomalies, mortality and morbidity according to the severity, and estimate the incidence of the different *Neisseria meningitidis* serogroups.

Methods: Retrospective study of the patients admitted to our PICU with the diagnosis of meningococcal infection during a 24 month period. An analysis of the age, clinical picture, mortality, morbidity, length of stay and meningococci serogroup was performed. The infection severity was classified in four groups: sepsis, sepsis syndrome, early septic shock and late septic shock..

Results: Forty patients (mean age: 46.8 ± 43.2 months) were admitted in the PICU with meningococemia. Hypocalcemia and hypokaliemia were present in 17 (42.5%) and

Correspondencia: Corsino Rey Galán. Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, Hospital Central de Asturias, C/ Celestino Villamil s/n, 33006 Oviedo. Correo electrónico: crey@sci.cpd.uniovi.es.

Recibido: Marzo 1998 *Aceptado:* Abril 1998

22 (55%) children, respectively. Twenty-one patients, all from the early or late septic shock groups, needed inotropic support. Fresh frozen plasma, platelets or packed red blood cells were administered to 20 patients. The culture was positive in 21 children (52.5%). The incidence of serogroup C was 66.6%. The mortality was 7,5% and the morbidity 7,5%.

Conclusions: Meningococcal sepsis remains an important cause of death and morbidity in children. Hypokaliemia was frequent on admission. There was an increase in the incidence of serogroup C.

Key Words: Meningococcal infection; Sepsis; Septic shock; *Neisseria meningitidis*.

INTRODUCCIÓN

A pesar de los avances que han tenido lugar en los últimos años en el transporte y manejo del niño crítico y en la disponibilidad general de antibióticos la infección meningocócica mantiene una mortalidad que oscila entre el 7 y el 20% y una morbilidad en torno al 11 - 20%⁽¹⁾.

La distribución de la enfermedad meningocócica es universal, presentándose habitualmente en forma de casos esporádicos con incrementos cíclicos en las tasas de incidencia cada 8-12 años y aparición de brotes localizados periódicos a intervalos regulares. Las cepas A, B y C son responsables del 80-90% de los casos de enfermedad meningocócica en el mundo. En nuestro país se ha observado en los últimos años un aumento en la incidencia de este proceso así como un cambio en las cepas productoras de la infección, incrementándose la incidencia de casos debidos al grupo C⁽²⁾.

El propósito de nuestro trabajo ha sido analizar las infecciones meningocócicas ingresadas en nuestra unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) con dos objetivos diferenciados: a) Valorar la terapéutica aplicada, las anomalías metabólicas, la evolución del proceso y su morbilidad y mortalidad en función de la gravedad. b) Analizar los serotipos de meningococo causantes de la enfermedad.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo basado en los hallazgos obtenidos en niños ingresados en nuestra UCIP con diag-

nóstico de infección meningocócica. El período de estudio comprendió desde el 1 de octubre de 1995 hasta el 1 de octubre de 1997. Se definió la infección meningocócica como la presencia de fiebre y erupción petequeal de comienzo agudo asociado a signos de hipoperfusión tisular y/o cultivo positivo de *Neisseria meningitidis*.

Para valorar la gravedad del cuadro se utilizó la clasificación del proceso séptico en pediatría propuesta por Sáez-Llorens y McCracken⁽³⁾:

Sepsis: sospecha clínica de infección y evidencia de respuesta sistémica a la misma con dos a más de los siguientes criterios: hipertermia (mayor de 38°C) o hipotermia (menor de 36°C), taquicardia (mayor de 150 latidos por minuto en niños y mayor de 160 en lactantes), taquipnea (mayor de 50 respiraciones por minuto en niños y mayor de 60 en lactantes) y anomalías del recuento leucocitario (mayor de 12.000 o menor de 4.000 leucocitos/mm³ o mayor de 10% de formas jóvenes).

Síndrome de sepsis: cumple los criterios anteriores más evidencia de alteración de la perfusión tisular con al menos uno de los siguientes: cambios agudos en el estado mental, hipoxemia, aumento del ácido láctico en sangre u oliguria.

Shock séptico precoz: síndrome de sepsis asociado a hipotensión o mal relleno capilar que responde rápidamente (menos de una hora) a administración de líquidos intravenosos y/o drogas.

Shock séptico tardío: síndrome de sepsis asociado a hipotensión o mal relleno capilar de duración mayor de una hora a pesar de líquidos intravenosos y drogas, requiriendo soporte vasopresor

Se recogieron datos referentes a edad, procedencia del paciente, alteraciones analíticas, terapéutica utilizada, evolución, mortalidad, morbilidad y estancia media. La hipokaliemia se definió como potasio sérico menor a 3,5 mmol/l. La hipocalcemia como calcio iónico inferior a 1,10 mmol/l. La acidosis severa como pH inferior a 7,20. La trombopenia como cifra de plaquetas inferior a 50.000/mm³.

Las cepas de *Neisseria meningitidis* fueron procesadas para estudio de serogrupo en el Servicio de Microbiología de nuestro Hospital y enviadas al Laboratorio Nacional de Referencia de Meningococo de Majadahonda.

Los resultados se expresan como media \pm desviación estándar.

TABLA I. DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES SEGÚN LA GRAVEDAD DEL CUADRO.

Grupo	Número	Porcentaje
Sepsis	7	17,5
Síndrome de sepsis	10	25
Shock precoz	8	20
Shock refractario	15	37,5

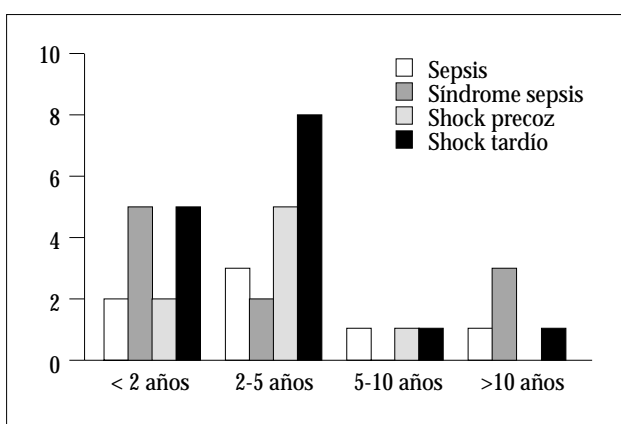


Figura 1. Distribución de los casos por grupos de edad, especificando la gravedad de la infección meningocócica en cada grupo de edad.

RESULTADOS

El número de pacientes ingresado en la UCIP con el diagnóstico de infección meningocócica durante los 24 meses del estudio fue de 40. La edad media de los pacientes fue de 46,8 ± 43,2 meses (rango: 4 meses - 14 años). La procedencia de los mismos fue de su domicilio en 21 casos y traslado de otros hospitales en 19 casos.

La distribución de los casos según la gravedad del cuadro se muestra en la tabla I. Se observa que el 57,5% de los casos ingresaron en la UCIP en situación de shock séptico. En la figura 1 se observa la división de los pacientes por grupos de edad y por gravedad del cuadro. Existió una mayor incidencia de enfermedad meningocócica en los grupos de menor edad, aunque no se objetivó correlación entre la edad y la gravedad del proceso.

Las alteraciones analíticas más significativas se presentan en la figura 2. Llama la atención la presencia de hipo-

TABLA II. DISTRIBUCIÓN DE LAS MEDIDAS TERAPÉUTICAS SEGÚN LA GRAVEDAD DEL PROCESO. LOS VALORES ENTRE PARÉNTESIS MUESTRAN EL PORCENTAJE SOBRE EL TOTAL DE PACIENTES DE CADA GRUPO.

Grupo	Nº	Transfusiones	Ventilación mecánica	Dopamina	Otros inotrópicos
Sepsis	7	1 (14,2%)	0	0	0
Síndrome de sepsis	10	2 (20%)	0	0	0
Shock precoz	8	5 (62,5%)	0	5 (62,5%)	2 (25%)
Shock refractario	15	12 (80%)	10 (66,6%)	15 (100%)	7 (46,6%)

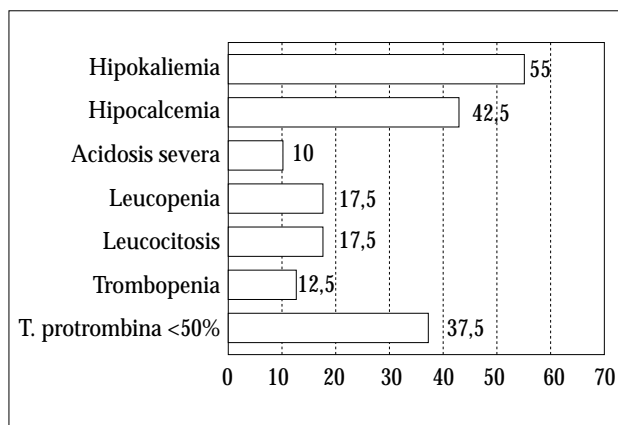


Figura 2. Alteraciones analíticas más significativas recogidas al ingreso de los pacientes. Los números expresan el porcentaje sobre el total de pacientes.

kaliemia en más de la mitad de los pacientes. Se produjo alteración severa de la coagulación (tasa del complejo protrombínico menor del 50%) en 15 pacientes (37,5%).

Precisaron apoyo inotrópico 21 pacientes (52,5%). En todos ellos se utilizó dopamina. Además en 7 pacientes se utilizó adrenalina, milrinona, y/o dobutamina. Precisaron ventilación mecánica 10 pacientes (25%). Fueron precisas las transfusiones de productos hemáticos (plasma fresco congelado, concentrado de hematies, plaquetas) en 20 pacientes (50%). Se utilizó perfusión continua de furosemida en 4 pacientes (10%).

En la tabla II se muestra la distribución de las medidas terapéuticas de acuerdo a la gravedad del proceso. Lógicamente los casos más graves precisaron mayor número de tratamientos.

La evolución de los pacientes fue de recuperación sin secuelas en 35 casos (87,5%), secuelas en forma de amputaciones en 2 casos (5%) e injertos cutáneos en 1 caso (2,5%). Fallecieron 3 pacientes (7,5%). Las complicaciones más significativas durante el ingreso en la UCIP fueron crisis cerebrales en 4 casos, edema agudo de pulmón en 2, síndrome de distress respiratorio agudo en 2, y sepsis nosocomial en 2. La estancia media mostró variaciones importantes dependiendo de la gravedad del cuadro. Osciló entre $1,1 \pm 0,3$ días para la sepsis y $16,2 \pm 15,0$ días para el shock séptico refractario. El síndrome de sepsis tuvo $2,4 \pm 1,1$ días y el shock séptico precoz $4,3 \pm 2,6$ días de estancia.

Se obtuvo cultivo positivo para el meningococo en 21 niños (52,5%). En 14 de ellos (66,6%) el serogrupo correspondió al grupo C, en un caso (4,7%) al grupo B y en un caso (4,7%) al grupo A. En 5 casos (23,8%) se aisló un meningococo que no pudo ser serotipado.

DISCUSIÓN

La infección meningocócica continua siendo una importante causa de morbilidad y mortalidad en nuestro medio. La mortalidad en nuestra serie ha sido del 7,5% y la morbilidad también del 7,5%, cifras similares a las referidas por otros autores con mortalidad entre un 7 y un 19%⁽⁴⁻⁶⁾, y morbilidad entre un 11 y un 19%^(7,8). El dato más preocupante de nuestra serie respecto a la morbilidad es la presencia de amputaciones severas de miembro superior e inferior izquierdo en uno de los casos y de falanges distales de los dedos de la mano en otro caso.

Respecto a la edad de los pacientes, existe una mayor incidencia en niños menores de 5 años lo que coincide con otras series de nuestro país en las que el 73% de los casos se daban en niños con edades entre 3 meses y 5 años⁽²⁾. Este dato resulta importante de cara al planteamiento de vacunaciones masivas como posteriormente se comentará.

Entre las alteraciones analíticas que presentaron estos niños, algunas como las anomalías en la cifra de leucocitos, la trombopenia, las alteraciones de la coagulación, la acidosis severa y la hipocalcemia son bien conocidas. Sin embargo, llama la atención la presencia de hipokaliemia en prácticamente la mitad de los casos. Esta alteración ha sido muy poco descrita⁽⁹⁾. Su explicación no resulta sencilla ya que en

principio los estados hipercatabólicos con incremento de la destrucción celular, como es el proceso séptico, determinan un aumento de potasio en el espacio extracelular⁽¹⁰⁾. Además la acidosis metabólica y la oliguria, frecuentes en la sepsis favorecen la presencia de hiperpotasemia. Por ello, se hace necesario un estudio prospectivo en estos pacientes que valore tanto el balance externo (pérdidas urinarias y gastrointestinales) como el balance interno de potasio (glucosa, insulina, equilibrio ácido-base y sistemas adrenal, alfa y beta adrenérgico).

Los pacientes con shock séptico refractario precisaron apoyo inotrópico en todos los casos. El inotrópico más utilizado fue la dopamina seguida de la adrenalina, milrinona y dobutamina lo que coincide con la pauta aplicada por otros autores^(1,11).

Las alteraciones de la coagulación, en forma de coagulación intravascular diseminada fueron tratadas mediante transfusiones de plasma fresco congelado. Actualmente utilizamos juntamente con el plasma, heparina de bajo peso molecular administrada subcutáneamente. La transfusión de plaquetas se realizó cuando éstas eran inferiores a $20.000/\text{mm}^3$, o se producía un descenso rápido de las mismas con signos de sangrado. La transfusión de concentrado de hematíes se indicó para mantener un hematocrito adecuado para el transporte de oxígeno.

Se utilizó ventilación mecánica en la mayor parte de casos de shock séptico refractario. La perfusión continua de furosemida se indicó cuando el paciente presentaba oliguria o inestabilidad hemodinámica al aplicarle furosemida en bolos⁽¹²⁾. Nuestra experiencia con su uso ha sido favorable ya que conseguimos controlar la inestabilidad hemodinámica producida por la furosemida en bolos con su aplicación en perfusión continua, y no fue necesario aplicar técnicas de depuración extrarrenal en ningún caso.

La estancia media de los pacientes varió en función de la gravedad del cuadro. La sepsis no suele superar las 24 horas de estancia en la UCIP ya que una vez comprobado que el cuadro no evoluciona hacia un shock séptico puede ser controlado en una planta de hospitalización. Los casos de shock séptico precisan hospitalizaciones más prolongadas ya que en ellos es imprescindible un tratamiento y monitorización intensiva así como un control exhaustivo de las posibles complicaciones.

Los datos microbiológicos de nuestro estudio confirman

el aumento de incidencia de infección por meningococo del grupo C⁽²⁾, hasta el punto de ser el predominante en nuestra serie. Sin embargo, la edad de distribución de la enfermedad con alta frecuencia en niños menores de 2 años, limita la eficacia de la vacuna meningocócica disponible, compuesta de polisacáridos de serogrupos A, C, Y y W 135, ya que el polisacárido del grupo C no es inmunogénico en niños menores de 2 años^(13,14). Recientemente se ha puesto en marcha la vacunación masiva de niños frente a la enfermedad meningocócica por lo que en próximas fechas se podrá analizar su verdadera eficacia frente a esta grave enfermedad.

En resumen, en nuestra experiencia la sepsis meningocócica continua presentado una elevada mortalidad y morbilidad. La hipokaliemia ha constituido una anomalía metabólica frecuente en el momento del ingreso que había sido poco descrita hasta el momento. Existió una alta tasa de incidencia de infección meningocócica grave por el serogrupo C.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kirsch E., Barton R, Kitchen L, Giroir B: Pathophysiology, treatment and outcome of meningococemia: a review and recent experience. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 967-79.
2. B. Osona Rodriguez, J Casado Flores, M Menéndez-Rivas, E Mora Muñoz: Infección meningocócica: Cambios en los serogrupos y en la sensibilidad a penicilina. *An Esp Pediatr* 1997; 46: 233-236.
3. Sáez-Llorens X, Mc Cracken G. Sepsis syndrome and septic shock in pediatrics: Current concepts of terminology, pathophysiology and management. *J Pediatr* 1993; 123: 4: 497-508.
4. Algren JT, Lal S, Cutliff SA, Richman BJ: Predictors of outcome in acute meningococcal infection in children. *Crit Care Med* 1993; 21: 447-53.
5. Havens PL, Garland JS, Brook MM, Dewitz BA, Stremski ES, Troshynski TJ: Trends in mortality in children hospitalized with meningococcal infections, 1957 to 1987. *Pediatr Infect Dis J* 1989; 8: 8-11.
6. Tesoro LJ, Selbst SM. Factors affecting outcome in meningococcal infections. *Am J Dis Child* 1991; 145: 218-20.
7. Sinclair JF, Skeoch CH, Hallworth D: Prognosis of meningococcal septicaemia (letter). *Lancet* 1987; 2: 38.
8. McManus MM, Churchwell KB: Coagulopathy as a predictor of outcome in meningococcal sepsis and the inflammatory response syndrome with purpura. *Crit Care Med* 1993; 21: 706-11.
9. Britto J, Arends N, Oragui E, Ajayi Obe D, Nadeos Habibi P, Levin M. Hypokalaemia in meningococcal disease. (abstract). *Intensive Care Med* 1996; 22 (Suppl 2): S163.
10. Rodríguez Soriano J. Potassium homeostasis and its disturbances in children. *Pediatr Nephrol* 1995; 9: 364-374.
11. Rudis MI, Basha MA, Zarowitz BJ: Is it time to reposition vasopressors and inotropes in sepsis?. *Crit Care Med* 1996; 24: 525-537.
12. Corsino Rey, Paula Vázquez, Jesús López-Herce, Amelia Sánchez, Andrés Alcaraz, Angel Carrillo: Utilidad de la furosemida en perfusión continua en el postoperatorio de cirugía cardíaca en niños. *Med Intens* 1996; 20: 378-382.
13. Reingold AL, Broone CV, Hightower AV, et al: Age-specific differences in duration and clinical protection after vaccination with meningococcal polysaccharide vaccine. *Lancet* 1985; 2: 114-118.
14. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Instituto de Salud Carlos III. Eficacia de la vacuna meningocócica de polisacárido capsular del grupo C. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid 1977.

Original

Malformaciones congénitas de línea media asociadas a defectos de migración

A. GRACIA CHAPULLÉ, C. CAMPOS ALVAREZ, C. IZQUIERDO LÓPEZ, G. SOLÍS SÁNCHEZ*, S. BALLESTEROS GARCÍA*, J.L. MATE SANZ PÉREZ*

*Servicio de Radiodiagnóstico y *Servicio de Pediatría. Hospital de Cabueñes. INSALUD. Gijón.*

RESUMEN

Objetivos: Describir las características de los estudios por imagen en una serie de casos de agenesia del cuerpo calloso y su asociación con otras malformaciones congénitas y alteraciones del cariotipo.

Material y métodos: Revisamos 11 casos de disgenesias del cuerpo calloso realizándose ecografía, tomografía axial computerizada y resonancia nuclear magnética. Se valoraron las malformaciones del sistema nervioso central asociadas, las malformaciones no neurológicas y la asociación a cromosopatías.

Resultados: De los 11 casos, 6 presentaron agenesia total y 5 agenesia parcial del cuerpo calloso. Seis niños presentaron asociadas otras malformaciones del sistema nervioso central: 2 heterotopias de sustancia gris, 2 displasias corticales, 1 holoprosencefalia, 1 quiste aracnoideo, 1 encefalocele frontal y 1 hipogenesia cerebelosa. Siete niños presentaron diversas malformaciones mayores no neurológicas asociadas: 3 hendiduras labio-palatinas, 2 cardiopatías, 2 malformaciones genito-uroológicas, 1 malformación ocular, 1 síndrome oro-facio-digital y un síndrome de Wolf-Hirschorn. Dos casos presentaron cromosopatía y en un caso se objetivó un cuadro hereditario madre-hijo.

Conclusiones: La ecografía transfontanelar y la resonancia nuclear magnética cerebral son dos estudios de imagen esenciales para el diagnóstico precoz de la agenesia del cuerpo calloso y para la búsqueda de posibles malformaciones neurológicas asociadas, respectivamente. La alta fre-

cuencia de otras malformaciones congénitas y alteraciones genéticas obliga a su despistaje sistemático

Palabras Clave: Agenesia del cuerpo calloso; Anomalías de migración neuronal; Malformaciones cerebrales; Diagnóstico por imagen en niños.

CONGENITAL MALFORMATIONS OF MIDDLE LINE ASSOCIATED TO MIGRATION DEFECTS

SUMMARY

Objectives: Establish the study protocols by specific images in the middle line malformations and embryologically correlate their association to other central nervous system malformations.

Material and methods: We review 11 cases of dygenesis of the corpus callosum with an ultrasonography, CT and MR. The associated malformations of the central nervous system, the non-neurological malformations and the association to chromosomopathies were evaluated.

Results: In 50% of the cases, we found associated neurological abnormalities which included: interhemispheric arachnoid cyst, holoprosencephaly, heterotopias of the gray matter and encephalocele. 70% presented non-neurological congenital abnormalities and 30% chromosomopathies, one of which was a genetic transmission joined to chromosome X.

Conclusions: 90% of the dygenesis of the corpus callosum were detected by ultrasonography. The MR was

Correspondencia: A. Gracia Chapullé. S. Radiodiagnóstico. Hospital de Cabueñes. 33394 GIJON - ASTURIAS
Recibido: Diciembre 1997. *Aceptado:* Febrero 1998.

the best diagnostic method in the migration disorders and in the associated central nervous system malformations. The karyotype examination in polymalformative syndromes showed 50% genetic disorders or chromosomopathies.

Key Words: Dygenesis of the corpus callosum. Neuronal migration abnormalities. Brain malformations. Diagnosis by image in children.

INTRODUCCIÓN

Entre las anomalías del cierre del tubo neural destaca por su frecuencia la agenesia parcial o total del cuerpo calloso. Esta estructura está formada por fibras comisurales interhemisféricas que participan en el aprendizaje y la memoria. Sus partes anatómicas son el rostrum, la rodilla, el cuerpo y el esplenium. La parte profunda de la superficie del cuerpo forma el techo de los cuernos frontales, el septum pellucidum y el cuerpo de ambos ventrículos laterales. La parte superficial está formada por la lámina terminalis y comisura anterior, surco pericalloso, giro cingular, surco parietooccipital y calcalina⁽¹⁻³⁾.

Clásicamente la agenesia del cuerpo calloso se describe asociada a otras malformaciones del sistema nervioso central: holoprosencefalia, encefalocele, meningocele, malformación de Dandy-Walker, lipoma calloso, malformación de Chiari, quiste aracnoideo interhemisférico y heterotopias de sustancia gris. Estas malformaciones asociadas se deben, en gran medida, a la falta de diferenciación y migración de los neuroblastos a la corteza cerebral que ocurre después del cierre del tubo neural y al mismo tiempo que se forma el cuerpo calloso⁽⁴⁻⁶⁾. También se ha descrito la asociación a cromosopatías 18, 8, 13 y 4, y la transmisión genética hereditaria unida al cromosoma X⁽⁷⁾.

MATERIAL Y MÉTODOS

Hemos realizado un estudio retrospectivo de las malformaciones de línea media encontradas en nuestro centro en los últimos 10 años, observándose 11 casos de disgenesia del cuerpo calloso. A todos ellos se les practicó ecografía cerebral transfontanelar, tomografía axial compu-

terizada (TC) y resonancia nuclear magnética (RM). Se realizó cariotipo en los síndromes polimalformativos.

Se analizan en cada caso las malformaciones del sistema nervioso central asociadas, las malformaciones no neurológicas y las alteraciones genéticas.

La ecografía transfontanelar se realizó con un traductor 5 MHz. Con cortes coronales y sagitales. En los estudios con TC se realizaron cortes axiales de 10 y 5 mm. En las técnicas de estudio mediante RM se practicaron cortes sagitales, axiales y coronales en secuencias spin-eco potenciales en T1, T2 y densidad protónica.

RESULTADOS

De los 11 casos estudiados, 6 presentaron agenesia total y 5 agenesia parcial del cuerpo calloso con afectación del esplenium (Tabla I).

En todos los casos el diagnóstico inicial de agenesia de cuerpo calloso fue ecográfico, salvo un caso diagnosticado en la infancia tardía mediante TC al no poder realizarse la ecografía transfontanelar.

Los hallazgos que nos encontramos en la ecografía fueron: ausencia del cuerpo calloso, separación y eversión de las astas frontales, colpocefalia, 3^{er} ventrículo alto y en conexión con la cisura interhemisférica y surcos radiales hasta el 3^{er} ventrículo (Fig. 1).

Seis niños presentaron asociadas otras malformaciones del sistema nervioso central: 2 niños presentaban heterotopias de sustancia gris, 2 displasias corticales, 1 holoprosencefalia semilobar, 1 quiste aracnoideo interhemisférico, 1 encefalocele frontal y un niño hipogenesia cerebelosa.

La RM fue el método idóneo en el diagnóstico de heterotopias de sustancia gris (2 casos) y displasias corticales (2 casos), no siendo visualizadas en ningún caso por la ecografía (Fig. 2). Un caso de los 4 fue diagnosticado en la imagen del TC (Fig. 3).

La RM fue precisa en el diagnóstico de otras malformaciones cerebrales. En los casos de la holoprosencefalia semilobar y el quiste interhemisférico permitió definir las alteraciones de sulcación del córtex con displasia cortical tipo agyria (Fig. 4) en el primero, y tipo paquigiria en el segundo.

TABLA I CARACTERÍSTICAS DE NUESTRA SERIE.

Ecografía	Estudios de imagen cerebrales TAC	RNM	Cariotipo	Clínica
1 Agenesia cuerpo caloso	Agenesia total cuerpo caloso	Agenesia total cuerpo caloso	Normal	Labio y paladar hendido
2 Agenesia cuerpo caloso	Agenesia parcial cuerpo caloso	Agenesia parcial cuerpo caloso. Ausencia esplenium	Delección parcial brazo corto cromosoma 4	Sd Wolf-Hirschorn
3 Agenesia cuerpo caloso	Agenesia total cuerpo caloso	Agenesia total cuerpo caloso	Normal	Cardiopatía. Patología ortopédica
4 Agenesia cuerpo caloso	Agenesia total cuerpo caloso	Agenesia total cuerpo caloso. Hipogenesia cerebelosa	Trisomía parcial cromosoma 17	Microftalmía, coloboma y catarata izq. Reflujo vesico-ureteral. Litiasis
5 Agenesia cuerpo caloso	Agenesia total cuerpo caloso. Encefalocele frontal	Agenesia total cuerpo caloso. Encefalocele frontal	Normal	Malformaciones menores
6 Agenesia cuerpo caloso. Quiste aracnoideo interhemisférico	Agenesia total cuerpo caloso. Quiste interhemisférico aracnoideo	Agenesia total cuerpo caloso. Quiste aracnoideo interhemisférico. Displasia cortical	Normal	Sd. oro-facio-digital con hendidura palatina
7 Agenesia cuerpo caloso. Holoprosencefalia	Agenesia total cuerpo caloso. Holoprosencefalia. Displasia cortical	Agenesia total cuerpo caloso. Holoprosencefalia semilobar.	Normal	Labio y paladar hendido. Microcefalia. Micropene.
8 No realizada	Agenesia parcial cuerpo caloso	Agenesia esplenium del cuerpo caloso. Heterotopias sustancia gris	Normal	Malformaciones menores
9 Agenesia cuerpo caloso	Agenesia parcial cuerpo caloso	Agenesia parcial cuerpo caloso	Normal	Negativa
10 Agenesia cuerpo caloso	Agenesia parcial cuerpo caloso	Agenesia parcial cuerpo caloso	Normal	Malformaciones menores.
11 Agenesia cuerpo caloso	Agenesia parcial cuerpo caloso. Heterotopias subependimarias de sustancia gris	Agenesia parcial cuerpo caloso. Heterotopias subependimarias de sustancia gris	Normal (herencia unida al X)	Hipospadias. Criptorquidia. Cardiopatía



Figura 1. Ecografía corte sagital: Surcos radiales dirigidos hacia el techo del tercer ventrículo, que está elevado, con ausencia del cuerpo caloso.

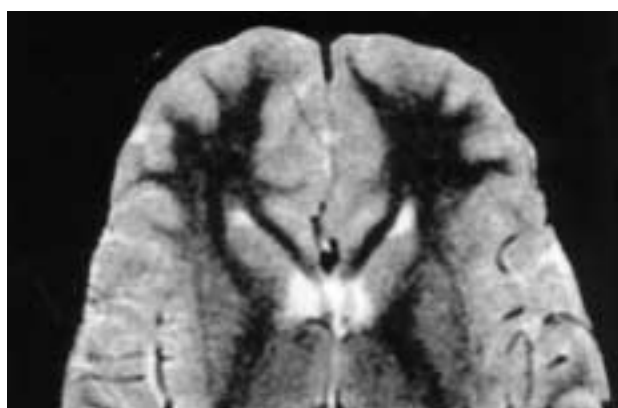


Figura 2. Resonancia nuclear magnética corte transversal en T2: Agenesia del esplenio del cuerpo caloso. En región occipital derecha se objetivan formaciones nodulares de sustancia gris en borde interno del asta occipital de ventrículo lateral.

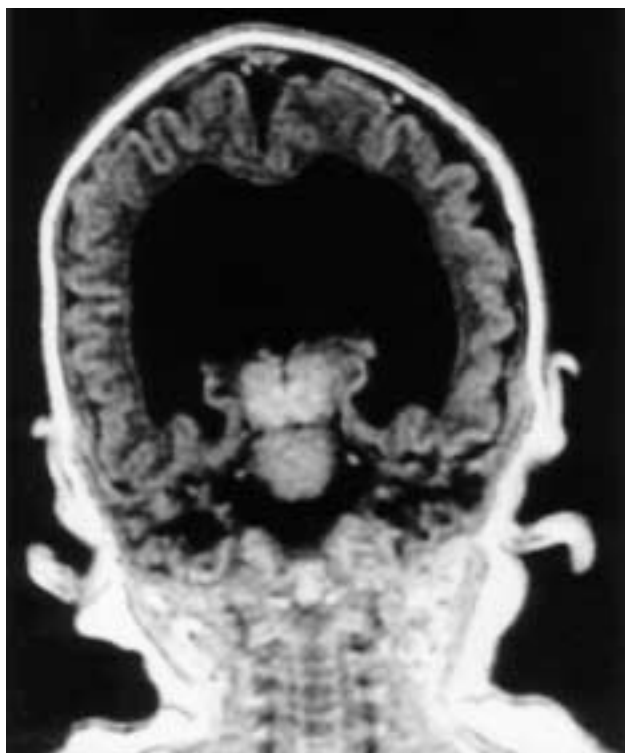


Figura 4. Resonancia nuclear magnética corte coronal en T1: Holoprosencefalia semilobar con visualización de pequeña cisura interhemisférica, rudimento de 3er ventrículo y alteración en patrón de sulcación tipo agyria.

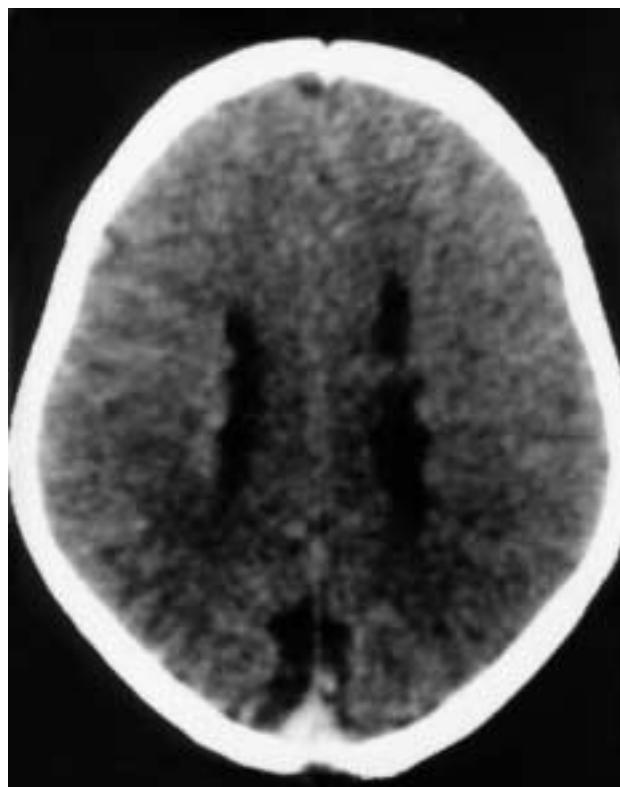


Figura 3. Tomografía computerizada corte axial: Irregularidades bilaterales en pared de ambos ventrículos laterales debido a improntas nodulares de heterotopias subependimarias de sustancia gris, bilaterales.

Siete niños presentaron diversas malformaciones mayores no neurológicas asociadas: 3 niños asociaban hendiduras labio-palatinas; 2 niños, cardiopatías congénitas; 2 niños, malformaciones genito-urológicas; un niño, malformación ocular; un niño, síndrome oro-facio-digital; y un niño, síndrome de Wolf-Hirschorn.

Dos casos presentaron cromosomopatías en el cariotipo: una delección parcial del brazo corto del cromosoma 4 y una trisomía parcial del cromosoma 17. En otro caso se objetivó un cuadro hereditario madre-hijo, al presentar ambos heterotopias de sustancia gris.

DISCUSIÓN

Los desórdenes en el cierre del sistema nervioso central son anomalías congénitas neurológicas que embriológicamente ocurren entre la 10 y 20 semanas de gestación. La corteza cerebral comienza a formarse tras el cie-

rrer del tubo neural en tres periodos: proliferación de las neuronas, migración de las mismas (inmaduras) desde la zona periventricular a la corteza, y formación del córtex en capas de dentro hacia fuera. Por diversos motivos, las disgenesias del cuerpo calloso se asocian con frecuencia a las alteraciones de la migración neuronal^(6,7). Aunque el fenómeno de la migración neuronal se conoce desde hace años, solamente desde hace poco se están describiendo con detalle los estadios del proceso y la transmisión genética hereditaria en relación al sexo y la historia familiar⁽⁷⁻⁹⁾.

En nuestra serie hemos encontrado 2 casos de heterotopias subependimarias, consideradas como masas nodulares de sustancia gris, próximas a la pared del ventrículo, debidas a la alteración en la migración neuronal periventricular al córtex⁽⁸⁻⁷⁾. Uno de estos pacientes presentaba una transmisión genética hereditaria, creemos unida al cromosoma X, ya que su madre estaba diagnosticada de epilepsia

causada por heterotopias subependimarias. Esto coincide con otros autores que describen heterotopias en heterocigotos hembras portadoras.

Otros dos casos de nuestra serie presentaban alteraciones de la migración neuronal en forma de displasias corticales tipo agyria y paquigyria, asociadas a otras anomalías de la línea media: una holoprosencefalia semilobar y un quiste interhemisférico. La primera, considerada defecto en el cierre del tubo neural por anormal desarrollo de la notocorda, se asocia con frecuencia a labio y paladar hendido y trisomías 13,15,18⁽¹⁰⁾, aunque en nuestro caso el cariotipo fue normal.

Por último, destacar 2 casos de cromosomopatía, con alteraciones en los cromosomas 4 y 17. El primero de ellos era un síndrome de Wolf-Hirschorn, cuyo padre presentaba una traslocación balanceada en los cromosomas 4 y 5, caso ya descrito previamente en la literatura⁽¹¹⁾.

Concluimos destacando la importancia de la ecografía transfontanelar para el diagnóstico precoz de las alteraciones de la línea media tipo disgenesias del cuerpo caloso, y el valor de la RM para el despistaje de posibles alteraciones asociadas, entre las que destacan las alteraciones de la migración neuronal. Así mismo, recomendamos el estudio genético con el fin de diagnosticar alteraciones cromosómicas o posibles cuadros hereditarios.

BIBLIOGRAFÍA

1. Atlas SW, Snkolnik A, Naidich TP. Sonographic recognition of agenesis of the corpus callosum. *AJR* 1985; **145**:167-173.
2. Atlas SW, Zimmerman RA, Bilaniuk LT y Cols. Corpus callosum and limbic system: neuroanatomic MR evaluation of developmental anomalies. *Radiology* 1986; **160**:355-362
3. Davidson HD, Abraham R, Steiner RE y Cols. Agenesis of the corpus callosum: Magnetic Resonance Imagin. *Radiology* 1985; **155**:371-373.
4. Kendall BE. Dysgenesis of the corpus callosum. *Neuroradiology* 1983; **25**:239-256.
5. Barkovich AJ, Norman D. Anomalies of the corpus callosum: correlation with further anomalies of the brain. *AJR* 1988; **51**:171-179.
6. Barkovich AJ, Gressens P, Eurard P. Formation, maturation and disorders of brain neocortex. *AJNR* 1992; **3**:423-446.
7. Dobyns WB, Andermann E, Andermann F y Cols. X-Linked malformations of neuronal migration. *Neurology* 1996; **47**:331-339.
8. Barkovich AJ, Kjos BO. Gray matter heterotopias: MR characteristics and correlation with developmental and neurologic manifestations. *Radiology* 1992; **182**:493-499.
9. Barkovich AJ, Kuzniecky IR, Dobyns WB y Cols. A classification scheme for malformations of cortical development. *Neuropediatrics* 1996; **27**:59-63.
10. Fize CR. Holoprosencephaly and related entities. *Neuroradiology* 1983; **25**:225-238.
11. Gracia A, Alcaez A, Diaz E, y Cols. Síndrome de Wolf-Hirschorn en periodo neonatal: Un nuevo hallazgo neurorradiológico. *Radiología* 1992; **34**:365-367.

Original

Respuesta inmunitaria y estrategia de inmunización frente a *Haemophilus influenzae* serotipo b

P. BACHILLER LUQUE¹, R. BACHILLER LUQUE², J.M. EIRÓS BOUZA³, A. BLANCO QUIRÓS⁴

¹ Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario del Río Hortega, Valladolid. ² Centro de Salud "Carretera de Circunvalación", Valladolid. ³ Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina, Valladolid. ⁴ Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Valladolid.

INTRODUCCIÓN

El *Haemophilus influenzae* tipo b es un microorganismo que se comporta parásito estricto del hombre y otros vertebrados. Tiene un aspecto pleomórfico, es gramnegativo y aparece como un cocobacilo con unas medidas de 0,2-0,3 µm de ancho por 0,5-0,8 de longitud. Para el aislamiento y cultivo de los microorganismos del género *Haemophilus* se emplean diferentes medios, de ellos el más usado es el agar-chocolote. También se utilizan los medios enriquecidos de Levintal y Fildes, el primero de estos dos permite diferenciar las cepas capsuladas de las cepas no capsuladas. Para su crecimiento se requiere la presencia de los factores X y V de la coagulación. El *Haemophilus influenzae* se comporta como aerobio y anaerobio facultativo, pudiendo desarrollarse y multiplicarse tanto en presencia como en ausencia de oxígeno.

RESPUESTA INMUNITARIA

Fothergill y Wright, en 1933, demostraron que la sangre de niños de tres meses a tres años de edad carecía de actividad bactericida frente a la cepa de *Haemophilus influenzae*, mientras la sangre de muchos neonatos, niños mayores y adultos era bactericida, proponiendo que la actividad bactericida de la sangre fresca dependía de la existencia de anticuerpos específicos⁽¹⁾.

Alexander, en 1942, observó que tras la administración de antisero conteniendo títulos altos de anticuerpos para la cápsula de tipo b en meningitis por *Haemophilus influenzae*, aparecía un notable aumento de la fagocitosis en el líquido cefalorraquídeo⁽²⁾. Sugirió que el polisacárido capsular, PRP, era antifagocítico y que la fagocitosis eficaz era facilitada por la opsonización con anticuerpos específicos de tipo. Esta hipótesis ha sido corroborada en las últimas décadas por diversos trabajos^(3,4).

Los anticuerpos frente al poli-ribosil-ribitol fosfato activan la acción bactericida⁽³⁾ y opsonizante⁽⁵⁾ mediada por complemento *in vitro* e intervienen en la inmunidad protectora contra infecciones sistémicas en humanos^(6,7). No obstante no se comprende de forma adecuada cuáles son los mecanismos que determinan la adquisición natural de anticuerpos anti PRP, relacionada con la edad, que ocurre hacia los 3 - 4 años⁽⁸⁾. Ciertos datos sugieren que podría adquirirse por exposición a epitopos con reacción cruzada (9).

En el momento de la infección el nivel de anticuerpos es ínfimo o no existe. En la convalecencia, los niveles permanecen bajos y la respuesta inmune es mala en niños hasta aproximadamente los 18-24 meses de edad⁽¹⁰⁾. Este hecho parece deberse a la típica demora natural en el ser humano de la respuesta inmune a muchos polisacáridos y a otros antígenos independientes de la respuesta mediada por células T, es decir, aquellos que no activan de forma efectiva a las células T *helper*.

Correspondencia: Pablo Bachiller Luque. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario "del Río Hortega".
C/ Cardenal Torquemada s/n. 47010 Valladolid
Recibido: Marzo 1998 Aceptado: Abril 1998

Se ha estimado que la concentración sérica mínima de anticuerpos anti PRP asociados con protección frente a la enfermedad invasiva causada por *Haemophilus influenzae* tipo b está en el espectro de 0,04 a 1 µg/ml⁽¹¹⁾. Estas estimaciones deben interpretarse con cuidado, teniendo en cuenta las variaciones funcionales (por ejemplo, persistencia o avidéz de unión) de las diferentes subclases de anticuerpos anti PRP. El valor de referencia de inmunidad natural que se utiliza en los trabajos publicados en la literatura internacional es de 0,15 µg/ml⁽¹²⁻¹⁷⁾.

Existe una amplia variación individual si los niveles de anticuerpos séricos anti PRP. En muchos adultos no son detectables pero poseen una actividad bactericida y opsonizante que resulta sustancial frente a los microorganismos del serotipo b que no pueden ser absorbidos por sus antígenos PRP⁽³⁾. En la respuesta defensiva parecen involucrados diversos tipos de anticuerpos dirigidos no sólo frente al antígeno capsular. Esta respuesta es en cierto modo ecléctica y está por clarificarse en todos sus extremos, y en particular los relativos al tipo de anticuerpos frente a los antígenos somáticos (por ejemplo, lipoproteínas y proteínas de la membrana externa).

El papel de los anticuerpos secretores en las mucosas bloqueando la adherencia es todavía especulativo⁽¹⁸⁾. Sin embargo, hay ciertas evidencias de que anticuerpos Ig A, actuando a nivel local o tras su ingreso en el torrente circulatorio, pueden aumentar la susceptibilidad a la infección por bloqueo de otros anticuerpos⁽¹⁰⁾.

El papel del complemento en el sistema de defensa del huésped ya fue señalado por Fothergill y Wright, quienes hallaron que la actividad bactericida del suero humano para *Haemophilus influenzae* era anulada por calentamiento a 56°C. *Haemophilus influenzae* capsulados y no capsulados son capaces de activar las vías clásica y alternativa, *in vitro*⁽¹⁹⁾. Se han descrito individuos con deficiencia de C2, de inactivador de C3b y homocigota de C3, todos ellos con una mayor susceptibilidad a infección por *Haemophilus influenzae* de tipo b⁽²⁰⁾.

La destrucción por fagocitosis, o acción bactericida, necesita de la cooperación de componentes séricos (anticuerpos y complemento) y leucocitos polimorfonucleares (PMN) o células del sistema fagocítico mononuclear. Los PMN lisan el *Haemophilus influenzae* en minutos cuando se incuban en presencia de suero conteniendo anticuerpos específicos de

serotipo (a-f)⁽⁶⁾. Sin embargo, la depuración por parte de células del sistema fagocítico mononuclear es el principal factor que provoca su desaparición del torrente sanguíneo. Los individuos asplénicos tienen una mayor susceptibilidad a padecer sepsis y meningitis por *Haemophilus influenzae*, así como ocurre con las personas con función esplénica comprometida, por ejemplo, enfermedad drepanocítica⁽²¹⁾. El tratamiento intensivo de pacientes con linfoma de Hodgkin aumenta la susceptibilidad a infecciones por *Haemophilus influenzae*, en especial si la terapia incluye la esplenectomía.

En los mecanismos de defensa y de respuesta a la infección por *Haemophilus influenzae* tipo b se han involucrado características genéticas. Hay diferencias del fenotipo MNS en eritrocitos y de frecuencias de antígenos HLA entre individuos con meningitis en comparación con aquellos con epiglotitis. Aun más, la respuesta de anticuerpos anti PRP séricos, ajustada para la edad, después de una meningitis fue más baja que en niños con epiglotitis. Un fenotipo de respondedor bajo se ha correlacionado estrechamente con la ausencia del alotipo G2m(n)⁽²²⁾. Un segundo marcador, Km⁽¹⁾, se ha asociado con respuestas de anticuerpos más bajas a PRP y otros antígenos polisacáridos.

PREVENCIÓN

Una estrategia de prevención puede basarse de una parte en la inmunoterapia activa y de otra en la inmunoterapia pasiva y finalmente en la quimioprofilaxis.

Inmunización activa

Diversas consideraciones han llevado a desarrollar una inmunización activa contra *Haemophilus influenzae* de tipo b entre las que destacan que la tasa de mortalidad ha permanecido constante en aproximadamente un 5 a 10% y que los niños que sobreviven a la meningitis tienen una incidencia inaceptablemente alta, en apariencia permanentes, de secuelas del sistema nervioso central. El tratamiento antimicrobiano específico se ha complicado con la aparición de cepas resistentes a los antibióticos preferidos.

En 1974 se emprendió en Finlandia la prueba de un proyecto de vacuna, consistente en polisacáridos de tipo b purificados, conocida con la siglas HbPV. Se administró a 98.000

TABLA I. TIPOS DE VACUNAS FRENTE A *HAEMOPHILUS INFLUENZAE* SEROTIPO B Y CASAS COMERCIALES

Casa fabricante	Abreviatura	Nombre comercial	Proteína portadora
Connaught Laboratories	PRP-D	ProHibit	Toxoides diftérico
Lederle-Praxis biologicals	HbOC	HibTITER	CRM 197 (mutante atóxica de la toxina diftérica)
Merk Sharp & Dome	PRP-OMP	PedvaxHIB	OMP (complejo proteico de la membrana externa de <i>N. meningitidis</i>)
Pasteur Merieux	PRP-T	ACT-HIB	Toxoides tetánico

niños de 3 meses a 5 años; los que recibieron la vacuna después de los 24 meses de edad estuvieron protegidos, con una eficacia estimada del 90 %, sin embargo no se consiguió la misma eficacia en los niños menores de 24 meses⁽⁷⁾. En 1985 se comercializó la primera vacuna en el mercado americano, aconsejándose a mayores de 2 años. En Estados Unidos se administraron varios millones de vacunas con efectos secundarios escasos, pero estudios sobre la eficacia de la vacuna mostraron que la vacuna era menos efectiva de lo que se esperó inicialmente⁽²³⁾. Sin embargo, los resultados fueron variables, ya que no demostró ninguna protección en Minnesota en comparación de un 44% de protección en seis áreas seleccionadas por los *Centers for Disease Control and Prevention*, un 83% en California y un 89% en Texas⁽²⁴⁾.

El motivo de la falta de inmunogenicidad del poli-ribosil-ribitol fosfato en niños por debajo de los 18 meses es que el polisacárido capsular PRP, como todos los polisacáridos, es un antígeno timo-independiente, es decir, no tiene la capacidad de activar de manera eficaz a los linfocitos T cooperadores y por consiguiente su inmunogenicidad es débil y además no induce memoria inmunológica⁽¹³⁾. La falta de eficacia de esta vacuna con PRP en niños menores de 18 meses (es decir, del 70 al 80% de todos los casos de enfermedad invasiva)⁽¹²⁾, ha resaltado las ventajas potenciales de las vacunas conjugadas de segunda generación, en las cuales la inmunogenicidad del PRP está aumentada por unión covalente o formación de inmunocomplejos entre los oligosacáridos del *Haemophilus influenzae* de tipo b y proteínas de otras procedencias. Estas vacunas provocan la elaboración de anti-

TABLA II. NIVELES DE PROTECCIÓN RELACIONADOS CON LA EFICACIA E INMUNOGENICIDAD DE LAS VACUNAS FRENTE A *HAEMOPHILUS INFLUENZAE* SEROTIPO B.

- Valor de protección natural:	0,15 µg/ml
- Valor de protección vacunal:	1 µg/ml

cuerpos activos que han demostrado poder bactericida y opsonizante mediado por complemento.

Diversos estudios han confirmado que las vacunas conjugadas producen actividad contra *Haemophilus influenzae* tipo b similar o mayor a la generada por la vacuna de polisacárido sin conjugar, tanto en adultos como en niños⁽²⁵⁻³⁴⁾.

En el momento actual existen cuatro vacunas conjugadas que han demostrado su poder inmunógeno cuyas abreviaturas son: PRP-D, HbOC, PRP-OMP y PRP-T. Los nombres comerciales de las mismas son ProHibit, HibTITER, PedvaxHIB y ACT-HIB. En todas ellas el polisacárido capsular se encuentra unido a una proteína transportadora, que siguiendo el mismo orden son: toxoide diftérico, CRM 197 (mutante atóxica de la toxina diftérica), OMP (complejo proteico de la membrana externa de *Neisseria meningitidis*) y toxoide tetánico (Tabla I). En España, actualmente, sólo están comercializadas HibTITER y ACT-HIB.

Eficacia e inmunogenicidad

Las vacunas conjugadas de *Haemophilus influenzae* tipo b son altamente inmunogénicas y eficaces⁽³⁵⁻³⁶⁾. En niños se alcanzan niveles mayores de anticuerpos en la primera dosis con HbOC y PRP-T que con las otras vacunas, pero tras completar la inmunización las tasas finales son similares con las cuatro vacunas⁽³⁷⁻³⁹⁾. Los resultados de los estudios de inmunogenicidad de las vacunas de *Haemophilus influenzae* tipo b se expresan mediante dos valores diferentes en la concentración de anticuerpos séricos anti PRP. El primero, o valor de protección natural, es la concentración mínima de protección inmediata y corresponde al mínimo título de anticuerpos anti PRP predictivo de inmunidad protectora en niños no vacunados y se ha establecido en 0,15 µg/ml⁽¹²⁻¹⁷⁾ (Tabla II). El segundo, o valor de protección vacunal, es la concentración mínima de protección a largo plazo y corresponde al mínimo título anticuerpos anti-PRP predictivo de inmunidad protectora en los niños vacunados y se ha cifrado 1 µg/ml^(7,13,40-41) (Tabla II).

TABLA III. DIFERENTES ASPECTOS RELATIVOS A LA SEGURIDAD DE LAS VACUNAS FRENTE A *HAEMOPHILUS INFLUENZAE* SEROTIPO B

<i>Efectos secundarios locales</i>	- Dolor
	- Eritema
	- Induración
<i>Efectos secundarios generales</i>	- Fiebre
	- Irritabilidad
	- Somnolencia

Se han publicado muchos trabajos con vacunas conjugadas demostrando su eficacia^(6,42-52). Una cifra cercana al 100 % de los niños vacunados alcanzan niveles considerados protectores⁽⁴³⁾. Este nivel de protección se prolonga en el tiempo^(42,53), aunque algún trabajo señaló una reducción en el nivel de anticuerpos en niños y adultos con el paso del mismo⁽⁵⁴⁾. Puede concluirse que las estrategias de una inmunización activa efectiva para la prevención de enfermedad por *Haemophilus influenzae* tipo b en lactantes son una propuesta realista.

Diversos trabajos publicados tras la implantación de la vacuna de forma obligatoria, o por lo menos de forma masiva, en Francia, Reino Unido, Suecia, Holanda, Alemania, Suiza, Estados Unidos y Finlandia, han demostrado una bajada espectacular de la incidencia de enfermedad invasiva por *Haemophilus influenzae* tipo b^(33-34,55-57). En Finlandia, en donde se viene vacunando a la población infantil desde 1985, los últimos dos casos de enfermedad invasiva por *Haemophilus influenzae* tipo b se registraron en 1991, no habiéndose declarado ningún caso desde 1992 hasta el momento actual.

La vacuna conjugada también es eficaz en niños con anemia drepanocítica⁽⁵⁸⁻⁶⁰⁾, asplenia congénita o secundaria⁽⁶¹⁾, leucemia⁽⁶²⁾, infección por virus de la inmunodeficiencia humana⁽⁶³⁻⁶⁵⁾, defectos de producción de anticuerpos⁽⁶⁶⁾, infecciones respiratorias de repetición⁽⁶⁷⁻⁶⁸⁾, tumores sólidos en tratamiento con quimioterapia⁽⁶⁹⁾, trasplante autólogo de médula ósea⁽⁷⁰⁾ y pretérminos⁽³¹⁾.

Seguridad

Estas vacunas conjugadas han demostrado ser bien toleradas y seguras presentando mínimos efectos secundarios, tanto en niños como en adultos^(3,4,27,28,42,43,45,49,51,52,71,73,74). Los efectos secundarios de la administración de las vacunas son

TABLA IV. ENFERMEDADES DE BASE QUE SON SUSCEPTIBLES DE VACUNACIÓN FRENTE A *HAEMOPHILUS INFLUENZAE* SEROTIPO B

- Asplenia
- Anemia falciforme
- Inmunodeficiencia
- Infección por VIH
- Otras*

* Situaciones a determinar por las autoridades sanitarias.

leves, del tipo de reacción local: dolor, eritema, induración (12%); o generales: fiebre, irritabilidad, somnolencia (1,4%)⁽⁴³⁾ (Tabla III). Estos efectos secundarios son más frecuentes tras la primera dosis y tienden a disminuir con las dosis sucesivas. En más del 90% de los casos los síntomas desaparecen en las 24 horas siguientes a la vacunación. Existe alguna publicación "anecdótica" que relacionó estas vacunas con la aparición del síndrome de Guillen Barré⁽⁷⁵⁾.

Recomendaciones de vacunación

En España, el Ministerio de Sanidad y Consumo señala que las vacunas frente al *Haemophilus influenzae* tipo b existentes en el país están indicadas para la prevención de las enfermedades invasivas producidas por este microorganismo en niños de 2 meses a 5 años de edad⁽⁷⁶⁾, incluidos en algunos de estos grupos (Tabla IV):

- Niños con asplenia, anemia falciforme o inmunodeficiencia
- Niños infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana asintomáticos o sintomáticos.
- En aquellas situaciones que determinen las autoridades sanitarias correspondientes.

Estas indicaciones presentan un carácter restrictivo en su uso desde el punto de vista pediátrico, si bien permiten a las autoridades sanitarias de las Comunidades Autónomas poder introducir la vacunación en los calendarios vacunales de una Comunidad si es que lo consideran conveniente. En la actualidad la única Comunidad que ha incluido la vacunación sistemática contra el *Haemophilus influenzae* tipo b en el calendario vacunal de la infancia es la Comunidad Autónoma Vasca^(13,77).

En Europa, la vacunación contra el *Haemophilus influen-*

zae tipo b está incluida en los calendarios vacunales de Austria, Dinamarca, Finlandia, Alemania, Irlanda, Luxemburgo, Suiza, Suecia, Noruega, Reino Unido, Bélgica, Francia y Holanda. También se encuentra integrada en Estados Unidos, Canadá, Australia y Brasil.

En España la vacunación es optativa y se recomienda en niños sanos a la edad de 2, 4 y 6 meses, administrando una dosis de recuerdo entre los 15 y los 18 meses^(77,78).

En adultos, la vacuna puede estar indicada en aquellos casos que tengan alterado el sistema inmune como: defectos de inmunoglobulinas, infección por virus de la inmunodeficiencia humana, sobre todo en estadios precoces⁽⁷⁹⁻⁸⁰⁾, esplenectomía⁽⁸¹⁾, ciertos tratamiento quimioterápicos, trasplantes⁽⁷⁰⁾ y en pacientes en diálisis peritoneal^(83,84).

Contraindicaciones

No presenta contraindicaciones especiales salvo las generales de toda vacuna:

- Enfermedad febril aguda.
- Hipersensibilidad a las proteínas conjugadas o a otros componentes de la vacuna.
- Reacciones graves locales o generales tras la vacunación.

No existen suficientes datos sobre la vacunación en embarazadas.

Calendario de vacunación, posología y vía de administración

Se administran por vía intramuscular (PRP-T puede aplicarse también por vía subcutánea) en la región antero-lateral del muslo en menores de 2 años y en la región deltoidea en los mayores de 2 años. En prematuros la vacuna parece tener una pobre respuesta⁽⁸⁵⁾, pero beneficiosa⁽⁸¹⁾.

Las vacunas conjugadas de *Haemophilus influenzae* tipo b pueden administrarse al mismo tiempo que las vacunas de la difteria, tétanos y tosferina (DTP)⁽⁸⁶⁾, polio, hepatitis B⁽⁸⁷⁻⁸⁹⁾ y/o la triple vírica (sarampión, rubéola, parotiditis), pero las autoridades españolas recomiendan utilizar lugares anatómicos y jeringas diferentes. No obstante, diversos estudios demuestran que aplicar las vacunas contra el *Haemophilus influenzae* tipo b y la DTP en una misma jeringa no entraña ningún inconveniente⁽⁹⁰⁻⁹⁶⁾.

Se recomienda que sea el mismo tipo de vacuna para todas las dosis administradas en la serie primaria de vacunación. Se ha intentado combinar las diferentes vacunas bus-

TABLA V. RECOMENDACIONES PRÁCTICAS PARA LA ADMINISTRACIÓN DE LA VACUNA FRENTE A *HAEMOPHILUS INFLUENZAE* SEROTIPO B

-
- Administración por vía intramuscular*.
 - Las vacunas conjugadas pueden administrarse junto con:
 - Difteria-Tétanos-Tosferinas
 - Poliomielitis
 - Hepatitis B
 - Sarampión-Rubeola-Parotiditis
 - Emplear el mismo tipo de vacuna para las tres primeras dosis
 - Se puede emplear para la dosis de recuerdo diferente tipo de vacuna
 - Pauta habitual: 2, 4, 6 meses; 15-18 meses
-

* La vacuna PRP-T puede aplicarse también por vía subcutánea

cando mayor respuesta con resultados, en principio, similar a la vacunación estándar con un solo tipo de vacuna^(97,98). Para la dosis de refuerzo (15 - 18 meses) pueden utilizarse indistintamente cualquiera de ellas.

La vacuna anti *Haemophilus influenzae* tipo b es menos inmunógena y eficaz en los niños inmunodeprimidos, por lo que se recomienda administrar un mayor número de dosis a estos pacientes.

Los niños no vacunados que presenten una enfermedad invasiva por *Haemophilus influenzae* tipo b, si son menores de 24 meses, deben vacunarse tras la enfermedad según la pauta correspondiente a su edad⁽⁹⁹⁾. Si son mayores de 24 meses no precisan vacunación, ya que el padecimiento de la enfermedad les induce una respuesta inmunitaria eficaz.

La pauta habitual de vacunación es a los 2, 4, 6 meses, con una dosis de refuerzo a los 15 - 18 meses⁽¹⁰⁰⁾, como ya hemos escrito anteriormente (Tabla V).

Inmunoterapia pasiva

Se han producido anticuerpos monoclonales para el polisacárido capsular de *Haemophilus influenzae* tipo b por la técnica de hibridación celular somática. El anticuerpo es de clase Ig M y es bactericida *in vitro* con complemento. Aunque todavía se encuentran en fase experimental y en España no están disponibles, existen resultados en animales que sugieren que la inmunoterapia pasiva con anticuerpos monoclonales como adyuvante de los antibióticos tiene un papel en el tratamiento futuro de la enfermedad por *Haemophilus influenzae*⁽¹³⁾.

Quimioprofilaxis

Ante un caso de infección invasiva por *Haemophilus influenzae* de tipo b, los niños pequeños de la misma familia tienen un riesgo aumentado de padecer infecciones invasivas por este microorganismo. Las estimaciones de tasas de ataque secundario en contactos familiares son del 2 al 4% y en guarderías pueden llegar al 1,3%⁽¹⁰¹⁾. La rifampicina tomada a una dosis de 10 mg/kg/día, en menores de 1 mes, y 20 mg/kg/día, en niños mayores de 1 mes y adultos, durante cuatro días, resulta efectiva para erradicar el estado de portador nasofaríngeo y es aconsejada por la Asociación Española de Pediatría⁽¹³⁾ y la American Academy of Pediatrics para todos los contactos familiares, niños y adultos, cuando hay niños, además del caso índice, de menos de 4 años. Los contactos en la guardería también deben considerarse contactos familiares. Se ha informado de casos de aparente fracaso de la rifampicina.

El paciente debe tomar la profilaxis antes de ser dados de alta a su domicilio cuando conviva con algún niño menor de 4 años.

BIBLIOGRAFÍA

- Fothergill LD, Wright J. Influenzal meningitis: the relation of age incidence to the bactericidal power of blood against causal organism. *J Immunol* 1933; **24**: 273-284.
- Alexander HE, Ellis C, Leidy G. Treatment of type-specific *Haemophilus influenzae* infections in infancy and childhood. *J Pediatr* 1942; **20**: 673-698.
- Anderson P, Johnston R, Smith DH. Human serum activities against *Haemophilus influenzae* type b. *J Clin Invest* 1972; **51**: 31-38.
- Robbins JB, Schneerson R, Argaman M. *Haemophilus influenzae* type b: disease and immunity in humans. *Ann Intern Med* 1973; **78**: 259-269.
- Johnston RB, Anderson P, Newman S. Opsonization and phagocytosis of *Haemophilus influenzae* type b. En: Sell SH, Karzon DT, eds. *Haemophilus influenzae*. Nashville: Vanderbilt University Press. 1973: 99-112.
- Eskola J, Peltola H, Takala AK, Kayhty H, Hakulinen M, Karanko V, Kela E, Rekola P, Ronnberg PR, Samuelson JS, Gordon LK, Makela PH. Efficacy of *Haemophilus influenzae* type b polysaccharide-diphtheria toxoid conjugate vaccine in infancy. *N Engl J Med* 1987; **317**: 717-722.
- Peltola H, Kayhty H, Virtanen M, Makela PH. Prevention of *Haemophilus influenzae* type b bacteremic infections with the capsular polysaccharide vaccine. *N Engl J Med* 1984; **310**: 1561-1566.
- Anderson P, Smith DH, Ingram DL, Wilkins J, Wehrle PF, Howie VM. Antibody to polyribophosphate of *Haemophilus influenzae* type b in infants and children: effect of immunization with polyribophosphate. *J Infect Dis* 1977; **136** (Suppl): S57-S62.
- Bradshaw MW, Schneerson R, Parke JC, Robbins JB. Bacterial antigens cross-reactive with the capsular polysaccharide of *Haemophilus influenzae* type b. *Lancet* 1971; **1**: 1095-1096.
- Kayhty H, Jousimies-Somer H, Peltola H, Makela PH. Antibody response to capsular polysaccharides of groups A and C *Neisseria meningitidis* and *Haemophilus influenzae* type b during bacteremic disease. *J Infect Dis* 1981; **143**: 32-41.
- Kayhty H, Peltola H, Karanko V, Makela H. The protective level of serum antibodies to the capsular polysaccharide of *Haemophilus influenzae* type b. *J Infect Dis* 1983; **147**: 1100.
- Centers for Disease Control and Prevention. Update: Prevention of *Haemophilus influenzae* type b Disease. *MMWR* 1988; **37**: 13-16.
- Comité Asesor de Vacunas. Asociación Española de Pediatría. Vacunación contra el *Haemophilus influenzae* tipo b. En: Aristegui Fernández J, ed. Manual de Vacunas en Pediatría. 1ª edición. Madrid.1996: 119-130.
- Robbins JB, Parke JC, Schneerson R, Whisnant JK. Quantitative measurement of "natural" and immunization-induced *Haemophilus influenzae* type b capsular polysaccharide antibodies. *Pediatr Res* 1973; **7**: 103-110.
- Robbins JB, Schneerson R, Parke JC Jr. A review of the efficacy trials with *Haemophilus influenzae* type b polysaccharide vaccines. *Haemophilus influenzae*. En: Sell SH, Wright PF, eds. New York: Elsevier Science Publishing Co. 1982: 255-263.
- Smith DH, Hann S, Howie VM. Studies on the prevalence of antibodies to *Haemophilus influenzae* type b. *Haemophilus influenzae*. En: Sell SHW, Karzon DT, eds. Nashville: Vanderbilt University Press. 1973: 175-185.
- Smith DH, Peter G, Ingram DL, Harding AL, Anderson P. Responses of children immunized with the capsular polysaccharide of *Haemophilus influenzae*, type b. *Pediatrics* 1973; **52**: 637-645.
- Pichichero ME, Insel RA. Relationship between naturally occurring human mucosal and serum antibody to the capsular polysaccharide of *Haemophilus influenzae* type b. *J Infect Dis* 1983; **146**: 243-248.
- Quinn PH, Crosson FJ, Winkelstein JA, Moxon ER. Activation of the alternative complement pathway by *Haemophilus influenzae* type b. *Infect Immun* 1977; **16**: 400-402.
- Moon ER, Winkelstein JA. Interaction of *Haemophilus influenzae* with complement. En: Cabello FC, Pruzzo C, eds. Bacteria, Complement and the Phagocytic Cell. Berlin: Springer-Verlag. 1988: 177-186.
- Barrett-Connor E. Bacterial infection and sickle-cell anemia: and analysis of 250 infections in 166 patients and review of literature. *Medicine* 1971; **50**: 97-112.
- Ambrosino DM, Schiffman G, Gotschlich EC, Schur PH, Rosenberg GA, DeLange GG, van Loghem E, Siber GR. Correlation between G2m(n) immunoglobulin allotype and human antibody response and susceptibility to polysaccharide encapsulated bacteria. *J Clin Invest* 1985; **75**: 1935-1942.
- Cochi SL, Broome CV. Vaccine prevention of *Haemophilus influenzae*

- zae type b disease: past, present and future. *Pediatr Infect Dis* 1986; **5**: 12-19.
24. Gilsdorf JR. *Haemophilus influenzae* type b vaccine efficacy in the United States. *Pediatr Infect Dis J* 1988; **7**: 147-148.
 25. Booy R, Hodgson S, Carpenter L. Efficacy of *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine PRP-T. *Lancet* 1994; **344**: 362-366.
 26. Booy R, Hodgson S, Griffiths, Chapel EM, Moxon ER. Antibody persistence after accelerated immunisation against *Haemophilus influenzae* type b. *Br Med J* 1993; **306**: 971-972.
 27. Cates KL. Serum opsonic activity for *Haemophilus influenzae* type b in infants immunized with polysaccharide-protein conjugate vaccines. *J Infect Dis* 1985; **152**: 1076-1077.
 28. Granoff DM, Boies EG, Munson RS. Immunogenicity of *Haemophilus influenzae* type b polysaccharide-diphtheria toxoid conjugate vaccine in adults. *J Pediatr* 1984; **105**: 22-27.
 29. Granoff DM, Holmes SJ, Belshe RB, Osterholm MT, Mchugh JE, Anderson EL. Effect of carrier protein priming on antibody responses to *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines in infants. *JAMA* 1994; **272**: 1116-1121.
 30. Harrison LH, Tajkowsky C, Croll J, Reid R, Hu D, Brennen G, Weatherholtz RC, Santos M. Postlicensure effectiveness of the *Haemophilus influenzae* type b polysaccharide *Neisseria meningitidis* outer-membrane protein complex conjugate vaccine among Navajo children. *J Pediatr* 1994; **125**: 571-576.
 31. Kristensen K, Gyhrs A, Lausen B, Barington T, Heilmann C. Antibody response to *Haemophilus influenzae* type b capsular polysaccharide conjugated to tetanus toxoid in preterm infants. *Pediatr Infect Dis J* 1996; **15**: 525-529.
 32. Masso F, Páez A, Arista A, Salmón L, Montañol L. Antibody response of Mexican infants to *Haemophilus influenzae* type b capsular polysaccharide phosphate. Differences between natural and vaccine induced (oligosaccharide-CRM 197 conjugated vaccine) immunization. *Arch Med Res* 1996; **27**: 539-545.
 33. Muhlemann K, Alexander ER, Pepe M, Weiss NS, Schopfer K. Invasive *Haemophilus influenzae* disease and epiglottitis among Swiss children from 1980 to 1993: evidence for herd immunity among older age groups. The Swiss *Haemophilus influenzae* Study Group. *Scand J Infect Dis* 1996; **28**: 265-268.
 34. Muhlemann K, Alexander ER, Weiss NS, Pepe M, Schopfer K. Risk factors for invasive *Haemophilus influenzae* disease among children 2-16 years of age in the vaccine era, Switzerland 1991-1993. The Swiss *H. influenzae* Study Group. *Int J Epidemiol* 1996; **25**: 1280-1285.
 35. Blacks SB, Shinefield HB, Fireman B, Hiatt R. Safety, immunogenicity, and efficacy in infancy of oligosaccharide conjugate *Haemophilus influenzae* type b vaccine in a United States population: possible implications for optimal use. *J Infect Dis* 1992; **165** (Suppl1): S139-S143.
 36. Langue J, Fritzell B, Preziosi MP, Houmeau P. Evaluation of the vaccination of 3-month-old infants with *Haemophilus influenzae* type b capsular polysaccharide conjugated to tetanus protein Pediatric Group of the Lyon Region. *Pediatrics* 1991; **46**: 821-824.
 37. Granoff DM, Anderson EL, Osterholm MT, Holmes SJ, McHugh JE, Belshe RB, Medley F, Murphy TV. Differences in the immunogenicity of three *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines in infants. *J Pediatr* 1992; **121**: 187-194.
 38. Kayhty H, Eskola J, Peltola H, Ronnberg PR, Kela E, Karanko V, Saarinen L. Antibody responses to four *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines. *Am J Dis Child* 1991; **145**: 223-227.
 39. Turner RB, Cimino CO, Sullivan BJ. Prospective comparison of infants to three *Haemophilus influenzae* type b vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 1991; **10**: 108-112.
 40. Jelonek MT, Chang SJ, Chiu CY, Park MK, Nahm MH, Ward JI. Comparison of naturally acquired and vaccine-induced antibodies to *Haemophilus influenzae* type b capsular polysaccharide. *Infect Immun* 1993; **61**: 5345-5350.
 41. Kayhty H. Difficulties in establishing a serological correlate of protection after immunization with *Haemophilus influenzae* conjugate vaccines. *Biologicals* 1994; **22**: 397-402.
 42. Berkowitz CD, Ward JI, Hendley JO. Persistence of antibody (AB) to *Haemophilus influenzae* type b (Hib) and response to PRP and PRP-D booster immunization in children initially immunized with either vaccine at 15 to 24 months. *Pediatr Res* 1987; **21**: 321A.
 43. Berkowitz CD, Ward JI, Meier K, Hendley JO, Brunell PA, Barkin RA, Zahradnik JM, Samuelson J, Gordon L. Safety and immunogenicity of *Haemophilus influenzae* type b polysaccharide and polysaccharide diphtheria toxoid conjugate vaccines in children 15 to 24 month of age. *J Pediatr* 1987; **110**: 509-514.
 44. Claesson BA, Schneerson R, Lagergard T, Trollfors B, Taranger J, Johansson J, Bryla D, Robbins JB. Persistence of serum antibodies elicited by *Haemophilus influenzae* type b-tetanus toxoid conjugate vaccine in infants vaccinated at 3, 5, and 12 months of age. *Pediatr Infect Dis* 1991; **10**: 560-564.
 45. Eskola J, Kayhty H, Peltola H, Karanko V, Makela PH, Samuelson J, Gordon LK. Antibody levels achieved in infants by course of *Haemophilus influenzae* type b polysaccharide/diphtheria toxoid conjugate vaccine. *Lancet* 1985; **1**: 1184-1186.
 46. Eskola J, Kayhty H, Takala AK, Peltola H, Ronnberg PR, Kela E, Pekkanen E, McVerry PH, Makela PH. A randomized prospective field trial of a conjugated vaccine in the protection of infants and young children against invasive *Haemophilus influenzae* type b disease. *N Engl J Med* 1990; **323**: 1381-1387.
 47. Granoff DM, Holmes SJ. Comparative immunogenicity of *Haemophilus influenzae* type b polysaccharide-protein conjugate vaccines. *Vaccine* 1991; **9** (Suppl): S30-S34.
 48. Holmes SJ, Murphy TV, Anderson RS, Kaplan SL, Rothstein EP, Gan VN, Granoff DM. Immunogenicity of four *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines in 17 to 19 month old children. *J Pediatr* 1991; **118**: 364-371.
 49. Kayhty H, Eskola J, Peltola H, Stout MG, Samuelson JS, Gordon LK. Immunogenicity in infants of a vaccine composed of *Haemophilus influenzae* type b capsular polysaccharide mixed with DTP or conjugate to diphtheria toxoid. *J Infect Dis* 1987; **155**: 100-106.
 50. Kayhty H, Peltola H, Eskola J, Ronnenberg PR, Kela E, Karanko V, Makela PH. Immunogenicity of *Haemophilus influenzae* oligosac-

- charide-protein and polysaccharide-protein conjugate vaccination of children at 4, 6 and 14 months of age. *Pediatrics* 1989; **84**: 995-999.
51. Lepow ML, Randolph M, Cimma R, Larsen D, Rogan M, Schumacher J, Lent B, Gaintner S, Samuelson J, Gordon L. Persistence of antibody and response to booster dose of *Haemophilus influenzae* type b polysaccharide diphtheria toxoid conjugate vaccine in infant immunized at 9 to 15 months of age. *J Pediatr* 1986; **108**: 882-886.
 52. Lepow ML, Samuelson JS, Gordon LK. Safety and immunogenicity of *Haemophilus influenzae* type b-polysaccharide diphtheria toxoid conjugate vaccine in infants 9 to 15 months of age. *J Pediatr* 1985; **106**: 185-189.
 53. Calandra GB, Lukacs LJ, Jonas LC, Santosham M, Ward JJ, Greenberg DP, Daum RS, Matthews H, Vella PP, Ryan JL. Anti-PRP antibody levels after primary series of PRP-AMPC and persistence of antibody titres following primary and booster doses. *Vaccine* 1993; **11** (Suppl 1): S58-S62.
 54. Daum RS, Sood SK, Osterholm MT, Pramberg JC, Granoff PD, White KE, Granoff DM. Decline in serum antibody to the capsule of *Haemophilus influenzae* type b in the immediate postimmunization period. *J Pediatr* 1989; **114**: 742-747.
 55. Rathore MH, Dick M, Buckner P, Ayoub EM. *Haemophilus influenzae* type b invasive disease in urban and rural children immunization patterns and prevalence of disease. *South Med J* 1994; **87**: 1083-1087.
 56. Scheifele DW. Recent trends in pediatric *Haemophilus influenzae* type b infections in Canada. Immunization Monitoring Program, Active (IMPACT) of the Canadian Paediatric Society and the Laboratory Centre for Disease Control. *Can Med Assoc J* 1996; **154**: 1041-1047.
 57. Zielen S, Ahrens P, Hoffman D. Efficacy of HIB vaccine. *Lancet* 1994; **344**: 828.
 58. Frank AL, Labotka RJ, Frisone LR. *Haemophilus influenzae* b immunization of children with sickle cell diseases. *Pediatr Res* 1987; **21**: 324A.
 59. Goldblatt D, Johnson M, Evans J. Antibody responses to *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine in sickle cell disease. *Arch Dis Child* 1996; **75**: 159-161.
 60. Rubin LG, Voulalas D, Carmody L. Immunogenicity of *Haemophilus influenzae* type b conjugate in children with sickle cell disease. *Am J Dis Child* 1992; **146**: 340-342.
 61. Webber SA, Sandor GG, Patterson MW, Mitchell LA, Scheifele D, Ochnio JJ, McVerry PH. Immunogenicity of *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine in children with congenital asplenia. *J Infect Dis* 1993; **167**: 1210-1212.
 62. Feldman S, Gigliotti F, Shenep JL, Roberson PK, Lott L. Risk of *Haemophilus influenzae* type b disease in children with cancer and response of immunocompromised leukemic children to a conjugate vaccine. *J Infect Dis* 1990; **161**: 926-931.
 63. Gibb D, Giacomelli A, Masters J, Spoulou V. Persistence of antibody responses to *Haemophilus influenzae* type b polysaccharide conjugate vaccine in children with vertically acquired human immunodeficiency virus infection. *Pediatr Infect Dis J* 1996; **15**: 1097-1101.
 64. Gibb D, Spoulou V, Giacomelli A, Griffiths H, Masters J, Misbah S, Nokes L, Pagliaro A, Giaquinto C, Kroll S. Antibody responses to *Haemophilus influenzae* type b and *Streptococcus pneumoniae* vaccines in children with human immunodeficiency virus infection. *Pediatr Infect Dis J* 1995; **14**: 129-135.
 65. Rutstein RM, Rudy BJ, Cnaan A. Response of human immunodeficiency virus-exposed and-infected infants to *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996; **150**: 838-841.
 66. Schneider LC, Insel RA, Howie G, Madore DV, Geha RS. Response to a *Haemophilus influenzae* type b diphtheria CRM 197 conjugate vaccine in children with a defect of antibody production to *Haemophilus influenzae* type b polysaccharide. *Allergy Clin Immunol* 1990; **85**: 948-53.
 67. Herrod HG, Gross S, Insel R. Selective antibody deficiency to *Haemophilus influenzae* type b capsular polysaccharide vaccination in children with recurrent respiratory tract infection. *J Clin Immunol* 1989; **9**: 429-434.
 68. Kristensen K, Barington T, Pressler T, Heilmann C. Characterization of the antibody response to a *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine in children with recurrent lower respiratory tract infection. *Allergy* 1995; **50**: 528-531.
 69. Patel J, Faden H, Sharma S, Ogra PL. Effect of respiratory syncytial virus on adherence, colonization and immunity of non-typable *Haemophilus influenzae*: implications of otitis media. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1992; **23**: 15-23.
 70. Molrine DC, Guinan EC, Antin JH, Wheeler C, Parsons SK, Weinstein HJ, McGarigle C, Blanding P, Phillips NR, Ciamarra A, George S, Ambrosino DM. *Haemophilus influenzae* type b (HIB)-conjugate immunization before bone marrow harvest in autologous bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1996; **17**: 1149-1155.
 71. Eskola J, Peltola H, Kayhty H, Takala AK, Makela PH. Finnish efficacy trials with *Haemophilus influenzae* type b vaccines. *J Infect Dis* 1992; **165** (Suppl 1): S137-138.
 72. Lepow ML, Barkin RM, Berkowitz CD, Brunnell PA, James D, Meier K, Ward J, Zahradnik JM, Samuelson J, McVerry PH. Safety and immunogenicity of *Haemophilus influenzae* type b polysaccharide-diphtheria toxoid conjugate vaccine (PRP-D) in infants. *J Infect Dis* 1987; **156**: 591-596.
 73. Nokleby H, Sandbu S, Kayhty H, Olander RM, Heilmann C. Vaccine against *Haemophilus influenzae* type b-antibody response and adverse effects. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1995; **115**: 1604-1606.
 74. Popejoy LA, Rivera AI, González-Torres I. Side-effects and immunogenicity of *Haemophilus influenzae* type b polysaccharide vaccine in a multiethnic pediatric population. *Mil Med* 1989; **154**: 25-29.
 75. Gervais A, Caffisch M, Suter S, Haeggeli CA. Guillen-Barre syndrome following immunisation with *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine. *Eur J Pediatr* 1993; **152**: 613-614.
 76. Rowe JE, Messinger IK, Schwendeman CA, Popejoy LA. Three-dose vaccination of infants under 8 months of age with a conjugate *Haemophilus influenzae* type b vaccine. *Mil Med* 1990; **155**: 483-486.

77. Consejería de Sanidad y Bienestar Social. Junta de Castilla y León. Manual de vacunaciones. 1994.
78. Selwyn PA, Schoenbaum EE, Davenny K, Robertson UJ, Feinglod AR, Shulman JF, Mayers MM, Klein RS, Friedland GH, Rogers MF. Prospective study of human immunodeficiency virus infection and pregnancy outcomes in intravenous drug users. *JAMA* 1989; **261**: 1289-1294.
79. Kale KL, King JC Jr, Farley JJ, Vink PE, Cimino CO, Paradiso PR. The immunogenicity of *Haemophilus influenzae* type b conjugate (HbOC) vaccine in Human immunodeficiency virus-infected and uninfected infants. *Pediatr Infect Dis J* 1995; **14**: 350-354.
80. Peters VB, Sood SK. Immunity to *Haemophilus influenzae* type b polysaccharide capsule in children with human immunodeficiency virus infection immunized with a single dose of *Haemophilus* vaccine. *J Pediatr* 1994; **125**: 74-77.
81. Weiss PJ, Wallace MR, Oldfield EC 3rd, O'Brien J, Janoff EN. Response of recent human immunodeficiency virus seroconverters to the pneumococcal polysaccharide vaccine and *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine. *J Infect Dis* 1995; **171**: 1217-1222.
82. Ambrosio DM, Lee MY, Chen D, Shamberger RC. Response to *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine in children undergoing splenectomy. *J Pediatr Surg* 1992; **27**: 1045-1047.
83. Barra A, Cordonnier C, Preziosi MP, Intrator L, Hessel L, Fritzell B, Preud'homme JL. Immunogenicity of *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine in allogeneic bone marrow recipients. *J Infect Dis* 1992; **166**: 1021-1028.
84. Neu AM, Lederman HM, Warady BA, Fivush BA. *Haemophilus influenzae* type b immunization in infants on peritoneal dialysis. Pediatric Peritoneal Dialysis Study Consortium. *Pediatr Nephrol* 1996; **10**: 84-85.
85. Muñoz A, Salvador A, Brodsky NL, Arbeter AM, Porat R. Antibody response of low birth weight infants to *Haemophilus influenzae* type b polyribosylribitol phosphate-outer membrane protein conjugate vaccine. *Pediatrics* 1995; **96**: 216-219.
86. Konradsen HB, Ejlersen T, Henriksen J. The PRP-D vaccination of Danish Children. A study of immunogenicity of a *Haemophilus influenzae* type b vaccine coadministered with Di-Te-Pol to Danish children. *Ugeskr Laeger* 1993; **155**: 2872-2875.
87. Centers for Disease Control and Prevention. FDA approval for infants of a *Haemophilus influenzae* type b conjugate and hepatitis B (recombinant) combined vaccine. *MMWR* 1997; **46**: 107-109.
88. Centers for Disease Control and Prevention. FDA approval for infants of a *Haemophilus influenzae* type b conjugate and hepatitis B (recombinant) combined vaccine. *JAMA* 1997; **277**: 620-621.
89. Centers for Disease Control and Prevention. Recommended childhood immunization schedule-United States, 1997. *MMWR* 1997; **46**: 35-40.
90. Barra A, Dagan R, Preud'homme JL, Bajart A, Danve B, Fritzell B. Characterization of the serum antibody response induced by *Haemophilus influenzae* type b tetanus protein-conjugate vaccine in infants receiving a DTP-combined vaccine from 2 month of age. *Vaccine* 1993; **11**: 1003-1006.
91. Begg NT, Miller E, Fairley CK, Chapel HM, Griffiths H, Waight PA, Ashworth LA. Antibody responses and symptoms after DTP and either tetanus or diphtheria *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines given for primary immunisation by separate or mixed injection. *Vaccine* 1995; **13**: 1547-1550.
92. Ferreccio C, Clemens J, Avendano A, Horwitz I, Flores C, Avila L, Cayazzo M, Fritzell B, Cadoz M, Levine M. The clinical and immunologic response of Chilean infants to *Haemophilus influenzae* type b polysaccharide-tetanus protein conjugate vaccine coadministered in the same syringe with diphtheria-tetanus toxoids-pertussis vaccine at two, four and six months of age. *Pediatr Infect Dis* 1991; **10**: 764-771.
93. Kurikka S, Olander RM, Eskola J, Kayhty H. Passively acquired anti-tetanus and anti-*Haemophilus* antibodies and the response to *Haemophilus influenzae* type b-tetanus toxoid conjugate vaccine in infancy. *Pediatr Infect Dis J* 1996; **15**: 530-535.
94. Levine OS, Lagos R, Losonsky GA, San Martín O, Abrego P, Bustamante C, Wasserman SS, Levine MM. No adverse impact on protection against pertussis from combined administration of *Haemophilus influenzae* type b conjugate and diphtheria-tetanus toxoid-pertussis vaccines in the same syringe. *J Infect Dis* 1996; **174**: 1341-1344.
95. Mulholland EK, Ahonkhai VI, Greenwood AM, Jonas LC, Luckacs LJ, Mink CM, Staub JM, Tood J, Vella PP, Greenwood BM. Safety and immunogenicity of *Haemophilus influenzae* type b-*Neisseria meningitidis* group B outer membrane protein complex conjugate vaccine mixed in the syringe with diphtheria-tetanus-pertussis vaccine in young Gambian infants. *Pediatr Infect Dis J* 1993; **12**: 632-637.
96. Scheifele D, Barreto L, Meekison W, Guasparini R, Friesen B. Can *Haemophilus influenzae* type b-tetanus toxoid conjugate vaccine be combined with diphtheria toxoid-pertussis vaccine-tetanus toxoid?. *Can Med Assoc J* 1993; **149**: 1105-1112.
97. Anderson EL, Decker MD, Englund JA, Edwards KM, Anderson P, McInnes P, Belshe RB. Interchangeability of conjugated *Haemophilus influenzae* type b vaccines in infants. *JAMA* 1995; **273**: 849-853.
98. Bewley KM, Schwab JG, Ballanco GA, Daum RS. Interchangeability of *Haemophilus influenzae* type b vaccines in the primary series: evaluation of a two-dose mixed regimen. *Pediatrics* 1996; **98**: 898-904.
99. Edwards KM, Decker MD, Porch CR, Palmer P, Bradley R. Immunization after invasive *Haemophilus influenzae* type b disease. Serologic response to a conjugate vaccine. *Am J Dis Child* 1989; **143**: 31-33.
100. Scheifele DW, Meekison W, Guasparini R, Roberts A, Barreto L, Thipphawong J, Wiltsey S. Evaluation of booster doses of *Haemophilus influenzae* type b-tetanus toxoid conjugate vaccine in 18-months-old children. *Vaccine* 1995; **13**: 104-108.
101. Marks MI, Dorchester WL. Secondary rates of *Haemophilus influenzae* type b disease among day care contacts. *J Pediatr* 1987; **111**: 305-306.

Caso Clínico

Neumomediastino no traumático en la edad pediátrica

S. BALLESTEROS, B. GARCÍA NORNIELLA, A. GRACIA*, L. LAGUNILLA, J.M. FERNÁNDEZ MENÉNDEZ, J.L. MATESANZ

*Servicio de Pediatría y * Servicio de Radiología. Hospital de Cabueñes. INSALUD. Gijón.*

RESUMEN

El objetivo del estudio ha sido examinar la incidencia, presentación y curso clínico de los pacientes con neumomediastino no traumático (NMD).

Material y métodos: Análisis descriptivo y retrospectivo de las historias clínicas de los pacientes mayores de un mes de edad y menores de 14 años, ingresados en nuestro servicio con NMD en los últimos 13 años (1984 - 1996).

Resultados: De los 19.551 ingresos hospitalarios se diagnosticó NMD en 12 (0,06%). De ellos, en 9 se asoció con asma (NMD-A), en 2 con neumonía (NMD-N) y uno fue "espontáneo" (NMD-E). Solamente en 3 casos (25%), la detección de enfisema subcutáneo facilitó la presunción diagnóstica, en los restantes, fue un hallazgo radiológico. En el subgrupo formado por los pacientes ingresados con asma se detectó NMD con una frecuencia del 0,33 %, su estancia media fue de 5,4 días, superior a los 4,05 de los enfermos sólo con asma, sin haberse observado diferencias apreciables en la frecuencia respiratoria, cardíaca, distress respiratorio y saturación de O₂. En el asma el NMD había mejorado o desaparecido durante el ingreso en los 6 casos en los que se practicó control radiológico.

Conclusiones. El NMD es infrecuente en nuestro medio y probablemente infradiagnosticado especialmente si se asocia con asma. La constatación de enfisema subcutáneo es el mejor predictor de NMD. Prolongar la estancia hospitalaria en el NMD-A no estaría justificado en la mayoría de los casos, ya que el curso suele ser benigno.

Palabras Clave: Neumomediastino; Neumomediastino espontáneo.

NONTRAUMATIC PNEUMOMEDIASTINUM IN CHILDREN

ABSTRACT

Summary: The aim of this study is to examine the incidence, clinical presentation and clinical course of patients with non traumatic pneumomediastinum (NTP).

Subjects and methods: Descriptive retrospective analysis of the clinical records of patients between one month and fourteen years of age admitted to our hospital with NTP in the last 13 years (1984 - 1996).

Results: NTP was diagnosed in 12 of 19551 hospital admissions (0.06%). NTP was associated with asthma in 9 cases (NTP-A), with pneumonia in 2 and one case was spontaneous. Subcutaneous emphysema lead to the diagnosis in only 3 cases (25%). NTP was found in 0.33% of patients admitted with a diagnosis of asthma; Their mean hospital stay was 5.4 days, while the mean stay of patients with asthma but not pneumomediastinum was 4.05 days; There were no differences in respiratory or cardiac rate, dyspnea and pulseoxymetry between the two groups. NTP resolved or improved during admission in the six cases in which serial chest - X rays were performed.

Conclusions: NTP occurs infrequently and is probably infradiagnosed, specially when associated asthma. Finding of a subcutaneous emphysema is the best predictor of NTP. Longer hospital stays in the case of NTP- A are not justified since it usually runs a benign clinical course.

Key Words: Pneumomediastinum; Spontaneous pneumomediastinum.

Correspondencia: Dr. José Luis Matesanz Pérez. Servicio de Pediatría. Hospital de Cabueñes. Cabueñes s/n. 33394 Gijón
Recibido: Octubre 1997. *Aceptado:* Enero 1998

INTRODUCCIÓN

En pediatría la constatación de neumomediastino es verdaderamente infrecuente fuera del período neonatal. Cuando se produce, es debido generalmente a situaciones que conllevan aumento de la presión intraalveolar como en las afecciones con tos o vómitos. Más inusual aún es el NMD desencadenado por disminución de la presión intersticial pulmonar (ejercicio físico intenso, reducción de la presión atmosférica, etc.) después de producirse la ruptura de la pared alveolar el gas emigra a lo largo del espacio perivascular hasta el mediastino⁽¹⁾. El NMD originado por rotura de víscera hueca, o perforación del esófago (síndrome de Boerhaave) casi siempre resulta más grave por el riesgo de mediastinitis infecciosa o química.

El aire atrapado en el mediastino puede pasar al espacio pleural, al pericardio o comprimir los grandes vasos dificultando el retorno venoso. El pronóstico de la enfermedad pulmonar de base puede empeorar en estas circunstancias.

No existe demasiada información en la bibliografía pediátrica sobre la evolución de los pacientes con neumopatía complicada con NMD, y el espontáneo es tan infrecuente que el hallazgo de un caso aislado suele ser motivo de publicación.

MATERIAL Y MÉTODOS

Hemos revisado las historias clínicas de los pacientes ingresados mayores de 1 mes y menores de 14 años con el diagnóstico radiológico de NMD en los últimos 13 años (1984-1996). Se han excluido los de etiología traumática y quirúrgica. Se han estudiado los antecedentes personales, los síntomas de ingreso, el curso evolutivo y el tratamiento recibido. Se ha incluido en el estudio el análisis de los signos vitales, la saturación de O₂ con aire ambiental y el grado de distress respiratorio según la escala de Wood-Downes⁽²⁾.

El estudio radiológico fue realizado por el mismo equipo en todas las ocasiones estableciendo el diagnóstico de NMD al observar al menos uno de los siguientes hallazgos: signo del aire retroesternal; signo de diafragmas continuados; disección de los pilares diafragmáticos; detección de aire alrededor del botón aórtico, pulmonar, o bien a lo largo de las cadenas aortopulmonares mediastínicas.

Los pacientes con enfermedad pulmonar de base, neumonía o asma, recibieron tratamiento según los protocolos establecidos en el Servicio en la época en que estuvieron ingresados.

RESULTADOS

En el período de estudio fueron ingresados en el Servicio 19.551 pacientes (1.503 media/año). Detectamos 12 casos de NMD no traumático, lo que representa una frecuencia del 0,06%. En 9 casos se asoció con asma, en 2 con neumonía y en 1 se estableció el diagnóstico de NMD espontáneo, (Tabla I). Solamente en 3 probandos, uno de cada grupo, la palpación del enfisema subcutáneo permitió establecer la presunción diagnóstica previamente a su constatación radiológica. Cuatro pacientes fueron ingresados en UVI (los 2 con neumonía, uno con asma y el NMD espontáneo).

El sistema de codificación por grupos diagnósticos apenas cuenta en nuestro hospital 7 años de existencia. Por ello el número de altas con asma ha sido extrapolado al período de estudio estimándose en 2.700 - 3.000 pacientes (207-230/año), detectándose por tanto NMD en este grupo diagnóstico con una frecuencia de 0,30 - 0,33%. La totalidad de los pacientes con asma tenían registrados episodios disneizantes anteriores, 5 eran varones y tres mujeres, y excepto uno, fueron ingresados entre septiembre y marzo. Tres de los pacientes eran mayores de 10 años y 4 menores de 4. Hasta el momento actual ninguno ha presentado recidiva del NMD aunque sí del asma. Todos los componentes del grupo se mostraron normotensos, taquicárdicos y taquipneicos con frecuencia respiratorias que oscilaron de 28 - 65 rpm, (media 49,6). La escala de Wood y Downes para la evaluación del distress mostró valores que oscilaron entre 2 y 6 (media 3,3). La saturación de O₂ osciló de 90 a 94% (media 92%). Sólo 3 de los niños de este grupo presentaron vómitos, en cambio la tos se constató en 7. Dos referían dolor torácico, y uno dolor a la movilización de cuello siendo evidente en este paciente la palpación del enfisema subcutáneo. En 6 pacientes de este grupo se realizaron durante su ingreso más de un control radiológico, en 3 había desaparecido el neumomediastino y en otros tres había mejorado. Sólo en una ocasión el NMD se evidenció durante el ingreso hospitalario. El tratamiento de los

TABLA I. NEUMOMEDIASTINO NO TRAUMÁTICO: CASUÍSTICA

Caso nº	Sexo	Edad (años)	Enf. de base	FC (L/min.)	FR (R/min.)	SAT. O ₂ (%)	Escala de W-D	Estancia hospital (días)
1	M	1	Asma	160	56	-	3	6
2	V	1	Asma	176	60	90	6	7
3	V	3	Asma	168	65	93	4	8
4	V	3	Asma	134	56	93	4	4
5	V	4	Asma	146	64	92	4	6
6	V	5	Asma	140	36	-	2	5
7	V	10	Asma	100	28	94	2	5
8	M	11	Asma	118	40	-	2	4
9	M	11	Asma	120	36	94	3	4
10	M	2	Neumonía	164	60	-	2	12
11	M	7	Neumonía	120	70	83	5	12
12	M	12	Espontáneo	144	24	96,2	1	6

V: Varón; M: Mujer; FC: Frecuencia cardíaca en latidos por minuto; FR: Frecuencia respiratoria en respiraciones por minuto; SAT O₂: Saturación de oxígeno con aire ambiente.

pacientes con asma incluyó al menos nebulizaciones de beta₂ y corticoides. La estancia media de este grupo fue de 5,5 días (4,05 es la estancia media en nuestro Servicio para los pacientes con asma).

Los dos pacientes con NMD en el curso de neumonía eran inmunocompetentes, sin historia previa de corticoterapia. El primero de ellos desarrolló una neumonía bilateral con derrame en la fase de estado de la varicela. Precisó ingreso en UVI. El segundo paciente presentó un cuadro de neumonitis bilateral con distress respiratorio severo (escala de W-D 5 y StO₂ 83%). La etiología no pudo filiarse y coincidió con un cuadro exantemático inespecífico. Precisó ingreso en UVI.

La paciente de 12 años con neumomediastino espontáneo acudió a urgencias por un cuadro de dolor torácico con tortícolis y parestesias en extremidades superiores. Unas horas antes de manifestarse la clínica descrita padeció un cuadro emético. En urgencias se encontraba afebril, siendo evidente la crepitación producida por el enfisema subcutáneo, su frecuencia respiratoria era de 24 rpm, la frecuencia cardíaca de 124 lpm; la tensión arterial 130/90 mmHg y la StO₂ 96%. Permaneció ingresada en UVI durante 3 días.

DISCUSIÓN

Hemos detectado NMD en el 0,06% de los ingresos habidos en el período de estudio, lo que confirma que tanto el NMD espontáneo como las formas coincidentes con enfermedad pulmonar de base, asma y neumonía, se diagnostican infrecuentemente en nuestro medio. Si consideramos que la presunción diagnóstica al palpar el enfisema subcutáneo solamente se ha producido en la cuarta parte de nuestros pacientes, siendo en los demás un hallazgo radiológico, podemos concluir que el NMD es infradiagnosticado independientemente de la causa etiológica subyacente. En ninguno de los enfermos fue audible por auscultación el signo de Hamman ni siquiera una vez establecido el diagnóstico radiológico.

Es bien conocida la asociación de NMD y asma³ y así parece confirmarse en el presente estudio al comprobar que el 75% de los episodios habidos se produjeron en el curso de un proceso asmático. En series amplias de la literatura⁴ se ha observado predominio en varones y una distribución bimodal de la edad de presentación con mayor incidencia en menores de 3 años y pre-adolescentes. En nuestra limitada casuística no hay predominio de sexo pero un tercio de los

enfermos eran mayores de 10 años. Se comprende el acúmulo de casos en otoño e invierno como corresponde a la mayor predisposición al asma en esta época del año. Los signos vitales al ingreso, el score del distress respiratorio, y los síntomas de presentación más frecuentes como tos, vómitos o dolor torácico no sirven para ayudar a seleccionar entre los pacientes con asma a aquellos que desarrollan NMD. Algunos autores han comprobado un curso generalmente benigno del NMD - A^(5,6). También se han comunicado casos de evolución fatal⁽⁷⁾ y Stack y cols.⁽⁶⁾ observaron valores de saturación de oxígeno disminuidos en el grupo de de pacientes con NMD - A respecto al grupo de control formado sólo por asmáticos. La estancia media hospitalaria ligeramente más elevada de nuestros pacientes con asma y neumomediastino comparada con la de los que solamente padecían asma parece explicarse mejor por nuestros propios prejuicios hacia el NMD que por el curso clínico observado. Un estudio retrospectivo sobre el asma⁽⁸⁾ ha resaltado que dos episodios de neumomediastino agudo o pneumotorax asociado a estatus asmático son un factor de inclusión en el denominado "asma amenazante para la vida".

Además del asma otras neumopatías pueden originar NMD, aunque con menor frecuencia como se revela en nuestra serie con sólo dos aportaciones en el amplio período estudiado. La neumonía extensa bilateral de una de nuestras pacientes puede ser un ejemplo, o aquellas situaciones con enfisema pulmonar, neumonitis o síndrome de distress respiratorio tipo adulto, como ocurrió en otro de nuestros niños.

El NMD espontáneo entendido como el producido en ausencia de una enfermedad pulmonar subyacente es raramente diagnosticado en la edad pediátrica. Se refiere en la literatura una frecuencia de un caso por cada 7.000 - 30.000 ingresos hospitalarios^(9,10). Nosotros hemos observado un único paciente entre los 19.551 ingresos habidos en el período de estudio. En la anamnesis casi nunca faltan la práctica de algún deporte, vómitos, o accesos de tos como antecedente personal próximo a la crisis. Los síntomas predominantes son el dolor torácico precordial o retroesternal y la disnea. Ha sido descrita la forma de presentación como tortícolis⁽¹¹⁾, al igual que sucedió en nuestro paciente. No hemos visto reflejado en la literatura las parestesias en extre-

midades superiores como síntoma inicial. La detección del enfisema subcutáneo en la región cervical o tercio superior del torax pone en la pista del diagnóstico. La evolución es generalmente benigna casi siempre con una actitud expectante, pero debe considerarse la práctica de esofagograma con contraste en aquellas situaciones en que debamos realizar el diagnóstico diferencial con el síndrome de Boerhaave^(12,13).

BIBLIOGRAFÍA

1. Fanta E, Canello J, Hasbun J, Burnach R. Mediastinal emphysema in children. *Clin Pediatr* 1969; **8**: 418 - 419.
2. Wood D, Downes J, Leccks H. A clinical scoring system for the diagnosis of respiratory failure. *Am J Dis Child*, 1972; **123**: 227 - 228.
3. Kravis L. The complications of acute asthma in children. What they are and how to find them. *Clin Pediatr*, 1973; **12**: 538 - 549.
4. Bierman W, Pneumomediastinum and pneumothorax complicating asthma in children. *Am J Dis Child*, 1967; **114**: 42- 50.
5. Datwyler R, Goldman M, Bloch K. Pneumomediastinum as a complication of asthma in teenager and young adults. *J Allergy Clin Immunol*, 1979; **63**:412 - 416.
6. Stack A, Caputo G. Pneumomediastinum in childhood asthma. *Pediat Emerg Care*, 1992; **8**:167 - 170.
7. Thaler M, Krieger E, Mckee J, Fearon B. Treatment of mediastinal and subcutaneous emphysema complicating asthma in children. *J Pediatr*, 1964; **65**: 75 - 80.
8. Greenberger P, Patterson R. The diagnosis of potentially fatal asthma. *N Engl Reg Allergy Proc*, 1988; **9**(2): 147 - 152.
9. Halperin A, Deichmar R. Spontaneous pneumomediastinum. A report of 10 cases and review of the literature. *N Carolina Med J* 1985; **46**(1): 21 -23.
10. Abolnik Y, Lossos Y, Brener R. Spontaneous pneumomediastinum: a report of 25 cases. *Chest*, 1991; **100**: 93 - 95.
11. Dekel B, Paret G, Vardi A, Katz M, Barzila Z. Torticollis: An unusual presentation of spontaneous pneumomediastinum. *Pediatr Emerg Care*, 1996; **12**(5): 352 - 353.
12. Ralph A, Griffith A. Atypical presentation of spontaneous pneumomediastinum. *Am Thorac Surg*, 1994;**58**: 1758 - 1760.
13. Versteegh F, Broeders Y. spontaneous pneumomediastinum in children. *Eur J Pediatr*, 1991;**150**: 304 - 307.

Caso Clínico

Electroencefalograma y crisis sutiles

F. VILLANUEVA, R. FERNÁNDEZ ALONSO, J. DE JUAN, M^a C. FERNÁNDEZ MIRANDA

Sección de Neurofisiología Infantil. Hospital Central de Asturias. Oviedo.

RESUMEN

Las convulsiones del recién nacido se identifican mediante la observación directa, pero en ocasiones algunos fenómenos motores y de la conducta caracterizados como convulsiones no muestran descargas en el EEG y, a sensu contrario, convulsiones electroencefalográficas no se acompañan de alteraciones clínicamente observables. Estas convulsiones sutiles se dan con frecuencia en neonatos y deben controlarse en muchos casos mediante monitorización video-EEG, que haga patente el origen cerebral de alteraciones motoras que traducen un origen epiléptico de la descarga en muchos casos grave, como es el caso descrito, con crisis oculoclónicas infraclínicas que acabaron desarrollando un Síndrome de West incompleto.

Palabras Clave: Electroencefalograma(EEG); Crisis sutiles; Síndrome West incompleto.

ELECTROENCEPHALOGRAMS AND SUBTLE ATTACKS

ABSTRACT

Seizures of the newborn are identified by direct observation, but some motor phenomena and behaviors characterized as seizures do not register discharges in the EEG and on the contrary, electroencephalographic seizures are not accompanied by clinically observable alterations. These subtle seizures frequently occur in the newborns and should be controlled in many cases by video-EEG monitorization

that shows the cerebral origin of motor alterations which express an epileptic origin of the discharge in many severe cases, such as the case described, with infraclinal oculoclonic attacks, that finally develop an incomplete West Syndrome.

Key Words: Electroencephalogram (EEG); Subtle attacks; Incomplete West Syndrome.o.

INTRODUCCIÓN

A menudo es difícil identificar convulsiones en el recién nacido, especialmente en prematuros, mediante la observación directa y ello es así porque debido a la falta de maduración neuronal y conexiones interhemisféricas, son especialmente infrecuentes crisis generalizadas en beneficio de ciertos movimientos más o menos desordenados que se ha dado en llamar crisis sutiles y que tienen una correlación electroencefalográfica crítica, que traduce un origen cerebral de la descarga coincidente con las manifestaciones clínicas.

En otras ocasiones, episodios clínicamente epilépticos no tienen correlación en el EEG y viceversa. Sobre estas crisis sutiles y su representación electroencefalográfica queremos hacer hincapié pues con frecuencia son expresivas de un daño cerebral severo.

Queremos resaltar que en los neonatos son en general de mayor gravedad las alteraciones de la amplitud, con depresión generalizada de voltajes en el electroencefalograma realizado precozmente, que alteraciones focales en

Correspondencia: Francisco Villanueva Gómez. C/ Cardenal Cienfuegos, nº 2, esc. 3, 6º B. 33007 OVIEDO.

Recibido: Octubre 1997 *Aceptado:* Febrero 1998

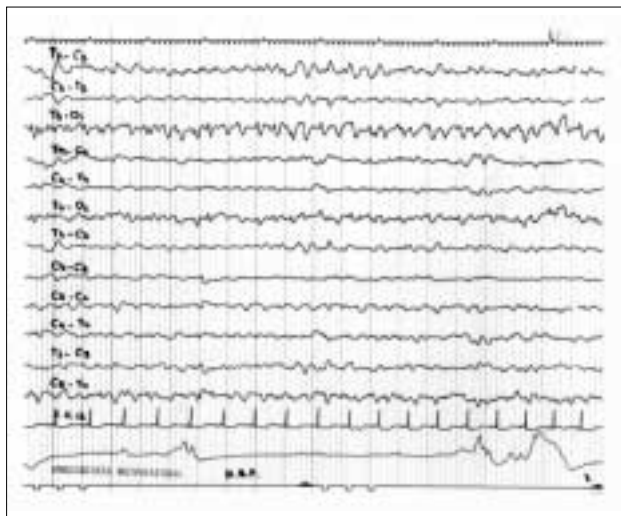


Figura 1. Crisis oculoclónica con ondas agudas y puntas izquierdas.

muchas ocasiones muy manifiestas. También se considera de mal pronóstico el EEG multifocal, sobretodo si la actividad basal está alterada⁽¹⁾.

Es por tanto necesario un diagnóstico precoz del fenómeno epiléptico ya que las convulsiones en los recién nacidos deben tratarse con prontitud debido a los efectos que tienen sobre la función ventilatoria, la circulación y el metabolismo cerebral y a la amenaza de lesión cerebral por las propias convulsiones⁽²⁾.

La monitorización electroencefalográfica es un medio eficaz para objetivar estas crisis sutiles y su evolución.

CASO CLÍNICO

Presentamos un recién nacido tras gestación de 33 semanas con síndrome hipóxico-isquémico crónico habiéndose realizado a la madre una ecografía doppler a las 32 semanas que mostraba una alteración del flujo de arterias umbilicales y vasodilatación de arterias cerebrales por lo que se practicó cesárea electiva. El test de Apgar fue valorado con una puntuación de 3/5, precisando intubación durante 24 horas; tenía hipotonía severa y ausencia global de reflejos.

Al 4º día de vida se realiza un EEG que muestra una importante depresión de amplitudes en todas las derivaciones, sin asimetrías interhemisféricas ni signos focales,

que sí aparecen un mes después en región temporooccipital izquierda, presentando como signo neurológico más expresivo una hipotonía generalizada de predominio cervical.

Al mes siguiente en el curso de una tos ferina, le registramos durante un control de rutina 3 crisis consistentes en desviación de la mirada hacia la derecha configurando crisis oculoclónicas con descarga crítica en el EEG de puntas rítmicas intercaladas por ondas lentas de baja amplitud y una duración de 20 segundos, todo ello sin trastorno aparente de la conciencia por lo que las crisis habían pasado clínicamente desapercibidas (Fig. 1). Este foco de carácter irritativo-lesivo, persistía 5 meses después aunque era entonces más visible en hemisferio derecho y la clínica mostraba un retraso psicomotor y un nistagmus horizontal así como menor movilidad en brazo izquierdo. Se pautó Fenobarbital durante este periodo y las crisis desaparecieron, si bien persistían invariables las alteraciones eléctricas.

Dos meses después se objetiva una asimetría en el EEG, a expensas de hemisferio izquierdo que a los 11 meses de vida configura una hipsarritmia en ese hemisferio, es decir en el lado sano, o mejor dicho, en el menos dañado muy probablemente porque el más dañado, el derecho, no tenía siquiera capacidad para descargar. El niño tenía clínica de espasmos en flexión de los brazos, en salvas, y caída de la cabeza que se tradujeron como una desincronización de la actividad basal en el EEG haciendo desaparecer las ondas en montaña (Fig. 2).

Se realizó un estudio poligráfico de sueño que produjo una fragmentación del trazado hipsarritmico y la correlación clínico-electroencefalográfica confirmó el diagnóstico de Síndrome de West por lo que se instauró una terapéutica con ACTH, Acido Valproico y Nitrazepam desapareciendo los espasmos y la hipsarritmia a los 6 días de iniciado el tratamiento, si bien continuaba evidenciándose una punta-onda izquierda y una desincronización con menor reactividad en el hemisferio derecho.

Los potenciales evocados visuales mostraban una desorganización del potencial al estimular ojo derecho y recoger el potencial en región occipital derecha (Fig. 3).

La TAC evidenciaba una amplia lesión derecha (Fig. 4).

El último EEG de sueño realizado a los cuatro años de edad configura un foco de punta-onda, probablemente atró-

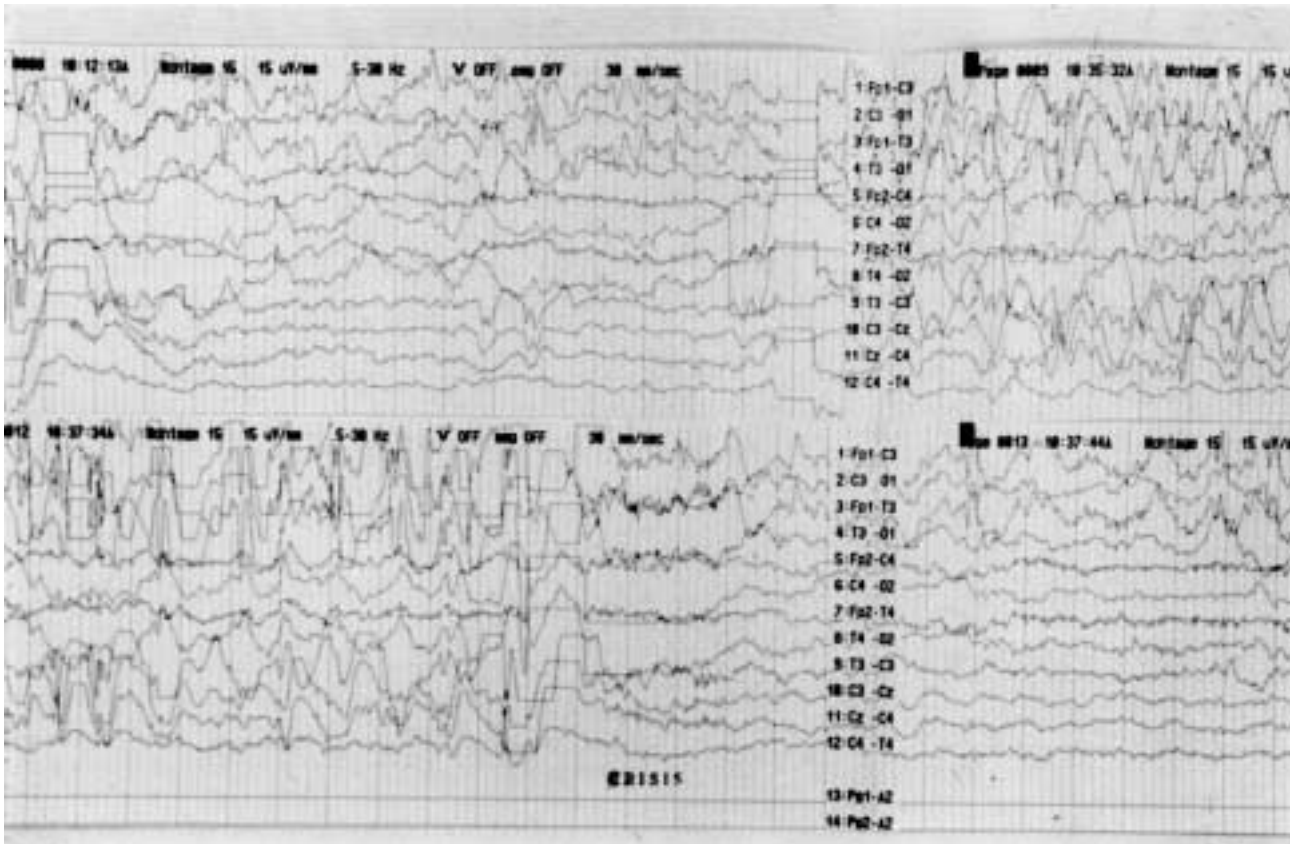


Figura 2. Hipsarritmia izquierda y espasmo en flexión con desincronización.

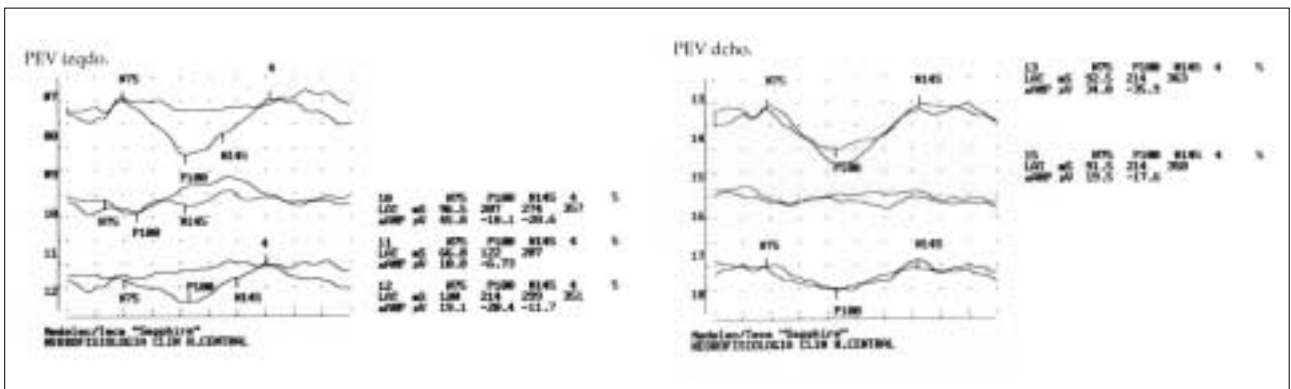


Figura 3. PEV desorganizado en región occipital izquierda.

fico, en región temporoccipital izquierda y depresión de amplitud derecha con una clínica de retraso psicomotor y crisis parciales complejas con automatismos orofaríngeos, si bien son con una frecuencia mensual.

DISCUSIÓN

Parece de interés reseñar este caso que muestra la ayuda diagnóstica del Electroencefalograma en fenómenos con-

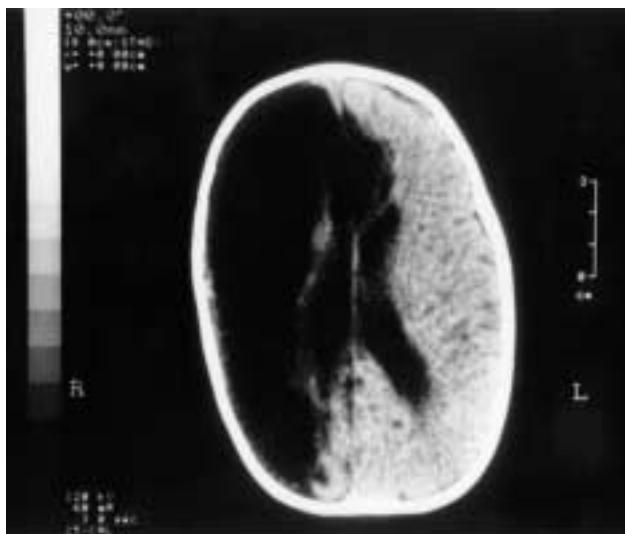


Figura 4. TAC con amplia lesión derecha.

vulsivos en recién nacidos cuya sintomatología clínica es tan abigarrada en ocasiones; tratándose además de una prueba muy sencilla de realizar y que solamente requiere paciencia y una colaboración estrecha entre el pediatra y el neurofisiólogo. En esta ocasión las crisis sutiles pudieron confirmarse por el registro electroencefalográfico al igual que el Síndrome de West incompleto secundario que realizó con posterioridad el enfermo.

BIBLIOGRAFÍA

1. F. Fernandez, A. Verdú, A. Perez-Higueras, V. López-Martín, C. Roche y J. Quero. Valor pronóstico del electroencefalograma y la TAC cerebral en la encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal. *An. Esp Pediatr* 1988;29, I:46-50 .
2. Joseph J. Volpe. Convulsiones neonatales. Conceptos actuales y clasificación revisada. *Pediatrics (ed. esp.)* 1989;28(3).

Caso Clínico

Síndrome de Gianotti-Crosti e infección por varicela

M. DEL REAL LLORENTE*, A. OTERO RODRÍGUEZ**

*Centro de Salud "Jardinillos", Palencia. **Centro de Salud "La Victoria", Valladolid.

RESUMEN

Los síndromes papulovesiculosos acrolocalizados están constituidos por enfermedades cuyas lesiones tienen una morfología bastante similar y de diferente etiopatogenia, no bien conocida en algunos de ellos. Dentro de las acropapulosis de la infancia se engloba la enfermedad de Gianotti-Crosti en relación con el virus de la hepatitis B. Comunicamos un caso de acropapulosis infantil en un varón de cinco años con la peculiaridad de que a los catorce días del inicio de las lesiones debuta un exantema variceloso.

Palabras Clave: S. Gianotti-Crosti; Varicela; Acropapulosis infantil; API.

GIANOTTI-CROSTI SYNDROME AND INFECTION BY CHICKEN POX.

ABSTRACT

The acrolocalized papuloviscular syndromes are made up of diseases in which the lesions have a very similar morphology and different etiopathogeny which is not well known in some of them. Within the childhood acropapulosis, the Gianotti-Crosti disease in relation to the hepatitis B virus is included. We report a case of childhood acropapulosis in a five-year old boy with the characteristic that at fourteen days of the onset of the lesions, a varicelous exanthem began.

Key Words: S. Gianotti-Crosti; Chicken pox; Childhood acropapulosis; IAP.

INTRODUCCIÓN

En 1955 Gianotti y Crosti describen una acrodermatitis papulosa en la infancia, entidad clínica bien diferenciada. Son pápulas monomorfas de localización en cara y zonas acras de miembros, de distribución simétrica, que evoluciona en un brote único a lo largo de 2-4 semanas, no recidivante, sin prurito, acompañada de linfadenopatía periférica y de hepatitis, con frecuencia anictérica, de tal forma, que en las series iniciales hasta en un 89% de los casos se demostraba el antígeno de superficie para el virus de la hepatitis B⁽¹⁾. Actualmente este proceso se conoce como enfermedad de Gianotti-Crosti.

Con posterioridad, estos mismos autores diferencian una acrodermatitis muy similar a la anterior, algo más polimorfas las lesiones, frecuentemente acompañadas de prurito, más frecuente en primavera y otoño, pero cuya diferencia fundamental estriba en ser HBsAg negativa. Se ha relacionado con infecciones víricas del tipo de la mononucleosis infecciosa por virus de Epstein-Barr^(2,3), también con citomegalovirus, coxsackie A16, adenovirus⁽⁴⁾, VIH⁽⁵⁾, herpesvirus-6⁽⁶⁾, virus de la parotiditis⁽⁷⁾ y otras sin causa demostrada⁽⁸⁻¹⁰⁾. Se las denomina Síndrome de Gianotti-Crosti.

Aportamos un caso de Síndrome de Gianotti-Crosti en relación con una infección de varicela.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Varón de 5 años de edad, primer hijo de una serie de

Correspondencia: M. del Real Llorente. C/Catedral 7,1ºC. 47002 VALLADOLID

Recibido: Marzo 1998 Aceptado: Abril 1998

tres, sin antecedentes familiares ni personales de interés. Escolarizado desde los tres años, se han producido varios casos de varicela en el colegio desde los últimos dos meses. Consulta por presentar una erupción de elementos papulares de pequeño tamaño, eritematosos, moderadamente pruriginosos en la superficie de extensión de los dedos y el dorso de la mano. Existe algún elemento aislado en rodillas. Se le recomienda tratamiento sintomático del prurito con antihistamínicos orales. A los cinco días consulta de nuevo por haber aparecido nuevos elementos a lo largo de la superficie extensora de ambos antebrazos, nalgas, muslos y mejillas, de distribución simétrica, sin febrícula ni afectación del estado general, no apreciándose hepatomegalia ni ninguna otra alteración en la exploración física. Con la sospecha de síndrome de Gianotti-Crosti se remite a los dermatólogos, que corroboran el diagnóstico, y se asocia tratamiento esteroideo tópico en dorso de manos y dedos. Se realizan pruebas hepáticas que fueron normales y serología de hepatitis B que fue negativa.

A los catorce días del inicio del proceso aparece febrícula, hiporexia y unas lesiones en tronco maculo-eritematosas, que evolucionan a vesículas y posteriormente costra, de forma, que en el momento de la consulta se encuentran los tres tipos de elementos. Se distribuyen en tronco y cabeza preferentemente, así como en manos, muy pruriginosas, con pequeñas adenopatías cervicales rodaderas, y alguna afta en mucosa oral, todas ellas características de varicela. Las lesiones de las manos llegaron a ser muy numerosas, confluentes, con gran componente edematoso. La evolución del niño fue favorable, más lenta en las manos, en las que algún elemento se sobreinfectó, persistiendo posteriormente cicatrices hipercrómicas que se han ido aclarando de forma paulatina.

Pasadas 2 semanas del inicio del exantema variceloso en el paciente, y con el intervalo de tres días, sus dos hermanos desarrollaron lesiones propias de varicela, que en ambos casos evolucionaron favorablemente. En ninguno de ellos aparecieron lesiones de acrodermatitis papulosa, ni en el período de incubación ni con posterioridad.

DISCUSIÓN

Queremos comunicar un nuevo caso de acrodermatitis papulosa infantil sin relación con infección por virus de la

hepatitis B, pero sí con el período de incubación de una infección vírica como es la varicela, sin que conozcamos otros casos con esta relación.

Queremos hacer constar el incremento de la intensidad de las lesiones en manos, así como su evolución más prolongada, posiblemente en relación con el tratamiento esteroideo previo.

Si bien inicialmente el síndrome de Gianotti-Crosti se puso en relación con el período de incubación de la hepatitis B, y hacia allí encaminamos nuestros estudios, ya desde hace tiempo ha ido comunicándose su relación con otras infecciones víricas: frecuentemente con mononucleosis infecciosa por virus de Epstein-Barr^(2, 3), pero también con citomegalovirus, coxsackie, parainfluenza^(1, 4, 7) e incluso infecciones bacterianas^(4-7, 10).

En nuestro paciente, coincidiendo con otros autores⁽¹¹⁾, la aparición de la acrodermatitis papulosa parece más relacionada con las particularidades de la respuesta del huésped a la infección vírica que con las peculiaridades del propio virus, puesto que los otros dos hermanos afectados de varicela, uno de ellos de cinco meses de edad, y cuya muy probable vía de contagio fue el paciente inicial no desarrollaron en ningún momento de su evolución lesiones de acrodermatitis papulosa.

Dado que no es posible la diferenciación por las peculiaridades clínicas entre enfermedad o síndrome^(8, 10, 11), y la relevancia que puede tener la asociación con infección por virus de la hepatitis B, tanto para el propio paciente por la frecuencia con que evoluciona como hepatitis crónica persistente, como para la comunidad, creemos que se deben de realizar estudios analíticos, encaminados a descartar su asociación, sin olvidar la relación con otros tipos de infecciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nagington, J; Rook, A; Highet, AS: "Virus and related infections". En: *Textbook of Dermatology*. Rook, A; Wilkinson, D S; Ebling, FIG; Champion, RH; Burton, JL; ed. Blackwell scientific, Oxford, 1986, 4ª edición: 657-723.
2. Santos Sánchez, JC; García Parrón, A; Pastor Bevia, E; Bravopiris, J; Salazar-Villalobos, V: "Acrodermatitis papulosa de la infancia, como síndrome de Gianotti-Crosti". *An Esp Pediatr*, 1985; 22:407-410.

3. Gómez Carrasco, JA; Mosquera Villaverde, C; Sánchez Obregón, M; Fidalgo Alvarez, I: "Acrodermatitis papular asociada a primoinfección por el virus de Epstein-Barr". *An Esp Pediatr*, 1989; **31**:473-474.
4. Zambrano, A; Lopez-Barrantes, V: "Acropapulosis infantiles". En *Dermatología Pediátrica*, ed Jims, Barcelona, 1991:65-68.
5. Blauvelt, A; Turner, ML: "Gianotti-Crosti syndrome and human immunodeficiency virus infection". *Arch Dermatol* 1994; **130** (4):481-483.
6. Yasumoto, S; Tsujita, J; Imayama, S; Hori, Y: "Case report: Gianotti-Crosti syndrome associated with human herpesvirus-6 infection". *J Dermatol* 1996; **23** (7):499-501.
7. Hergueta, R; Pozo, L; Alejo, A; Romero, J; González, J: "Síndrome de Gianotti-Crosti debido a infección mixta producida por el virus de la parotiditis y el virus parainfluenza tipo 2". *An Esp Pediatr* 1996; **44**:65-66.
8. Elorza Arizmendi, JFJ; Guillen Barona, C; Rodriguez Serna, M; Leon Sebastián, P; Alvarez Angel, V: "Síndrome de Gianotti-Crosti". *An Esp Pediatr* 1992; **37**:245-247.
9. Giménez García, R; Giménez García, MC; Llorente de la Fuente, A: "Síndrome de Gianotti-Crosti no asociado a hepatitis B". *Act Ped Esp* 1991; **49**:351-353.
10. Draelos, ZK; Hansen, RC; James, WD: "Gianotti-Crosti syndrome associated with infections other than hepatitis B". *JAMA* 1986; **256**:2386-2388.
11. Caputo, R; Gelmetti, C; Ermacora, E; Gianni, E; Silvestri, A: "Gianotti-Crosti syndrome: a retrospective analysis of 308 cases". *J Am Acad Dermatol* 1992; **26**(2Pt1):207-210.

Carta a la Dirección

G. SOLÍS SÁNCHEZ

Sra. Directora:

Por un error en el original, exclusivamente achacable a los autores, en el artículo "Juntas Directivas y Asambleas Generales de la Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León" (Bol Pediatr 1998;38:20-32), no apareció la reseña bibliográfica de uno de nuestros presidentes, el Dr. D. Emilio Rodríguez-Vigil. Por la importancia de su figura, como Presidente de la Sociedad y como Maestro de muchos pediatras asturianos, queremos subsanar aquí el error.

Don Emilio Rodríguez Vigil

Nació en Pola de Lena (Asturias) y falleció a los 57 años de edad, el 19 de mayo de 1981, en Oviedo.

Licenciado en Medicina con Premio Extraordinario por la Universidad de Valladolid, obtuvo el grado de Doctor con un estudio sobre las hepatitis neonatales. Fue discípu-

lo del Dr. Guillermo Arce en Valdecilla (Santander), convirtiéndose en Profesor Jefe Clínico de Pediatría del Hospital General de Asturias en 1962.

Desde su Hospital General creó una fecunda y prestigiosa escuela de pediatras y maestros de la pediatría, que actualmente mantienen viva su peculiar forma de ver y entender la clínica. Su gran personalidad y espíritu crítico le valieron la admiración y el cariño de una gran parte de la sociedad asturiana.

Don Emilio fue también colaborador honorario de la docencia pediátrica en la Universidad de Oviedo y autor de gran número de publicaciones y comunicaciones científicas, algunas de ellas recogidas en los primeros años de nuestro Boletín.

En nuestra Sociedad fue Vocal de Neurología pediátrica en la 4ª y 5ª Juntas, y Presidente en la 6ª Junta, desde 1973 hasta 1976.

Noticario

ESTATUTOS DE LA FUNDACIÓN
ERNESTO SÁNCHEZ VILLARES
Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria
y Castilla y León

CAPÍTULO I. INSTITUCIÓN DE LA FUNDACIÓN

Artículo 1.- Denominación.- Con la denominación "FUNDACIÓN ERNESTO SÁNCHEZ VILLARES" se constituye una Fundación de carácter educativo, sanitario y de fomento de la investigación, conforme a lo dispuesto en el artículo 2ª de la Ley 30/1994, de 24 de noviembre, de Fundaciones y de incentivos fiscales a la participación privada en actividades de interés general, con patrimonio autónomo destinado por sus Fundadores a las finalidades prevenidas en el artículo 6º de los presentes Estatutos.

Artículo 2.- Capacidad jurídica.- La Fundación tiene personalidad jurídica propia, gozando de plena capacidad jurídica y de obrar. En consecuencia, y sin perjuicio de las pertinentes autorizaciones del Protectorado, podrá adquirir, conservar, poseer, disponer, enajenar por cualquier medio y gravar toda clase de bienes muebles o inmuebles y derechos; realizar todo tipo de actos y contratos; recibir y reembolsar préstamos; transigir y acudir a la vía gubernativa o judicial ejercitando toda clase de acciones y excepciones ante Juzgados, Tribunales y Organismos públicos y privados, con sujeción a lo establecido en el ordenamiento jurídico.

Artículo 3.- Duración.- La Fundación nace con vocación de permanencia. No obstante, si en algún momento los fines propios de la Fundación pudieran estimarse cumplidos o devinieran de imposible cumplimiento, el Patronato propondrá al Protectorado darla por extinguida en los términos previstos en el artículo 30 de los presentes Estatutos. Acordada su extinción por el Protectorado, se procederá a

liquidar y atribuir los bienes resultantes, en principio, al destino benéfico que se estime pertinente.

Artículo 4.- Régimen normativo.- La Fundación se registrará por la voluntad de los Fundadores manifestada en el Acta Fundacional, por los presentes Estatutos, por las disposiciones que en interpretación y desarrollo de aquellas voluntades establezca el Patronato de la Fundación y apruebe el Protectorado y, en todo caso, por la Ley de Fundaciones de 24 de noviembre de 1.994 o norma que la sustituya en su vigencia y su normativa de desarrollo.

Artículo 5.- Domicilio y ámbito.- El domicilio de la Fundación queda fijado en la Facultad de Medicina de la Universidad de Oviedo, calle Julián Clavería sin número, Oviedo, C. P. 33006, si bien por decisión del Patronato y previa comunicación al Protectorado, podrá ser trasladado a cualquier otro lugar, sin perjuicio de lo establecido en la legislación vigente.

La Fundación desarrollará sus actividades, principalmente, en el ámbito de las Comunidades Autónomas de Asturias, Cantabria y Castilla y León.

CAPÍTULO II. OBJETO DE LA FUNDACIÓN

Artículo 6.- Fines.- Siguiendo la voluntad expresa de los Fundadores, la Fundación tiene por objetivos básicos:

- Organizar y gestionar el Programa de Formación Continuada en Pediatría de la Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria y Castilla y León (en adelante, SCCALP).

- Organizar un Curso de Excelencia en Formación Continuada de carácter anual y de forma rotatoria por las diferentes capitales de provincia y/o ciudades importantes de cada una de las tres Autonomías que constituyen el ámbito territorial de la Fundación, con profesionales nacionales y/o extranjeros de reconocido prestigio en las materias que se impartan.

- Instaurar becas de investigación clínico-epidemiológico sobre promoción de la salud y enfermedades prevalentes de la infancia en las tres Comunidades, de acuerdo con las bases que establezca el Patronato y la disponibilidad presupuestaria de cada ejercicio.

Artículo 7.- Libertad de actuación.- La Fundación proyectará y realizará con plena libertad su actividad, dentro de sus amplios fines educativos, sanitarios y de fomento de la investigación, y siempre con subordinación al programa de actividades previamente aprobado por el Protectorado hacia aquellos objetivos concretos que, a juicio del Patronato, sean los más adecuados o convenientes en cada momento.

Artículo 8.- Desarrollo de los fines.- El desarrollo de los objetivos de la Fundación podrá efectuarse, entre otros modos posibles, por los siguientes, que se enumeran sin propósito exhaustivo:

1º. Por la fundación directamente y siguiendo un programa de actuación que deberá aprobar el Patronato. En el programa se determinará la actuación concreta de la Fundación durante el periodo a que el mismo afecte.

2º. Creando otras entidades de cualquier naturaleza.

3º. Participando en el desarrollo de las actividades de otras entidades o personas físicas o jurídicas, que de algún modo puedan servir a los fines perseguidos.

CAPÍTULO III. DETERMINACIÓN DE LOS BENEFICIARIOS Y APLICACIÓN DE LAS RENTAS AL OBJETO FUNDACIONAL

Artículo 9.- Determinación de los beneficiarios.- Sin perjuicio de que el destinatario básico de los beneficios de la Fundación sea la sociedad asturiana, cántabra y castellano-leonesa en su conjunto, serán criterios esenciales para la determinación de los beneficiarios concretos los principales de mérito y capacidad apreciados en cada beneficiario por el Patronato, con arreglo a criterios técnicos y objetivos.

Nadie podrá alegar, ni individual ni colectivamente, frente a la Fundación o su Patronato derecho alguno al goce de sus beneficios, antes de que fuesen concedidos, ni imponer su atribución a personas determinadas.

Artículo 10.- Afección de las rentas al fin fundacional.- La aplicación de los medios de la Fundación vendrá determinada en cada período o ejercicio económico, salvo en el

inicial que lo será por el presupuesto al efecto confeccionado, en función de los obtenidos en el período anterior y los objetivos que, en cumplimiento de los fines fundacionales, se hubieran señalado por el Patronato.

Artículo 11.- Publicidad de las actividades.- La Fundación dará publicidad a su objeto y fines, así como a los proyectos que en cumplimiento de ellos elabore o proponga, utilizando a este fin cualquier medio de comunicación social.

CAPÍTULO IV. GOBIERNO DE LA FUNDACIÓN

Artículo 12.- Órgano.- El órgano rector del Gobierno de la Fundación es el Patronato.

Artículo 13.- Composición del Patronato.- El gobierno, la administración y representación de la Fundación quedan expresamente a cargo del Patronato, sin otras limitaciones que las señaladas por las leyes.

El Patronato estará compuesto por un mínimo de 4 y un máximo de 30 miembros, entre los que estarán un Presidente, que será miembros de la Junta Directiva de la SCCALP, un Vicepresidente, un Secretario, un Tesorero y unos patronos. Entre estos últimos se hallarán, por razón de su cargo, el Presidente y los dos Vicepresidentes de la SCCALP. Ningún miembro del Patronato recibirá retribución económica por su pertenencia al mismo, sino únicamente el reembolso de los gastos debidamente justificados que pueda haber efectuado en el desempeño de sus funciones.

Artículo 14.- Designación.- El Presidente del Patronato, en tanto que miembro de la Junta Directiva de la SCCALP, se elige junto con los demás miembros de la misma en Junta General Extraordinaria, convocada al efecto en los términos previstos por el artículo 33 de los Estatutos de la Sociedad. El Vicepresidente, el Secretario, el Tesorero y el resto de los patronos, excepto los que lo son por razón de su cargo en la SCCALP, serán profesionales de reconocido prestigio científico y profesional de las tres Comunidades Autónomas en las que actúa la Fundación, y serán elegidos por la Junta Directiva de la SCCALP a propuesta del Presidente de la Fundación.

Todos los patronos empezarán a ejercer sus funciones después de haber aceptado expresamente el cargo en documento público, en documento privado con firma legitimada por notario o mediante comparecencia realizada al efec-

to en el Registro de Fundaciones. Dicha aceptación se inscribirá en el mencionado Registro.

Artículo 15.- Mandato.- El Presidente del Patronato de la Fundación ejercerá su mandato hasta que cese como miembro de la Junta Directiva de la SCCALP, momento en el que también cesará como Presidente de la Fundación, al igual que los demás miembros del Patronato.

Artículo 16.- El Presidente.- El cargo de Presidente conlleva la representación pública de la Fundación, así como la convocatoria y presidencia de las reuniones del Patronato.

Artículo 17.- El Vicepresidente.- El Vicepresidente desempeñará las funciones del Presidente en caso de ausencia o enfermedad de este último.

Artículo 18.- El Secretario.- El Secretario extenderá el acta de las sesiones del Patronato, certificará los acuerdos adoptados y se encargará expresamente de los asuntos relativos a los servicios administrativos y de documentación.

Artículo 19.- El Tesorero.- El Tesorero organizará y dirigirá la contabilidad general de la Fundación, acomodándola a lo dispuesto al efecto por el Reglamento de Fundaciones de 1996 y la legislación fiscal vigente en cada momento; preparará los presupuestos ordinarios y extraordinarios; llevará la estadística necesaria para formar la memoria anual económica y de gestión correspondiente y ordenará los pagos corrientes que hayan sido previstos como tales en los presupuestos y todos aquellos otros que hayan sido previstos por el Patronato en la aprobación de cada actuación.

Artículo 20.- Competencia del Patronato.- La competencia del Patronato se extiende a todo lo que concierne el alto gobierno, administración y representación de la Fundación. Con carácter puramente enunciativo y no limitativo, serán atribuciones y facultades del Patronato las siguientes:

a) Ejercer la alta inspección, vigilancia y orientación de la labor de la Fundación y formular los planes de gestión y programas periódicos de actuación de la misma.

b) Interpretar, desarrollar, con la oportuna normativa complementaria, y proponer al Protectorado la modificación de los Estatutos Fundacionales, siempre que resulte conveniente a los intereses de la Fundación y a la mejor consecución de sus fines.

c) Fijar las líneas generales sobre la distribución y aplicación de los fondos disponibles entre las finalidades de la Fundación.

d) Aprobar los presupuestos ordinarios y extraordinarios, la Memoria sobre las actividades de la Fundación, así como el Balance económico y Cuentas anuales que hayan de ser sometidas al Protectorado.

e) Instar del Protectorado el cambio de domicilio de la Fundación.

f) Proponer al Protectorado la extinción de la Fundación en los casos establecidos en el artículo 26 y el nombramiento de la Comisión Liquidadora.

g) Previa la aprobación del Protectorado cuando ésta sea necesaria, acordar la adquisición, enajenación y gravamen de bienes muebles e inmuebles propiedad de la Fundación.

h) Redactar y remitir al Protectorado, para su aprobación, las modificaciones y normas complementarias de los Estatutos que pudieran ser pertinentes, conforme a lo establecido en el artículo 16 del Reglamento de Fundaciones de 23 de febrero de 1996.

i) Nombrar y separar, a propuesta del Presidente, al personal técnico, administrativo y subalterno que pueda prestar sus servicios en la Fundación.

j) Ostentar la representación de la Fundación en toda clase de relaciones, actos y contratos, y ante el Estado, Administraciones Territoriales Autónomas, Provinciales, Municipales, Autoridades, Centros y Dependencias de la Administración; Juzgados y Tribunales, Corporaciones, Organismos, Sociedades, Bancos, incluso el Banco de España y Banca Oficial; personas físicas y jurídicas, ya sean nacionales o extranjeras, ejercitando todos los derechos, acciones y excepciones, y siguiendo en todos sus trámites, instancias, incidencias y recursos cuantos procedimientos, expedientes, reclamaciones y juicios competan o interesen a la Fundación y otorgando al efecto los poderes que estime oportunos.

k) Disponer la apertura de cuentas corrientes o de crédito a nombre de la Fundación en establecimientos financieros, incluso en el Banco de España.

l) Designar o nombrar a título honorífico a personas o entidades que se signifiquen por su colaboración económica o de otro tipo a los fines de la fundación, como miembros colaboradores, miembros patrocinadores y miembros de honor.

m) Crear en su seno, con el fin de desarrollar y cumplir los fines de la Fundación, secciones o unidades que estarán a cargo de un responsable o delegado, cuando así fuese necesario.

n) En general, cuantas otras funciones deba desarrollar para la representación, administración y gobierno de la Fundación, sin otras formalidades específicas salvo las que vengán determinadas por las leyes.

Artículo 21.- Reuniones.- El patronato se reunirá como mínimo dos veces al año, debiéndose celebrar una de esas reuniones dentro de los cuatro primeros meses del año para ser presentada la memoria y balance de actuación del año anterior y ser aprobada la propuesta de realización y el presupuesto del año en curso. Asimismo el Patronato se reunirá cuantas veces lo convoque el Presidente o cuando lo solicite al menos un tercio de sus miembros. La convocatoria, expresando el orden del día, así como el lugar, fecha y hora de la reunión, se cursará por escrito, por el Secretario, con una antelación al menos de 5 días. Dicho plazo podrá reducirse en caso de urgencia.

El Patronato estará válidamente constituido cuando concurra la mitad más uno de sus miembros.

Los acuerdos se tomarán por mayoría de votos, sin que se admita la abstención ni el voto en blanco. El voto del Presidente será de calidad en caso de empate. Los acuerdos sobre propuesta al Protectorado de modificación de los presentes Estatutos requerirán, para su aprobación, el voto favorable de dos tercios de los miembros del Patronato.

Los acuerdos, que se transcribirán en el Libro de Actas, deberán ser autorizados por el Presidente y el Secretario y se aprobarán en la misma reunión.

CAPÍTULO V. RÉGIMEN ECONÓMICO

Artículo 22.- Capital.- El Capital de la Fundación estará compuesto:

1. Por la aportación económica inicial de los fundadores.
2. Por las cantidades que posteriormente se reciban, de cualquier persona o entidad, con destino al incremento del Capital Fundacional.
3. Por los derechos de inscripción a los Cursos organizados por la Fundación.
4. Por las cantidades sobrantes del límite establecido por los Estatutos de la SCCALP como remanente de la Sociedad, tal y como dispone el artículo 53 de dichos Estatutos.

Artículo 23.- Patrimonio.- El Patrimonio puede estar constituido por toda clase de bienes y derechos radicados

en cualquier lugar y especialmente por los siguientes:

A. Bienes inmuebles y derechos reales, que se inscriban en el Registro de la Propiedad a nombre de la Fundación, previa a la inscripción de los mismos en el Registro de Fundaciones culturales.

B. Valores mobiliarios que se depositarán a nombre de la Fundación en establecimientos bancarios o de ahorro.

C. Bienes muebles, títulos de propiedad, resguardos de depósito o cualesquiera otros documentos acreditativos del dominio, posesión, uso, disfrute o cualquier otro derecho de que sea titular la Fundación.

Artículo 24.- Inversión del capital.- El Capital de la Fundación será invertido en la forma más adecuada para la obtención de rendimientos, tales como rentas, dividendos periódicos, revalorizaciones o reservas tácitas.

El Patronato podrá en todo momento y cuantas veces sea preciso, a tenor de lo que aconseje la coyuntura económica, efectuar las modificaciones que estime necesarias o convenientes en las inversiones del Capital Fundacional.

Artículo 25.- Medios.- Los medios económicos para el logro de los fines fundacionales se obtendrán de:

1. Los rendimientos del Capital propio, incluyendo la realización de plusvalías tácitas que se pudieran lograr a través de las inversiones a que alude el artículo anterior.
2. El producto de la venta de los derechos de suscripción de acciones que la Fundación no ejercite.
3. Las subvenciones, donaciones, auxilios, herencias, legados, ya sea a título gratuito u oneroso, ya procedan de la Administración, entidades públicas, sociedades, firmas comerciales, o de la industria o de particulares que se recibían sin destino específico al aumento del Capital fundacional.
4. Las cantidades que pueda percibir la Fundación por sus servicios y actividades, y en particular las indicadas en el artículo 22.3 de los presentes Estatutos.
5. Por los demás medios financieros que la Fundación pueda obtener en España o en el extranjero.

Artículo 26.- Afectación.- Los bienes y las rentas de la Fundación se entenderán afectos o adscritos, sin determinación de cuotas iguales o desiguales, a la realización de los fines fundacionales. Se exceptúan los bienes transmitidos para un fin determinado, que se entenderán afectos y adscritos a la realización de los objetivos que hubiere señalado el transmitente.

No obstante lo dispuesto en el párrafo precedente, el Patronato podrá aprobar la transmisión de fondos y bienes a la Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria y Castilla y León cuando ésta los precise para el cumplimiento de sus fines educativos, sanitarios y de fomento de la investigación, previa solicitud de la Junta Directiva de esta última.

Artículo 27.- Presupuestos y cuentas.- El Patronato aprobará cada año los presupuestos de ingresos y gastos para el ejercicio, que someterá al Protectorado con su liquidación.

El presupuesto de ingresos comprenderá la previsión de los que deban realizarse durante el ejercicio, incluyendo, como mínimo, los que correspondan al mantenimiento y amortización de los valores del patrimonio por depreciación o pérdida de los mismos, los gastos de personal y administración y las cantidades que deban aplicarse al cumplimiento de los fines de la Fundación según los programas de actuación. Los gastos generales se mencionarán por separado.

Los presupuestos ordinarios y extraordinarios de la Fundación serán siempre nivelados.

El Patronato aprobará el inventario, la memoria, el balance de situación y la cuenta de resultados de cada ejercicio, así como la liquidación del presupuesto de ingresos y gastos del año anterior. Posteriormente se hará la oportuna rendición de cuentas al protectorado, dentro de los plazos establecidos en los artículos 23 de la ley de Fundaciones de 24 de noviembre de 1994 y 12 del Reglamento de Fundaciones de 23 de febrero de 1996.

Artículo 28.- Ejercicio económico.- El ejercicio económico de la Fundación se iniciará el 1 de Enero y terminará el 31 de Diciembre de cada año.

CAPÍTULO VI. MODIFICACIÓN Y FUSIÓN DE LA FUNDACIÓN

Artículo 29.- Procedimiento.- En el caso de que las circunstancias que presidieron la constitución de la Fundación hayan variado en forma significativa o resulte conveniente para los intereses de aquélla, el Patronato podrá instar la modificación estatutaria pertinente o, en su caso, la fusión con otra Fundación que persiga similares objetivos, ateniéndose al procedimiento establecido en los artículos 27 y 28 de la Ley de Fundaciones de 24 de noviembre de 1994,

y 16 y 17 del Reglamento de Fundaciones de 23 de febrero de 1996.

CAPÍTULO VII. EXTINCIÓN

Artículo 30.- Decisión.- El Patronato podrá acordar, con el voto favorable de al menos dos tercios de sus miembros, proponer al Protectorado la extinción de la Fundación, en los términos previstos por los artículos 30 de la Ley de Fundaciones de 24 de noviembre de 1994, y 18 del Reglamento de Fundaciones de 23 de febrero de 1996, cuando la finalidad de la Fundación deviniera imposible, liquidándola y dando los bienes resultantes al destino benéfico que estime pertinente, a su libre elección.

Artículo 31.- Liquidación.- El acuerdo administrativo de extinción de la Fundación pondrá fin a sus actividades ordinarias y dará comienzo a las operaciones de su liquidación, cesando en sus cargos los miembros de los órganos de gobierno de aquélla que no sean designados liquidadores.

Los liquidadores darán cuenta al Protectorado de cada una de las operaciones que lleven a cabo tanto en la realización del activo como en la liquidación del pasivo y firmarán la cuenta final de liquidación con los justificantes de la entrega del haber líquido a las Instituciones llamadas a recibirlo, para la anotación de aquélla en el Registro de Fundaciones.

Artículo 32.- Adjudicación.- El haber remanente de la Fundación se entregará conforme a lo previsto en el segundo párrafo del artículo 3 de los presentes Estatutos, pero respetando los destinos particulares señalados por los aportantes de bienes a que se refiere el artículo 26.

CLÁUSULA ADICIONAL

En todo caso, lo previsto en los presentes Estatutos no implica limitación o sustitución de las competencias que al Protectorado atribuyen la Ley de Fundaciones de 1994 y su Reglamento de 1996, y muy especialmente en relación con las autorizaciones, comunicaciones o limitaciones a que la Fundación expresamente se somete.

La interpretación de los presentes Estatutos se hará en concordancia con lo regulado en la referida normativa, la cual será asimismo aplicable para lo no previsto por aquéllos.

XVI CURSO DE ASISTENCIA PRIMARIA EN PEDIATRÍA
Curso 1997-98. Santander



UNIVERSIDAD DE CANTABRIA. FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas
(En colaboración con el INSALUD y la
Dirección Regional de Sanidad)

PROGRAMA

Las sesiones tendrán lugar en el Aula 11 de la Facultad de Medicina a las 19 horas

- *Jueves, 12 de Febrero*
El pediatra de Atención Primaria en la patología crónica del niño.
Miguel García Fuentes. Catedrático de Pediatría. Sección de Nefrología Infantil. Hospital Universitario M. de Valdecilla. Universidad de Cantabria. Santander.
- *Jueves, 19 de Febrero*
Trastornos paroxísticos no epilépticos del movimiento durante la infancia.
José Luis Hérranz. Profesor Titular de Pediatría. Sección de Neuropediatría. Hospital Universitario M. de Valdecilla. Universidad de Cantabria. Santander.
- *Jueves, 26 de Febrero*
Acné en el adolescente. Consideraciones terapéuticas.
Isabel Sánchez Jacob. Dermatóloga. Santander.
- *Jueves, 5 de Marzo*
Terapia familiar breve: una forma de manejar los trastornos de conducta.
Marta González Pescador. Psicóloga. Dirección General de Salud Mental. Consejería de Sanidad. Santander.
- *Jueves, 12 de Marzo*
Infección del tracto urinario en el lactante y en el preescolar.
César Lorís. Sección de Nefrología Pediátrica. Hospital Infantil Miguel Servet. Zaragoza.
- *Jueves, 19 de Marzo*
Indicaciones de las vacunaciones y evolución de las meningitis en Cantabria.
Alvaro González de Aledo. Servicio de Puericultura.

Dirección General de Sanidad. Consejería de Sanidad. Santander.

- *Jueves, 26 de Marzo*
Control sanitario en niños rusos y saharauis que visitan Cantabria.
Carmen Bonilla. Servicio de Puericultura. Dirección General de Sanidad. Consejería de Sanidad. Santander.
- *Jueves, 2 de Abril*
Adolescentes y alcohol.
Guillermo Cánovas. Profesor, escritor y experto en temática adolescente. Madrid.
- *Jueves, 23 de Abril*
Nutrición en el niño que hace deporte.
Pedro Urruzuno. Unidad de Gastroenterología y Nutrición Pediátricas. Hospital Infantil 12 de Octubre. Madrid.
- *Jueves 30 de Abril*
Evaluación del lactante con fiebre sin foco aparente.
Rosa García Corcuera. Pediatra. Centro de Salud Maruca. Santander.
- *Jueves 7 de Mayo*
Dolor de espalda en niños y adolescentes.
María Angeles Alonso. Traumatóloga. Facultativo Especialista de Área. Santander.
- *Jueves 14 de Mayo*
Manejo del niño asmático en Atención Primaria.
Charo López Quintana. Pediatra. Centro de Salud Zuazo. Baracaldo (Vizcaya).
- *Jueves 21 de Mayo*
Infección por *Helicobacter pylori* en el niño.
Cristina Camarero. Unidad de Gastroenterología y Nutrición Pediátricas. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.
- *Jueves 28 de Mayo*
Abuso sexual en la edad pediátrica.
Charo Quintana. Servicio de Ginecología. Hospital de Sierrallana. Torrelavega (Cantabria).
- *Jueves 5 de Junio*
Nuevas enfermedades exantemáticas en Pediatría.
Yon Albisu. Profesor Titular de Pediatría Hospital Infantil Nra. Sra. de Aránzazu. Universidad del País Vasco. San Sebastián.

DIRECCIÓN DEL CURSO

M. García Fuentes. Catedrático de Pediatría. Universidad de Cantabria.

M.J. Lozano. Profesora Titular de Pediatría. Universidad de Cantabria.

PROGRAMACIÓN DEL CURSO

A. González de Aledo. Director de la Escuela Departamental de Puericultura. Dirección General de Sanidad de Cantabria. Santander.

B. Martínez-Herrera. Profesora Asociada de Pediatría. Pediatra del Centro de Salud de Cazoña. Santander.

J. Revuelta. Vocal Nacional de Pediatría Extrahospitalaria de la Asociación Española de Pediatría. Torrelavega.

INFORMACIÓN GENERAL

- Este Curso tiene como objetivo la actualización de temas de interés para la Atención Primaria en Pediatría.

- Está dirigido a Pediatras, Residentes de la especialidad, Médicos de familia y Diplomados de Enfermería que desempeñen su trabajo en el ámbito de la Atención Primaria en Pediatría.

- Se encuadra en el Programa de Cursos de Especialización de la Universidad de Cantabria.

- El número de plazas es de 80, que serán cubiertas teniendo en cuenta el orden de inscripción.

- Los interesados deberán preinscribirse del 19 al 30 de Enero de 1998, en la Secretaría del Dpto. de Ciencias Médicas y Quirúrgicas de la Facultad de Medicina, y recoger el certificado de admisión. La matrícula se formalizará en el Negociado de Alumnos del Pabellón de Gobierno, entre los días 2 y 10 de febrero de 1998.

- Importe de la matrícula: 14.000 pesetas.

- Número de créditos: 2.

III SYMPOSIUM INTERNACIONAL ESTRATEGIAS GLOBALES PARA PREVENIR LA TRANSMISIÓN VIH PERINATAL. Avances recientes

Valencia, 9-11 de noviembre de 1998

Información: Dr. Cipriano A. Canosa. Departamento de Pediatría. Hospital "Casa La Salud". C/ Doctor Manuel Candela, 41. 46021 Valencia. Tel.: 96-393 54 53 / 369 09 00. Fax: 96-393 54 53 / 369 26 35.

NOTICIAS

Los días 13 y 14 de marzo ha tenido lugar en Santander, organizado por el Dpto. de Ciencias Médicas y Quirúrgicas de la Universidad de Cantabria y dirigido por los Profesores Cristina Luzuriaga y Miguel García Fuentes, el II Curso de Avances en Endocrinología Pediátrica, en el que se abordaron los temas "Hirsutismo e hiperandrogenismo" y una mesa redonda sobre "Presente y futuro de la Endocrinología pediátrica".

* * * * *

Los días 27 y 28 de marzo de 1998 ha tenido lugar en Santander, organizado por el Dpto de Ciencias Médicas y Quirúrgicas de la Universidad de Cantabria, un curso de Doctorado y Especialización sobre "Avances en el diagnóstico y tratamiento de la Fibrosis Quística" dirigido por los profesores María José Lozano y Enrique Gutiérrez Rivas.

* * * * *

Los días 26 y 27 de marzo se ha celebrado en Valladolid, organizado por el Dpto. de Pediatría, Inmunología. Obstetricia y Ginecología y dirigido por los Profesores Margarita Alonso y Julio Ardura, el XXVI Curso de Clínica Pediátrica: "El niño y el deporte".

* * * * *

Los días 24 y 25 de abril de 1998, se celebró en Santander, dentro del programa de Doctorado del Dpto de Ciencias Médicas y Quirúrgicas de la Universidad de Cantabria, un Curso de Doctorado sobre "Intolerancia a proteínas leche de vaca", dirigido por la Prof. María José Lozano.

* * * * *

El día 27 de abril de 1998, el Dr. José F. Cordero, subdirector del Programa Nacional de Inmunizaciones de los EE.UU., pronunció una conferencia sobre el tema "Actualización en vacunas", con motivo de la presentación en Asturias de la Fundación Ernesto Sánchez Villares.

* * * * *

Los días 14 al 16 de mayo de 1998, se celebró en Oviedo el IX Curso Internacional de Avances en Nefrología Pediátrica, organizado por la Sección de Nefrología Pediátrica, Departamento de Pediatría, del Hospital Central de Astu-

rias, y bajo la dirección de los doctores Serafin Málaga y Fernando Santos.

PRÓXIMAS REUNIONES DE LA SOCIEDAD

Los días 11 al 14 de julio de 1998, se celebra en Lisboa el V Congreso Portugués de Pediatría. Nuestra Sociedad de

Pediatría, conjuntamente con otras Sociedades Regionales, participa con una Mesa Redonda sobre Meningitis Bacterianas.

* * * * *

El XI Memorial Guillermo Arce-Ernesto Sánchez Villares tendrá lugar en Salamanca los días 19 y 20 de noviembre de 1998.

Crítica de Libros

VIVIR Y COMPRENDER LA EPILEPSIA

J.L. Herranz, Editor.

Janssen-Cilag, Madrid, 1997. 77 págs.

De entre todas las enfermedades crónicas, la epilepsia es una de las que más influye negativamente en la calidad de vida, en parte por la imprevisibilidad de las crisis y por la necesidad de medicación durante varios años, pero especialmente por la gran cantidad de mitos que rodean a esta enfermedad.

Con el fin de proporcionar una información veraz sobre la epilepsia, el Prof. Herranz ha coordinado esta monografía en la que, con la colaboración de otros cuatro neuropediatras y de dos neurólogos, se exponen de manera sencilla e inteligible ochenta cuestiones relacionadas con aspectos clínicos, diagnósticos, terapéuticos y sociales sobre la

epilepsia. El libro está dirigido a los pacientes sus familiares, a pedagogos, psicólogos, personal sanitario y, en realidad, a todos los que desean conocer la realidad actual de la epilepsia, una enfermedad que puede controlarse en la mayor parte de personas, lo que motiva que los autores insistan en la necesidad e importancia de que tengan una actividad normal a nivel personal, académico, familiar, laboral y social.

Distribuida de manera gratuita, esta monografía es un complemento imprescindible de cualquier información sobre la epilepsia, por lo que los pediatras y todos los médicos deberíamos leerla personalmente, y divulgarla entre todas las personas relacionadas directa o indirectamente con la enfermedad.

M^a José Lozano

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 resu-

men. 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 citaciones 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 significación, 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 Medici-**

na, 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.