



VOL. XXXVII • Nº 160 • 2/1997



# Boletín de Pediatría

SOCIEDAD DE PEDIATRÍA DE ASTURIAS,  
CANTABRIA, CASTILLA Y LEÓN

Miembro de la Asociación Española de Pediatría

ERGON



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

<b>PRESIDENTE:</b> Serafín Málaga Guerrero	<b>VOCALES:</b>	<b>ASTURIAS:</b> Gonzalo Solís Sánchez
	<b>SECCIÓN PROFESIONAL:</b> Luis Rodríguez Molinero	<b>AVILA:</b> José Luis Hernán Sanz
<b>VICEPRESIDENTA POR CANTABRIA:</b> María José Lozano de la Torre	<b>PEDIATRÍA EXTRAHOSPITALARIA:</b> Fernando Malmierca Sánchez	<b>BURGOS:</b> Bernardo González de la Rosa
	<b>CIRUGÍA PEDIÁTRICA:</b> Javier Domínguez Vallejo	<b>CANTABRIA:</b> Horacio Paniagua Repetto
<b>VICEPRESIDENTE POR CASTILLA Y LEÓN:</b> Jesús Sánchez Martín		<b>LEÓN:</b> José Manuel Marugán Miguelsanz
	<b>VOCALES EX-PRESIDENTES:</b>	<b>PALENCIA:</b> Susana Alberola López
<b>SECRETARIO:</b> Corsino Rey Galán	J. Díez Rumayor (Burgos)	<b>SALAMANCA:</b> Ana María del Molino Anta
	E. Sánchez Villares (Valladolid)	<b>SEGOVIA:</b> Alfredo Abella Gimeno
<b>TESORERO:</b> Antonio Ramos Aparicio	E. Casado de Frías (Madrid)	<b>VALLADOLID:</b> Marta Sánchez Jacob
	J. L. Solís Cagigal (Oviedo)	<b>ZAMORA:</b> Andrés Carrascal Tejado
<b>DIRECTORA DEL BOLETÍN:</b> María José Lozano de la Torre	M. Crespo Hernández (Oviedo)	
	V. Salazar A. Villalobos (Salamanca)	
	A. Blanco Quirós (Valladolid)	
	J. Blas López Sastre (Oviedo)	
	M. García Fuentes (Santander)	

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

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

SECRETARÍA DE REDACCIÓN

Dpto. de Ciencias Médicas y Quirúrgicas  
(Area 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.  
Antonio López, 236. 28026 Madrid  
Tel. (91) 500 01 14. Fax (91) 792 40 13  
ergon@ergon.es

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



## Sumario

---

### EDITORIAL

- 65 Una nueva etapa  
*M.J. Lozano de la Torre*

### CONFERENCIA

- 67 La problemática del riñón único durante la infancia  
*S. Málaga Guerrero, M. Antón Gamero*

### REVISIONES

- 73 Cistinuria. Revisión teórica  
*L.M. Rodríguez Fernández, S. Lapeña López de Armentia*
- 78 Organización territorial de la atención al niño con asma. Guía para la puesta en marcha de un Plan de Área. I: Planificación estratégica  
*C. Díaz Vázquez*

### ORIGINALES

- 85 Estrés escolar. Clasificación de alumnos por medio de pruebas analíticas  
*C. Rodríguez, M.A. Revilla, R. Bustamante, M.L. González, J. Ardura*
- 90 Niveles de colesterol en la población infantil de Cantabria  
*C. Redondo Figuero, J. Morán Sánchez, G. Castellano Barca, H. Paniagua Repetto, M.P. Martínez Solana, S. Montequi Nogués, M. González-Alciturri Casanueva, V. Canduela Martínez, J. Revuelta Alonso*
- 101 Intolerancia a proteínas vacunas en el área sanitaria de Palencia en los últimos cinco años. Estudio de IgE específica  
*M.C. Andrés de Llano, A. Sánchez, J.M. Andrés, J. Aldana, M.J. Sánchez, S. Carnicero, S. Alberola, L. Aguilera*

### CASO CLÍNICO

- 107 Hipertransaminemia mantenida debida a miopatía  
*M.J. Ordóñez, J.M. Marugán, A. Cabello, S. Lapeña, C. Nieves*

### HACE 25 AÑOS

- 110 Contribución al estudio de la inmunidad digestiva  
*A. Blanco Quirós*

### INFORME

- 112 Prevención de las metabolopatías neonatales en Castilla y León  
*A. Blanco Quirós, I. Fernández, J.J. Tellería, A. Sanz*

- 120 NOTICARIO

- 126 CRÍTICA DE LIBROS

## Summary

---

### EDITORIAL

- 65 A new stage.  
*M.J. Lozano de la Torre*

### LECTURE

- 67 The solitary kidney in childhood  
*S. Málaga Guerrero, M. Antón Gamero*

### REVIEWS

- 73 Cistinuria. Theoretical review  
*L.M. Rodríguez Fernández, S. Lapeña López de Armentia*
- 78 Territorial organization of care to children with asthma. Guideline to get going an Area Plan.  
I: Strategical planification  
*C. Díaz Vázquez*

### ORIGINAL ARTICLES

- 85 School stress. Classification of the students by analitical tests  
*C. Rodríguez, M.A. Revilla, R. Bustamante, M.L. González, J. Ardura*
- 90 Cholesterol levels in children from Cantabria  
*C. Redondo Figuro, J. Morán Sánchez, G. Castellano Barca, H. Paniagua Repetto, M.P. Martínez Solana, S. Montequi Nogués, M. González Alciturri, V. Canduela Martínez, J. Revuelta*
- 101 Cow's milk intolerance (CMI) in the health area of Palencia during the last five years.  
Study of specific IgE  
*M.C. Andrés de Llano, A. Saánchez, J.M. Andrés, J. Aldana, M.J. Sánchez, S. Carnicero, S. Alberola, L. Aguilera*

### CLINICAL CASE

- 107 Hypertransaminasemia sustained due to a myopathia  
*M.J. Ordóñez, J.M. Marugán, A. Cabello, S. Lapeña, C. Nieves*

### 25 YEARS AGO

- 110 Contribution to the study of digestive immunity  
*A. Blanco Quirós*

### REPORT

- 112 Prevention of neonatal metabolopathies in Castilla and León  
*A. Blanco Quirós, I. Fernández, J.J. Tellería, A. Sanz*

### 120 NOTICIARY

### 126 BOOKS

## Editorial

### Una nueva etapa

MARÍA JOSÉ LOZANO DE LA TORRE

En la última Junta Directiva de nuestra Sociedad celebrada el mes de abril en Toledo, he sido nombrada Directora del Boletín de Pediatría. Soy consciente del enorme reto que supone la Dirección de un Boletín fundado en 1960 por el inolvidable Don Ernesto Sánchez Villares y consolidado posteriormente por los Profesores Manuel Crespo y Alfredo Blanco. Todos ellos han sido los artífices de que el Boletín continúe presente y activo entre nosotros y que nuestra revista sea fiel reflejo de la evolución profesional y científica de la Pediatría y de los pediatras de nuestra Sociedad.

El primer número del volumen 37 ha sido presentado en el XXVII Congreso de la Asociación Española de Pediatría, celebrado recientemente en Oviedo, y posteriormente ha sido distribuido a todos los socios de la SCCALP. Aunque en dicho número aparece el nuevo Comité Editorial del Boletín, es necesario que todos conozcamos que el mérito no es nuestro, sino del equipo anterior, particularmente del profesor Alfredo Blanco que ha mantenido vivo el Boletín y ha conseguido que los responsables de Ediciones Ergon crean en su futuro. Pertenezco a la Junta Directiva de la Sociedad de la SCCALP desde el mes de noviembre de 1993 y he sido testigo directo de los esfuerzos personales del profesor Blanco para superar todas las dificultades que se han presentado en estos últimos años. Sin embargo, cuando se publica el primer número, con este nuevo y atractivo formato, Alfredo Blanco renuncia a aparecer como Director del Boletín. Es él por tanto, el que se merece nuestro reconocimiento y gratitud.

En la etapa que comienza, y siendo consciente de la importancia del trabajo en equipo, he solicitado la colaboración de un grupo dinámico de pediatras de nuestra Socie-

dad. A la mayoría de ellos les conozco personalmente y de todos tengo excelentes referencias. Desde el principio me he dado cuenta de su empuje y valía profesional. Todos nosotros, trabajando en equipo, vamos a intentar que el Boletín mantenga su calidad científica, pero somos conscientes de que necesitamos la ayuda de todos los socios. La Junta Directiva actual nos ha dado su confianza y su apoyo incondicional. El profesor Serafín Málaga en el Editorial del número 159, nos invita a consolidar los siguientes objetivos: divulgar la actividad científica de nuestra Sociedad de Pediatría y facilitar la formación continuada de nuestros asociados.

Los días 17 y 18 de octubre próximos, se celebra en Santander el X Memorial Guillermo Arce-Ernesto Sánchez Villares, en el cual se elige una nueva Junta Directiva de nuestra Sociedad. Estamos seguros que continuaremos contando con la ayuda y la confianza de la nueva Junta. Pero además, es fundamental que todos los pediatras del ámbito de nuestra Sociedad Regional conozcan que las páginas del Boletín están abiertas para publicar las investigaciones, revisiones, observaciones clínicas y actividades profesionales de todos los asociados. Por ello, queremos reiterar la llamada que nos hacía recientemente el Profesor Málaga animándonos a continuar colaborando en el renovado Boletín de Pediatría.

Para concluir, nos permitimos recordar al actual y al futuro presidente de la SCCALP, que continúen luchando para conseguir que las autoridades sanitarias del INSALUD reconozcan y puntúen las publicaciones de las revistas de ámbito regional, como ocurre en otras Comunidades Autónomas que tienen transferidas las competencias.

*Santander, julio 1997*

## Conferencia

### La problemática del riñón único durante la infancia\*

S. MÁLAGA GUERRERO, M. ANTÓN GAMERO

Sección de Nefrología Pediátrica. Hospital Central de Asturias. Departamento de Medicina. Área de Pediatría. Universidad de Oviedo.

La situación de riñón único en la edad pediátrica puede estar ya presente desde el nacimiento, debido a la ausencia congénita de riñón (agenesia renal), o debutar en edades más avanzadas al realizarse una nefrectomía a causa de una masa renal (tumor de Wilms) o extrarrenal (neuroblastoma), una malformación urológica grave o una displasia renal multiquística. Aunque no es habitual la donación de riñón durante la infancia, el receptor de injerto renal es el prototipo de monorreno.

Esta variedad de causas que conducen a la existencia de riñón único, junto con la edad en la que tuvo lugar la pérdida de masa renal, el estado del riñón contralateral y los tratamientos quimioterápicos y radioterápicos que pudiera haber recibido el niño, hace aconsejable considerar a estos enfermos como un grupo heterogéneo que obliga a tratarlos separadamente.

Por otra parte, la uninefrectomía durante la infancia difiere de la ocurrida en edad adulta, en que los niños tienen toda una vida por delante y la duda de si el riñón solitario será suficiente para completar el desarrollo y alcanzar su esperanza de vida está siempre presente en el propio niño y en sus familiares más directos.

#### ADAPTACIÓN FISIOLÓGICA A LA PÉRDIDA DE MASA RENAL

La especie humana ha sido dotada de una abundante reserva renal. Revisiones recientes<sup>(1-3)</sup> han resumido los cambios adaptativos y fisiopatológicos asociados con la

reducción de la masa renal, tanto en modelos animales como en la especie humana.

El riñón adulto normal es capaz de concentrar una sobrecarga de solutos en tan sólo 500 ml de volumen a partir de un ultrafiltrado de unos 180 litros al día. Aunque cualquier pérdida significativa de masa renal va a repercutir sobre el manejo del agua y solutos, resecciones de hasta el 90% de la dotación nefrónica, permiten seguir realizando funciones excretoras y secretoras a niveles compatibles con la vida.

#### 1. Cambios morfológicos:

La *hipertrofia compensadora* es un término acuñado para definir el crecimiento del tejido renal residual en respuesta a la pérdida de masa renal. Una vez producida la reducción nefrónica, se ponen en marcha mecanismos de hipertrofia e hiperplasia de las células renales. La *hiperplasia* se ha podido constatar sólo en experimentación animal e implica un incremento en el contenido de ADN. La *hipertrofia* se define como un incremento del cociente proteína/ADN y está presente también en la especie humana.

Tras la nefrectomía el riñón contralateral experimenta un incremento de su masa que puede llegar hasta un 50%, logrado a expensas del aumento de tamaño de las nefronas restantes. Los mecanismos que causan la hipertrofia aparecen muy precozmente, incluso en las primeras 24 horas de producida la pérdida de masa renal. El cambio bioquímico más precoz, la incorporación de colina a las membranas, ocurre sólo cinco minutos después de la reducción nefrónica. El aumento de la síntesis de ARN se observa ya a las 4 horas, si bien el incremento del 50% de la masa renal res-

\* Conferencia impartida en el VIII Curso Internacional de Avances en Nefrología Pediátrica. Oviedo 16-18 de mayo de 1996.

Correspondencia: Dr. Serafín Málaga Guerrero. Sección de Nefrología Pediátrica. Hospital Central de Asturias. Celestino Villamil s/n. 33006 Oviedo (Asturias).

tante no se consigue hasta 2-4 semanas después de la nefrectomía<sup>(4)</sup>.

El grado de crecimiento renal está condicionado por la edad, de tal forma que los animales jóvenes experimentan mayor crecimiento renal que los más viejos<sup>(4,5)</sup>. Por otra parte, ha sido demostrado que tras la nefrectomía unilateral del animal de experimentación tiene lugar la formación de nuevas nefronas. Hasta un 20% de la dotación glomerular del cerdo recién nacido no está totalmente perfundida; sólo en periodos más avanzados de su existencia se logra completar la perfusión. La nefrectomía, cuando se realiza poco tiempo después del nacimiento, actúa acelerando este proceso, hecho que no tiene lugar cuando la resección renal se produce en la edad adulta<sup>(6)</sup>. Así pues, gracias a la hiperplasia celular se consiguen aumentos del tamaño renal del 10-25% por encima de la normalidad.

El cociente hipertrofia/hiperplasia es diferente para cada estirpe celular glomerular. Así, mientras la hipertrofia predomina en las células epiteliales, la hiperplasia es más evidente en las células mesangiales<sup>(6)</sup>.

## 2. Cambios funcionales:

En los animales sometidos a pérdida nefrónica, con el fin de preservar la función renal, se produce un incremento de la filtración glomerular atribuida, en su totalidad, a la hipertrofia glomerular del resto de las nefronas. El estímulo hipertrofiante, que aparece entre una y dos semanas tras la nefrectomía y que hasta la fecha no ha podido ser identificado, consigue incrementos del filtrado glomerular del 40-60% por encima de los niveles previos a la resección. La respuesta, que se inicia 4-6 días después de la reducción de la masa nefrónica, se completa 3-4 semanas después.

Pérdidas de masa renal de tan sólo 10-25% producen incrementos de la tasa de filtración glomerular en cada nefrona del 250% por encima del valor basal, afectándose, sobre todo, las nefronas yuxtamedulares, que llegan a doblar en tamaño a las nefronas más superficiales. Este hecho tiene una gran importancia si tenemos en cuenta que es en estas nefronas donde van a aparecer más precozmente las lesiones de glomerulosclerosis segmentaria y focal (GESF). Se produce, asimismo, incremento de la tensión arterial (TA) sistólica y de la presión en los capilares glomerulares.

## INVESTIGACIÓN CLÍNICA Y EXPERIMENTAL DE LA LESIÓN RENAL PROGRESIVA

En experimentación animal, existe una relación causal entre hipertrofia glomerular y desarrollo de GESF. Aunque los mecanismos responsables de los cambios en la función renal tras la reducción nefrónica son multifactoriales, el fundamental parece deberse a las modificaciones hemodinámicas producidas tras la ablación. Como consecuencia de la hiperfiltración, tiene lugar un incremento del flujo plasmático renal y de la presión hidrostática capilar media en cada uno de los glomérulos restantes, lo que determina la elevación de la tasa de filtración y con ello un incremento de la presión arterial sistólica en los capilares glomerulares.

En la pérdida progresiva de función renal hay que tener en cuenta, además, el papel de la dieta hiperproteica, el daño mediado por alteraciones inmunológicas y otros factores como la isquemia, la manipulación quirúrgica y la lesión por reperfusión entre otros factores involucrados en el daño tisular que tiene lugar tras la resección.

La GESF se ha descrito también en pacientes con riñón único<sup>(6-9)</sup>, si bien no se ha podido confirmar que la reducción de la dotación nefrónica represente un factor de riesgo para la progresión de daño renal<sup>(10)</sup>.

No son muchos los estudios realizados en sujetos sometidos a nefrectomía unilateral con el fin de conocer su evolución a largo plazo. Mientras algunos investigadores<sup>(11)</sup> no han conseguido demostrar efectos adversos en cuanto a la esperanza de vida, presencia de proteinuria, desarrollo de hipertensión (HTA) y/o insuficiencia renal crónica (IRC), otros<sup>(7-9,12,13)</sup>, han observado incremento de la incidencia de estas anomalías después de la nefrectomía unilateral o en pacientes con agenesia renal. Otro tanto ha ocurrido cuando se han seguido pacientes con ablación de más del 50% de la masa renal.

Resultados tan contradictorios encuentran su explicación en el hecho de que se trata de trabajos no homologables en cuanto a la valoración de la masa renal perdida, edad en el momento de la reducción nefrónica, ausencia de daño en el riñón contralateral y otros factores sobreañadidos en relación con la causa que obligó a la nefrectomía (administración de radioterapia, quimioterápicos, etc.).

Aperia y cols.<sup>(14)</sup> consiguieron demostrar que el crecimiento renal de niños nefrectomizados entre los 6 meses y

los 13 años de vida, tras un tiempo de seguimiento entre 1 y 20 años, mostraban incrementos del tamaño renal del 68-82% al compararlos con la longitud de los riñones sanos. El tamaño renal hallado se correlacionó inversamente con la edad en el momento de la nefrectomía.

El estudio del volumen renal mediante ecografía doppler<sup>(15)</sup> ha confirmado en estos pacientes valores de 207 ml  $\pm$  86 ml (rango 56-384 ml), que se correlacionaban fuertemente con la superficie corporal, por lo que concluye considerando al volumen renal como mejor índice de hipertrofia que la longitud renal.

El trabajo con un tiempo de seguimiento más largo<sup>(16)</sup> ofrece resultados de 111 enfermos nefrectomizados en edad pediátrica (edad media 5,3  $\pm$  3,5 años) tras un tiempo de seguimiento medio de 31,3  $\pm$  10,7 años. Tanto el filtrado glomerular como el flujo plasmático renal de los enfermos con más de 25 años de evolución tras la nefrectomía se mostraron disminuidos; asimismo, la creatinina plasmática, la TA y la proteinuria de estos pacientes mostraron valores más elevados que los de menos de 25 años de evolución tras la intervención. Para los autores, la edad en el momento del examen se mostró como el factor más importante de las variables independientes. Estos resultados son concluyentes con los observados por series más cortas y de menos tiempo de evolución<sup>(17)</sup>.

En EE.UU. la Clínica Mayo<sup>(18)</sup> ha publicado recientemente su experiencia sobre la evolución a largo plazo de 138 enfermos nefrectomizados por varias causas antes de los 15 años de vida a una edad media de 7,3 años y a los que se les ha seguido un tiempo medio de 24,7 años. Diecisiete (12%) habían muerto y de ellos sólo uno por IRT. En cuanto a la incidencia de alteraciones patológicas, la proteinuria se pudo constatar en 8 de los 30 pacientes en que se estudió (27%) a una edad media de 39 años, la HTA en 5 de 50 (10%) y la IRC en 9 de 30 (30%).

Ya en nuestro país, de los 178 enfermos nefrectomizados en la Fundación Puigvert<sup>(19)</sup>, 137 lo habían sido antes de los 15 años. Tras un tiempo medio de seguimiento de 14  $\pm$  6 años, el 8,9% de la serie (16 enfermos) tenían deteriorada la función renal con valores medios de creatinina plasmática de 2,2 mg; 14 pacientes (7,9%) presentaban proteinuria y 18 (10,1%) HTA.

En lo que se refiere a series de nefrectomizados en edad adulta, Ohishi et al.<sup>(20)</sup> han recogido el estado de estos pacien-

tes tras 27,9  $\pm$  6,2 años de evolución, demostrando que la función renal representaba el 92,9% de la función de sujetos con los dos riñones. La proteinuria de 24 horas se mostró ligeramente más alta que la de los controles, lo que les permite concluir que la función renal después de una hiperfiltración compensadora de más de 20 años se mantiene estable.

El trabajo más completo para demostrar si una reducción de la masa nefrónica en la especie humana puede dar lugar a cambios progresivos en la proteinuria, desarrollo de HTA y/o fracaso renal, se ha llevado a cabo mediante un metaanálisis<sup>(11)</sup>. Para ello se han valorado 48 estudios publicados entre 1971 y 1994 que totalizan 3.124 enfermos con riñón único (2.988 nefrectomizados, 107 portadores de agenesia renal y 29 con una reducción de masa renal superior al 50%) con al menos dos años de evolución tras la nefrectomía y tras un seguimiento medio de 10,6 años. Se recogen asimismo, los resultados de 1.703 controles sanos. Aunque no fue posible definir qué variable influyó más en el comportamiento de la creatinina plasmática, se pudo confirmar que los sujetos con un 50% de reducción nefrónica presentaban valores algo más altos que los controles. Las cifras eran aún mayores en los sujetos con pérdida renal superior al 50%. La edad en la que tuvo lugar la nefrectomía se asoció con valores más altos.

La reducción de un 50% de masa renal se asoció con un incremento en la frecuencia de proteinuria y su cantidad, que aparecía con más asiduidad cuanto mayor era el tiempo de seguimiento (agenesia renal).

Sólo se observaron incrementos en los valores de la TA en los sujetos con más del 50% de reducción de masa nefrónica, tanto más cuanto mayor era la duración del seguimiento.

## SEGUIMIENTO DE PACIENTES CON PATOLOGÍA ESPECÍFICA

### 1. Agenesia renal:

El riñón único sufre un crecimiento acelerado tras el nacimiento, comparable al que tiene lugar en el recién nacido con displasia renal multiquística. El grado de compensación renal puede llegar a alcanzar hasta el 188%<sup>(21)</sup> y confirma el hallazgo de la literatura de que el volumen de los riñones solitarios, descartados los secundarios a trastornos onco-



lógicos, puede exceder hasta el 70% del volumen renal normal<sup>(22,23)</sup>. No obstante, hay pocos trabajos que hayan estudiado la función renal en los pacientes con agenesia renal, la mayoría de ellos en adultos. Argueso et al., en un trabajo realizado en la Clínica Mayo<sup>(24)</sup>, han estudiado, desde el punto de vista evolutivo, a 157 pacientes con agenesia renal. La IRC como causa del éxitus se confirmó únicamente en 6 de los 43 que habían fallecido. Aunque la supervivencia de esta población fue similar a la esperada para su edad, sexo y año de nacimiento se constató proteinuria en 7 de los 37 pacientes estudiados (19%) que tenían una edad media de 36 años, frente a los 33 años de los que no la presentaban. La HTA estuvo presente en 22 de 47 (47%) a una edad media de 40 años. La IRC se objetivó en 4 de 32 (13%) con un filtrado glomerular medio de 42 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

## 2. Tumor de Wilms (TW):

Los niños con TW tienen mayor riesgo de abocar a IRC como consecuencia de haber recibido radioterapia sobre el riñón único, la potencial acción nefrotóxica de los quimioterápicos y el riesgo teórico de la hiperfiltración en las nefronas intactas.

La mayoría de los autores están de acuerdo en que, tras la nefrectomía, se produce un crecimiento renal compensador, si bien un estudio realizado con pacientes seguidos durante 10-15 años no pudo confirmar este hecho<sup>(25)</sup>.

La ecografía es el mejor método para objetivar el volumen y la velocidad de crecimiento del riñón contralateral. En un estudio<sup>(21)</sup> realizado en niños con TW (N=31) y portadores de agenesia renal (N=27) se constató que el volumen del riñón sano de los niños con TW en el momento del diagnóstico fue de 112% en lactantes y de 118% en los mayores de 4 años. La reducción de la capacidad funcional del riñón enfermo puede tener un efecto compensador del crecimiento del riñón contralateral antes de la nefrectomía, lo que justifica que el volumen del riñón sano al diagnóstico, se encuentre ligeramente aumentado. Tras la nefrectomía, la velocidad del crecimiento compensador es mayor cuanto menor es la edad del paciente, ya que los niños operados antes de los 4 años alcanzan grandes volúmenes renales en los dos años siguientes, mientras que los intervenidos a mayor edad necesitan 3 años para alcanzar los mismos volúmenes. En este sentido, el volumen renal medido tras, al menos, 8 meses de finalizada la radioterapia se había incre-

mentado hasta un 140% en todos excepto en dos casos. El crecimiento renal compensador no se mostró diferente cuando se tuvo en cuenta la edad o el régimen terapéutico empleado<sup>(21)</sup>.

La diferencia de volumen renal entre niños sanos y niños con riñón único por agenesia renal o TW fueron estadísticamente significativos ( $P < 0,0001$ ). Sin embargo, la comparación entre volumen renal en el seguimiento de niños con agenesia renal y TW no mostró diferencias significativas.

Estos hallazgos encontraron su confirmación en un trabajo posterior<sup>(10)</sup> que demostró en 30 sujetos nefrectomizados por TW aumento de la longitud renal con respecto a las tablas de normalidad<sup>(26)</sup>, que se mostró tanto mayor cuanto más largo era el tiempo de evolución y menor la edad al diagnóstico. Todos los pacientes estudiados tenían el filtrado glomerular normal y la función tubular conservada. Sólo cinco presentaban HTA. La administración de actinomicina se confirmó como un riesgo para la aparición de HTA, mayores valores de creatinina plasmática y crecimiento renal menos acusado.

Hay que tener en cuenta que, tras la nefrectomía, los parámetros glomerulares mejoran más rápidamente que las funciones tubulares, que precisan hasta 4 años para una compensación funcional completa<sup>(27)</sup>.

Un reciente trabajo<sup>(28)</sup> ha analizado 97 muestras de orina correspondientes a 76 pacientes con TW después de un tiempo medio de seguimiento de 9 años tras la nefrectomía, encontrando que en 11 enfermos el cociente proteína/creatinina fue mayor de 20 mg/mmol. De ellos 4 (36%) habían sufrido un TW bilateral. Aclaramientos de creatinina patológicos se hallaron en el 10% de los TW unilaterales y en el 80% de los bilaterales.

La experiencia del National Wilms Tumor Study Group se recoge en un reciente trabajo<sup>(29)</sup> que ha revisado los 5.823 niños incluidos en el Registro, de los que 451 eran TW bilateral y 4 TW en riñón único. Han encontrado 55 pacientes (0,09%) en situación de IRC. Mientras la incidencia de IRC en los niños con TW unilateral se mantiene estable (0,25%) a lo largo de los años, la hallada en los portadores de TW bilateral lleva una tendencia decreciente (4,2%). El intervalo desde el diagnóstico al comienzo de la IRC varió entre 0 días y 21 años (media 21 meses). El tiempo medio de seguimiento fue de 6 años (rango 2 meses-22 años). De los 55 enfermos, 25 fueron trasplantados, 21 se sometieron a diá-

lisis y 9 siguieron tratamiento conservador. El antecedente de haber recibido cobaltoterapia se recogió en 25 enfermos. Veintidós enfermos fueron éxitos (16 por progresión tumoral y 6 por complicaciones de la diálisis o el trasplante). El estudio concluye señalando que existe un incremento del riesgo de desarrollar IRC cuando la exéresis de masa renal supera el 50%. Por ello aconseja la quimioterapia preoperatoria siempre que haya que realizar amplias resecciones. Por otra parte, aunque la incidencia de IRC en los portadores de TW unilateral es baja, hay que tener en cuenta que se trata de niños a los que les falta aún mucho tiempo para llegar a adultos y, por lo tanto, de seguimiento<sup>(30)</sup>.

### 3. Neuroblastoma:

Teniendo en cuenta que el tratamiento de estos pacientes se asocia a un alto riesgo de daño renal como consecuencia de la administración de citostáticos (cisplatino, ifosfamida, carboplatino) y cobaltoterapia, se han estudiado 19 enfermos nefrectomizados por neuroblastoma y 38 por TW. El filtrado glomerular no se mostró diferente en ambos grupos de pacientes<sup>(31)</sup>.

### 4. Donantes:

La IRC tras la nefrectomía de donantes vivos es muy rara<sup>(32)</sup>. Estudios funcionales llevados a cabo a largo plazo en estos individuos han demostrado incrementos de la creatinina plasmática hasta de un 20%, mientras que el filtrado glomerular, tras una momentánea elevación, termina estabilizándose en el 75%-85% de los niveles preoperatorios<sup>(1)</sup>. Sin embargo, un reciente estudio realizado en 57 donantes renales para valorar la prevalencia de IRC, proteinuria e HTA tras 23 años de evolución desde la nefrectomía, no ha permitido confirmar estos hallazgos<sup>(33)</sup>.

## PROTOCOLO DE SEGUIMIENTO DEL PACIENTE CON RIÑÓN ÚNICO

Los niños nefrectomizados por TW deben ser sometidos a un seguimiento periódico de la TA, la creatinina sérica y la excreción de proteínas por la orina<sup>(29)</sup>, así como del crecimiento renal<sup>(34)</sup>.

La constatación de una función renal alterada, aunque sea de forma ligera, requiere un seguimiento más frecuente

y cuidadoso de los pacientes. Aunque la prescripción de una dieta baja en proteínas en enfermos con menos de 25-30% de la función renal normal no ha demostrado ser de utilidad<sup>(35)</sup>, sí parecen ser particularmente eficaces los hipotensores del tipo de los IECA que, además de lograr un buen control de la TA, consiguen reducir el rango de la proteinuria.

Cuando los enfermos alcanzan 30 o más años y con independencia de la causa por la que son portadores de riñón único, es aconsejable realizar, al menos, un examen anual de TA, proteinuria y función renal y someterlos cada 5 años a un examen más completo<sup>(16)</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

- Hostetter TH.: Progression of renal disease and renal hypertrophy. *Annu Rev Physiol* 1995; **57**:263-278.
- Grady RW, Novick AC.: Hyperfiltration of renal injury: pathophysiology and clinical implications. *Urology* 1996; **47**:273-283.
- Steckler RE, Riehle Jr RA, Vaughan Jr ED.: Hyperfiltration induced renal injury in normal men: myth or reality. *J Urol* 1990; **144**:1323-1327.
- Hayslett JP.: Effect of age on compensatory renal growth. *Kidney Int* 1983; **23**:599-602.
- Chevalier RL.: Response of the developing kidney to nephron loss. En CM Edelman Jr (edit.): *Pediatric Kidney Disease*, 2ª ed. Little, Brown & Co, Boston 1992, pp. 443-458.
- Hayes JM, Steinmuller DR, Strem SB, Novic AC.: The development of proteinuria and focal-segmental glomerulosclerosis in recipients of pediatric donors kidneys. *Transplantation* 1991; **52**:813-817.
- Zucchelli P, Caguoli L, Casanova S et al.: Focal glomerulosclerosis in patients with unilateral nephrectomy. *Kidney Int* 1983; **24**:649-655.
- Thorner PS, Arbus GS, Celermajer DS, Boumal R.: Focal segmental glomerulosclerosis an progressive renal failure associated with a unilateral kidney. *Pediatrics* 1984; **73**:806-810.
- Gutiérrez-Millet V, Nieto J, Praga M et al.: Focal glomerulosclerosis and proteinuria in patients with solitary kidney. *Arch Inter Med* 1986; **146**:705-709.
- Oldrizzi L, Rugiu C, DeBiase V, Maschio G.: The solitary kidney: A risky situation for progressive renal damage? *Am J Kidney Dis* 1991; **17** suppl 1:57-61.
- Kasike BL, Ma JZ, Louis TA, Swan SK.: Long-term effects of reduced renal mass in humans. *Kidney Int* 1995; **48**:814-819.
- Rugiu C, Oldrizzi L, Lupo A et al.: Clinical features of patients with solitary kidney. *Nephron* 1986; **43**:10-15.

13. Schmidt A, Dietz HG, Schneider K.: Long-term results after partial and unilateral nephrectomy in childhood. *Eur J Pediatr Surg* 1992; **2**:269-273.
14. Aperia A, Broberger O, Wikstad I, Wilton P.: Renal growth and function in patients nephrectomized in childhood. *Acta Paediatr Scand* 1977; **66**:185-192.
15. Gudinchet F, Meuli R, Regazzoni B.: Compensatory renal growth in children and adults studied by doppler sonography. *J Clin Ultrasound* 1994; **22**:11-15.
16. Baudoin P, Provoost AP, Molenaar JC.: Renal function up to 50 years after unilateral nephrectomy in childhood. *Am J Kidney Dis* 1993; **21**:603-611.
17. Robitaille G, Mongeau JG, Lortie L, Sinnassamy P.: Long-term follow-up of patients who underwent unilateral nephrectomy in childhood. *Lancet* 1985; **1**:1297-1299.
18. Argueso LR, Ritchey ML, Boyle Jr ET, Milliner DS, Bergstralh EJ, Kramer SA.: Prognosis of children with solitary kidney after unilateral nephrectomy. *J Urol* 1992; **148**:747-751.
19. Yáñez C, Barceló P, Ballarín JA, Del Río G.: Secuelas de la nefrectomía. Estudio a largo plazo de 178 pacientes. *Nefrología* 1989; **9**:379-384.
20. Ohishi A, Suzuki H, Nakamoto H et al.: Status of patients who underwent uninephrectomy in adulthood more than 20 years ago. *Am J Kidney Dis* 1995; **26**:889-897.
21. Dinkel E, Britscho J, Dittrich M, Schulte-Wissermann H, Ertel M.: Renal growth in patients nephrectomized for Wilms tumour as compared to renal agenesis. *Eur J Pediatr* 1988; **147**:54-58.
22. Laufer I, Griscom NT.: Compensatory renal hypertrophy. *AJR* 1971; **113**:464-467.
23. Wilson P, Aperia A, Broberger O, Wikstad I.: Compensatory hypertrophy in children with unilateral renal disease. *Acta Paediatr Scand* 1980; **69**:83-88.
24. Argueso LR, Ritchey ML, Boyle Jr ET, Milliner DS, Bergstralh EJ, Kramer SA.: Prognosis of children with unilateral renal agenesis. *Pediatr Nephrol* 1992; **6**:412-416.
25. Eklöf O, Lax I, Lundell G, Ringertz H, Wikstad I, Ahström L.: Growth of renoprivals following uninephrectomy for Wilms tumour: application and suitability of a method of assessment. *Pediatr Radiol* 1983; **13**:272-275.
26. Dinkel E, Ertel M, Dittrich M, Peters H, Berres M, Schulte-Wissermann H.: Kidney size in childhood. Sonographical growth charts for kidney length and volumen. *Pediatr Radiol* 1985; **15**:38-43.
27. Simón J, Zamora I, Mendizábal S, Castell V, Lurbe A.: Glomerulotubular balance and functional compensation in nephrectomized children. *Nephron* 1982; **31**:203-208.
28. Mpofu C, Mann JR.: Urinary protein/creatinin index in follow up of patients with Wilms' tumour after nephrectomy. *Arch Dis Child* 1992; **67**:1462-1466.
29. Richtey ML, Green DM, Thomas PRM et al.: Renal failure in Wilms' tumor patients: A report from the National Wilms' Tumor Study Group. *Med Pediatr Oncol* 1996; **26**:75-80.
30. Mäkiperna A, Koskimies O, Jääskeläinen J, Teppo AM, Siimes MA.: Renal growth and function 11-28 years after treatment of Wilms tumour. *Eur J Pediatr* 1991; **150**:444-447.
31. Schell M, Cochat P, Hadj-Aisa A, Bouffet E, Dubourg L, Brunat-Mentigny M.: Renal function following unilateral nephrectomy for neuroblastoma and Wilms' tumour. *Pediatr Nephrol* 1995; **9**:579-582.
32. Terajaki PI, Koyokama H, Cecka JM, Gjertson DW.: The hyperfiltration hypothesis in human renal transplantation. *Transplantation* 1994; **57**:1450-1454.
33. Najarian JS, Chavers BM, McHugh LE, Matas AJ.: 20 years or more of follow-up of living kidney donors. *Lancet* 1992; **340**:807-810.
34. Di Tullio MT, Casale F, Indolfi P et al.: Compensatory hypertrophy and progressive renal damage in children nephrectomized for Wilms' tumor. *Med Pediatr Oncol* 1996; **26**:325-328.
35. Holm EA, Solling K.: Dietary protein restriction and the progression of chronic renal insufficiency: a review of the literature. *J Inter Med* 1996; **239**:99-104.

## Revisión

### Cistinuria. Revisión teórica

L.M. RODRÍGUEZ FERNÁNDEZ, S. LAPEÑA LÓPEZ DE ARMENTIA

*Servicio de Pediatría. Hospital de León. León.*

En 1810, Wallaston<sup>(1)</sup> al analizar dos cálculos obtenidos de vejigas urinarias, observó que eran diferentes de todos los descritos previamente. Por su origen vesical y su supuesta naturaleza química los denominó cálculos de «óxido cístico». Stromeyer<sup>(2)</sup>, en 1824, visualizó cristales hexagonales aplanados en la orina de pacientes con cistinuria. El hallazgo de cristales de cistina sirvió durante muchos años como método diagnóstico de esta enfermedad y sigue siendo útil actualmente. En 1833, Berzelius<sup>(3)</sup> advirtió que el compuesto responsable de los cálculos no era un óxido, lo que le llevó a cambiar su nombre por el de «cistina», perpetuando la falacia de su origen vesical. A principios del actual siglo, Garrod<sup>(4)</sup> incluyó equivocadamente a la cistinuria entre los errores innatos del metabolismo, sugiriendo que un déficit enzimático sería la causa de esta enfermedad. Sin embargo, en 1951, Dent y Rose<sup>(5)</sup> demostraron que la cistinuria no tiene este origen y que la alteración básica radica en un defecto hereditario del transporte de membrana en el túbulo renal y en la mucosa intestinal para los aminoácidos cistina, ornitina, lisina y arginina.

#### ASEPCTOS EPIDEMIOLOGICOS Y GENÉTICOS

La expresión del defecto del transporte a nivel intestinal no tiene consecuencias clínicas debido a que la malabsorción de aminoácidos se compensa al permanecer intacta su absorción en forma de oligopéptidos<sup>(6)</sup>. Pero, a nivel renal, los aminoácidos filtrados en el glomérulo son deficitariamente reabsorbidos en el túbulo produciéndose su hipersecreción urinaria. Las concentraciones elevadas de ornitina, lisina y argi-

nina en la orina no tienen traducción clínica conocida; sin embargo, la cistina, por su menor solubilidad, es una de las causas de la producción de nefrourolitiasis.

Entre los recién nacidos la prevalencia de cistinuria química varía de 1/2.000 a 1/15.000 casos en los distintos programas de despistaje neonatal realizados en países occidentales<sup>(7-9)</sup>, siendo uno de los trastornos hereditarios más frecuentes. A pesar de ello, sólo entre el 3 y el 59% de los sujetos cistinúricos llegan a formar cálculos<sup>(6)</sup>, representando entre el 1 y el 4% de todos los pacientes litiasicos<sup>(10,11)</sup>. Aunque la presencia de cálculos en estos pacientes se produce sobre todo en la segunda y tercera décadas de la vida, en una revisión de la literatura realizada por Polinsky y cols.<sup>(12)</sup> la cistinuria se mostró responsable del 3% y 1,9% de las litiasis urinarias de niños norteamericanos y europeos, respectivamente. Esta patología, que afecta con incidencia similar a ambos sexos, suele hacerlo en los varones con mayor severidad, probablemente debido a peculiaridades anatómicas de la vía urinaria<sup>(13)</sup>.

La cistinuria es un trastorno genético con un patrón complejo de herencia autosómica recesiva resultante de mutaciones alélicas. Rosenberg y cols.<sup>(14)</sup> utilizaron varias determinaciones clínicas y analíticas para indicar que la cistinuria es, al menos, tres distintos trastornos bioquímicos hereditarios que se tratan de sistematizar en la tabla I. Recientemente ha podido establecerse que mutaciones del gen rBAT (SLC3A1 según la nomenclatura del Genome Data Base), situado en el cromosoma 2, son responsables de la cistinuria tipo I<sup>(15,16)</sup>. Los distintos tipos de pacientes homocigotos sólo pueden ser diferenciados recurriendo al estudio de grupos familiares. Desde el punto de vista práctico se considera que los indivi-

Correspondencia: Dr. L.M. Rodríguez Fernández. Servicio de Pediatría. Hospital de León. C/ Altos de Nava, s/n. 24071 León.

TABLA I. GENOTIPOS Y FENOTIPOS DE LA CISTINURIA

Genotipo	Nombre	Transporte activo intestinal			Excreción urinaria de aminoácidos
		Cis	Lis	Arg	
+/+	Normal	Presente	Presente	Presente	normal
+/I	Tipo I heterocigoto				normal
+/II	Tipo II heterocigoto				++
+/III	Tipo III heterocigoto				+
I/I	Tipo I homocigoto	Ausente	Ausente	Ausente	++++
II/II	Tipo II homocigoto	Presente	Ausente	?	++++
III/III	Tipo III homocigoto	Presente	Presente	Presente	++++
I/II	Mezcla genética				++++
I/III	Mezcla genética				++++
II/III	Mezcla genética				++++

duos heterocigotos presentan excreciones urinarias de estos aminoácidos superiores a las de los sujetos normales, pero inferiores a las de los homocigotos, que serían los únicos capaces de dar lugar a manifestaciones clínicas (Tabla I).

#### ASPECTOS BIOQUÍMICOS Y FISIOPATOLÓGICOS

La cistina es un aminoácido dibásico producto de la unión de dos moléculas iguales de un thiol libre, la cisteína. El organismo puede obtenerla a partir de la metionina o de la homocistina presentes en las proteínas de la dieta, tratándose, por tanto, de un aminoácido no esencial. De los cuatro aminoácidos que habitualmente se excretan en exceso en la orina de los pacientes con esta patología, sólo la cistina tiene importancia clínica por su limitada solubilidad. Dent y Senior<sup>(17)</sup> mostraron que la solubilidad de la cistina aumenta a medida que lo hace el pH urinario, si bien este hecho únicamente tienen utilidad terapéutica una vez que el pH se mantiene por encima de 7.

Al contrario que la mayoría de las aminoacidurias, la cistinuria es un ejemplo clásico de un trastorno en la función tubular renal, como sucede cuando con niveles normales o ligeramente bajos en plasma de una sustancia se produce una eliminación urinaria excesiva de la misma. No se trata, pues, de una situación de hiperaminoacidemia y aminoaciduria secundaria a la incapacidad de la nefrona para reabsorber las excesivas cantidades filtradas.

De todos los aminoácidos estudiados sólo la cistina y los aminoácidos dibásicos están involucrados en la cistinuria. En base a esta información Dent y Rose<sup>(5)</sup> postularon un único mecanismo de transporte para los cuatro aminoácidos que sería defectuoso en esta enfermedad. Recientes informaciones sobre trastornos clínicos en los que la cistinuria y el resto de aminoacidurias dibásicas suceden de forma independiente<sup>(18-22)</sup> han complicado esta interpretación, describiendo al menos siete sistemas de transporte para la reabsorción tubular de la cistina y los aminoácidos dibásicos<sup>(23)</sup>. Uno de éstos está presente en el borde en cepillo de la membrana luminal, tanto en el túbulo proximal como en la pared intestinal, y es compartido por los cuatro aminoácidos. Este sistema de transporte está mediado por un transportador, que es potencialmente saturable y está influenciado por el gradiente electroquímico de sodio a través de la membrana luminal<sup>(6)</sup>, aunque los mecanismos íntimos de la reabsorción acoplada de sodio y aminoácidos no son conocidos todavía con exactitud.

Las consideraciones sobre los distintos patrones de transporte intestinal para los aminoácidos dibásicos permiten separar los diferentes grupos de pacientes homocigóticos para esta patología, según hemos señalado más arriba.

#### CLÍNICA

Aunque en uno de cada cuatro pacientes la expresión clínica de esta enfermedad tiene lugar en la infancia<sup>(2)</sup>, el

pico de mayor frecuencia se produce en la segunda y tercera décadas de la vida<sup>(13)</sup>.

La forma más común de presentación es mediante el cortejo sintomático que caracteriza a la litiasis urinaria: hematuria macroscópica, cólico nefrítico con o sin expulsión de cálculo y dolor lumbar<sup>(25)</sup>. Esta sintomatología, a menudo muy recurrente, puede ir acompañada de infección urinaria, obstrucción de las vías urinarias y, eventualmente, fallo renal. La infección, la hipertensión arterial y el fallo renal pueden ser también la primera causa por la que los pacientes requieran atención médica<sup>(13)</sup>. La creencia de que los sujetos cistinúricos tenían una talla menor que la población normal<sup>(26)</sup> no ha podido ser confirmada<sup>(27)</sup>.

Cuando los cálculos son exclusivamente de cistina tienen un color amarillo «miel», un brillo perlado y son radiopacos, debido a la densidad de las moléculas de sulfuro<sup>(25)</sup>. Estas características se confirman sólo en la mitad de los pacientes<sup>(28)</sup>. En el resto de los casos, la cistina está mezclada con otros componentes y en el 1-2% de las piedras de cistinúricos no llega a detectarse<sup>(28)</sup>, observándose cálculos de calcio, estruvita y ácido úrico<sup>(13)</sup>.

La cistinuria se ha visto asociada, ocasionalmente, con hiperuricemia<sup>(29)</sup>, hemofilia<sup>(30)</sup>, retinitis pigmentosa<sup>(31)</sup>, distrofia muscular<sup>(32)</sup>, hipotonía muscular<sup>(33)</sup>, mongolismo<sup>(34)</sup>, pancreatitis hereditaria<sup>(35)</sup>, tetania hipocalcémica<sup>(18)</sup>, síndrome de Jeune<sup>(36)</sup> y acidemias orgánicas del tipo de la propiónica<sup>(37)</sup>, metilmalónica<sup>(38)</sup> e isovalérica<sup>(13)</sup>.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de cistinuria debe ser tenido en cuenta en todos los pacientes con cálculos urinarios o con sintomatología de vías urinarias sugerente de la presencia de cálculos, especialmente cuando la litiasis tiene una tasa de recurrencia elevada o aparece en edades muy tempranas de la vida.

Ante un cuadro clínico compatible con esta patología el proceder diagnóstico más simple es el examen microscópico del sedimento urinario buscando cristales típicos, preferiblemente en la primera orina de la mañana o en otra orina concentrada<sup>(43)</sup>. La acidificación de la muestra con ácido acético puede conseguir que precipiten cristales que no son visibles en orina fresca<sup>(17)</sup>.

Enfrentando la orina de pacientes cistinúricos con ciani-

do-nitroprusiato (Test de Brand), ésta toma una coloración rojo púrpura<sup>(39)</sup>. Es importante que el color obtenido sea comprobado con el de un espécimen de orina normal al que se le haya añadido cistina. El límite inferior de sensibilidad de esta reacción se sitúa entre los 75 y 125 mg/g de creatinina de cistina, ofreciendo así la posibilidad de ser utilizada como método de screening puesto que permite la detección fácil de homocigotos, que excretan habitualmente cantidades superiores a los 250 mg/g de creatinina<sup>(40)</sup>, y de algunos, aunque no todos, heterocigotos. El test de Brand no es específico de la cistinuria ya que puede ser también positivo en la homocistinuria y en pacientes con acetonuria<sup>(13)</sup>.

Los sujetos con cristaluria o un test cianido-nitroprusiato positivo, deben ser valorados con métodos que permitan la cuantificación de la eliminación urinaria de cistina y aminoácidos dibásicos, como son la cromatografía líquida de alta resolución<sup>(41)</sup> o la electroforesis de alto voltaje<sup>(42)</sup>. Aunque los valores varían según el laboratorio y el método de determinación empleado, suele considerarse una eliminación normal de cistina en niños la que no supera los 75 mg/g de creatinina<sup>(43)</sup>.

## TRATAMIENTO

### 1. Medidas que pretenden disminuir la excreción urinaria de cistina

**Dietéticas.** La cistina se sintetiza en nuestro organismo a partir del aminoácido esencial metionina. En base a esto se han realizado numerosos intentos terapéuticos, tratando de diseñar dietas pobres en metionina que cubrieran las necesidades nutricionales básicas con resultados variables en cuanto a su efectividad en la disminución de la excreción urinaria de cistina<sup>(44,45)</sup>. Aunque, probablemente, es razonable evitar el aporte excesivo de metionina no está indicada la realización de dietas rigurosas<sup>(13)</sup>.

Recientemente ha comenzado a recomendarse la realización de dietas hiposódicas, postulándose que una disminución de la ingesta de sodio se sigue de una disminución de la eliminación urinaria de cistina<sup>(46,47)</sup>. Esto mismo pudo ser comprobado, por primera vez en pacientes pediátricos, por nosotros<sup>(48)</sup>. Dicha disminución estaría en relación con la existencia de un mecanismo de transporte acoplado para el sodio y los aminoácidos en el túbulo proximal<sup>(49,50)</sup>.

**Farmacológicas.** Se ha indicado que la glutamina administrada por vía oral o intravenosa es capaz de disminuir la excreción urinaria de cistina<sup>(51)</sup>, aunque esta acción ha sido posteriormente refutada<sup>(52)</sup>. Esta diversidad de hallazgos se explicaría, según han señalado Jaeger y cols.<sup>(53)</sup>, porque la glutamina sólo reduce la eliminación urinaria de cistina en sujetos que reciben un alto aporte de sodio, siendo, por tanto, escasa la utilidad práctica de su administración.

## 2. Medidas que pretenden aumentar la solubilidad urinaria de la cistina

**Administración de álcalis.** Dent y Senior<sup>(17)</sup> mostraron, en un estudio ya clásico, como la solubilidad de la cistina aumenta de forma importante cuando el pH urinario es superior a 7,5, dificultándose su cristalización. Sin embargo, es difícil mantener orinas tan alcalinas durante las 24 horas del día, requiriéndose dosis elevadas de álcali que pueden dar lugar a efectos indeseables.

**Aumento de la diuresis.** Su eficacia es indudable, disminuyendo la concentración de cistina en la orina y haciendo más difícil el depósito de cristales. Pero, sobre todo los niños tienen dificultades para realizar una ingesta de líquidos tan elevada como la que se precisa para evitar la sobresaturación urinaria, fundamentalmente durante la noche.

**Medidas farmacológicas.** La penicilamina y la mercaptopropionilglicina<sup>(54)</sup> son dos fármacos que han demostrado su utilidad para evitar la cristalización de la cistina, uniéndose a ella y dando lugar a un compuesto mucho más soluble. Sin embargo, por sus efectos secundarios graves y frecuentes, su uso debe ser restringido a pacientes en los que hayan fracasado terapias más conservadoras<sup>(13)</sup>.

El captopril, un compuesto sulfidrilo con acción antihipertensiva por ser inhibidor del enzima convertidor de la angiotensina, es una adquisición terapéutica más reciente. Su mecanismo de actuación es similar al de las drogas mencionadas anteriormente, aunque persisten todavía dudas sobre su eficacia<sup>(13,55)</sup>.

## 3. Actuaciones que pretenden remover los cálculos existentes

Aunque la litotomía, retirada quirúrgica de los cálculos, sigue siendo todavía una práctica necesaria en algunos pacientes, la irrigación de las piedras con soluciones alcalinas, D-penicilamina, N-ecetilpenicilamina o N-acetilciste-

ína<sup>(56)</sup> mediante catéteres transuretrales es en muchas ocasiones exitosa. La litotricia es menos eficaz porque los cálculos de cistina son de los más resistentes a la desintegración. Pero su utilización juiciosa en algunos enfermos puede evitar el recurso a la cirugía.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Wollaston WH. On cystic oxide, a new species of urinary calculus. *Philos Trans R Soc Lond* 1810; **100**:223-230.
2. Noehden GH. Scientific notices - chemistry, cystic oxide- communicated in a letter from Dr. Noehden to Mr. Children. *Ann Philos* 1824; **7**:146.
3. Berzelius JJ. Calculus urinaries. *Traite Chimie* 1833; **7**:424-428.
4. Garrod AE. Inborn errors of metabolism. *Lancet* 1908; **ii**:1-7.
5. Dent CE, Rose GA. Amino acid metabolism in cystinuria. *Q J Med* 1951; **20**:205-220.
6. Peces R, Gorostidi M, Escalada P. Ed. Cistinuria. *Nefrología* 1992; **12**:101-104.
7. Woolf LI. Large-scale screening for metabolic disease in the newborn in Great Britain. En: Anderson JA, Swaiman KF (eds). Phenylketonuria and Allied Metabolic Disorders. U.S. Department of Health, Education and Welfare (Children's Bureau). Washington, 1967; pp. 50-59.
8. Turner B, Brown DA. Amino acid excretion in infancy and early childhood: A survey of 200,000 infants. *Med J Aust* 1972; **1**:62-70.
9. Levy HL, Shih VE, Madigan PM. Massachusetts metabolic disorders screening program. I. Technics and results of urine screening. *Pediatrics* 1971; **49**:825-836.
10. Evans WP, Resnick MI, Boyce WH. Homozygous cystinuria - evaluation of 35 patients. *J Urol* 1982; **127**:707-712.
11. Levy FL, Adams-Huet B, Pak CY. Ambulatory evaluation of nephrolythiasis: an update of a 1980 protocol. *Am J Med* 1995; **98**:50-59.
12. Polinsky MS, Kaiser BA, Baluarte HJ. Urolithiasis en la infancia. *Clin Pediatr North Am* (ed esp) 1987; **3**:731-760.
13. Segal S, Thier SO. Cystinuria. En: Scriver, Deaudec, Sly, Valle (eds). The metabolic basis of inherited disease. New York: McGraw-Hill, 1989; 2479-2496.
14. Rosenberg LE, Downing, Durant JL, Segal S. Cystinuria: Biochemical evidence of three genetically distinct diseases. *J Clin Invest* 1966; **45**:365-371.
15. Palacin M. A new family of proteins (rBAT and 4F2hc) involved in cationic and zwitterionic amino acid transport: a tale of two proteins in search of a transport function. *J Exp Biol* 1994; **196**:123-137.
16. Calonge MJ, Volpini V, Bisceglia L y cols. Genetic heterogeneity in cystinuria: the SLC3A1 gene is linked to type I but not to type III cystinuria. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; **92**:9667-9671.
17. Dent CE, Senior B. Studies on the treatment of cystinuria. *Brit J Urol* 1955; **27**:317-322.

18. Brodehl J, Gallissen K, Kowalewski S. Isolated cystinuria (without lysine-ornithine-argininuria) in a family with hypocalcemic tetany. *Klin Wochenschr* 1967; **45**:38-40.
19. Stephens AD, Perrett D. Cystinuria: A new genetic variant. *Clin Sci Moll Med* 1976; **51**:27-30.
20. Whelan DT, Scriver CR. Hyperdibasic aminoaciduria: An inherited disorder of amino acid transport. *Pediatr Res* 1968; **2**:525-529.
21. Oyangi K, Miura R, Yamanoughi T. Congenital lysinuria: A new inherited transport disorder of dibasic amino acids. *J Pediatr* 1970; **77**:259-263.
22. Simell O, Perheentupa J. Renal handling of diamino acids in lysinuric protein intolerance. *J Clin Invest* 1974; **54**:9-14.
23. Jaeger P. Cystinuria: pathophysiology and treatment. *Adv Nephrol* 1989; **18**:107-112.
24. Dahlberg PJ, Van den Berg CJ, Kurtz SB, Wilson DM, Smith LH. Clinical features and management of cystinuria. *May Clin Proc* 1977; **52**:533-542.
25. Halperin EC, Thier SO. Cystinuria. En: Coe, Brenner, Stein (eds). *Nephrolythiasis*. New York: Churchill Livingstone, 1980; pp. 208-230.
26. Collis JE, Levi AJ, Milne MD. Stature and nutrition in cystinuria and Hartnup disease. *Br Med J* 1963; **1**:590-593.
27. Smith A, Yu JS, Brown DA. Childhood cystinuria in New South Wales. *Arch Dis Child* 1979; **54**:676-680.
28. Bostrom H, Hambræus L. Cystinuria in Sweden. VII. Clinical, histopathological, and medico-social aspects of the disease. *Acta Med Scand* 1964; **Supl**: 411-419.
29. Meloni CR, Canary JJ. Cystinuria with hyperuricemia. *JAMA* 1967; **200**:169-171.
30. Dent CE, Harris H. The genetics of cystinuria. *Ann Hum Genet* 1951; **16**:60-65.
31. Brooks WDW, Heasman MA, Lovell RRH. Retinitis pigmentosa associated with cystinuria: 2 uncommon inherited conditions occurring in family. *Lancet* 1949; **i**:1096-1098.
32. Hurwitz LJ, Carson NAJ, Allen IV, Fannin TF, Lyttle JA, Neill DW. Clinical, biochemical and histopathological findings in a family with muscular dystrophy. *Brain* 1967; **90**:799-801.
33. Clara R, Lowenthal A. Familial and congenital lysine-cystinuria with benign myopathy and dwarfism. *J Neurol Sci* 1966; **3**:434-435.
34. Tanguay RB, Galindo J. Cystinuria associated with mongolism and identification of an anormal pyrrolidine compound in urine. *Am J Clin Pathol* 1966; **46**:442-444.
35. Gross JB, Ulrich JA, Jones JD. Urinary excretion of amino acids in a kindred with hereditary pancreatitis and aminoaciduria. *Gastroenterology* 1964; **47**:41-43.
36. Rinaldi S, Dionisi-Vici C, Goffredo B, Dallapiccola B, Rizzoni G. Jeune syndrome associated with cystinuria: report of two sisters. *Am J Med Genet* 1990; **37**:301-303.
37. Purkiss P, Chalmers RA, Borud O. Combined aminoglycinuria and cystine and dibasic aminoaciduria in patients with propionic acidemia and 3-methylcrotonylglycinuria. *J Inherited Metab Dis* 1980; **3**:85-88.
38. Delvalle JA, Merinero B, García MJ, Ugarte M, González M, Gracia R, Peralta A. Biochemical findings in a patient with neonatal methyl-malonic acidemia. *J Inherited Metab Dis* 1982; **5**:53-54.
39. Brand E, Harris MM, Biloon S. Cystinuria: Excretion of a cystine complex which decomposes in the urine with the liberation of free cystine. *J Biol Chem* 1930; **86**:315-319.
40. Harris H, Mittwoch U, Robson EB, Warren FL. Pattern of amino acid excretion in cystinuria. *Ann Hum Genet* 1955; **19**:196-199.
41. Crawhall JC, Saunders EP, Thompson CJ. Heterozygotes of cystinuria. *Am Hum Genet* 1966; **29**:257-260.
42. Sckett DL. Adaptation of monodirectional high voltage electrophoresis on long papers to the rapid qualitative identification of urinary amino acids. *J Lab Clin Med* 1964; **63**:303-310.
43. Schwille PO, Scholz D, Schwille K. Citrate in urine and serum and associated variables in subgroups of urolithiasis: Results from outpatient stone clinic. *Nephron* 1982; **31**:194-198.
44. Kolb FO, Earll JM, Harris HA. Disappearance of cystinuria in a patient treated with prolonged low methionine diet. *Metabolism* 1967; **16**:378-381.
45. Zinneman HH, Jones JE. Dietary methionine and its influence on cystine excretion in cystinuric patients. *Metabolism* 1966; **15**:915-918.
46. Norman RW, Manette WA. Dietary restriction of sodium as means of reducing urinary cystine. *J Urol* 1990; **143**:1193-1195.
47. Peces R, Sánchez L, Gorostidi M, Alvarez J. Effects of variation in sodium intake on cystinuria. *Nephron* 1991; **57**:421-423.
48. Rodríguez LM, Santos F, Málaga S, Martínez V. Effect of a low sodium diet on urinary elimination of cystine in cystinuric children. *Nephrol* 1995; **71**:416-418.
49. Zelikovic I, Chesney RW. Sodium-coupled amino acid transport in renal tubule. *Kidney Int* 1989; **36**:351-359.
50. Peces R, Gorostidi M, Sánchez L, Escalada P. Nuevos aspectos fisiopatológicos y terapéuticos en la cistinuria. *Nefrología* 1992; **12**:128-132.
51. Miyagi K, Nakada S, Ohshiro D. Effect of glutamine on cystine excretion in a patient with cystinuria. *N Engl J Med* 1979; **301**:196-198.
52. Skovby F, Rosenberg LE, Thier SO. No effect of L-glutamine on cystinuria. Letter to the editor. *N Engl J Med* 1980; **302**:236.
53. Jaeger P, Portmann L, Saunders A, Rosenberg LE, Thier SO. Anticystinuric effects of glutamine and of dietary sodium restriction. *N Engl J Med* 1986; **315**:1120-1123.
54. Lindell A, Denneberg T, Jeppsson JO. Urinary excretion of free cystine and tiopronin-cysteine-mixed disulfide during long term tiopronin treatment of cystinuria. *Nephron* 1995; **71**:328-342.
55. Cohen TD, Strem SB, Hall P. Clinical effect of captopril on the formation and growth of cystine calculi. *J Urol* 1995; **154**:164-166.
56. Benítez J, Tudela P, Laguna G y cols. Disolución de una litiasis cistínica con N-acetilcisteína. *Arch Esp Urol* 1995; **48**:944-948.



## Revisión

# Organización territorial de la atención al niño con asma. Guía para la puesta en marcha de un Plan de Área. I: Planificación estratégica

C.A. DÍAZ VÁZQUEZ

*Servicio de Pediatría. Hospital Carmen y Severo Ochoa. Cangas del Narcea. Asturias.*

### INTRODUCCIÓN

Aunque el asma es la patología crónica de mayor prevalencia en la edad pediátrica<sup>(1-4)</sup>, una revisión exhaustiva de la bibliografía evidencia la ausencia de referencias sobre los aspectos teórico-prácticos de la organización global, en un ámbito territorial, de la atención al niño asmático. Los profesionales de la salud sabemos que los conocimientos actuales sobre la enfermedad permiten ofertar a la mayor parte de los niños una vida ausente de síntomas y una mejoría clínica y funcional en todos los casos<sup>(1,5-7)</sup>, sin poder hablar aún de curar el asma. El problema es cómo organizar esta oferta. ¿Qué pasos seguir? ¿Qué aspectos y reflexiones deben tenerse en cuenta?

Se publican innumerables trabajos centrados en aspectos parciales de la intervención: diagnóstica, educativa, terapéutica, mejoría clínica, etc. Los grandes consensos en el tema<sup>(1,7-9)</sup>, aunque plantean la necesidad de organizar este tipo de actuaciones, no desarrollan la totalidad de los puntos clave necesarios para ponerlas en marcha, quizá debido a que son trabajos dirigidos a muchos entornos y no pueden atender a las peculiaridades de cada sistema sanitario, ni definir un modelo único de organización de la atención al niño con asma.

Ante la falta de bibliografía en este sentido, el presente trabajo intenta dar una visión de cómo puede ser la organización de la atención al asma infantil, basándose en la experiencia de la puesta en marcha y desarrollo del Pro-

grama del Niño Asmático en el Área de Oviedo (1993-1996) y del Plan de Atención al Niño con Asma del Área Sur-occidental de Asturias (1996-1997).

### LA NECESIDAD DE PLANIFICAR

La escasez de recursos es un hecho presente en cualquier intención de organizar la asistencia sanitaria. Al sistema sanitario le falta dinero, recursos materiales y humanos. Al profesional sanitario le falta tiempo. El peligro subyacente a esta escasez, es que la eficacia en la intervención sanitaria disminuya o no llegue a ser lo suficientemente aceptable. Para tratar de resolver este problema se cuenta con una excelente herramienta: la planificación. Esta busca: *organizar los recursos disponibles para alcanzar los objetivos deseados, a través de la puesta en marcha de unas acciones.*<sup>(10,11)</sup>

La planificación parte de la constatación de un problema que requiere ser solucionado y se hace imprescindible en el manejo de aquellos temas de salud considerados prioritarios (por el número de casos, la gravedad de los mismos, las repercusiones sociales, etc.), y que sean vulnerables a la intervención, es decir los que al actuar sobre ellos se obtiene una mejora en la salud<sup>(10-13)</sup> (Fig. 1).

El asma se constituye, en base a los criterios descritos, en la enfermedad crónica de la infancia de máxima prioridad y por tanto susceptible de una actuación planificada<sup>(1-4,14-16)</sup>.

Correspondencia: Carlos A. Díaz Vázquez. Vegamuñiz, 11. 33519 La Carrera. Siero. Asturias.

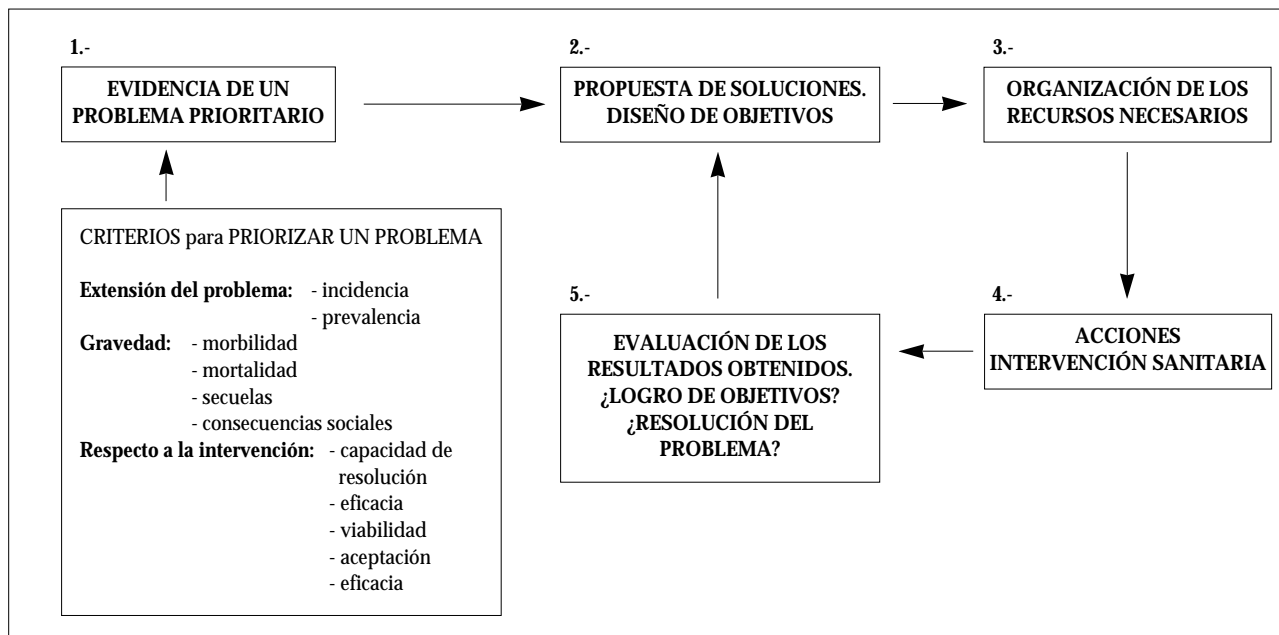


Figura 1. Los componentes de la planificación.

## PLANIFICACIÓN TERRITORIAL VERSUS PLANIFICACIÓN POR NIVELES

La actual organización del sistema sanitario español, se basa en una distribución de los recursos con un criterio geográfico, en la que los ciudadanos acceden a estos en base a su domicilio. A su vez los recursos sanitarios se interconectan entre sí teniendo como referente un marco territorial: el Área Sanitaria, subdividida en Zonas Básicas de Salud, con un Centro de Salud cada una. A cada Área le corresponde un Hospital, y este hace de referente para el conjunto de Centros de Salud de ese Área.<sup>(17)</sup>

Cualquier planificación en asma infantil deberá, por tanto, asumir esta estructura de la red sanitaria y, por tanto, cuando hablamos de planificar la atención al niño con asma hablamos de planificar la intervención en un territorio.

Definimos la planificación territorial como: *la adecuada organización de los recursos necesarios y disponibles en un territorio (asistencia primaria, hospitalaria y recursos sociales) que busca, mediante acciones coordinadas, el logro de objetivos de salud en la comunidad a la que se dirige.*

El elemento clave de esta definición es la **coordinación de los recursos de un territorio para un mismo fin**. Desgraciadamente muy pocas cosas se hacen así. En general, las

intervenciones se desarrollan por niveles (planes en atención primaria, o en atención hospitalaria), sin coordinación entre ellos. A esto es a lo que llamamos planificación sectorial o por niveles, siendo fácil encontrarlos con varios programas, desde los mismos o diferentes niveles, interviniendo en el asma infantil en un mismo entorno geográfico, muchas veces superponiéndose unos a otros y duplicando intervenciones.

La planificación territorial, como acción en la que se coordinan todos los niveles implicados, al ser única en un marco geográfico determinado, será más equitativa, más accesible, logrará mejores resultados para el conjunto de los niños (eficacia), resultará más eficiente para la administración y más satisfactoria para los niños y familias.

## PLANIFICACIÓN TERRITORIAL DE LA ATENCIÓN AL NIÑO CON ASMA

### Concepto

A efectos prácticos, podríamos definir la planificación territorial del asma en la edad pediátrica como: *la adecuada organización de los recursos de un territorio (pediatras de atención primaria, neumólogos y alergólogos del nivel hospitalario, otros especialistas implicados, el colegio, los padres), que busca,*

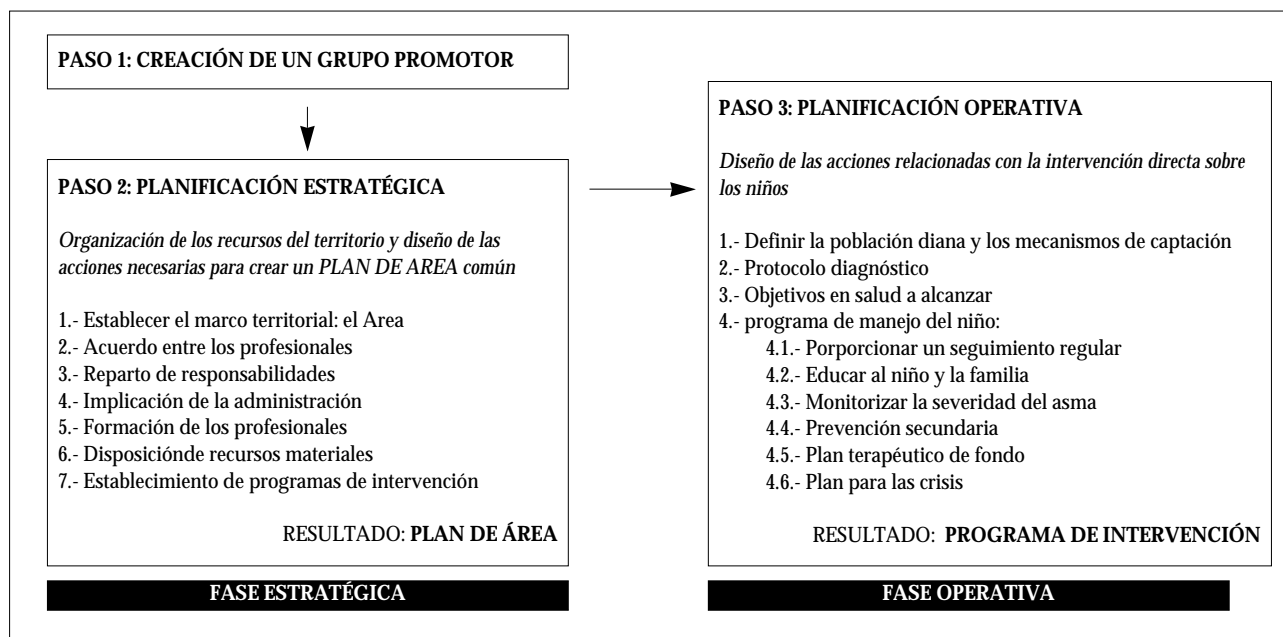


Figura 2. Planificación territorial en asma infantil. Un proceso en tres pasos.

mediante programas y protocolos de actuación comunes, la mejora de la calidad de vida de los niños, entendida esta como poder desarrollar una vida normal, carente de síntomas o con los menos posibles, con una función pulmonar normal o la mejor posible y sin efectos secundarios de las terapéuticas aplicadas.

Esta definición contempla dos niveles:

- Un **nivel estratégico**, que corresponde a la organización de los recursos del territorio (especialmente los humanos), y que desde el punto de vista técnico se denomina Planificación Estratégica; y

- Un **nivel operativo**, que corresponde al diseño de acciones (programas, protocolos) y al establecimiento de objetivos de salud, dirigidas a los niños y las familias, que desde el punto de vista técnico se denomina Planificación Operativa. Cuando se quiere organizar territorialmente la atención al niño con asma, deben tenerse en cuenta estos dos niveles de toma de decisiones, y los elementos que componen cada uno de ellos, según se desarrolla más adelante.

#### La clave : ponerse de acuerdo los profesionales implicados

La planificación estratégica es el elemento crucial de la planificación territorial, pues es en ella donde se crea la plataforma de coordinación de los recursos.

Cuando en 1993 se desarrolló la idea de una interven-

ción sobre el asma infantil en el Área Sanitaria de Oviedo, la imposibilidad de coordinar los recursos clave del Área, llevó a la creación de un Programa del Niño Asmático<sup>(18)</sup>, que se diseñó en base a las premisas de equidad, accesibilidad, eficacia y eficiencia, tomando como referente geográfico la Zona Básica de Salud. En este Área Sanitaria, a pesar del éxito de este Programa en cada Centro<sup>(19)</sup> que lo ha puesto en marcha, sigue habiendo numerosos protocolos de intervención. En cambio, en 1996 los pediatras de atención primaria y hospitalaria (profesionales clave para este caso) del Área Suroccidental de Asturias, decidieron coordinar sus acciones sobre el asma infantil, lo que ha generado un Plan común para el Área y que implica a todos los pediatras de los centros de salud y del hospital, y al resto de profesionales del área ( urgencias, atención continuada, etc.).

#### Un proceso en tres pasos

Podemos identificar tres pasos en la Planificación Territorial de la Atención al Niño con Asma:

1. Creación de un grupo promotor.
2. Planificación estratégica.
3. Planificación operativa.

La figura 2 resume el proceso, que a continuación se detalla.

**TABLA I. SECUENCIA DE ACTUACIONES EN LA ORGANIZACIÓN DEL PLAN DEL ÁREA SUROCCIDENTAL DE ASTURIAS**

<b>Octubre 1996</b>	Reunión del Grupo Promotor (seis pediatras, dos del Hospital y cuatro de Atención Primaria, y una enfermera). Aprobación del Plan Estratégico (PE). Sesión formativa abierta a todo el Área: Atención al niño con asma. Coordinación Primaria-Hospitalaria.
<b>Noviembre 1996</b>	Presentación del PE a la Administración Sanitaria del Área. Reunión Grupo Promotor : distribución de tareas de diseño del Programa (diagnóstico, seguimiento, educativo y terapéutico).
<b>Diciembre 1996</b>	Presentación y discusión del Protocolo de manejo de crisis con el Equipo de Urgencias del Hospital. Elaboración del Plan de Cuidados de Enfermería del Niño Ingresado.
<b>Enero 1997</b>	Reunión Grupo Promotor : cierre de Programa y Protocolos (diagnóstico, seguimiento, educativo y terapéutico).
<b>Febrero 1997</b>	Presentación del Programa a los profesionales del Área. Rotación de los pediatras en Hospital de referencia. Captación del primer niño al Plan.

## PASO UNO: CREAR UN GRUPO PROMOTOR

La idea de coordinar acciones siempre surge de alguien (un pediatra, un servicio hospitalario, un centro de salud...). A partir de ahí lo que ha de hacerse es crear lo que podemos denominar un grupo promotor, que deberá contar con profesionales de los dos niveles. Este grupo será el encargado de poner de acuerdo a los profesionales implicados, incorporando a él cuantos puedan estar interesados.

La clave para llegar a acuerdos es el diálogo.

Además será el responsable de diseñar el Plan Estratégico, es decir crear las bases necesarias para una adecuada coordinación. Una vez hecho esto, e implicando cada vez a un mayor número de profesionales, se llevará a cabo la planificación operativa (diseño de metas en salud, programas y protocolos).

La tabla I, a título de ejemplo, muestra la secuencia de actuaciones realizadas para la organización del Plan de Atención al Niño con Asma del Área Suroccidental de Asturias.

## PASO DOS: PLANIFICACIÓN A NIVEL ESTRATÉGICO

La Planificación Estratégica hace referencia a la definición de los macroelementos necesarios para organizar y coordinar los recursos sanitarios (Fig. 2).

Se deben tener en cuenta los siguientes elementos:

### 1. Establecer el marco territorial de la actuación

Puede plantearse la intervención a diferentes escalas geográficas, que van desde la de un cupo pediatra-enfermera hasta una planificación de ámbito estatal. Cualquier nivel de planificación puede ser válido, con sus ventajas e inconvenientes; pero como ya quedó dicho, debe considerarse el Área Sanitaria como el entorno idóneo de la planificación territorial del asma. A la vez sería fundamental contrastar y coordinar las diferentes experiencias (planes de Área, programas...) que se pudieran estar dando en ámbitos territoriales más amplios, a través de algún foro, comisión o marco de encuentro. En Asturias este hecho se produce desde que a principios de 1996 se constituyó el Grupo Regional de Trabajo sobre Asma Infantil.

### 2. Acuerdo entre los profesionales y servicios implicados

Sobre un niño asmático interviene su pediatra y enfermera del centro de atención primaria, los servicios médicos de urgencias de ese mismo nivel sanitario, unidades neumológicas y/o de alergia infantil de los hospitales, consultas externas, servicios de urgencias hospitalarios generales y pediátricos y ocasionalmente la Unidad de Cuidados Intensivos. Ante el gran volumen de profesionales actuando, es fácil percatarse de la necesidad de llegar a acuerdos mínimos de manejo de ese niño. Además de los acuerdos iniciales para la puesta en marcha del Plan, deberán establecerse cauces de comunicación permanentes (comisión de seguimiento, encuentros personales, informes escritos...).

### 3. Establecer la responsabilidades de los diferentes niveles asistenciales

El niño con asma debe ser manejado fundamentalmente desde la Atención Primaria Pediátrica, reservándose el nivel hospitalario para el manejo conjunto de niños con asma grave, para el tratamiento de las crisis que no puedan controlarse ambulatoriamente y para los casos con diagnóstico

**TABLA II. PROTAGONISMO DE LA ATENCIÓN PRIMARIA EN EL MANEJO DEL NIÑO CON ASMA**

**En base al grado de severidad del asma**

La mayor parte de los niños presentan un asma leve y moderado fácilmente controlable en el centro de salud o ambulatorio.

**Respecto al manejo de la enfermedad**

El diagnóstico de asma es sencillo en la mayor parte de los casos y el tratamiento, con una protocolización adecuada, seguro y efectivo.

**En base a la disponibilidad del profesional por parte de la familia**

El pediatra extrahospitalario puede ofrecer un seguimiento más continuado, día a día, ante cualquier incidencia en la evolución del niño.

**Mejor potencialidad para desarrollar comunicación estable con la familia**

El pediatra de atención primaria es quien realiza el seguimiento longitudinal del niño (vacunas, crecimiento, desarrollo), con lo cual es mucho mayor la posibilidad de empatizar con la familia y generar procesos educativos a corto y largo plazo.

**Dificultades del nivel hospitalario**

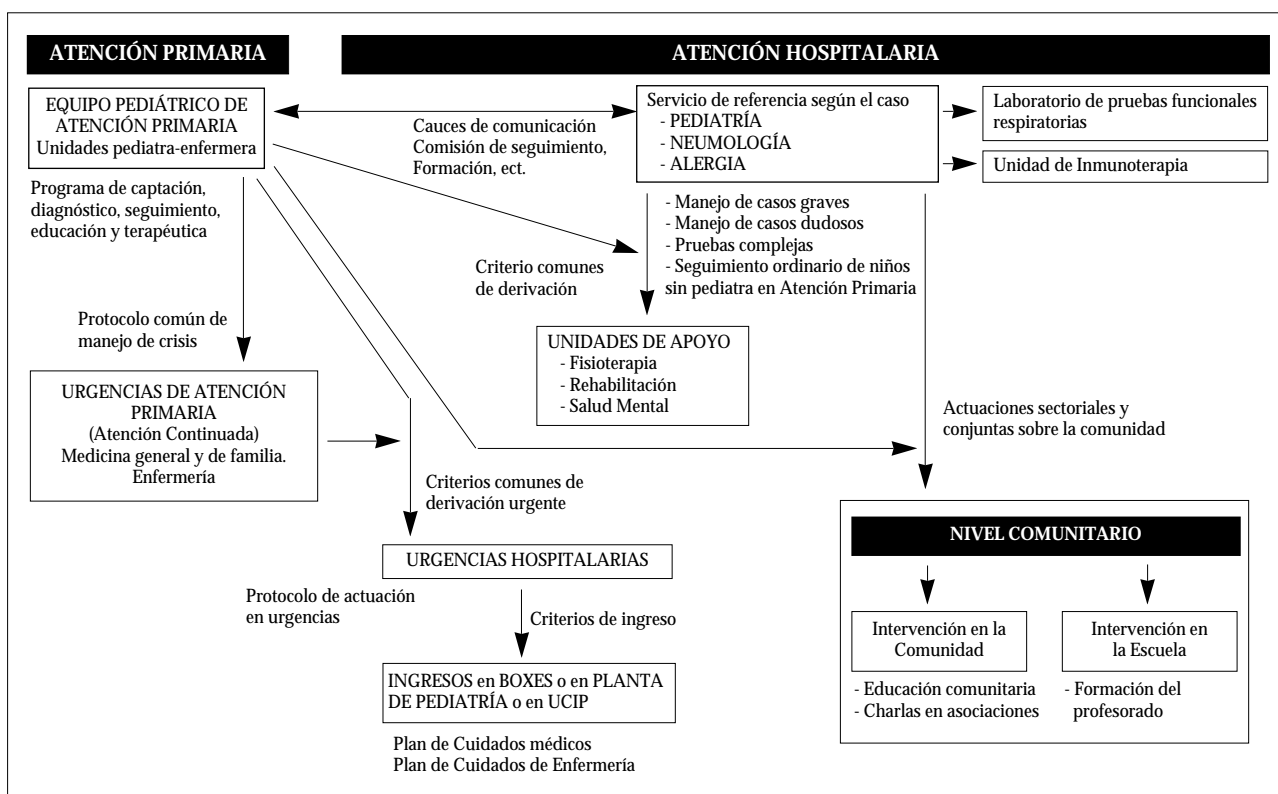
Resultaría imposible un seguimiento de todos los niños asmáticos por parte del hospital (un 10% de la población infantil).

dudoso. Los hechos que apoyan esta afirmación se resumen en la tabla II. La principal dificultad con la que se puede encontrar el pediatra ambulatorio es una incompleta formación asmatólogica, punto que se desarrolla más adelante. Una excepción serán aquellos niños que no cuenten con pediatra en atención primaria (entornos rurales, etc.), que entonces serían seguidos por la consulta externa del hospital en coordinación con su médico de cabecera (este hecho nos ocurre a nosotros en tres de las cinco Zonas Básicas de Salud del Área Suroccidental de Asturias).

La figura 3 establece las relaciones entre los diferentes niveles asistenciales y sus responsabilidades.

**4. Implicación de la Administración Sanitaria**

La decisión de poner en marcha un Plan Coordinado de Atención al Niño con Asma es de carácter profesional; es decir, son los pediatras, neumólogos, alergólogos, enfermería, etc., quienes organizan y hacen que funcione dicho Plan. No obstante, contar con el respaldo oficial conlleva una serie de ventajas a tener en cuenta, como son la posibi-



**Figura 3.** Relaciones, actividades y responsabilidades de los diferentes niveles asistenciales.

TABLA III. MATERIAL NECESARIO PARA EL DESARROLLO DEL PLAN

**Material general**

- Espirómetro homologado.
- Miniespirómetros homologados (Personal Best, Astech, Vitalograph, Airmed).
- Pruebas cutáneas (prick test); mínimos: control negativo e histamina, ácaros, pólenes, animales, y hongos. Otros, según ámbito geográfico.
- Placebos de medicación (aerosol y sistemas de polvo seco)
- Cámaras espaciadoras.

**Otros materiales** (según los utilizados en el Programa del Niño Asmático)*Documentación para el niño y la familia*

- Guía informativa "El asma. Guía para los padres".
- Carpeta para que el niño guarde todo el material escrito.
- Carta de presentación del programa.
- Hoja de instrucciones de manejo de medicación inhalada.
- Hoja de manejo de miniespirómetro.
- Hoja de registro de los valores del miniespirómetro.
- Hoja de registro de incidencias en las crisis.
- Hoja de colores (semáforo).
- Normas de evitación de desencadenantes.
- Normas en asma inducido por el ejercicio.

*Documentación para el médico*

- Carpeta médica, específica para el programa.
- Hoja de primera visita.
- Hoja de visitas sucesivas.
- Hoja de resultados de pruebas cutáneas.
- Hoja de monitorización-evaluación.

*Otros materiales*

- Video de técnicas de inhalación y medidor de pico flujo.
- Otros videos de casas comerciales (Jorge tiene asma, Proasma, Los pulmones parlanchines).
- Modelo tridimensional de los bronquios para explicar el proceso inflamación-broncoconstricción.

lidad de disponer de recursos, el acceso a formación, el reconocimiento de la carga laboral, etc. Además, esto sensibiliza a las Autoridades Sanitarias de la transcendencia del asma en pediatría.

### 5. Formación asmatológica adecuada de los profesionales sanitarios

Cuando se decide poner en marcha un Plan debe tenerse en cuenta que va a ser necesario desarrollar actividades formativas. En nuestra experiencia no sólo resultó útil la asistencia a cursos de formación impartidos por expertos, sino también las reuniones entre los propios profesionales implicados, poniendo en común dudas, actualidades bibliográficas, etc.

TABLA IV. MECANISMOS DE EVALUACIÓN DEL PLAN

**Evaluación global del plan**

**Tipo de evaluación fundamental propuesta:** Ensayo de Programa Comunitario (evaluación de la atención que se presta a un grupo de población).

- Evaluación de estructura : coordinación y organización.
- Evaluación del proceso : protocolos y actividades.
- Evaluación de resultados: metas educativas, metas en salud.

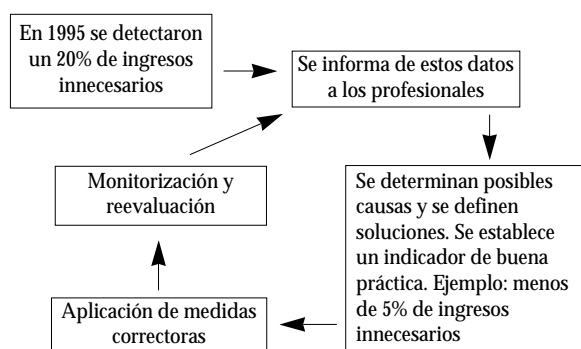
**Algunos ejemplos:**

- De estructura: porcentaje de profesionales implicados en el Plan.
- De proceso: adecuación del tratamiento a la catalogación de la severidad.
- Metas de actividad: cobertura , porcentaje de niños asmáticos captados al Plan.
- Metas educativas: porcentaje de niños con manejo adecuado de inhaladores.
- Metas en salud: niños que reducen el numero de crisis al entrar en el Plan y cuantía de esta reducción.

**Evaluación de aspectos parciales**

**Tipo de evaluación fundamental propuesta:** Ciclos de garantía de calidad, mejora continua de calidad.

**Ejemplo:** Idoneidad de los ingresos hospitalarios por crisis asmática.



### 6. Disposición de los recursos materiales necesarios

La tabla III muestra una relación de materiales mínimos necesarios para cada Unidad que atendiera a niños asmáticos (centro de salud, ambulatorio o consulta externa de hospital) y una relación de material educativo utilizado en el Programa del Niño Asmático del Área 4 (Oviedo).

### 7. Establecimiento de un programa de diagnóstico, educación, seguimiento y tratamiento

El Plan Estratégico no sería más que un ejercicio teórico si no contemplara el desarrollo de un programa de abordaje concreto del niño con asma, que operativice dicho Plan. El

programa deberá incluir al menos los procedimientos diagnósticos a realizar y un plan de manejo para cada niño. Este punto corresponde a lo que denominamos Planificación Operativa. Más adelante se desarrollará.

#### **8. Diseño de mecanismos de evaluación del Plan**

El Plan ha de ser evaluado por todos los profesionales implicados, y de acorde con su nivel de responsabilidad. Deberá existir una Comisión de Evaluación, y en este tipo de Programas resulta de gran utilidad el desarrollo de círculos de garantía de calidad, con el establecimiento de medidas correctoras oportunas (por ejemplo para evaluar derivaciones a urgencias, el adecuado uso del tratamiento antiin-

flamatorio de fondo, etc.) . Es necesaria la evaluación por parte de las familias y también de la Administración Sanitaria.

Un Plan territorial, además, debe ser fuente de información epidemiológica (prevalencia, factores asociados...), por lo que deben diseñarse los mecanismos para la obtención de esta información.

La evaluación requiere una sistematización en la recogida de datos. Cuando sea posible deberán informatizarse los registros. Existen varios programas informáticos ya diseñados<sup>(20,21)</sup>.

La tabla IV resume algunos de los posibles mecanismos de evaluación y ejemplos de metas a evaluar<sup>(12,13,22,23)</sup>.

*(Las citas bibliográficas mencionadas en este artículo serán referidas en la segunda parte de esta Revisión, que se publicará en el número 162)*

## Original

### Estrés escolar. Clasificación de alumnos por medio de pruebas analíticas

C. RODRÍGUEZ<sup>1</sup>, M.A. REVILLA<sup>2</sup>, R. BUSTAMANTE<sup>1</sup>, M.L. GONZÁLEZ<sup>1</sup>, J. ARDURA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dptos. de Pediatría y Matemática aplicada; <sup>2</sup>Computación. Universidad de Valladolid.

#### RESUMEN

Los indicadores de estrés son susceptibles de ser medidos y, por tanto, reflejan de forma apropiada la respuesta del organismo al estrés. Se estudian 90 escolares, separados en dos niveles: bajo (de primer a cuarto curso de EGB) y alto (de quinto a octavo). Se lleva a cabo determinación en sangre de: glucosa, eosinófilos, leucocitos y colesterol y en orina de ácido vanilmandélico un metabolito de catecolaminas. Las pruebas tienen lugar en dos etapas: febrero y junio. Se normalizan los datos y a continuación abordamos un análisis multivariante mediante la técnica del «cluster». Agrupamos variables biológicamente relacionadas entre sí, eligiendo la que mejor represente el comportamiento de todas ellas. Los resultados muestran que en nivel bajo los alumnos son clasificados en febrero por eosinófilos y en junio por glucosa. En nivel alto, en las dos etapas, el valor discriminante es el ácido vanilmandélico, lo que nos sugiere una mayor estructuración de las manifestaciones del estrés en escolares de niveles más avanzados, frente a los más jóvenes.

**Palabras Clave:** Fracaso escolar. Estrés. Medicina escolar. Catecolaminas.

#### SCHOOL STRESS. CLASSIFICATION OF THE STUDENTS BY ANALITICAL TESTS

#### ABSTRACT

The indicators of stress can be measured, and this way the body answers to stress are proved. Our study population

consists of 90 cases, split into two groups: an elementary school level (1st. to 4th. years) and high school level (5th. to 8th. years). We quantified blood glucose, leukocytes, eosinophils, cholesterol and urinary excretion of vanilmandelic acid, a catecholamine metabolite. The periods of measurement were February and June. Once the data was normalized, we made a multivariate analysis through the cluster technique. The biologically related variables were joined together, and the one which better represented its behaviour was taken. The results show that in the elementary school group eosinophils classified students in February, and glucose did it in June. In high school level, the students' vanilmandelic acid was the discriminant variable at the periods of measurement. The results suggest that stress signs are organized at high level students.

**Key Words:** Learning disabilities. Stress. Catecholamines. School medicine.

#### INTRODUCCIÓN

Las recientes revisiones sobre el tema del estrés están de acuerdo en que entre los cuatro determinantes de la salud: factores endógenos, medio ambiente, estilo de vida y sistema sanitario, el estilo de vida y los factores del medio ambiente representan una fracción etiológica de riesgo preponderante en el estrés<sup>(1,16)</sup>.

En el ser humano, los efectos inmediatos de la reacción ante el estado de tensión o estrés en cuanto a estímulos, se traducen en: elevación de frecuencia cardíaca, gasto car-

Correspondencia: Prof. J. Ardura. Cárcel Corona 1, 7º. 47005 Valladolid.



díaco aumentado, incremento del gasto sistólico del corazón y de la presión arterial, aumento de la glucosa sanguínea y del colesterol. Todos estos cambios que se producen inmediatamente, son la consecuencia de la liberación de adrenalina a la circulación general<sup>(13)</sup>.

La respuesta inmediata va seguida de los efectos del estrés a largo plazo que se deben principalmente al cortisol, el cual altera el metabolismo de los carbohidratos, proteínas y lípidos. Clínicamente, la persona atrapada por el estrés se vuelve mucho más vulnerable a cualquier tipo de infección, al mismo tiempo que se aprecia una involución del tejido linfóide en todo el cuerpo<sup>(8)</sup>.

Los indicadores de estrés (cambios químicos o histológicos) son susceptibles de ser medidos y, por lo tanto, son indicadores apropiados de cómo funcionan las distintas partes de la máquina del estrés. Este, es el común denominador de todas las reacciones de adaptación del organismo. En nuestro estudio pretendemos clasificar a los alumnos objeto de estrés, en dos grupos según los valores que presenten en determinaciones analíticas tales como eosinófilos, glucosa, leucocitos y colesterol por un lado, y ácido vanilmandélico por otro<sup>(12)</sup>.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Para el estudio se toman 90 alumnos (43 niños y 47 niñas) de un colegio público rural de la provincia de Valladolid. Se trata de un colegio de concentración, residiendo el 28% de los alumnos fuera del municipio en el que está ubicado el centro. Se divide a los alumnos en dos grupos: de primer a cuarto cursos los denominamos nivel bajo (45 casos); y de quinto a octavo (otros 45 casos), nivel alto. Su antropometría está en rango de normalidad y no se constata enfermedad aparente. Se contó con el consentimiento informado de los padres en todos los casos. La situación socioeconómica y la dinámica familiar, fueron valoradas en un marco más amplio de la investigación, pero no son objeto de este trabajo.

Se establece el supuesto de que los niños con problemas escolares viven con estrés la situación; y que el grado de estrés puede llegar a manifestarse en parámetros biológicos a medida que se establece<sup>(3,7,18)</sup>.

El utillaje y los equipos instrumentales utilizados en las diversas mediciones fueron los siguientes:

- Centrifigen System 400 Contador automático Coulter Serie T-540 para determinaciones hematocitométricas.
- Espectrofotómetro DATA TEST mod. 366 de ATOMr.
- Paquete estadístico BMDP® sobre ordenador DEC® VAX-6310.

En la metodología analítica se siguieron las pautas que a continuación se detallan:

### Cuantificación de ácido vanilmandélico

#### *Recogida de la muestra*

Coincidiendo con una encuesta familiar se entrega un tubo por cada hijo escolar, que contiene 1 ml de CIH. Asimismo, se proporciona un impreso conteniendo las instrucciones para la recogida de orina durante 24 horas, del domingo siguiente al día de la encuesta<sup>(15)</sup>.

De este modo se garantiza el control de todas las micciones y en segundo lugar, al ser el lunes un día con actividad escolar, después del descanso dominical, cabe la posibilidad de un aumento en la excreción de ácido vanilmandélico en aquellos niños para los que acudir a clase representa un acontecimiento estresante.

Desechada la primera orina de la mañana se recoge todo lo demás incluida la primera del lunes. La orina se recoge en un recipiente higienizado mediante agua hirviendo, excluyendo lavado con jabón o lejía. En el momento de la recogida de la primera micción se adiciona al recipiente el CIH para acidificar la orina y facilitar su conservación.

#### *Procesado de la muestra*

Durante la mañana del lunes se entrega la orina al investigador, procediéndose a las siguientes manipulaciones:

1. Medición de la cantidad de orina con una copa graduada, anotándose en una ficha abierta a cada niño, para el laboratorio.
2. Separar 100 c.c. con jeringa graduada de 50 c.c.
3. Estos 100 c.c. se depositan en un envase estéril tipo anaclín y se corrige su pH con CIH igualándolo a 1. La medición del pH se lleva a cabo con un pH Indikatorpapier de Merck.
4. Se cierra y precinta el anaclín y se rotula con identificación del caso, pasando inmediatamente al congelador a -20°C.

### *Análisis de la muestra*

Las muestras se procesan para determinación de ácido vanilmandélico con espectrofotómetro, por método colorimétrico mediante columnas de resinas de intercambio aniónico (Biosystems de ATOMr), a través de una oxidación a vanilina con periodato en medio básico. Resultados en mg/24 h).

### **Determinaciones citométricas y bioquímicas en sangre**

Las muestras se toman en ayunas y las extracciones se practican a partir de las 9 de la mañana. Se determina en cada muestra:

1. Glucemia: Por el método cinético a punto final, mediante glucosa oxidasa con Centrifichen System 400. Resultados en mg/dl).
2. Hematocitometría: Mediante contador automático Coulter. Hematíes en millones/mm<sup>3</sup>.
3. Recuento de leucocitos y fórmula: Centrifichen System 400. Método cinético a punto final. Leucocitos en miles/mm<sup>3</sup>.
4. Colesterol (mg/dl): Cinética de Prinder a punto final. Estos estudios se llevan a cabo en dos etapas. La primera en el mes de febrero, a mitad de curso y lejos de la programación de evaluaciones. La segunda en junio, al finalizar el curso y en la proximidad de los exámenes finales<sup>(9,14)</sup>.

### **Análisis estadístico**

Es indudable que una cantidad de datos como la generada en nuestro estudio, ha de ser sistemáticamente analizada para conocer en qué medida las observaciones son compatibles con la hipótesis enunciada<sup>(6,10)</sup>.

En primer lugar, se lleva a cabo un filtrado de los resultados de todas las pruebas. Se estudian los estadísticos descriptivos habituales y se normalizan las variables en la forma más conveniente para el tratamiento posterior. En particular, se ha eliminado la edad como factor de confusión en los sucesivos análisis, por lo que se adjudica a cada caso, como nuevo valor de cada variable, el residuo normalizado del valor crudo respecto de su recta de regresión sobre la edad<sup>(2)</sup>.

En segundo lugar, abordamos una clasificación de nuestros casos basada en el conjunto de las variables. La técnica multivariable que utilizamos es la del «cluster». El análisis cluster es una excelente técnica exploratoria que permite

clasificar a los individuos en grupos de forma que los pertenecientes al mismo sean tan similares como sea posible; y en consecuencia, estructurar todo el conjunto a efectos del fenómeno que estemos estudiando<sup>(11)</sup>.

El concepto es muy abierto, y de hecho se pueden realizar gran variedad de clusters eligiendo entre diversas medidas de similitud y criterios de agrupamiento. Para evitar ambigüedades a la hora de decidir cuál de ellos se ajusta más en sus características a nuestro concepto previo de alumno con estrés o afectado por la incomodidad escolar, utilizamos como 'semilla' de cada subgrupo un caso tipo.

También tiene gran importancia la selección de las variables teniendo en cuenta que en esta técnica no existe una variable dependiente previa que presuponga un agrupamiento. Los grupos se configuran por sí mismos. Para evitar los efectos acumulativos de variables biológicamente relacionadas entre sí, se procede a seleccionar entre las cuatro variables derivadas del análisis de sangre (glucosa, eosinófilos, leucocitos y colesterol), aquella que mejor identifica el agrupamiento derivado de su consideración conjunta<sup>(17)</sup>.

A esta variable elegida, se la hace intervenir conjuntamente con la tasa de vanilmandélico para establecer la agrupación definitiva. De los programas del paquete BMDP, el que mejor se ajusta a estas necesidades es el KM (k-means). Parte de los individuos como pertenecientes a un solo grupo y los reparte en el número k de clusters que deseemos, quedando cada individuo asignado al subconjunto (cluster) cuyo centro está más próximo al caso tipo en términos de distancia euclídea<sup>(4)</sup>. Además de decirnos, lógicamente, los individuos que pertenecen a cada uno de los clusters, nos proporciona todos los datos precisos para un minucioso contraste de medias entre los distintos grupos.

### *Contraste con la hipótesis*

A la conclusión del estudio, los resultados se contrastaron con una clasificación, evaluatoria de la situación escolar, efectuada por los profesores. Esta clasificación era desconocida durante el proceso de realización de las pruebas y posterior análisis estadístico y, por supuesto, los profesores desconocían los resultados de las mismas. Las conclusiones de este contraste escapan del ámbito del presente trabajo.

TABLA I. VARIABLES DISCRIMINANTES DE LOS GRUPOS Y PARÁMETROS FUNDAMENTALES. NIVEL BAJO

Etapa	Variable	Between	Within	F-ratio	P-Value
Febrero	Eosiófilos	25,42	0,18	139,33	< 0,001
	Vanilmandélico	0,82	0,94	0,87	0,35
Junio	Glucosa	28,98	0,21	135,40	< 0,001
	Vanilmandélico	2,14	0,80	2,66	0,11

TABLA II. VARIABLES DISCRIMINANTES DE LOS GRUPOS Y PARÁMETROS FUNDAMENTALES. NIVEL ALTO

Etapa	Variable	Between	Within	F-ratio	P-Value
Febrero	Glucosa	6,21	0,95	6,47	0,01
	Vanilmandélico	35,50	0,25	138,41	< 0,001
Junio	Glucosa	0,95	1,08	0,88	0,35
	Vanilmandélico	35,34	0,29	119,60	< 0,001

## RESULTADOS

Hemos repetido el proceso de clasificación descrito anteriormente en cuatro situaciones diferentes. Las tablas I y II muestran los resultados correspondientes a los niveles bajo y alto respectivamente.

En las columnas encabezadas por "between" y "within" aparecen, para cada variable, la varianza entre los grupos y la interna de los propios grupos respectivamente. Ambos valores representan sendos estimativos de la varianza total de dicha variable en el grupo total. El cociente entre ambos valores "F-Ratio" se ajusta a una distribución *F* de Snedecor con grados de libertad clusters menos 1 y total de individuos menos clusters. Las medias son distintas al nivel de significación "P-Value".

El hecho más notable es que en todos los clusters hay variables cuya media es distinta a niveles de significación muy alto (valores de  $p < 0,001$ ). Eso indica que dichas variables permiten discriminar perfectamente sobre el grupo (cluster) al que pertenece cada individuo.

Para el primer nivel de estudios, o nivel bajo, los resultados de las etapas en estudio muestran variables clasificatorias diferentes, tanto en la primera fase (de selección entre las cuatro analíticas de sangre), como en la segunda (cuando ésta se considera conjuntamente con vanilmandélico). En febrero, la fuerza discriminante de los eosinófilos no admite discusión. En junio, es la glucosa la que domina en la clasificación definitiva (Tabla I).

Para el segundo nivel de estudios, o nivel alto, se perfilan con mayor concreción algunos aspectos. Se advierten mayores diferencias de medias y grupos más compactos que en el nivel bajo. Tanto en febrero como en junio la glucosa se constituye en la clara elección de la fase previa; pero en el cluster final de ambas etapas, es el ácido vanilman-

délico quien mejor discrimina y clasifica a los alumnos (Tabla II).

## DISCUSIÓN

Antes de abordar ningún tipo de interpretación de los resultados estadísticos, es preciso considerar el tipo de población que nos ocupa.

Se trata de una población suficiente en número y equilibrada en todos los sentidos: 43 niños y 47 niñas; 45 en cada nivel; con una distribución normal en talla y peso, y sus percentiles. Ninguno de los alumnos padece enfermedad alguna digna de reseñarse y que pudiera interferir con los resultados de las pruebas. No se detectaron anomalías significativas en la estructura y dinámica familiares. Parece que el ácido vanilmandélico juega un papel importante en la clasificación de escolares en las últimas etapas de la enseñanza, lo que parece sugerir una mayor estructuración y homogeneidad de las manifestaciones del estrés con el transcurso del tiempo, al contrario que en las etapas primeras de la escolarización, en las que estas manifestaciones son heterogéneas. Sería deseable verificar estos resultados en diferentes ambientes escolares, a fin de contrastar los datos aquí comunicados. De ser así, las pruebas bioquímicas podrían constituir un sistema de detección precoz del estrés, más asequibles que los estudios psicológicos y de dinámica familiar<sup>(5)</sup>.

## CONCLUSIONES

1. Entre los indicadores de estrés, el ácido vanilmandélico se muestra como discriminante de grupos escolares.
2. El paso del tiempo actúa como mediador de estrés,

por lo que la capacidad discriminante es mayor en niveles avanzados de escolaridad.

3. Los indicadores bioquímicos del estrés pueden constituir un método válido para la detección precoz en el ámbito escolar.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Brunquell PJ, Russman BS, Lerer TJ. Sources of information used in diagnosing childhood learning disabilities. *Pediatr Neurol* 1991; 7:342-346.
2. Carrasco JL. El Método Estadístico en la Investigación Médica. Karpos, S.A. Madrid, 1982.
3. Cornwall A, Bawden H.N. Reading disabilities and aggression: a critical review. *J Learning Disab* 1992; 25:281-288.
4. Dixon WJ. BMDP Statistical Software, 1981. University of California Press. Los Angeles, 1981.
5. Faigel HC. Services for students with learning disabilities in U.S. and canadian medical schools. *Academic Medicine* 1992; 67:338-339.
6. Jenicek M, Cleroux R. (1988). Epidemiología. Principios, Técnicas, Aplicaciones. Salvat, Barcelona, 1988
7. Levy HB, Harper CR, Weinberg WA. A practical approach to children failing in school. *Pediatr Clin A* 1992; 39:895-928.
8. Pasqualini RQ. Stress. Enfermedades de Adaptación ACT y Cortisona. El Ateneo, Buens Aires, 1952.
9. Rodríguez C. Estudio de consecuencias clínicas del fracaso escolar. Facultad de Medicina (PhD thesis) Valladolid, 1991.
10. Rothman KJ. Epidemiología Moderna. Díaz de Santos. Madrid, 1987.
11. Sánchez JJ (ed.). Introducción a las Técnicas de Análisis Multivariable Aplicadas a las Ciencias Sociales. Centro de Investigaciones Sociológicas. Madrid, 1984.
12. Selye H. The Stress of Life. Londres: Longmans. Londres, 1957.
13. Tennes K, Kreye M, Avitable N, Wells R. (1986). Behavioral correlates of excreted catecholamines and cortisol in second-grade children. *J Am Acad Child Psychiatry* 1986; 25:764-770.
14. Vallée L, Pandit F. Hyperkinetic disorders with attention deficit. Diagnostic and therapeutic approach. *Pediatric* 1991; 46:719-729.
15. Wetman RM, Rider PS, Oei TO, Hempel JS, Baehner RL. Effect of diet on urinary excretion of vma, hva, metanephrine, and total free catecholamine in normal preschool children. *J Pediatr* 1976; 88:46-50.
16. Wiener J, Siegel L. A canadian perspective on learning disabilities. *J Learning Disab* 1992; 25:340-350.
17. Williams DL, Gridley BE, Fitzhugh-Bell K. Cluster analysis of children and adolescents with brain damage and learning disabilities using neuropsychological, psychoeducational, and sociobehavioral variables. *J Learning Disab* 1992; 25:290-299.
18. Wright-Strawderman C, Watson BL. The prevalence of depressive symptoms in children with learning disabilities. *J Learning Disab* 1992; 25:258-264.

## Original

### Niveles de colesterol en la población infantil de Cantabria

C. REDONDO FIGUERO<sup>1</sup>, J. MORÁN SÁNCHEZ<sup>2</sup>, G. CASTELLANO BARCA<sup>3</sup>, H. PANIAGUA REPETTO<sup>1</sup>, M.P. MARTÍNEZ SOLANA<sup>4</sup>, S. MONTEQUI NOGUÉS<sup>4</sup>, M. GONZÁLEZ-ALCITURRI CASANUEVA<sup>1</sup>, V. CANDUELA MARTÍNEZ<sup>5</sup>, J. REVUELTA ALONSO<sup>3</sup>

*Pediatras de Atención Primaria de <sup>1</sup>Santander, <sup>2</sup>Cabezón de la Sal, <sup>3</sup>Torrelavega, <sup>4</sup>El Astillero, <sup>5</sup>Laredo. Cantabria.*

#### RESUMEN

El presente trabajo se diseñó para conocer las cifras de colesterol y otros parámetros lipídicos de los niños de Cantabria, ver si estas cifras están asociadas a factores de edad, sexo, hábitat y existencia o no de antecedentes personales y conocer qué porcentaje de niños está en una situación de alto riesgo cardiovascular.

Se trata de un estudio transversal descriptivo realizado en el segundo semestre de 1992 y en el que se ha estudiado una muestra de 587 niños de ambos sexos, entre 1 y 14 años de edad, procedentes del medio rural y del urbano, de toda Cantabria, sin antecedentes personales de enfermedades que afectan al metabolismo lipídico y que precisaron la realización de una determinación analítica.

Se encontraron unas cifras medias de colesterol total (y DE) de 177,7 mg/dL (31,5 mg/dL), HDL 57,4 mg/dL (16,1 mg/dL), LDL 111,6 mg/dL (28,6 mg/dL) y TG 63,0 mg/dL (27,0 mg/dL). La media de los cocientes CT/HDL 3,4 (1,0) y LDL/HDL 2,1 (0,9).

Las cifras son independientes de la edad, sexo y medio rural/urbano, pero sí hay una correlación positiva débil con la existencia de antecedentes familiares ( $r = 0,17$ ;  $p < 0,01$ ). El porcentaje de niños con CT > 200 mg/dL fue del 22,8% (IC-95%: 19,4%-26,2%), de HDL < 35 mg/dL el 6,4% (IC-95%: 3,9%-8,9%), de LDL > 130 mg/dL el 23,5% (IC-95%: 19,1%-27,9%), de TG > 140 mg/dL el 1,2% (IC-95%: 0,5%-2,7%), de CT/HDL > 3,5 el 36,0% (IC-95%: 31,1%-41,0%) y de LDL/HDL > 2,2 el 38,6% (IC-95%: 33,5%-43,6%).

En Cantabria hay un porcentaje elevado de niños con

riesgo cardiovascular, por lo que se deben investigar los parámetros lipídicos, sobre todo, si hay antecedentes familiares positivos, y aconsejar medidas de prevención primaria, fundamentalmente dietéticas.

**Palabras clave:** Colesterol; Riesgo cardiovascular; Fracciones lipídicas.

#### CHOLESTEROL LEVELS IN CHILDREN FROM CANTABRIA

#### ABSTRACT

The aim this study was to know the levels of cholesterol and other lipids in children from Cantabria; to look at their association to age, gender and genetic or environmental factors and to recognize the number of children with high risk of cardiovascular aliment.

It was a descriptive and transversal study done in the second semester of 1992. A sample of 587 children, 1-14 years old, from both sexes, rural and urban environment, without previous lipidic diseases was studied.

The mean levels of cholesterol was  $177 \pm 31$  mg/dl; HDL  $57 \pm 16$  mg/dl; LDL  $111 \pm 28$  mg/dl and TC  $63 \pm 27$  mg/dl. The FC/HDL ratio was  $3.4 \pm 1.0$  and the LDL/HDL ratio was  $2.1 \pm 0.9$ . These levels were not associated to age, gender and rural or urban environment, nevertheless they show a mild positive correlation with familial history ( $r: 0.17$ ;  $p < 0.01$ ). The percentage of children with TC > 200 mg/dl was 22.8% (IC-95%: 19.4%-26.2%); with HDL < 35 mg/dl was

Correspondencia: Carlos Redondo Figuero. Centro de Salud «Numancia». Burgos 11, 4º. 39010 Santander.

6.4% (IC-95%: 3.9%-8.9%); with LDL > 130 mg/dl the 23.5% (IC-95%: 19.1%-27.9%); with TG > 140 mg/dl the 1.2% (IC-95%: 0.5%-2.7%). The percentage of TC/HDL > 3.5% was 36.0% (IC-95%: 31.1%-41.0%) and the LDL/HDL > 2.2 the 38.6% (IC-95%: 33.5%-43.6%).

There is a high percentage of children with cardiovascular in Cantabria, so the lipid parameters must be investigated, specially if there is a positive familial history, and advice dietetic preventive measure.

**Key words:** Cholesterol; Cardiovascular risk; Lipidic fractions.

## INTRODUCCIÓN

Las enfermedades relacionadas con la aterosclerosis, como el infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y gangrena, son las responsables de más de la mitad de las muertes en Estados Unidos y en Europa<sup>(1)</sup>. La lesión fundamental de la aterosclerosis es la placa de ateroma, formada por: células de tejido conectivo (células de músculo liso en proliferación), tejido conectivo extracelular (colágeno, proteoglicanos, tejido elástico), lípidos (colesterol y sus ésteres dentro de las células espumosas y en el espacio extracelular), células inflamatorias (macrófagos y restos necróticos, en cantidad variable) y además calcificaciones, trombosis, hemorragias y dilatación aneurismática. Las estrías grasas, probablemente precursoras de las placas de ateroma, aparecen ya en niños de más de 1 año de edad, con independencia de la zona geográfica, raza, sexo o medio ambiente<sup>(2-5)</sup>.

Los lípidos desempeñan importantes funciones en el organismo: almacén de energía, fuente de energía, mantenimiento de la estructura y función de las membranas celulares mediante el colesterol y los fosfolípidos; y funciones más específicas mediante las vitaminas liposolubles, hormonas esteroideas y las prostaglandinas. Debido a que los lípidos son relativamente insolubles en agua, necesitan unirse a proteínas, llamadas apoproteínas, formándose las lipoproteínas, que son las que facilitan el transporte de las grasas entre los lugares de absorción, transformación, depósito y utilización<sup>(6)</sup>. Según el porcentaje de colesterol (CT), de triglicéridos (TG) y de proteínas que tengan en su composición y que les confieren una diferente densidad de flota-

ción, se distinguen: quilomicrones, lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), lipoproteínas de densidad intermedia (IDL), lipoproteínas de baja densidad (LDL) y lipoproteínas de alta densidad (HDL). Las más importantes dentro del estudio rutinario en Atención Primaria Pediátrica son CT, TG y HDL.

Hay diversas teorías que intentan explicar los mecanismos por los que los niveles elevados de colesterol provocan lesiones ateromatosas. Fundamentalmente relacionan a LDL y a VLDL<sup>(7,8)</sup>; así, en el estudio de Bogalusa se encontró una correlación positiva entre el número de lesiones aórticas y coronarias y los niveles de LDL y VLDL<sup>(9)</sup>. La LDL es la lipoproteína transportadora principal del colesterol en el plasma y esta molécula se relaciona íntimamente con el riesgo de cardiopatía coronaria en los estudios epidemiológicos<sup>(10)</sup>. La HDL transporta el colesterol desde los tejidos periféricos hasta el hígado para que sea metabolizado y eliminado, y se relaciona negativamente con la enfermedad coronaria<sup>(11)</sup>, por lo que se le atribuye un papel protector.

Los niveles lipídicos dependen de factores geográficos, raciales, sexo, edad, dieta<sup>(12)</sup> (éste es el factor más importante en cuanto a las diferencias de colesterol observadas en distintas poblaciones) y hábito tabáquico<sup>(13)</sup>; por eso es importante conocer las cifras de los niveles lipídicos de la población infantil con la que estamos trabajando. Además, se ha comprobado en estudios de intervención<sup>(14)</sup> que por cada 1% de reducción en las cifras de colesterol con dieta y tratamiento farmacológico se consigue un descenso del 2% en la mortalidad por enfermedad coronaria.

La prevención primaria de la aterosclerosis debe comenzar en la edad pediátrica<sup>(15,16)</sup>. Antes de comenzar a realizar actividades de prevención parece obvio conocer cuál es la situación actual para valorar la magnitud del problema. De ahí el interés de este trabajo, cuyos **objetivos** son:

- 1º. Conocer las cifras de colesterol y otros parámetros lipídicos de los niños de Cantabria.
- 2º. Ver si en sus niveles influyen factores como la edad, sexo, hábitat y antecedentes familiares.
- 3º. Conocer qué porcentaje de niños está en una situación de especial riesgo.

Una vez que conozcamos la situación actual podremos realizar una búsqueda, selectiva u oportunista<sup>(17)</sup>, de los niños con factores de riesgo y poner en marcha actuaciones de prevención primaria<sup>(18)</sup>, fundamentalmente dietéticas.

PACIENTES Y MÉTODOS

**Diseño**

Estudio transversal descriptivo que se realizó durante el segundo semestre de 1992.

**Pacientes**

Colaboraron en el estudio 27 pediatras que atendieron a niños de toda la Comunidad Autónoma de Cantabria, tanto del medio rural como del urbano.

**Criterios de selección de pacientes**

Se aplicaron los siguientes criterios de inclusión:

1. Niños de 1 a 14 años cumplidos. No se incluyeron niños con edades entre 0 y 12 meses de vida debido a que, aunque el nivel medio de CT al nacimiento es de unos 70 mg/dL, hay amplias diferencias entre los niños que reciben lactancia materna (valores altos) y los que reciben sucedáneos de la leche materna (valores bajos) a causa de la mayor concentración de colesterol en la leche materna<sup>(19)</sup>. Y no se incluyeron a los mayores de 14 años por no ser atendidos preferentemente por los pediatras.

2. Que precisaran una determinación analítica en sangre. Los criterios de exclusión fueron:

1. Colesterol total > 270 mg/dL. La hipercolesterolemia familiar (HF) o hiperlipoproteinemia tipo II de la clasificación de Fredrickson es rara en su forma homocigota (1:1.000.000 de niños) y cursa con cifras de CT entre 500 mg/dL y 1.200 mg/dL, mientras que es más frecuente en su forma heterocigota (1:500) que suele cursar con cifras de CT entre 270 mg/dL y 500 mg/dL. De ahí que aplicásemos este criterio de exclusión.

2. Obesidad, valorada mediante el índice de Quetelet (IQ), considerando como tal: a) en niños menores de 4 años de ambos sexos si el IQ es mayor de 20, y b) a partir de los 4 años si el IQ sobrepasa a la media correspondiente a su edad más de 2,58 veces ( $\infty = 0,01$ ) la desviación estándar y dependiendo del sexo. Respecto a esto último, para evitar errores, se calcularon unas ecuaciones mediante un proceso de regresión lineal simple:

Niños  $\rightarrow IQ > 15,17545 + 0,82364 * edad$  ( $r = 0,9839$ ;  $p < 0,0001$ )  
 Niñas  $\rightarrow IQ > 15,36227 + 0,83364 * edad$  ( $r = 0,9769$ ;  $p < 0,0001$ )

Investigador: _____	
Paciente: _____	Domicilio: _____
Sexo (M/F): _____	Edad en años: 00
Peso (kg): 000.00	
Talla (cm): 000.00	
	Colesterol total (mg/dL): 000
	HDL colesterol (mg/dL): 000
	Triglicéridos (mg/dL): 000
Antecedentes: _____	
Comentarios: _____	

**Figura 1.** Estudio "Niveles de colesterol en niños de cantabria". Ficha de recogida de datos.

Estas ecuaciones se obtuvieron de los datos presentados en las tablas de Elcarte<sup>(20)</sup>, el ordenador las aplicó a los datos, de manera que nos permitió calcular, sin dificultad, el límite superior de la normalidad del IQ para así excluir a los niños obesos.

3. El último criterio de exclusión fue descartar a los niños que padecían alguna de las enfermedades que afectan al metabolismo lipídico: diabetes, síndrome nefrótico, hepatopatía aguda e hipotiroidismo.

**Variables**

Se diseñó una ficha (Fig. 1) en la que cada pediatra recogía los datos pertinentes; posteriormente éstos se codificaban y se pasaban a una base de datos en la que se registraban las siguientes variables (Tabla I): número del caso, investigador, medio rural o urbano, sexo, edad, peso, talla, colesterol total (CT), HDL, triglicéridos (TG), antecedentes familiares y laboratorio, mediante un programa informático, diseñado a tal fin, que impedía el registro de valores anormales o incongruentes; y desde el propio programa de captura de datos se crearon las variables: índice de Quetelet (o índice de masa corporal que se obtiene dividiendo el peso en kilogramos por la talla en metros elevada al cuadrado), LDL obtenido según la fórmula de Friedewald<sup>(21)</sup> (en mg/dL:  $LDL = CT - HDL - TG/5$ , siempre que los TG fueron inferiores de 400 mg/dL), VLDL (equivalente a  $TG/5$ ), cocientes LDL/HDL y CT/HDL. Una vez introducidos los datos

TABLA I. VARIABLES EN EL ESTUDIO

Nº	Variable	Descripción	Tipo	Long.
1	ID	Número de identificación	N	3
2	INV	Investigador 01, 02, ..., 27	C	2
3	RUR	Medio urbano=0/rural=1	C	1
4	SEXO	Sexo masculino=M/femenino=F	C	1
5	EDAD	Edad en años cumplidos	N	2
6	PESO	Peso en kg (con 2 decimales)	N	6
7	TALLA	Talla en cm (con 2 decimales)	N	6
8	QUET	Índice de Quetelet (con 2 decimales)	N	5
9	CT	Colesterol en mg/dL	N	3
10	HDL	Colesterol-HDL en mg/dL	N	3
11	TG	Triglicéridos en mg/dL	N	3
12	LDL	Colesterol-LDL en mg/dL	N	3
13	VLDL	Colesterol-VLDL en mg/dL	N	3
14	ANTE	Antecedentes familiares no=0/sí=1	C	1
15	LDL/HDL	Cociente LDL/HDL (con 2 decimales)	N	4
16	LAB	Laboratorio 0-1-2, 9=desconocido	N	1
17	CT/HDL	Cociente CT/HDL (con 2 decimales)	N	4

y antes de obtener conclusiones, se aplicaron distintas técnicas de depuración de datos<sup>(22)</sup> con el fin de asegurar la calidad de los mismos.

### Laboratorio

La extracción de la muestra de sangre se obtuvo tras 12 horas de ayuno. El colesterol y los triglicéridos se cuantificaron por métodos enzimáticos con reactivos convencionales de Boehringer Mannheim. Las determinaciones se llevaron a cabo en un analizador Hitachi 717. El HDL se midió después de precipitar las LDL y VLDL con iones de magnesio y ácido fosfotúngstico (producto Boehringer Mannheim). El LDL se calculó aplicando la fórmula de Friedewald. Como las determinaciones se llevaron a cabo en los tres laboratorios de referencia de Cantabria, se analizó y comprobó que no había diferencias entre ellos [Santander: 318 casos, media (y DE) = 179,29 mg/dL (31,97 mg/dL); Torrelavega: 171, 175,53 mg/dL (31,52 mg/dL) y Laredo: 64 casos, 179,66 mg/dL (27,83 mg/dL); análisis de la variancia  $F = 0,88$ ; grados de libertad  $v_1 = 2$ ,  $v_2 = 550$ ,  $p = 0,42$ ]. Los resultados se expresan en mg/dL, para convertirlos a las unidades internacionales de mmol/L hay que multiplicar por 0,0259.

TABLA II. CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA.

	Masculino		Femenino		prueba	p
	n	media ± DE	n	media ± DE		
Edad (años)	296	6,90 ± 3,29	291	7,04 ± 3,32	t= -0,54	0,593
Peso (kg)	291	27,04 ± 12,17	288	27,32 ± 11,75	t= -0,29	0,772
Talla (cm)	291	122,54 ± 20,94	288	122,98 ± 20,78	t= -0,26	0,797
I. Quetelet	291	17,07 ± 2,40	288	17,14 ± 2,37	t= -0,39	0,696
Urbano/rural	237/59		240/51		$\chi^2 = 0,411$	0,521
Antecedentes (no/sí)	210/81		211/79		$\chi^2 = 0,005$	0,946

### Tamaño de la muestra

El tamaño de la muestra se calculó mediante la fórmula que pretende estimar una media con un riesgo alfa = 0,05 y con una precisión de  $\pm 2,5\%$ , sabiendo por un estudio piloto previo que la desviación estándar en la población infantil de Cantabria es de 30,87 mg/dL. Así, se estimaron representativos 586 casos.

$$n = \frac{Z \alpha^2 \cdot S^2}{i^2} = \frac{1,96^2 \cdot 30,87^2}{2,5^2} = 585,7 \approx 586 \text{ personas}$$

### Características de la muestra

A cada uno de los 27 pediatras participantes se les solicitó que recogieran los datos de los primeros 25 niños a los que hubiera que realizar una determinación analítica en sangre por cualquier causa no relacionada con el metabolismo lipídico. En la tabla II se registran las características básicas de los 587 niños estudiados, en las que apreciamos la no existencia de diferencias estadísticamente significativas ni en cuanto a sexo, ni en cuanto a vivir en un medio rural o urbano, ni en cuanto a la existencia o no de antecedentes familiares. El que los totales no siempre sumen 587 se debe a la falta de algún dato.

### Estadística

La metodología estadística empleada fue la manipulación de los datos con los programas BIOEST<sup>(23)</sup> y SPSS<sup>(24)</sup> para la realización de estadística descriptiva de las variables. Se utilizó la prueba de ji-cuadrado con la corrección de Yates para comprobar dos variables cualitativas y la prueba t de Student para datos independientes cuando se com-



TABLA III. PARÁMETROS LIPÍDICOS SEGÚN EL SEXO

Parámetro	Sexo*	n	media	DE	t	gl	p
CT (mg/dL)	M	296	175,58	31,32	- 1,64	585	0,101
	F	291	179,85	31,65			
HDL (mg/dL)	M	178	56,95	15,84	- 0,47	359	0,639
	F	183	57,74	16,30			
TG (mg/dL)	M	287	61,19	27,46	- 1,56	567	0,117
	F	282	64,74	26,46			
LDL (mg/dL)	M	177	111,65	28,50	0,04	356	0,971
	F	181	111,54	28,79			
VLDL (mg/dL)	M	287	12,26	5,49	- 1,52	567	0,129
	F	282	12,95	5,32			
LDL/HDL	M	177	2,14	0,85	0,23	356	0,817
	F	181	2,11	0,96			
CT/HDL	M	178	3,38	0,96	0,10	359	0,920
	F	183	3,37	1,05			

\*M=masculino (niños) y F=femenino (niñas)

TABLA IV. PARÁMETROS LIPÍDICOS SEGÚN EL MEDIO

Parámetro	Medio*	n	media	DE	t	gl	p
CT (mg/dL)	U	477	178,85	31,70	1,84	585	0,067
	R	110	172,74	30,41			
HDL (mg/dL)	U	295	57,17	16,10	- 0,46	359	0,643
	R	66	58,18	15,98			
TG (mg/dL)	U	461	63,56	26,65	1,12	567	0,265
	R	108	60,34	28,46			
LDL (mg/dL)	U	294	112,53	28,59	1,33	356	0,185
	R	64	107,30	28,49			
VLDL (mg/dL)	U	461	12,73	5,34	1,20	567	0,231
	R	108	12,04	5,68			
LDL/HDL	U	294	2,15	0,90	1,08	356	0,280
	R	64	2,01	0,92			
CT/HDL	U	295	3,41	1,01	1,42	359	0,157
	R	66	3,21	0,97			

\*U=urbano y R=rural

paró una variable cualitativa y otra cuantitativa, previamente se comprobó la homogeneidad de las variancias mediante las pruebas de Cochran<sup>(25)</sup> y de Bartlett<sup>(26)</sup>. Cuando se compararon más de dos medias a la vez se utilizó el análisis de la variancia<sup>(27)</sup>. Cuando se compararon dos variables cuantitativas se utilizó el análisis de regresión lineal. El grado de significación se consideró para  $\alpha = 0,05$ . Para el cálculo de la OR (odds ratio) de límites exactos de los intervalos de confianza al 95%, y para el cálculo de la prueba de Mantel-Haenszel<sup>(28)</sup> se usó el programa EpiInfo<sup>(29)</sup>.

## RESULTADOS

En la tabla III se presentan los valores de los distintos parámetros lipídicos según el sexo, y en la tabla IV según los niños vivan en medio rural o en medio urbano. Apreciamos que no hay diferencias estadísticamente significativas, aunque el CT en el medio urbano (179 mg/dL) es ligeramente más elevado ( $p = 0,067$ ) que en el medio rural (173 mg/dL). Al no encontrar diferencias presentamos los datos en una única tabla (Tabla V), junto con los valores de los percentiles más corrientes.

En la matriz de correlaciones que presentamos en la tabla VI observamos que hay una correlación positiva entre el CT y HDL ( $r = 0,42$ ;  $p < 0,001$ ), entre el CT y LDL ( $r = 0,87$ ;

TABLA V. PARÁMETROS LIPÍDICOS GLOBALES (EN MG/DL)

Parámetro	n	media	DE	rango	Percentiles							
					P <sub>3</sub>	P <sub>10</sub>	P <sub>25</sub>	P <sub>50</sub>	P <sub>75</sub>	P <sub>90</sub>	P <sub>97</sub>	
CT (mg/dL)	587	177,7	31,53	80-267	119	138	157	177	198	218	242	
HDL (mg/dL)	361	57,35	16,06	20-114	28	37	47	56	68	77	90	
TG (mg/dL)	569	62,95	27	8-288	30	37	45	58	74	94	125	
LDL (mg/dL)	358	111,6	28,61	44-223	61	75	92	110	129	147	174	
VLDL (mg/dL)	569	12,6	5,41	2-58	6	7	9	12	15	19	25	
CT/HDL	361	3,37	1	1,75-8,55	2,1	2,4	2,7	3,2	3,8	4,6	5,6	
LDL/HDL	358	2,13	0,91	0,65-7,19	0,9	1,2	1,5	2,0	2,6	3,2	4,1	

$p < 0,001$ ) y entre el CT y los cocientes LDL/HDL y CT/HDL. No se aprecia correlación entre HDL y LDL ( $r = -0,045$ ;  $p = 0,399$ ) y si correlación significativa, aunque de menor intensidad, entre CT y la existencia de antecedentes familiares ( $r = 0,17$ ;  $p < 0,01$ ). Llama la atención la existencia de una correlación positiva entre HDL y el peso ( $r = 0,18$ ;  $p < 0,001$ ) y talla ( $r = 0,25$ ;  $p < 0,001$ ).

Analizando los datos por edades, calculamos las curvas de percentiles de colesterol total (Fig. 2), de HDL-colesterol

TABLA VI. MATRIZ DE CORRELACIONES ENTRE LAS VARIABLES EN 333 NIÑOS CON TODOS LOS DATOS COMPLETOS

	Peso	Talla	Quetelet	CT	LDL/HDL	TG	CT/LDL	VLDL	Antec.	HDL	Lab.	HDL
Peso	1,00											
Talla	0,93#	1,00										
Quetelet	0,79#	0,55#	1,00									
CT	NS	NS	NS	1,00								
HDL	0,18#	0,25#	NS	0,42#	1,00							
TG	NS	NS	NS	NS	-0,27#	1,00						
LDL	NS	NS	NS	0,87#	NS	NS	1,00					
VLDL	NS	NS	NS	NS	-0,27#	1,00#	NS	1,00				
Antecedentes	NS	NS	NS	0,17*	NS	NS	0,15*	NS	1,00			
LDL/HDL	-0,21#	-0,26#	NS	0,24#	-0,71#	0,23#	0,63#	0,23#	NS	1,00		
Laboratorio	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	1,00	
CT/HDL	-0,21#	-0,27#	NS	0,18#	-0,75#	0,37#	0,56#	0,37#	NS	0,99#	NS	1,00

(\*  $p < 0,01$  y #  $p < 0,001$ )

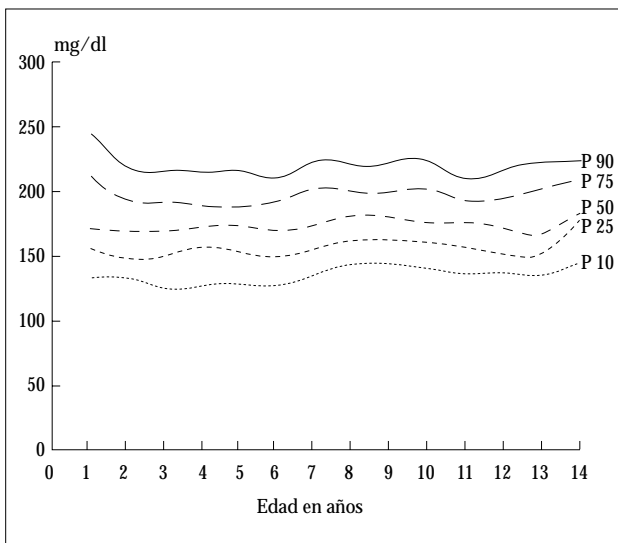


Figura 2. Percentiles de colesterol total.

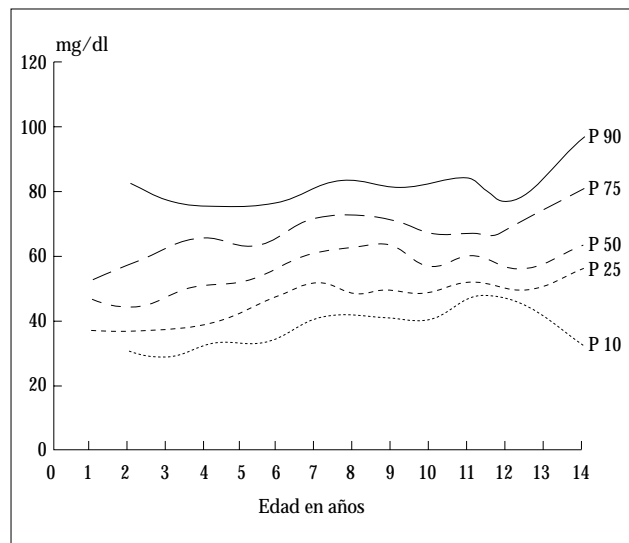


Figura 3. Percentiles de HDL-Colesterol.

(Fig. 3), de triglicéridos (Fig. 4), de LDL-colesterol (Fig. 5), de VLDL-colesterol (Fig. 6), del cociente CT/HDL (Fig. 7), del cociente LDL/HDL (Fig. 8). Observamos que los niveles de CT, LDL y TG se mantienen más o menos constantes desde 1 a 14 años de edad, así como el HDL (Fig. 9), aunque parece ligeramente ascendente con la edad.

Las cifras de CT hasta 200 mg/dL o superiores, tanto si los niños procedían de un medio urbano o de uno rural, se

desglosan en la tabla VII por sexos, y observamos una odds ratio (OR) de 2,11 (intervalo de confianza IC al 95% entre 0,90 y 5,13;  $\chi^2_{MH} = 3,45$ ;  $p = 0,063$ ) para los niños, mientras que para las niñas OR = 1,28 (IC-95% entre 0,57 y 2,91;  $\chi^2_{MH} = 0,41$ ;  $p = 0,524$ ) y para los datos globales OR = 1,64 (IC-95% entre 0,92 y 2,95;  $\chi^2_{MH} = 3,21$ ;  $p = 0,073$ ). La OR cruda de 1,64 es la misma que la OR ajustada mediante la prueba de Mantel-Haenszel, de forma que no hay confusión pero sí interacción.

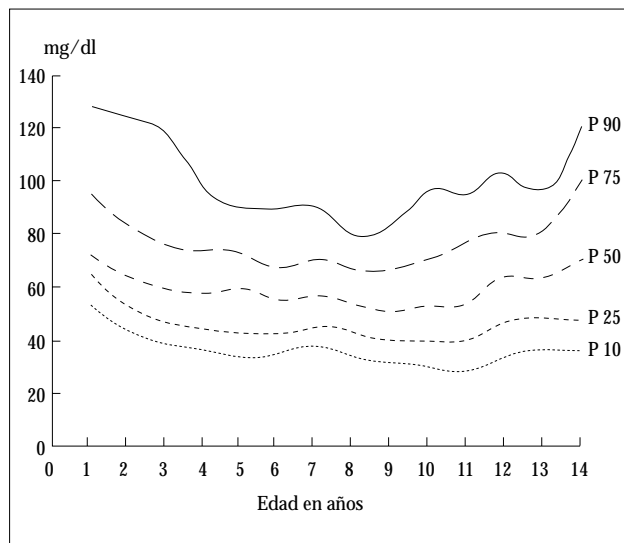


Figura 4. Percentiles de triglicéridos.

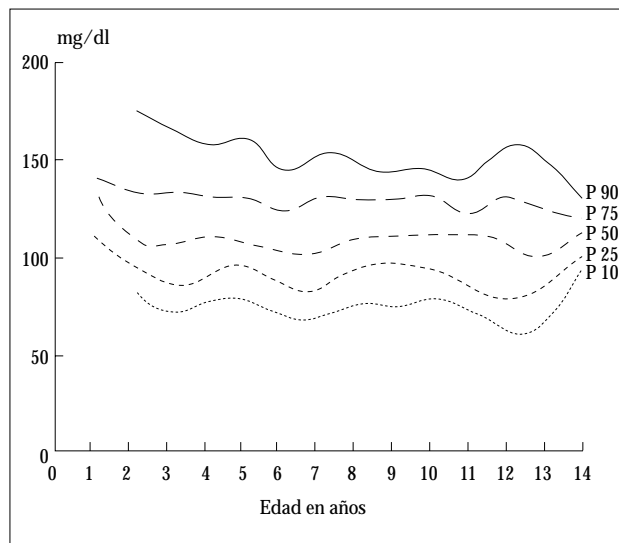


Figura 5. Percentiles de LDL-colesterol.

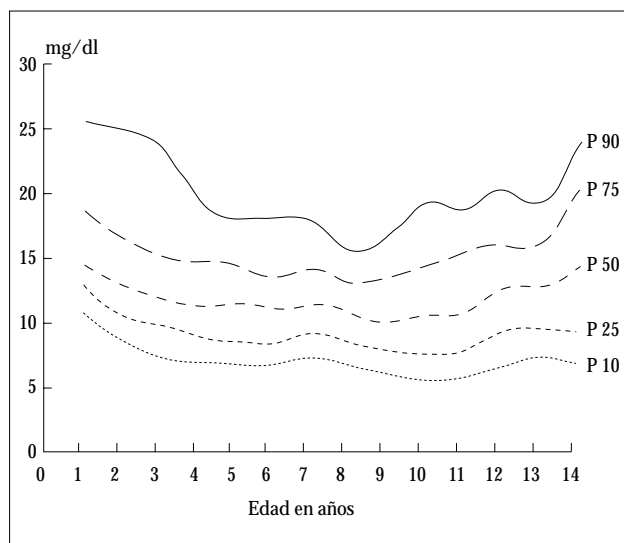


Figura 6. Percentiles de VLDL-colesterol.

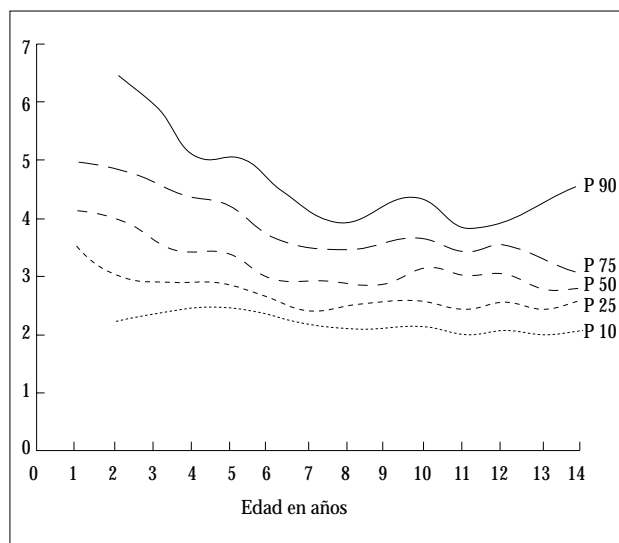


Figura 7. Percentiles del cociente CT/HDL.

## DISCUSIÓN

Nuestro estudio tiene pocos casos en cada grupo etario. Por esa razón la amplitud de la desviación estándar es algo mayor que la del estudio piloto.

No encontramos diferencias significativas en las cifras de colesterol total y de los restantes parámetros lipídicos, entre los niños y las niñas. Sin embargo, cuando compara-

mos estos datos según el medio en el que viven, encontramos diferencias casi significativas ( $p = 0,067$ ) en las cifras de colesterol de niños pertenecientes al medio rural (CT = 172,74 mg/dL) y al medio urbano (CT = 178,85 mg/dL). Probablemente esto sea debido a los importantes cambios de régimen alimenticio y de ejercicio físico entre ambos medios. Además, tras realizar un análisis estratificado para controlar el efecto del sexo, comprobamos que el sexo no es

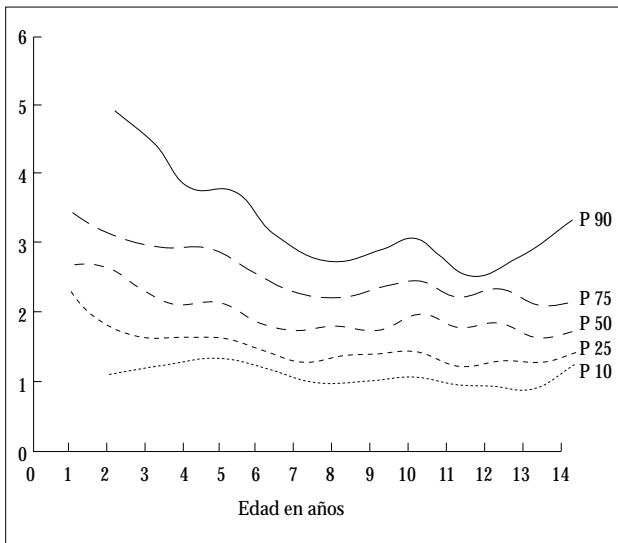


Figura 8. Percentiles del cociente LDL/HDL.

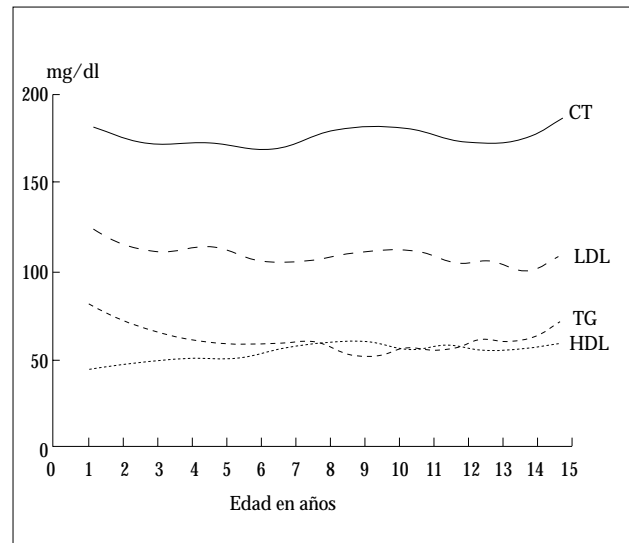


Figura 9. Parámetros lipídicos (cifra media según edad).

TABLA VII. DISTRIBUCIÓN DE LOS NIÑOS SEGÚN CIFRAS DE COLESTEROL, SEXO Y MEDIO EN EL QUE VIVEN

	Masculino	Femenino	Total
Colesterol > 200 mg/dL			
medio urbano	59	57	116
medio rural	8	10	18
Colesterol ≤ 200 mg/dL			
medio urbano	178	183	361
medio rural	51	41	92
Total	296	291	587

un factor de confusión, pero sí es modificador del efecto, pues la OR en las niñas es de 1,28, no significativa; mientras que en los niños la OR = 2,11 (IC-95% entre 0,90 y 13) es casi significativa ( $p = 0,063$ ), de manera que el vivir en un medio urbano es un factor predictor de CT > 200 mg/dL en los niños y no en las niñas.

Solamente en 361 casos (61%) presentamos los valores del HDL-colesterol, debido a que el Laboratorio de Atención Primaria no lo determina rutinariamente. Creemos que es importante determinar los tres parámetros (CT, TG y HDL) cuando se decide un estudio lipídico, pues el riesgo aterogénico se relaciona con el cociente CT/HDL, y sobre todo, con el cociente LDL/HDL, y no con la determinación aislada del colesterol total.

TABLA VIII. PARÁMETROS LIPÍDICOS EN LOS NIÑOS DE CANTABRIA Y EN LOS DE NAVARRA. COMPARACIÓN ENTRE AMBOS (PRUEBA T DE STUDENT)

Parámetro	Lugar	n	media (mg/dL)	DE (mg/dL)	p
CT	C	587	177,70	31,53	N.S.
	N	5.668	178,39	30,98	
HDL	C	361	57,35	16,06	< 0,0001
	N	5.624	64,03	13,79	
TG	C	569	62,95	27,00	N.S.
	N	5.668	61,39	20,49	
LDL	C	358	111,60	28,61	< 0,001
	N	5.624	102,38	29,24	
VLDL	C	569	12,60	5,41	
	N	5.624	12,60	5,41	
CT/HDL	C	361	3,37	1,00	< 0,0001
	N	5.624	2,88	0,66	
LD/HDL	C	358	2,13	0,91	< 0,0001
	N	5.624	1,68	0,62	

C= Cantabria ; N= Navarra.

Elcarte, en su trabajo<sup>(30)</sup> de 1991, presenta las cifras correspondientes a los parámetros lipídicos correspondientes a población infantil de la Comunidad Autónoma de Navarra. En la tabla VIII comparamos sus datos y los nuestros. Podemos apreciar unas diferencias altamente significativas

TABLA IX. RIESGO CARDIOVASCULAR. COMPARACIÓN DE NIÑOS NAVARROS Y CÁNTABROS

Factores	Navarra (1990)	Cantabria (1992)	Intervalo de confianza al 95%
CT > 200 mg/dL	21,07%	22,83%	19,43 - 26,22
HDL < 35 mg/dL	0,46%	6,37%	3,85 - 8,89
LDL > 130 mg/dL	14,08%	23,46%	19,07 - 27,85
TG > 140 mg/dL	0,65%	1,23%	0,51 - 2,65
CT/HDL > 3,5	14,52%	36,01%	31,06 - 40,96
LDL/HDL > 2,2	15,70%	38,55%	33,51 - 43,59

( $p < 0,0001$ ) en el sentido de que los niños de Cantabria tienen unas cifras de HDL-colesterol más bajas, y de LDL-colesterol más elevadas, aun teniendo ambas poblaciones cifras similares de colesterol total, y también más elevados los cocientes CT/HDL y LDL/HDL, indicadores de la existencia de un mayor riesgo aterogénico en los niños cántabros.

Por último, en la tabla IX se comparan los porcentajes de población infantil de Navarra y Cantabria que reúnen criterios numéricos de alto riesgo cardiovascular, según el trabajo de la Dra. Elcarte. Se aprecia el mayor riesgo de los niños cántabros pese a estar las dos regiones en una zona geográfica al norte de España, estar relativamente próximas y disponer de un desarrollo socioeconómico parecido.

En un intento de buscar una explicación a este mayor riesgo, nos fijamos en el trabajo de Cabrera y Moreiras<sup>(31)</sup>, que estudian la cantidad y calidad de grasa consumida por la población española en su conjunto y por comunidades autónomas (Tabla X). Sus datos llegan a la conclusión de que en la zona norte de España es donde más lípidos se consumen, especialmente en Galicia y en Cantabria, donde el consumo de grasa animal (71 y 70 g/día, respectivamente) es considerablemente mayor al resto de comunidades autónomas (aproximadamente 57 g/día). Esto a su vez puede ayudar a comprender el mayor riesgo de los niños cántabros, y de ahí que estemos de acuerdo con el consejo dado por el Comité de Nutrición de la Academia Americana de Pediatría en 1972 recomendando una disminución de los aportes de grasas en la infancia<sup>(32)</sup>.

Al igual que nosotros apreciamos una correlación positiva y significativa entre la existencia de antecedentes familiares y el CT y LDL, muchos otros estudios demuestran que

TABLA X. CONSUMO DE LÍPIDOS EN ESPAÑA Y SUS COMUNIDADES AUTÓNOMAS (MODIFICADO DE CABRERA Y MOREIRAS)

Comunidad	Lípidos (g/día)
España	131
Andalucía	132
Aragón	141
P. Asturias	132
I. Baleares	125
Canarias	114
Cantabria	<b>162</b>
Castilla-León	143
Castilla-La Mancha	130
Cataluña	122
C. Valenciana	112
Extremadura	131
Galicia	153
Madrid	129
R. Murcia	131
Navarra	143
P. Vasco	141
La Rioja	156

la hipercolesterolemia es más frecuente en los hijos de padres con CT elevado o con enfermedad coronaria<sup>(33,34)</sup>, por lo que es un dato que no hemos de olvidar en la anamnesis en pediatría.

Plaza<sup>(35)</sup>, en su informe elaborado como metaanálisis de 21 estudios españoles, sugiere que los niveles de colesterol han estado aumentando a lo largo de la década de los ochenta. Esto podría explicar por qué observamos unos niveles más elevados que en el estudio de Navarra, realizado cinco años antes.

Sabemos que la hipercolesterolemia es un proceso silente durante 20-30 años y que está demostrado en adultos que los niveles de CT elevados descienden con una dieta correcta. Podría ocurrir que la cohorte de niños que atendemos ahora tenga, dentro de 25 años, unas tasas de accidentes coronarios más elevadas que las de los adultos de hoy día, pues es de esperar que persistan los niveles elevados de colesterol (fenómeno de «tracking»<sup>(36)</sup>) si es que no ponemos en marcha programas preventivos adecuados, fundamentalmente dietéticos.

## CONCLUSIONES

1. Nunca hemos de olvidar en la anamnesis preguntar por los antecedentes familiares de hipercolesterolemia y de enfermedad coronaria.

2. Probablemente los niños en el medio urbano tengan más riesgo que las niñas.

3. Aunque la zona norte de España se identifica geográficamente como una unidad, es evidente que no lo es desde el punto de vista de la epidemiología del colesterol, si nos atenemos al contraste de datos obtenido.

4. Por ello, seguramente deberemos prestar mayor atención a otros parámetros, como pueden ser el étnico, genético y régimen de vida (alimenticio, ejercicio físico), en las distintas provincias donde se practiquen estudios epidemiológicos.

5. Por lo que respecta a la población infantil de la Comunidad Autónoma de Cantabria, las cifras encontradas indican que atendemos a niños con un notable riesgo cardiovascular, por lo que deberemos profundizar en nuestros conocimientos al respecto, y diseñar una decidida actuación en el terreno preventivo.

6. Una de las medidas es fomentar la disminución de la ingesta de grasa animal.

7. No parece una estrategia inadecuada el investigar los parámetros lipídicos en niños a los que se ha de realizar unos análisis, sobre todo, si hay antecedentes familiares positivos.

## AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a la Sección de Pediatría Extrahospitalaria de Cantabria la colaboración prestada en la coordinación con los pediatras que participaron en la recogida de datos: G.F. Azzan, L. Capa, J. Diego, C. Diego, J.J. Fernández, A. García, L. Garzón, C. Granda, M.J. Lozano, B. Martínez-Herrera, M. Méndez, C. Moreno, F. Palazón, J. Pisa, J. Ramírez, C. Rodríguez, R. Serrallé y M.T. Sillero.

## BIBLIOGRAFÍA

- Cotran RS, Munro JM. Patogenia de la aterosclerosis: Conceptos recientes, págs. 5-22. En: Grundy SM y Bearn AG. El papel del colesterol en la aterosclerosis. Nuevas posibilidades terapéuticas, MEDAC-1987. Madrid: Jarpyo, 1989.
- Strong JP, McGill HC. The pediatric aspects of atherosclerosis. *J Atheros Res* 1969; **9**:251-265.
- Vlodaver Z, Khan HA, Newfeld HR. The coronary arteries in early life in three different ethnic group. *Circulation* 1969; **39**:541-550.
- Enos WF, Holmes RH, Bejer J. Coronary disease among United States Soldiers killed in action in Korea. *JAMA* 1963; **153**:1090-1093.
- Ishii T, Malcom GT, Osaka T y cols. Variations with age and serum cholesterol levels in the topographic distribution of macroscopic aortic atherosclerotic lesions as assessed by image analysis methods. *Mod Pathol* 1990; **3**:713-719.
- Chapman MJ. Clasificación de las dislipemias: una puesta al día. *Anales de Nestlé* 1994; **52**:1-14.
- Steinberg P. Current theories of the pathogenesis of atherosclerosis. En: Steinberg D y Olefski JM (eds). *Hypercholesterolemia and Atherosclerosis. Pathogenesis and Prevention*. New York: Churchill Livingstone, 1987; 5-25.
- Lipids Research Clinics Programa. The Lipids Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial Results: II. The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. *JAMA* 1984; **251**:365-374.
- Newman WP, Wattigney W, Berenson GS. Autopsy studies in U.S. children and adolescents. Relationship of risk factors to atherosclerotic lesions. *Ann NY Acad Sci* 1991; **623**:16-25.
- Gordon T, Kannel WB, Castelli WP, Dawber TR. Lipoproteins, cardiovascular disease and death. The Framingham Study. *Arch Intern Med* 1981; **141**:1128-1131.
- Havel RJ. High-density lipoproteins, cholesterol transport and coronary heart disease. *Circulation* 1979; **60**:1-3.
- Keys A, Anderson JT, Grande F. Prediction of serum cholesterol responses of man to changes in fats in the diet. *Lancet* 1957; **2**:959-968.
- Mjos OD. Lipids effects of smoking. *Am Heart J* 1988; **115**:272-275.
- Lipids Research Clinics Program. The Lipids Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial Results I and II. Reduction of the incidence of coronary heart disease. The relationship of reduction in incidence of CHD to cholesterol lowering. *JAMA* 1984; **251**:351-374.
- Grande F. Prevención pediátrica de la aterosclerosis. *An Esp Pediatr* 1988; **29** (Supl): 32-39.
- Jacobson MS, Lillienfeld DE. The pediatrician's role in atherosclerosis prevention. *J Pediatr* 1988; **112**:836-841.
- Sarría A, Mur M, Lázaro A, Moreno L, Roda L, Giner A y cols. Dislipoproteinemias primarias en una población infantojuvenil aragonesa detectadas mediante dos estrategias: búsqueda selectiva y búsqueda oportunista. *An Esp Pediatr* 1992; **37**:270-276.

18. Glueck CJ. Pediatric Primary Prevención of Atherosclerosis. *N Engl J Med* 1986; **314**:175-177.
19. Kallio MJ, Salmenpera L, Siimes MA, Perheentupa J, Miettinen TA. Exclusive Breast-Feeding and Weaning: Effect on Serum Cholesterol and Lipoprotein Concentrations in Infants During the First Year of Life. *Pediatrics* 1992; **89**:663-666.
20. Elcarte R, Villa I, Sada J. Manual práctico para la prevención de las enfermedades cardiovasculares desde la infancia. Barcelona: Ed. Nestlé, 1991.
22. Hulley SB, Siegel D, Cummings SR. Puesta en marcha del estudio: Pruebas previas, control de calidad y revisiones del protocolo, págs. 187-198. En: Hulley SB y Cummings SR. Diseño de la investigación clínica. Un enfoque epidemiológico. Barcelona: Ed. Doyma, 1993.
23. Grupo Frodo. BIOEST v. 2. Adossis Informática. Valladolid, 1993.
24. Norusis MJ. SPSS Base System User's Guide, versión 4. SPSS Inc. Chicago. Illinois, 1990.
25. Cochran WG. Some consequences when the assumptions for analysis of variace are not satisfied. *Biometrics* 1947; **3**:22-38.
26. Bartlett MS. Some examples of statistical methods of research in agriculture and applied biology. *J Royal Statist Soc Suppl* 1937; **4**:137-170.
27. Armitage P, Berry G. Estadística para la investigación biomédica. Barcelona: Ed. Doyma, 1992; págs. 217.
28. Mantel N, Haenszel W. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. *J Natl Cancer Inst* 1959; **22**:719-748.
29. Dean AG, Dean JA, Coulombier D, Brendel KA, Smith DC, Burton AH y cols. Epi-Info version 6: a word processing, database, and statistics program for depidemiology on microcomputers. Centers of Disease Control and Prevention. Atlanta, Georgia. USA, 1994.
30. Elcarte R, Villa I, Sada J, Sola A, Elcarte J, Gascó M. Factores de riesgo cardiovascular en la población infanto-juvenil de nuestra comunidad. Premios de Nutrición 1991. Nestlé, 267-368.
31. Cabrera L, Moreiras O. Calidad nutricional de la ingesta de grasa de la población española. *Revista Clínica Española* 1990; **186**:400-404.
32. American Academy of Pediatrics. Committee of Nutrition. Childhood diet and coronary heart disease. *Pediatrics* 1972; **49**:305-307.
33. Heldenberg D, Tamir I, Levtow O, Burstein Y, Werbin B. Lipoprotein measurements: a necessity for precise assessment of risk in children from high-risk families. *Arch Dis Child* 1979; **54**:609-613.
34. Sveger T, Fex G, Borgfors N. Hyperlipidemia in school-children with familiy histories of premature coronary heart disease. *Acta Paediatr Scand* 1987; **76**:311-315.
35. Plaza Pérez I y Grupo de expertos de las sociedades españolas de arteriosclerosis, cardiología, pediatría, nutrición y medicina preventiva. Informe sobre el colesterol en niños y adolescentes españoles. *Cardiología and Hipertension* 1991; **2**:217-236.
36. Freedman DS, Shear CL, Srinivasan SR, Webber LS, Berenson GS. Tracking of serum lipids and lipoproteins in children over an 8-year period: the Bogalusa Heart Study. *Prev Med* 1985; **14**:203-216.

## Original

# Intolerancia a proteínas vacunas (IPV) en el área sanitaria de Palencia en los últimos cinco años. Estudio de IgE específica

M.C. ANDRÉS DE LLANO<sup>1</sup>, A. SÁNCHEZ<sup>1</sup>, J.M. ANDRÉS, J. ALDANA, M.J. SÁNCHEZ, S. CARNICERO, S. ALBEROLA, L. AGUILERA<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Alergología. Servicio de Pediatría. MIR M. Familia y <sup>2</sup>Comunitaria. Hospital «Río Carrión». Palencia.

### RESUMEN

Se han escrito muchos artículos sobre los muy diferentes antígenos alimentarios desde la primera comunicación hecha por Filkenstein a principios de este siglo. La alergia alimentaria afecta al 5-8% de la población. Sólo la prevalencia de la IPV oscila entre el 0,3 y el 7%. El objetivo de este estudio es valorar los datos más relevantes de nuestros pacientes recogidos durante los últimos cinco años. Además, estudiamos la eficacia diagnóstica de la determinación de anticuerpos específicos de clase IgE frente a las diferentes proteínas de la leche de vaca.

**Palabras clave:** Alergia alimentaria; Proteínas de leche de vaca; Anticuerpos IgE.

### COW'S MILK INTOLERANCE (CMI) IN THE HEALTH AREA OF PALENCIA DURING THE LAST FIVE YEARS. STUDY OF SPECIFIC IGE

### ABSTRACT

Many articles about the sensitisation to very different food antigens have been published after the first article written by Filkenstein in the early years of this century. Food allergy affects to 5-8% of people. The prevalence of only cow's milk intolerance range from 0.3 to 7%. The aim of this work is to assess the most relevant data of our patients collected during the last five years. Besides, we studied the

diagnosis efficiency of the determination of IgE specific antibodies to the several cow's milk proteins.

**Key words.** Food allergy; Cow's milk proteins; IgE antibodies.

### INTRODUCCIÓN

Cada alimento presenta un número importante de proteínas potencialmente alergénicas, existiendo entre ellas antígenos mayores o principales y antígenos menores o secundarios. En lo que respecta a la leche, éste es el primer alimento que el lactante recibe en cantidades considerables, lo cual indica que es el primer antígeno alimentario con el que entra en contacto.

La leche de vaca es una mezcla de proteínas, carbohidratos, lípidos, enzimas, vitaminas y minerales; contiene más de 25 proteínas diferentes, aunque no todas tengan capacidad sensibilizante, ya que muchas de ellas la pierden en los procesos tecnológicos y otras carecen de ella en virtud de su configuración o su peso molecular<sup>(6)</sup>. Algunas de estas proteínas son específicas de la leche de vaca y otras pueden encontrar reactividad cruzada con la leche de cabra. La caseína es la proteína que es más abundante, representando el 80% del contenido proteico total, estando constituido el 20% restante por proteínas séricas solubles<sup>(7)</sup>. Todas ellas son posibles alérgenos, pero las más frecuentemente sensibilizantes son las proteínas solubles. La actividad alérgica está ligada, fundamentalmente, a la beta-lactoglo-

Correspondencia: Alejandro Sánchez Alonso. Paseo Isabel la Católica, 25-9A. 47003 Valladolid.



bulina, alfa-lactoalbúmina, seroalbúmina, caseína y gammaglobulina. La beta-lactoglobulina es una proteína termoestable que no existe en la leche humana, siendo uno de los alérgenos mayores de la leche de vaca<sup>(8)</sup>.

## DIAGNÓSTICO DE LA ALERGIA A LA LECHE

Existen dos problemas fundamentales en el diagnóstico y manejo de los pacientes con IPLV: el primero de ellos es la presentación pleomórfica con gran variedad de síntomas que pueden responsabilizar a muchos posibles síndromes. El segundo es la falta de un test «in vivo» o «in vitro» definitivo, siendo el diagnóstico de seguridad la prueba de provocación del alimento sospechoso como la prueba definitiva verdadera positiva/negativa o «gold standard» en el diagnóstico de alergia a alimentos.

La historia clínica sigue siendo el pilar fundamental que lleva a la consecución de un correcto diagnóstico. Es muy importante determinar si son síntomas compatibles con alergia, ya que muchos de los errores diagnósticos de los tests utilizados, se deben a la mala selección de los pacientes en el estudio.

Dentro de las manifestaciones clínicas provocadas por la ingestión de proteínas, destaca la sintomatología cutánea, como la urticaria aguda y angioedema, el síndrome alergia oral, y la dermatitis atópica<sup>(9-11)</sup>. Las manifestaciones digestivas tras la ingestión del alimento se presentan solas o asociadas. El espectro clínico es muy amplio: vómitos, diarrea, náuseas, dolores cólicos, distensión abdominal y flatulencia<sup>(12)</sup>. Las manifestaciones respiratorias, rinitis, bronquitis espásticas, y el asma son unas patologías frecuentes<sup>(13)</sup> atribuyendo algunos autores a la leche de vaca la causa del 10% de ellas<sup>(14)</sup>. La etiología de la otitis media serosa es plurifactorial y algunos estudios prospectivos demuestran un componente alérgico en un 30%<sup>(15)</sup>. Finalmente la anafilaxia alimentaria se trata de una reacción afortunadamente poco frecuente, que se inicia a los pocos minutos de la ingesta de la leche, presentando manifestaciones que engloban a múltiples órganos y que se desencadena por la liberación de multitud de mediadores, cuyo efecto más grave sería el colapso circulatorio y el broncoespasmo<sup>(16)</sup>.

Las pruebas cutáneas y en concreto el prick test, es una

herramienta muy útil para el diagnóstico<sup>(17-20)</sup>, siendo utilizado en la práctica alergológica para el diagnóstico de alergia a alimentos en el 92% de los casos<sup>(21)</sup>. Se trata de un método seguro, sencillo y muy reproducible capaz de detectar la sensibilización a un determinado alimento.

Desde el desarrollo de la técnica de IgE específica por Wide en 1967, el RAST se ha venido utilizando como complemento diagnóstico de las enfermedades alérgicas mediadas por IgE. En general, los métodos de determinación «in vitro» de IgE específica para alimentos, dan una información similar a la que se obtiene por pruebas cutáneas<sup>(22)</sup>. La experiencia clínica ha podido demostrar que esta técnica de utilidad reconocida debe utilizarse como apoyo en el diagnóstico de las enfermedades alérgicas, pero nunca debe ser un sustituto de la historia clínica. La determinación de IgE específica a los alimentos sospechosos puede hacerse por radioinmunoanálisis (RAST) u otros métodos similares enzimáticos. Los resultados de IgE específica obtenidos con las diferentes técnicas existentes en el mercado varían de forma significativa, existiendo una concordancia absoluta en un 60% de los casos<sup>(23)</sup>. No se puede considerar una tecnología mejor que otra, sino que hay que hablar en términos individuales, alérgeno por alérgeno, de tal manera que la detección de IgE específica dependerá directamente del desarrollo de antígenos perfectamente purificados, caracterizados y estandarizados. En un estudio realizado por Sampson encontró que el prick test y la determinación de IgE específica comparados con la provocación doble ciego controlada con placebo tenía una sensibilidad y especificidad semejante<sup>(24)</sup>. En nuestro estudio el método seleccionado para la realización del estudio es un método enzimático el CAP-System de Pharmacia, al cual algunos trabajos sitúan con un nivel de sensibilidad, especificidad superior al RAST<sup>(25)</sup>.

Finalmente, las pruebas de provocación oral, que consisten en intentar reproducir en el paciente los síntomas que presentan mediante la administración de dosis controlada del alérgeno sospechoso, se considera el verdadero positivo en el diagnóstico de la alergia alimentaria. Hay que tener en cuenta que la prueba de provocación indica que la relación causa efecto entre el alimento y la reacción pero no el mecanismo por el que se desencadena. Únicamente mediante los tests cutáneos o la detección de IgE específica podemos determinar si la reacción es o no alérgica.

## OBJETIVOS

1. Obtener datos reales sobre el número de determinaciones realizadas durante cinco años de IgE específica a las fracciones proteicas vacunas en el suero, en pacientes con sospecha de IPV, y el porcentaje de detección de ellas que corresponde a un mecanismo alérgico.

2. Estudiar el comportamiento de la IgE específica frente a los alérgenos más importantes de la leche, analizando los patrones y rangos de positividad.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Pacientes

Se ha analizado las determinaciones de IgE específica solicitadas desde junio de 1990 hasta finales de junio de 1995 (cinco años completos) que han llegado a nuestro laboratorio localizado en el Hospital General.

Criterios de inclusión:

1. Enfermos con clínica sugestiva de IPV, siendo la leche el alérgeno sospechoso.

2. Todos los niños han sido estudiados por los pediatras y alergólogos del área sanitaria.

### Metodología del trabajo

1. Se recogen datos de filiación del paciente (nombre y apellidos, el sexo y edad del paciente).

2. Se determina la IgE específica a la siguiente batería de alérgenos: leche entera, beta-lactoglobulina, alfa-lactoalbúmina y caseína, siendo realizada en el laboratorio del hospital del área sanitaria.

La medición en suero se realiza mediante el procedimiento desarrollado por Pharmacia, que está basado en la tecnología inmunoCAP para la determinación de IgE específica circulante. La técnica consiste en esencia en una anti-IgE, unida covalentemente a un inmunoCAP que reacciona con la IgE de la muestra de suero. Después de un lavado se añaden anticuerpos anti-IgE marcados con una enzima para formar un complejo. Tras un período de incubación y de un nuevo lavado se realiza otra vez la misma con una sustancia de desarrollo. Se detiene la reacción y la fluorescencia es medida por un fluorómetro.

Hemos tomado como punto de corte para considerar

una determinación positiva unas cifras de IgE específica  $> 0,35$  kU/l o clase 1<sup>(23,24)</sup>.

### Metodología estadística

La estadística básica para las variables cuantitativas se realizó a través de los estadígrafos: media, desviación estándar, error estándar, mediana, moda, varianza, máximo, mínimo, rango y suma. Cuando fue necesario se realizó la comprobación de ajuste a la normalidad con el test de Kolmogorov-Smirnov y de Lilliefors. Para las variables en escala ordinal y nominal se ha calculado la distribución de frecuencias.

Para los datos en escala nominal se han realizado tablas de contingencia (Chi-cuadrado), test de Mantel-Haenszel y test de Fisher cuando así era requerido. Se acepta que el nivel de significación estadística es una  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

El número de muestras analizadas en los últimos cinco años corresponde a 465, siendo el número de pacientes estudiados de 374 casos nuevos (80,4%), correspondiendo el resto, 91 (19,6%) a controles sucesivos de éstos.

### A. Análisis para la totalidad de los datos

De estas 465 muestras que son estudiadas, el número de determinaciones positivas de IgE específica corresponde a 85 (18,3%).

1. **Sexo.** De estas 85 determinaciones específicas el 58,8% son varones<sup>(50)</sup>, mientras que un 41,2%<sup>(35)</sup> son mujeres.

2. **Edad.** En lo que respecta al rango etario, un 63,5% son menores de 1 año<sup>(54)</sup> y un 14,1% estarían entre los 1-2 años<sup>(12)</sup>.

3. **Determinación de IgE específica.** En nuestra serie la sensibilización a proteínas vacunas detectadas mediante esta técnica enzimática, arroja las cifras que podemos observar en la tabla I.

Lo más habitual es que el suero de un mismo paciente presente sensibilización simultánea a varias fracciones proteicas de la leche. En la tabla II mostramos las diferentes asociaciones.

### B. Análisis para la primera determinación:

El número de pacientes que presentan una primera determinación positiva corresponde a 59, lo que corresponde a

TABLA I. ALERGENICIDAD DE LAS FRACCIONES SEGÚN CAP-SYSTEM EN TODOS LOS SUEROS CON DETERMINACIÓN POSITIVA

	Número	Porcentaje
Leche entera	52	62,2%
Alfa-lactoalbúmina	34	40%
Beta-lactoglobulina	33	38,8%
Caseína	19	22,4%

TABLA III. ALERGENICIDAD DE LAS FRACCIONES SEGÚN CAP-SYSTEM EN MUESTRAS CON DETERMINACIÓN POSITIVA

	Número	Porcentaje
Leche entera	38	64,4%
Beta-lactoglobulina	23	39%
Alfa-lactoalbúmina	22	37,3%
Caseína	13	22%

un 15,8% del total de enfermos en los que se realiza una medición en suero de IgE específica (374 pacientes).

1. **Sexo.** De estas 59 determinaciones el 61% corresponden a varones<sup>(36)</sup>, mientras que un 39%<sup>(23)</sup> son mujeres.

2. **Edad.** Un 76,3%<sup>(45)</sup> son menores de 1 año y un 3,4%<sup>(2)</sup> estarían entre los 1-2 años.

3. **Determinación de IgE específica.** En nuestra serie la sensibilización a proteínas vacunas detectadas mediante esta técnica enzimática arroja las cifras que podemos observar en la tabla III; en la tabla IV mostramos las diferentes asociaciones que hemos encontrado.

## DISCUSIÓN

La sospecha de alergia a diferentes alimentos está aumentando tanto en niños como en adultos, pero el diagnóstico cierto suele ser en muchas ocasiones difícil y controvertido. El término intolerancia a proteínas vacunas (IPV) se incluye para definir un síndrome de expresión variable, y de carácter generalmente transitorio que se produce por la sensibilización a una o más proteínas de la leche de vaca. El diagnóstico de la alergia a las proteínas vacunas requiere la existencia de una historia clínica compatible y se apoya en la detección de IgE específica al alimento, bien sea median-

TABLA II. ASOCIACIÓN SIMULTÁNEA EN LOS SUEROS CON OTRAS FRACCIONES PROTEICAS

	Nº
Leche entera + alfa-lactoalbúmina	18
Leche entera + beta-lactoglobulina	14
Leche entera + caseína	12
Alfa-lactoalbúmina + beta-lactoglobulina	13
Alfa-lactoalbúmina + caseína	9
Beta-lactoglobulina + caseína	11

TABLA IV. ASOCIACIÓN SIMULTÁNEA CON OTRAS FRACCIONES PROTEICAS

	Nº
Leche entera + alfa-lactoalbúmina	11
Leche entera + beta-lactoglobulina	11
Leche entera + caseína	8
Alfa-lactoalbúmina + beta-lactoglobulina	9
Alfa-lactoalbúmina + caseína	6
Beta-lactoglobulina + caseína	9

te las técnicas «in vivo» o «in vitro» correspondientes y se suele confirmar mediante una prueba de supresión-provocación.

En este trabajo hacemos un estudio retrospectivo de las determinaciones enzimáticas de IgE específica a proteínas vacunas, realizadas en nuestra área sanitaria en los últimos cinco años en niños con sospecha de IPV, analizando de una manera conjunta los aspectos más llamativos de todos los apartados que en el capítulo de resultados hemos examinado por separado.

Hemos advertido que un 15,8% de un total de 374 pacientes con sospecha de IPV presentan, al menos, una determinación de IgE específica positiva o bien a la leche entera o a alguna de sus fracciones, quizás estas cifras sean bajas si se tiene en cuenta que el valor predictivo positivo de la IgE específica a la leche sea de un 66% con el punto de corte que nosotros hemos tomado<sup>(25)</sup>. La explicación de ello pudiera deberse a la petición generalizada de las pruebas de IgE específica por parte de todos los pediatras de nuestra área sanitaria, los cuales, ante la sospecha de un paciente con IPV, solicitan la determinación de IgE específica, como cribado de un mecanismo inmune en dicho proceso.

En nuestro estudio se advierte que la proporción de determinaciones positivas entre varones supera al de mujeres (61% frente al 39%). Esta relación es poco acorde con otros trabajos que no aprecian diferencias importantes, en lo que respecta al sexo. Así, Host, en un estudio de cohortes en 1.749 recién nacidos, seguidos durante 3 años de vida, no encuentra diferencias significativas respecto al sexo<sup>(26)</sup>. Sin embargo, hemos de apuntar que no hemos sumado a este grupo a aquellos pacientes que presentando un diagnóstico de alergia a proteínas vacunas mediante prick, no se han realizado las determinaciones «in vitro».

Por lo que se refiere a la alergenidad de las fracciones proteicas, la leche de vaca contiene aproximadamente unas 25 proteínas. Indudablemente no todas ellas son alérgicas, y no todas ellas están suficientemente estandarizadas para determinarlas mediante técnicas enzimáticas. En nuestra serie considerando sólo casos nuevos, hemos encontrado una incidencia de IgE específica dirigida frente a las proteínas del suero, de un 64% a la leche entera, 39% a la beta-lactoglobulina, 37% a la alfa-lactoalbúmina, y un 22% a la caseína.

Goldman, en un grupo de niños, constata un 62% de pacientes sensibles a la beta-lactoglobulina, un 60% a la caseína y un 53% a la alfa-lactoalbúmina<sup>(27)</sup>. Martín<sup>(28)</sup> en su serie encuentra anticuerpos IgE específicos dirigidos, en primer lugar hacia la beta-lactoglobulina (77%) y alfa-lactoalbúmina (75%), seguido, a más distancia, de la caseína (45%). Lebenthal en su serie encuentra una positividad dirigida a la beta-lactoglobulina en un 82%, seguida de la caseína con un 43% y alfa-lactoalbúmina con un 27%<sup>(28)</sup>.

Coincidimos con todos en que lo común es encontrar en un mismo suero de un enfermo sensibilización a varias proteínas de la leche de manera simultánea. Sin embargo, los resultados referidos por los diferentes autores sobre la sensibilidad a las proteínas vacunas varían dependiendo de los criterios diagnósticos y de la purificación de los alérgenos utilizados en la determinación de la IgE específica, ya sea por RAST o por una medición enzimática. El hecho de que nosotros hallemos una frecuencia más baja en cada una de las fracciones, pudiera deberse a que la muestra analizada corresponda a enfermos que están estudiados por el conjunto de pediatras y alergólogos del área sanitaria, por lo que el diagnóstico IPV es más heterogéneo.

En nuestra serie el alérgeno principal es la «leche ente-

ra», lo que es lógico si tenemos en cuenta que en ella se encuentran las diferentes fracciones alérgicas, determinación a la que no hacen referencia los autores anteriormente comentados. Coincidimos con Martín en que las dos fracciones alérgicas más importantes son la beta-lactoglobulina y alfa-lactoalbúmina; no obstante, hasta que no dispongamos de un test «in vitro» con fracciones que no estén contaminadas por otras proteínas, seguiremos encontrando en la literatura resultados diferentes.

A pesar de los inconvenientes inherentes a los estudios retrospectivos, hemos obtenido puntos suficientes para poder aportar las siguientes conclusiones.

## CONCLUSIONES

1. El diagnóstico de alergia a proteínas vacunas realizado mediante técnicas «in vitro» (IgE específica), arroja unas cifras de un 15,5% de todas las determinaciones solicitadas entre los pacientes con IPV en nuestra área sanitaria.
2. Las fracciones alérgicas principales de las proteínas vacunas se encuentran en la beta-lactoglobulina en un 39% y la alfa-lactoalbúmina en un 37%, y a más distancia, la caseína con un 22%.
3. Para un mismo paciente se encuentran de manera simultánea sensibilizaciones a varias fracciones proteicas vacunas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Finkestein H. Kuhmilch als Ursache akuter Ernährungsstörungen bei Säuglingen. *Monatschr Kinderhilk* 1905; 4:65-72.
2. Lau-Schadendorf S, Rugo E, Wahl R, Wahn U. Clinical and immunological studies on hydrolysed infant formulae. En: Food allergy in infancy. Proceedings of the international symposium «Food allergy in infancy». Palma de Mallorca. December 3rd and 4th, 1991. L. Businco, A. Oehling, B. Renner y J. Morán (eds). Madrid: Editorial Garsi, 1992; 253-257.
3. Powell GK. Use of casein hydrolysate formulas in the diagnosis and management of gastrointestinal food sensitivity in infancy. En: Nutrition for special needs in infancy. Protein hydrolysates. Fima Lisfshitz (ed). New York: Marcel Dekker, Inc. 1985; 131-143.
4. Vitoria JC. Cow's milk protein sensitive enteropathy. En: Food allergy in infancy. Proceedings of the international symposium «Food allergy in infancy». Palma de Mallorca. December 3rd and

- 4th, 1991. L. Businco, A. Oehling, B. Renner y J. Morán (eds). Madrid: Editorial Garsi, 1992; 165-177.
5. David TJ. History, prevalence and natural history. En: Food and Food additive intolerance in childhood. Oxford: Blackweel Scientific Publications, 1993; 12-24.
6. Malet A, Valero A, Amat P, Lluch M, Serra E. Alergenos alimentarios. En: Manual de alergia alimentaria. Barcelona. Ed. Masson, 1995; 65-114.
7. David TJ. Food and Food additive intolerance in childhood. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1993; 1-498.
8. Martín Esteban M, Pascual Marcos C, Díaz Pena JM, Ojeda Casas JA. Alergia alimentaria: En: Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica Ed. Tratado de Alergología e Inmunología Clínica, Tomo VI. Madrid: Luzán 5 S.A. 1989; 57-91.
9. Rajka G. Prurigo Besnier (atopic dermatitis) with special reference to the role of allergic factors. II. The evaluation of skin reaction. *Acta Derm Venereol* (Stockh) 1961; **41**:1-24.
10. Hanifin JM. Dermatitis atópica. En: Alergia, principios y práctica. Middleton E, Reed CE, Ellis EF, Adkinson F, Yunginger JW. Salvat Editores 1992; 1299-1324.
11. Oehling A, Fernández M, Córdoba H. Cutaneous manifestations and immunological parametres in food allergy in children. En: Food allergy in infancy. Proceedings of the international symposium «Food allergy in infancy». Palma de Mallorca. December 3rd and 4th, 1991. L. Businco, A. Oehling, B. Renner y J. Morán (eds). Madrid: Editorial Garsi, 1992; 141-146.
12. Ros L. Gastrointestinal manifestations of food allergy. En: Food allergy in infancy. Proceedings of the international symposium «Food allergy in infancy». Palma de Mallorca. December 3rd and 4th, 1991. L. Businco, A. Oehling, B. Renner y J. Morán (eds). Madrid: Editorial Garsi, 1992; 157-164. Alergia alimentaria. Departamento de Información Médica de Milupa. Ed. Milupa, 4º trimestre 1991; 19-24.
13. Navarro M, Argüelles F, Campos E. Respiratory manifestations of food allergy. En: Food allergy in infancy. Proceedings of the international symposium «Food allergy in infancy». Palma de Mallorca. December 3rd and 4th, 1991. L. Businco, A. Oehling, B. Renner y J. Morán (eds). Madrid: Editorial Garsi, 1992; 147-156.
14. Gerrard JW. Familial recurrent rhinorrea and bronchitis due to cow's milk. *JAMA* 1966; **198**:605-607.
15. Muñoz MC, Laso MT, Alonso E, Ibarra R. Alergia y otitis media serosa. XII Reunión de la Sección de Inmunología y Alergia de la A.E.P. Córdoba, 1988.
16. Laso Borrego MT, Laffond Yges E, Alonso Lebrero E. Manifestaciones clínicas de la alergia alimentaria en la infancia. En: *Actualidad Nutricional*, nº 8. El pediatra y la alergia.
17. Nieto A. Clinical methods for diagnosis of food allergy. En: Food allergy in infancy. Proceedings of the international symposium «Food allergy in infancy». Palma de Mallorca. December 3rd and 4th, 1991. L. Businco, A. Oehling, B. Renner y J. Morán (eds). Madrid: Editorial Garsi, 1992; 81-90.
18. Saxon A. Hipersensibilidad inmediata: enfoque diagnóstico. En: Manual de alergia e inmunología. Diagnóstico y tratamiento, 2ª edición. Barcelona: Ed. Salvat, 1990; 17-42.
19. Dreborg S. The skin prick test. Methodological studies and clinical applications. De. Linköping University Medical Dissertation, 1987; 239.
20. Clemente Pollán J. Reacciones adversas a los alimentos. En: Alimentación Infantil, 2ª edición. Madrid: Ediciones Díaz de Santos, 1993; 249-263.
21. Alergia a alimentos. En: Alergológica: Factores epidemiológicos, clínicos y socioeconómicos de las enfermedades alérgicas en España. SEAIC y Alergia e Inmunología Abelló, 1995; 165-183.
22. Sampson HA, Alberg MD. Comparison of results of skin test, Rast, and double-blind, placebo-controlled food challenges in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1984; **74**:26-33.
23. Sanz ML, Prieto B, García E, Resano A, Pajarón M, Ferrer M, Parra A, Oehling A. Fiabilidad diagnóstica de la determinación de IgE específica. *Rev Esp Alergol e Inmunol Clin* 1995; **10**(2):85-94.
24. Pastorello EA. Skin tests for the diagnosis of IgE-mediated allergy. En: Dreborg S, Frew A. Allergen standarization and skin test. Position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 1993; **48**(Suppl 14):57-62.
25. Pascual C, Fernández Crespo J, Caballero MT, Martín Esteban M. Valoración del estudio de IgE específica. *Rev Esp Alergol e Inmunol Clin* 1995; **10**(2):106-110.
26. Hoste A, Halken S. A prospective study cow's milk allergy in Danish infants during the first three years of life. *Allergy* 1990; **45**:587-596.
27. Goldman AS, Sellars WA, Halpern SR. Milk Allergy II Skin testing of allergic and normal children with purified milk proteins. *Pediatrics* 1963; **32**:672-679.
28. Martín Esteban M. Alergia a las proteínas de la leche de vaca en el lactante. Sesiones interhospitalarias de la Sociedad Madrid-Castilla la Mancha de Alergología e Inmunología Clínica. Madrid: Luzán, 1993; 333-350.

## Caso Clínico

# Hipertransaminasemia mantenida debida a miopatía

M.J. ORDÓÑEZ<sup>1</sup>, J.M. MARUGÁN<sup>1</sup>, A. CABELLO<sup>2</sup>, S. LAPEÑA<sup>1</sup>, C. NIEVES<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Pediatría, Hospital de León. <sup>2</sup>Sección de Neuropatología, Departamento de Anatomía Patológica, Hospital «12 de Octubre», Madrid. <sup>3</sup>Servicio de Anatomía Patológica, Hospital de León.

### RESUMEN

Presentamos el caso de un niño que desde los 4 años de vida mantiene unas cifras elevadas de transaminasas, sin otros hallazgos clínicos ni analíticos de interés. Se atribuye inicialmente dicha elevación a una hepatitis tóxica, en relación con un tratamiento con tuberculostáticos. Sin embargo, el diagnóstico final es de una distrofia muscular tipo Becker, con hígado sano.

**Palabras clave:** Transaminasas; Hepatitis crónica; Distrofia muscular.

### HYPERTRANSAMINASE SUSTAINED DUE TO MYOPATHY

### ABSTRACT

We present the case of a child who from the age of 4 has had high levels of transaminases without other clinical or analytical findings of further interest. Such high levels are initially attributed to toxic hepatitis, related to a treatment with tuberculostatics. However the final diagnosis is a Becker type muscular dystrophy with healthy liver.

**Key words:** Transaminases; Chronic hepatitis; Muscular dystrophy.

### INTRODUCCIÓN

A pesar de su origen multiorgánico, en la práctica la existencia de una hipertransaminasemia hace pensar siempre inicialmente en un origen hepático de la misma. Aportamos la historia de un niño donde éste fue el único hallazgo clínico y analítico, atribuido erróneamente durante varios años a una afección hepática.

### CASO CLÍNICO

Varón de 7 años y 9 meses que acude a nuestra consulta de gastroenterología infantil con diagnóstico de probable hepatitis tóxica por sensibilidad a hidracidas.

Antecedentes familiares: padre y dos hermanos sanos; resto sin interés.

Antecedentes personales: tercero de 3; embarazo y parto normales; Pn: 3.950 g. Crisis de cianosis con la toma a los dos días de vida. Lactancia materna exclusiva 15 días. Vómitos frecuentes desde el inicio de lactancia artificial y estacionamiento ponderal, tratado con leche «especial» hasta el año y medio, con buena evolución, y reintroducción de leche normal a esa edad, bien tolerada. Desarrollo psicomotor normal. Vacunas completas; hipercrecimiento habitual. Había sido tratado a los 4 años con isoniacida y rifampicina por TBC ganglionar, detectándose desde entonces cifras elevadas de transaminasas, con normalidad de resto de parámetros analíticos. Se desconocen las cifras previas al tratamiento. Fue realizada también biopsia hepática a los 6 años y medio y que resultó normal (Fig. 1).

Correspondencia: M.J. Ordóñez. Servicio de Pediatría. Hospital de León. C/ Altos de Nava, s/n. 24071 León.

A su llegada a la consulta presenta una exploración física normal por aparatos, con un peso de 25,300 kg (percentil 50-75) y talla de 135 cm (percentil mayor 97). Entre los exámenes complementarios realizados destacan: hemograma y bioquímica ordinarios: normales; GOT 86, GPT 128, LDH 941; ácido úrico, glucosa, ALP, GGT, amilasa, BRB, ácido láctico, alfa-1-antitripsina, IgEt: normales. Ac. anti-nucleares, anti-ADN, antimitocondriales y músculo liso: negativos. Serología de hepatitis A, B y C: negativa. Serología de CMV, herpes, Epstein-Barr: negativa. Estudios de coagulación: normales. Electrolitos en sudor: normales. Aminoácidos en orina de 24 horas: normales. Ecografía hepática: normal. Ecocardiograma: normal.

Dada la normalidad de exámenes complementarios anteriores, en la búsqueda de la causa de su posible hepatitis crónica, se realizan nuevos controles analíticos incluyendo enzimas musculares: GOT 54, GPT 75, ALP 602, CPK 1.046, LDH 621. En una segunda determinación se obtienen valores de: CPK 1.800, LDH 759, aldolasa 40,2. Ante la hipertransaminasemia prolongada, con biopsia hepática normal y el aumento de enzimas musculares, indicamos la realización de biopsia muscular, y estudio ultraestructural y metabólico de la misma para descartar enfermedad metabólica o mitocondrial.

Diagnóstico de la biopsia muscular: miopatía con distrofinopatía leve. Variante fenotípica de enfermedad de Becker.

En la actualidad el paciente acude periódicamente a nuestra consulta, encontrándose asintomático desde el punto de vista neuromuscular.

## COMENTARIOS

Las transaminasas (GOT, GPT) son enzimas con una distribución amplia en los tejidos orgánicos, localizándose sobre todo en el hígado, corazón, músculo, páncreas y cerebro<sup>(1)</sup>. Su elevación casi siempre suele deberse a un daño hepatocelular, con aumento de las dos enzimas y frecuentemente inversión del cociente GOT/GPT, dado que esta última se eleva en mayor cuantía y es más específica de lesión hepática, pues sólo se encuentra en cantidades mínimas en otros tejidos y tiene una vida media más corta de 18 horas<sup>(2)</sup>. Sin embargo, ambas pueden estar aumen-

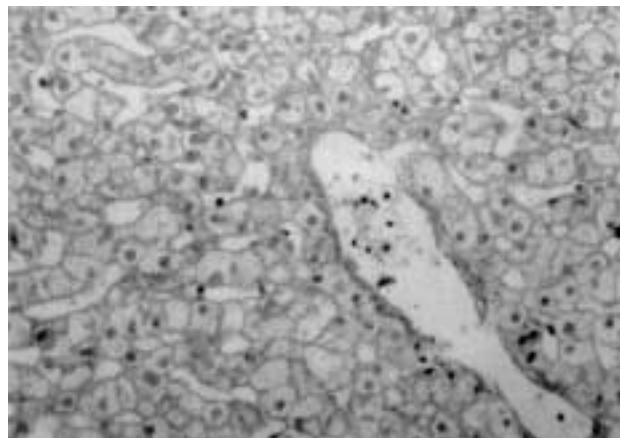


Figura 1. Biopsia hepática sin hallazgos significativos.

tadas también en patología extrahepática como el infarto de miocardio, pancreatitis aguda, necrosis muscular post-traumática y miopatías<sup>(3)</sup>.

En nuestro paciente, el hallazgo de hipertransaminasemia durante un tratamiento con drogas tuberculostáticas hizo asumir un origen tóxico de la misma. Sin embargo, la hepatitis tóxica suele ser autolimitada y a menudo la supresión del fármaco lleva a una espontánea normalización analítica<sup>(4)</sup>. Por otra parte, en controles analíticos posteriores observamos, además, una elevación de enzimas musculares, por lo que se hizo necesario descartar la existencia de una miopatía, ya que en éstas se producen elevaciones de CK, LDH, GOT, GPT y otras enzimas en mayor o menor grado<sup>(5)</sup>. Se indicó la realización de biopsia muscular, que se conserva como la prueba única de mayor importancia para el diagnóstico de una distrofia muscular<sup>(6)</sup>.

El diagnóstico final fue de distrofia muscular variante fenotípica tipo Becker, enfermedad semejante a la distrofia muscular de Duchenne, pero que sigue una evolución más lenta y prolongada. La hipertrofia de los músculos de las pantorrillas, la miocardiopatía, las discapacidades de aprendizaje, las concentraciones elevadas de CK y las alteraciones de la biopsia muscular, son similares en ambas enfermedades. La distrofia de Becker se transmite por herencia recesiva ligada al cromosoma X y la mutación del gen Xp21 es idéntica a la de la distrofia de Duchenne. Sin embargo, no existe correlación entre el lugar y la posición de una selección en el gen de la distrofia y la expresión clínica como tipo Duchenne o tipo Becker<sup>(7)</sup>.

En resumen, la elevación sérica persistente de las transaminasas suele atribuirse a anomalías hepáticas, pero debemos ser cuidadosos en su valoración y ante un aumento de éstas descartar también otras etiologías, entre ellas la de una miopatía insospechada<sup>(8)</sup>.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Poley JR. Laboratory investigation of hepatic function and dysfunction. En: C.M. Anderson, V. Burke, M. Gracey (eds). *Pediatric Gastroenterology*, 2ª ed. Melbourne: Blackwell Scientific Publications, 1987; 621-625.
2. Reichling VV, Kaplan MM. Clinical use of serum enzymes in liver disease. *Dig Dis Sci* 1988; **33**:1601-1614.
3. Podolsky DK, Isselbacher KJ. Técnicas diagnósticas en hepatopatías. En: E. Braunwald y cols. (eds). *Harrison: Principios de Medicina Interna*, 7ª ed. esp.; vol II. Madrid: Interamericana McGraw-Hill, 1989; 1611-1614.
4. Roberts EA, Spielberg SP. Drug-induced hepatotoxicity in children. En: W.A. Walker et al. (eds). *Pediatric Gastrointestinal Disease*, vol. 2. Philadelphia: B.C. Decker Inc. 1991; 898-914.
5. Zimmerman HV, Henry VB. Enzimología clínica. En: Todd y cols. *Diagnóstico y tratamientos clínicos por el laboratorio*, 8ª ed. Barcelona: Salvat Editores, S.A., 1988; 313-350.
6. Iannaccone ST. Estado actual de la distrofia muscular de Duchenne. *Clin Pediatr North Am* 1996; **4**:977-994.
7. Sarnat HB. Distrofia muscular de Becker. En: Behrman y cols. (eds). *Nelson, Tratado de Pediatría*, 14ª ed.; vol. II. Madrid: Interamericana McGraw-Hill, 1992; 1878.
8. Maggiore G. Hepatitis crónica en la infancia. *Current opinion in Pediatrics* (ed esp) 1996; **2**:29-37.



## Hace 25 años

### Contribución al estudio de la inmunidad digestiva\*

A. BLANCO QUIRÓS

El mecanismo defensivo más elemental del aparato digestivo es la función mecánica, pero además intervienen el jugo gástrico, la lisozima y la flora bacteriana. No obstante, tienen mucha mayor importancia los mecanismos inmunitarios específicos. En la propia mucosa digestiva se forma una gran cantidad de anticuerpos y las células formadoras de estos anticuerpos pueden ser demostradas mediante anticuerpos marcados con fluoresceína.

La IgA secretora tiene una serie de características propias. Se compone de un dímero de IgA unido a la pieza secretora o transportadora y la pieza J ("joining"). La estimulación oral desencadena una respuesta local, siempre con participación preferente de la IgA, al menos en el hombre. En las aves, la inmunidad humoral y entre ellas la IgAs madura en un órgano específico denominado la bolsa de Fabricio, pero esta situación no ha sido todavía comprobada en el hombre. Existe una cierta independencia entre la inmunidad sistémica y la inmunidad digestiva. Cuando hay una ausencia específica de IgA esta inmunoglobulina falta tanto en suero como en secreciones, por el contrario, en los mielomas de IgA, el gran aumento sérico no tiene reflejo en éstas. Parece probado que la IgAs se produce en su mayor parte en células formadoras (CF) localizadas específicamente en las cercanías de la mucosa digestiva.

El objetivo del trabajo fue estudiar el número de CF de IgG, IgA e IgM en la mucosa digestiva y hacer comparaciones respecto a la edad y respecto a diferentes condiciones patológicas, como enfermedad celíaca, mucoviscidosis, infecciones intestinales y estados de severa malnutrición. Se realizaron en total 46 biopsias intestinales. Las piezas fue-

ron congeladas con nieve carbónica y cortadas mediante criostato. Las preparaciones se incubaron con suero anti-IgG, IgA e IgM marcado con fluoresceína y observadas al microscopio. A continuación se hicieron diapositivas de las vellosidades que eran proyectadas y mediante planimetría se determinaba la densidad de células positivas en relación a la superficie de la lámina propia.

Los resultados pusieron de manifiesto que la técnica de fluorescencia y planimetría es útil aunque tiene limitaciones para ser realizada en la práctica médica, además, las determinaciones no son suficientemente objetivas. La densidad de CF de IgM disminuye con la edad, acercándose progresivamente a las cifras de adultos publicadas por otros autores. En los controles normales el aumento de IgM y especialmente de IgA, en el suero, va paralelo a un aumento de la respectiva CF en la lámina propia, sin embargo, en algunas condiciones patológicas este paralelismo se pierde, lo que habla de la independencia de ambos sistemas. No se encontraron diferencias entre los niños recientemente vacunados de polio oral y los que no lo habían sido. Tampoco se hallaron diferencias estadísticamente significativas en el grupo de niños malnutridos.

En los enfermos celíacos había un gran aumento de CF de IgM que descendía cuando se les suprimía el gluten de la dieta. En estos enfermos las CF de IgA tenían resultados muy variables y parece que el índice CF de IgA/CF de IgM es más informativo que la cuantificación de cada una de ellas por separado. Este índice era de 1,29 antes de la supresión del gluten y subía hasta 7,11 después de la supresión.

En la mucoviscidosis aumentaban las CF de IgA e IgG,

\**Bol Pediatr 1972; 13: 185-228*

con disminución de las CF de IgM, coincidiendo estos datos con los niveles séricos de las respectivas inmunoglobulinas. El incremento de CF de IgA se hacía más acusado con la edad, probablemente en relación con las estimulaciones antigénicas sufridas.

#### COMENTARIO

El artículo reseñado se publicó en 1972 y tiene una considerable extensión, incluyendo una amplia revisión del tema de la inmunidad gastrointestinal con 92 citas bibliográficas. Contiene una figura de las primeras representaciones de la IgAs hechas en aquel mismo año por Tomasi, también hay numerosos gráficos y fotografías en color de varias muestras histológicas fluorescentes. Este trabajo fue motivo de tesis doctoral del autor y leído en la Facultad de Medicina de Valladolid ante un tribunal formado por los

prof. R. Velasco Alonso, A. Rodríguez Torres, T. Sánchez García, O. Ortiz Manchado y E. Sánchez Villares.

Como explica el autor en las primeras líneas de la introducción, el motivo de la elección del tema quizás haya que buscarlo en la estancia que realizó con el Dr. Antonio Ojeda, alergólogo inquisidor, que le impulsó a buscar los mecanismos inmunológicos escondidos en la alergia. Esto se sumó al interés mostrado por el prof. Sánchez Villares, desde hacía muchos años, por la patología digestiva. También explica que los comienzos no fueron fáciles. En aquellos años, la realización de las técnicas necesarias no eran habituales y su puesta a punto le exigió hacer una estancia en el Servicio de Inmunología del Hospital de Puerta de Hierro y posteriormente en el H. Enfants Malades, de París con el Dr. J. Jos. Resueltas las dificultades técnicas, el trabajo se llevó a cabo con muchas ayudas, "personalizadas en la jovial inteligencia de M. Alonso Franch y el trabajo constante y básico de Santiago Blanco". (A.B.Q.).

## Informe

# Prevención de las metabopatías neonatales en Castilla y León

A. BLANCO QUIRÓS, I. FERNÁNDEZ, J.J. TELLERÍA, A. SANZ

*Area de Pediatría. Instituto de Biología y Genética Molecular (IBGM). Universidad de Valladolid.*

### PROGRAMAS MASIVOS DE PREVENCIÓN NEONATAL

Hacia el año 1960 se comprobó que el precoz tratamiento dietético de la fenilcetonuria evitaba el daño neurológico y entonces comenzó la búsqueda de sistemas bioquímicos para identificar a los enfermos antes de que aparecieran síntomas clínicos irreversibles. Los programas masivos de prevención neonatal se basan en unos determinados criterios sobre los que existe un reconocido acuerdo y, según Hall las condiciones que deben cumplir para su instauración son los siguientes:

- La enfermedad debe ser un problema sanitario importante.
- Debe disponerse de tratamiento efectivo.
- Existirán facilidades para el diagnóstico y el tratamiento.
- La enfermedad tendrá un tiempo de latencia suficientemente prolongado.
- Se dispondrá de un test diagnóstico adecuado.
- La historia natural de la enfermedad será bien conocida.
- Habrá un acuerdo generalizado sobre la definición de la enfermedad.
- El tratamiento precoz podrá mejorar la evolución natural.
- El coste económico de la detección masiva será razonable.
- Se prevé que seguirán apareciendo nuevos casos.

El objetivo de los programas es conseguir que el tratamiento de los recién nacidos afectados se pueda empezar lo más precozmente posible y siempre antes del día 21 de vida. El

Grupo Español de Hiperfenilalaninemias recomendó en 1992 hacer una única extracción para fenilalanina e hipotiroidismo, entre los días 3-5 de vida. Siempre debe ser realizada después de un mínimo de 2 días recibiendo alimentación proteica. La extracción precoz tiene el riesgo de resultado falso negativo, que es muy alto cuando se hace en las primeras 24 horas de vida. En los recién nacidos alimentados por vía parenteral o tratados con exanguinotransfusión se puede retrasar la toma, pero nunca más allá de los 8 días de vida. Cuando por algún motivo la toma de sangre se haya realizado en un momento muy precoz, o en ayunas, se recomienda que sea repetida antes del día 21. Los laboratorios deberán tener unos criterios muy claros sobre los casos "positivos", "negativos" y "dudosos" siendo siempre necesario repetir estos últimos.

### Ventajas económicas de los programas

Aunque los estudios tienen diferentes condicionantes en cada país, las ventajas económicas de estos programas son patentes. En la región de Quebec se concluyó que el programa de prevención de la fenilcetonuria y del hipotiroidismo había ahorrado desde 1981 a 1985 un total de 12,6 millones de dólares considerando lo que hubiera costado ingresar y tratar durante ese periodo a los casos detectados.

### Seguimiento de los casos detectados

El tratamiento y seguimiento de los fenilcetonúricos es muy especializado y se debe realizar en centros suprarregionales. Pueden situarse en el mismo Centro de Detección, o al menos en una unidad bien conectada con él. También debe estar íntimamente relacionado con un gran servicio de

*Correspondencia: A. Blanco Quirós. Universidad de Valladolid. Facultad de Medicina. Departamento de Pediatría. Avda. Ramón y Cajal, 5. 47005 Valladolid*

Pediatría y con especialistas de adultos. Se precisará el fácil acceso a unidades como Psicología Infantil, Neurorradiología, Neurofisiología, Genética Molecular, Consejo Genético y Diagnóstico Prenatal.

Es cierto que los tratamientos actuales obtienen buenos resultados e impiden las grandes oligofrenias, sin embargo, en algunos pacientes todavía hay diferencias con los niños controles, lo que quiere decir que es preciso seguir intentando mejorar el seguimiento de los niños fenilcetonúricos. Cabe esperar que en el futuro se consiga la corrección genética, de momento se puede hacer consejo genético y detección de portadores en familias con algún caso de enfermedad.

El control y seguimiento de los casos diagnosticados de hipotiroidismo, en principio, es más fácil y habitualmente se controlan en los mismos hospitales en los que nacieron los niños. La Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica y la sección correspondiente de la Academia Americana de Pediatría, recomendaron pautas para tratar a los hipotiroides congénitos. Los resultados conseguidos desde hace años son aparentemente buenos, sin embargo, en los últimos tiempos se han publicado reiteradas llamadas de atención, indicando que el desarrollo psicointelectual de los hipotiroides, aunque en límites normales, todavía no es totalmente equiparable a los obtenidos en los controles sanos. Por ello se insiste en hacer un tratamiento correcto y especialmente en comenzar lo antes posible, incluso antes de los 21 días que previamente se señalaban como un plazo de seguridad.

### Enfermedades cubiertas por los programas

Todos los grupos nacionales e internacionales de prevención metabólica neonatal incluyen en sus programas la detección de la fenilcetonuria y del hipotiroidismo. Además de estas dos enfermedades, algunos grupos incluyen también el estudio de otras anomalías. Se basan en valoraciones de tipo coste/beneficio y en el empleo de técnicas bioquímicas que permiten simultáneamente la detección de varias aminoacidopatías. En España se hace la detección de hiperplasia adrenal congénita en Baleares, País Vasco y Madrid; la cistinuria y tirosinemia en Extremadura, Galicia y Murcia; la enfermedad de jarabe de arce en Murcia y Aragón (datos de 1992).

Según un artículo publicado el año 1996 en *Pediatrics* por el Comité de Genética de la Academia Americana de Pediatría, en Estados Unidos los 53 Estados hacen el cribaje neonatal de hipotiroidismo y fenilcetonuria; 46/53 de la galac-

TABLA I. CASOS DETECTADOS EN LOS EE.UU. MEDIANTE LOS PROGRAMAS DE PREVENCIÓN NEONATAL

- Fenilcetonuria	1/10.000 a 1/25.000 RN
- Hipotiroidismo	1/3.600 a 1/5.000 RN
- Hiperplasia adrenal congénita (def. 21 OH)	1/12.000 a 1/20.000 RN
- Deficiencia de biotina	1/76.000 a 1/120.000 RN
- Enf. de orina con olor a jarabe de arce	1/250.000 a 1/400.000 RN
- Galactosemia	1/60.000 a 1/80.000 RN
- Tirosinemia (tipo I)	< 1/200.000 RN
- Tirosinemia (neonatal)	1/250 prematuros

tosemia; 45/53 de hemoglobinopatías; 25/53 de la enfermedad de jarabe de arce; 21/53 de la deficiencia de biotina; 11/53 de la hiperplasia adrenal; 7/53 de la tirosinemia y 4/53 de la fibrosis quística. La incidencia de casos detectados mediante los programas de prevención neonatal en los EEUU de las diferentes enfermedades aparece en la tabla I.

Es interesante resaltar algunas peculiaridades respecto a las enfermedades que son motivo de screening sistemático. Así, respecto a la deficiencia de biotina parece que, en algunos casos, el tratamiento postsintomático resultó tan eficaz como el presintomático. Por el contrario, en la enfermedad de jarabe de arce, al momento de la detección algunos enfermos ya presentan lesiones irreversibles. La detección neonatal de fibrosis quística por el método de la tripsina inmunoreactiva ofrece resultados falsamente negativos en el 5%, pero en los niños con íleo meconial subió hasta el 11%, además, supone un diagnóstico precoz pero no es probable que permita el diagnóstico de casos que hubieran pasado largamente desapercibidos. En la galactosemia, la rapidez de aparición de los síntomas obliga a hacer una detección muy precoz. La tirosinemia clásica (tipo I o tirosinosis) es rara, pero la forma neonatal, mucho más leve, es más frecuente, especialmente en niños con < 2.500 g de peso al nacimiento.

### FENILCETONURIA

Se denomina fenilcetonuria a una elevación persistente de la fenilalanina en sangre (>240  $\mu\text{mol/l}$ ) que secundariamente se acompaña de una deficiencia de tirosina y de una elevada excreción urinaria de fenilcetonas. La anomalía está generalmente provocada por una deficiencia de la fenilalanina hidroxilasa (PAH) heredada de forma recesiva

autosómica, además hay algunos casos provocados por alteración de la dihidropteridina reductasa (DHPR), por la tetrahidrobiopterina (BH4) o por la dihidrobiopterina (BH2). La frecuencia de la fenilcetonuria tiene amplias variaciones raciales. En Europa oscila alrededor de 1/12.000, teniendo una frecuencia más alta de la media en Irlanda (1/4.500), mientras que en Japón es rara (1/100.000) y está prácticamente ausente en judíos y negros.

Históricamente se utilizó para la detección el método de Guthrie, basado en el crecimiento bacteriano en placa de Petri, también se emplearon sistemas de cromatografía en capa fina y en papel. Actualmente muchos laboratorios están sustituyendo estos métodos semicuantitativos por la determinación por fluorimetría, que es más exacta. El Grupo Español de Hiperfenilalaninemia recomendó bajar el punto de corte de los casos positivos, dejándolo en  $>120\mu\text{mol/l}$  (2 mg/ml).

Los enfermos no adecuadamente tratados sufren importantes retrasos mentales (CI  $< 50$ ), convulsiones, eczema e hipopigmentación cutánea. Por el contrario la gran mayoría de los que reciben pronto la correspondiente dieta tienen un desarrollo neurointelectual dentro de los límites normales. Sin embargo, a pesar del tratamiento correcto, se están detectando niños con ciertas anomalías del lenguaje y de la conducta, comparado a grupos controles. Además, algunos pacientes, ya adultos, muestran alteraciones degenerativas, espasticidad y defectos subcorticales en la resonancia magnética.

Las mujeres fenilcetonúricas embarazadas y sin dieta tienen hijos con retraso mental, microcefalia, bajo peso para la edad de gestación y anomalías congénitas. Es necesario que hagan una dieta baja en fenilalanina durante el embarazo e incluso en el periodo preconcepcional.

En resumen, con el actual tratamiento dietético se evitan la mayor parte de los graves deficiencias neurológicas, pero no todas, por lo que la fenilcetonuria y su tratamiento sigue siendo motivo de estudio y preocupación para mejorar los resultados todavía más.

## HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO

Se trata de una anomalía genética causante de una deficiencia enzimática que impide la síntesis normal de hormona tiroidea. Aunque el resultado es una endocrinopatía, el mecanismo y la detección es muy similar al de los errores

congénitos del metabolismo. El hipotiroidismo congénito, sin adecuado tratamiento, es una de las causas más frecuentes de retraso mental profundo. En EE.UU. se detectó 1 caso por cada 4.000 determinaciones, incidencia muy parecida a la hallada en Castilla y León. Los enfermos además del retraso mental presentan hipocrecimiento y alteraciones esqueléticas que proporcionan al enfermo un fenotipo muy peculiar. El feto hipotiroideo se encuentra protegido a consecuencia del paso parcial de hormonas tiroideas maternas a través de la placenta. La mayoría de los niños hipotiroideos tienen un aspecto normal en el momento del nacimiento.

Los primeros ensayos de detección neonatal del hipotiroidismo se hicieron en Quebec en el año 1974, desde entonces su práctica se extendió a todos los países desarrollados y en la actualidad se calcula que anualmente se estudian en Norteamérica 5 millones de recién nacidos, detectándose unos 1.400 casos de hipotiroidismo. Probablemente unas cifras semejantes son aplicables a Europa.

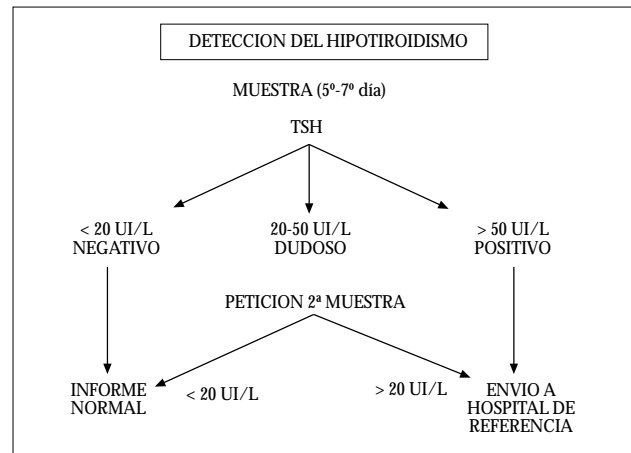
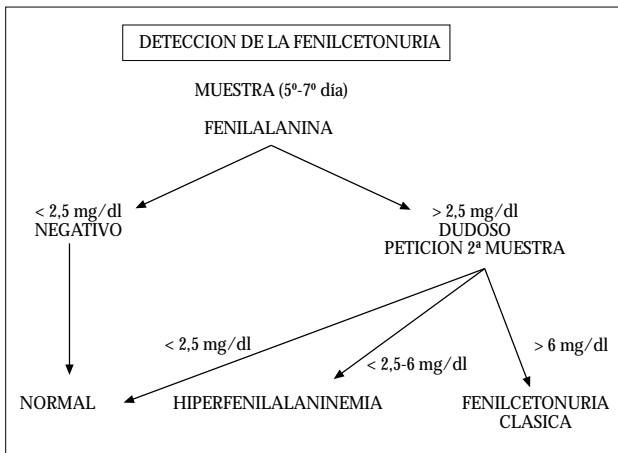
La mayoría de los programas se basan en la determinación de TSH, seguida de cuantificación de T4 en aquellos casos que presenten niveles elevados de TSH. Se están desarrollando técnicas específicas para los programas de detección neonatal que miden simultáneamente TSH y T4. Habitualmente se consideran positivos los niveles  $> 50\mu\text{U/ml}$ , pero se mandan repetir todas las que superen los 10-20  $\mu\text{U/ml}$ . Las tomas muy precoces de sangre (24-48 h.) pueden proporcionar niveles falsamente elevados de TSH, por lo que la actual política de alta rápida de los neonatos normales está interfiriendo con la detección neonatal precoz del hipotiroidismo.

En algunos lugares de EE.UU., que suman un 10% de la población, la detección del hipotiroidismo tiene programada dos tomas de sangre, una antes del 5º día de vida y otra durante la primera consulta de salud, entre las semanas 2 y 6. Este sistema que duplica los costes ha proporcionado el diagnóstico suplementario, en la segunda toma, de 1 caso por 30.000 niños.

## PROGRAMA DE PREVENCIÓN NEONATAL EN CASTILLA Y LEÓN

### Organización

El programa de detección de las Metabopatías Neonatales correspondiente al ámbito de Castilla y León se está



**Figuras 1 y 2.** Sistemática diagnóstica seguida en 1966 para la detección de la fenilcetonuria y del hipotiroidismo neonatal. En los últimos meses la tendencia se dirigió hacia un descenso de los niveles de corte para ambas anomalías.

realizando en el Laboratorio de Pediatría de la Facultad de Medicina de Valladolid desde enero de 1990, a través de un convenio firmado por la Universidad y la Consejería de Castilla y León. El Programa está coordinado por el prof. Alfredo Blanco Quirós, Catedrático de Pediatría, y el trabajo fue desempeñado en 1996 por los médicos Isabel Fernández, Juan J. Tellería Orriols y Alberto Sanz Cantalapiedra, ayudados por dos secretarías. Los tres médicos simultanean el estudio de las Metabolopatías con los estudios de genética correspondientes a otro convenio firmado con la Junta.

Las muestras de papel de filtro impregnado en sangre se reciben por correo y las anomalías estudiadas son la fenilcetonuria y el hipotiroidismo. Los resultados, positivos y negativos, se remiten a todas las familias en carta personalizada y también se atienden telefónicamente las preguntas y sugerencias en horario de mañana (tfn 983-423189). La sistemática seguida para la fenilcetonuria y el hipotiroidismo es la que se resume en las figuras 1 y 2 respectivamente, si bien, en la tendencia en los últimos meses ha sido en la línea de bajar los puntos de corte de los casos dudosos y de esta forma se están repitiendo un mayor número de pruebas.

### Cambios y novedades realizados durante 1996

El programa fue sufriendo algunos cambios y retoques. En el último año se hicieron dos ligeras modificaciones en 1996. En primer lugar, se cambió la hoja de instrucciones

que se entrega a la familia, recomendando que la toma de sangre se adelantara, entre el 5<sup>o</sup>-7<sup>o</sup> día, en lugar de entre el 5<sup>o</sup>-10<sup>o</sup> día como figuraba anteriormente. Por otra parte, el formato del papel secante se cambió añadiendo un tercer círculo.

La sangre del tercer círculo se manda de forma anónima a la Secretaría del Plan Nacional sobre el SIDA, dependiente del Instituto Carlos III, para el diagnóstico de infección por VIH. Se trata de un estudio que incluye a varias Comunidades Autónomas (al menos, Galicia, Murcia, Melilla, Castilla la Mancha, Castilla y León, Canarias y Baleares). Los objetivos que plantea el Plan Nacional del SIDA con el presente estudio son: 1. Determinar la tasa de prevalencia de anticuerpos en los RN; 2. Determinar la distribución geográfica de las tasas; 3. Calcular el denominador para el cálculo de la tasa de transmisión materno-fetal; 4. Establecer una base para llevar a cabo la monitorización de la evolución de la prevalencia a lo largo del tiempo. Los recién nacidos en los que se detectaron anticuerpos positivos figuran en la tabla II, desglosados por provincias.

### Resultados

A lo largo del año 1996 se estudiaron 16.821 recién nacidos, siendo las provincias de las que procedía el mayor número, Valladolid (3.726), León (3.104) y Salamanca (2.440). El número total de determinaciones, que venía descendiendo desde hace muchos años, parece haberse ya estancado y la disminución fue mínima (Tablas III y IV). Si en el año 1995

**TABLA II. RESULTADOS DEL ESTUDIO DE SEROPREVALENCIA AL VIH EN RECIÉN NACIDOS DURANTE EL AÑO 1996**

Castilla y León	n	Positivos	Prevalencia/1.000	IC 95%
- Avila	1.127	2	1,775	0,308-7,132
- Burgos	2.466	5	2,028	0,747-5,02
- León	3.053	2	0,655	0,113-2,638
- Palencia	1.253	2	1,596	0,276-6,416
- Salamanca	2.394	2	0,835	0,145-3,363
- Segovia	1.120	1	0,893	0,047-5,779
- Soria	27			
- Valladolid	3.680	2	0,543	0,094-2,189
- Zamora	1.188			
Invalidadas	(368)			
Total	16.308	16	0,981	0,581-1,631

*Datos del Plan Nacional del SIDA, obtenidos anónimamente de la mancha de sangre neonatal.*

Zamora y Avila habían aumentando el número de casos, en el año 1996 aumentaron las cifras de Burgos, Palencia y Valladolid. Estos datos parecen indicar un repunte en los índices de natalidad de Castilla y León. Como se puede ver en la figura 3, León y Salamanca parecen ser las dos únicas provincias en las que el índice de natalidad continúa bajando imparablemente, ya que los porcentajes de cobertura del Programa de Prevención de Metabopatías son superiores al 96% y se repiten anualmente en cada provincia.

**TABLA III. NÚMERO DE PRUEBAS REALIZADAS EN CASTILLA Y LEÓN (1996)**

	Enero	Febr.	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Sept.	Oct.	Nov.	Dic.	Total
Avila	94	78	83	99	107	105	111	98	88	108	93	108	1.172
Burgos	211	217	219	237	218	197	208	173	211	186	188	204	2.469
León	257	235	274	257	270	258	278	218	272	280	236	269	3.104
Palencia	107	96	106	96	114	110	117	99	98	120	108	100	1.271
Salamanca	191	174	222	201	230	187	224	206	173	214	224	194	2.440
Segovia	83	88	100	102	104	111	94	108	102	82	106	104	1.184
Soria	3	*	2	2	3	2	3	2		1	6	3	27
Valladolid	310	272	317	327	374	331	328	317	305	295	278	272	3.726
Zamora	106	86	123	97	117	121	102	110	101	112	99	109	1.283
Otros*	14	9	11	12	17	6	13	26	11	8	5	13	145
Total	1.376	1.255	1.457	1.430	1.554	1.428	1.478	1.357	1.361	1.406	1.343	1.376	16.821

Teniendo en cuenta los altos niveles detectados, se informaron como posibles casos positivos, 41 niños para hipotiroidismo y 30 para fenilcetonuria. Sin embargo, los posteriores controles realizados en suero únicamente confirmaron 10 casos de hipotiroidismo que procedían de los Hospitales H. Clínico, Cruz Roja y Río Hortega (Valladolid), H. Pr. Sofía (León), H. Río Carrión (Palencia), H. Clínico y H. V. de la Vega y H. Clínico (Salamanca), H. General (Segovia), H. Virgen de la Concha y Sta. Teresa (Zamora). Por otra parte, hubo 3 casos de hiperfenilalaninemia en los hospitales Clínico (Salamanca) y H. Río Hortega (Valladolid), pero en 1996 no se confirmó ningún caso de fenilcetonuria clásica.

La incidencia total acumulada de casos, desde que se inició el Plan de Prevención de las Metabopatías Neonatales en 1990, para un total de 122.322 niños, es de 5 enfermos de fenilcetonuria (1/24.465 RN) y de 37 casos de hipotiroidismo (1/3.305 RN). (Fig. 4)

### Control de calidad

Existe un sistema de control de calidad dirigido por la Sociedad Española de Química Clínica y en el que están inscritos todos los laboratorios españoles de Prevención de las Metabopatías. Se reciben varias muestras anuales con diferentes niveles, desconocidos, de fenilalanina y TSH, se remiten los resultados obtenidos y varias semanas La Sociedad comunica los resultados que tuvo el laboratorio de Valladolid en relación a la muestra y al resto de laboratorios. Nos

TABLA IV. DETERMINACIONES REALIZADAS EN CADA CENTRO HOSPITALARIO (1996)

		Enero	Febr.	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Sept.	Oct.	Nov.	Dic.	Total
Avila	Cl. Sonsoles	85	65	71	87	96	94	101	85	76	98	76	93	1.027
	Cl. Sta. Teresa	9	7	8	8	11	11	9	15	8	7	10	6	109
Burgos	H. G. Yague	147	153	161	155	145	128	127	119	123	121	118	142	1.639
	H. Militar	9	3	12	3	4	5	2	4	4	4	8	3	61
	H. Santos Reyes	13	10	12	19	25	24	28	18	31	22	18	27	247
	H. Santiago Apóstol	22	31	18	26	24	23	20	22	21	17	16	17	257
	H. Cruz Roja	17	18	14	24	17	11	20	13	21	16	21	15	207
León	H. Pr. Sofía	149	127	150	146	154	145	162	124	144	164	122	146	1.733
	H. S. Francisco	27	25	23	21	28	28	28	19	34	26	22	27	308
	H. del Bierzo	82	73	89	79	74	83	78	68	82	76	83	86	953
Palencia	H. Río Carrión	89	81	83	88	85	82	88	83	83	102	89	81	1.034
	H. S. Telmo	2	3	3	2	5	2	4	4	1		4	1	31
	H. V. de la Salud	9	7	10	5	14	16	8	9	7	8	7	5	105
Salamanca	H. Clínico	90	95	117	92	127	101	112	110	83	119	123	99	1.268
	H. V. de la Vega	80	47	68	73	76	65	71	64	62	67	70	56	799
	H. Sta. Trinidad	15	21	21	29	31	16	29	37	27	20	25	30	301
Valladolid	H. Clínico	97	86	101	86	118	112	92	83	91	85	91	77	1.119
	H. Río Hortega	91	97	118	116	143	110	131	133	113	117	103	103	1.375
	H. V. de la Salud	13	17	17	8	16	18	20	10	16	18	12	16	181
	H. Cruz Roja	38	26	20	44	31	33	39	35	35	34	28	32	395
	H. Sagr. Corazón	21	17	21	25	22	9	15	16	13	12	16	7	194
	H. Medina del C.	35	22	25	33	29	33	28	31	20	22	22	24	324
Segovia	H. General	69	65	77	88	79	87	69	90	77	70	81	86	938
	H. Misericordia	9	15	14	11	14	13	10	9	14	8	19	13	149
Soria	H. Sala Pablo	3		2	1	3	2	3	1		1	6	2	24
Zamora	H. V. de la Concha	89	72	105	83	99	98	96	100	89	100	82	93	1.106
	Otros*	65	69	95	78	82	79	88	54	86	70	59	89	914
Total		1.376	1.255	1.457	1.430	1.554	1.428	1.478	1.357	1.361	1.406	1.343	1.376	16.821

\*Otros incluye las fichas en las que no se consigna lugar de nacimiento

venimos situando en la media, o media alta, del grupo. El sistema también incluye otros aspectos sobre la sistemática y los criterios para solicitar repetición de la determinación. Durante varios años también se participó en un sistema similar de control de calidad que radica en Lille (Francia) y que incluye 106 laboratorios similares de 14 países.

### Retraso en la información

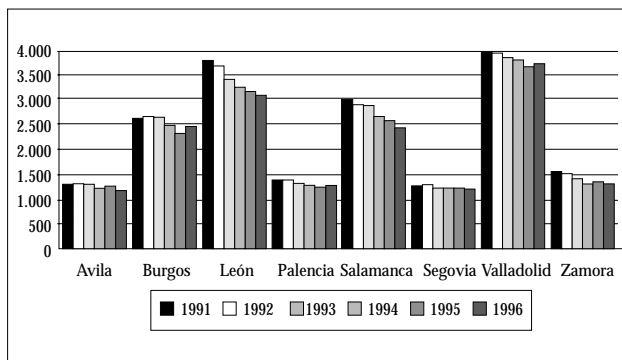
Un programa informático nos permite conocer el tiempo que tarda hacerse la toma de la muestra al niño, luego el

que transcurre hasta que llega por correo al laboratorio y finalmente el del día en que se informa el resultado. Durante 1996 los tiempos medios fueron los siguientes:

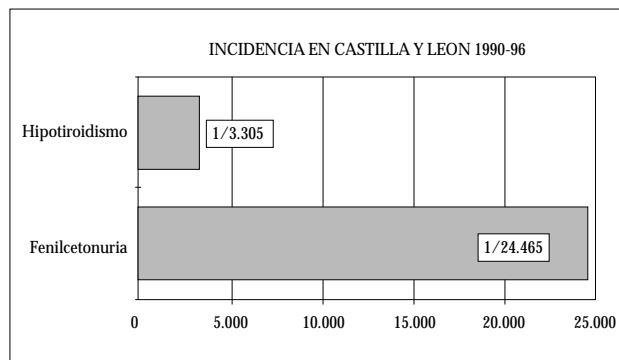
- Toma de la muestra: 7,19 días de vida
- Llegada al laboratorio: 12,26 días de vida
- Salida del informe escrito: 18,33 días de vida

En 1996 se acertó bastante la fecha media del envío del informe, pero casi no se modificaron las fechas medias de la toma de la muestra y de la llegada al laboratorio, a pesar de que se modificó la recomendación de toma de mues-





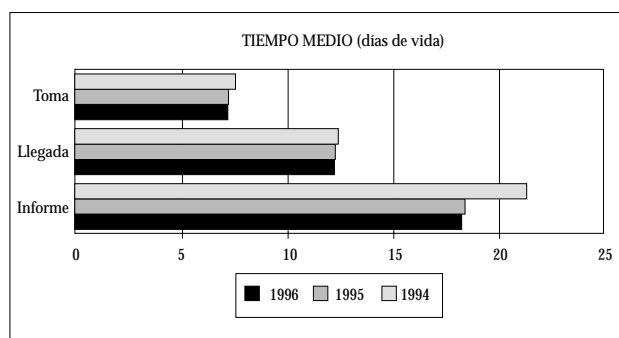
**Figura 3.** Determinaciones de cribaje neonatal de metabopatías realizados en Castilla y León de 1991 a 1996. Muy probablemente se trate de niveles paralelos a los índices de natalidad. En los dos últimos años hubo un ligero rebrote, salvo en Salamanca y en León.



**Figura 4.** Desde junio de 1990 a diciembre de 1996 se detectaron en Castilla y León 37 casos de hipotiroidismo y 5 de fenilcetonuria.

tra en el sentido de hacerla antes del 7º día (Fig. 5). Queremos recordar que en los casos positivos o dudosos se llama por teléfono a la familia, por consiguiente el tiempo de envío del informe se refiere exclusivamente a los casos normales.

El 10,2% de las muestras llega en estos momentos después de los 15 días de vida y ello es debido en parte al correo, pero también, al retraso en pinchar a los niños, puesto que en 1996 el 7,9% de los niños se pincharon después del 10º día de vida y el 0,8% después del día 21º.



**Figura 5.** El tiempo medio de la toma de sangre y de la llegada de la muestra apenas descendió desde 1994 a 1996. Actualmente los informes escritos de los casos negativos salen hacia el día 16 de vida. Los casos positivos son llamados por teléfono.

## BIBLIOGRAFÍA GENERAL

- Hoffmann GF. Selective screening for inborn errors of metabolism: past, present and future. *Eur J Pediatr* 1994; **153** (supl.1):S2-S8
- Duran M, Dorland L, Wadman SK, Berger R. Group for selective screening of inborn errors of metabolism. *Eur J Pediatr* 1994; **153** (supl.1):S27-S32
- Duran M, Dorland L, de Bree PK, Berger R. Selective screening for aminoacid disorders. *Eur J Pediatr* 1994; **153** (supl.1): S33-S37
- Committee on Genetics of American Academy of Pediatrics. Newborn Screening fact sheets. *Pediatrics* 1996; **98**:473-501
- Hall DMB, Michel JM. Screening in infancy. *Arch Dis Child* 1995; **72**:93-96
- Clayton EW. Aspectos de los programas estatales de screening neonatal. *Pediatrics* (ed esp) 1992; **34**:175-180
- Pérez González JM, Samper MP, Ventura MP, Gallego JA. Valoración de los tests screening neonatales. XXIII Reunión de la AEP. *An Esp Pediatr* 1991; pp 40-42

- Alonso Fernández JR. Neonatal screening in the context of early discharge in Spain. *Screening* 1996; **4**:251-253
- Moya M, Cortés E. Diagnóstico preclínico "screening" de enfermedades congénitas. En, M Cruz, Tratado de Pediatría. 7ª ed. Espaxs, Barcelona 1993, pag. 246-251

## BIBLIOGRAFÍA DE FENILCETONURIA

- Wraith JE. Screening for phenylketonuria. *Current Pediatrics* 1994; **4**:1-4
- Committee on Genetics of American Academy of Pediatrics. Fenilcetonuria materna. *Pediatrics* (ed esp.) 1991; **32**:367-368
- Grupo de Trabajo de Hiperfenilalaninemias. El pediatra y la detección precoz de la hiperfenilalaninemia. *An Esp Pediatr* 1993; **38**:477
- Ris MD, Williams SE, Hunt MM, Berry HK, Leslie N. Early-treated phenylketonuria: Adult neuropsychologic outcome. *J Pediatr* 1994; **124**:388-392
- Levy HL, Goss BS, Sullivan DK, Michals-Matalon K, Dobbs JM,

- Guldberg P, Guttler F. Maternal mild hyperphenylalaninemia: Results of treated and untreated pregnancies in two sisters. *J Pediatr* 1994; **125**:467-469
6. Bickel H, Burgard P, Link R. Phenylketonuria. An international survey of management over 40 years. *Eur J Pediatr* 1996; **155** (supl.1):S1-S180
  7. Pietz J, Fatkenheuer B, Burgard P, Armbruster M, Esser G, Schmidt H. Alteraciones psiquiátricas en pacientes adultos con fenilcetonuria tratada precozmente. *Pediatrics* (ed esp.) 1997; **43**:220 (resumen)
  5. Mayayo E, Ramos M, Puga B, Ferrández A. Detección precoz del hipotiroidismo congénito. *An Esp Pediatr* 1987; **27** (supl 30):82-84.
  6. Pharoah POD, Madden MP. Audit of screening for congenital hypothyroidism. *Arch Dis Child* 1992; **67**:1073-1076.
  7. Grant DB. Congenital hypothyroidism: optimal management in the light of 15 years' experience of screening. *Arch Dis Child* 1995; **72**:85-89.
  8. Ilicki A, Larsson A. Desarrollo psicomotor en niños con hipotiroidismo congénito diagnosticado por screening neonatal. *Acta Paediatr Scand* (ed esp) 1988; **5**:167-173.
  9. Kooistra L, Laane C, Vulsma T, Schellekens JMH, van der Meere JJ, Kalverboer AF. Motor and cognitive development in children with congenital hypothyroidism: A long-term evaluation of the effects of neonatal treatment. *J Pediatr* 1994; **124**:903-909.
  10. Bellman SC, Davies A, Fuggle PW, Grant DB, Smith I. Mild impairment of neuro-otological function in early treated congenital hypothyroidism. *Arch Dis Child* 1996; **74**:215-218.
  11. Rovet J, Walker W, Bliss B, Buchanan L, Ehrlich R. Long-term sequelae of hearing impairment in congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 1996; **128**:776-783.
  12. Saslow JG, Post EM, Southard CA. Cribado tiroideo de los recién nacidos dados precozmente de alta. *Pediatrics* (ed esp) 1996; **42**:23-26.
  13. Ray M, Muir TM, Murray GD, Kennedy R, Girdwood RWA, Donaldson MDC. Audit of screening programme for congenital hypothyroidism in Scotland 1979-93. *Arch Dis Child* 1997; **76**:411-415.

#### BIBLIOGRAFÍA DE HIPOTIROIDISMO

1. Farriaux JP. El despistaje neonatal de la fenilcetonuria y del hipotiroidismo. Realidades y perspectivas. XVII Congreso Nacional de la AEP. *An Esp Pediatr* 1988; pp 272-279.
2. AAP Section on Endocrinology and Committee on Genetics. American Thyroid Association. Committee on Public Health. American Academy of Pediatrics. Screening neonatal del hipotiroidismo congénito: pautas recomendadas. *Pediatrics* (ed esp) 1993; **35**:346-352.
3. Grupo de Trabajo de Tiroides. Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica de la AEP. Recomendaciones para optimizar los resultados de los programas de screening neonatal del hipotiroidismo congénito. *An Esp Pediatr* 1995; **43**:53-58.
4. Reuss ML, Paneth N, Pinto-Martin JA, Lorenz JM, Susser M. The relation of transient hypothyroxinemia in preterm infants to neurologic development at two years of age. *N Engl J Med* 1996; **334**:821-827.

## Noticario



## II Jornada Pediátrica

DE CASTILLA-LA MANCHA

### Reunión Conjunta

CON LA SOCIEDAD DE PEDIATRIA DE ASTURIAS,  
CANTABRIA, CASTILLA Y LEON

TOLEDO, 25 y 26 de abril de 1997

Los días 25 y 26 de abril de 1997 se celebró en Toledo una reunión conjunta de la Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León con la Sociedad de Madrid y Castilla-La Mancha. La reunión fue presidida por los Dres. Carlos Marina y Serafín Málaga.

El programa general de la reunión fue el siguiente:

#### MESA REDONDA I: NEUROLOGIA DEL PRIMER AÑO DE VIDA

*Moderador: J. Campos-Castelló*

- 1 **Introducción.** *J. Campos-Castelló*
- 2 **Exploración clínica esencial del recién nacido y su seguimiento durante el primer año de vida.** *J. Campos-Castelló*
- 6 **Crisis cerebrales en el primer año.** *J.L. Herranz Fernández*
- 9 **Enfermedades y síndromes neurocutáneos.** *R. Palencia Luaces*
- 11 **Aproximación clínica a los procesos neurometabólicos.** *A. Verdú Pérez*

#### MESA REDONDA II: ACTUALIZACION EN NEFROLOGIA PEDIATRICA

*Moderador: J.L. Matesanz Pérez*

- 13 **Introducción.** *J.L. Matesanz Pérez*

- 15 **Viejos y nuevos problemas en el tratamiento de la infección urinaria en el niño.** *M. Vázquez Martull*
- 19 **Manejo de la hipercalciuria idiopática.** *L.M. Rodríguez Fernández*
- 21 **Tratamiento actual del síndrome nefrótico a cambios mínimos.** *A. Cobo Ruisánchez*

#### MESA REDONDA III: ORTOPEDIA PEDIATRICA

*Moderador: T. Epeldegui Torre*

- 25 **La cojera en la infancia.** *T. Epeldegui Torre*
- 27 **Anomalia de torsión de los miembros inferiores.** *J.J. Moreno Torre*
- 31 **Deformidades de los pies y sus consecuencias.** *J. Díaz-Faes Fernández*

#### CONFERENCIA-COLOQUIO

- 35 **Ecografía: Importancia para el Pediatra.** *J. Corbatón Blasco*

#### 37 COMUNICACIONES:

**ANAFILAXIA A HIDROLIZADOS DE SEROPROTEINAS Y DE CASEINA.** T. Garde Morales\*, A. Moral de Gregorio, N. Cabañes, P. Higuero, P. Falero Gallego. \*C. S. Sta. M<sup>a</sup> de Benquerencia. Hospital Virgen del Valle. Toledo.

**REACTANTES DE FASE AGUDA TRAS CIRUGIA CARDIACA EN NIÑOS.** A. Alcaraz Romero, L. Sancho Pérez, E. Maroto Alvaro, C. Rey Galán, C. Serriñá Ramírez, M. Alvarez-Mon de Soto. UCIP. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

**LA CONSULTA TELEFONICA: UTILIZACION Y POSIBILIDADES EN ATENCION PRIMARIA.** S. Alberola López, M. del Real LLorente, R. Ortega García, B. Maestro González, J. Andrés de LLano. C.S. "Jardinillos". Palencia.

**FORMAS DE COMIENZO DE FIBROSIS QUISTICA.** P. Gayol, J.C. Redondo, C. Soler, M.J. Hdez., A. Grande, M.L. Carbayo.

**NECROSIS DE LA GRASA SUBCUTANEA DEL RN.** J.C. Redondo, P. Gayol, C. Soler, M.A. Sánchez, A. Hdez., M.A. G<sup>a</sup>. Blanco.

**MIOPATIA MITOCONDRIAL CON CLINICA SIMILAR A SINDROME DE GUILLAIN-BARRE.** A. Medina Villanueva, A. Concha Torre, A. Alcaraz Romero, C. Rey Galán, M. Bueno Campaña, M. Crespo Hernández. *Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. Departamento de Pediatría. Hospital Central Universitario. Oviedo. Principado de Asturias.*

**INFECCION MENINGOCOGICA EN CUIDADOS INTENSIVOS PEDIATRICOS.** N. Fernández García, A. Concha Torre, A. Medina Villanueva, M. Pumarada Prieto, A. Alcaraz Romero, C. Rey Galán. *Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP). Departamento de Pediatría. Hospital Central Universitario. Oviedo. Principado de Asturias.*

**TENSION ARTERIAL EN LA INFANCIA Y LA ADOLESCENCIA. ESTUDIO DE SU RELACION CON VARIABLES DE CRECIMIENTO Y MADURACION.** J.J. Díaz Martín, M. Antón Gamero, R. Gutiérrez, C. Rey Galán, S. Málaga Guerrero. *Departamento de Pediatría. Hospital Central de Asturias. Oviedo.*

**FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN UNA MUESTRA DE ESCOLARES ASTURIANOS.** J.J. Díaz Martín, S. Menéndez Cervo, R. Gutiérrez, C. Rey Galán, S. Málaga Guerrero. *Departamento de Pediatría. Hospital Central de Asturias. Oviedo.*

**UROLITIASIS MULTIPLE EN OSTEOGENESIS IMPERFECTA SEVERA.** M. Antón, F.A. Ordóñez, F. Santos, S. Málaga. *Sección Nefrología Pediátrica. Dpto. Pediatría. Hospital Central de Asturias. Universidad de Oviedo.*

**EFICACIA DEL TRATAMIENTO MEDICO EN EL ABSCESO EPIDURAL.** I. Carpintero Martín, F. Barbadillo Izquierdo, M. Marrero Calvo, J. Rodrigo Palacios, J. Sánchez Martín.

**CONVULSIONES SECUNDARIAS A HIPONATREMIA POR INTOXICACION HIDRICA EN UNA NIÑA CON ANOREXIA NERVIOSA.** T. Alvarez Martín, T. Gil Rivas, S. Ansó Oliván, J. Rodrigo Palacios, J. Merino Arribas, J. Sánchez Martín

**ABSCESO RETROFARINGEO: A PROPOSITO DE UN NUEVO CASO.** M. Martín Maté, C. Ruiz Labarga, J. Macías Pardo, M. Miguélez Vara, A. González Pérez, E. Jiménez Mena. *Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Del Río Hortega. Valladolid.*

**TUBERCULOSIS PULMONAR PRIMARIA EN NIÑOS MENORES DE 2 AÑOS.** M. Marrero Calvo, S. Ansó Oliván, J. Suárez Fernández, J.B. González de la Rosa, J. Sánchez Martín, J. Rodrigo Veguizas.

**COMPRESION TRAQUEAL SECUNDARIA A LINFADENITIS TUBERCULOSA EN PACIENTES PEDIATRICOS.** M.T. Gil Rivas, J.M. Merino Arribas, F. Barbadillo Izquierdo, T. Alvarez Martín, J. Rodrigo Palacios, J. Aldea.

**DERRAME PLEURAL DE ORIGEN TUBERCULOSO EN PEDIATRIA.** I. Carpintero Martín, T. Alvarez Martín, M.R. Montero Alonso, J. Sánchez Martín, J.M. Gómez.

**MALFORMACIONES ARTERIOVENOSAS CEREBRALES. A PROPOSITO DE UN CASO.** A. Alonso, S. Anibarro, P. Oyágüez, F. Tresierra.

**DESARROLLO E IMPORTANCIA DE LA CARDIOLOGIA PEDIATRICA.** J.L. Zunzunegui, P. Falero, E. Carvajal, E. Sanz, E. Zambrano, R. Cazorla, J.A. Alonso, A. Ureta. *Servicio de Pediatría Hospital "Virgen de la Salud". Toledo.*

**BROTE EPIDEMICO DE KALA-AZAR. APARICION DE 3 CASOS EN EL VERANO DE 1985, EN LA COMARCA DE TALAVERA DE LA REINA.** M. Ruiz Gómez, A. González de Buitrago, M.A. Palomero Domínguez.

**NECROSIS GRASA SUBCUTANEA.** B. González Eusebio, A. Palomo Arellano, F. Domínguez Santurino.

**DISPLASIA EVOLUTIVA DE CADERA: PROTOCOLO CLINICO-ECOGRAFICO.** R. Cazorla, A. Hermida\*, C. Villaespesa\*\*, E. Zambrano, M.P. Falero, E. Sanz, E. Carvajal, A. Ureta. *Servicios de Pediatría, Traumatología\* y Radiología\*\*. Hospital Virgen de la Salud de Toledo.*

**TENSION ARTERIAL EN NIÑOS DE 6 AÑOS DE RIVAS-VACIA-**

**MADRID. RELACION CON EL ESTUDIO ANTROPOMETRICO.** M.J. Peláez G. de Salazar, M. Fernandez Calle, M.T. Morales San José, F. Marchena Burgos, M.J. Puente Barral, C. Gallardo Rodríguez. *Centro de Salud Rivas-Vaciamadrid- Hospital Niño Jesús. Madrid.*

**LP(A) EN NIÑOS DE 6 AÑOS DE RIVAS-VACIAMADRID. RELACION CON LOS ANTECEDENTES FAMILIARES DE RIESGO CARDIOVASCULAR.** M.J. Peláez G. de Salazar, E. Antón Pacheco. A. Martín Batanero, T. Hernández de las Heras, C. Gómez-Deyros, M. Sánchez Bayle. *Centro de Salud Rivas-Vaciamadrid- Hospital Niño Jesús. Madrid.*

**EPIDEMIOLOGIA DE LAS MENINGITIS BACTERIANAS EN NUESTRO MEDIO: ESTUDIO EVOLUTIVO DE 10 AÑOS.** A.I. Beltrán Pérez, M.J. Vaquerizo Pollino, F. Centeno Malfaz, T. Centeno Robles, E. Jiménez Mena, JM. Muro Tudelilla, A. González Pérez. *Servicio de Pediatría. Hospital Univ. del Río Hortega. Valladolid.*

**OSTEOPOROSIS IDIOPATICA JUVENIL. A PROPOSITO DE UN CASO.** MC. Soler Balda, P. Gayol Barba, JC Redondo Alonso, A. Grande Benito, R. Ramos Galea. *Hosp. "Virgen de la Vega". Salamanca*

**TROMBOCITOPENIA ALOINMUNITARIA NEONATAL.** I. Suarez Tomás, J.C. Hernando Mayor, N. Haro Monteros, E. Suarez Menendez. *Hospital San Agustín de Avilés. Asturias.*

**ACRODERMATITIS PAPULOSA DE LA INFANCIA (GIANOTTI-CROSTY).** A. González de Buitrago, M. Ruiz Gómez.

**LISENCEFALIA DE WALKER WARBURG. A PROPOSITO DE CUATRO CASOS DE UNA FAMILIA.** M.A. Palomero Domínguez, M.J. Ruiz Gómez

**INFECCIONES URINARIAS DE REPETICION: VEJIGA NEUROGENA POSTRAUMATICA.** M.A. Rodríguez Suárez, A. Carro Serrano, L.M. Rodríguez Fernández, C. Gutiérrez Segura\*. *Servicio de Pediatría. Hospital de León. \*Unidad de Urodinámica infantil. Hospital Central de Asturias.*

**FACTORES QUE INFLUYEN EN EL INICIO DE LA LACTANCIA MATERNA EN NUESTRO MEDIO.** P. Gómez Sorriquetta, M.

Sánchez Jacob, C. Rodríguez del Corral, J. Colinas Herrero. *Centro de Salud la Victoria. Valladolid.*

**DURACION DE LA LACTANCIA MATERNA EN NUESTRO MEDIO.** C. Rodríguez del Corral, M. Sánchez Jacob, P. Gómez Sorriquetta, J. Colinas Herrero. *Centro de Salud la Victoria. Valladolid.*

**NEUROBLASTOMA EN ESTADIO IV-S: A PROPOSITO DE UN CASO.** F. Sandoval González, E. Alvarez Vázquez, E.M. De Diego García, M.J. Lozano de la Torre. *Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander.*

**DERMATITIS DE DURING-BROCK Y CELIACA.** L. Rodríguez Molinero, A. Villar Cobeña. *Centro de Salud "Huerta del Rey". Valladolid.*

**LA NUEVA PARTIDA DE NACIMIENTO EN EL NUEVO CODIGO PENAL.** A. Garrido-Lestache, C. Estevez Cornejo.

**TRATAMIENTO DE ABSCESO RETROFARINGEO POR DRENADO PERCUTANEO BAJO CONTROL POR TAC.** M.P. Falero, R. Velasco, J.M. Pinto\*, E. Sanz, E. Zambrano, R. Cazorla, E. Carvajal, J.A. Alonso. *S. Pediatría. S. Radiodiagnóstico\*. Hospital "Virgen de la Salud", Toledo.*



**SOCIEDAD DE PEDIATRIA DE ASTURIAS,  
CANTABRIA, CASTILLA Y LEON**

**X MEMORIAL**

**"GUILLERMO ARCE - ERNESTO SANCHEZ VILLARES"**

Santander, 17 y 18 de octubre 1997

**PRESIDENTE** S. Málaga Guerrero

**COMITÉ ORGANIZADOR** M.J. Lozano de la Torre  
H. Paniagua Repetto  
M. García Fuentes

<b>VOCALES</b>	<p>J. Alvarez Guisasola                  J. Ardura Fernández                  A. Blanco Quirós                  J. Blanes Juliá                  F. Collado Otero                  M. Crespo Hernández                  F. Fernández de las Heras                  R. Galván Robles                  P. González Hernández                  M. López Linares                  A. Quesada                  V. Salazar Villalobos                  M. Sánchez Jacob                  J. Sánchez Martín                  C. Vázquez González</p>	<p>- <b>Fomento y apoyo a la lactancia materna en Atención Primaria.</b>                  B. MARTINEZ-HERRERA. Profesora Asociada de Pediatría. Centro de Salud de Cazoña. Santander.                  19,30 h. <b>Café.</b>                  20,00 h. <b>Inaguración Oficial del Memorial. “Semblanza humana de los Maestros de nuestra Escuela”.</b>                  F. COLLADO OTERO. Ex- Director del Departamento de la Cátedra de Pediatría de la Universidad Autónoma y del Hospital Infantil La Paz. Madrid                  - <b>Entrega del Premio de Nutrición “Guillermo Arce-Ernesto Sánchez Villares.”</b>                  22,00 h. <b>Cena de confraternidad</b></p>
<b>PATROCINA</b>	<p>Alimentos Infantiles Nestlé</p>	
	<u><b>PROGRAMA PRELIMINAR</b></u>	
	<b>DÍA 17 OCTUBRE, VIERNES</b>	
15,30 h.	<b>Entrega de documentación</b>	
16,00 h.	<b>Comunicaciones libres</b>	
17,30 h.	<b>MESA REDONDA: PROMOCION DE LA LACTANCIA MATERNA</b> Moderadora: M.J. LOZANO - <b>Introducción y conclusiones.</b> M. J. LOZANO. Profesora titular de Pediatría. Unidad de Lactantes. Hospital Universitario “M. de Valdecilla”. Universidad de Cantabria. Santander. - <b>La lactancia materna en España hoy.</b> J. MARTIN CALAMA. Coordinador del Comité de Lactancia materna de la Asociación Española de Pediatría. Hospital Obispo Polanco. Teruel. - <b>Las rutinas hospitalarias en el periodo postnatal inmediato.</b> C. PEDRAZ. Profesora Titular de Pediatría. Sección de Neonatología. Hospital Clínico. Universidad de Salamanca. Salamanca. - <b>Lactancia materna en prematuros.</b> A. GOMEZ PAPI. Sección de Neonatología. Hospital Universitario Juan XXIII. Tarragona.	<p><b>DÍA 18 DE OCTUBRE, SÁBADO</b>                  9,00 h. <b>Comunicaciones libres</b>                  10,30 h. <b>Asamblea General de Socios. Elecciones Junta Directiva de la Sociedad.</b>                  11,00 h. <b>CONFERENCIA: Posibilidades presentes y futuras de la telemática aplicada a la Medicina. Recursos Pediátricos en Internet.</b>                  J. ARGEMI RENOM. Catedrático de Pediatría. Director de Programas del Consorcio hospitalario Parc Taulí. Sabadell.                  11, 45 h. <b>CONFERENCIA: Papel del pediatra en la aplicación de la Biología Molecular a la práctica clínica.</b>                  M. GARCIA FUENTES. Catedrático de Pediatría. Sección de Nefrología Infantil. Hospital Universitario M. de Valdecilla. Universidad de Cantabria. Santander.                  12,30 h. <b>Café.</b>                  13,00 h. <b>CONFERENCIA DE CLAUSURA: Nutrición, desarrollo cerebral y temperamento en el niño.</b>                  A. R. HERVADA. Profesor Emérito de Pediatría. Departamento de Pediatría. Universidad Thomas Jefferson. Philadelphia.                  13,45 h. <b>Entrega de la medalla Guillermo Arce-Ernesto Sánchez Villares al Prof. Hervada.</b>                  14,15 h. <b>Comida de clausura</b></p>

#### INFORMACION GENERAL

**Sede:** Paraninfo de la Magdalena. Península de la Magdalena.

**Inscripciones:** Cuplimentar el boletín adjunto y enviar antes del 30 de septiembre.

**Cena de confraternidad:** Hotel Real. Paseo Pérez Galdós, 28. Santander.

**Comida de clausura:** Real Sociedad de Tenis. La Magdalena. Santander.

#### SECRETARÍA TÉCNICA

Altamira de Congresos  
Marcelino S. Sautuola, 12. 39003 Santander  
Tfno: (942) 210715; 902.100.180. Fax: (942) 2195613

#### SECRETARÍA CIENTÍFICA

Dpto. de Ciencias Médicas y Quirúrgicas  
Area de Pediatría  
Facultad de Medicina  
Cardenal Herrera Oria s/n. 39011 Santander  
Tfno: (942) 20.19.70. Fax: (942) 20.19.91



### PROGRAMA DE FORMACION CONTINUADA EN PEDIATRIA

Durante todo el año 1996-97 se continuaron realizando los cursos del **Programa de Formación Continuada** en diferentes ciudades situadas en el ámbito de nuestra Sociedad. Aunque las condiciones generales de los cursos ya han sido difundidas en diferentes ocasiones, queremos reiterarlas.

La Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León organiza desde el año 1992, en colaboración con la Universidad, el INSALUD y las Consejerías de Sanidad, cursos de Formación Continuada en Pediatría.

El programa tiene como objetivo la actualización de temas de interés para la Atención Primaria en Pediatría. Está dirigido a los pediatras que desarrollen su trabajo en el ámbito extrahospitalario.

La Junta Directiva de la Sociedad propone para el desa-

rollo del Programa módulos docentes confeccionados por expertos en cada una de las materias seleccionadas y refrendados por Pediatras del ámbito de la Atención Primaria.

La iniciativa, organización y codirección de los Cursos es responsabilidad de los Vocales provinciales correspondientes, quienes lo solicitarán a la Dirección del Programa de Formación Continuada de la Sociedad. La selección de los módulos de que constará el Curso se realizará a partir de los ofertados en el Programa, teniendo en cuenta los intereses de los pediatras de la provincia consultados mediante encuesta o reunión personal con todos ellos.

Se considera muy conveniente que para la realización de cada Curso, se establezca un acuerdo con las correspondientes Instituciones Académicas y Sanitarias que facilitarán la asistencia de los pediatras a los citados cursos. Si fuera necesario, se solicitará ayuda a la empresa privada para la cofinanciación de los Cursos.

El programa se estructura en base a la organización de Cursos de ámbito provincial. Cada curso estará constituido por 2-3 Módulos Docentes con una orientación fundamentalmente práctica, adaptados a las necesidades reales de los pediatras de cada localidad y con un desarrollo que favorezca la participación activa de los asistentes.

La duración de cada Módulo se estima en una jornada ordinaria de trabajo: 8 horas aproximadamente. En todo caso el número de créditos (10 horas) del Curso deberá ser al menos de dos. El número recomendable de asistentes por Curso será de 20, con un máximo de 30 pediatras.

El contenido de los módulos seleccionados será monográfico y en cada uno de ellos se abordarán 3 ó 4 temas de especial interés por su aplicación a la práctica de la Pediatría. Cada uno de los temas comenzará inicialmente mediante una exposición teórica (duración aproximada de 45 minutos), a la que seguirá un seminario sobre el tema (duración aproximada de 90 minutos). En dichos seminarios se debatirán y aclararán los conceptos expuestos previamente en la exposición teórica. Se podrán discutir, así mismo, casos clínicos relacionados con el tema que serán aportados por el profesor o alguno de los asistentes.

El vocal de la Sociedad, como codirector del Curso, se responsabilizará de todos los aspectos organizativos del mismo (fecha, local, etc.) debiendo realizar, así mismo, una encuesta de evaluación del Curso entre los asistentes y ela-

borar una memoria final. Ambos documentos serán remitidos a la Dirección del Programa de Formación Continuada de la Sociedad.

La asistencia al Curso será acreditada mediante Diploma extendido por la Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León y por aquellas Instituciones Sanitarias (Insalud y/o Consejerías de Sanidad) y Académicas con las que se haya establecido el correspondiente convenio a nivel autonómico.

**Módulos docentes:**

- Alergología
- Cardiología
- Cirugía pediátrica
- Dermatología
- Endocrinología
- Enfermedades infecciosas
- Farmacología pediátrica
- Gastroenterología
- Hematología
- Inmunología
- Medicina del adolescente
- Nefrología
- Neonatología
- Neumología
- Neuropediatría
- Nutrición en la infancia y adolescencia
- Oncología
- Ortopedia y traumatología
- Otorrinolaringología pediátrica
- Pediatría preventiva
- Pediatría social
- Programa de Atención al niño y adolescente
- Psiquiatría del niño y adolescente
- Radiología pediátrica
- Urgencias pediátricas

Los que deseen conocer más detalles, pueden dirigirse directamente a los organizadores.

**Comisión ejecutiva del proyecto:**

Coordinación General:

*Prof. Dr. Serafín Málaga Guerrero (Oviedo)*

Dirección Ejecutiva:

*Prof. Dra. María José Lozano de la Torre (Santander)*

Secretaría:

Dpto. de Ciencias Médicas y Quirúrgicas.

Area de Pediatría. Facultad de Medicina.

Avda. Cardenal Herrera Oria s/n. 39011 Santander



**XXVII CONGRESO DE LA  
ASOCIACION ESPAÑOLA DE PEDIATRIA**

Durante los días 26 al 28 de junio se ha celebrado en Oviedo, organizado por la Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León, el **XXVII Congreso de la Asociación Española de Pediatría**, bajo la presidencia del Prof. Serafín Málaga.

La actividad científica ha constado de dos sesiones plenarios sobre “Desafíos educacionales de cara al próximo milenio” y “Avances en trasplante pediátrico”; tres Conferencias impartidas por los Profesores Juan Rodríguez Soriano (“Contribución de la biología molecular al estudio de las enfermedades tubulares renales”), Hans Böhles (“Aspectos oxidativos y anti-oxidativos en patología pediátrica”) y Enrique Casado de Frías (“Problemática futura de la nutrición”); quince Mesas Redondas, 144 Comunicaciones Orales y 531 Posters.

En dicho Congreso han participado más de 1.200 congresistas.



## Crítica de libros

---



### COMA EN PEDIATRÍA

Juan Casado Flores, Ana Serrano  
Díaz de Santos. Madrid, 1997

Muy recientemente apareció este libro, con toda seguridad tendrá una excelente acogida entre los pediatras, por la calidad del mismo y porque viene a cubrir un hueco en la actual oferta médica en lengua castellana. Ciertamente no abundan los libros dedicados al estudio del coma y esta carencia es todavía más acusada en el campo de la Pediatría.

Se trata de un libro de 300 páginas realizado por Díaz de Santos con una cuidada edición, comenzando por el diseño de la portada que reproduce el cartel anunciador de un curso que los autores realizaron, con mucha demanda, hace unos meses en el Hospital Niño Jesús. En este libro, dirigido por los Dres. Casado y Serrano, han participado más de una treintena de pediatras dedicados a diferentes especialidades, destacando un importante número de intensivistas, pero también neonatólogos, neurólogos y neurocirujanos.

El libro comienza con un capítulo escrito por el Dr. Casado, que establece claramente los conceptos, la clasificación y los criterios para la medida del coma. Debe destacarse la extensión dedicada a la semiología clínica del coma y a su exploración complementaria, con capítulos específicos referidos a la electroencefalografía, doppler, medición de la oxigenación cerebral y al diagnóstico por imagen. En varios apartados se repasa la fisiopatología de todos estos procesos y en una segunda parte se analizan las diferentes formas etiológicas que pueden cursar con coma: infecciones, tumores, accidentes vasculares, errores metabólicos, diabetes, drogas, hepatopatías, etc., incluyendo siempre las medidas terapéuticas. A manera de epílogo se añaden al final varios capítulos complementarios sobre aspectos éticos y controvertidos, la muerte encefálica y el enfermo comatoso como donante de órganos pediátricos.

Todos los capítulos tienen un tamaño y estructura muy homogéneos, lo que indica la importante labor de coordinación realizada por parte de los editores. Están escritos con claridad y con una buena estructuración de títulos y epígrafes, lo que facilita su comprensión. Además, las tablas y figuras son abundantes y oportunas. Cada capítulo se complementa con numerosas citas bibliográficas, lo que permitirá, al lector que lo desee, profundizar en cualquiera de los temas.

Pienso que se trata de un libro muy oportuno por la escasa oferta existente actualmente y que no defraudará a los que decidan su compra.

A. Blanco

## Normas de publicación

---

El Boletín 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.

Las colaboraciones pueden consistir en revisiones científicas, estudios originales y multicasuísticos, casos clínicos, imágenes radiológicas, artículos sobre sanidad pública y sobre pediatría extrahospitalaria, protocolos diagnósticos o terapéuticos, cartas al editor y editoriales acerca de temas de actualidad. Habitualmente estos últimos serán solicitados por la dirección del Boletín, de acuerdo al contenido de cada número, pero también se recibirán aportaciones espontáneas.

### PREPARACIÓN DE LOS MANUSCRITOS:

Los artículos se presentarán por duplicado, mecanografiados en folios escritos a doble espacio, por una sola cara y numerados correlativamente. También se enviarán en soporte informático. Se dejarán márgenes superiores a 2,5 cm.

En la primera página se hará constar, por este orden: a) El título del trabajo, que deberá ser informativo y relacionado con el texto. b) Apellido e inicial del nombre de los autores. c) Institución, Centro Sanitario, Servicio o Unidad donde se realizó el trabajo. Si hubiera más de uno, se señalarán con asteriscos los autores y los centros a los que pertenece cada uno de ellos. d) Nombre completo y dirección del autor al que se mandará la solicitud de correcciones y las separatas. e) Becas o ayudas de las que se quiera dejar constancia.

### RESUMEN Y PALABRAS CLAVE:

En el segundo folio se escribirá el resumen. Tendrá un máximo de 100 palabras para los casos clínicos y 150 para los originales. Deberá estar redactado en términos concretos, evitando vaguedades y tópicos, como “se hacen consideraciones”, “se discuten los resultados”, “se presenta la experiencia”, etc. Incluirá los datos estadísticos que se hayan conseguido. El resumen deberá ser comprensible sin necesidad de leer parcial o totalmente el resto del artículo y no incluirá material o datos que no figuren en él. Su ordenación seguirá en miniatura la del artículo completo.

Se debe cuidar con esmero la redacción de este apartado,

ya que será el primer foco de atención de un lector con interés marginal en el tema y de él dependerá que decida la lectura íntegra del artículo.

A continuación se indicarán 2-4 palabras clave o frases muy cortas relacionadas con el contenido del artículo. Se escribirán en mayúsculas y es aconsejable que coincidan con el encabezamiento de Temas Médico que incorpora el Index Medicus. Servirán para hacer los índices anuales y codificar el artículo.

El título, resumen y palabras clave llevarán una copia en inglés, aunque la redacción de la revista podrá elaborarlos, si fuera necesario.

### ARTÍCULOS:

Podrán consistir en *revisiones* de algún tema de actualidad y que no se encuentren así abordados en libros y monografías de uso habitual. Su longitud máxima será de 8-10 folios, sin contar la bibliografía. Su contenido será libre pero también incluirá resumen y palabras clave.

Los *artículos originales* tendrán una extensión máxima de 10 folios, aparte de la bibliografía imprescindible. En la introducción se especificarán concisamente los conceptos básicos, la situación actual del problema y los fines del trabajo, pero no intentará ser una revisión exhaustiva del problema. En el material y métodos se describen los criterios para seleccionar y diagnosticar a los enfermos. Se definen las características de los diferentes grupos de estudio, incluido el control normal. Deben detallarse las técnicas utilizadas o citar su procedencia bibliográfica, si es fácilmente asequible. Cuando corresponda, se mencionarán las pruebas matemáticas seguidas para calcular la significación estadística de los resultados. Los resultados se presentarán de forma ordenada y clara, procurando no repetir continuamente en el texto los datos que ya figuren en las tablas. En la discusión se resaltarán los aspectos originales y relevantes de los hallazgos obtenidos, procurando que exista una correlación entre los resultados y las conclusiones. Los datos se compararán a los publicados por otros autores, comentando las diferencias, y si fuera posible explicándolas. Se expondrán hipótesis nuevas cuando estén justificadas y se resaltarán las nuevas líneas de investigación que queden abiertas.

Los *casos clínicos* tendrán una extensión máxima de 5-6 folios y la bibliografía no deberá superar las 8-10 citas, salvo artículos especiales que se acompañen de revisiones. Constará de

una breve introducción, presentando el artículo y definiendo conceptos; la observación clínica con los datos semiológicos, analíticos, radiológicos y, en su caso, evolutivos; finalmente, se discutirá el caso, comparándolo a otros publicados y resaltando las enseñanzas que aporta. Si se estima oportuno se acompañará de una revisión o resumen de los casos publicados en la literatura mundial hasta el momento.

#### BIBLIOGRAFÍA:

Las citas bibliográficas se numerarán consecutivamente por el orden en el que aparezcan en el texto. Se incluirán todos los autores si son 6 o menos. Cuando sean 7 o más se citarán sólo los 3 primeros y se añadirá "y cols.". El nombre de la revista se abreviará según el modelo que aparece en el Index Medicus. A continuación, y por este orden riguroso, se hará constar el año de publicación, el número del volumen, la primera página y la última. Se deberá ser especialmente cuidadoso con la puntuación, de acuerdo a los siguientes ejemplos:

a) *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.

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

c) *Libro completo*: Osler AF. Complement: Mechanisms and functions. Nueva York. Appleton 1968.

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

#### TABLAS:

Las tablas se mecanografiarán cada una en un folio independiente. Se numerarán con caracteres romanos. En la parte superior llevará escrito en mayúsculas un título sucinto y al pie las abreviaturas y llamadas que se estimen oportunas. Conviene que su número no sea excesivo en proporción a la extensión del texto y que no se repita su información en las figuras.

#### FIGURAS:

Pueden aceptarse los dibujos originales o fotografías de adecuada calidad. Se cuidará que los caracteres sean de tamaño suficiente para ser fácilmente identificados una vez que la figura se reduzca para su publicación. Pueden incluirse flechas y asteriscos para resaltar aspectos importantes. Se ordenarán con números arábigos según el orden de aparición en el texto. Los pies de las figuras se escribirán de manera correlativa en un folio aparte, procurando que se aporte la suficiente información para que las figuras sean comprendidas sin necesidad de leer en texto del artículo. En el caso de microfotografías se identificarán siempre el método de tinción y el número de aumentos.

Las fotografías serán identificadas al dorso, con un lápiz blando, señalando el nombre del primer autor, número correlativo y orientación. Las imágenes, especialmente radiografías, se recortarán o se indicará las zonas negras o sin interés. De esta forma resaltará más la zona comentada y se reproducirá a mayor tamaño.

#### ENVÍO DE LOS ORIGINALES:

Se enviará por duplicado todo el texto impreso con las fotografías o figuras en hojas independientes, así como en soporte informático (al menos el texto) como formato texto (texto de Dos, ASCII, texto de Macintosh, ...) o en cualquier procesador de textos (WordPerfect, Word, etc...) a la Directora del Boletín, Universidad de Cantabria. Dpto. de Ciencias Médicas y Quirúrgicas. Avda. Cardenal Herrera Oria, s/n. 39011 Santander.

Antes de enviar el artículo se recomienda cuidar los siguientes puntos:

- Releer el texto y corregir los errores mecanográficos.
- Comprobar que se incluyen todas las tablas y figuras, y que están citadas en el texto.
- Comprobar que se envían 2 copias y se guarda 1 copia más.
- Asegurarse que las figuras están bien protegidas.