

# BOLETIN DE PEDIATRIA

SOCIEDAD DE PEDIATRIA DE ASTURIAS, CANTABRIA, CASTILLA Y LEON

Miembro de la Asociación Española de Pediatría

---

PUBLICACION TRIMESTRAL

---



Vol. XXXIV

julio - septiembre, 1993

Núm. 149

# BOLETIN DE PEDIATRIA

SOCIEDAD DE PEDIATRIA DE ASTURIAS, CANTABRIA, CASTILLA Y LEON

PUBLICACION TRIMESTRAL

DIRECCION

REDACCION

ADMINISTRACION

Dpto. de Pediatría. Facultad de Medicina. VALLADOLID

SUSCRIPCION

ANUAL

España: 350 ptas.

Extranjero: 7 \$ U.S.A.

Vol. XXXIV

julio - septiembre 1993

Núm. 149

## JUNTA DIRECTIVA DE LA SOCIEDAD DE PEDIATRIA

*Presidente:* Dr. MIGUEL GARCÍA FUENTES (Santander)

*Vicepresidente por Asturias:* Dr. SERAFÍN MÁLAGA GUERRERO (Oviedo)

*Vicepresidente por Castilla y León:* Dr. PABLO GONZÁLEZ (Salamanca)

*Secretario:* Dr. JESÚS LINO ALVAREZ GRANDA (Santander)

*Tesorero:* Dr. RAMÓN ANDIÓN DAPENA (Valladolid)

*Director del Boletín:* Dr. ALFREDO BLANCO QUIRÓS (Valladolid)

*Vocal de la Sección Profesional:* Dr. FERNANDO MALMIERCA SÁNCHEZ (Salamanca)

*Vocal de Pediatría Extrahospitalaria:* Dr. JAIME REVUELTA ALONSO (Cantabria)

*Vocal de Cirugía Pediátrica:* Dr. JOSÉ MARÍA GARCÍA CRESPO (Burgos)

*Vocales: Ex-presidentes:*

Dr. J. Díez RUMAYOR (Burgos)

Dr. E. SÁNCHEZ VILLARES (Valladolid)

Dr. E. CASADO DE FRÍAS (Madrid)

Dr. J. L. SOLÍS CAGIGAL (Oviedo) (†)

Dr. M. CRESPO HERNÁNDEZ (Oviedo)

Dr. V. SALAZAR A. VILLALOBOS (Salamanca)

Dr. A. BLANCO QUIRÓS (Valladolid)

Dr. J. BLAS LÓPEZ SASTRE (Oviedo)

*Asturias:* Dr. JUAN AZCONA DE ARRIBA

*Ávila:* Dr. JOSÉ LUIS HERNÁN SANZ

*Burgos:* Dr. PAULINO APARICIO LOZANO

*León:* Dr. INDALECIO FIDALGO ALVAREZ

*Palencia:* Dra. ISABEL ROJO FERNÁNDEZ

*Salamanca:* Dra. CARMEN PEDRAZ GARCÍA

*Cantabria:* Dr. JOSÉ MIGUEL Díez SANTOS

*Segovia:* Dr. JOSÉ GARCÍA VELÁZQUEZ

*Valladolid:* Dr. LUIS RODRÍGUEZ MOLINERO

*Zamora:* Dr. ANDRÉS CARRASCAL TEJADO

## BOLETIN DE LA SOCIEDAD DE PEDIATRIA

*Director Fundador:*

Prof. Dr. E. SÁNCHEZ VILLARES

*Director:*

Prof. A. BLANCO QUIRÓS

*Subdirectores:*

Prof. J. L. HERRANZ (Santander), F. LORENTE (Salamanca), S. MÁLAGA (Oviedo).

*Comité de Redacción:*

Dres. J. RODRIGO PALACIOS (Burgos), J. A. GÓMEZ CARRASCO (León), A. DE CARLOS CAMPO (Ávila), C. PEDRAZ GARCÍA (Salamanca), P. CUADRADO BELLO (Segovia), G. FONTAJO GARCÍA (Palencia), A. CORTÉS GABAUDÁN (Zamora), M. GARCÍA FUENTES (Cantabria), J. TEIXIDOR DE OTTO (Asturias), A. SORDO JUEZ (Valladolid).

Publicación autorizada por el Ministerio de Sanidad como Soporite Válido. Ref. SVR n.º 23.

PUBLICACION Y DISTRIBUCION: GARSÍ, S.L. Apartado 1.038. Londres, 17. 28028 Madrid (España)

# SUMARIO

	Páginas
<b>«Prevención en Pediatría»</b>	
MADRIGAL DIEZ, V.: <i>Prevención de los malos tratos en la infancia</i> .....	167
CEÑA CALLEJO, R.; BLANCO QUIRÓS, A.: <i>Utilidad de la monitorización domiciliaria en el síndrome de muerte súbita del lactante</i> .....	175
VITORIA CORMENZANA, J. C.: <i>Prevención de la alergia alimentaria y dieta del recién nacido y lactante</i> .....	185
<b>«Crecimiento»</b>	
GARGALLO FERNÁNDEZ, M. A.: <i>Problemática de la talla baja en la adolescencia</i> .....	195
LUZURIAGA TOMÁS, C.: <i>Metodología diagnóstica hormonal</i> .....	201
PRIETO VEIGA, J.: <i>Tratamiento de los niños con talla corta</i> .....	225
<b>Historia de la Pediatría</b>	
SÁNCHEZ VILLARES, E.: <i>La etapa salmantina del Prof. G. Arce</i> .....	235
<b>Normas de Publicación</b>	
Normas de Publicación .....	239
<b>Noticario</b>	
El prof. Sánchez Villares, Medalla de Oro de la Ciudad de Salamanca .....	243

# S U M M A R Y

Páginas

## «Prevention in Pediatrics»

MADRIGAL DIEZ, V.: <i>Preventing child abuse</i> .....	167
CEÑA CALLEJO, R.; BLANCO QUIRÓS, A.: <i>Usefulness of home monitoring in preventing sudden infant death syndrome</i> .....	175
VITORIA CORMENZANA, J. C.: <i>Prevention of food allergy and new born and infancy diet.</i> .....	185

## «Growth»

GARGALLO FERNÁNDEZ, M. A.: <i>Problems of short stature in adolescence</i> .....	195
LUZURIAGA TOMÁS, C.: <i>Hormonal diagnosis guideline</i> .....	201
PRIETO VEIGA, J.: <i>Treatment of children with short stature</i> .....	225

## Pediatrics History

SÁNCHEZ VILLARES, E.: <i>The stage of Prof. G. Arce in Salamanca</i> .....	235
--	-----

## Noticiary

Gold Medal of Salamanca for the Prof. Sánchez Villares .....	243
--	-----

## «PREVENCIÓN EN PEDIATRÍA»

### Prevención de los malos tratos en la infancia

V. MADRIGAL DÍEZ

Los malos tratos a los niños son un problema universal, mucho más importante y frecuente de lo que se puede desprender de su apariencia, de la que se ha dicho que sólo es la punta visible de un enorme iceberg. Es también un problema muy antiguo, y sin embargo sorprende comprobar la tardanza de la literatura médica en identificar primero y prestar después atención, a un hecho tan destacable, extendido y de tan graves consecuencias. La primera descripción específica del problema corresponde a Caffey en 1946 (1), pero hubo que esperar a la comunicación de 749 casos por Kempe en 1962 (2) para que definitivamente se fijase la atención en esta situación, tan importante que justifica el que se desplieguen todo tipo de medidas para prevenir su incidencia.

La complejidad de las causas de los malos tratos a los niños hace que la profilaxis de los mismos sea una labor difícil de realizar. La etiología del problema es prácticamente siempre multifactorial, pudiéndose distinguir unos factores que corresponden al propio niño maltratado de otros que afectan a la familia y a los adultos que le rodean, todo ello coincidiendo con la existencia de un entramado socio-cultural que explica que la existencia de aquellos otros factores origine malos tratos en los niños (3), e incluso que dichos malos tratos no sean reconocidos como tales

y, por lo tanto, sean permitidos por la sociedad en que se producen (4).

Sin embargo, la prevención de los malos tratos a los niños es posible y puede considerarse actualmente como el aspecto más importante y prioritario del problema. Ahora bien, para evitarlos será la sociedad entera la que se verá sometida a prueba, porque es preciso movilizar todos los engranajes y fuerzas capaces de cambiar las costumbres seculares y de mejorar las condiciones sociales y culturales del hombre. En pocas palabras, se trata de terminar con la miseria y mejorar el nivel de vida en su más amplio sentido, lo que no coincide exactamente con alcanzar un nivel económico muy elevado, aunque a veces la pobreza sea un factor predisponente.

La programación de la lucha contra el maltrato de los niños debe de ser planteada de forma cuidadosa y teniendo en cuenta los diversos aspectos que son determinantes de su etiología. En este sentido se pueden considerar tres niveles de actuación preventiva:

1.º) Nivel terciario, en el que se intenta que no se repitan los malos tratos en los casos concretos ya diagnosticados.

2.º) Nivel secundario, en el que se pretende evitar que sean víctimas de maltrato niños en cuyo entorno inmediato se

han identificado factores predisponentes para que dicha situación se produzca.

3.º) Nivel primario. Aquí la acción va encaminada a cambiar las condiciones de vida de amplias capas sociales, así como sus creencias, frecuentemente expresadas en forma de racionalizaciones culturales justificativas de que determinadas conductas, sin duda perjudiciales para los niños, son actuaciones correctas, e incluso beneficiosas para ellos, constituyendo un claro ejemplo de «moral de situación».

La multiplicidad de campos en que hay que intervenir para evitar los malos tratos encarece enormemente la aplicación de cualquier programa que pretenda solucionar eficazmente el problema. En todos los casos parece sensato evaluar previamente las posibilidades reales de actuación coordinada que ofrecen las infraestructuras ya existentes en el medio concreto en que se plantea el problema y utilizarlas al máximo.

#### PREVENCIÓN TERCARIA

Cuando se diagnostica una situación de malos tratos a un niño, hay que tener en cuenta que existen muchas posibilidades de que no sea la primera vez que los ha sufrido y que, lamentablemente, es muy verosímil que vuelva a ser víctima de ellos (5). Por esto es importante buscar y poner en práctica las medidas que eviten la repetición del maltrato en ese caso concreto. Indudablemente la prevención terciaria es la menos eficiente de todas las formas de profilaxis, puesto que consiste en la actuación sobre un caso que ya se ha producido y, aunque no por ello sea menos necesaria, cada vez se admite más el pobre resultado que en muchas ocasiones se obtiene con las estrategias propuestas (6).

Un problema añadido, que obstaculiza la realización de la prevención terciaria, es

la dificultad que conlleva la identificación de los niños objeto de malos tratos, ya que la mayor parte de las veces pasan desapercibidos y se escapan al diagnóstico. Por ello la profilaxis a este nivel se beneficiará de medidas que faciliten el conocimiento de las características del síndrome del niño maltratado, tanto por parte de los médicos (7) como de todos los profesionales dedicados al cuidado de los niños, debiéndose incluir en los programas de formación de pre y postgraduados.

Cuando se detecte un caso de niño maltratado se debe de considerar que muy probablemente la situación del medio familiar es crítica, de forma que el niño corre grave peligro de sufrir nuevos daños, sobre todo si los ya recibidos han sido graves. Por eso la primera medida preventiva dependerá de la pregunta: «¿Corre el niño peligro grave si continua en su hogar?». Si la respuesta es afirmativa, o simplemente dudosa, se debe de proceder a la hospitalización del niño, asegurándose de que se lleva a cabo hasta que se considere que el pelibrio ya ha pasado y pueda volver a su hogar, o bien hasta que se hayan tomado otras medidas de tutela adecuadas al caso. El Hospital constituye así un refugio de urgencia para el niño maltratado, además de proporcionar una buena oportunidad para la observación de los familiares del niño, imprescindible para poder actuar sobre el medio familiar e intentar recuperar su equilibrio.

Conviene tener siempre presente el concepto postulado por Clement Smith (8) de que el abuso y abandono del niño es básicamente una enfermedad de los adultos encargados de cuidarle, y que además se asocia en la práctica totalidad de los casos a una situación de disfunción familiar. La prevención de nuevos malos tratos pasa en la mayor parte de los casos por el tratamiento de los adultos que rodean al niño y por la recuperación del equili-

brio de su medio familiar, que es donde, siempre que sea posible, debe de restituirse al niño cuando haya pasado el peligro de nuevos abusos, evitando en lo posible la rotura de la familia (9). Sin embargo el interés del niño es lo que debe de primar y, cuando se considere imposible la recuperación con garantías del medio familiar, se deben de arbitrar otras medidas como la separación, temporal o definitiva, del niño de su familia, entregándole en adopción.

Esta actuación preventiva es demasiado compleja para ser afrontada por una sola persona. Al igual que en los otros niveles de prevención se requiere acceder a numerosos recursos sociales, con la movilización coordinada de profesionales de diversos campos, como pediatras, asistentes sociales, psiquiatras, pedagogos, agentes judiciales y policiales, que deben actuar integrados en equipo.

La actuación de los asistentes sociales, investigando y procurando encontrar salidas que modifiquen las circunstancias adversas que afectan a la familia, es fundamental. En un estudio que realizamos sobre niños hospitalizados por malos tratos, algunas situaciones —falta de trabajo estable, ausencia prolongada del hogar, existencia de un solo padre, dependencia de drogas y desarraigo del medio de origen— ocurrían con una frecuencia significativa en los adultos de la familia (10). En la corrección de estos factores desfavorables los asistentes sociales juegan un papel primordial.

También la encuesta psiquiátrica familiar suele ser importante, siendo de interés las respuestas a las siguientes preguntas:

- ¿Cómo ven los padres al hijo?
- ¿Qué esperan de él?
- ¿Cómo fueron educados ellos de pequeños?
- ¿Hubo recientemente alguna crisis familiar?

— ¿Con qué ayudas cuentan en las crisis?

Superada la fase aguda, cuando se tengan garantías de que ya no corre grave peligro, el niño debe de volver a su hogar; si los malos tratos no fueron diagnosticados como graves, ni especialmente peligrosos, el niño puede estar en su casa desde el principio. Pero en ambos casos debe de prestarse una atención especial a la familia, para evitar que situaciones críticas puedan actuar como desencadenantes de nuevos malos tratos; en esta fase, pueden jugar un papel fundamental los equipos de Asistencia Primaria, proponiendo controles de puericultura más frecuentes de lo habitual y dedicándoles más tiempo en cada visita, enseñando a los padres como se debe de cuidar al niño y animándoles ante los progresos alcanzados. Los asistentes sociales siguen siendo muy importantes para vigilar la actuación de los padres y, al mismo tiempo, ayudarles a superar los problemas que tenga la familia, aconsejándoles y facilitándoles el acceso a los recursos sociales comunitarios, que les pueden aliviar de parte de la carga que supone para ellos el cuidado de la familia.

Aunque nunca se debe de renunciar a realizar la prevención terciaria, hay que reconocer que su eficacia es bastante pobre. Existen estudios de evaluación de programas de prevención terciaria que ponen de relieve que en aproximadamente 1/3 de las familias se vuelven a repetir los malos tratos (11). Este alto índice de fracasos de la prevención terciaria obliga a concentrar los esfuerzos para intentar poner en marcha la profilaxis en otros niveles más básicos.

#### PREVENCIÓN SECUNDARIA

La prevención a este nivel pretende evitar que se apliquen malos tratos a los

niños que viven en familias en las que concurren factores que facilitan el desarrollo de este tipo de conducta. Su ejecución, por tanto, se realizará en dos fases sucesivas (12):

1.º) Identificación de las familias con riesgo.

2.º) Actuación sobre estas familias.

1.º) Para identificar a las familias con riesgo de maltratar a sus hijos hay que tener en cuenta que no existe una característica individual que, por su sola existencia, provoque la aparición de maltrato infantil, sino que éste es el resultado de la interacción de múltiples factores concurrentes, tales como predisposición constitucional a la violencia, factores sociales desfavorables y circunstancias estresantes adversas (6) (13) (14). La identificación de varios de estos factores en una determinada familia debe de alertar ante la posibilidad de que maltraten a sus hijos.

El maltrato infantil se asocia frecuentemente con la pobreza, incultura, padres que a su vez fueron maltratados de pequeños y rechazo del embarazo. Sin embargo no siempre que se dan estas circunstancias de riesgo existe maltrato, ya que existen factores protectores, fundamentalmente ligados a la madre, que cuando están presentes pueden influir para que no se produzca el maltrato; de la misma forma la ausencia de estos factores protectores puede explicar el maltrato de niños en familias que aparentemente no reúnen factores de riesgo. Por esto, además de la recogida de datos objetivos sobre estatus socioeconómico y cultural, se han elaborado estrategias para valorar otras circunstancias que parecen importantes a la hora de reconocer las situaciones de riesgo de malos tratos infantiles. Se ha recurrido a entrevistar a los padres antes del parto, valorar sus reacciones en paritorio y observar a la familia durante las primeras semanas de

vida del niño (15), siendo los datos más valorables los que se obtuvieron en la sala de partos. Los datos recogidos se refieren a distintos aspectos como:

— Capacidad de la familia para afrontar la crianza del niño: calidad de la vivienda, posibilidad de recibir sostén de otros familiares y amigos, existencia de cónyuge dispuesto a ayudar y relevar en el cuidado de los niños, presencia de más hermanos y rivalidad entre ellos.

— Aceptación del embarazo y del niño: embarazo no deseado, consideración de la posibilidad de aborto, depresión materna por el embarazo, excesiva preocupación por el sexo del niño, la madre no se muestra contenta con el niño, no se detecta ilusión por el nombre del niño.

— Relación con el niño: la madre mira poco al niño, no habla espontáneamente con él, con frecuencia las referencias verbales al niño son negativas.

— Reacciones ante las exigencias de cuidado del niño: molesta mucho el llanto, no intentan calmarlo y si lo intentan se dan poca maña, sienten repulsión por las deposiciones o no les agrada el cambiarle los pañales.

— Actitud en el consultorio: la madre no toma parte activa en la manipulación del niño durante la consulta, el niño no es el centro de la atención durante la consulta, se queja con frecuencia del niño, hace llamadas urgentes por cosas sin importancia.

La experiencia y la agudeza clínica del pediatra son también factores determinantes para el reconocimiento de la existencia de riesgo de malos tratos (6).

2.º) Actuación sobre las familias: Si los malos tratos a los niños son un síntoma de disfunción familiar, su prevención en un nivel secundario se basará fundamentalmente en intentar mejorar y forta-



lecer la situación de la familia para que sea capaz de cuidar adecuadamente al niño. Debido a la complejidad del problema, ésta es una labor que generalmente sobrepasa la capacidad de actuación de una persona aislada, por lo que debe de ser realizada por equipos multidisciplinarios en los que los asistentes sociales juegan un papel clave (9), pero también el pediatra que con frecuencia goza de una confianza y un respeto por parte de las familias, que no tienen inicialmente los trabajadores sociales de los que muchas veces recelan, lo que le permite hacer recomendaciones que son mejor aceptadas (6).

Se han propuesto, y ejecutado, diversos programas de actuación sobre las familias en cuyo seno los niños corren peligro de ser maltratados, pero por lo general los resultados no se han evaluado rigurosamente, lo que no quiere decir que no hayan sido eficaces (6).

Se ha insistido en la importancia que tiene el establecimiento precoz de vínculos afectivos sólidos en la relación entre los padres —especialmente la madre— y el hijo, y en cómo diversas circunstancias pueden interferir en la aparición de estos lazos, especialmente la separación del niño y de la madre durante el periodo neonatal (10) (16). De ahí que se haya postulado favorecer el contacto precoz y prolongado entre los padres y el hijo (17), y si el recién nacido necesita ser hospitalizado deben suprimirse los obstáculos para que los padres tengan acceso con facilidad a su hijo.

Una de las estrategias más usadas, y de la que se han evaluado más rigurosamente los resultados (18), es la de los visitadores domiciliarios de salud, que parece haber demostrado ser un método eficaz para disminuir la frecuencia de malos tratos en los niños pertenecientes a familias en que se ha detectado riesgo de realizarlos. Este

programa tiene el inconveniente de su alto costo económico.

Hay acuerdo prácticamente unánime (6) (9) (14) en que la programación por parte del pediatra de visitas más frecuentes de lo habitual, prestando mayor atención y dedicándoles un tiempo extra al niño y a la madre, a la que se instruye en los cuidados habituales del niño y se anima ante los progresos obtenidos, es una actuación que puede contribuir a la prevención secundaria de los malos tratos en la infancia.

Hay que insistir en que en todos los casos la prevención secundaria de los malos tratos debe de abordarse por un equipo multidisciplinario. En nuestro ambiente lo lógico es tratar de utilizar los medios e infraestructuras sociales disponibles, coordinando la actuación entre los Equipos de Atención Primaria (con pediatras, enfermeras y trabajadores sociales) y los Servicios de Bienestar Social. En nuestra experiencia los problemas de financiación de recursos y la constancia en la voluntad política son determinantes para poder mantener los programas diseñados.

#### PREVENCIÓN PRIMARIA

Los malos tratos suelen ser la consecuencia de la concurrencia de factores sociales y de la predisposición a la violencia en combinación con condiciones estresantes adversas (13). Efectivamente, existe una serie de circunstancias sociales que facilitan la aparición de malos tratos en los niños, como ocurre con los patrones de vida a que se incita constantemente a la población, empujándola hacia un consumismo exagerado que, al no poder ser satisfecho, crea frustraciones y tensiones que se descargan con frecuencia sobre los niños, que pueden ser considerados como cargas responsables de los fracasos. No menos

importancia tienen los patrones de violencia presentados habitualmente por los medios de comunicación, especialmente la televisión, y que son incorporados por los niños a sus esquemas de actuación para ser puestos en práctica en el futuro.

Es indudable por tanto que, en el intento de prevenir el maltrato infantil, los gobiernos e instituciones deben de esforzarse para corregir los factores sociales que inciden en su aparición. En primer lugar se debe de promocionar la lucha contra la violencia en cualquiera de sus formas, muy especialmente la empleada para la educación de los niños (19). Los medios de comunicación, especialmente la televisión, deberían de corregir su mensaje, llenos de violencia y de instigación a un consumismo exagerado, a los que son especialmente receptivos los niños.

Si el maltrato infantil es la mayoría de las veces un síntoma de disfunción familiar, la lucha contra él deberá intentar colocar a las familias en las mejores condiciones de poder cuidar de sus hijos adecuadamente, facilitando el acceso a la educación y a los servicios sociales y sanitarios, incluyendo un alojamiento digno.

Todas éstas son misiones que corresponden a los representantes sociales y a los

gobiernos, que deberían disponer de programas y fondos de financiación, sin los cuales es imposible realizarlas. Por ello, como se recogió en las conclusiones del Primer Congreso Estatal sobre la Infancia Maltratada, celebrado en 1989, hay que implicar a la Administración para que asuma su papel con responsabilidad.

Otro aspecto muy importante es el de elaborar una legislación que permita hacer efectivos los derechos del niño, teniendo siempre en cuenta el interés superior del mismo, tal como se recogió explícitamente en la Convención sobre los Derechos del Niño, adoptada por la Asamblea General de Naciones Unidas en noviembre de 1989.

En este campo queda mucha labor por realizar, siendo un punto muy importante sensibilizar a la sociedad, informándola, sin sensacionalismos, de la magnitud e importancia del problema. Si se consigue este objetivo, se podrá influir más fácilmente en los dirigentes para que adopten las medidas anteriormente expuestas y para que los recursos proporcionados tengan un mínimo de estabilidad, sin que sean, como suele ocurrir, dependientes de los cambios políticos y de dirección.

#### BIBLIOGRAFIA

1. CAFFEY, J.: *Multiple fractures in the long bones of infants suffering from chronic subdural hematoma*. Am. J. Roentgen 1946; 56: 163-173.
2. KEMPE, C. H.; SILVERMAN, F. N.; STEEL, B. F.; DROEGEMUELLER, W.; SILVER, H. R.: *The battered child syndrome*. JAMA 1962; 181: 17-24.
3. MADRIGAL, V.; LOZANO, M. J.: *Etiología, clínica y diagnóstico de los malos tratos infantiles. Malos tratos en la infancia*. Instituto Nacional de las Salud, Santander, 1990; 5-16.
4. KEMPE, C. H.: *Perspectivas interculturales de los malos tratos a los niños*. Pediatrics (ed. esp.) 1982; 13: 243-244.
5. FRIEDMAN, S.; MORSE, C.: *Child abuse: A five year follow-up of early case finding in the emergency department*. Pediatrics 1974; 54: 404-410.
6. DUBOWITZ, H.: *Participación del pediatra para prevenir el maltrato infantil*. Pediatr. Clin. North. Am. (ed. esp.) 1990; 4: 1043-1056.
7. ALEXANDER, R. C.: *Enseñanza del médico en el campo del maltrato infantil*. Pediatr. Clin. North. Am. (ed. esp.) 1990; 4: 1023-1041.
8. SMITH, C.: *The battered child*. New. Eng. J. Med. 1973; 299: 322.

9. QUEROL PIERA, X.: *El niño maltratado. Prevención y Tratamiento*. Medicina Integral 1988; 12: 32-39.
10. MADRIGAL, V.; ALONSO, J.: *Experiencia hospitalaria en niños maltratados. Malos tratos en la infancia*. Instituto Nacional de la Salud, Santander, 1990; 25-36.
11. COHN, A. H.; DARO, D.: *Is treatment too late: what ten years of evaluative research tell us*. Child Abuse Negl. 1987; 11: 433-442.
12. FERRIER, P. E.: *Presidential address: The international society for prevention of child abuse and neglect*. Child Abuse Negl. 1986; 10: 279-281.
13. WOLFNER, G. D.; GELLES, R. J.: *A profile of violence toward children: a National study*. Child Abuse Negl. 1993; 17: 197-212.
14. MUÑOZ CACHO, P.: *Prevención secundaria de los malos tratos infantiles. Malos tratos en la infancia*. Instituto Nacional de la Salud, Santander, 1990; 5-16.
15. KEMPE, C. H.: *Pediatric implications of the battered baby syndrome*. Arch. Dis. Child. 1971; 46: 28-37.
16. LYNCH, M. A.; ROBERTS, J.: *Predicting child abuse: signs of bonding failure in the maternity hospital*. Br. Med. J. 1977; 1: 624-626.
17. SIEGEL, E.; BAUMAN, K. E.; SCHAEFER, E. S.; SAUNDERS, M. M.; INGRAM, D. D.: *Hospital and homesupport during infancy: impact on maternal attachment, child abuse and neglect, and health care utilization*. Pediatrics 1980; 66: 183-190.
18. OLDS, D. L.; HENDERSON, C. R.; CHAMBERLIN, R.; TATELBAUM, R.: *Preventing child abuse and neglect: a randomized trial of nurse home visitation*. Pediatrics 1986; 78: 65-78.
19. GARCÍA FUENTES, M.; LOZANO, M. J.; GÓMEZ ULLATE, J.: *Aspectos generales en la prevención de los malos tratos. Malos tratos en la infancia*. Instituto Nacional de la Salud, Santander, 1990; 47-51.

## Utilidad de la monitorización domiciliaria en el síndrome de muerte súbita del lactante (SMSL)

R. CEÑA CALLEJO \* y A. BLANCO QUIRÓS \*\*

La muerte repentina e inesperada, por su historia médica, de un niño aparentemente normal y que permanece inexplicada tras la realización de una autopsia correcta (1), es uno de los hechos que más puede hacer reflexionar al médico y que tiene la peor aceptación desde el punto de vista socio/familiar de los padres afectados. Las causas del Síndrome de la Muerte Súbita del Lactante (SMSL) continúan siendo una incógnita después de años de investigación aunque los avances realizados en el estudio de la epidemiología y fisiopatología de grupos de riesgo elevado de SMSL, va permitiendo comprender algunos aspectos de ésta singular patología de etiología probablemente multifactorial. De hecho a la definición anterior, realizada en 1969, se le han añadido algunas matizaciones como pueden ser la necesidad de realizar el estudio necrópsico con un protocolo adecuado y por personal especializado, el examinar el lugar en que se produjo la muerte y revisar en profundidad la historia médica del niño (5).

La incidencia, dependiendo de variaciones nacionales y raciales, se sitúa en un 2/1000 nacidos vivos con una tendencia a aumentar a pesar de la mejoría de las condiciones sociosanitarias y del descenso de la natalidad. Es, en la actualidad, la primera causa de mortalidad postneonatal en

niños a término y con peso adecuado para su edad gestacional y la segunda en los casos de bajo peso. No disponemos de datos fiables en nuestro país (2, 3, 4).

Desde el punto de vista epidemiológico son diversos los hallazgos, señalados en la literatura, tanto en el entorno socio/económico como referentes a los padres y niños SMSL, encontrándose resumidos en la Tabla I. (2, 6, 7, 8, 9, 19). Estos factores hacen pensar que, a pesar de la aparente «normalidad» de éstos niños, no lo son tanto y que el ambiente intrauterino y su desarrollo posterior, postneonatal, es diferente del de otros niños control (7).

Se han postulado múltiples teorías para explicar el SMSL, de ellas las que tienen una mayor base de investigación son la respiratoria y la cardíaca, integradas en una teoría común que señala que algunas de las alteraciones encontradas en éstos niños pueden ser explicadas por la presencia de alteraciones en el Sistema Nervioso Autónomo (SNA). Desde el punto de vista cardíaco, la presencia de un QTc prolongado o alargado, Sd. de Wolff-Parkinson-Witthe, descenso en la variabilidad de la frecuencia cardíaca, arritmias ventriculares, índice de taquicardia elevado, respuesta exagerada a estímulos de comprensión ocular..., (12, 13, 14) que hacen pensar

\* *Insero de Valladolid.*

\*\* *Facultad de Medicina de la Universidad de Valladolid.*

TABLA I. HALLAZGOS EPIDEMIOLÓGICOS RELACIONADOS CON EL SMSL

A. *Características de los padres de niños SMSL:*

- 1.—Edad inferior a 20 años
- 2.—Problemas en el embarazo: (anemia, infección urinaria)
- 3.—Pérdida fetal previa
- 4.—Fumadoras
- 5.—Adictas a drogas
- 6.—Poca ganancia de peso en el embarazo (menos de 9 Kg.)
- 7.—Pocos cuidados prenatales durante el embarazo
- 8.—Enfermedades venéreas.

B. *Características de los niños:*

- 1.—Antecedentes familiares de SMSL (hermanos y gemelos de SMSL)
- 2.—Prematuros/bajo peso al nacer
- 3.—Test de Apgar bajo
- 4.—Necesitaron reanimación o apoyo respiratorio al nacer
- 5.—Con trastornos respiratorios (cianosis y/o apnea, displasia broncopulmonar, distress respiratorio)
- 6.—Poca ganancia de peso
- 7.—Tuvieron episodios de muerte aparente (Episodios Aparentemente Letales)
- 8.—Infecciones intestinales o de vías altas, leves o moderadas, la semana previa a la muerte
- 9.—Poco controlados medicamente.

en la existencia de alteraciones en el control vagal y simpático del corazón. A nivel respiratorio, se encuentran episodios largos de apnea durante el sueño, respuesta ventilatoria disminuida a la hipoxia o hipercapnia, aumento de densidad de respiración periódica, falta o disminución de la respuesta de despertar a la hipoxia/hipercapnia, aumento de pausas apneicas de corta duración..., (15, 16, 17, 18), siendo necesaria, pero sin ser factor suficiente, la existencia de un déficit de jadeo (gasping) o una alteración en los mecanismos del despertar (arousal). Ambas tienen como base la presencia de una disfunción en el Tronco Cerebral (TC), que origina una alteración de la neuroregulación de los mecanismos de control cardiorrespiratorio, tal y como puede ver en la Fig. 1. Las causas que originan la alteración del TC y los fac-

tores añadidos que hacen que las alteraciones descritas acaben, en algunos niños, en muerte, permanecen sin aclararse.

## ENTIDADES RELACIONADAS CON EL SMSL

Sería importante poder conocer que niños tienen un riesgo aumentado de sufrir un SMSL, para poder actuar sobre las causas, pero por desgracia no disponemos de ningún test para poder realizar un screening en la población general (20). Ante ésta falta de marcadores o test previos, la inclusión de entidades como de «alto riesgo para SMSL» se basa en criterios clínicos y epidemiológicos (2, 3, 10, 18, 21, 22, 23). La Tabla II recoge aquellas patologías más frecuentemente asociadas a la MSL.

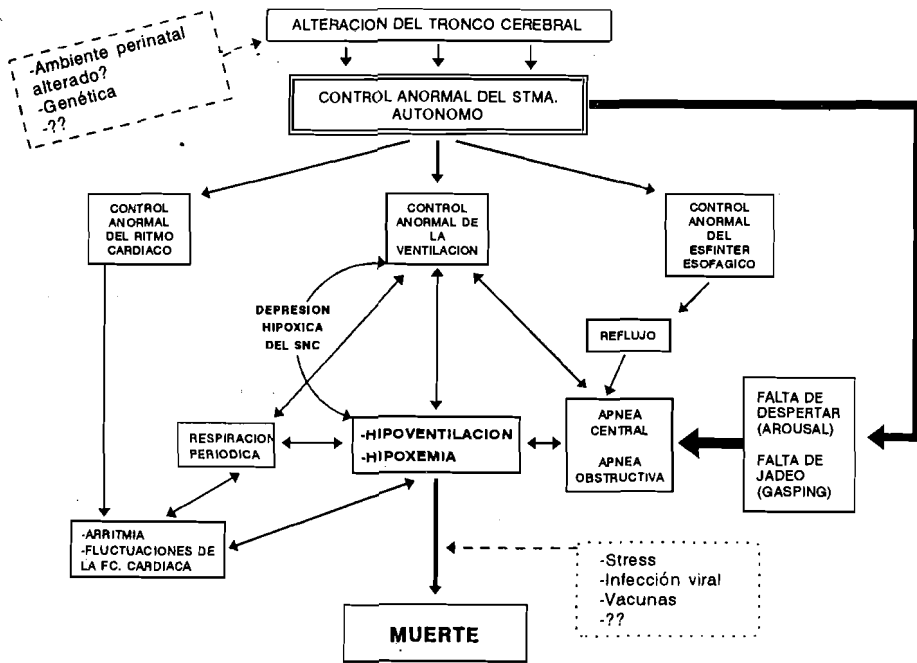


FIG. 1. Esquema integrador de la teoría cardiorrespiratoria del SMSL. (Adaptado de 10 y 11)

En general podemos dividir al grupo teórico de niños de alto riesgo en tres apartados:

A. Niños que han tenido algún tipo de problema médico/quirúrgico o que han sido estudiados en un hospital.

B. Niños sin patología alguna, pero con antecedentes de hermanos con SMSL o hijos de madres adictas a drogas.

C. Niños aparentemente normales, sin patología alguna y ni antecedentes familiares. La aproximación a éstos es bas-

TABLA II. NIÑOS CON RIESGO AUMENTADO DE SMSL

- 1.—Episodio Aparentemente Letal (EAL)
- 2.—Niños prematuros sintomáticos. Respiración periódica  $> 5\%$  del tiempo de sueño
- 3.—Hermanos de niños SMSL. Si es gemelo aumenta más el riesgo
- 4.—Síndrome de hipoventilación central primaria
- 5.—Niños con malformaciones de la vía aérea y/o traqueotomía
- 6.—Displasia broncopulmonar
- 7.—Problemas neurológicos y/o cardiológicos
- 8.—Reflujo gastroesofágico
- 9.—Hijos de madres adictas a drogas, especialmente metadona y cocaína.

tante más compleja ya que entramos en la cuestión de screening en la población general.

#### NIÑOS CON PROBLEMAS MÉDICOS

La apnea es la entidad más frecuentemente encontrada, bien como apnea idiopática del prematuro, bien como apnea del lactante dentro del término de Episodio Aparentemente Letal (EAL), entendiéndose por tal el cuadro caracterizado por la asociación de apnea, central u obstructiva, con cambios de coloración (palidez, cianosis y/o enrojecimiento) e hipotonía y con aspecto de muerte inmediata.

En el caso de la apnea del prematuro se descartarán las causas secundarias, en cuyo caso se hará un tto. etiológico (causas metabólicas, infecciones, obstrucción de la vía aérea...) (24) y se realizará un tto. sintomático en el caso de la apnea primaria, a base de fármacos (teofilina, cafeína, doxapram...) y presión continua nasal/ventilación mecánica si fracasa lo anterior (25). Actitud similar se seguirá con los EAL pero con la dificultad de que, según series, puede quedar sin diagnóstico hasta un 39 % de los casos (23). En los procesos obstructivos (estenosis de coanas, hipertrofia adenoidea, hipoplasia mandibular en sus distintas presentaciones. Sd. de Pierre-Robin, Sd. de Treacher-Collins...) el tratamiento quirúrgico suele dar resultados variables pero generalmente satisfactorios (26). En las apneas asociadas a Reflujo Gastroesofágico (RGE) las medidas posturales y el fraccionamiento y espesamiento de las tomas es suficiente para que se solucionen la mayoría de los casos, pero a veces es necesario utilizar fármacos antiácidos para la esofagitis, teniendo cuidado con el sd. leche-álcali, si fracasan las medidas anteriores. En los episodios asociados a crisis comiciales se logran buenos resultados con fármacos anticonvulsionantes (27).

Otras dos patologías se relacionan con el SMSL dentro de éste apartado. La primera de ellas es el Sd. del Q-T alargado, que junto con las alteraciones de la frecuencia cardíaca (¿manifestaciones de hipersimpatismo?) que podría ser tratado, como profilaxis precoz, mediante fármacos  $\beta$ -bloqueantes (28). Respecto a las alteraciones metabólicas (31), la asociada al déficit de Acetil-CoA deshidrogenasa es la más documentada como asociada al SMSL, siendo especulativas las demás, pero aunque hay autores que cifran entre un 10 - 15 % los casos de metabolopatías en el SMSL (29), otras series elevadas de SMSL estudiadas mediante sondas de ADN, encuentran cifras bastante inferiores (3 heterocigóticos/1224 muestras) (30). Dado el carácter familiar de éstas alteraciones que pueden hacer que aparezcan en los próximos hijos, se recomienda la realización de estudios en los familiares de niños SMSL, ya que la detección de anomalías en ésta línea, podría implicar una aproximación dietética en éstos grupos (30, 31).

El problema se plantea en los casos de Episodio Aparentemente Letal sin diagnóstico final y en los pretérminos sintomáticos (presencia de apnea en el momento del alta) o niños que han desarrollado una Displasia Broncopulmonar, siendo la actuación en éstos grupos similar a la que se describe en el apartado siguiente.

#### NIÑOS SIN PATOLOGÍA, PERO CON ANTECEDENTES DE HERMANOS CON SMSL O HIJOS DE MADRES ADICTAS A DROGAS

La incidencia de SMSL entre hermanos posteriores al fallecido, está aumentada, variando según series entre 4-20/1000 nacidos vivos. En caso de gemelos o de varios fallecimientos previos por SMSL la incidencia puede llegar hasta un 179/1000 (20, 32, 33, 34). En el caso de madres

adictas a opiáceos (heroína/metadona) y cocaína la incidencia oscila, según series entre 20-50/1000 nacidos vivos (20, 35, 36).

La intervención en éstos grupos aparentemente normales, pero con un «riesgo elevado» desde el punto de vista epidemiológico se hace, en nuestro medio, mediante la Monitorización Domiciliaria Cardiorrespiratoria (MDC), aunque en otros países (p. ej. Inglaterra) se utiliza también el control mediante escalas estandarizadas de peso y talla y visitas semanales de control (37).

La vigilancia continua en el domicilio mediante monitores de impedancia cardiorrespiratoria comenzó en la década de los 70 con el objetivo de controlar determinados problemas médicos en los niños, a la vez que permitía reducir las estancias hospitalarias, con el consiguiente ahorro de costes y mejor desarrollo del niño en su medio familiar. La Academia Americana de Pediatría en 1978 autorizó el uso de monitores para el control domiciliario de pacientes, desde entonces y dada la sobreutilización que de los mismos se realizó, diversas instituciones han tomado posición sobre el tema, intentando que los criterios de selección de pacientes para los programas de MDC, se hagan de manera individualizada y se desarrollen los estudios e investigación sobre el SMSL (22, 38, 39). No hay opiniones unánimes sobre el tema (40).

Los monitores utilizados en domicilio se basan, la mayoría, en la medición de las variaciones en la impedancia transtorácica, detectando apnea central y taquicardia/bradicardia, con posibilidad de obtención del ECG. La principal limitación de los mismos es la no detección directa de la apnea obstructiva. Cualquier sistema de monitorización debe tener: la posibilidad de que se determine el grado de cumpli-

miento del programa, posibilidad de obtener una copia impresa de todos los eventos y alarmas, impresión simultánea del patrón respiratorio, línea de tendencia de frecuencia cardíaca y ECG en tiempo real y la posibilidad de conectar, totalmente integrada en el sistema con las alarmas y eventos incluidos, de oximetría de pulso para medición de la SaO<sub>2</sub>. (18, 22, 41).

¿CUÁLES SON LOS ELEMENTOS DE UN PROGRAMA DE MDC? (41, 42)

- a) Selección correcta del paciente: (ver tabla II) Las figs. 2 y 3 muestran los algoritmos de actuación en los casos hermanos de SMSL y del EAL o apnea idiopática.
- b) Aspectos familiares: la familia debe ser capaz de entender el manejo del

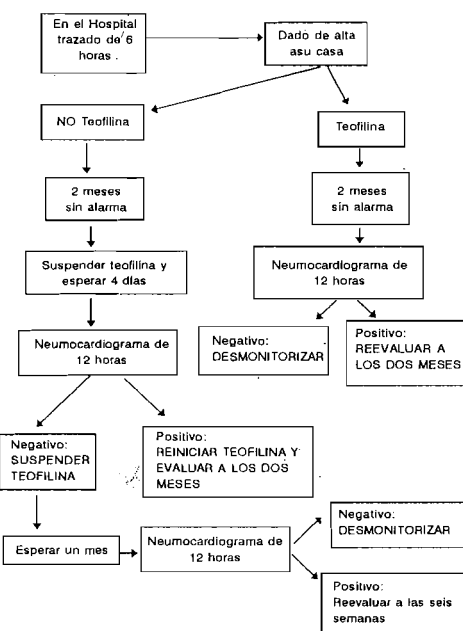


FIG. 2. Algoritmo de MDC en Apnea idiopática



monitor y, lo que es más importante, estar formada en técnicas de reanimación y resucitación cardiopulmonar.

c) Soporte técnico durante las 24 horas/día.

d) Seguimiento y control: médico y apoyo psicosocial a la familia.

Los problemas fundamentales de la MDC son las falsas alarmas y el estrés familiar, aunque éste último no parece producirse en nuestro medio (49, 43).

#### NIÑOS NORMALES, POBLACIÓN GENERAL

Desde el punto de vista de prevención general se han realizado diferentes intentos de conocer que niños tienen un riesgo aumentado de SMSL. Uno de ellos ha sido el de aplicar sistemas de puntuación a todos los niños recién nacidos y al mes de vida, que permitiera seleccionar poblaciones para poder realizar estudios posteriores. Dos son los scoring que se han aplica-

do: el de Sheffield y el Multistage (que es el anterior pero con datos al mes de vida). El problema fundamental de ésta forma de prevención es que los datos epidemiológicos en los que se basan están obtenidos en poblaciones distintas a la nuestra, con una sensibilidad y especificidad variable dependiendo de la población a la que se aplica, lo que indica que su aplicación no puede ser automática, siendo necesaria la adaptación a nuestro medio, cuestión ésta aún no realizada. (44, 45). Otra vía ha sido la de estudiar marcadores bioquímicos (Substancia-P, hipoxantina, Hb-F) que se han encontrado elevadas en niños SMSL, para poder ser determinados en la población general, pero aún no conocemos el verdadero significado de los mismos ni el valor predictivo que como marcadores de riesgo pueden tener (22, 46).

Ultimamente ha habido publicaciones y tomas de posición respecto a un tema controvertido: ¿en qué posición deben dormir los niños? La asociación, en algunos trabajos, de la posición de dormir

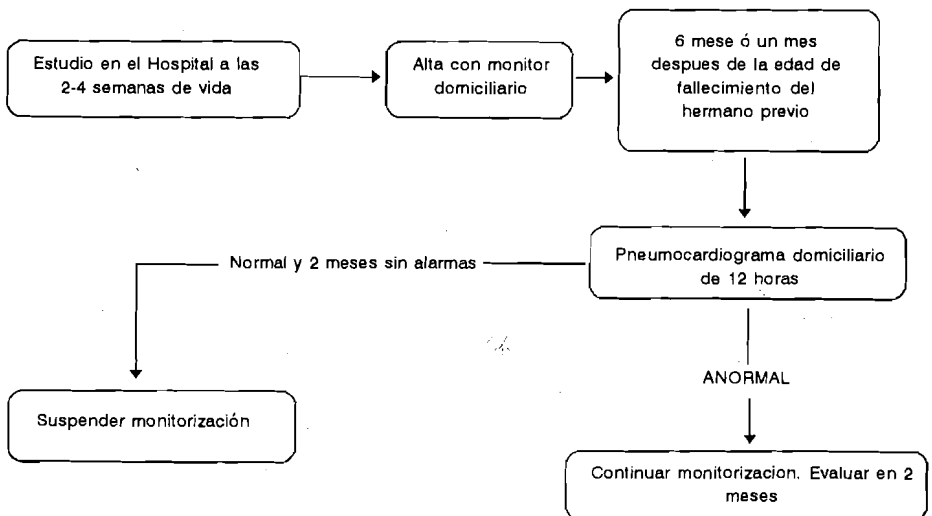


FIG. 3. Algoritmo de MDC para hermanos de SMSL

«boca abajo» con el SMSL y la difusión, incluso en prensa, del tema, ha hecho que se cree una preocupación médica y social sobre una cuestión que parecía que estaba clara para todo el mundo. La Academia de Pediatras Americana ha recomendado, «...a pesar de reconocer que los estudios existentes tienen limitaciones metodológicas y han sido realizados en países con factores de riesgo de SMSL distintos a los americanos, los estudios como grupo son convincentes», la posición «boca arriba» o lateral para dormir, en caso de niños sanos (47). Esta recomendación ha sido discutida en base a que las diferencias de nivel económico, de cuidados sanitarios y cultural de los países en que se realizaron los estudios hacen difícil su extrapolación. Como ejemplo está la no generalización de sistemas de calefacción central que hace que los lactantes duerman en invierno, con temperaturas de 10°C, mucho más abrigados y sobre materiales distintos a los de nuestro medio (pieles de oveja, colchones de lana) (48), que son más blandos y que dada la anatomía de las vías aéreas superiores en el lactante, se pudieran favorecer la obstrucción, o la reinspiración del aire espirado por el niño (50, 51). La generalización de la postura de «decúbito supino», podría crear problemas en ciertos lactantes con patologías no identificadas previamente,

como pueden ser el reflujo gastroesofágico (aspiraciones y apneas) o regurgitación (apnea en estado de vigilia asociada a ella); la apnea obstructiva del sueño aumenta también en ésta posición, lo mismo que otros problemas menores (llanto, eritema del pañal y del rascado) (48). Los datos epidemiológicos aportados en los estudios anteriores, no explica el porqué niños que duermen «cara abajo» en habitaciones muy calurosas no fallecen y si lo hacen otros niños que duermen «cara arriba» en colchones duros y habitaciones más frescas. Lo importante es que el tema de la posición de dormir el lactante no desvíe la investigación de la cuestión principal: conocer las vías fisiopatológicas del SMSL, para que entendiéndolas, podamos encontrar métodos de prevenirlo (52).

El reto actual de ésta compleja y multifactorial patología, es conocer por un lado los mecanismos que llevan al desarrollo, sólo en algunos niños, de hipoxemia (¿apnea, obstrucción de vías aéreas superiores o inferiores, reinspiración...?) y por otro el porqué algunos lactantes fracasan los mecanismos de respuesta a la hipoxemia mediante el despertar (arousal) o la respiración jadeante (gasping). Del entendimiento de éstas cuestiones podrán derivar medidas de prevención eficaces.

#### BIBLIOGRAFIA

1. BERGMAN, A. B.; BECKWITH, J. B.; RAY, C. C.: *Sudden Infant Death syndrome*. Seattle. University of Washington Press, 1970.
2. KAHN, A.; REBUFFAT, E.; SOTTIAUX, M.; GROSSWASSER y MICHEL, D.: *Sudden Infant death Syndrome: An update on Epidemiology and cardiorespiratory mechanisms*. Sleep and Cardiorespiratory Control 1991; 217: 133-144.
3. PETERSON, D. R.: *Clinical implications of sudden infant death syndrome epidemiology*. Pediatrícia 1988; 15: 198-203.
4. CORTES VIANA, M. P.; MINGOT LLUIS, M.: *Tasas de mortalidad postneonatal y de la muerte súbita del lactante en España comparadas con otros países*. An. Esp. Pediat. 1991; 35 (S47): 60-67.
5. WILLIGER, M.; JAMES, S. L.; CATZ, C. et als.: *Defining the Sudden Infant Death Syndrome*. Pediatr. Pathol. 1991; 11: 677-84.
6. CEÑA CALLEJO, R.; BLANCO QUIRÓS, A.: *Definición, factores epidemiológicos y valoración del riesgo*. JANO 1990; XXXVIII: 41-46.

7. HOFFMAN, H. J.; DAMUS, K.; HILLMAN, L. and KRONGRAD, E.: *Risk factors for SIDS. Result of the National Institute of Child Health and Human Development SIDS Cooperative Epidemiological Study*. In: *The Sudden Infant Death Syndrome*. Schwartz, P. J.; Southhall, D. P.; Valdés-Dapena, M.; (edit.) Annals of the New York Academy of Sciences. 1988; 533: 13-20.
8. ARSENAULT, P. S.: *Maternal and antenatal factors in the risk of sudden infant death syndrome*. Am. J. Epidemiol 1980; 111: 278-284.
9. HOFFMAN, H. J.; HILLMAN, L. S.: *Epidemiology of the sudden infant death syndrome: maternal, neonatal and post neonatal risk factors*. Clin. Perinatol 1992; 19: 717-737.
10. KELLY, D. H. y SHANNON, D. C.: *Sudden Infant Death Syndrome: A review of literature 1964-1982*. Ped. Clin. of North Am. 1982; 29 (5): 1241-1261.
11. HUNT, C. E. y BROULETTE, R. T.: *Sudden Infant Death Syndrome: 1987 perspective*. J. Pediatr 1987; 110: 669-678.
12. SOUTHALL, D. P.; RICHARDS, J. M. et als.: *Prolonged apnea and cardiac arrhythmias in infants discharged from neonatal intensive care unit: failure to predict an increased risk for sudden infant death syndrome*. Pediatrics 1982; 70: 844-851.
13. LEISTNER, H. L.; HADDAD, G. G.; EPSTEIN, R. A.: *Heart rate and heart variability during sleep in aborted sudden infant death syndrome*. J. Pediatr. 1980; 97: 51-55.
14. SADEH, D.; SHANNON, D. C.; ABOUD, S. et als.: *Altered cardiac repolarization in some victims of sudden infant death syndrome*. N. Engl. J. Med. 1987; 317: 1501-1505.
15. KELLY, D. H.; GOLUB, H. et als.: *Pneumograms of infants who subsequently died of sudden infant death syndrome*. J. Pediatr. 1986; 109: 249-254.
16. KAHN, A.; and BLUM, D.: *Polysomnographic studies of infants who subsequently died of sudden infant death syndrome*. Pediatrics 1988; 82: 721-727.
17. SHOUTHALL, D. P.: *Role of apnea in the Sudden Infant Death Syndrome: a personal view*. Pediatrics 1988; 81: 73-84.
18. HUNT, C. E.: *Sudden Infant Death Syndrome and Apnea of Infancy*. Seminars in Respiratory Medicine 1990; 11 (2): 165-175.
19. BLANCO QUIRÓS, A. y CEÑA CALLEJO, R.: *Etiopatogenia de la muerte súbita infantil: Conceptos actuales*. An. Esp. Pediatr. 1991; 35 (S47): 60-77.
20. BENTLEY, K. H. P. y ALBANI, M.: *Are there test predictive for prolonged apnea and SIDS?* Acta Paediatr. scand 1988; 77 Suppl 342.
21. SPITZER, R. R. y FOX, W. W.: *Infant Apnea*. Ped. Clin of North Am. 1986; 33: 561-581.
22. INFANTILE APNEA AND HOME MONITORING; U. S. Department of Health and Human Services. Public Health Service. National Institute of Health. NIH Publication, núm. 87, 2905, 3-12.
23. KAHN, A.; REBBUFAT, E.; SOTTIAUX, M. y BLUM, D.: *Management of an infant with apparent life-threatening event*. Pediatrician 1988; 15: 204-201.
24. MARTÍN, R. J.; MILLER, M. J. y CARLO, W. A.: *Pathogenesis of apnea in preterm infants*. J. Pediatr. 1986; 109: 733-741.
25. PÉREZ RODRÍGUEZ, J.; HERNÁNDEZ SERRANO, R. y QUERO, J.: *Apnea en el periodo neonatal, indicaciones de monitorización a domicilio en el recién nacido*. JANO 1990; XXXVIII: 47-48.
26. MANER, K. W.; STAATS, R. A. y OLSEN, H. D.: *Upper airway obstruction and disordered nocturnal breathing in children*. Mayo Clin. Proc. 1983; 58: 349-353.
27. ARIAGNO, L. A.: *Evaluation and management of infantile apnea*. Pediatr. Ann 1984; 13: 210-217.
28. SCHWARTZ, P. J. y SEGANTINI, A.: *Cardiac inversion, neonatal electrocardiographic and SIDS. A key for a novel preventive strategy?* Ann. NY Acad. Sci. 1988; 533: 210-220.
29. HARPEY, J. P.; CHARPENTER, C. y PATURNEAU-JOUAS, M.: *Sudden Infant death syndrome and inherited disorders of fatty acid  $\beta$ -oxidation*. Biol. Neonate 1990; 58 (suppl. 1): 70-80.
30. ARENS, R.; GOZAL, D.; JIN, K.; HEUSER, E. T.; WILLIAMS, J. C. et als.: *Prevalence of medium-chain acyl-coenzyme A deshydrogenase deficiency in the sudden infant death syndrome*. J. Pediatr. 1993; 122: 715-718.
31. GREEN, A.: *Biochemical screening in newborn siblings of cases of SIDS*. Arch. Dis. Child. 1993; 8: 793-796.
32. PETERSON, D.; SABOTTA, E. E.; DALING, J. R.: *Infant mortality among subsequent siblings of infants who died of sudden infant death syndrome*. J. Pediatr. 1986; 108: 911-914.
33. IRGENS, L. M.; SKAJAERVEN, R. y PETERSON, D. R.: *Prospective assessment of recurrence risk in Sudden Infant Death Syndrome Siblings*. J. Pediatr. 1984; 104: 349-358.
34. BEAL, S. M. y BLUNDELL, H. K.: *Recurrence incidence of sudden infant death syndrome*. Arch. Dis. Child. 1988; 63: 924-930.
35. KANDALL, S. R. y GAINES, J.: *Maternal Substance Use and Subsequent sudden Infant Death Syndrome (SIDS) in Offspring*. Neurotoxicology and Teratology 1991; 13: 235-240.

36. ROSEN, T. S.; JOHNSON, H. L.: *Drug-addicted mothers, their infants, and SIDS*. Ann NY Acad Sci 1988; 533: 89-95.
37. EMERY, J. L.; WHITE, A. J.; CARPENTER, R. G. *et al.*: *Apnoea monitors compared with weighing scales for siblings after cot death*. Arch. Dis. Child 1985; 60: 1055-1060.
38. AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS: *Task Force on prolonged apnea*. Pediatrics 1978; 61: 651-652.
39. AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS: *Task Force on prolonged infantile apnea*. Prolonged infantile apnea 1985. Pediatrics 1985; 76: 129-131.
40. HODGMAN, J. E. y HOPPENBROUWERS, T.: *Home monitoring for the sudden infant death syndrome, the case against*. Ann NY Acad Sci 1988; 533: 164-175.
41. PIZARRO HERNÁNDEZ, A.: *Monitorización domiciliaria tipos de vigilancia, programas de seguimiento y criterios de desmonitorización*. JANO 1990; 891: 61-66.
42. CAMARASA PIQUER, F y CAPDEVILA SÁNCHEZ, J.: *Identificación de lactantes de riesgo*. JANO 1990; 891: 51-54.
43. CEÑA CALLEJO, R. y BLANCO QUIRÓS, A.: *Síndrome de la Muerte Súbita del lactante. II Profilaxis mediante monitorización a domicilio*. An. Esp. Pediat. 1993; 39: 203-207.
44. CARPENTER, R. G.; GARDNER, A. y MCWEENY, P. M.: *Multistage scoring system for identifying infants at risk for unexpected death*. Arch. Dis. Child. 1977; 52: 601-612.
45. CEÑA CALLEJO, R.; BLANCO QUIRÓS, A.: *¿Es posible una selección previa de lactantes sanos con riesgo de SMSL. Scorings?* An. Esp. Pediatr. 1988; 29 (s 32): 254-266.
46. ROGUM, T. O.; SANGTAD, O. D.; OYASAETER, D. y OLAISEN, B.: *Elevated levels of hipoxantine in vitreous humor indicate prolonged cerebral hypoxia in victims of sudden infant death syndrome*. Pediatrics 1988; 82: 615-618.
47. A. A. P.: *Task force on Infant Positioning and SIDS*. Pediatrics 1992; 89: 1120-1126.
48. ORESTEIN, S. R.; MITCHELL, A. A.; WARD, S. D.: *Sobre la recomendación de la American Academy of Pediatrics acerca de la posición de los lactantes para dormir*. Pediatrics (ed. esp.) 1993; 35: 75-77.
49. KRONGRAND, E.: *Infants at Risk for Sudden Infant Death Syndrome? Have they been identified? A commentary*. Pediatrics 1991; 88: 1274-1278.
50. KEMP, J. S.; KOWAISKI, R. M.; BURCH, P. M.; GRAHAM, M. A. *et al.*: *Unintentional suffocation by rebreathing: a death scene and physiologic investigation of a possible cause of sudden infant death*. J. Pediatr. 1993; 122: 874-880.
51. ENGELBERTS, A. C. y DE JONGE, G. A.: *choice of sleeping position for infants: possible association with cot death*. Arch. Dis Child 1990; 65: 462-467.
52. POETS, C. F. y SOUTHALL, D. P.: *Editorial: Prone sleeping position and sudden infant death*. Lancet 1993; 329: 425-426.

## Prevención de la alergia alimentaria y dieta del recién nacido y lactante

J. C. VITORIA CORMENZANA

### INTRODUCCIÓN

La alergia a alimentos es un síndrome clínico producido por una reacción inmunológica, que puede ser de tipo humoral (IgE, IgG, IgA), celular o bien mediada por ambos mecanismos y que se desarrolla después de la ingestión de un producto dietético (1). Esto hay que diferenciarlo de la intolerancia a alimentos, donde se incluyen todas las reacciones adversas a estos, en las que no se ha podido demostrar una reacción inmunológica responsable y que responden a etiologías muy variables.

La alergia presenta una gran morbilidad en los países industrializados, afectando aproximadamente a un tercio de la población (2, 3). Se han dado en la literatura cifras muy variables de la prevalencia de alergia a alimentos, pero parece razonable considerar que la prevalencia de alergia a la leche está alrededor del 2-7 % (4, 5, 6) y puede llegar a ser tan alta como el 25 %, en aquellos pacientes con eczema atópico (7, 8).

Existe una gran controversia acerca de si la restricción dietética puede prevenir, reducir o retrasar la alergia alimentaria (9, 10). Desde el primer estudio de Grulee y Sanford en 1936 (11) en que demostraron en un grupo de 2000 niños, que la lactancia materna en relación a la leche de vaca,

reducía 7 veces el desarrollo de eczema, se han intentado numerosos estudios de prevención dietética para tratar de confirmar sus hallazgos. Sin embargo, estos estudios han producido conclusiones conflictivas, unas afirmando (11-20), y otros negando (21-25) los beneficios de la restricción dietética en el desarrollo de la enfermedad atópica en la infancia.

Como se ha revisado recientemente (9, 10), muchos de estos estudios se han puesto en duda en base a unos diseños incorrectos. No obstante, éstos y otros estudios sugieren que existen una serie de factores dietéticos que pueden estar implicados en la patogénesis de la alergia alimentaria: sensibilización intrauterina a alimentos (26), efecto protector de la leche de madre en la sensibilización alérgica a alimentos (11-20), potencial capacidad de sensibilización de los alérgenos alimentarios presentes en la leche de madre producido por el consumo materno de alimentos alergénicos (27-30), beneficios de la introducción tardía de los sólidos en la dieta (31-32), y las relativas propiedades no sensibilizantes de las fórmulas en base a hidrolizados proteicos (33-35).

Existen dos razones muy importantes que han estimulado el reciente interés en la prevención de la alergia a alimentos. La primera, es el aumento de la prevalencia

de la enfermedad atópica, que en algunas ocasiones puede ser debida a alergia a alimentos. La segunda, es que el manejo de las enfermedades alérgicas implica considerables costos, tanto de tipo financiero como de otras clases.

En los países industrializados la enfermedad atópica es una causa muy corriente de morbilidad, y es un factor significativo en la mortalidad. Las razones para el rápido aumento de las enfermedades alérgicas no están muy claras. Algunos factores pueden ser: el aumento de la polución en las grandes ciudades, el consumo de alimentos preparados y el stress. La segunda razón para pensar en la prevención son los costes del tratamiento de los enfermos atópicos. Algunos de estos costes son valorables en dinero, sin embargo otros, como son las pérdidas de tiempo escolar y el aislamiento físico y emocional de los pacientes, no son valorables en términos económicos (36).

#### IDENTIFICACIÓN DE LOS NIÑOS CON RIESGO DE ATOPIA

La primera etapa en todo programa de prevención es la identificación de los niños con alto riesgo de desarrollar la enfermedad atópica. En este aspecto, la historia

familiar de atopia tiene una gran importancia (Tabla I). Si uno de los padres tiene la enfermedad, el riesgo de que su descendencia desarrolle la misma es de aproximadamente el 20-40 %. Si ambos padres están afectados, este riesgo aumenta hasta el 40-60 % y si además presentan las mismas manifestaciones el riesgo alcanza el 50-80 %. Si solamente hay un hermano alérgico el riesgo es de 25-35 % (37).

Aparte de la historia familiar se ha considerado como test adicional, la IgE en la sangre del cordón umbilical del recién nacido. Se han considerado distintas cifras, según los autores (18, 19, 38, 39, 40, 41), por encima de las cuales se considera elevada la IgE en sangre de cordón, pero estas oscilan entre 0,5-1 KU/L. Si en la sangre de cordón la IgE está elevada, hay un alto riesgo independiente de la historia familiar positiva o negativa, pero si además presenta una historia familiar positiva el riesgo aún se incrementa más. Por el contrario, con la IgE del cordón baja, el riesgo es relativamente menor (Tabla II). De forma similar, aquellos lactantes que desarrollan enfermedades atópicas en la infancia, muestran una reducción en el número de células supresoras CD 8+ en los primeros días de la vida, independientemente también de la historia familiar (42). Esto puede ser debido al importante

TABLA I. INFLUENCIA DE LA HERENCIA EN LA ALERGIA

Historia familiar	Riesgo de alergia en el niño %
Ninguna alergia constatada	5-15
Un hermano es alérgico	25-35
El padre o la madre es alérgico	20-40
Ambos padres son alérgicos	40-60
El padre y la madre son alérgicos y presentan las mismas manifestaciones	50-80

papel inmunorregulador de estas células en la producción de IgE. Si se combinan estos tests mejora la predicción tanto positiva como negativa, hasta casi el 95 % (36).

llamar la atención sobre 3 puntos: 1.º El beneficio es obvio en aquellos niños que son de alto riesgo a causa de que tienen una historia familiar y/o una elevada IgE en sangre de cordón. 2.º que la protec-

TABLA II. VALOR PREDICTIVO DE LA IgE EN SANGRE DE CORDÓN

	CRONER Y COLS. (38)	BOUSQUET Y COLS. (39)	BUSINCO Y COLS. (18)	KJELLMAN Y COLS. (40)
N.º de pacientes	1071	281	102	1651
Atopia (%)				
IgE baja	5	11	21	13
IgE elevada	70	61	52	82
No atopia familiar	12	16	—	—
Atopia familiar	43	45	—	40
Atopia familiar + IgE elevada	78	74	—	88

## MÉTODOS PARA LA PREVENCIÓN

### 1.— *Lactancia Materna*

Una vez que hemos identificado los niños que tienen alto riesgo de padecer enfermedad atópica, hay varios métodos que pueden ser considerados para la prevención. Obviamente, uno es la lactancia materna (43). Algunas de las razones por las cuales la lactancia materna puede reducir la incidencia de enfermedades atópicas son: Reduce la exposición a proteínas alimentarias que estarían presentes en las fórmulas; mejora la maduración de la barrera intestinal, y por lo tanto reduce la absorción de macromoléculas; reduce la frecuencia de infecciones, las cuales pueden actuar como un coadyuvante, y finalmente, por la presencia de factores antiinflamatorios en la leche humana (44).

La lactancia materna se ha visto que tiene un efecto parcialmente protector en la incidencia del eczema atópico en los niños de riesgo (19). Sin embargo, hay que

ción es tanto mayor cuanto más prolongada es la lactancia materna, y 3.º que a menudo, entre aquellos pacientes que son lactados exclusivamente al pecho durante largo tiempo, todavía hay una incidencia significativa de enfermedad atópica. Esto nos lleva a considerar el papel que juega la dieta materna durante el embarazo y la lactancia (36).

Se ha especulado que la sensibilización del niño es posible durante el embarazo y la lactancia (20, 45, 46, 47, 48). En muestras de fluido amniótico se han observado pequeñas pero detectables, y quizá inmunogénicas, cantidades de proteínas de la dieta. Como el feto es capaz de incrementar la IgE y otras respuestas inmunológicas tan temprano como en la decimoprimer semana de gestación (49) es posible la sensibilización fetal por proteínas de la dieta materna durante el primer trimestre del embarazo (20). Por esta razón, se ha sugerido en diversos trabajos que la manipulación dietética durante el embarazo junto a otras medidas, puede colaborar a prevenir

la alergia alimentaria en los niños (20, 48). Sin embargo en un reciente estudio controlado (50), no se ha confirmado que la manipulación de la dieta de las madres durante el embarazo, ejerza influencia sobre el desarrollo de enfermedades alérgicas en niños genéticamente predispuestos, por lo que establecer dietas restrictivas a las gestantes en estas circunstancias, como ha sido recomendado en algunos estudios (20, 48), no implica más que un aumento en los costes de la dieta, un riesgo de malnutrición y además es un factor de aislamiento de las madres embarazadas.

También es conocido desde hace algún tiempo, cómo pueden aparecer proteínas de la dieta materna en la leche de madre (45). Se ha visto que los hijos de las madres que toman precauciones durante el embarazo y la lactancia, con dietas de eliminación de leche, pescado, huevos y cacahuets, tienen una prevalencia significativamente inferior de eczema atópico, urticaria y síntomas gastrointestinales (20, 46, 47, 48); la prevalencia de la rinitis alérgica o el asma no parece que se vea afectada (48). Asimismo, la severidad del eczema parece ser también menor en el grupo de pacientes cuyas madres han sido sometidas a restricción dietética (36). El efecto preventivo demostrado en estos estudios donde se ha combinado una dieta durante el embarazo y la lactancia, se ha establecido probablemente durante el período de la lactancia, como ha sido sugerido por algunos autores (48, 50).

### 2.— *Hidrolizados proteicos*

En los niños que no pueden ser lactados al pecho, se ha visto que cuando son alimentados con una fórmula semielemental a base de un hidrolizado de caseína de alto grado, la incidencia de dermatitis atópica, urticaria y manifestaciones gastrointestinales de alergia son menores, que cuando son alimentados con fórmula a ba-

se de proteínas de leche de vaca (46, 48). Zeiger R. y cols. (48) pusieron estos hallazgos de manifiesto en un estudio randomizado, realizado a lo largo de dos años. Estos autores comprobaron además, que a los dos años había unas diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de niños con test cutáneos positivos (16,5 % vs 29,4 %;  $p = 0.019$ ) entre los grupos tratados profilácticamente con un hidrolizado y aquellos que no lo fueron. Este hallazgo estaba condicionado sobre todo por los escasísimos test positivos a la leche de vaca (1 %). No obstante en este estudio no sabemos que parte de los resultados es debida a la utilización de los hidrolizados ya que también se tomaron otras medidas dietéticas. Chandra y cols. (46) en un estudio randomizado pusieron de manifiesto, que de 43 niños con alto riesgo de padecer alergia en base a su historia familiar, y que fueron alimentados con un hidrolizado de caseína, solo 9 desarrollaron eczema, mientras que 28 de 40 alimentados con leche de vaca y 26 de 41 alimentados con una fórmula de soja padecieron esta enfermedad, siendo además su score de gravedad significativamente mayor. Las fórmulas de soja no proporcionan protección alguna (46, 51), aunque algunos autores defienden su uso (52).

### 3.— *Hidrolizados parciales de proteínas del suero de leche*

Recientemente, se han empezado a utilizar fórmulas a base de un hidrolizado parcial de proteínas de suero de leche (HA) que son más económicas y de mejor sabor y sobre las cuales recientemente el comité de nutrición de la ESPGAN (53) ha realizado diversos comentarios y recomendaciones. Los primeros resultados obtenidos en los estudios realizados con estas fórmulas (54-59), sugieren que pueden representar un efecto beneficioso en lo que respecta a la protección de las enfermedades atópicas en la infancia.



La experiencia clínica y la evidencia experimental indican, que los primeros días de la vida de un niño son especialmente importantes para el desarrollo de respuestas inmunitarias a los antígenos alimentarios en los niños. El biberón que se da inadvertidamente en la maternidad, a los niños que posteriormente son lactados al pecho, ha sido objeto de preocupación de muchos pediatras. En un estudio no randomizado (55) se ha mostrado, que la administración de estas fórmulas, cuya capacidad antigénica se ha reducido mediante una hidrólisis parcial (HA), durante los primeros 5 días de vida, en niños con alto riesgo alérgico, no conduce a ninguna reacción adversa cuando se reintroduce después de 4-6 meses de lactancia materna exclusiva, la lactancia artificial. En algunos estudios se ha sugerido que la administración en la maternidad de biberones de fórmulas con proteínas de leche de vaca, aumenta el riesgo de padecer síntomas alérgicos en los niños con antecedentes familiares de atopía (6, 60), sin embargo, estos resultados no han sido comprobados en otros estudios (61) e incluso Lindforss y Enocksson (62) han mostrado resultados completamente opuestos.

Recientemente Schmitz J. y cols. (63) en un estudio controlado estudiaron a los 5, 90, 150 y 365 días dos grupos de niños, no seleccionados previamente, a los que se administró de forma randomizada una fórmula adaptada o una fórmula HA durante los primeros días de vida, como suplemento de la Lactancia Materna. Sus resultados muestran que la prevalencia de síntomas clínicos y la respuesta de la IgE total y específica no presenta diferencias entre ambos grupos. Sin embargo, los niños alimentados con el hidrolizado tenían medias de títulos de IgG específica anti proteínas de leche de vaca, más bajos que los alimentados con fórmulas adaptadas, lo que indica que las fórmulas parcialmen-

te hidrolizadas (HA) son menos antigénicas que las que contienen sus proteínas intactas.

El papel protector frente a la atopía de las fórmulas HA, ha sido demostrado en los grupos de riesgo en diversos trabajos (Tabla III). Chandra (57), encuentra una menor incidencia de síntomas de atopía durante los primeros seis meses de vida (5 de 68) en los niños alimentados con fórmulas HA, que en aquellos que habían sido alimentados con fórmulas adaptadas (24 de 67), o fórmulas a base de soja (25 de 68). El efecto favorable de las fórmulas parcialmente hidrolizadas, ha sido confirmado a los 12 y 18 meses, y la incidencia de eczema y otros síntomas de alergia, ha sido un 50 % más bajo en este grupo que en los grupos alimentados con leche de vaca o soja; no se han observado diferencias entre los niños alimentados al pecho o con las fórmulas HA (59). En el estudio de Vandenplas (54) se obtienen unos resultados similares. A los 6 meses 2 de 32 (6,3 %) niños de alto riesgo alimentados con una fórmula parcialmente hidrolizada (HA), sí: habían desarrollado síntomas de atopía, mientras que estos síntomas aparecieron en 14 de 35 (40 %) niños que habían recibido fórmulas convencionales. A la edad de 1 año el 21.9 % (7/32) de los niños alimentados con fórmulas HA habían desarrollado síntomas atópicos, mientras que en el grupo de niños alimentados con fórmulas convencionales, los síntomas de atopía aparecieron en el 48.6 % (17/35) de los casos.

La efectividad de las fórmulas parcialmente hidrolizadas (HA) ha sido puesto de manifiesto por Marini y cols. (58) en un peculiar programa de prevención de la atopía. Estos autores encuentran que a los 2 años de edad los niños de alto riesgo alérgico, tanto los lactados al pecho cuyas madres habían realizado algunas restricciones dietéticas durante la lactancia, como

TABLA III. INCIDENCIA DE SÍNTOMAS DE ATOPIA A LOS 6, 12 ó 18 MESES DE EDAD EN NIÑOS DE ALTO RIESGO ATÓPICO TRATADOS CON FÓRMULAS CON LAS PROTEÍNAS PARCIALMENTE HIDROLIZADAS (HA) Y FÓRMULAS CONVENCIONALES

N.º de niños con signos de Atopia	Chandra RK (59)	Vandenplas Y (54)	TOTAL
<b>Fórmulas parcialmente hidrolizadas (HA)</b>			
A los 6 meses	5/68 (7,4 %)	2/32 (6,3 %)	7/100 (7 %)
> 12 meses	12/68 (17,6 %)**	7/32 (21,9 %)*	19/100 (19 %)
<b>Fórmulas convencionales</b>			
A los 6 meses	24/67 (35,8 %)	13/35 (40 %)	37/102 (36,3 %)
> 12 meses	24/67 (35,8 %)**	17/35 (48,6 %)*	41/102 (40,2 %)

\* A los 12 meses

\*\* A los 18 meses.

los niños alimentados con fórmulas HA, presentaban un prevalencia de manifestaciones alérgicas mucho más baja que la esperada, sin diferencias estadísticas entre ambos grupos.

Las fórmulas parcialmente hidrolizadas (HA) recientemente comercializadas como hipoalérgicas o hipoantigénicas tienen indudablemente, una cantidad de antígenos y alérgenos menor que las fórmulas adaptadas convencionales, y han mostrado su eficacia en la prevención de las manifestaciones de alergia a los alimentos sobre todo de los síntomas cutáneos y gastrointestinales. Sin embargo, son necesarios más trabajos para poder confirmar definitivamente estos resultados.

#### 4.— *Eficacia nutricional y tolerancia metabólica de las fórmulas HA*

En lo que respecta a la eficacia nutricional de estas fórmulas parcialmente hidrolizadas, existe todavía poca literatura, como ha sido reconocido en el informe de la ESPGAN (53). No obstante, y basados en los datos que hasta ahora se tienen, podemos decir que no presentan grandes dife-

rencias con respecto a las fórmulas convencionales. En lo que respecta a la concentración total de proteínas plasmáticas: prealbúmina, proteína transportadora de retinol, transferrina, creatinina, calcio, fósforo e IgG, no se han encontrado diferencias entre los grupos de niños alimentados al pecho, con fórmulas convencionales y con estas fórmulas. Con excepción de la treonina, el perfil de los aminoácidos plasmáticos de los niños alimentados al pecho y con estas fórmulas, fue similar y no se han observado en niños efectos tóxicos por la elevación de la treonina en plasma (64). La biodisponibilidad del zinc, cobre, manganeso y calcio es similar en las fórmulas parcialmente hidrolizadas y en la leche de madre, y mucho más alta que la que se encuentra en las fórmulas de soja (53). Estas fórmulas han demostrado en algunos trabajos, que producen unas tasas adecuadas de crecimiento en lo que respecta al peso, talla y circunferencia craneal (58, 65).

El reemplazamiento de las proteínas intactas por hidrolizados o mezclas de aminoácidos, no parece alterar los paráme-

tros tróficos y morfológicos de la mucosa intestinal de la rata, así como el contenido en proteínas de la mucosa o la actividad enzimática del borde en cepillo. Por ello, es poco probable que el reemplazamiento de las proteínas intactas por hidrolizados proteicos en las fórmulas infantiles, puedan causar problemas digestivos importantes (66).

Agosti y cols. (67) han estudiado la influencia de las fórmulas a base de hidrolizados proteicos sobre las hormonas gastrointestinales de los recién nacidos a término, y encuentran que los niños lactados al pecho y alimentados con fórmulas a base de hidrolizados, presentan niveles más bajos de motilina y neurotensina después de las comidas, en comparación con los niños alimentados con fórmulas adaptadas, lo que sugiere un patrón diferente de regulación del tránsito intestinal. Serían deseables estudios sobre la motilidad gastrointestinal de neonatos y lactantes alimentados con estas fórmulas, así como estudios doble ciego de niños alimentados con fórmulas convencionales que presentan Cólicos y compararlos con el comportamiento de la Motilina y Neurotensina. El polipéptido pancreático presentaba niveles más elevados y había una disminución en la secreción de enteroglucagón en los niños alimentados con fórmulas a base de proteínas hidrolizadas, esto probablemente es debido a la escasa necesidad de activar las enzimas proteolíticas pancreáticas y no parece tener repercusiones en la práctica.

##### 5.— *Introducción tardía de los sólidos en la dieta*

La introducción precoz de los sólidos en la dieta de los lactantes, puede actuar

como predisponente en los niños susceptibles en la aparición de un eczema crónico y recurrente. En el trabajo de Ferguson y cols. (68), se puede ver como los niños que se hallaron expuestos a 4 o más tipos de alimentos sólidos antes de los 4 meses de edad, presentaron un riesgo de padecer un eczema crónico recurrente 2,9 veces más elevado que aquellos pacientes que no estuvieron expuestos. En este trabajo se pudo observar que el riesgo estaba más asociado a la diversificación de la dieta que a la presencia o ausencia de alimentos específicos en la dieta. Zeiger y cols. (48) también encuentran que si se evita la exposición temprana a los antígenos alimentarios (leche de vaca, soja, maíz, trigo, cítricos, huevos, cacahuets y pescado) reduce significativamente el riesgo de eczema en niños de padres atópicos.

En resumen, podríamos decir que para prevenir el riesgo de alergia alimentaria, sería necesario adoptar una serie de medidas ambientales, tales como establecer una lactancia materna prolongada, por supuesto con una restricción de alérgenos a la madre, y en su defecto utilizar hidrolizados proteicos, tales como los modernos hidrolizados parciales de proteínas lácticas (HA), que desde un punto de vista nutritivo reúnen mejores condiciones que los clásicos, presentan un mejor sabor, son más baratos, y al parecer para la profilaxis de la enfermedad atópica son perfectamente adecuados. Asimismo, se debe retrasar la introducción de sólidos en la dieta y, sobre todo aquellos de reconocido potencial alergénico, y por supuesto, deberemos disminuir la exposición a factores coadyuvantes, como son el tabaco, los riesgos de infecciones o los inhalantes.

## BIBLIOGRAFIA

1. AMERICAN ACADEMY OF ALLERGI AND IMMUNOLOGY: *Adverse Reactions o Foods*. Washington National Institute of Allergy and Infectious Diseases, 1984, NIH Publ. 84-2442, p. 4.
2. BOUSQUET, J.; MICHEL, F. B.: *Predictive value of blood immunoglobulin E in childhood allergy*. In: Hamburger RN, ed. *Food intolerance in Infancy: allergology, immunology and gastroenterology*. Carnation Nutrition Education Serie. 1989. Vol. 1. New York, Raven Press Lts. 93-103.
3. BUSINCO, L.; CANTANI, A.: *Epidemiology of childhood atopy*, *Allergologie*, 1989; 12: S 171-5.
4. BOCK, S. A.: *Prospective appraisal of complaints of adverse reactions to foods in children during the first 3 years of life*. *Pediatrics*, 1987; 79: 683-8.
5. FORGET, P.; LECLERCQ-FOUCART, J.; D'HONDT, C.; HALD, C.: *Intolérance au lait chez le nourrisson: étude réalisée dans la région liégeoise*. *Rev. Med. Liège*, 1988; 43: 257-60.
6. HØST, A.; HUSBY, S.; ØSTERBALLE, O.: *A prospective study of cow's milk allergy in exclusively breast-fed infants. Incidence, pathogenetic role of early inadvertent exposure to cow's milk formula, and characterization of bovine milk protein in human milk*. *Acta Paediatr Scand*, 1988; 77: 663-70.
7. ATHERTON, D. J.: *Diet and atopic eczima*. *Clin Allergy* 1988; 18: 215-228.
8. SAMPSON, H. A.: *Role of immediate food hypersensitivity in the pathogenesis of atopic dermatitis*. *J. Allergy Clin. Immunol* 1983; 71: 473-480.
9. KRAMER, M. S.: *Does breast-feeding help protect against atopic disease?. Biology, methodology, and a golden jubilee of controversy*. *J. Pediatr*. 1988; 112: 181-90.
10. ZEIGER, R. S.: *Development and prevention of allergic disease in childhood*. In: Middleton, E. Jr.; Reed, C. E.; Ellis, E. F.; Adkinson, N. F. Jr.; Yunginger, J. W., eds. *Allergy: principles and practice*. St. Louis: CV Mosby, 1988: 930-68.
11. GRULEE, C. G.; SANFORD, H. N.: *The influence of breast and artificial feeding on infantile eczema*. *J. Pediatr*. 1936; 9: 223-5.
12. JUTO, P.; BJORKSTEN, B.: *Serum IgE in infants and influence of type of feeding*. *Clin. Allergy* 1980; 10: 593-600.
13. JOHNSTONE, D. E.; DUTTON, A. M.: *Dietary prophylaxis of allergic diseases in children*. *N. Engl. J. Med.* 1966; 274: 715-9.
14. MATTHEW, D. J.; TAYLOR, B.; NORMAN, A. P. et al.: *Prevention of eczema*. *Lancet* 1977; 1: 321-4.
15. CHANDRA, R. K.: *Prospective studies of the effect of breast feeding on incidence of infection and allergy*. *Acta Paediatr. Scand.* 1979; 68: 691-4.
16. SAARINEN, U. M.; BACKMAN, A.; KAJOSSARI, M.; SIMES, M.: *Prolonged breast-feeding as prophylaxis for atopic disease*. *Lancet* 1979; II: 163-6.
17. GRUSKAY, F. L.: *Comparison of breast, cow, and soy feeding in the prevention of onset of allergic disease! a 15-year prospective study*. *Clin. Pediatr.* 1982; 21: 486-91.
18. BUSINCO, L.; MARCHETTI, F.; PELLIGRINI, G.; BERLINI, R.: *Predictive value of cord blood IgE levels in «at-risk» newborn babies and influence of type of feeding*. *Clin. Pediatr.* 1983; 13: 503-8.
19. CHANDRA, R. K.; PURI, S.; CHEEMA, P. S.: *Predictive value of cord blood IgE in the development of atopic disease and role of breast feeding in its prevention*. *Clin Allergy* 1985; 15: 517-522.
20. CHANDRA, R. K.; PURI, S.; SURAIYA, C.; CHEEMA, P. S.: *Influence of maternal food antigen avoidance during pregnancy and lactation on incidence of atopic eczema in infants*. *Clin. Allergy* 1986; 16: 563-71.
21. HALPERN, S. R.; SELLARS, W. A.; JOHNSON, R. B. et al.: *Development of childhood allergy in infants fed breast, soy, or cow milk*. *J. Allergy Clin. Immunol* 1973; 51: 139-51.
22. KAUFMAN, H. S.; FRICK, O. L.: *The development of allergy in infants of allergic parents: a prospective study concerning the role of heredity*. *Ann Allergy* 1976; 37: 410-5.
23. GORDON, R. R.; WARD, A. M.; NOBEL, D. A.; ALLEN, R.: *Immunoglobulin E and the eczema asthma syndrome in early childhood*. *Lancet* 1982; 1: 72-4.
24. VAN ASPEREN, P. P.; KEMP, A. S.; MELLIS, C. M.: *Relationship of diet in the development of atopy in infancy*. *Clin Allergy* 1984; 14: 525-32.
25. HIDE, D. W.; GUYER, B. M.: *Clinical manifestations of allergy related to breast-and cow's milk feeding*. *Pediatrics* 1985; 76: 973-5.
26. MICHEL, F. B.; BOUSQUET, J.; GREILLIER, P. et al.: *Comparison of cord blood immunoglobulin E and maternal allergy for the prediction of atopic disease in infancy*. *J. Allergy Clin. Immunol* 1980; 65: 422-30.
27. STUART, C. A.; TWISELTON, R.; NICHOLAS, M. F.; HIDE, D. W.: *Passage of cow's milk protein in breast milk*. *Clin. Allergy* 1984; 14: 533-5.

28. CANT, A.; NARSDEN, R. A.; KILSHAW, P. J.: *Egg and cow's milk hypersensitivity in exclusively breast-fed infants with eczema, and detection of egg protein in breast milk*. Br. Med. J. 1985; 291: 932-5.
29. MACHTINGER, S.; MOSS, R.: *Cow's milk allergy in breast-fed infants: the role of allergen and maternal secretory IgA antibody*. J. Allergy Clin Immunol 1986; 77: 341-7.
30. VAN ASPEREN, P. P.; KEMP, A. S.; MELLIS, C. M.: *Immediate food hypersensitivity reactions on the first known exposure to the food*. Arch. Dis. Child. 1983; 58: 253-6.
31. FERGUSSON, D. M.; HORWOOD, L. J.; BEAUBRIAS, A. L. et al.: *Eczema and infant diet*. Clin. Allergy 1981; 11: 325-31.
32. KAJOSAARI, M.; SAARINEN, U. M.: *Prophylaxis of atopic disease by six months' total solid food elimination*. Arch. Paediatr. Scand 1983; 72: 411-4.
33. EASTHAM, E. J.; LICHAUCO, T.; DRADY, M. I.: *Antigenicity of infant formulas: role of immature intestine on protein permeability*. J. Pediatr. 1978; 93: 561-4.
34. KNIGHTS, R. J.: *Processing and evaluation of the antigenicity of protein hydrolysates*. Clin. Dis. Pediatr. Nutr. 1985; 4: 105-15.
35. ZEIGER, R. S.; HELLER, S.; MELLON, M. et al.: *Effectiveness of dietary manipulation in the prevention of food allergy in infants (Symposium)*. J. Allergy Clin. Immunol 1986; 78: 224-38.
36. CHANDRA, R. K.: *Food allergy and food intolerance; Lessons from the past and hopes for the 21st century*. In Somogyi, J. C.; Müller, H. R.; Ockhuizen, Th. (eds.): *Food Allergy and Food Intolerance*. Nutritional Aspects and Developments. Bibl. Nutr. Dieta, Basel, Karger, 1991, No 48, pp. 149-156.
37. BOUSQUET, J.; KJELLMAN, N.-I. M.: *Predictive value of tests in childhood allergy*. J. Allergy Clin. Immunol 1986; 78: 1019-22.
38. CRONER, S.; KJELLMAN, N.-I. M.; ERIKSSON, B.; ROTH, A.: *IgE screening in 1701 newborn infants and the development of atopic diseases during infancy*. Arch. Dis. Child. 1982; 57: 364-368.
39. BOUSQUET, J.; MENARDO, J. L.; VIALA, J. L.; MICHEL, F. B.: *Predictive value of cord serum IgE determination in the development of «early-onset» atopy*. Ann Allergy 1983; 51: 291-5.
40. KJELLMAN, N.-I. M.; CRONER, S.: *Cord blood IgE determination for allergy prediction—a follow-up to seven years of age in 1651 children*. Ann. Allergy 1984; 53: 167-71.
41. VARONIER, H. S.; LACOURT, G. C.; ASSIMACOPoulos, A.: *Cord serum IgE and early detection of the atopic phenotype: suitable for routine screening?* Eur. J. Pediatr. 1991; 150: 844-6.
42. CHANDRA, R. K.; BAKER, M.: *Numerical and functional deficiency of suppressor T cells precedes the development of atopic eczema*. Lancet 1983; ii: 1393-1394.
43. BURR, M. L.: *Does infant feeding affect the risk of allergy?* Arch. Dis. Child. 1983; 58: 561-65.
44. CHANDRA, R. K.: *Immunological aspects of human milk*. Nutr. Rev. 1978; 36: 265-72.
45. JAKOBSON, I.; LINDBERG, T.; BENEDIKTSSON, B.; HANSSON, B. G.: *Dietary bovine betaglobulin is transferred to human milk*. Acta Paediatr. Scand. 1985; 74: 341-45.
46. CHANDRA, R. K.; PURI, S.; HAMED, A.: *Influence of maternal diet during lactation and use of formula feeds on development of atopic eczema in high risk infants*. Br. Med. J. 1989; 299: 228-30.
47. HATTEVIG, G.; KJELLMAN, B.; SIGURS, N.; BJORKSTEN, B.; KJELLMAN, N.-I. M.: *The effect of maternal avoidance of eggs, cow's milk and fish during lactation upon allergic manifestations in infants*. Clin. Allergy 1989; 19: 27-32.
48. ZEIGER, R.; HELLER, S.; MELLON, M.; FOWSYTHE, A. et al.: *Effect of combined maternal and infant food-allergen avoidance on development of atopy in early infancy: A randomized study*. J. Allergy Clin. Immunol 1989; 84: 72-89.
49. MILLER, D. L.; HIRVONIN, T.; GITLIN, D.: *Synthesis of IgE by the human conceptus*. J. Allergy Clin. Immunol. 1973; 52: 182-8.
50. FÄLTH-MAGNUSSON, K.; KJELLMAN, N.-I. M.: *Allergy prevention by maternal elimination diet during late pregnancy - A 5-year follow-up of randomized study*. J. Allergy Clin. Immunol 1992; 89: 709-13.
51. KJELLMAN, N.-I. M.; JOHANSSON, S. G. A.: *Soy versus cow's milk in infants with biparental history of atopic disease: development of atopic disease and immunoglobulins from birth to 4 years of age*. Clin Allergy 1979; 9: 347-58.
52. BUSINCO, L.; BUNO, G.; GIAMPRIETO, P. G.; CATANI, A.: *Allergenicity and nutritional adequacy of soy proteins formulas*. J. Pediatr. 1992; 121S: 21-27.
53. AGGETT, P. J.; HASCHKE, F.; HEINE, W.; HERNELL, O.; KOLETZKO, B.; REY, J.; RUBINO, A.; SCHÖCH, G.; SENTERRE, J.; STROBEL, S.; TORMO, R.: *ESPGAN Committee on Nutrition. Comment on antigen-reduced infant formulae*. Acta Paediatr. 1993; 82: 314-19.
54. VANDENPLAS, Y.; HAUSER, B.; VANDENBORRE, C. et al.: *The effect of feeding a whey hydroly-*

- sateedformula on the long termprophylaxis of atopicdisease in high risk infants. Ann. Allergy* 1992; 68: 419-24.
55. GERKE, R.; REINHARDT, D.; SCHMIDT, E.: *Hypoallergenic formula: a feeding trial in newborn infants from atopic families*. In: Schmidt, E. ed Food Allergy. Nestlé Nutrition Workshop Series, vol. 17. New York: Raven Press Ltd. 1988: 209-213.
  56. SCHMIDT, E.; EDEN-KÖHLER, J.: *International experience with a new hypoallergenic formula, Federal Republic of Germany, I. N.; Hamburger, R. N. ed Food intolerance in infancy: Allergology, Immunology and Gastroenterology*. Carnation. Nutrition Education Series, Vol 1. New York: Raven Press Ltd., 1989: 279-81.
  57. CHANDRA, R. K.; SINGH, G. K.; SHRIDHARA, B.: *Effect of feeding whey hydrolysate soy and conventional cow milk formulas on incidence of atopic disease in high risk infants. Ann Allergy* 1989; 63: 102-106.
  58. MARINI, A.; AGOSTI, M.; MOTTA, G.: *A dietary prevention program including whey hydrolyzed formula for high risk atopic babies: 0-24 months follow-up*. Dev. Physiopath and Clin. 1990; 1: 131-41.
  59. CHANDRA, R. K.; HAMED, A.: *Cumulative incidence of allergic disorders in high-risk infants fed whey hydrolysate, soy and conventional cow milk formulas. Ann. Allergy* 1991; 67: 129-32.
  60. LUCAS, A.; BROOKE, O. G.; MORLEY, R.; COLE, T. J.; BAMFORD, M. F.: *Early diet of preterm infants and development of allergic or atopic disease: Randomised prospective study. BMJ* 1990; 300: 837-40.
  61. GUSTAFSSON, D.; LÖWHAGEN, T.; ANDERSSON, K.: *Risk of developing atopic disease after early feeding with cows' milk based formula. Arch. Dis. Child.* 1992; 67: 1008-10.
  62. LINDFORDS, A.; ENOCKSSON, E.: *Development of atopic disease after early administration of cow milk formula. Allergy* 1988; 43: 11-6.
  63. SCHMITZ, J.; DIGEON, B.; CHASTANG, C.; DUPOUY, D.; LEROYX, B.; ROBILLARD, P.; STROBEL, S.: *Effects of brief early exposure to partially hydrolyzed and whole cow milk proteins. J. Pediatr.* 1992; 121S: 85-9.
  64. RIGO, J.; VERLOES, A.; SENTERRE, J.: *Plasma amino acid concentrations in term infants fed human milk, a whey-predominant formula, or a whey hydrolysate formula. J. Pediatr.* 199; 115: 752-5.
  65. MORÁN, J. E.: *Effects of prolonged exposure to partially hydrolyzed milk protein, J. Pediatr.* 1992; 121S: 90-4.
  66. MOUGHAN, P. J.; PEDRAZA, M.; SMITH, W. C. *et al.*: *An evaluación with piglets of bovine milk, hydrolyzed bovine milk, and isolated soybean proteins included in infant milk formulas. I. effect on organ development, digestive enzyme activities, and aminoacid digestibility. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1990; 10: 385-94.
  67. AGOSTI, M.; REGAZZONI, M.; SAROTTI, M.; MARINI, A.: *Influence of protein hydrolyzed formulas feeding on gastrointestinal hormones in full term neonates. Dev Physiopath and Clin.*, 1991; 2: 143-50.
  68. FERGUSSON, D. M.; HORWOOD, J.; SHANNON, F. T.: *Early solid feeding and recurrent Childhood eczema: A 10- year longitudinal study. Pediatrics* 1990; 86: 541-546.

## «CRECIMIENTO»

### Problemática de la talla baja en la adolescencia

M. A. GARGALLO FERNÁNDEZ

Los retrasos de talla adquieren una nueva dimensión cuando se alcanza la etapa puberal. Los profundos cambios psicológicos y fisiológicos que tienen lugar en este periodo, obligan a abordar los problemas de crecimiento bajo una óptica diferente

A continuación, partiendo de la fisiología del crecimiento durante la adolescencia, se pasa revista a las peculiaridades que se plantean en lo que se refiere al diagnóstico, psicopatología y terapéutica de esta problemática durante la época puberal.

#### FISIOLOGÍA DEL CRECIMIENTO DURANTE LA ADOLESCENCIA

Si bien el crecimiento de los niños es un fenómeno dinámico presentando variaciones incluso dentro de un mismo año, podemos considerar que, de forma general, mantiene un patrón relativamente constante durante la niñez. Se mantiene una velocidad de crecimiento más o menos uniforme y, además, las curvas de crecimiento son prácticamente superponibles en ambos sexos.

Esta situación varía radicalmente al llegar a la pubertad, tal y como podemos observar fácilmente en las gráficas de velocidad de crecimiento de Tanner y cols. (1)

o Hernández y cols. (2). Podemos comprobar en primer lugar que existe una importante aceleración de la velocidad de crecimiento relacionada con la pubertad en ambos sexos, y, en segundo lugar, que este incremento de talla varía entre ellos, con lo que dejan de ser equiparables las curvas de crecimiento de niños y niñas.

Esta diferencia de «*estirón puberal*» entre ambos sexos se debe a varias razones. Por una parte, la pubertad tiene una presentación más precoz en niñas que en niños. Además esta aceleración del crecimiento se produce en niñas en un estadio sexual más precoz que los niños (2-3 frente a 4) y, finalmente, el Pico de Velocidad de Crecimiento (PVC) alcanzado por los varones es claramente superior al de las niñas.

Buscando un fundamento endocrino a esta profunda variación en la evolución del crecimiento longitudinal, se ha podido demostrar que existe un aumento en la secreción integrada de GH en 24 hs. (3). Este aumento de secreción diaria de GH se produce por un aumento en la amplitud de los pulsos de GH, manteniéndose constantes la frecuencia de los mismos. Existe también un aumento puberal de IGF-I (4) y de GRF (5). Es decir, se produce un aumento global de la actividad del eje somatotrofo coincidiendo con la pubertad.

Sin embargo, el mencionado eje GH-GRF-IGF-I no produce por sí solo esta aceleración del crecimiento. Tiene también una radical importancia la acción de los esteroides sexuales. La contribución de estos en el crecimiento puberal podría llegar a ser de hasta el 50 % (6).

Hasta ahora, multitud de datos de la literatura relacionan directamente el estradiol y la testosterona con el aumento de secreción de GH durante la pubertad de niñas y niños, respectivamente (7). Actualmente, sin embargo, existen datos que refuerzan la hipótesis de que gran parte de los efectos de la testosterona sobre el crecimiento serían mediados por su aromatización a estrógenos (8). De cualquiera forma, es evidente que los esteroides sexuales tienen una importancia capital en la dinámica de GH durante la pubertad, como queda demostrado en los casos de hipogonadismo en los que no se produce la aceleración de crecimiento.

#### DIAGNÓSTICO DEL DÉFICIT DE GH EN LA PUBERTAD

Uno de los problemas más habituales que se encuentran en la práctica clínica, lo constituye la diferenciación en la edad puberal entre el déficit de GH (DGH) y el retraso constitucional para el crecimiento y desarrollo (RCCD). En esta última circunstancia encontraremos a un niño que crece a una velocidad inferior a la correspondiente a su edad cronológica, aunque de acuerdo a su edad biológica, y con Edad ósea retrasada. Ambos factores pueden plantear dudas sobre un posible DGH.

Por añadidura, podemos encontrar disminución de la secreción espontánea o estimulada de GH (9); al parecer consecuencia de una disminución en la secreción de GRF sin modificaciones de los niveles de Somatostatina (10). Al objeto de descartar

un auténtico DGH se debe de administrar una «primación» con esteroides antes de realizar estos test. En niños se administra Enantato de Testosterona 100 mg. IM 3 días antes de la prueba, y en niñas 100 ug. de Etinilestradiol las tres noches previas a la prueba (11). Si tras la «primación» se normalizan los valores de GH podemos suponer que se trata de un RCCD (12).

También los valores de IGF-I pueden encontrarse disminuidos, y, en menor medida, los de IGFBR-3 (13), debido a su variabilidad según estadio puberal. Los valores de IGF-I estarán sin embargo de acuerdo con la edad ósea del niño. No obstante, valores de IGF-I inferiores a 1 UI/ml en el comienzo de la pubertad o a 1.5 U/ml en la mitad, son claramente anormales (14).

En lo que se refiere a los sistemas de valoración de Edad Ósea (EO) y predicción de talla final (PTF), recientemente se han contrastado los diferentes métodos de niños con RCCD (15). Según este trabajo, el cálculo de la EO según el método de Greulich-Pyle ofrecía edades menos avanzadas que las que resultaban con el sistema Tanner Whitehouse 2-RUS. En lo que respecta al cálculo de talla final la Talla Diana (TD) y el Bayle-Pineau (BP) sobreestimaban la verdadera talla alcanzada y el Tanner Whitehouse Mark I y Mark II (TW-MI y TW-MII) y el Roche-Wainer-Thissen (RWT) la subestimaban; el de menor error era el RWT. En el caso de las niñas, los resultados de los diferentes métodos eran más precisos, con una tendencia del BP, TW-MII y TW-MI a subestimar la talla final y del RWT y la TD a sobreestimarla; ningún método era claramente superior a los demás.

Es importante tener en cuenta estos datos a la hora de realizar una predicción de talla sobre la que fundamentar una decisión terapéutica.



## REPERCUSIONES PSICOLÓGICAS

Teniendo en cuenta que vivimos en lo que muchos denominan la cultura de la imagen, fácilmente podemos comprender las importantes repercusiones psicosociales que puede tener en un niño el padecer un trastorno tan llamativo externamente como es una Talla Baja.

Estas repercusiones son muy variables. En general, los estudios realizados han encontrado en estos niños una baja autoestima (16) y alteraciones en el comportamiento (17) con ansiedad, depresión, rechazo del tratamiento, deficiente imagen personal con dificultades en las relaciones con los demás y consiguiente tendencia al aislamiento.

La capacidad intelectual, según la mayoría de los estudios no está comprometida, si bien su rendimiento escolar suele ser inferior a la media. Esto puede deberse a la procedencia social de estos niños, habitualmente más desfavorecidos que los grupos de niños altos, y no a la simple diferencia de talla.

En la adolescencia estos trastornos psíquicos adquieren una gran importancia, manifestándose por primera vez o exacerbándose si existían previamente. Esto se debe a varios factores:

1. En la pubertad se producen grandes cambios neuroendocrinos y anatómicos que provocan una intensa atención del adolescente por su cuerpo.
2. La pubertad es el momento crucial de relaciones de grupo y de descubrimiento del otro sexo.
3. Es un periodo en el que surge la responsabilidad de enfrentarse a nuevos retos y decisiones personales, educativas, familiares, etc. que pueden provocar mayor angustia.

Tal es la importancia de la pubertad en esta psicopatología asociada al retraso de talla, que algunos estudios realizados en niños bajos en edad exclusivamente prepuber (18) no encontraban ningún tipo de anomalía en comparación a los de talla normal.

Hay que tener en cuenta que los adolescentes con talla baja, además de la baja estatura, pueden asociar rasgos infantiles de inmadurez sexual si presentan un RCCD. Esta circunstancia acentúa aún más el contraste con otros chicos de su edad y puede ser mucho peor tolerada que la propia talla baja.

Toda esta problemática psíquica no se va a resolver con el simple tratamiento médico de su problema de talla. Aunque la administración de GH a aquellos casos de DGH puede mejorar la velocidad de crecimiento y el pronóstico de talla final, se precisa un prolongado tiempo de tratamiento y raramente se obtiene una talla final normal. Además existen muchos casos de RCCD en los que, en estricto criterio médico, se debe dejar evolucionar al paciente espontáneamente, con lo que esto supone de mantener al adolescente durante una serie de años sufriendo su minusvalía.

Es pues evidente que, junto a la terapéutica médica, es preciso adoptar un manejo psicológico. Este manejo se debe basar en el concepto de que a los niños con cualquier tipo de defecto físico se les debe educar en el desarrollo de unos rasgos de carácter que van a actuar como factores de protección, evitando otros que constituyen factores de vulnerabilidad (19). Entre las características generales a primar podríamos citar:

— La actitud positiva ante la vida y ante las relaciones personales, obviando consideraciones negativistas, y fomentando un estado de ánimo positivo.

— La flexibilidad ante las circunstancias, adaptándose a los cambios que la vida plantea.

— El control de los impulsos, limitando reacciones desmedidas frente a las dificultades.

— La independencia progresiva respecto a los adultos.

— La participación en grupos.

Como ocurre con cualquier otra minusvalía, los padres desempeñan en este caso un papel fundamental. Es importantísimo que los padres acepten plenamente el defecto del niño. Con frecuencia los padres experimentan sentimientos de culpa y se autoresponsabilizan, llegando a reproches mutuos. Por otra parte las dificultades de socialización del niño conducen a actitudes de sobreprotección que incrementan más el problema.

Toda esta problemática exige por parte del médico una detenida y comprensiva explicación del trastorno del niño y del perjuicio psíquico que le puede acarrear. Una vez asumido el problema como una mera circunstancia biológica de la que nadie es responsable, los padres deben de proceder, unificando criterios educativos y transmitiendo una idea de normalidad al niño (20).

En algunos casos de RCCD, a pesar de todo el apoyo psicológico, el condicionante psíquico es muy severo. En estas circunstancias se pueden emplear esteroides sexuales a bajas dosis sin que se comprometa la talla final, y con la suficiente respuesta clínica para que el paciente observe un cambio corporal.

En varones mayores de 14 años, un tratamiento de 6 meses con Enantato de Testosterona (50 mg/mes) incrementará la velocidad de crecimiento e iniciará desarrollo sexual. En niñas se puede emplear a

partir de los 12 años, Oxandrolona 0.1 mg/Kg/día o Enantato de Testosterona 30 mg/mes durante 6 meses para incremento de talla; si se busca feminización es preferible Cipionato de Estradiol 0.5 mg/mes o Etinilestradiol 5 ug/día (12).

#### TERAPÉUTICA

La dosis de GH a administrar durante la pubertad no ha sido suficientemente establecida. Debido al aumento fisiológico de secreción de GH durante la adolescencia, algunos autores han recomendado aumentar la dosis total de GH a administrar, llegando a doblar las dosis habituales (21). Sin embargo, debido a las acciones a nivel gonadal de la GH, se ha podido comprobar que un aumento en la dosis de GH durante la pubertad puede conducir a un incremento en la maduración ósea dosis-dependiente, sin mejoría en la talla final (22). Este aumento de dosis de GH podría ser, por tanto, contraproducente al disminuir el período de crecimiento puberal.

Al objeto de obviar la limitación temporal que para el crecimiento supone el desarrollo puberal, diversos grupos han ensayado la asociación de GH con análogos superactivos de GnRH ( $\alpha$ -GnRH) para frenar la secreción esteroidea gonadal. Los resultados preliminares son satisfactorios (23, 24, 25), obteniendo una mejoría en el pronóstico de talla; si bien precisan de una mayor confirmación.

Junto al retraso de crecimiento, la pubertad es el momento de plantearse el diagnóstico y tratamiento de un posible hipogonadismo. Un niño en edad puberal con talla baja, edad ósea retrasada y clínicamente prepuberal, independientemente de que tenga o no un DGH, puede tener un simple RCCD o presentar un hipogonadismo hipogonadotrófico asociado.

Desafortunadamente no disponemos en el momento actual de ningún marcador analítico fiable que nos aclare el problema. Se han propuesto distintos parámetros hormonales como predictivos del inicio de pubertad en los meses siguientes, siendo el más reciente: la utilización de los niveles de Testosterona plasmática matutinos (26).

En la mayoría de los casos ninguna de estas pruebas resulta concluyente y el único medio definitivo de asegurar el diagnóstico es esperar a los 16 años en las

hembras y a los 18 en los varones, fecha en que la mayoría de las RCCD tienen que haber desarrollado la pubertad (27).

En los casos en que se confirme un hipogonadismo y se catalogue adecuadamente, se puede retrasar el comienzo del tratamiento para prolongar el tiempo de crecimiento prepuberal (24). Una vez iniciada la pubertad farmacológicamente, se producirá el «estirón puberal» del crecimiento y la aparición de caracteres sexuales secundarios.

#### BIBLIOGRAFIA

1. TANNER, J. M.; DAVIES, P. S. W.: *Clinical longitudinal standards for height and height velocity for North American children*. J. Pediatr. 1985; 107: 317-329.
2. HERNÁNDEZ, M.; CASTELLET, J.; NARVAIZA, J. L. y cols.: *Curvas y tablas de crecimiento*. Madrid. Editorial Garsi, 1988.
3. MARTHA, P. M. Jr.; ROGOL, A. D.; VELDHIJS, J. D. y cols.: *Alterations in the pulsatile properties of circulating growth hormone concentrations during puberty in boys*. J. Clin. Endocrinol Metab. 1989; 69: 563-570.
4. BALA, R.; LAPATKA, F.; LEUNG, A.; MCCOY, E.; MCARTHUR, R.: *Serum immunoreactive somatomedin levels in normal adults, pregnant women at term, children at various age and children with constitutionally delayed growth*. J. Clin. Endocrinol Metab. 1981; 52: 508-512.
5. ARGENTE, J.; EVAIN-BRION, D.; MUÑOZ-VILLA, A.; GARNIER, P.; HERNÁNDEZ, M.; DONNADIEU, M.: *Relationship of plasma growth hormone releasing hormone levels to pubertal changes*. J. Clin. Endocrinol Metab. 1986; 63: 680-682.
6. BROOK, C. G. D.; HINDMARSH, P. C.: *The somatotrophic axis in puberty*. Clin. Endocrinol Metab. 1992; 21: 767-782.
7. TRESGUERRES, J. A. F.: *Crecimiento y desarrollo durante la pubertad*. Rev. Clin. Esp. 1993; 192: 137-146.
8. MARTHA, P. M.; REITER, E. O.: *Pubertal growth and growth hormone secretion*. Clin. Endocrinol Metab. 1991; 20: 165-182.
9. PICO, A.; MAURI, M.; CÁMARA, R.: *Alteraciones del crecimiento en los trastornos de la pubertad*. En Moreno B. Tresguerres J. A. F. edit. Retratos del crecimiento. Fisiopatología. Madrid. Díaz de Santos 1992; p. 331-350.
10. SAGGESE, G.; CESARETTI, G.; GIANNESI, N.; BRACALONI, C.; CINQUANTA, L.; CIONI, C.: *Stimulated growth hormone (GH) secretion in children with delays in pubertal development before and after the onset of puberty: relationship with peripheral plasma GH releasing hormone and somatostatin levels*. J. Clin. Endocrinol Metab. 1992; 74: 272-278.
11. RODRÍGUEZ-ARNAO, M. D.; RODRÍGUEZ, J.; APAOLAZA, J.; GÓMEZ-PAN, A.: *Diagnóstico del déficit de hormona del crecimiento*. En Moreno B.; Tresguerres, J. A. F. edit. Retratos del crecimiento. Fisiopatología. Madrid. Díaz de Santos, 1992; pp. 351-382.
12. ROSENFELD, R. L.: *Diagnosis and management of delayed puberty*. J. Clin. Endocrinol Metab. 1990; 70: 559-562.
13. BLUM, W. E.: *Factores de crecimiento similares a la insulina y sus proteínas transportadoras*. En Ranke, M. B. edit. Diagnóstico endocrinológico funcional en niños y adolescentes. Madrid. Díaz de Santos, 1993, pp. 117-134.
14. CARA, J. F.; ROSENFELD, R. L.; FURLANETTO, R. W.: *A longitudinal study of the relationship of plasma somatomedin-C concentration to the pubertal growth spurt*. Am. J. Dis. Child. 1987; 41: 562-564.
15. BRAMSWIG, J. H.; FASE, M.; HOLTHOFF, M. L. VON LINGERKE, H. J. VON PETRYKOWSKI, W.; SCHELLONG, G.: *Adult height in boys and girls*

- with untreated short stature and constitutional delay of growth and puberty: Accuracy of five different methods of height prediction.* J. Pediatr. 1990; 117: 886-91.
16. ROTNAM, D.; GENEL, M.; HINTZ, R. L.; COHEN, D. J.: *Personality development in children with growth hormone deficiency.* J. Am. Acad. Child. Psychiatry, 1977; 16: 412-26.
  17. GORDON, M.; CROUTHAMEL, C.; POST, E. M.; RICHARD, R. A.: *Psychosocial aspects of constitutional short stature: social competence, behaviour problems, self-esteem and family functioning.* J. Pediatr. 1982; 101: 477-80.
  18. VOSS, L. D.; BAILEY, B. J. R.; MULLIGAN, J.; WILKIN, T. J.; BETTS, P. R.: *Short stature and school performance. The Wessex growth study.* Acta Paediatr. Scand (Suppl). 1991; 377: 29-31.
  19. BECKMAN, P. J.: *Influence of selected child characteristics on stress in families of handicapped infants.* Am. J. Mental Deficiency, 1983; 88: 50-156.
  20. MARDOMINGO, J.: *Psicopatología de los retrasos de crecimiento en la infancia y la adolescencia.* En Moreno, B.; Tresguerres, J. A. F. edit. Retrasos del crecimiento. Fisiopatología. Madrid, Díaz de Santos, 1992, pp. 425-432.
  21. VANDERSCHUEREN-LODEWEYCKX, M.; VAN DEN BROECK, J.; WOLTER, R.; MALVAUX, P.: *Early initiation of growth hormone treatment: influence on final height.* Acta Paediatr. Scand (Suppl), 1987; 337: 4-11.
  22. STANHOPE, R.; URUENA, M.; HINDMARSH, P.; LEIPPER, A. D.; BROOK, C. G. D.: *Management of growth hormone deficiency through puberty.* Acta Paediatr. Scand (Suppl). 1991; 372: 47-52.
  23. SAGGESE, G.; CESARETTI, G.; ANDREANI, G.; CARLOTTI, C.: *Combined treatment with growth hormone and gonadotropin releasing hormone analogues in children with isolated growth hormone deficiency.* Acta Endocrinol (Copenh). 1992; 127: 307-12.
  24. TANAKA, T.; YOSHIZAWA, A.; TANAE, A.; HIBI, I.; SHIZUME, K.: *Relationships between puberty and growth at adolescence in growth-hormone-deficiency males: effect of growth hormone and of associated gonadal suppression therapy.* Horm. Res. 1990; 33: (Suppl) 4P: 102-5.
  25. HIBI, I.; TANAKA, T.; TANAE, A.; KAGAWA, J.; HASHIMOTO, N.; YOSHIZAWA, A.; SHIZUME, K.: *The influence of gonadal function and the effect of gonadal suppression treatment on final height in growth hormone (GH)-treated GH deficient children.* J. Clin. Endocrinol Metab. 1989; 69: 221-6.
  26. WU, F. C.; BROWN, D. C.; BUTLER, G. E.; STIRLING, H. F.; KELNAR, C. J.: *Early morning plasma testosterone is an accurate predictor of imminent pubertal development in prepubertal boys.* J. Clin. Endocrinol Metab. 1993; 76: 26-31.
  27. ROSENFELD, R. L.: *Puberty and its disorders in girls.* Clin. Endocrinol Metab. 1991; 20: 15-42.

## Metodología diagnóstica hormonal

C. LUZURIAGA TOMÁS

### PLANTEAMIENTO CLÍNICO ANTE EL NIÑO DE TALLA BAJA

Ningún test de laboratorio puede reemplazar una cuidadosa evaluación seriada del crecimiento. Los métodos complementarios analíticos, radiográficos ayudan al diagnóstico; deben seleccionarse sólo los exámenes complementarios que aconseje el historial de cada paciente, de ahí la importancia de los datos de la historia clínica completa y de una minuciosa exploración física.

Cuando se haya descartado otras patologías será necesario analizar los trastornos endocrinos y en particular la secreción de hormona de crecimiento (GH) teniendo en cuenta todas las cuestiones en torno a la secreción de dicha hormona; pero la valoración de la secreción de GH por la complejidad de su modulación y secreción conducen en la práctica a una dificultad diagnóstica que se hace evidente en un porcentaje elevado de niños.

Para una valoración correcta de la patología del crecimiento derivado de la GH es de suma importancia conocer no solamente los avances actuales, sobre los mecanismos de regulación, síntesis, liberación, transporte y acciones de la GH, sino también la secuencia, organización y expresión del gen de esta hormona con fines diagnósticos y terapéuticos. También existen amplios conocimientos algunos de más reciente aparición sobre los factores

relacionados con la secreción de «somatomedinas», su mecanismo de actuación y transporte.

### REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN DE GH

La secreción de hormona de crecimiento (GH) está regulada por un complejo sistema de control neuroendocrino que implica una intrínseca correlación entre varios componentes: Sistema nervioso central (hipotálamo), hipófisis anterior, órganos diana, tejidos periféricos (figura 1) (1).

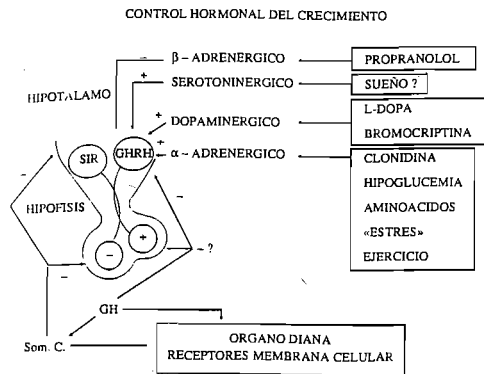


FIGURA. 1. Mecanismos reguladores de la secreción de GH. Esquema modificado de Schaft Blass E. y cols.

En la actualidad se conoce que la secreción hipofisaria de GH, es controlada mediante la interacción de dos hormonas

hipotalámicas: la Somatostatina (SIR) péptido inhibitor, y el (GHRH), hormona liberadora de la hormona de crecimiento, péptido estimulador (2).

Estos factores peptídicos hipotalámicos GHRH y SIR, secretados episódicamente desde los núcleos hipotalámicos, alcanzan la eminencia media, llegando a sus propios receptores siendo transportados por el sistema porta-hipofisario hasta la hipófisis anterior (figura 1); la forma en que revierten a los vasos portahipofisarios para actuar en las células somatotropas de la hipófisis anterior es también episódica. Por tanto *la secreción de GH no es constante sino episódica*. Siendo fundamental el papel de los péptidos hipotalámicos SIR y GHRH. Existe una acción sinérgica entre ambos péptidos, pero no competitiva; en este sistema estímulo-inhibición, predomina la acción de la somatostatina, ya que la retirada o inhibición de este péptido se sigue de una liberación de GH, cuya magnitud está determinada por la concentración de GHRH. Se sabe que existen períodos de máxima amplitud secretora cada 3-4 horas, alternando con períodos donde la GH en plasma es indetectable. Las primeras observaciones se deben a los trabajos Tannebaum y Martín, al comprobar un ritmo ultradiano secretor de GH en la rata (3).

A su vez las neuronas hipotalámicas están reguladas por los centros cerebrales superiores que secretan neurotransmisores que influyen en la liberación de la GH y están interrelacionadas mediante sinapsis. Esta es así mismo modulada por: Neurotransmisores, Hormonas periféricas, Factores metabólicos, Factores estimulantes fisiológicos. Además *debe existir una intrínseca correlación con los órganos diana y tejidos periféricos*. Así como una adecuada generación de los factores de crecimiento o Insuline-like; dado que la acción de la GH aunque puede también ejercerse de forma directa, lo hace prefe-

rentemente a través de los factores de crecimiento; estos factores ejercen a su vez un efecto feed-back negativo sobre la secreción de GH actuando tanto a nivel hipotalámico como hipofisario (ver figura 1).

### *Neurotransmisores*

Se conoce la síntesis y metabolismo de varios neurotransmisores; *con efectos diversos* que van a depender del propio neurotransmisor, de su dosis y concentración, y del estado hormonal y/o condiciones fisiológicas del sujeto; sus efectos pueden ejercerse tanto a nivel hipotalámico como hipofisario, a través de las neuronas productoras de GHRH o SIR, o sobre los mismos péptidos hipotalámicos. Algunos tienen «*un efecto dual*» estimulando o inhibiendo las secreciones hormonales (4, 5). Son *utilizados como agentes terapéuticos*; es importante su conocimiento y *sus efectos endocrinos a través de las diferentes vías nerviosas*, pues constituyen la base de los estudios de «reserva funcional» de la secreción de GH hipofisaria, o también llamados test de provocación o tests farmacológicos.

Señalaremos los mecanismos más importantes:

*La vía alfa adrenérgica* es capaz de liberar GH y es un *efecto dosis dependiente* por tanto: Estimulantes alfa-adrenérgicos, como *clonidina*, incrementan la secreción de GH y de la misma forma bloqueantes alfa-adrenérgicos la inhiben (6). Hasta hace poco se pensó, en un mecanismo de acción a través de estimular el GHRH (7); pero recientes estudios *indican que su efecto es ejercido primeramente sobre la inhibición somatostatinérgica*, éste sería el efecto clave; y consecuentemente se produciría la liberación del GHRH con un mayor incremento en la secreción de GH (8, 9). Asimismo se ha podido estudiar la influencia

de los mecanismos beta-adrenérgicos, sugiriéndose que actuarían estimulando el tono somatostatinérgico, por tanto el empleo de los antagonistas beta-adrenérgicos como *propranolol*, aumentarían la secreción de GH inhibiendo la secreción de la somatostatina hipotalámica (10).

*La vía colinérgica*; actualmente está bien establecido que el sistema colinérgico juega un papel clave en la neuroregulación de la secreción de GH (11). Ya Stephen y cols. (1980) (12), comprobaron que la acetil-colina a diferentes concentraciones *inhibe la secreción de SIR* en segmentos hipotalámicos de rata, asimismo se conseguía el mismo efecto utilizando un anticolinestirásico (neostigmina).

Investigaciones posteriores utilizando anticolinesterásico «piridostigmina» con fines diagnósticos en adultos (13-14) comprobaron cómo se incrementaba los valores de GH inducidos por el GHRH, indicando que estas drogas anticolinesterásicas tienen capacidad para anular el período refractario inducido por la administración de GHRH. Más tarde estos mismos investigadores, demostraron que *la piridostigmina sola o asociada al GHRH es el más potente estimulador de la secreción de GH* (15).

Nuestra experiencia es similar tanto en niños diagnosticados de disfunción neurosecretora (16), como en niños de talla baja normosecretores e hiposecretores (en respuesta a los tests farmacológicos y secreción espontánea de GH) (17). También se ha estudiado *la acción de otros neurotransmisores* a través de la vía dopaminérgica (18) serotoninérgica, vía histaminérgica, y el ácido gamaaminobutírico (19-21). Actualmente se tiene conocimiento de la actuación de *otros péptidos hipotalámicos* sobre la secreción de GH, *Galanina*, *GHRP* y *opiáceos endógenos*, utilizándose los dos primeros en estudios de reserva hipofisaria de la secreción de GH (22-25).

### *Hormonas periféricas*

Varias son las hormonas periféricas que interaccionan con la hormona de crecimiento para producir el crecimiento somático.

*Hormonas tiroideas*. Merece la pena destacar la función de las hormonas tiroideas (26). En el hipotiroidismo primario *existe una respuesta disminuida a la estimulación secretora de GH, por inactividad relativa de las células somatotropas y/o una desaparición del GHRH hipotalámico* (27). Es conocido el escaso crecimiento de los niños hipotiroideos, y su normalización con el tratamiento sustitutivo. Por tanto nunca se debe realizar un estudio de secreción de GH sin evidenciarse la situación de eutiroidismo.

*Glucocorticoides*. Aunque en épocas anteriores se mantenía la hipótesis de que los glucocorticoides utilizados «in vivo», reducían las respuestas secretoras de GH a la mayoría de los estímulos conocidos, y asimismo producían un crecimiento más lento en situaciones de administración excesiva (28). Actualmente, se conoce *que las respuestas secretoras de GH pueden modificarse dependiendo del tiempo de administración y de la potencia secretora de los corticoides*, por un comportamiento diferente debido a su distinta farmacocinética (29).

*Esteroides sexuales*. Es conocida como *las altas concentraciones de andrógenos y estrógenos existentes en el período fetal determinan un patrón secretor diferente de GH en hombres y mujeres*, que se expresa al llegar a la pubertad o incluso en etapas anteriores, coincidiendo con la adrenarquina (30). Los hombres tienen un patrón secretor de GH con pulsos más amplios y menos constantes y las mujeres más constantes y menos episódicos, aunque la cantidad de GH secretada al final del día sea similar. Ello es debido a un patrón se-

cretor diferente de los péptidos hipotalámicos SIR y GHRH.

*La secreción de GH varía en las distintas etapas de la vida y conforme avanza la pubertad hay un cambio en el comportamiento secretor, los pulsos son de mayor amplitud y menor frecuencia. Los niveles de estradiol sérico y de testosterona se relacionan con la secreción total de GH (31).*

*La testosterona y su metabolito activo la dihidrotestosterona tienen acciones directas sobre el crecimiento independientes de la GH, son capaces de estimular la proliferación de los controcitos epifisarios ya desde épocas fetales (32). También es conocida la acción de los estrógenos sobre la mineralización ósea.*

*Insulina.* La secreción de GH parece encontrarse inversamente relacionada con la secreción de insulina. El núcleo ventromedial del hipotálamo muy en contacto con el péptido estimulador de la secreción de GH (GHRH), contiene gluco-receptores capaces de detectar cambios en el nivel de glucosa y de influir en la secreción de insulina y liberación de GH relacionada con el proceso de ayuno o post-prandial (33).

#### *Factores metabólicos*

*La GH no solamente es una hormona con capacidad de incrementar el crecimiento, sino que se trata de una hormona con importantes efectos anabólicos y metabólicos. Esto nos indica la necesidad de analizar cómo su secreción puede también estar modulada por los niveles circulantes de los tres principios inmediatos o metabolitos derivados de ellos.*

*Es bien conocido como el descenso relativo de la concentración plasmática de glucosa (superior al 50 %) es un potente estímulo para la secreción de GH, y de hecho ha sido uno de los primeros estímulos utilizado en los tests de estudio de secre-*

*ción de GH (34). Asimismo se conoce que la hiperglucemia aguda bloquea la secreción de GH, y es capaz de inhibir la respuesta ante otros estímulos conocidos (35).*

*El nivel de ácidos grasos también influye en la estimulación o liberación de GH: el aumento de los ácidos grasos inhibirían de inmediato la secreción de GH y su disminución la estimularían, efecto que se produce más tardíamente (36).*

No se conoce bien a través de qué mecanismos los aminoácidos liberan GH, quizá sea a través de la estimulación del GHRH hipotalámico. Los aminoácidos más conocidos estimulantes de la secreción de GH y por este motivo utilizados en los tests de estudio son la «arginina» y «ornitina» (37-38).

*Estado de nutrición.* La secreción de GH está disminuida en sujetos obesos por una elevación del péptido inhibidor (somatostatina) (39-40), y paradójicamente se encuentran elevados los niveles de IGF-I o somatomedinas. Todo lo contrario sucede en estados de desnutrición severa; hay un incremento en los niveles de GH y una disminución de los niveles de IGF-I (39-40).

#### *Factores fisiológicos*

La secreción de hormona de crecimiento, puede modificarse por factores no sólo nutricionales, sino fisiológicos (fig. 1).

*Sueño.* Aunque primeramente se conocía que los mayores picos secretores de GH ocurrían en la fase III y IV del sueño profundo, o fase de ondas lentas (al inicio del sueño); se conoce en la actualidad que además existen otros dos picos semejantes de mediana amplitud que se producen a lo largo de la noche (42). Luego para hacer un estudio correcto debe monitorizarse o analizarse la secreción de GH a lo largo de toda la noche (43-44). El por qué existe esta máxima capacidad secretora durante el



sueño se desconoce, pero puede ser debida a una inhibición fisiológica del tono somatostatinérgico (45).

*Ejercicio físico.* Se le conoce como un potente estímulo en la secreción de GH, quizá incrementando la vía colinérgica y actuando a nivel hipotalámico o quizá por el propio estrés que se genera con el ejercicio físico intenso, que también actuaría a través de la vía colinérgica (fig. 1).

#### CONOCIMIENTOS ACTUALES SOBRE LA ESTRUCTURA, SÍNTESIS, LIBERACIÓN Y TRANSPORTE DE LA GH

La GH químicamente es una molécula polipeptídica de cadena lineal de 191 aminoácidos con dos puentes disulfuros que unen las cisteínas localizadas en posición 53 y 182 con las situadas en las posiciones 165 y 189 respectivamente. Su peso molecular aproximadamente es de 22 kilodaltons (KDa). *Siendo ésta la forma más común de la hormona hipofisaria, el 90 %.* En los últimos años se han descubierto *variantes de diferentes pesos moleculares*, tanto en la hipófisis como en sangre periférica. Se estima que el 10 % de la GH contenida en la hipófisis corresponde a una molécula más pequeña de 20 (KDa) al faltar 15 aminoácidos en relación a la molécula original. *Estas formas moleculares son menos activas que la molécula 22 (KDa) de GH, principalmente en cuanto a su acción promotora del crecimiento* (46).

Los genes que integran este clúster están localizados en una porción de 50.000 pares de bases 50 kb en el brazo largo del cromosoma 17. Todos poseen 5 exones, interrumpidos por pequeños intrones. De esta familia de genes, e locus GH1, o gen GH-N, codifica la secuencia proteica de 191 aminoácidos conocida como estructura, de la GH humana. Aunque predomi-

nantemente codifica la GH de peso molecular 22 (KDa), por la transferencia de un segmento de un exon (segmento del gen expresado) a un intron muy cercano (segmento del gen no expresado) se da lugar a la variante más corta 20 (KDa), descrita por Lewis (47), como resultado de una delección del mensaje de los residuos 32-46 de los aminoácidos de la molécula original. Esta variante es una transcripción primaria de hGH-N.

Recientemente se ha descubierto que un alto porcentaje de la hormona de crecimiento liberada por la hipófisis es transportada por el sistema circulatorio, unida a unas sustancias que posteriormente se descubrieron como proteínas transportadoras formando un complejo con la GH «GH binding-proteins» (BPs) o «proteínas ligadas a la GH». Se trata de dos complejos GH-BP independientes específicos para la GH humana, es decir, que no se unen a otras moléculas estructuralmente similares a la GH como es la prolactina (48).

*Se conocen dos proteínas transportadoras*, una de alta afinidad y otra de baja afinidad. Se tiene un mayor conocimiento sobre la primera (alta afinidad), se une al receptor hepático de la GH modulando su interacción y con los receptores de los tejidos periféricos; e *indirectamente puede modular la bioactividad de la GH*, al modular la acción de la GH con los receptores, restringir su distribución, retrasar su desaparición al disminuir su degradación; por tanto tiene un papel biológicamente relevante (49).

Los valores de esta proteína transportadora, son variables a lo largo de la vida, hay una correlación positiva con la edad, sin embargo no hay diferencias en el sexo. Se han analizado la cantidad de BPs en niños con déficit de GH demostrándose un bajo nivel y un incremento posterior al recibir tratamiento con GH (50).

## RECEPTORES PARA LA GH

Existen al menos tres formas polipeptídicas diferentes del receptor de GH; observándose tanto en los receptores hepáticos como en otras células. Su mecanismo de actuación es «down-regulation» (51). *La variante molecular 20 (KDa) posee diferente afinidad por el receptor de GH con respecto a la forma molecular 22 (KDa)*, pudiendo oscilar de un 3 a un 60 %, según los distintos territorios celulares. *Esto explicaría que una y otra variante molecular tengan efectos biológicos diferentes.*

## ESTUDIO DE LAS SOMATOMEDINAS

Las somatomedinas son un grupo de péptidos o factores del crecimiento insulínicos presentes en el suero, *cuya concentración va a depender de la secreción de hormona de crecimiento.* Aunque su descubrimiento tuvo lugar hace más de 30 años por Salmon y Daughay (52), los diferentes estudios sobre dichos péptidos han ido primeramente, destinados a conocer sus mecanismos de producción y posteriormente *su papel en la fisiología y patología de diferentes situaciones clínicas*; existiendo dificultades para ello, *por no tener un órgano diana de específica actuación*, y por escasez del péptido puro.

Por su morfología estructural con la proinsulina, sus acciones similares a la insulina y ser capaces de no suprimirse por el antisuero específico de insulina se les llama «NSILA» (actividad similar a la insulina no suprimible) o simplemente «factor insuline-like»). Se evidenciaron más de un péptido; pero para que puedan ser considerados como somatomedinas deben reunir las siguientes características (53):

— Sus concentraciones séricas deben depender de la hormona de crecimiento.

— En los tejidos extraesqueléticos deben tener acciones tipo insulina.

— En el cartílago de crecimiento fomentarán la incorporación de sulfato.

— Es indispensable que estimulen la síntesis de DNA (síntesis de nuevas proteínas) y la multiplicación de ciertos tipos de células en cultivo.

— Cinco sustancias descritas cumplían estos criterios. Dos de ellas fueron aisladas en el suero por su actividad estimulando el cartílago de crecimiento y son: La somatomedina-A, péptido neutral y la somatomedina-C que se aisló posteriormente.

Más tarde con el fin de unificar la terminología se propuso utilizar el término de «factores de crecimiento con efectos similares a la insulina», quedaron definidos con las siglas IGF-s (Insuline-Like-growth), *de tal forma que IGF y somatomedina (Sm) son los mismos péptidos. Los péptidos IGF-I se ha relacionado con la Sm-C y los péptidos IGF-II con la Sm-A (54-55).* Tienen una estructura química básica de cadena peptídica, pero de diferente forma molecular y aunque en un 70 % son idénticas, se trata de sustancias con distintas características y funciones biológicas.

*La IGF-I* depende básicamente de GH, y es, más activa que la IGF-II en cuanto a la actividad sobre el cartílago de crecimiento, «in vitro».

*La IGF-II* tiene más actividad insulínica y menos sobre el crecimiento del cartílago, por tanto menos dependiente de la concentración de GH.

Primeramente se creía que sólo se sintetizaba en el hígado, y aunque es el órgano principal que contribuye a la síntesis y secreción de las IGF-s circulantes. Hoy día se conoce que son sintetizadas por un gran número de células en el organismo y están presentes en varios tejidos extrahepáticos humanos, tales como: riñón, corazón, testículos y condrocitos epifisarios proliferativos (56).

Sus acciones biológicas se efectúan cuando la hormona se une al receptor específico, distinguiéndose dos tipos de receptores distintos: 1. El receptor tipo I; une fundamentalmente la IGF-I, pero también puede unir a la IGF-II y la insulina; 2. El receptor tipo II es diferente estructuralmente, se trata de una cadena única más pequeña. Tiene poca afinidad por la IGF-I.

*La regulación del número o de la afinidad de los receptores de IGF-s, es importante, a la hora de influir en los efectos biológicos (57).*

Al encontrarse receptores específicos para la IGS-S, en varios tipos diferentes de células, se explica la amplitud de acciones biológicas (58): 1) en el cartílago estimulando no sólo la incorporación de sulfato al interior de los proteoglicanos, sino la incorporación de H-timidina y la síntesis de ARNm, ADN, colágeno y otras proteínas; 2) acciones mitogénicas dada su capacidad de estimular la síntesis de ADN y/o proliferación celular, distinguiéndose su actuación en fibroblastos, hepatocitos, mioblastos, células mesenquiales y de músculo liso, adipocitos y condrocitos; 3) acciones similares a la insulina, sobre el tejido adiposo, músculo esquelético y músculo cardíaco; favoreciendo el transporte de glucosa al interior de la célula, la lipogénesis y síntesis de proteínas.

El impacto que causó la hipótesis de la actuación de las somatomedinas o factores de crecimiento plasmático ha oscurecido el conocimiento de muchos de los efectos de la GH, no mediados por la IGF-I; a estos se les ha definido como efectos directos y van a precisar de otros receptores celulares. Son todos aquellos efectos metabólicos y anabolizantes descritos, que van a depender preferentemente de la IGF-II (57).

Hay diversos factores conocidos que influyen en las concentraciones de IGF-I co-

mo son: 1) Edad; al nacer existen unos valores más disminuidos, variando según el tamaño del niño (59), se incrementan a los 3 ó 5 años de edad. La mayor secreción se produce en la pubertad. Se han encontrado valores elevados en niños con pubertad precoz idiopática (60); 2) Sexo; se han objetivado valores más elevados en mujeres que en hombres, así como en las niñas adolescentes; 3) Fluctuaciones diurnas; disminuyen ligeramente durante el sueño, en relación contraria a la secreción de GH; 4) Los estados nutricionales; pueden modificar bastante su concentración y es un dato muy a tener en consideración en la regulación de la GH y consecuentemente de IGF-I. Las situaciones de ayuno disminuyen los niveles de IGF-I (61), y en la obesidad sin embargo se encuentran muy aumentados, en contraposición, hay una menor cantidad de GH. Sin embargo, en los casos de mal nutrición proteica calórica severa, existe una disminución importante de los niveles de IGF-I pudiéndose corregir con la implantación de una dieta adecuada (62, 63); 5) Cambios hormonales; los niveles de IGF-s se encuentran reducidos en el hipotiroidismo, en los estados de exceso de glucocorticoides y tras administración excesiva de estrógenos.

#### *Transporte, «Proteínas de transportes»*

Aunque las somatomedinas se han aislado como péptidos pequeños se ha visto que sólo un 1 % de ellas circulan en el plasma en forma libre. Se han distinguido seis proteínas de transporte de IGF-I. Su función es estabilizar las concentraciones de IGF-s y prolongar su semidesintegración biológica en el suero, es decir, tendrían una función de reserva. La más importante es la IGF-BP3, dependiente de la secreción de GH (64); la IGF-BP3 es la proteína que predominantemente circula en la vida postnatal, actualmente su conocimiento es básico en los trastornos del crecimiento

(65). Recientemente se ha conseguido un radioinmunoensayo específico que permite analizar de forma adecuada la IGF-BP<sub>3</sub> (65). Dada su dependencia de la secreción de GH, ha sido y está siendo de enorme utilidad como parámetro analítico en el estudio de las alteraciones secretoras de la GH.

Los niveles de IGF-BP<sub>3</sub> circulantes también pueden modificarse:

1) *Por la edad*, están más bajos al nacimiento, se incrementan en los primeros años de la vida, tiene su máximo pico en la pubertad y esta elevación se presenta dos años antes en las niñas que en los niños.

2) *Por la nutrición*, se han observado un descenso de los niveles con el ayuno, y sin embargo en situaciones de malnutrición o malabsorción, están elevadas.

3) *Por la función hepática*, cuando se ha estudiado en niños con atresia de vías biliares se han encontrado niveles muy disminuidos, bien porque exista un trastorno metabólico general o de la circulación de la propia IGF-BP<sub>3</sub>. Luego puede ser útil en el diagnóstico del fracaso hepático.

4) *Por la función renal*, también en los fracasos renales se han encontrado alteradas, con una elevación de sus niveles al tener disminuido el aclaramiento o función renal, lo que puede ser eficaz también en la valoración diagnóstica de estas situaciones clínicas.

5) *Variaciones diurnas*. Se ha buscado una relación de los niveles de IGF-BP<sub>3</sub> con la secreción de GH espontánea en 24 horas y modificaciones de la IGF-BP<sub>3</sub> tras la administración de GH. Existe una buena correlación entre el logaritmo del área bajo la curva de la secreción de GH de 24 horas y los valores de IGF-BP<sub>3</sub> pudiendo estar relacionado además con los pulsos secretores (66).

## VALORACIÓN DE LA SECRECIÓN DE HORMONA DE CRECIMIENTO

Si la hormona de crecimiento es indispensable para el crecimiento de los niños, *su valoración será de enorme interés en las situaciones de talla baja y crecimiento patológico* cuando previamente se hayan descartado otras patologías.

### MÉTODOS ANALÍTICOS

*La dosificación radioinmunológica de la hormona de crecimiento permitió aportar un elemento diagnóstico esencial en la exploración de niños de talla baja* al conocer su posible capacidad secretora. La GH, fue la segunda hormona que por técnicas de RIA se podía llegar a conocer su secreción endógena, con mínimas cantidades de suero o plasma (un dato de enorme interés en la práctica pediátrica).

Existen métodos de análisis que evalúan la parte biológicamente relevante de la GH circulante, son los análisis del radioreceptor (RRA). Estos son métodos muy sofisticados, costosos teóricamente y económicamente por tanto sólo se han utilizado en situaciones muy específicas y no en la práctica diaria.

Uno de los aspectos más importantes para comprender el grado de fiabilidad de los diferentes tests utilizados ha sido el definir el límite de normalidad. *Algunos autores han considerado respuestas normales* las superiores a 5 ng/ml. (67) en estímulos fisiológicos (ejercicio físico), y en estímulos farmacológicos 7 ng/ml a 10 ng/ml. En la actualidad existe un *consenso bastante unánime de considerar déficits totales de GH respuestas secretoras inferiores a 7 ng/ml.; y déficit parciales respuestas entre 7-10 ng/ml* (68-69).

### Pruebas analíticas

La GH se libera de forma episódica, y en los períodos de mínima secreción, en

ocasiones, los valores de GH son indetectables; por otra parte la vida media de la GH plasmática es corta, de sólo 25 minutos. Sin embargo la tasa basal de GH es muy variable en los sujetos por diferentes circunstancias; se han dado a conocer cifras que van desde 1.9 ng/ml hasta 6.9 ng/ml. (70). Por este motivo las determinaciones hormonales aisladas, al azar, raramente son informativas para la investigación de un trastorno endocrino, particularmente en los niños; por tanto se requieren exploraciones dinámicas donde se pueda conocer con más exactitud la secreción de la hormona. Un hecho frecuente en patología endocrina es que *para diagnosticar una hipofunción debe realizarse una prueba de estimulación*. Esto ha motivado el desarrollo de test de estimulación basados en el conocimiento de los diferentes agentes moduladores de la secreción de GH, actuando a nivel hipotalámico y/o hipofisario; alguno de ellos se vienen realizando desde hace muchos años y otros son de más reciente utilización como el GHRH; también se hacen tests para conocer la secreción de GH en respuesta a estímulos fisiológicos. Basados en los diferentes mecanismos o situaciones fisiológicas que puede modificar la secreción de GH, se han utilizado:

### 1) Tests fisiológicos

\* **Ejercicio Físico.** El ejercicio físico es un potente estimulador de la secreción de GH, pero es necesario que se realice de forma estenuante y que signifique un estrés para el organismo (71-72). Muchos autores encuentran que es un test útil por: su sencillez, comodidad (obtención de una única muestra) y poder realizarse ambulatoriamente; por estos motivos, lo han considerado un test válido como screening para el estudio de secreción de GH, pero utilizando como límite de normalidad 10 ng/ml. A pesar de todo es dificultoso para

niños menores de 6 años. También se ha utilizado asociado a estímulos farmacológicos «betabloqueantes» (propranolol), así se logra un incremento importante en la respuesta secretora de GH (73-74).

\* **Sueño espontáneo.** Dado que el sueño es un auténtico estímulo fisiológico y no requiere la administración exógena de ningún fármaco se ha propuesto como estudio válido para el análisis de la secreción espontánea de GH (75).

### 2) Tests farmacológicos

Se les ha llamado «test de provocación o test de reserva hipofisaria», al intentar provocar la secreción de GH contenida en la hipófisis, como respuesta a un estímulo; ciertos neuropéptidos, neurotransmisores o bien factores metabólicos que actúan modulando la interacción de la vía somatostática y del GHRH endógeno.

*Requieren cierta familiaridad en su valoración.* Cada uno tiene ventajas e inconvenientes y no hay un claro consenso sobre si existe uno de más utilidad que otro. Todos presentan falsos positivos y falsos negativos, aconsejándose la realización de dos, para asegurar el diagnóstico de déficit de GH (76).

*Es importante tener en cuenta que cada fármaco de los utilizados como estímulo tiene un mecanismo de acción diferente y una potencia liberadora distinta. A la hora de elegir un test u otro se debe de tener en consideración (77):*

1) *La eficiencia del test, que será del 100 %, cuando no exista ningún falso negativo, ni ningún falso positivo.*

2) *La sensibilidad del test que puede definirse como la cifra límite que permite distinguir una respuesta normal de una patológica. Deberá alcanzar un intervalo de confianza del 95 %.*

*Dificultades diagnósticas de los diferentes tests*

*Todos los tests por tratarse de una manipulación farmacológica presentan efectos secundarios más o menos importantes y deben tenerse en cuenta a la hora de elegir el más adecuado para cada paciente. Por tanto la utilización de estos tests requieren; atención cuidadosa del paciente, del momento de su realización y obtención de las muestras así como familiaridad con el test elegido.*

*Es importante el conocimiento de las complicaciones de los diferentes estímulos comúnmente utilizados y así mismo de aquellas situaciones que no lo hacen aconsejable. (Tabla I).*

2. El niño estará convenientemente preparado:

- Ayuno
- Clínicamente estable
- No interferencias con alimentos o medicamentos
- En situación basal (ingresar de víspera o reposar al menos media hora antes de comenzar la prueba).
- Procurar que la canalización de la vena sea lo menos estresante posible y con el mínimo tiempo de duración hasta su fijación cuando sea necesario; tal y como se comentó en párrafos anteriores, en ocasiones *el estrés del pinchazo es tan importante que se produce una liberación previa de*

TABLA I. COMPLICACIONES DE LAS PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

<i>Estímulo</i>	<i>Complicaciones</i>	<i>Contraindicaciones</i>
Ejercicio físico		Niños menores de 6 años
Propranolol	Hipoglucemia Hipotensión	Asma Cuadros conocidos de espasticidad Hipoglucemias Debilidad cardiaca
Insulina-Hipoglucemia	Hipoglucemia rara vez convulsiones	Hipoglucemias anteriores severas
Clonidina	Hipotensión Somnolencia	
L-Dopa	Náuseas Vómitos	
Glucagón	Náuseas Vómitos Hipoglucemia tardía	Shock anafiláctico
Ornitina	Vómitos Palidez	
GHRH	Rubicundez Facial Rara vez náuseas, vómitos	

*Situaciones que modifican las respuestas secretoras de GH: Preparación del paciente*

1. La prueba concreta a realizar estará indicada en base a una evaluación clínica detallada.

*la GH hipofisaria con niveles más elevados en la primera muestra obtenida que tras el estímulo que se pretende administrar.*

3. *Cálculo correcto de la dosis del agente estimulador o supresor que se va a utilizar. Es necesario que el peso y talla*

del niño sea tomado muy próximo o el mismo día de la prueba.

4. *Recogida de la muestra* en los tiempos precisos; es importante conocer el *pico máximo de actuación del estímulo utilizado*, y que la muestra se tome en los tiempos precisos. No tiene ningún objeto prolongarla más de los tiempos necesarios. Por ejemplo si conocemos que el pico máximo secretor de GH tras clonidina se produce a los 90' de administrar el fármaco, no tiene ningún objeto continuar la prueba durante más tiempo, pues el valor de la GH será mínimo y no aumentara la información (78).

#### *Estudios con GHRH*

Por las dificultades y efectos secundarios de los diferentes tests de estimulación de la secreción de GH utilizando agentes farmacológicos, y al ser considerados procedimientos no fisiológicos, se han desarrollado otros tests de estudio, *basándose en el efecto del GHRH hipotalámico*, como estimulante específico de la secreción de hormona de crecimiento (79).

Primeramente se probó su eficacia y seguridad en adultos; así como el tiempo en que se producía el máximo incremento de GH tras su administración I.V.; utilizando diferentes dosis 0.5-5 y 10 mcg/Kg, se encontró un incremento en los niveles de GH, ya a los 5 minutos de la administración del GHRH, con un pico máximo entre los 30-45 minutos (80), otros investigadores comprobaron un pico a los 30 y 60 minutos y la GH retorna a los niveles basales a los 90 minutos (81); ambos grupos mostraron una diferencia significativa entre las respuestas secretoras de GH tras GHRH y la administración de placebo.

Es dudosa la relación dosis respuesta. *En la actualidad la dosis comúnmente empleada de forma I.V., es la de 1 mcg/kg* (82), aunque en un amplio estudio del

grupo colaborativo español han utilizado dosis de 1.5 mcg/Kg (83). Se recomienda tomar muestras de sangre para determinar GH a los 0-15-30-45-60-90 y 120 minutos de su administración (83).

A lo largo de los últimos años diferentes investigadores han utilizado este test en niños de talla baja de diferentes etiologías, pero los resultados no son del todo concluyentes. Butenandt mostraba que *no sería posible detectar un déficit de secreción de GH, realizando un simple test de GHRH* (84).

En la serie de niños de talla baja estudiados en nuestro país, un total de 299, «grupo colaborativo español» (141), el 77,6 % de los niños presentaron respuestas secretoras de GH superiores a 10 ng/ml con dosis de 1.5 mcg/Kg I.V.; y *de un total de 163 niños que no habían respondido a otros tests farmacológicos el 67.48 % sí respondían al GHRH*; de la misma forma que autores anteriores, *consideraron a estos niños no respondedores y deficitarios en GH debido a un déficit de GHRH endógeno*, pues la hipófisis es capaz de responder y segregar GH en cantidad normal si se estimula con el factor hipotalámico liberador de GH. Por tanto *este tipo de test podría ser útil para distinguir defectos secretores de origen hipotalámico*, pudiéndose utilizar como *un test de localización del defecto secretor* cuando este ha sido constatado.

*También se ha utilizado por vía subcutánea*. Se ha estudiado el aclaramiento plasmático de GHRH surigiriéndose que existe una pérdida del péptido entre los tejidos subcutáneos que no llega a la circulación, *por lo que se requieren dosis más elevadas para obtener el mismo efecto secretor* de GH 7-10 mcg/Kg. Utilizando la vía subcutánea se encuentra que el pico de GH se produce a los 15 minutos de administración del fármaco (85-86). Algunos

pacientes sobre todo cuando se ha utilizado dosis elevadas 10 mcg/Kg han mostrado como efectos secundarios rubicundez facial, rara vez náuseas y vómitos.

Algunos investigadores que han utilizado el test de GHRH para el diagnóstico de los déficit de GH hipofisario o hipotalámicos, sugieren que la ausencia de respuesta a un simple pulso no excluye el déficit de GHRH, y para cerciorarse del defecto hipotalámico en los no respondedores aconsejan utilizar dosis repetidas; por analogía con otros defectos hormonales hipotalámicos, pues la ausencia de GHRH endógeno puede hacer (87) descender fácilmente la secreción del pool de GH; este hecho, unido a la observación de una inferior respuesta secretora de GH el estímulo con GHRH, en los pacientes con lesiones estructurales, frente a las que muestran los déficit de GH idiopático, por haber permanecido la célula somatotropa más tiempo lesionada, ha motivado que muchos investigadores realicen este tipo de estudios de primación o cebamiento de la célula somatotropa con dosis repetidas de GHRH (88). El estudio del grupo colaborativo español y en nuestra experiencia con la primación de la célula somatotropa con 5-7 mcg/Kg durante 6 días y repitiendo el test agudo se consiguen respuesta al segundo test de GHRH en un elevado porcentaje de niños que previamente habían sido diagnosticados de déficit de GH, y no habían respondido al primer test (83 y 89).

*Los Estudios con GHRH más inhibición del tono somatostatinérgico* con piridostigmina es el más potente estímulo para la secreción de GH comparativamente frente a otros estímulos como insulina hipoglucemia o piridostigmina y/o GHRH administrado aisladamente, al comprobarse como niños diagnosticados de déficit de GH con ausencia de respuesta a test farmacológico y a GHRH, responden a la asociación de piridostigmina y GHRH (11-90). Nuestro grupo ha obtenido resultados similares (91). Se

sugiere, que si se estimula la secreción de GH inhibiendo la secreción de somatostatina y se consigue una adecuada respuesta, podría indicar una función integrada de células hipotalámicas e hipofisarias (46-52).

### 3) Valoración de la secreción espontánea de GH

*La secreción de GH en forma episódica a lo largo del día tiene oscilaciones con momentos de máxima o mínima secreción.* Se incrementa con el sueño y también al caminar, disminuyendo si el sujeto permanece inmóvil, pero despierto; además, se incrementa antes de la comida disminuyendo tras la ingesta. Ante una respuesta inadecuada frente un estímulo habrá que pensar que la secreción de GH se encuentre en fase refractaria o de mínima secreción, y por tanto la valoración de la secreción de GH plasmática puede ser indetectable. La valoración de los estudios de secreción espontánea nos pondrán en conocimiento de la pulsatilidad de la secreción de GH. Por tanto, los test farmacológicos tienen sus limitaciones debido a:

- No determinan la secreción de GH espontánea.

- No permiten establecer una diferencia segregacional de GH.

Con los estudios de los perfiles secretores de GH en 24 horas se han aumentado nuestros conocimientos acerca de la importancia en la relación entre crecimiento y secreción de GH, el patrón pulsátil de la secreción de GH puede funcionar como una señal biológica para hacer óptimo el crecimiento. *Para algunos investigadores la velocidad de crecimiento está determinada, principalmente por los pulsos de secreción de GH; como si se tratase de un fenómeno modulado por la amplitud de los pulsos (92).*

La cifra considerada como normal es también un valor arbitrario. Se ha consi-



derado en la literatura como cifra discriminadora entre pacientes con crecimiento normal o patológico 3.2 ngr/ml (93, 94).

El adecuado conocimiento de la secreción de GH requiere los análisis de muestras tomadas con unos intervalos o períodos de tiempos razonables teniendo en cuenta el aclaramiento metabólico o vida media de la hormona, 20 minutos para la GH. Los estudios de Albertsson-Wikland y Rosberg (95) aconsejan que los tiempos de toma de muestra *no deben ser superiores a 30 minutos pues se sobreestiman los niveles de GH*.

Existen métodos de estudio de pulsatibilidad y esto ha sido motivo de diversos artículos, libros, tesis doctorales para diferentes investigadores; uno de ellos ha sido diseñado por G. R. Merriam and Kenneth W. Wachter con el programa PC-Pulsar (96), es el más utilizado en Europa. Este método estudia las tendencias secretoras a lo largo del tiempo, identificando picos en series residuales, y resolviendo cada pico; de tal forma que definiendo primeramente una línea basal (que representa la contribución de los ritmos circadianos y tendencias a largo plazo, depurando las fluctuaciones ultradianas). Identifica posteriormente los picos como subseries individuales por encima de la línea basal; pero debe decidir qué elevaciones de las series residuales constituyen picos. No todas las elevaciones representan episodios secretores, pues a causa del RIA y las condiciones metabólicas en relación a la toma de muestra y su conservación pueden existir fluctuaciones aleatorias y es necesario de alguna forma hacer un filtrado. El algoritmo del «Pulsar» no hace suposiciones de picos ideales, requiere que los picos tengan alguna relación entre su altura y su amplitud no excluye los picos de un punto único; un pico es aceptado, si es muy alto, aunque sea estrecho, o si es sólo moderadamente alto pero su anchura se ex-

tiende a varios puntos. Para ello calcula los niveles de discriminación  $G(n)$  hasta cinco, mediante grupos de datos de ejemplos o series de calibración, obtenidos de diferentes niveles de ensayo. Por tanto, los niveles de discriminación  $G(n)$  nos indican qué puntos pueden calificarse como integrantes de un pico.

La desviación estándar del radioinmunoensayo utilizado es calculado en cada punto.

Las ventajas que ofrece son: 1. Garantizar que el estudio no esté influenciado por el método de análisis empleado en la determinación de GH, ya que tiene en cuenta la desviación estándar del RIA utilizado. 2. Análisis minucioso de cada pico, valorando si cada uno de ellos puede descomponerse en más de un pico secretor. 3. Acumular datos estadísticos sobre la frecuencia e intervalos, amplitud, altura y área de cada pico, y calcular el valor medio de la serie de datos con su desviación estándar en función del tiempo de estudio, «secreción integrada» (S.I.).

#### — Secreción nocturna de GH

La valoración de la secreción de GH a lo largo de 24 horas, representa para el niño un importante volumen de sangre y un estrés considerable para el personal sanitario, un excesivo tiempo de trabajo y un gran costo. Reducir el tiempo de estudio de la secreción espontánea, tomando muestras solamente durante el período nocturno supone una ventaja.

Está bien documentado a lo largo de un sinnúmero de trabajos en la literatura, el aumento de la secreción de GH durante la noche. Se ha intentado analizar el por qué de una mayor frecuencia de episodios de GH durante la noche, bajo la hipótesis de un aumento de la sensibilidad de las células somatotropas a los estímulos tales como el GHRH, y los investigadores llegan a

la conclusión de que el aumento de picos de GH nocturnos no se debe a un aumento de la sensibilidad de las células somatotropas, sino a una disminución de la secreción de la somatostatina endógena con un aumento del GHRH (97).

Se ha constatado en diferentes estudios que la información sobre pulsatilidad de GH ofrecida por el estudio solamente nocturno es suficiente o similar al estudio durante 24 horas (98); en nuestra clínica se obtuvieron resultados similares (99).

Los análisis de pulsos, también pueden ser utilizados para valorar exclusivamente la secreción nocturna. Será preciso modificar algún algoritmo matemático, pero no en todos los programas. Lo aconsejable es que el período de tiempo no sea inferior a 10 horas y las tomas de muestras en intervalos no superiores a 20-30 minutos.

— Valoración de la secreción espontánea diurna

Algunos investigadores analizando exclusivamente la secreción de GH espontánea diurna y comparativamente con la nocturna, comprueban, como algunos niños con secreción nocturna normal muestran una secreción diurna más limitada de tal forma que si se tuviese en cuenta este parámetro como único dato a la hora de establecer un criterio de normalidad secretora, no reflejaría la realidad (100).

#### 4) *Determinación de GH en orina*

El diagnóstico de la deficiencia de hormona de crecimiento se establecía basándose en datos clínicos y de laboratorio, pero cada una de las pruebas que evalúa secreción de GH exige la extracción de múltiples muestras de sangre. Se sugirió que la estimación de la excreción de GH en la orina a lo largo de toda la noche quizá podría reflejar la suma total de la secreción fisiológica de esta hormona

(101). Las dificultades que ha planteado el encontrar un análisis fiable y que defina la secreción normal o fisiológica ha retrasado su utilización y desarrollo, presentándose en la literatura con ciertos límites.

Ha venido motivado por tres hechos:

1. La mínima concentración de GH en la orina; sólo un 0,01 % de una dosis de GH inyectada se ha eliminado por la orina, con un aclaramiento de 0'006-0'01 ml/mn.

2. Para su determinación se precisaban métodos de alta sensibilidad y especificidad.

3. Es preciso mantener una función tubular/renal normal, pues la eliminación de GH no sería correcta.

Las primeras técnicas de análisis no estaban suficientemente definidas como para medir las cantidades tan bajas de GH encontradas en la orina y era necesario previamente realizar una extracción, filtración, concentración y posterior análisis mediante una electroforesis.

En la actualidad con el desarrollo de radioinmunoensayos específicos y de alta sensibilidad estos métodos están teniendo cierta consideración. Se ha mostrado cierta correlación con la secreción de GH en respuesta a los tests farmacológicos e incluso hay una correlación más elevada con la secreción de GH nocturna, apreciándose asimismo una diferencia significativa en la excreción de los niños con déficit total de GH, y los déficits parciales o en los niños de corta estatura; sin embargo no se han encontrado diferencias en la excreción de GH entre los niños normales y aquellos niños de talla baja, pero buenos respondedores a los tests farmacológicos (102). Trabajos recientes han mostrado buena relación en prepúberes, pero no cuando avanza la pubertad (103).

*Es posible que en el futuro, las mediciones urinarias de GH puedan ser útiles*

desde el punto de vista diagnóstico y como control terapéutico, para establecer una dosis de GH adecuada *en el tratamiento de los niños que lo precisen*.

#### CONSIDERACIONES DIAGNÓSTICAS EN LA VALORACIÓN DE LA SECRECIÓN DE GH

##### *De los métodos analíticos*

*Siempre se debe tener un conocimiento muy preciso de los métodos utilizados, ya que existen amplias variaciones. Se comprobó, cuando se midió un plasma con cinco radioinmunoensayos diferentes (104).*

Es conocida ampliamente en la literatura a través de investigaciones de los últimos años como los radioinmunoensayos con anticuerpos monoclonales informan de valores ligeramente inferiores que cuando la misma muestra se ha valorado por RIA con anticuerpos policlonales (105-106).

La relatividad de estos ensayos para determinaciones de GH, viene motivado por la no consideración de las formas moleculares de la GH circulante; así como las interferencias con las proteínas transportadoras de GH (107).

##### *Situaciones que modifican las respuestas secretoras de GH*

*Hipotiroidismo subyacente o subclínico.* En estas situaciones pueden encontrarse modificaciones en la respuesta secretora de GH si los individuos no han sido tratados con hormonas sustitutivas de tiroides. Por tanto *los niños deben de estar en situación eutoroideica antes de iniciar un estudio con GH*, y en caso necesario, tratarse.

*Los diferentes estadios puberales.* Desde hace tiempo por diferentes trabajos aparecidos en la literatura se conoce como

en la pubertad, aparecen cambios en la secreción espontánea de GH y en las respuestas a los tests farmacológicos, sugiriendo una influencia de los andrógenos circulantes en la secreción de GH (108-109). Siguiendo las consideraciones de estas investigaciones es importante tener en cuenta antes de evaluar los resultados de la secreción de GH el estadio puberal y la edad del paciente. Una respuesta de 10 ng/ml en un niño de 5 años puede ser normal, pero quizá no lo sea en situación puberal (110).

*Obesidad.* En párrafos anteriores se ha mencionado como en situaciones de sobrepeso hay una respuesta abolida de la secreción de GH o disminuida a los tests farmacológicos, secreción espontánea y estimulación con GHRH. Es aconsejable en los niños con sobrepeso importante, mejorar la relación del peso para la talla antes de evaluar la secreción de GH, para evitar resultados falsos negativos. Sobrepesos discretos no asociados a otros datos de talla baja patológica pueden sin embargo indicarnos la posibilidad de un déficit de GH (por aumento del panículo adiposo en estas situaciones).

#### VALORACIÓN DE LOS FACTORES DE CRECIMIENTO (SOMATOMEDINAS)

En capítulos anteriores se ha definido la importancia de los factores de crecimiento también llamados somatomedinas o IGF-S por sus acciones biológicas productoras del crecimiento somático. Por tanto es importante conocer sus posibilidades diagnósticas y terapéuticas en los niños de talla baja de diferentes etiologías.

En la concentración plasmática de IGF-I influye la cantidad de GH secretada y un buen funcionamiento del receptor hepático. Por otra parte tal y como se citó anteriormente también influyen: Edad, sexo,

estados nutricionales, fluctuaciones diurnas y cambios hormonales.

### *Test de generación de IGF-I*

En la necesidad de encontrar una causa que definiera mejor a los niños de talla baja y crecimiento patológico, pero con respuesta normal, o elevada a los tests de estímulo para la secreción de GH o incluso con niveles basales de GH elevados y encuadrados como talla baja idiopática o retraso constitucional del crecimiento, se administró hormona de crecimiento, y se evaluó la cantidad de IGF-I comparativamente con el valor basal (111).

Se observó cómo un grupo de niños eran capaces de incrementar su crecimiento, su anabolismo y los valores de IGF-I, sospechándose una alteración de la GH endógena (112-113), que se confirmó cuando se comparó la actividad de la GH por técnicas de radioreceptor ensayo y la GH circulante por técnicas de radioinmunoanálisis (114). Es decir, estos niños segregan una GH que si bien es inmunoreactiva (se puede medir con RIA) tiene una menor o mínima actividad biológica; por lo que el crecimiento es patológico, así como los niveles de IGF-I basales. *Si son capaces de responder a la administración de GH exógeno incrementando los niveles de IGF-I, indirectamente se puede sospechar que disponen de una GH endógena inactiva biológicamente*, con un mayor porcentaje de las formas moleculares menos activa (20 KDa). Por las dificultades técnicas que suponen tanto los estudios de radioreceptor ensayo como el análisis de las formas moleculares de la GH, diferentes investigadores han propuesto *estudios de IGF-I basal y tras GH, también llamado «test de generación de IGF-I»*, como útil y valioso para definir esta entidad clínica (115).

La valoración de la IGF-I plasmática también ha mostrado dificultades. Es difi-

cil establecer si toda la productividad de la IGF-s significa funcionalidad.

Dado que la IGF-s se encuentran ligadas a proteínas específicas (y en forma libre solamente un 1 %), estos complejos, podrían impedir que se descubra una parte importante de la reserva total o concentración real de IGF-s. Actualmente se aconseja utilizar RIAS tras separación de proteínas transportadoras y no directos por su mayor especificidad (116).

### *Valoración de proteínas transportadoras de IGF-I*

También es importante por los conocimientos que se tienen en la actualidad la determinación de (IGF-BP<sub>3</sub>); es más específica que la propia valoración de la IGF-I en los trastornos del crecimiento (64-66).

### CLASIFICACIÓN DE LAS ALTERACIONES DE LA SECRECIÓN DE GH

Los conocimientos actuales sobre la hormona de crecimiento expuestos en párrafos anteriores, nos obligan a plantearnos una clasificación de las alteraciones secretoras de la GH donde se considere no sólo la cantidad, sino la calidad de la hormona secretada y las posibilidades para una correcta realización de sus acciones biológicas; siguiendo un criterio fisiológico y anatómico se describen las distintas entidades. (Tabla II).

### PLANTEAMIENTOS DIAGNÓSTICOS DE LAS ALTERACIONES SECRETORAS DE GH

Entre la secreción normal y patológica de GH existe un abanico amplio de posibilidades que va desde una secreción anormalmente elevada pasando por una secreción normal, hasta un déficit parcial, déficit total o bien un déficit funcional

TABLA II. CLASIFICACIÓN DE LOS DEFECTOS DE GH

NIVEL DE DEFECTO	NOMBRE DE LA ENFERMEDAD QUE PRODUCE
<b>A) ALTERACIONES SECRETORAS GH</b>	
1. <i>Déficit de GH hipofisarios o hipotalámicos</i>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alteraciones genéticas</li> <li>• Causas anatómicas</li> <li>• Orgánicas               <ul style="list-style-type: none"> <li>* Tumores, Radiaciones, post-traumáticas, e infecciosas</li> </ul> </li> </ul>	Déficit de GH severo (varios tipos) Déficit de GH de comienzo neonatal Déficit de GH adquirido
2. <i>Insuficiencia de GH</i>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Disfunción neurocortical o defectos neurotransmisores               <ul style="list-style-type: none"> <li>* Idiopáticos</li> <li>* Deprivación afectiva</li> <li>* Radiaciones</li> </ul> </li> </ul>	Disfunción neurosecretora
3. <i>Déficit transitorios de la secreción de GH</i>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Deprivación afectiva</li> <li>• Asociado a otras enfermedades orgánicas</li> <li>• Déficit peripuberales</li> </ul>	Déficits parciales transitorios
<b>B) ALTERACIONES MÁS ALLÁ DE LA SECRECIÓN DE GH</b>	
1. <i>Insuficiencia de GH</i>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anomalías estructurales de la molécula de GH</li> </ul>	GH Bioinactiva (también llamado síndrome de Kowarski)
2. <i>Inhibición en la circulación periférica de GH,</i> por alteración de proteínas transportadoras	
	Resistencia a la GH
3. <i>Insensibilidad a la GH (alteraciones a nivel del receptor hepático)</i>	
	Síndrome de Laron
4. <i>Síntesis defectuosa de IGF-S</i>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Defectos de su gen</li> <li>• Daño en el lugar de producción</li> </ul>	Hepatopatías
5. <i>Interferencias con IGF-S</i>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alteración de Proteínas transportadoras de IGF-S</li> </ul>	Insuficiencias renales
6. <i>Insensibilidad IGF-I</i>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• A nivel del receptor</li> <li>• Alteración de los órganos diana (cartílago hueso)</li> </ul>	Resistencia IGF-S Discondroplasias osteopatías
7. <i>Déficit asociados a alteraciones de GH</i>	
	Síndromes de Dow, Turner y Alt. hemáticas

(cuadros que también pueden quedar denominados como insuficiencia de GH) (116-118).

*Si bien los estudios de las respuestas secretoras de GH a los tests farmacológicos nos han informado de la reserva hipofisaria no indican claramente la secreción o cantidad de GH disponible para producirse un adecuado crecimiento.*

La GH es secretada en pulsos intermitentes en el niño y en la vida adulta y ésta sólo se puede conocer con la valoración de la secreción espontánea.

Tampoco los tests farmacológicos nos informan de la localización del defecto secretor o de su identidad en el tiempo. Asimismo cuando existe una alteración secretora, ¿es un defecto hipofisario o es hipotalámico? ¿está causado por un problema orgánico o es idiopático? ¿si la secreción de GH es normal, pero el crecimiento del niño es evidentemente patológico existirá un defecto más allá de la secreción o neuroregulación de la GH?

Todos estos planteamientos diagnósticos deben ser estudiados de una forma escalonada y con un planteamiento basado en la realización de la prueba o el test más indicado para el despistaje de las patologías primeramente más frecuentes y posteriormente las de menor incidencia. Aconsejamos el protocolo de estudio de la Tabla III.

#### CONCLUSIONES

1. Las pruebas diagnósticas de valoración de la GH no deben sustituir la historia clínica detallada, exploración minuciosa y valoración auxológicas.
2. Se realizarán de forma indiscriminada a todo niño que consulta por talla baja.
3. Serán realizados por personal entrenado en unidades especializadas, que conozcan la metodología y los criterios para una interpretación correcta de los resultados.

TABLA III. SISTEMÁTICA DIAGNÓSTICA DE LAS ALTERACIONES SECRETORAS DE GH

ENTIDAD	BASES DIAGNÓSTICAS
<i>Déficit GH</i> <i>Insuficiencia GH</i>	Tests farmacológicos
1.º Déficit neurosecretor	Test farmacológicos (+) Secreción espontánea GH ↓ o (-)
2.º GH Inactiva	IGF-II Test de Generación IGF-I (+)
3.º Alt. del receptor de GH	IGF-II Test de Generación IGF-I (-)
4.º Alt. del receptor IGF-I	IGF-II
5.º Alt. Proteínas transportadoras IGF-I	IGF-BP3 ↓

4. Es necesario unificar métodos de estudio y valorarlos en el presente y en el futuro, cuando los pacientes hayan llegado a la talla final, pues resolverán algunos de los interrogantes que en la actualidad exis-

ten sobre la metodología diagnóstica más precisa a utilizar en los trastornos del crecimiento motivados por la alteración secretora de la GH.

## BIBLIOGRAFÍA

- SCHAFF-BLASS, E.; BURSTEIN, S.; ROSENFELD, R. L.: *Advances in diagnosis and treatment of short stature, with special reference to the role of growth hormone*. J. Pediatr. 1984; 104: 801-813.
- TANNENBAUM, G. S.: *Neuroendocrine control of growth hormone secretion*. Act. Paediatr. Scand., 1991; (suppl); 372: 5-16.
- TANNENBAUM, G. S.; MARTÍN, J. B.: *Evidence for an endogenous ultradian rhythm governing growth hormone secretion in the rat*. Endocrinology 1976; 98: 562-570.
- COLONIA, V. G.; CELLA, S. G.; LOCATELLI, V.; LOCHE, S.; GHIGO, E.; COCCHI, D.; MÜLLER, E. E.: *Neuroendocrine control of growth hormone secretion*. Acta Paediatr. Scand. (suppl.), 1989; 349: 87-92.
- JORDAN, V.; DIÉGUEZ, C.; LAFAFFIAN, I.; RODRÍGUEZ-ARNAO, M. D.; GÓMEZ-PAN, A.; HALL, R.; SCANLON, M. F.: *Influence of dopaminergic, adrenergic and cholinergic blockade and TRH administration on GH responses to GRF 1-29*. Clin. Endocrinol. 1986; 24: 291-298.
- MÜLLER, E. E.: *Neural control of somatotrophic function*. Physiol. Rev. 1987; 67: 962-1053.
- CELLA, S. G.; LOCATELLI, V.; GENNARO, V.; WEHRENBURG, W. B.; MÜLLER, E. E.: *Pharmacological manipulations of alfa-adrenoceptors in the infant rat and effects on growth hormone secretion. Study of the underlying mechanism of action*. Endocrinology 1987; 120: 1639-1643.
- DEVESA, J.; ARCE, V.; LOIS, N.; TRESGUERRES, J. A. F.; LIMA, L.: *Alfa-2-adrenergic agonism enhances the growth hormone (GH) response to GH-releasing hormone through an inhibition of hypothalamic somatostatin release in normal men*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1990; 71: 1581-1588.
- DEVESA, J.; DÍAZ, M. J.; TRESGUERRES, J. A. F.; ARCE, V.; LIMA, L.: *Evidence that alfa-2-adrenergic pathways play a major role in growth hormone (GH) neuroregulation: alfa-2-adrenergic agonism counteracts the inhibitory effect of muscarinic cholinergic receptor blockade on the GH response to GH-releasing hormone, while alfa-2-adrenergic blockade diminishes the potentiating effect of increased cholinergic tone on such stimulation in normal men*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1991; 73: 251-256.
- RICHARDSON, S. B.; TWENTE, S.: *Inhibition of hypothalamic somatostatin release by beta-adrenergic antagonists*. Endocrinology 1990; 126: 1043-1046.
- GHIGO, E.; MAZZA, E.; IMPERIALE, E.; GOFFI, S.; ARVAT, E.; BELLONE, J.; PROCOPIO, M.; ULLIO, E.; BOGHEN, M.; CAMANNI, F.: *Pyridostigmine plus GHRH is the most powerful single test of the secretory integrity of somatotrophs*. Acta Paediatr. Scand. 1988 (suppl.), 343: 182-183.
- RICHARDSON, S. B.; HOLLANDER, C. S.; DELETO, R.; GREENLEAF, P. W.; THAW, C.: *Acetylcholine inhibits the release of somatostatin from rat hypothalamus in vitro*. Endocrinology 1980; 107: 122-128.
- MASSARA, F.; CHIGO, E.; MOLINATTI, P.; MAZZA, E.; LOCATELLI, V.; MÜLLER, E. E.; CAMANNI, F.: *Potential of cholinergic tone by pyridostigmine bromide re-instates and potentiates the growth hormone responsiveness to intermittent administration of growth hormone-releasing factor in man*. Acta Endocrinol. 1986; 113: 12-16.
- GHIGO, E.; MAZZA, E.; IMPERIALE, E.; MOLINATTI, P.; BERTAGNA, A.; CAMANNI, F.; MASSARA, F.: *Growth hormone responses to pyridostigmine in normal adults and in normal and short children*. Clin. Endocrinol. 1987; 27: 669-673.
- GHIGO, E.; MAZZA, E.; IMPERIALE, E.; RIZZI, G.; BENSO, L.; MÜLLER, E. E.; CAMANNI, F.; MASSARA, F.: *Enhancement of cholinergic tone by pyridostigmine promotes both basal and growth hormone (GH)-releasing hormone-induced GH secretion in children of short stature*. J. Clin. Endocrinol. 1987; 65: 452-456.
- LUZURIAGA, C.: *Disfunción neurosecretora*. En: Retrasos del crecimiento fisiopatológico, More-

- no Esteban B. Tresguerres J. A. F. (ed.) Díaz de Santos S.A. 1992: 239-253.
17. LUZURIAGA, C.: *Valoración de la secreción de hormona de crecimiento en el niño de talla baja. Planteamientos diagnósticos y terapéuticos.* Tesis Doctoral presentada en la Universidad de Cantabria. Octubre, 1992.
  18. DEVESA, J.; TRESGUERRES, J. A. F.: *Control de la secreción de GH.* En: Moreno Esteban B., Tresguerres J. A. F. Retrasos del crecimiento: fisiopatología (eds.). Díaz de Santos 1992: 35-54.
  19. MENDELSON, W. B.; JACOBS, L. S.; REICHMAM, J. D.; OTHMER, E.; CRYER, P. E.; TRIVEDI, B.; DAUGHADAY, W. H.: *Suppression of sleep-related prolactin secretion and enhancement of sleep-related growth hormone secretion.* J. Clin. Invest. 1975; 56: 690-697.
  20. RODRÍGUEZ ARNAO, M. D.; RODRÍGUEZ, J.; APAOLZA, I.; GÓMEZ PAN, A.: *Diagnóstico del déficit de hormona de crecimiento.* En: Moreno Esteban, B., Tresguerres J. A. F. Retraso del crecimiento fisiológico (eds.) Díaz de Santos 1992: 351-382.
  21. HANDFORTH, A.; SOURKES, T. L.: *Inhibition by dopamine agonists of dopamine accumulation following alpha-hydroxybutyrate treatment.* Eur. J. Pharmacol. 1975; 34: 311-319.
  22. MEISTER, B.; SCANLON, M. F.; HOKFELT, T.: *Occurrence of galanin-like immunoreactivity in growth hormone-releasing factor (GRF)-containing neurons of the monkey (Macaca fascicularis) infundibular nucleus and median eminence.* Neuroscience 1990; 119: 136-139.
  23. POMBO, M.; BARREIRO, J.; FERNÁNDEZ BUSTILLO, M.; LOIS, R.; DEVESA, J.: *El hipertonio de somatostatina (SS) en la obesidad parece depender de una afectación alfa-2-adrenergica central.* An. Esp. Pediatr. 1991; 34 (suppl.), 44: 41-42.
  24. DEBELL, W. K.; PEZZOLI, S. S.; THORNER, M. O.: *Growth hormone (GH) secretion during continuous infusion of GH-releasing peptide: partial response attenuation.* J. Clin. Endocrinol. Metab. 1991; 72: 1312-1316.
  25. DROUVA, S. V.; EPELBAUM, J.; TAPIA ARANCIBIA, L.; LAPLANTE, E.; KORDON, C.: *Opiate receptors modulate LHRH and SRIF release from mediobasal hypothalamic neurons.* Neuroendocrinology 1981; 32: 163-167.
  26. HERVÁS, F.; MORREALE DE ESCOBAR, G.; ESCOBAR DEL REY, F.; POZUELO ESCUDERO, V.: *Dinámica de secreción de hormona de crecimiento en pacientes con hipotiroidismo primario, antes y después del tratamiento con hormonas tiroideas.* Rev. Iber. Endocrinol. 1976; 135: 263-273.
  27. SÁNCHEZ FRANCO, F.; FERNÁNDEZ VÁZQUEZ, G.; DE LOS FRAILES, M. T.; VARELA, C.; LORENZO, M. J.; CACICEDO, L.: *Regulación del GRF.* En: Tresguerres J. A. F., Sánchez Franco F., Casanueva F., Vázquez J. A. Posibilidades diagnósticas del GRF (1-29) NH2 (eds.) Garsi 1989: 3-12.
  28. NAKAGAWA, K.; MASHIMO, K.: *Suppression of exercise induced growth hormone release with dexametasone.* Hum. Metab. Res. 1973; 5: 225-226.
  29. PRALONG, F. P.; MIELL, J. P.; CORDER, R.; GAILLARD, R. C.: *Dexamethasone treatment in man induces changes in 24-hour growth hormone (GH) secretion profile without altering total GH released.* J. Clin. Endocrinol. Metab. 1991; 73: 1191-1196.
  30. WENNINK, J. M. B.; DELEMARRE-VAN DE WAAL, H. A.; SCHOEMAKER, R.; BLAAUW, G.; BRAKEN, C.; SCHOEMAKER, J.: *Growth hormone secretion patterns in relation to LH and testosterone secretion throughout normal male puberty.* Acta Endocrinol. 1990; 123: 263-270.
  31. PLOTNICKL, P.; THOMPSON, R. G.; BEITINS, I.; BLIZZARD, R. M.: *Integrated concentrations of growth hormone correlated with stage of puberty and estrogen levels in girls.* J. Clin. Endocrinol. Metab. 1974; 38: 436-439.
  32. CARRASCOSA, A.; AUDIL; BALLABRIGA, A.: *Human fetal apiphyseal chondrocytes in culture: an in vitro model for studying human fetal growth.* Acta Endocrinol. 1986; 113: 41-60.
  33. CAMMANI, F.; MASSARA, F.; BELFORTE, L.; MOLINATTI, G. M.: *Changes in plasma growth hormone levels in normal and acromegalic subjects following administration of 2-bromo-alpha-ergocryptine.* J. Clin. Endocrinol. Metab. 1975; 40: 363-366.
  34. ROTH, J.; GLICK, S. M.; JALOW, R. S.; BERSON, S. A.: *Hypoglycemia: a potent stimulus to secretion of growth hormone.* Science 1963; 140: 987-989.
  35. ROTH, J.; GLICK, S. M.; JALOW, R. S.; BERSON, S. A.: *Secretion of human growth hormone: physiologic and experimental modification.* Metabolism. 1963; 12: 577-579.
  36. IMAKI, T.; SHIBASIKI, T.; SHIZUME, K.; MASUDA, A.; HOTA, M.; KIYOSAWA, Y.; JIBUJI, K.; DEMURA, H.; TSUCHIMA, T.; LING, N.: *The effect of free fatty acids on «growth hormone» (GH)-releasing «hormone-mediated» GH secretion in man.* J. Clin. Endocrinol. Metab. 1985; 60: 290-293.
  37. RAITI, S.; DAVIS, W. T.; BLIZZARD R. M.: *A comparison of the effects of insulin hypoglycemia and arginine infusion on release of human growth hormone.* Lancet 1967; 2: 1182-1185.



38. GOURMELEN, M.; DONNADIEU, M.; SCHIMPF, R.; LESTRADETU GIRARD, F.: *Effect du chlorhydrate d'ornithine sur le taux plasmatique de l'hormone de croissance (GH)*. Ann. Endocrinol. 1972; 32: 526-528.
39. WILLIAMS, T.; BERELOWITZ, M.; JOFFE, S. N.; THORNER, M. O.; RIVIER, J.; VALE, W.; FRONHMAN, L. A.: *Impaired growth hormone responses to growth hormone-releasing factor in obesity*. N. Engl. J. Med. 1984; 311: 1403-1407.
40. CORDIDO, F.; DIEGUEZ, C.; CASANUEVA, F.: *Effect of central cholinergic neurotransmission enhancement by pyridostigmine on the growth hormone secretion elicited by clonidine, arginine, or hypoglycemia in normal and obese subjects*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1990; 70: 1361-1370.
41. PHILLIPS, L. S.; UNTERMAN, T. G.: *Somatomedin activity in disorders of nutrition and metabolism*. Clin. Endocrinol. Metab. 1984; 13: 145-189.
42. TAKAHASHI, Y.; KIPNIS, D. M.; DAUGHADAY, W. H.: *Growth hormone secretion during sleep*. J. Clin. Invest. 1968; 47: 2079-2090.
43. CACCIARI, E.; COCCAGNA, G.; COGNANI, A.; PIRAZZOLI, P.; GALLASSI, R.; FARNETI, P.; BERNARDI, F.; ZAPPULLA, F.; GOBBI, G.; VERUCCHI, P.: *Growth hormone release during sleep in growth-retarded children with normal response to pharmacological tests*. Arch. Dis. Child. 1978; 53: 487-490.
44. ROCHICCIOLI, P.; SANZ, M. T.; CALVET, U.; ARBUS, L.; CHATELAIN, P.; BERNARD, M. T.; DUTAU, G.; SABLAYROLLES, B.; ENJAUME, C.: *Etude de la sécrétion somatotrope de sommeil dans 60 cas de retards staturaux de l'enfant*. Arch. Fr. Pédiatr. 1985; 42: 665-670.
45. FROHMAN, L. A.; KRIEGER, D.: *Neuroendocrine physiology and disease*. En: Feling P., Baxter J. D., Brocidus, A. E., Frohman L. A. (eds.) Endocrinology and metabolism. New York. MacGraw-Hill 1986: 185-246.
46. LEWIS, U. J.; FRIGERI, L. G.; SIGEL, M. B.; TUTWILER, G. F.; VANDERLAAN, W. P.: *Multiple forms of human growth hormone*. En: Raiti S., Tolman R. (eds.) Human growth hormone. New York: Plenum; 1986: 349-447.
47. LEWIS, U. J.; SINGH, R. N. P.; TUTWILER, G. F.; SIGEL, M. B.; VANDERLAAN, E. F.; VANDERLAAN, W. P.: *Human growth hormone: A complex of protein*. Recent. Prog. Horm. Res. 1980; 36: 477-508.
48. BAUMANN, G.: *Growth hormone binding proteins: Biochemical characterization and assays*. Acta Endocrinol. 1991; 121: 21-26.
49. MANNOR, D. A.; WINER, J. M.; SHAW, M. A.; BAUMANN, G.: *Plasma growth hormone (GH)-binding proteins: Effect on GH binding to receptors and GH action*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1991; 73: 30-34.
50. POSTERL-VINAY, M. C.; TAR, A.; HOCQUETTE, J. F.; CLOT, J. P.; FONTOURA, M.; BRAUNER, R.; RAPPAPORT, R.: *Human plasma growth hormone (GH)-binding proteins are regulated by GH and testosterone*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1991; 73: 197-202.
51. LESNIAK, M. A.; ROTH, J.: *Regulation of receptor concentration by homologous hormone. Effect of human growth hormone on its receptor in IM-9 lymphocytes*. J. Biol. Chem. 1976; 251: 3720-3729.
52. SALMÓN, W. D.; DAUGHADAY, W. H.: *A hormonally controlled serum factor which stimulates sulfate incorporation by cartilage in vitro*. J. Lab. Clin. Med. 1957; 49: 825-836.
53. UNDERWOOD, L. E.; D'ERCOLE, A. J.; VAN WYK, J. J.: *Somatomedin-C and the assessment of growth*. Ped. Clin. Nort. Am. 1980; 27: 771-782.
54. FRYKLUND, L.; UTHNE, K.; SIEVERTSSON, H.: *Identification of two somatomedin. A active polypeptides and in vivo effects of a somatomedin a concentrate*. Biochem Biophys Res. Communum 1974; 61: 957-962.
55. VAN WYK, J. J.; UNDERWOOD, L. E.; HINTZ, R. L.; CLEMMONS, D. R.; VOINA, S. J.; WEAVER, R. P.: *The somatomedins: A family of insulin-like hormones under growth hormone control*. Recent Prog. Horm. Res. 1974; 30: 259-318.
56. NILSSON, A.; ISGAARD, J.; LINDAHL, A.; DAHLSTRM, A.; SKOTTNER, A.; ISAKSSON, O. G. P.: *Regulation by growth hormone of number of chondrocytes containing IGF-I in rat growth plate*. Science 1986; 233: 571-574.
57. RECHLER, M. M.; NISSLEY, S. P.: *The nature and regulation of receptors for insulin-like growth factors*. Annu Rev. Physiol. 1985; 47: 425-442.
58. UNDERWOOD, L. E.; D'ERCOLE, A. J.; CLEMMONS, D. R.; VAN WYK, J. J.: *Paracrine functions of somatomedins*. Clin. Endocrinol. Metab. 1986; 15: 59-77.
59. LASSARRE, C.; HARDOUIN, S.; DAFFOS, F.; FOURESTIER, F.; FRANKENNE, F.; BINOUX, M.: *Serum insulin-like growth factors and insulin-like growth factor binding proteins in the human fetus. Relationships with growth in normal subjects and in subjects with intrauterine growth retardation*. Pediatr. Res. 1991; 29: 219-225.
60. HANDELSMAN, D. J.; SPALIVIERO, J. A.; SCOTT, C. D.; BAXTER, R. C.: *Hormonal regulation of the peripubertal surge of insulin-like growth*

- factor-I in the rat.* Endocrinology 1987; 120: 491-496.
61. CLEMMONS, D. R.; KLIBANSKI, A.; UNDERWOOD, L. E.; MCARTHUR, J. W.; RIDGWAY, E. C.; BELTINS, I. Z.; VAN WYK, J. J.: *Reduction of plasma immunoreactive somatomedin-C during fasting in humans.* J. Clin. Endocrinol. Metab. 1981; 53: 1247-1250.
  62. LOCHE, S.; CAPPA, M.; BORRELLI, P.; FAEDDA, A.; CRINO, A.; CELLA, S. G.; CORDA, R.; MULLER, E. E.; PINTOR, C.: *Somatomedin C mediated inhibition.* Clin. Endocrinol. 1987; 27: 145-153.
  63. PHILLIPS, L. S.; UNTERMAN, T. G.: *Somatomedin activity in disorders of nutrition and metabolism.* Clin. Endocrinol. Metab. 1984; 13: 145-189.
  64. BLUM, W. F.; RANKE, M. B.; KJETZMANN, K.; GAUGGEL, E.; ZEISEL, H. J.; BIERICH, J. R.: *A specific radioimmunoassay for the growth hormone (GH)-dependent somatomedin-binding protein: Its use for diagnosis of GH deficiency.* J. Clin. Endocrinol. Metab. 1990; 70: 1292-1298.
  65. BLUM, W. F.; RANKE, M. B.: *Insulin-like growth factor binding proteins (IGFBPs) with special referent to IGFBP-3.* Acta Paediatr. Scand. 1990 (Suppl.); 367: 55-62.
  66. BLUM, W. F.; RANKE, M. B.: *Use of insulin-like growth factor-binding protein 3 for the evaluation of growth disorders.* Horm. Res. 1990; 33: 31-37.
  67. LACEY, K. A.; HEWISON, A.; PARKIN, J. M.: *Exercise as a screening test for growth hormone deficiency in children.* Arch. Dis. Child. 1973; 48: 508-512.
  68. TANNER, J. M.; WHITEHOUSE, R. H.; HUGHES, P. C. R.; VINCE, F. P.: *Effect of human growth hormone treatment for 1 to 7 years on growth of 100 children, with growth hormone deficiency, low birthweight, inherited smallness Turner's syndrome, and other complaints.* Arch. Dis. Child. 1971; 46: 745-782.
  69. MILNER, R. D. G.; BURNS, E. C.: *Investigation of suspected growth hormone deficiency.* Arch. Dis. Child. 1982; 57: 944-947.
  70. ROCHICCIOLI, P.; ENJAUME, P.; DUTAU, G.; RIBOT, C.; AUGIER, D.; FEVRIER, C.: *Etude comparative de huit épreuves de stimulation de la sécrétion dhormone de croissance. Résultats et analyse statistique chez 215 enfants.* Rev. Med. 1975; XI: 179-189.
  71. PARKIN, J. M.: *Exercise as a test of growth hormone secretion.* Acta Endocrinol. 1986 (suppl.), 279: 47-50.
  72. NEBREDA, V.; LUZURIAGA, C.; IGEA, J.; LORIDAN, L.; MARTUL, P.: *Estimulación de la secreción de hormona de crecimiento (HGH) por medio del ejercicio físico.* An. Esp. Pediatr. 1979; 12: 423-426.
  73. POMBO, M.; MARTINON, J. M.; TATO, F.; PEÑA, J.: *Propranolol and exercise tes for growth hormone assays.* Pediatrics 1977; 60: 778-779.
  74. LUZURIAGA, C.; CASTAÑO, L.; GUTIERREZ-CORTINES, D.: *Pruebas de screening de secreción HGH. Estudio comparativo de dos tests.* VII Reunión de endocrinología Pediátrica Zaragoza 1985 (Abstract.), p. 9.
  75. CACCIARI, E.; COCCAGNA, G.; CICOGNANI, A.; PIRAZZOLI, P.; GALLASSI, R.; FARNETI, P.; BERNARDI, F.; ZAPPULLA, F.; GOBBI, G.; VERUCCHI, P.: *Growth hormone release during sleep in growth-retarded children with normal response to pharmacological tests.* Arch. Dis. Child. 1978; 53: 487-490.
  76. FRASIER, S. D.: *A review of growth hormone stimulation tests in children.* Pediatrics 1974; 53: 929-937.
  77. ROCHICCIOLI, P.; DUTAU, G.; CALVET, U.; SABLAYROLLES, B.; ENJAUME, C.; SANZ, M. T.: *Exploration de la secretion somatotrope. Etude comparative de huit tests de stimulation chez 599 enfants et resultats de la secretion somatotrope de sommeil.* Ann. Pediatr. 1985; 32: 93-96.
  78. GIL-AD, I.; TOPPER, E.; LARON, Z.: *Oral clonidine as a growth hormone stimulation test.* Lancet 1979; ii: 278-280.
  79. BRAZEAU, P.; LING, N.; BOHLEN, P.; ESCH, F.; YING, S. Y.; GUILLEMIN, R.: *Growth hormone releasing factor, somatocrinin, releases pituitary growth hormone in vitro.* Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1982; 79: 7909-7913.
  80. RANKE, M. B.; GRUHLER, M.; ROSSKAMPR, BRUGMANN, G.; ATTANASIO, A.; BLUM, W. F.; BIERICH, J. R.: *Testing with growth hormone releasing factor GRF (1-29) NH2 and somatomedin C Measurements for the evaluation of growth hormone deficiency.* Eur. J. Pediatr. 1986; 145: 485-492.
  81. ROSENTHAL, S. M.; SCHRIOCK, E. A.; KAPLAN, S. L.; GUILLEMIN, R.; GRUMBACH, M. M.: *Synthetic human pancreas growth hormone-releasing factor (hpGRF 1-44 HN2) stimulates growth hormone secretion in normal man.* J. Clin. Endocrinol. Metab. 1983; 57: 677-679.
  82. VANCE, M. L.; BORGES, J. L.; KAISER, D. L.; EVANS, W. S.; FURLANETTO, R.; THOMINET, J. L.; FROHMAN, L. A.; ROGOL, A. D.; MACLEOD, R.; BLOOM, S.; RIVIER, J.; VALE, W.; THORNER, M. O.: *Human pancreatic tumor growth hormone-releasing factor: dose-response relationships in normal man.* J. Clin. Endocrinol. Metab. 1984; 58: 838-844.

83. GRUPO COOPERATIVO ESPAÑOL: *GRF (1-29) NH2 como prueba de reserva hipofisaria de hormonas de crecimiento (GH)*. *Endocrinología* 1989; 36: 36-44.
84. SMITH, P. J.; PRINGLE, P. J.; BROOK, C. G.; SCHULSTER, D.; RAFFERTY, B.: *Plasma immunoreactive GHRH and serum GH concentrations following pulsatile GHRH 1-40 administration in GH deficient children*. *Clin. Endocrinol.* 1987; 27: 501-507.
85. FERNÁNDEZ LÓPEZ, I.; SANTOS ESPAÑOL, C.; LEAL CERRO, A.; GAVILÁN VILLAREJO, I.; ACOSTA DELGADO, D.; GARCÍA LUNA, P. P.; ASTURGA JIMÉNEZ, R.: *Uso diagnóstico de GRF por vía subcutánea en el retraso de crecimiento*. En: Tresguerres J. A. F.; Casanueva, F.; Sánchez-Franco, F.; Vázquez, J. A. *Posibilidades diagnósticas del GRF (1-29) NH2 (eds.)*. Garsi 1989; 45-53.
86. SCHROCK, E. A.; LUSTIG, R. H.; ROSENTHAL, S. M.; KAPLAN, S. L.; GRUMBACH, M. M.: *Effect of growth hormone (GH)-releasing hormone (GRH) on plasma GH in relation to magnitude and duration of GH deficiency in 26 children and adults with isolated GH deficiency or multiple pituitary hormone deficiencies: evidence for hypothalamic GRH deficiency*. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1984; 58: 1043-1049.
87. GROSSMAN, A.; SAVAGE, M. O.; BLACKLAY, A.; ROSS, R. M.; PLOWMA, P. N.; PREBCE, M. A.; COY, D. H.; BESSER, G. M.: *The use of growth hormone-releasing hormone in the diagnosis and treatment of short stature*. *Horm. Res.* 1985; 22: 52-57.
88. LUZURIAGA, C.; LÓPEZ-CORDOVILLA, J. J. y MENDIGUREN SANTIAGO, M. A.: *Estudio de la secreción de hormona de crecimiento con el test dinámico de GRF (1-29) NH2 y piridostigmina*. *An. Esp. Pediatr. Sup.* 30, vol. 37, 1989: 33.
89. GHIGO, E.; MAZZA, E.; IMPERIALE, E.; RIZZI, G.; BENSO, L.; MULLER, E. E.; CAMANNI, F.; MASSARA, F.: *Enhancement of cholinergic tone by pyridostigmine promotes both basal and growth hormone (GH)-releasing hormone-induced GH secretion in children fo short stature*. *J. Clin. Endocrinol.* 1987; 65: 452-456.
90. LUZURIAGA, C.; MARTÍNEZ-CHAMORRO, M. J.: *Modifications of GH secretory responses to GHRH depending on the age and puberty stage*. *International Symposium «growth hormone and IGFs»*. Spain. March. 1993. Libro de Abstract, PT 26.
91. BROOK, C. G. D.; HINDMARSH, P. C.; SMITH, P. J.: *Is growth hormone deficiency a useful diagnosis?* *Acta Paediatr. Scand. (Suppl.)*; 1987, 331: 70-75.
92. PLOTNICK, L. P.; LEE, P. A.; MIGEON, C. J.; KOWARSKI, A. A.: *Comparison of physiological and pharmacological tests of growth hormone function in children with short stature*. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1979; 48: 811-816.
93. ZADIK, Z.; CHALEW, S. A.; KOWARSKI, A.: *Assessment of growth hormone secretion in normal stature children using 24-hour integrated concentration of GH and pharmacological stimulation*. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1990; 71: 932-936.
94. ALBERTSSON-WIKLAND, K.; ROSBERG, S.: *Analyses of 24-hour growth hormone profiles in children: relation to growth*. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1988; 67: 493-500.
95. MERRIAM, G. R.; WACHTER, K. W.: *Measurement and analysis of episodic hormone secretion*. En: D.Rodbar, G. Foiri (eds.), *Computers in endocrinology* Sero no Symposium v. 14, Raven New York, 1984; 325-346.
96. FUJIEDA, K.; MATSUURA, N.; ISHIKAWA, E.; NOHRIZ, Z.; MURUKAMI, Y.: *Evaluation of daytime growth hormone secretory dynamics for the diagnosis of GH deficiency*. *Acta Paediatr. Scand.* 1988 (suppl.); 343: 180-181.
97. RICHARDS, G. E.; CAVALLO, A.; MEYER, W. J.: *Diagnostic validity of 12 hour integrated concentration of growth hormone*. *AJDA*, 1987; 141: 553-555.
98. LUZURIAGA, C.; CASTILLO, L.; CAPA, L.; FREJO, C.: *Comparación de la secreción espontánea de GH durante 24 horas frente a la secreción nocturna*. *Endocrinología* 1991; 38 (suppl); 2: 30.
99. FUJIEDA, K.; MATSUURA, N.; ISHIKAWA, E.; NOHRIZ, Z.; MURUKAMI, Y.: *Evaluation of daytime growth hormone secretory dynamics for the diagnosis of GH deficiency*. *Acta Paediatr. Scand.* 1988 (suppl.); 343: 180-181.
100. GIRAD, J.; GREENWOOD, F. C.: *The absence of intact growth hormone in urine as judged by radioimmunoassay*. *J. Endocrinol.* 1968; 40: 493-503.
101. GRANADA, M. L.; SANMARTI, A.; LUCAS, A.; SALINA, I.; CUATRECASAS, J. M.; FOZ, M.; CARRASCOSA, A. and AUDI, L.: *Clinical usefulness of urinary growth hormone measurements in normal and short children according to different expressions of urinary growth hormone date*. *Pediatric Research* 1992, 32, 1: 73-76.
102. CROWNE, E. C.; WALLACE, W. H. B.; SHALET, S. M.; ADDISON, G. M.; PRICE, D. A.: *Relationship between urinary and serum growth hormone and pubertal status*. *Archives of Disease in childhood*, 1992; 67: 91-95.
103. GRANADA, M. L.; SANMARTI, A.; LUCAS, A.; SALINAS, I.; CARRASCOSA, A.; FOZ, M.; AUDI, L.: *Assay dependent results of immunoassaya*

- ble spontaneous 24 hour growth hormone secretion in short children. *Acta Paediatr. Scand.* 1990 (suppl.); 370: 63-70.
104. LEVIN, P. A.; CHALEW, S. A.; MARTIN, L.; KOWARSKI, A.: *Comparison of assays for growth hormone using monoclonal or polyclonal antibodies for diagnosis of growth disorders.* *J. Lab. Clin. Med.* 1987; 109: 85-88.
  105. CELNIKER, A. C.; CHEN, A. B.; WERT, R. M.; SHERMAN, B. M.: *Variability in the quantitation of circulating growth hormone using commercial immunoassays.* *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1989; 68: 469-476.
  106. BAUMANN, G.: *Growth hormone binding proteins and various forms of growth hormone: Implications for measurements.* *Acta Paediatr. Scand.* 1990 (suppl.); 370: 72-80.
  107. FINKELSTEIN, J. W.; ROFFWANG, H. P.; BOYAR, R. M.: *Age related change in the 24-hour spontaneous secretion of growth hormone.* *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1972; 35: 665-670.
  108. CHATELAIN, P.; BOUILLAT, B.; COHEN, R.; SAS-SOLAS, G.; SOUBERBIELLE, J. C.; RUITON, A.; JOLY, M. O.; JOB, J. C.: *Assay of growth hormone levels in human plasma using commercial kits: analysis of some factors influencing the results.* *Acta Paediatr. Scand.* 1990 (suppl.); 370: 56-61.
  109. BIERICH, J. R.: *Serum growth hormone levels in provocation tests and during nocturnal spontaneous secretion: a comparative study.* *Acta Paediatr. Scand.* 1987 (Suppl.); 337: 48-59.
  110. HAYEK, A.; PEAKE, G. T.; ALBUQUERQUE, N. M.: *Growth and somatomedin-C responses to growth hormone in dwarfed children.* *J. Pediatr.* 1981; 99: 868-872.
  111. RUDMAN, D.; KUTNER, M. H.; BLACKSTON, R. D.; JANSEN, R. D.; PATTERSON, J. H.: *Normal variant short stature: Subclassification based on responses to exogenous human growth hormone.* *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1979; 49: 92-99.
  112. RUDMAN, D.; KUTNER, M. H.; GOLDSMITH, M. A.; KENNY, J.; JENNINGS, H.; BAIN, R. P.: *Further observations on four subgroups of normal variant short stature.* *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1980; 51: 1378-1383.
  113. KOWARSKI, A. A.; SCHNEIDER, J.; BEN-GALIN, E.; WELDON, V. V.; DAUGHADAY, W. H.: *Growth failure with normal serum GH and low somatomedin activity: Somatomedin restoration and growth acceleration after exogenous GH.* *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1978; 47: 461-464.
  114. DIAZ, J. M.; DEVESA, J.: *Expresión del gen de hormona de crecimiento: variantes moleculares y actividad biológica de estas variantes.* En: Moreno B., Tresguerres J. A. F. *Retrasos del crecimiento fisiopatología* (eds.) Díaz de Santos 1992: 17-33.
  115. VANDERSCHUEREN-LODEWEYCKS, M.: *Assesment of growth hormone secretion: what are we looking for practically?* *Horm. Res.* 199, 33: 1-6.
  116. SPILLOTIS, B. E.; AUGUST, G. P.; HUNG, W.; SONIS, W.; MENDELSON, W.; BERCU, B. B.: *Growth hormone neurosecretory dysfunction.* *JAMA* 1984; 251: 2223-2230.
  117. BERCU, B. B.; DIAMOND, F. B.: *Growth hormone neurosecretory dysfunction.* *Clin. Endocrinol. Metab.* 1986; 15: 537-590.

## Tratamiento de los niños con talla corta

J. PRIETO VEIGA

La talla baja es uno de los motivos más frecuentes de consulta en la práctica pediátrica y su tratamiento uno de los grandes retos de la pediatría actual.

Nuestra sociedad, superada hoy día otro tipo de patologías, incluye entre sus necesidades sanitarias unas metas de crecimiento que se consideran imprescindibles para conseguir el éxito profesional y social. Esta demanda social se ha potenciado desde el momento en que se obtiene hormona de crecimiento biosintética por ingeniería genética; a partir de entonces una parte importante de la población, mal informada, la considera como la panacea que va a resolver definitivamente el problema de la talla baja.

Es conocido que en el fenómeno del crecimiento intervienen factores genéticos y hormonales sobre los que influyen factores exógenos (alimentación, afectividad, etc.) y endógenos (digestión, absorción, transporte, metabolismo, excreción). El mejor tratamiento para que un individuo alcance la talla determinada genéticamente es realizar un correcto control de todos estos factores (alimentación equilibrada, entorno afectivo adecuado, tratamiento efectivo de enfermedades intercurrentes, evitar medicaciones yatrogénicas, terapia sustitutiva de déficits hormonales, etc.). En consecuencia, en los frecuentes casos de hipocrecimientos secundarios se deberá recurrir a corregir la causa que los desencadena. Sin embargo, la gran mayoría de los

niños que acuden por talla baja a la consulta de endocrinología infantil no presentan ningún tipo de trastorno, por lo que son englobados dentro del discutido término de niños con tallas bajas variantes de la normalidad. En estos casos la actitud terapéutica será la ayuda psicológica que en algunas ocasiones, tales como en los retrasos constitucionales del crecimiento (RCC) consistirá en informar del buen pronóstico de la talla adulta, mientras que en la talla baja familiar (TBF) el médico procurará que el niño asuma su talla que en ningún caso tendrá connotaciones patológicas. Con el fin de conseguir mejorar la talla adulta de estos niños normales se han ensayado estos últimos años algunos tratamientos que serán discutidos posteriormente.

Las diferentes posibilidades terapéuticas que analizamos a continuación se basan en la acción del medicamento sobre el mecanismo de producción, regulación de la secreción, o modo de actuar de la GH.

### HORMONA DE CRECIMIENTO (GH)

Los efectos positivos del tratamiento con hGH en niños con trastornos de la secreción de GH han sido plenamente confirmados.

Desde que se dispone de hGH biosintética se han ampliado las indicaciones terapéuticas a niños con déficit hormonal no

clásico. Por ejemplo, se ha comprobado un efecto favorable del tratamiento cuando se administra a niños que presentan un defecto en la secreción espontánea de GH y respuesta normal a estímulos farmacológicos. También se ha demostrado su efecto beneficioso en el síndrome de la hormona de crecimiento inactiva descrito por Kowarski y Hayek en 1978. Esta ampliación del número de sujetos con indicación de tratamiento se ha visto incrementada por la evidencia de que las niñas con síndrome de Turner mejoran su talla con esta medicación (1).

Por otro lado, gran número de niños normales, o con alteraciones en la talla no relacionables con trastornos de la secreción de la hormona mejoran su velocidad de crecimiento con hGH, por lo que es posible que puedan beneficiarse niños con retraso constitucional del crecimiento, talla baja familiar (2) o retraso de crecimiento intrauterino (3). Sin embargo, todavía se plantea si esa mejoría de la velocidad de crecimiento se acompaña de una mejor talla final.

Como es bien conocido la GH tiene un efecto anabólico y capacidad de estimular la síntesis proteica. Teniendo en cuenta estas propiedades se realizan ensayos terapéuticos en un amplio campo de la patología. En concreto se está analizando su efecto en situaciones catabólicas tales como traumatismos, quemaduras y úlceras de extremidades inferiores (4, 5), sepsis (6), administración de glucocorticoides (7), inducción de ovulación y fertilidad (8), estancia prolongada en la UCI, malnutrición, pérdidas de masa ósea, etc.

Nosotros, durante un período de tres años hemos utilizado hormona de crecimiento en 108 casos. El 12 % de la casuística presentaba otros diagnósticos (síndrome de la silla turca vacía-1-, craneofaringioma-3, panhipopituitarismo-2, epi-

lepsia-1, s. Russell-Silver-2, anemia de Fanconi-1, s. de Turner-2 y síndrome XYY-1).

La edad media de inicio del tratamiento fue de 9,2 años con límites cronológicos entre 19 meses y 14 años y 8 meses. Se administró por vía subcutánea, a una dosis de 0,5-0,7 U/kg/semana.

Después de un año de tratamiento la velocidad de crecimiento pasó de 3,3 cm/año a 10 cm/año. En el segundo y tercer año se consiguieron unas velocidades medias de 7,1 cm/año y 7 cm/año. La media de desviación estandar de la talla varió de -3,1 a -2,5 tras el primer año de tratamiento.

Durante la evolución se produjo una aceleración significativa de la relación EC/EO ( $p=0.05$ ). El pronóstico de talla adulta mejoró notablemente de 156,9 a 161,1 cm. lo que supone una diferencia altamente significativa ( $p=0.002$ ). El peso se modificó de -2,54 a -2,38 D.E., sin que esta diferencia sea significativa.

Los dos casos de retraso de crecimiento intrauterino diagnosticados de síndrome de Russell-Silver tuvieron una respuesta positiva similar al resto de los niños tratados, aunque su edad ósea se aceleró más rápidamente. (Fig. 1).

Una corta experiencia hemos tenido en el tratamiento de tallas bajas variantes de la normalidad sin patología GH. Durante un período de un año tratamos 9 niños, 7 diagnosticados de RCC y 2 de TBF. Se comprobó un notable avance de la velocidad de crecimiento e incluso una mejoría del pronóstico de talla adulta (Tabla I). Estudios más amplios demuestran un buen incremento de la velocidad de crecimiento, mayor cuanto menor es el crecimiento pretratamiento (2), sin embargo el beneficio definitivo respecto a la talla cuando estos niños llegan a adultos parece ser que es

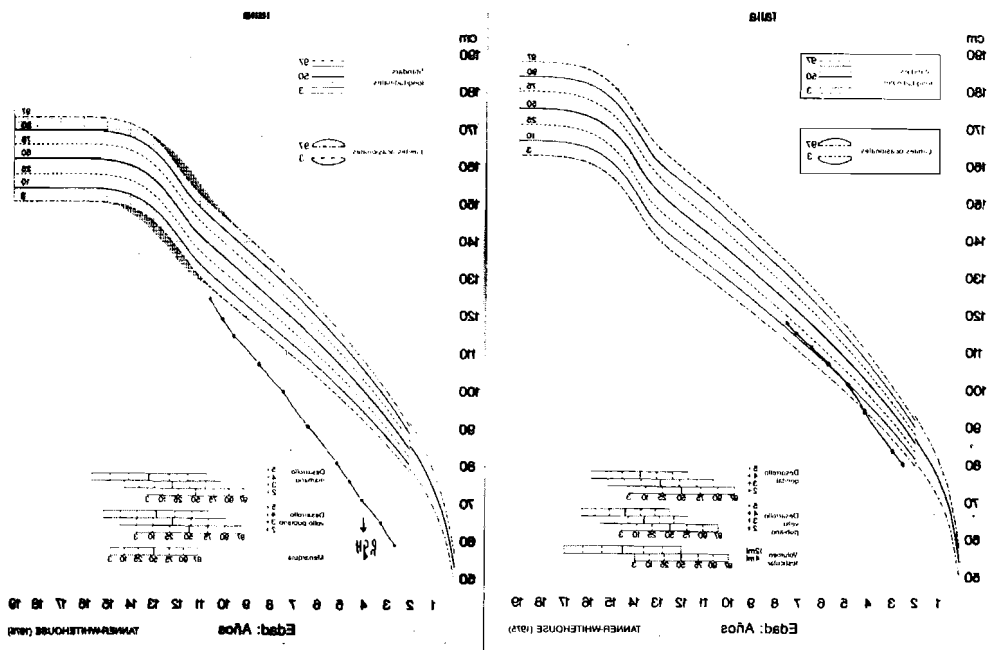


FIG. 1. Velocidad de crecimiento de un niño y una niña diagnosticados de síndrome de Russell-Silver y tratados con hGH

TABLA I. RESPUESTA TERAPÉUTICA DE NUEVE NIÑOS TRATADOS CON hGH

	Pretat.	Postrat.
Talla (SDS)	-2,97±0,68	-2,68±0,67
Vel. crec. (cm/a)	3,13±1,3	9,9±2,15
Relación EC/EO	1,21±0,16	1,12±0,81
Pr. T. adulta (cm)	162,9±13,48	166,7±12,41
Peso (SDS)	2,4±0,7	2,37±0,63

escaso aunque todavía es preciso tener más datos al respecto. En el momento actual consideramos que no está justificado tratar a estos niños con hGH.

Hoy día se conocen bien los efectos negativos a corto plazo del tratamiento; éstos, se ha comprobado que son escasos. La formación de anticuerpos frente a la hormona exógena se describe como algo

relativamente frecuente. Nosotros hemos valorado los anticuerpos en 57 pacientes (técnica de ELISA y medición por fluorimetría, traduciendo los resultados a unidades de acuerdo a un calibrador estándar); se han obtenido resultados positivos exclusivamente en dos niños, sin que hubiera repercusión negativa sobre la velocidad de crecimiento. Otras manifestaciones clínicas

encontradas durante el tratamiento fueron: alergia cutánea a hGH —no al disolvente— en una observación, un síndrome de hipertensión endocraneal benigna (cefalea, vómitos, diplopia, edema de papila, etc.) que desapareció rápidamente tras la suspensión de la hormona, un aumento de transaminasas en un niño que presentaba una IgE de 1572 UI/ml y elevación de anticuerpos IgE anti-hGH, un caso de macrorquia en un varón al que se le había hecho primación con esteroides para pruebas diagnósticas y posterior tratamiento con hGH y tres casos de analítica correspondiente a hipotiroidismo subclínico con valores disminuidos de T4 en relación a T3 y elevación de TSH; estos últimos resultados se corresponden con los indicados por Jorgensen y cols. (9). Otros efectos secundarios tales como la relación del tratamiento con aparición de leucemias y tumoraciones, o la producción de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, etc. han sido ampliamente documentados en artículos precedentes (10, 11, 12, 13, 14).

### IGF-I

Desde el momento en que se consigue sintetizar IGF-I se ha pensado en utilizarla terapéuticamente.

La indicación teórica preferente sería el síndrome de Laron (resistencia periférica a GH por defecto de receptores). También podría administrarse en los defectos de GH teniendo en cuenta que IGF-I es el producto final que actúa sobre el órgano diana como mediador de GH. Otras indicaciones podrían ser consecuencia de la acción anabólica estimulante de la multiplicación y diferenciación celular y de la síntesis proteica.

Algunos autores (15) propugnan su utilización en diabéticos insulino-dependientes durante la pubertad. Como es

bien conocido durante esta etapa de la vida existe una concentración elevada de GH que puede alterar el control metabólico de la glucemia y contribuir en la patogenia de las complicaciones microangiopáticas. Teniendo esto en cuenta se ha administrado a diabéticos adolescentes IGF-I a dosis de 40 ug/Kg consiguiendo reducir la secreción de GH y también los requerimientos de insulina. Este efecto beneficioso en los diabéticos precisa ser investigado más a fondo debiéndose excluir un posible efecto negativo de la hormona sobre la filtración glomerular.

En 1991 se inicia un estudio multicéntrico europeo con IGF-I. Los dos pacientes españoles (16) han mejorado notablemente su velocidad de crecimiento (primera observación de 0,2 a 9,7 cm/año; segunda observación de 0,32 a 10,2 cm/año).

Algunos autores (17) han demostrado que la administración de IGF-I en dosis repetidas y bajas tienen un mayor efecto promotor del crecimiento y causa menos hipoglucemia que cuando se utilizan dosis altas y únicas diariamente; por otro lado Laron (18) ha comprobado que disminuye la secreción de GH endógena en este síndrome.

Un efecto secundario que se ha demostrado es que IGF-I disminuye los niveles de TSH plasmática. Este efecto puede ser el resultado de la conversión incrementada de tiroxina en triyodotiyodotiroxina, teniendo ésta última un efecto más potente de inhibición la secreción de TSH (19).

Podemos concluir en relación con IGF-I que el tratamiento de los síndromes de Laron es ya una posibilidad real, estando abierto un amplio campo de investigación en cuanto a otras posibles aplicaciones terapéuticas.



## GHRH

Muchos déficits de GH son debidos a una alteración hipotalámica por lo que el tratamiento con GHRH sería teóricamente el apropiado en muchos casos.

GH-RH actúa liberando GH hipofisaria, pero, parece ser, que cuando alcanza unos determinados niveles tiene también una acción estimuladora de la liberación de somatostatina. Probablemente esta última acción sea la responsable de la atenuación de la respuesta cuando se prolonga el tratamiento.

Desde el punto de vista práctico se ha administrado a niños con deficiencia de GH apreciándose que la mayoría de estos niños aceleran el crecimiento de una manera muy notable, otros incrementan el crecimiento más ligeramente y en algunos no existe respuesta. Pero el interrogante que se plantea es si este tratamiento puede mejorar el efecto conseguido con hGH.

El problema del tratamiento con GHRH es que no hay consenso respecto a cual es la vía ideal de utilización, cual es la dosis óptima, con que frecuencia se debe administrar y qué pacientes podrían obtener una mejor respuesta que con hGH (20).

Las vías de administración han sido: perfusión endovenosa, inyección subcutánea y vía nasal (21, 22). La dosis a utilizar es también discutida. Thorner (23) señala que, al menos, se deben administrar 8 microgramos/Kg/día, pero es preciso confirmar este dato con más estudios.

Algunos autores (24, 25) han utilizado un hexapéptido de GHRH (GHRP; His-DTrp-Ala-Trp-DPhe-Lys-NH<sub>2</sub>) por vía intravenosa y oral comprobando que en personas sin defecto hormonal hay una respuesta significativamente importante con GHRP iv a dosis de 1 microgramos/Kg; resultados similares se consiguen con 300

microgramos/Kg por vía oral. El incremento de la producción de GH fue debida a la mayor amplitud de la secreción sin diferencia en el número de pulsos. En 9 niños con déficit de GH se utilizó la vía oral a dosis de 300 uq/Kg. En 4 de estos niños se produjo una notable elevación de GH, en otros 3 la elevación fue menor y en 2 no hubo ninguna respuesta.

Teniendo en cuenta todo lo señalado anteriormente podemos concluir que a pesar de que siguen abiertas las líneas de investigación en este campo, la utilización de GHRH por el momento no parece tener ventajas respecto al tratamiento con hGH.

## AMINOÁCIDOS Y NEUROTRANSMISORES

El avance experimentado en los últimos años en el conocimiento clínico del fenómeno del crecimiento unido al aumento de la demanda asistencial infantil por problemas relacionados con talla baja, ha dado lugar a la búsqueda de otras medidas terapéuticas que pudieran ser efectivas en la clínica. Las medicaciones que se han utilizado intentan mejorar la velocidad de crecimiento y el pronóstico de talla adulta aumentando el «clima de GH»; tal ocurre con substancias tales como clonidina, ornitina, arginina, piridostigmina, oxandrolona, L-Dopa, etc.

Al valorar nuestra propia experiencia a la luz de la información existente sobre este tema tenemos que afirmar que somos poco optimistas sobre la eficacia de estas medicaciones. De la lectura de algunas citas bibliográficas parece deducirse un efecto beneficioso sobre la talla baja cuando se administra clonidina (26, 27), ornitina, (28, 29, 30, 31) arginina (32), etc., pero muchos de estos trabajos son de difícil interpretación debido a la diferente población que se valora y a la heterogeneidad de los grupos que se estudian. Junto a es-

tas publicaciones en donde se manifiestan resultados positivos existen otras que llegan a conclusiones contrarias (33); por otro lado, hemos tenido ocasión de asistir a comunicaciones orales en donde se han hecho críticas generalmente negativas sobre la utilización de estas terapéuticas que en la mayoría de las ocasiones, pero no siempre, se fundamentaban en estudios serios.

En nuestro caso después de haber utilizado algunos de estos tratamientos (clonidina, arginina, ornitina) consideramos que la eficacia de estas medicaciones no mejora la talla adulta, aunque alguna de estas medicaciones incrementa la velocidad de crecimiento transitoriamente (Tabla II), nunca más de un año.

La arginina la hemos utilizado en 12 niños a una dosis de 2-4 gramos diarios durante seis meses (TBF-6, RCC-6). Como se comprueba en la Tabla II no se produjeron modificaciones significativas en los valores antropométricos.

La ornitina se administró a una dosis de 2 gramos diarios por la noche a 47 niños (22 RCC, 25 TBF) durante un período de 6 a 18 meses. La velocidad de crecimiento mejoró significativamente en los niños con RCC con una respuesta individual muy variable (Tabla II). Un 32 % tuvieron una respuesta superior a 2

cm/año respecto a la velocidad pretratamiento. Si el tratamiento se prolongaba más de un año la velocidad de crecimiento volvía a ser similar a la fase pretratamiento. El pronóstico de talla adulta no se modificó significativamente tras seis meses de tratamiento.

La clonidina la hemos utilizado en 20 casos a dosis de 0,1 mg/m<sup>2</sup> en niños con edades superiores a los 8 años. Los seis niños diagnosticados de RCC pasaron a crecer de 4,33 cm/año a 5,91 cm/año lo que supone una aceleración de 1,56 cm/año (estadísticamente significativa) (Tabla II). Como sucede con la ornitina algunos niños experimentan un notable incremento de la velocidad de crecimiento que es transitoria sin que estos resultados permitan suponer un beneficio en la talla final.

La oxandrolona, anabolizante hormonal, se ha comprobado que tiene un efecto beneficioso en el síndrome de Turner. Algunos autores han comprobado un efecto positivo en niños con RCC (34, 35). Nosotros la hemos utilizado en 16 niños con una edad media al inicio del tratamiento de 11,49 años, sin signo puberales en ese momento. Se administró a dosis de 0,065 mg/kg/día durante 4 meses. La velocidad de crecimiento se modificó en +3,91 cm/año con una ligera mejoría no signifi-

TABLA II. EVOLUCIÓN CLÍNICA DE NIÑOS CON RCC TRATADOS CON ARGININA, ORNITINA CLONIDINA Y OXANDROLONA

	n	edad decimal	Desviación estandar talla		Vel. crec. (cm/año)	
			Pretto.	Postto.	Pretto.	Postto.
ARGININA	6	9,27	-1,9(0,55)	-1,96(0,51)	4,62(0,71)	5,02(1,83)
ORNITINA	22	9,35	-1,89(0,74)	-1,80(0,74)*	5,05(1,08)	6,25(1,32)*
CLONIDINA	6	11,82	-2,41(0,58)	-2,26(0,62)	4,33(0,82)	5,91(1,98)*
OXANDROLONA	16	11,49	-2,14(0,64)	-2,12(0,87)	4,02(0,91)	7,93(1,4)*
CONTROL	13	8,22	-1,27(0,32)	-1,38(0,34)	5,02(0,63)	4,93(0,97)

\* Diferencia significativa.

cativa de la desviación estandar de la talla (Tabla II) que se acompañó de un descenso del cociente EC/EO. No hubo diferencias significativas en el pronóstico de talla adulta aunque cuatro niños mejoraron su pronóstico y uno empeoró. Estos resultados tampoco nos hace ser muy optimistas respecto a la utilización de este esteroide.

En conclusión, podemos señalar que las expectativas levantadas con la utilización de estas medicaciones no han prosperado positivamente y aunque es preciso esperar a que los niños que han sido tratados lleguen a adultos, consideramos que la utilización de esta medicación no reporta beneficios salvo los derivados de un incremento transitorio de la velocidad de crecimiento en algunos de los niños tratados.

## TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

El alargamiento quirúrgico de las extremidades es una técnica que se ha utilizado primeramente en enfermos con displasias óseas y en los últimos años, con el perfeccionamiento de la tecnología en tallas bajas de otra etiología. No obstante hay que tener en cuenta que se trata de un procedimiento cuarento no exento de complicaciones, aunque éstas hayan disminuido con las mejoras incorporadas a la técnica quirúrgica (36).

Se practica cuando se haya producido la fusión de los cartílagos de crecimiento consiguiéndose mejorías que pueden superar los 20 centímetros.

## BIBLIOGRAFIA

- MILNER, R. D. G.: *Wich children should have growth hormone therapy?* Lancet 1986; 1: 483-485.
- ZADIK, Z.; LANDAU, H.; LIMONI, Y.; LIEBERMAN, E.: *Predictors of growth hormone in otherwise normal short children.* J. Pediatr. 1992; 121: 44-48.
- STANHOPE, R.; PREECE, M. A.; HAMIL, G.: *Does growth hormone treatment improve final height attainment of children with intrauterine growth retardation?* Arch. Dis. Child. 1991; 66: 1180-1183.
- RASMUSSEN, L. H.; KARLSMARK, T.; AVNSTROP, C.: *Topical human growth hormone treatment of chronic leg ulcers.* Phlebology, 1991; 6: 23-30.
- WAAGO, H.: *Local treatment of ulcers in diabetic foot with human growth hormone.* Lancet, 1987, 27: 1485.
- GOTTARDIS, M.; KOLLER, W.: *Improvement of septic syndrome after administration of recombinant human growth hormone (rhGH)?* J. Trauma, 1991; 31: 81-86.
- HORBER, F. F.; HAYMOND, M. W.: *Human growth hormone prevents the protein catabolic side effects of prednisone in humans.* J. Clin. Invest. 1990; 86: 265-272.
- HUANG, Z. H.; MATSON, P. L.; BUCK, B. A.; LIEBERMAN, I. D.; MORRIS, I. D.: *Clinical and endocrinological changes in women following ovulation induction using buserelin acetate/human menopausal gonadotrophin augmented with biosynthetic human growth hormone.* Hum. Reprod. 1992; 7: 770-5.
- JORGENSEN, J. O. L.; SKAKKEBOEK, N. E.; WEEKE, J.; CHRISTIANSEN, J. S.: *Thyroid Function during Growth Hormone Therapy.* Horm. Res., 1992; 38 (suppl 1): 63-37.
- PRIETO VEIGA, J.; ALVAREZ APARICIO, E.; CEDEÑO MONTAÑO, J.; LORENTE TOLEDANO, F.; RIOL, M.; DIEGO NÚÑEZ, M. A.: *Manifestaciones clínicas durante el tratamiento con hormona de crecimiento.* Bol. Pediatr. 1991; 32: 259-263.
- DELEMARRE VAN DE WAAL, H. A.; ODINK, R. J. H.; DEGRAAF, T. J.; DE WAAL, F. E.: *Letter to the editor.* Lancet, 1988, 1: 1159.
- Report of the International Workshop on Growth Hormone and Leukemia. Sponsored by the Lawson Wilkins Pediatrics Endocrine Society and the Human Growth Foundation of the United States.* Bethesda, mayo, 1988. Lancet. 1: 1159-1160.
- BROWN, P.; CARLETON, G.; GIBBS, C. J.; ASHER, D. M.: *Potential epidemic of Creutzfeldt-*

- Jakob disease from human growth hormone therapy.* N. Engl. J. Med. 1985, 313: 728-731.
14. POWELL-JACKSON, J.; KENNEDY, P.; WHITCOMBE, E. M.; WELLWE, R. O.; PREECE, M. D.; NEWSON-DAVIS, J.: *Creutzfeldt-Jakob disease: A drama in three acts.* Pediatrics, 1988, 81: 85-92.
  15. DUNGER, D. B.; CHEETHAM, T. D.; HOLLY, J. M. P.; MATTHEWS, D. R.: *Does recombinant insulin-like growth factor I have a role in the treatment of insulin-dependent diabetes mellitus during adolescence?* Acta Paediatr. 1993, suppl. 338: 49-52.
  16. ULIED, A.; RODRÍGUEZ, I.; CAÑETE, R.; HERRERA JUSTINIANO, E.: *Resultados de un año de tratamiento con rhIGF-I en pacientes con disfunción del receptor de hormona de crecimiento (GHRD).* Libro de Comunicaciones. XV Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología pediátrica, Valencia, 1993, pág. 24.
  17. WOODALL, S. M.; BREIER, B. H.; O'SULLIVAN, D.; GLUCKMAN, P. D.: *The effect of the frequency of subcutaneous insulin-like growth factor-1 administration on weight gain in growth hormone deficient mice.* Horm. Metab. Res. 1991, 23: 581-4.
  18. LARON, Z.; KLINGER, B.; SILBERGELD, A.; RANKE, M. B.: *IGF binding protein 3 in patients with Laron type dwarfism: effect of exogenous rIGF-I.* Clin. Endocrinol. 1992, 36: 301-4.
  19. TRAINER, P. J.; HOLLY, J.; MEDBAK, S.; BESSER, G. M.: *Effect of recombinant insulin-like growth factor I on anterior pituitary function in healthy volunteers,* acta Paediatr., 1993, suppl. 388: 38-39.
  20. ROCHICCIOLI, P. E.; TAJBER, M. I.; UBOLDI, F.; COUDE, F. X.; MORRE, M.: *Effect of overnight constant infusion of human growth hormone releasing hormone (1-44) on 24 hour GH secretion in children with partial GH deficiency.* J. Clin. Endocrin Metab. 1986, 63: 1100-1107.
  21. WILTON, P.; CHARDET, V.; DANIELSON, K.; GUNNARSSON, R.: *Pharmacokinetics of growth hormone-releasing hormone (1-29) NH2 and stimulation of growth hormone secretion in healthy subjects after intravenous or intranasal administration.* 1992. Proceedings 14th International Symposium. Growth and Growth Disorders. Budapest, 10-16.
  22. HÜMMLINK, R.; SIPPELL, W. G.; GRIGER BENNOIT, K.; DANIELSON, K.; FAJERSON, V.: *Intranasal administration of growth hormone-releasing hormone (1-29) NH2 in children with growth hormone deficiency: effects on growth hormone secretion and growth.*
  23. ARGENTE, J.; HERNÁNDEZ, M.: *The future of growth hormone-releasing hormone (GHRH) in the treatment of short stature.* Growth Hormone and Growth Factors, The Royal Society of Medicine, 1993, 8, 1: 3-5.
  24. BOWERS, C. V.; ALSTER, D. K.; FRENTZ, J. M.: *The growth hormone-releasing activity of a synthetic hexapeptide in normal men and short statured children after oral administration.* J. Clin. Endocrinol. Metab. 1992, 74: 292-8.
  25. HARTMAN, M. L.; FARELLO, G.; PEZZOLI, S. S.; THORNER, M. O.: *Oral administration of growth hormone (GH)-releasing peptide stimulates GH secretion in normal men.* J. Clin. Endocrinol. Metab., 1992, 74: 1378-84.
  26. PINTOR, C.; LOCHE, S.; PUGGIONI, R.; CORDA, R.; LAMPIS, A.; CELLA, S. G.: *Clonidine treatment for short stature.* Lancet, 1987, 1: 1226-1230.
  27. CASTRO MAGAÑA, M.; ANGULO, M.; FUENTES, B.; CASTELAR, M. E.: *Effect of clonidine on growth hormone and linear growth.* J. Pediatr., 1986, 103: 784-787.
  28. BOYER, P.; HENRY, N.; PAUCOT, F.: *Valoración del alfacetoglutarato de ornitina en 40 niños con retraso ponderoestatural* (ed. española). Revue Internat. Pédiatric, 1986, 165: 116-118.
  29. CALVO, C.; ZUBIAURRE, B.; VALLÉS, G.: *Tratamiento de la baja talla sin déficit hormonal con alfa-cetoglutarato de ornitina.* Reunión Anual de la Sección de Endocrinología pediátrica. An. Esp. Pediatr., 1988; 29 (supl. 35): 27.
  30. GILSANZ, A.: *Eficacia y tolerancia del alfacetoglutarato de ornitina en niños con talla baja sin déficit de hormona de crecimiento.* Comunicación Semar, 1980.
  31. SCHMITT, B.; THOREL, J. B.: *Traitement des retards staturopondéraux de l'enfant et de l'adolescent par l'ornithine.* Rev. Franc. d'Endocrinol. Clin., 1982, 2: 177-185.
  32. ELSAIR, J.: *Effects de l'aspartate d'arginine chez cinq enfants atteints de retards de croissance essentielle.* Document Sarget, 1982.
  33. PESKOWITZ, G. H.; TAN, E.: *Lack of benefit of clonidine treatment for short stature in a double blind, placebo controlled trial.* Lancet, 1988, 2: 874-877.
  34. BUYUKGEBIZ, A.; HINDMAR, P. C.; BROOK, C. G.: *Treatment of constitutional delay of growth and puberty with oxandrolone compared with growth hormone.* Arch. Dis. Child., 1990; 65: 448-449.

35. STANHOPE, R.; BUCHANAN, C. R.; FENN, G. C.; PREECE, M. A.: *Double blind placebo controlled trial of low dose oxandrolone in the treatment of boys with constitutional delay of growth and puberty*. Arch. Dis. Child.; 1988; 63: 501-505.
36. GINEBREDÀ MARTI, I.; GAIRI TAHULL, J. M.; VICENS CALVET, E.; VILLARRUBIAS GUILLAMET, J. M.: *Posibilidades quirúrgicas en el tratamiento de la baja talla*. An. Esp. Pediatr., 1992, 36 (S50): 135-153

## HISTORIA DE LA PEDIATRIA

### La etapa salmantina del Prof. G. Arce

E. SÁNCHEZ VILLARES

Este año se cumple el L aniversario de la incorporación del Prof. G. Arce a la Universidad de Salamanca, circunstancia que aprovechamos para dedicar a este hecho un breve comentario.

Cumplida su etapa de formación post-graduada (1924-28) y cuando llevaba un lustro desempeñando la Jefatura de los Servicios de Pediatría del Jardín de la Infancia y la de Puericultura de la Casa de Salud Valdecilla —1929—, D. Guillermo accede en 1934 a la plaza de Puericultor del Estado y a la Cátedra de Pediatría de Santiago.

A comienzo del curso académico de aquel año 1934, Arce se dirige a la capital universitaria de Galicia con la ilusión de satisfacer una profunda vocación docente. En la ciudad jacobea visita la Sala de Niños instalada en lo que es hoy el Hostal de los Reyes Católicos. Y se le cae el alma a los pies. Los niños en aquel vetusto, pobre y ruinoso Hospital carecían de todo, y solo les sobraban el frío, las goteras y el abandono. Oí narrar, repetidas veces a mi Maestro su entrevista con el Decano. Arce le rogó que tomaran algunas medidas para aliviar la penuria de aquel Servicio. El Prof. Novo Campelo le respondió algo así: ¡Pero hombre, acaba Vd. de llegar y ya está pidiendo! D. Guillermo insistió: Sr. Decano no pido nada para mí. La entrevista debió alcanzar progresiva tirantez. Concluida la misma, el nuevo Catedrático había tomado la decisión de solicitar la

excedencia. No se había estrenado en la docencia universitaria oficial.

De vuelta a Santander, Arce prosigue unas actividades cada vez más intensas. Al grupo de los pioneros —*Bol. Pediatr.* 1991, 32: 273-4—, se habían ido sumando un mayor número de colaboradores. Estalla la guerra civil. En plena resaca de la contienda, se convoca a concurso de traslado la provisión de la Cátedra de la entonces Universidad Central. El Prof. Enrique Suñer y Ordóñez había fallecido en 1941, a la edad de 63 años. Firmaron como aspirante la mayoría de los catedráticos de provincias. El Tribunal presidido por el Prof. D. Fernando Henriquez de Salamanca, otorgó la plaza al Prof. D. Ciriaco Laguna Serrano.

Los argumentos más utilizados para excluir a D. Guillermo y apoyar a D. Ciriaco, fueron los de cuantificar los servicios de ambos a la Universidad. Laguna, que ingresó en el cuerpo en 1936 se hallaba en 1943 en Salamanca, después de haber profesado en Santiago —vacante por la excedencia ya comentada— y en Granada —vacante tras la trágica desaparición en 1936 de Gonzalez— Duarte. Como resultas de la provisión de Madrid, G. Arce llegó a Salamanca.

Estos hechos coyunturales fueron un regalo del cielo a los que íbamos a ser su primera promoción de alumnos en el curso 1943-44. Cuando el mismo concluyó,

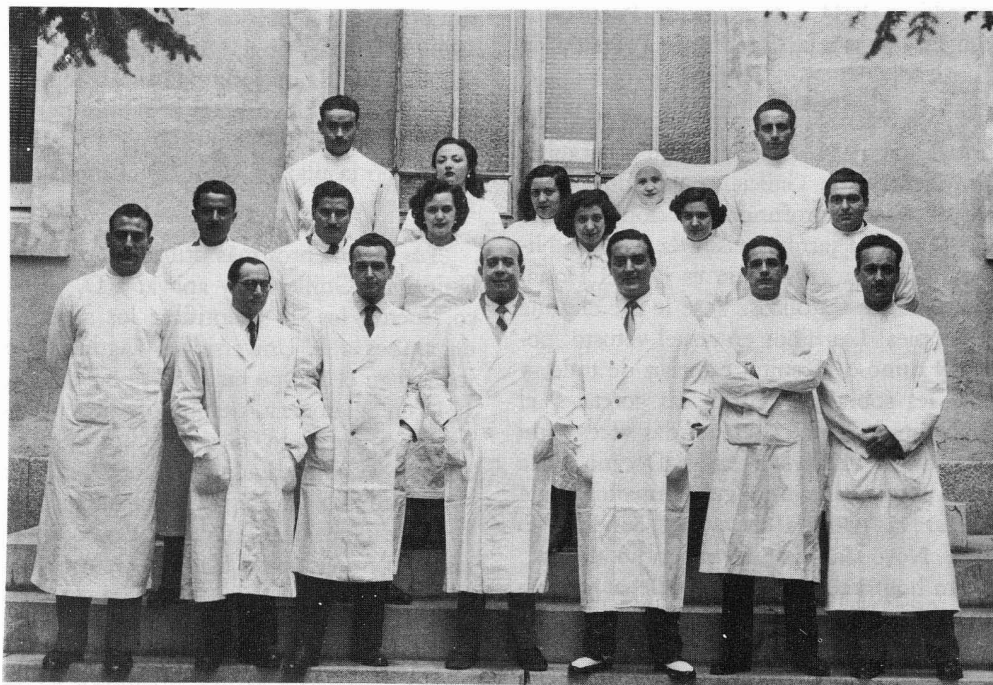
quién os habla había tomado una decisión: desechar las tentaciones de una dedicación a la histo-patología que me ofertaba generosamente el Prof. A. Carrato y hacerme pediatra.

Concluida la licenciatura fuimos discípulos de Arce en Santander F. Javier Fernández de Troconiz, Angel López Barges y yo. Regresamos los tres a Salamanca en 1947. Ese mismo año fui nombrado Prof. Adjunto, privilegiado puesto en que permanecí hasta 1964, año en que D. Guillermo pidió la jubilación y yo accedí a la Cátedra. La misma por la que él había ingresado 30 años antes: Santiago de Compostela.

Como alumno, discípulo y colaborador, ayudante en su consulta privada, adjunto, amigo y acompañante en numero-

sos e inolvidables viajes. Fuí testigo directo e inmediato de lo que significó aquella etapa, por supuesto inseparable de la santederina. Ambas fueron integradas y servidas con tal dedicación que casi resulta increíble explicarlo.

Arce atendía a los pregraduados —deslumbrados por su brillantez—, iniciaba a los post-graduados en la especialidad —que acudían cada vez en mayor número—, redactaba Ponencias, escribía artículos, dictaba conferencias, dirigía Tesis Doctorales, operaba, atendía una prestigiosa consulta privada en Salamanca y en Santander. Y recuérdese que en 1948 apareció su Monografía «*Neumonías en la Infancia*», en 1948 la de «*Transtornos nutritivos del lactante*» y en 1947, 1948 y 1950, sucesivamente los tomos I, II y III



*El Prof. G. Arce con algunos de sus primeros discípulos de Salamanca (Año 1947)*

de su «*Patología del Recién Nacido*». Todo ellos sin descuidar el cultivo de la amistad, disfrutar/sufrir con el Racing, no perder corrida de toros atractiva, no dejar de ver película interesante... y jugar al Golf. alguna vez he pensado que el ritmo que Arce imprimió a su quehacer era tan acelerado porque debió tener el presentimiento de que para realizar su obra disponía de poco tiempo.

Su actividad disminuyendo desde 1950 y casi quedó concluida a raíz de su estan-

cia en New York en 1957. Arce se «autofagó» para poder cumplir con su empeño en lo docente, asistencial y en la investigación.

La rama salmantina dio tres catedráticos salmantinos: S. Villares, M. Crespo Hernández y M. Hernández. Y destacados pediatras: O. Sayagués, Martín Esteban, P. González, R. Escribano, F. de los Ríos, Navarro, las hermanas Calvo Pereña... y otros muchos. Algunos aparecen en esta fotografía del año 1947.



## NORMAS DE PUBLICACION

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 multicéntricos, 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. 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 y abreviatura 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 pertenecientes a 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 comprendido 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 o frases muy cortas relacionadas con el contenido del artículo. Se escribirán en mayúsculas y es aconsejable que coincidan con el encabezamiento de Temas Médicos 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 puede hacérselo al autor, si fuera necesario.

### ARTÍCULOS:

Podrán consistir en *revisiones* de algún tema de actualidad y que no se le encuentre así abordado en libros y monografías de uso habi-

tual. Su longitud máxima será de 8-10 folios, sin contar la bibliografía. Su construcción será libre pero también incluirá resumen y palabras clave. Sin embargo, cuando vayan destinados a pediatras extrahospitalarios no será preciso el resumen, debido al carácter elemental del artículo y a la originalidad de esta sección.

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 exhaustivamente 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. Los nombres de los autores se escribirán en mayúsculas y se deberá ser especialmente cuidadoso con la puntuación, de acuerdo a los siguientes ejemplos:

a) *Artículos de revistas*: JULIA A, SANCHEZ C, TRESANCHEZ JM, SARRET E. Leucemia mieloide crónica en el síndrome de Turner. Rev. Clin Esp 1979; 153: 399-402.

b) *Autor corporativo*: ORGANIZACION 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 de 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 identificado una vez que la figura se reduzca para su publicación. Pueden incluir 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 el texto del artículo. En el caso de microfotografías se identificará 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, suprimiendo 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, salvo las fotografías, al Director del Boletín; Dept. de Pediatría; Facultad de Medicina; c/Ramón y Cajal 7, 47007-Valladolid.

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 «colgadas» en el texto.

— Comprobar que se envían 2 copias y que se guarda 1 copia más.

— Asegurarse que las figuras están bien protegidas.

## NOTICIARIO

### EL PROFESOR SANCHEZ VILLARES MEDALLA DE ORO DE LA CIUDAD DE SALAMANCA (1993)

El ayuntamiento salmantino concedió este año la Medalla de Oro de la ciudad al profesor Ernesto Sánchez Villares, salmantino y antiguo alumno de esa Universidad, dónde fue profesor desde el año 1947 hasta 1965. El discurso de agradecimiento leído por D. Ernesto se transcribe a continuación literalmente.

### ACTO DE CONCESIÓN DE LA MEDALLA DE ORO DE LA CIUDAD DE SALAMANCA. AYUNTAMIENTO, 8 septiembre 1993

Excm. Sr. Alcalde. Miembros de la Corporación. Excmos. e Ilmos. Srs. Amigos:

Hace dos semanas hice deregonero de las Ferias y Fiestas de mi pueblo natal (Villavieja de Yeltes), donde viví ocho años. Otros tantos duró mi estancia en Ciudad Rodrigo. En 1939



llegué a Salamanca para cursar la carrera de Medicina en la misma Facultad que lo había hecho mi padre. Conocí y viví a fondo la ciudad. De patrona en patrona, pasé de la calle Meléndez a Librerías, Serrano, Ronda del Corpus y Avda. de Italia. Concluida la carrera, viví en el Colegio Mayor San Bartolomé —breve tiempo— y en un edificio vecino al Ayuntamiento —el Hotel «Las Torres»— algo más.

Entonces nacieron mis afectos a profesores de la Facultad y a otros de la Universidad. Más de medio siglo tiene ya mi estrecha relación con algunos discípulos y muy cordial con otros muchos. De esa época data mi conocimiento de Angelita S. Francisco: musa y admirada compañera de estudios.

Siendo alumna se casó con Pepe Núñez y nació su primer hijo cuando cursábamos Ginecología. Pepe, Angelita y sus hijos, forman parte de mi gran patrimonio salmantino.

Mi prolongado servicio a la Facultad como Profesor Adjunto —17 años—, me deparó el privilegio de participar en la formación de centenares de alumnos, docenas de pediatras y algunos catedráticos, dos de ellos salmantinos: Manuel Hernández y Manuel Crespo.

Realicé mi quehacer académico de manera paralela al ejercicio profesional, lo que me permitió ampliar mi peregrinaje urbano a las calles Concejo y Gran Vía. Tuve la posibilidad de ayudar, en lo que pude, a varios miles de niños y a través de bastantes de ellos mantener relaciones y establecer afectos duraderos con padres y familiares. Difícil transcribir el singular gozo de ver ahora, casi cada día, a los hijos/as de los niños que atendí entonces. La primera que llegó a la Consulta tenía en el 1948, 10 años. Puede ser abuela.

En aquellos años de entrega e ilusionados esfuerzos fundamos la Sociedad Castellano-Astur-Leonesa de Pediatría que, junto a una intensa actividad científica y la edición de una revista periódica (que prosigue a los 33 años), sirvió de vehículo para facilitar el conocimiento y amistad entre los pediatras, de lo que hoy es una multinacional: Asturias, Cantabria y Castilla y León.

Aquí estudió Mercedes —Merche— mi mujer, también pediatra y doctora por la Uni-

versidad de Salamanca. Cuando vuelve se le ensancha el alma, le brilla la mirada y no para de dar saltos de alegría cuando por todas partes encuentra amigos. Nacieron siete hijos. Una de las mayores, Marta —gemela de Merche—, estudió parte de la carrera de Medicina en esta Facultad. Nuestro único hijo pucelano, cuando era pequeño, se quejaba y decía: «¿Por qué no me nacisteis en Salamanca?».

Son hondas nuestras raíces con estas tierras. Mi bisabuelo emigró de Villares de la Reina a Ciudad Rodrigo. Mi abuelo Antonio nació en Miróbriga. Fue diputado por su distrito muchos años. Presidió la Diputación y en los periodos de alternancia política, en su condición de liberal, fue Gobernador interino de la provincia. Contribuyó a la edición del «Cancionero Charro» de su paisano y amigo D. Dámaso Ledesma. Estos armuñeses nuevos en C. Rodrigo eran más conocidos por los Villares. Un buen día decidieron unir el apellido legal y el apodo. El otro abuelo, natural de Hinojosa, fue Administrador provincial de correos de Salamanca. Recuerdo haber pasado alguna temporada en la casa de la Plaza Mayor donde estaba su trabajo. Se quemó. Luego fue la tienda de Jesús Rodríguez. En mi salmantinismo confluyen aires del Tormes, del Duero, del Agueda y del Yeltes.

Pero no se trata de contarles mi historia, sino de darles las gracias. No tengo que ocultar mis sentimientos. De siempre disfruto de un rico mundo afectivo, que se incrementa con los años, y que nunca he reprimido. Por eso confieso sin disimulos que me halaga recibir esta distinción y que me ha emocionado saber que un grupo de amigos tomó la iniciativa de esta propuesta, a la que correspondió con pródiga generosidad la Corporación Municipal que preside D. Jesús Málaga. A todos los que integran este Ayuntamiento y a los que participan en los diferentes Grupos Políticos: muchísimas gracias. Mi reconocimiento también a las entidades que de una y otra forma lo han hecho posible: Rectorado, Colegio de Médicos, ...

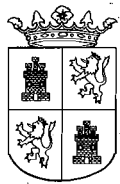
He puesto especial empeño en no citar nombres, salvo los de Pepe Núñez y Angelita, porque la relación sería inacabable y las omisiones imperdonables. Pido ahora la venia para dejar constancia de algunos, que de alguna manera desearía fueran a modo de símbolo de

todos los que llevo muy dentro. De mis profesores —todos muy queridos— subrayo mi admiración por Fernando Galán y mi discipulaje de Guillermo Arce. Luis Sánchez Granjel y José del Castillo Nicolau, fueron y son amigos fraternales. Delfín Pérez Sandoval y Angelita forman parte de los muchos condiscípulos que tengo en la mente. Pablo González, Pereña y Escribano pertenecen a una generación de discípulos muy queridos. Nuestra Sociedad, ha enviado a su Vice-Presidente Serafín Málaga. A él y Félix Lorente, puntales firmes de esta Asociación, ruego que transmitan a todos mi confraternidad. Enrique Sena; Luisa, sus hijos y alguna nieta son amigos «del alma», y en ellos quiero ejemplarizar a los familiares de niños a los que conocí cuando yo andaba por estas tierras. Como sería imposible seguir esta «declaración de amor», no por falta de ganas sino por falta de tiempo, debo concluir.

Me hace muy feliz que estén presentes mi hermana, varios de nuestros hijos, todos ellos con el apego salmantino que les imprimió su nacimiento. Y mis nietas Isabel y Violeta, ambas vallisoletanas.

Deseo que esta querida ciudad, conjugando su historia sin igual con un presente emprendedor, mantenga su personalidad, la que cantaron Cervantes, Unamuno y tantos otros. La que nos hace quererla profundamente.

Si amor con amor se paga, los Sánchez Jacob hemos sido altamente recompensados. Sabremos corresponder con nuestra devoción a Salamanca, que nos hechizó hace ya muchos años. De la que nos ausentamos físicamente, no en la intimidad de los sentimientos y la solidaridad. A Salamanca seguimos firmemente entrañados. Gracias.



ESTA REVISTA SE EDITA CON LA COLABORACION DE

**LA JUNTA DE CASTILLA Y LEON**

Y

**EL GOBIERNO AUTONOMICO DE CANTABRIA**