

BOLETIN DE PEDIATRIA

SOCIEDAD DE PEDIATRIA DE ASTURIAS, CANTABRIA, CASTILLA Y LEON

Miembro de la Asociación Española de Pediatría

PUBLICACION TRIMESTRAL



Vol. XXXIII

julio - setiembre, 1992

Núm. 145

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 España: 350 ptas.
ANUAL Extranjero: 7 \$ U.S.A.

Vol. XXXIII

julio - setiembre 1992

Núm. 145

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
Avila: 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 (Avila), C. PEDRAZ GARCÍA (Salamanca), P. CUADRADO BELLO (Segovia), G. FONTAO 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 Soporte Válido. Ref. SVR n.º 23.

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

S U M A R I O

Páginas

«Avances en Pediatría»

GARCÍA MERINO, A., RAMOS APARICIO, A., CRESPO HERNÁNDEZ, M.: <i>Enfermedad metabólica ósea de la prematuridad</i>	227
SANTOS, F., COBO, A., FERNÁNDEZ, M.: <i>Seguimiento del niño con uropatía obstructiva</i>	241
BOUSOÑO GARCÍA, C., MORO GANDARILLAS, I., CRESPO HERNÁNDEZ, M.: <i>Avances en el manejo, diagnóstico y terapéutica de la fibrosis quística de páncreas</i>	247
RIVAS CRESPO, M. F., RIAÑO, I., CRESPO HERNÁNDEZ, M.: <i>Hipocrecimientos simples</i> .	261

«Actualización en el diagnóstico y tratamiento del asma bronquial»

REVUELTA ALONSO, J.: <i>Introducción</i>	273
CASTELLANO BARCA, G.: <i>Epidemiología y medio ambiente</i>	275
ÁLVAREZ SUÁREZ, I., GONZÁLEZ LAMUÑO, D.: <i>Valoración diagnóstica especializada</i> ...	285
GONZÁLEZ TRAPOTE, L.: <i>Tratamiento del asma en las diferentes edades</i>	293
ÁLVAREZ SUÁREZ, I., GONZÁLEZ LAMUÑO, D.: <i>Estado actual de la inmunoterapia específica</i>	303

Conferencias

CUETO ESPINAR, A.: <i>El hábito tabáquico en el niño</i>	313
PRANDI, F.: <i>Una visión integral del adolescente y de su salud</i>	321

Historia de la Pediatría

SÁNCHEZ VILLARES, E.: <i>Guillermo Arce y la generación de «los pH»</i>	329
---	-----

Normas de publicación

Normas de Publicación	331
-----------------------------	-----

S U M M A R Y

Páginas

«Advances in Pediatrics»

GARCÍA MERINO, A., RAMOS APARICIO, A., CRESPO HERNÁNDEZ, M.: <i>Metabolic bone disease in preterm infants</i>	227
SANTOS, F., COBO, A., FERNÁNDEZ, M.: <i>Management of obstructive uropathy</i>	241
BOUSOÑO GARCÍA, C., MORO GANDARILLAS, I., CRESPO HERNÁNDEZ, M.: <i>Advances in management, diagnosis and therapy of cystic fibrosis</i>	247
RIVAS CRESPO, M. F., RIAÑO, I., CRESPO HERNÁNDEZ, M.: <i>Short normal children</i>	261

«Topics in diagnosis and treatment of bronchial asthma»

REVUELTA ALONSO, J.: <i>Introduction</i>	273
CASTELLANO BARCA, G.: <i>Epidemiology and environment</i>	275
ÁLVAREZ SUÁREZ, I., GONZÁLEZ LAMUÑO, D.: <i>Specialized diagnosis assessment</i>	285
GONZÁLEZ TRAPOTE, L.: <i>Asthma therapy in children of different ages</i>	293
ÁLVAREZ SUÁREZ, I., GONZÁLEZ LAMUÑO, D.: <i>Specific immunotherapy. State of art.</i> .	303

Lectures

CUETO ESPINAR, A.: <i>Smoking habit in children</i>	313
PRANDI, F.: <i>An overall view of the adolescent and his health</i>	321

Pediatrics History

SÁNCHEZ VILLARES, E.: <i>Guillermo Arce and «the pH generation»</i>	329
---	-----

«AVANCES EN PEDIATRIA»

Enfermedad metabólica ósea de la prematuridad

A. GARCÍA MERINO, A. RAMOS APARICIO, y M. CRESPO HERNÁNDEZ

INTRODUCCIÓN

La mejora de las expectativas de vida de los neonatos prematuros y en general de los niños de bajo peso al nacimiento (BPN, menores de 2500 g.), ha abierto nuevos campos a la Neonatología y al conjunto de la Pediatría, motivados por la preocupación acerca del crecimiento y la maduración de estos niños una vez superado el período crítico de las primeras semanas de vida extrauterina. De esta manera, el estudio de la nutrición de estos neonatos ha recibido un importante impulso, al que también ha contribuido el reconocimiento de que los trastornos nutricionales pueden vulnerar los procesos del crecimiento y desarrollo en un momento importante de la vida y conllevar la aparición de secuelas a corto o largo plazo y potencialmente permanentes (1).

La alimentación de los lactantes BPN ha significado un reto para los neonatólogos puesto que, desde el punto de vista nutricional, resulta difícil imaginar un cúmulo mayor de dificultades que el que concurre en los neonatos prematuros. Debido a lo elevado de su tasa de crecimiento, explicable si se tiene en cuenta el referente fetal, estos niños poseen elevados requerimientos nutricionales que para algunos nutrientes no están bien determina-

dos o mantienen estrechos márgenes entre la deficiencia y la toxicidad (2, 3). A esto debe de añadirse que este grupo de neonatos posee una moderada capacidad de asimilación de nutrientes por la inmadurez de sus sistemas metabólicos, y padece con frecuencia enfermedades que impiden la alimentación enteral durante períodos prolongados de tiempo que terminan por agotar sus escasas reservas.

Todas estas circunstancias facilitan que esta población de recién nacidos se encuentra en peligro de desarrollar múltiples deficiencias nutricionales. Entre los problemas relacionados con la alimentación de los neonatos BPN han destacado por su elevada incidencia las alteraciones de la mineralización ósea. La constatación generalizada de que los huesos de los prematuros son más cortos y ligeros, y contienen menor cantidad de calcio por unidad de longitud que los del feto y el recién nacido a término de equivalentes edades post-concepcionales, motivó el interés por el estudio de las particularidades del metabolismo mineral en este grupo de neonatos y llevó a la descripción del trastorno de la mineralización conocido en la actualidad como Enfermedad Metabólica Ósea de la Prematuridad (EMOP) (4).

La Enfermedad Metabólica Ósea de la Premadurez es un proceso o grupo de pro-

cesos de diagnóstico cada vez más frecuente en los lactantes de menor edad gestacional y peso neonatal, cuya característica común y definitoria es la presencia de una alteración de la mineralización ósea, que puede ir desde la simple disminución del contenido mineral (osteopenia), hasta la afectación severa de la misma con cambios raquíuticos en las extremidades distales de los huesos largos y fracturas óseas. En su génesis intervienen distintos factores, algunos no bien conocidos, aunque en la actualidad, se considera que el origen común de estos trastornos reside en la menor incorporación de calcio al hueso conseguido con la alimentación enteral, respecto a la que provee el flujo mineral transplacentario durante el tercer trimestre de la gestación (5, 6).

El reconocimiento de que la leche humana y las fórmulas lácteas comerciales aportan sólo una pequeña parte de los requerimientos fosfocálcicos precisados por los niños prematuros motivó la generalización de la suplementación mineral de la dieta de los neonatos BPN, lo que se ha traducido en la disminución de la incidencia y de la gravedad de la enfermedad (7, 8). Sin embargo, a pesar de los progresos realizados en los últimos diez años en el conocimiento de esta patología de los prematuros, numerosos aspectos de la misma continúan siendo una incógnita. En concreto, las cantidades adecuadas de calcio (Ca) y fósforo (P) capaces de prevenir la enfermedad permanecen sin definirse exactamente, dudándose en la actualidad de la necesidad de alcanzar los porcentajes de retención mineral intrauterina para conseguir la normalidad de la mineralización desde el nacimiento. Tampoco existe acuerdo respecto al peso y edad gestacional que indican la necesidad de suplementación fosfocálcica y el tiempo que debe de mantenerse el aporte mineral extra. El presente trabajo tuvo por objeto el estu-

dio de la EMOP, en especial los aspectos relacionados con su tratamiento y prevención, con el fin de intentar contribuir a desvelar algunas de las incógnitas planteadas en los párrafos anteriores.

OBJETIVOS

1. Estudiar la incidencia radiológica de la EMOP en los lactantes prematuros de muy bajo peso al nacimiento (MBPN, menores de 1501 g.), alimentados con leche materna o fórmula comercial para prematuros enriquecidas con cantidades conocidas de calcio y fósforo.

2. Establecer si existen diferencias bioquímicas y/o radiológicas en esta población neonatal conforme al tipo de alimentación y suplementación mineral utilizada.

3. Investigar la relación existente entre el estado de la mineralización determinado por medio de la radiología y los valores séricos de calcio, fósforo, y fosfatasas alcalinas y el cociente urinario de Ca/Cr, así como la capacidad de estos parámetros para discriminar a los niños en riesgo de desmineralizarse.

4. Determinar el estado de las hormonas calciotropas en los lactantes con enfermedad ósea moderada o severa, con el objeto de detectar su influencia en el trastorno metabólico óseo.

5. Establecer, mediante un protocolo de seguimiento previamente definido, la cuantía de la suplementación mineral y el tiempo que debe de ser continuada para mantener la normalidad radiológica de la mineralización desde el nacimiento, o si se ha producido algún grado de alteración de la misma, conseguir su reversión a la normalidad.

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio fue realizado sobre una muestra de neonatos prematuros seleccionados de forma aleatoria entre los ingresados en el S. de Neonatología del Departamento de Pediatría del Hospital Covadonga de Oviedo, con la condición de tener un peso al nacimiento menor de 1501 g. y adecuado para su edad gestacional según la clasificación de Lubchenco (9). Se consideró pretérmino a aquel neonato nacido antes de la 37 semana de gestación y se excluyeron los que presentaban anomalías congénitas mayores.

El peso al nacimiento se determinó en la primera hora de vida y la edad gestacional fue estimada de forma simultánea por un doble método, según la FUR y por la exploración neonatal física y neurológica realizada según la escala de Dubowitz (10), siendo excluidos aquellos casos en los que existió una discrepancia de más de dos semanas.

Todos los neonatos fueron atendidos de acuerdo con las pautas del Servicio según el tipo de patología que presentaban y sin que su régimen de vida y su alimentación difiriesen de las del resto de niños hospitalizados a excepción de lo relacionado con la suplementación fosfocálcica controlada exclusivamente por uno de los investigadores (AGM).

Cuando la situación clínica del neonato desaconsejó la alimentación por vía digestiva se emplearon las soluciones de nutrición parenteral elaboradas en la Farmacia del Hospital con aportes calóricos conocidos y cantidades crecientes de nutrientes.

Los niños que formaron parte de la investigación fueron divididos en dos grupos (a) y (b) de acuerdo con tipo de alimentación enteral recibida por el neonato y ésta dependió de la decisión materna. Los ni-

ños fueron alimentados con leche humana cuando la madre estaba dispuesta a realizar la autoextracción de la misma y su aporte diario al Servicio, estos neonatos fueron los integrantes del grupo (a). En los casos en que esto no era posible los niños fueron nutridos con una fórmula comercial especial para prematuros y pasaban a formar parte del grupo (b).

Para incrementar el contenido mineral de la dieta los neonatos recibieron durante el período de hospitalización fosfato dipotásico o fosfato tricálcico. El uso de uno u otro dependió del tipo de lactancia empleada. La cantidad pautada de cada preparado se añadía diariamente al volumen total de leche que iba a recibir el neonato con el fin de repartir la suplementación a lo largo de todas las tomas de alimento. Era preciso agitar el biberón previo a su administración para asegurar la completa disolución del preparado e impedir el depósito de las sales dentro del recipiente. Los niños que precisaron continuar la suplementación mineral después del alta hospitalaria recibieron una suspensión comercial de fosfato tricálcico.

Desde el inicio de la alimentación enteral todos los niños recibieron 1200 UI/día de Vitamina D.

El presente trabajo contempló dos posibilidades en cuanto al aporte fosfocálcico de los neonatos; la suplementación de inicio o profiláctica que fue empleada de forma sistemática según el grupo al que perteneciese el neonato y la suplementación reforzada, más rica en calcio y fósforo, que fue usada solamente en algunos niños según el estado radiológico de la mineralización ósea.

Cuando los niños recibían leche materna la suplementación mineral de inicio se realizó con fosfato dipotásico 1M en proporción de 1 ml de solución por cada 400 ml de leche, de manera que aumentaba la

cantidad de fósforo manteniéndose constante la concentración de Ca (Tabla I). Si los neonatos recibían fórmula especial para prematuros la suplementación se realizaba con fosfato tricálcico a razón de 400 mg. por cada 400 ml. de fórmula adaptada reconstituida, lo que incrementaba simultáneamente la concentración de Ca y P (Tabla I). En algunos niños, de acuerdo con el protocolo de estudio, fue necesario incrementar el aporte mineral respecto a la pauta de inicio. En el caso de que los niños recibiesen leche humana suplementa-

da con fosfato dipotásico, la nueva pauta consistió en añadir a ésta, fórmula artificial para prematuros reconstituida al 12.5 % y suplementada con fosfato tricálcico de la forma habitual en proporción 1:1, aumentado así tanto la cantidad de Ca como de P (Tabla II). Cuando los niños eran alimentados con fórmula especial para prematuros la manera de incrementar el aporte mineral fue aumentando la cantidad de fosfato tricálcico hasta 400 mg. por cada 200 ml. de leche reconstituida (Tabla II).

TABLA I. CANTIDADES Y RELACIÓN DE CALCIO Y FÓSFORO APORTADAS POR LA SUPLEMENTACIÓN DE INICIO SEGÚN EL TIPO DE LACTANCIA RECIBIDA

	LM + FDP	FAP + FTC		FAS + FTC
× 100 Kcal		12,5 %	15 %	13 %
Calcio (mg)	42	140	130	145
Fósforo (mg)	30	75	70	80
Ca/P	1,4	1,8	1,8	1,8

LM + FDP: lactancia materna más fosfato dipotásico.

FAP + FTC: fórmula artificial para prematuros más fosfato tricálcico.

FAS + FTC: fórmula artificial estándar más fosfato tricálcico.

TABLA II. CANTIDADES Y RELACIÓN DE CALCIO Y FÓSFORO APORTADAS POR LA SUPLEMENTACIÓN REFORZADA SEGÚN EL TIPO DE LACTANCIA RECIBIDA

	LM + FDP/FAP + FTC	FAP + FTC	
× 100 Kcal		12,5 %	15 %
Calcio (mg/dl)	96	195	185
Fósforo (mg/dl)	52,5	103	100
Ca/P	1,8	1,8	1,8

LM + FDP: lactancia materna más fosfato dipotásico.

FAP + FTC: fórmula artificial para prematuros más fosfato tricálcico.

La suplementación mineral se mantuvo, como mínimo, hasta la 44 semana de edad postconcepcional si bien, según el estado de la mineralización, podía prolongarse durante más tiempo hasta la normalización de la misma.

Dentro del protocolo de estudio se completó para todos los niños un cuestionario en el que se recogieron los antecedentes prenatales y especialmente la existencia de factores relacionados con anomalías del transporte placentario de nutrientes. Las circunstancias del curso clínico valoradas fueron aquellas que dificultaron el inicio de la alimentación enteral. También se consignó si el neonato recibió alimentación parenteral y el número de días en que ésta fue mantenida.

Con respecto al aporte mineral se anotó en la hoja individual de alimentación la cantidad de Ca y P recibidas según las tablas anteriores. Así se determinó la edad postnatal en la que cada niño alcanzó la dosis ideal de los mismos definida de acuerdo con los trabajos de Chan y cols. (11) como la cantidad mínima necesaria para asegurar la mineralización satisfactoria del esqueleto fetal y establecida en este estudio en 145 y 75 mg./Kg./día de Ca y P respectivamente para los niños alimentados con fórmula comercial y en 60 y 42 mg./Kg./día, por el mismo orden, cuando reciben lactancia natural. Se determinó también la cantidad máxima de Ca y P aportada y el día que esto ocurrió.

La mineralización ósea fue valorada a partir del análisis de las radiografías realizadas a los niños durante su participación en el estudio que fueron interpretadas siempre por el mismo radiólogo. Los hallazgos radiológicos relacionados con la EMOP fueron graduados de acuerdo con la clasificación de Masel (12): Grado 0 = Mineralización ósea normal. Grado I = Desmineralización metafisaria. Grado II

= Desmineralización generalizada. Grado III = Lesiones óseas de raquitismo. Grado IV = Lesiones radiológicas de curación. Los grados I y II se consideraron las formas leve y moderada de la enfermedad respectivamente y el grado III la forma severa de la misma. En todos los estudios radiológicos se realizó una placa de tórax incluyendo el húmero y otra de la parte distal de los huesos del antebrazo izquierdo. El primer control fue realizado a las 4 semanas de vida y el intervalo entre los mismos fue de 28 días.

Los parámetros bioquímicos determinados fueron el Ca, P y las fosfatasas alcalinas (FA) en sangre, y el cociente urinario de Ca/Cr en una micción aislada, realizándose de forma simultánea con los estudios radiológicos. En los niños que presentaron una alteración de la mineralización superior al grado I se determinaron los niveles séricos de 25OHD, PTH y 1,25(OH)₂D.

El resultado de los controles radiológicos marcó la pauta de suplementación mineral. La constatación de la normalidad de la mineralización ósea se siguió de la supresión del aporte fosfocálcico extra, siempre que el neonato hubiera alcanzado la 44 semana de edad postconcepcional. La presencia de desmineralización de Grado I conllevó el mantenimiento de la suplementación y dos controles consecutivos con esta graduación, o bien el hallazgo de desmineralización de Grado II o III indicaron la instauración de la pauta de suplementación reforzada (Tabla III).

El análisis estadístico tanto descriptivo como inferencial fue realizado en un ordenador personal IBM compatible utilizando un programa comercial modificado con aplicaciones de creación propia. Todas las variables cuantitativas estudiadas se expresaron con su valor medio y la desviación estándar. Para todas las pruebas emplea-

TABLA III. ALGORITMO DE LAS PRUEBAS COMPLEMENTARIAS Y DE LA SUPLEMENTACIÓN MINERAL

4 semanas (28 días) de vida:

Ca, P, FA séricas
Ca/Cr en orina
Rx de tórax y muñeca

▽

▽

Grado I

Grado 0

- Mantener la suplementación
- Controles a las 4 semanas

- Suspender la suplementación al alcanzar la 44 semana de edad postconcepcional
- Controles a las 4 semanas de suspender la suplementación

8 semanas de vida:

Ca, P, FA séricas
Ca/Cr en orina
Rx de tórax y muñeca

▽

▽

▽

Grado II ó III

Grado I

Grado 0

- Reforzar la suplementación
- PTH, 25(OH) y 1,25(OH)₂-D
- Controles a las 4 semanas

- Mantener o reforzar la suplementación según el anterior control
- Controles a las 4 semanas

- Ver grado 0 anterior

A partir de la 12 semana de vida:
(cada 4 semanas)

Ca, P, FA séricas
Ca/Cr en orina
Rx de tórax y muñeca

▽

▽

▽

Grado II ó III

Grado I

Grado 0

- Revisar la suplementación
- PTH, 25(OH) y 1,25(OH)₂-D
- Investigar otras causas
- Controles a las 4 semanas

- Mantener o reforzar la suplementación según el anterior control
- Controles a las 4 semanas

- Ver grado 0 inicial

das se consideró significativo desde el punto de vista estadístico el valor de p menor de 0,05.

RESULTADOS

La estrategia del análisis de los resultados consistió en primer lugar, en el estudio de las características de la muestra de acuerdo con la suplementación establecida, a continuación se consideraron las variables que indican la magnitud del aporte fosfocálcico y finalmente se compararon los resultados de los estudios bioquímicos y radiológicos realizados a lo largo del período de seguimiento intentando relacionarlos entre sí y con el tipo de alimentación y suplementación mineral utilizada.

En total, formaron parte del estudio 36 neonatos MBPN con un peso medio al

nacimiento de 1.254 ± 156 g. y una edad gestacional media de $30,1 \pm 1,7$ semanas de los que 12 fueron alimentados con leche materna suplementada con fosfato dipotásico (grupo (a)) y 24 con fórmula comercial para prematuros con fosfato tricálcico (grupo (b)). No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos para ninguna de las variables clínicas consideradas y los neonatos del grupo (b) recibieron cantidades de Ca y P significativamente mayores (Tabla IV).

La incidencia global del trastorno radiológico de la mineralización a lo largo del estudio fue del 97 % del que el 36 % correspondió a la forma generalizada de la enfermedad. En ninguno de los niños que integraron el estudio se detectó la presencia de la forma severa de la misma.

En el primer control radiológico realizado a las 4 semanas no se encontraron di-

TABLA IV. VARIABLES CLÍNICAS Y APORTE MINERAL SEGÚN EL TIPO DE ALIMENTACIÓN Y SUPLEMENTACIÓN MINERAL RECIBIDA

Grupo I	I(a)	I(b)	p
	(n = 12) M \pm DS, N° (%)	(n = 24) M \pm DS, N° (%)	
VARIABLES CLÍNICAS			
Peso neonatal (g)	1221 \pm 175	1271 \pm 147	NS
Edad gestacional (s)	30,5 \pm 1,6	30 \pm 1,8	NS
Varón/hembra	6 / 6	9 / 15	NS
Preeclampsia	1 (8,3)	2 (8,3)	NS
Gemelaridad	3 (25)	5 (20,8)	NS
Ventilación mecánica	1 (8,3)	6 (25)	NS
Aliment. parenteral (n°)	6 (50)	11 (45,8)	NS
Aliment. parenteral (días)	12 \pm 5	15 \pm 6	NS
APORTE MINERAL			
Ca y P «ideal» (día)	21 \pm 8	21 \pm 9	NS
Ca y P máximo (día)	50 \pm 14	50 \pm 21	NS
Calcio máx. (mg/Kg/día)	146 \pm 22	202 \pm 32	p < 0,001
Fósforo máx. (mg/Kg/día)	83 \pm 40	112 \pm 22	p < 0,001

ferencias significativas en la mineralización según el tipo de alimentación y suplementación recibida (Tabla V), si bien los niños alimentados con leche materna y fosfato dipotásico tuvieron una calcemia más baja y un cociente urinario Ca/Cr más alto que los nutridos con fórmula comercial y fosfato tricálcico ($9,2 \pm 0,61$ vs $9,65 \pm 0,61$ mg./dl. y $0,37 \pm 0,12$ vs $0,25 \pm 0,15$ respectivamente y por el mismo orden, $p < 0,05$).

que tuvieron una radiología normal (1.207 ± 164 vs 1.350 ± 93 g. $p < 0,05$). Así mismo se demostró la existencia de una asociación significativa entre el uso de alimentación parenteral y la anomalía radiológica, ningún niño con radiología ósea normal en este momento (8 semanas) había recibido alimentación parenteral, y también entre el tiempo en que fue preciso mantenerla y la severidad del trastorno de la mineralización, de manera que

TABLA V. CLASIFICACIÓN RADIOLÓGICA DE LA MINERALIZACIÓN ÓSEA SEGÚN EL TIPO DE ALIMENTACIÓN Y SUPLEMENTACIÓN MINERAL RECIBIDA

Grupo I Clasificación radiológica (edad postnatal)	I(a) (n = 12) Nº (%)	I(b) (n = 24) Nº (%)	p
Grado 0			
4 semanas	1 (8,3)	6 (25)	NS
8 semanas	2 (16,8)	6 (25)	NS
12 semanas	6 (50)	10 (41,6)	NS
Grado I			
4 semanas	11 (91,7)	18 (75)	NS
8 semanas	5 (41,6)	14 (58)	NS
12 semanas	5 (41,6)	11 (45,8)	NS
Grado II			
4 semanas	0	0	
8 semanas	5 (41,6)	4 (17)	NS
12 semanas	1 (8,3)	3 (12,5)	NS

En el segundo control radiológico realizado a las 8 semanas tampoco se encontró una asociación significativa entre las alteraciones de la mineralización y el tipo de alimentación y suplementación ingerida (Tabla V). Si se pudo demostrar que los niños que presentaron alteraciones de la mineralización en este momento de vida eran de menor peso neonatal que los

los niños con osteopenia grado II recibieron alimentación parenteral durante un número de días significativamente mayor que los que presentaron el grado I (14 ± 2 vs 7 ± 2 días, $p < 0,05$). En cuanto al aporte mineral, se demostró que los niños que tenían osteopenia a esta edad, independientemente de su grado, alcanzaron el máximo aporte de Ca y P con retraso

respecto a los lactantes bien mineralizados (60 ± 16 y 50 ± 4 días para los grados II y I respectivamente y 25 ± 9 días para el grado O, $p < 0,001$). Para los parámetros bioquímicos estudiados no se encontraron diferencias significativas, ni según el tipo de alimentación y suplementación recibida, ni para el grado de alteración de la mineralización.

La secuencia radiológica de la mineralización ósea obtenida a las 4 y 8 semanas de la vida, permitió repartir al conjunto de los niños en cinco subgrupos evolutivos cuyos integrantes tuvieron en común el tipo y la periodicidad de los controles bioquímicos y radiológicos realizados a partir de entonces, así como la pauta de suplementación fosfocálcica seguida, y representaron subpoblaciones de lactantes en los que la enfermedad ósea se manifestó con igual intensidad.

El subgrupo I_1 , estuvo formado por 6 lactantes que presentaron densidad radiológica normal en el primer control realizado y osteopenia de grado I a las 8 semanas. La persistencia de la alteración de la mineralización en todos los integrantes de éste subgrupo a las 12 semanas obligó a iniciar desde este momento la pauta de suplementación reforzada hasta conseguir la desaparición del trastorno óseo, hecho objetivado a la 16 semana, y que fue seguido de la retirada de la suplementación.

El último control se realizó a la 20 semana y mostró en todos los casos el mantenimiento de la normalidad radiológica. El análisis secuencial de los parámetros bioquímicos para este subgrupo puso de manifiesto la significativa elevación con la edad postnatal de la calcemia ($9,41 \pm 0,75$ vs $10,45 \pm 0,43$ mg./dl. a las 4 y 20 semanas $p < 0,05$) y de la FA (509 ± 85 vs 793 ± 123 UI/l, para las mismas fechas, $p < 0,05$).

El subgrupo I_2 estuvo formado por 7 lactantes que presentaron osteopenia de grado I en el primer control y normalidad radiológica, a las 8 semanas. La normalidad mantenida a las 12 semanas permitió continuar con la pauta de suplementación de inicio hasta la 44 semana de edad postconcepcional que correspondió a la $13,5 \pm 1,9$ de vida, siendo el control radiológico realizado 4 semanas más tarde nuevamente normal. El análisis secuencial de los parámetros bioquímicos para este subgrupo demostró el aumento significativo con la edad postnatal de la calcemia ($9,47 \pm 0,55$ vs $10,24 \pm 0,28$ mg./dl., a las 4 y $17,5 \pm 1,9$ semanas, $p < 0,05$) y casi significativo de las FA en la mismas semanas (551 ± 112 vs 731 ± 204 UI/l, $p < 0,1$).

El subgrupo evolutivo I_3 estuvo formado por 13 niños que tuvieron desmineralización grado I en los controles realizados a las 4 y 8 semanas lo que obligó al empleo de suplementación reforzada en todos los casos. En el tercer estudio realizado a la 12 semana se puso de manifiesto la diferente evolución de sus integrantes de manera que en 9 casos se había producido la normalización de la mineralización y fue posible suspender el aporte extra de Ca P y cuando superaron la 44 semana de edad postconcepcional. En 4 niños la osteopenia empeoró en este tercer control alcanzando el grado II, lo que obligó a mantener la suplementación reforzada y determinar las hormonas calciotropas, alcanzándose la normalidad radiológica a las 16 semanas. Para las dos evoluciones descritas el control realizado 4 semanas después de retirar el aporte mineral extra fue normal. Los valores de PTH y de 25OHD estuvieron dentro del rango de la normalidad mientras que los de $1,25$ (OH) $_2$ D eran superiores a los considerados normales para esta población infantil (Tabla VI). El análisis secuencial de los

TABLA VI. HORMONAS CALCITROPAS EN LOS NIÑOS CON DESMINERALIZACIÓN GENERALIZADA (GRADO II)

Grupo I	I ₃ (n = 4)	I ₄ (n = 9)
Edad postnatal (semanas)	12 s	8 s
Hormonas calcitropas	M ± DS	M ± DS
PTH (ng/ml)	0,43 ± 0,09	0,56 ± 0,1
25(OH)-D (ng/ml)	49,5 ± 12,8	68,2 ± 18,5
1,25(OH) ₂ -D (pg/ml)	125 ± 37	118 ± 26

Valores de referencia; PTH: <0,5 ng/ml, 25(OH)-D: > 15 ng/ml, 1,25(OH)₂-D: 60 ± 25 pg/ml.

parámetros bioquímicos en los niños que normalizaron la mineralización ósea a la 12 semana no mostró diferencias significativas para ninguno de ellos. Sin embargo, los niños que precisaron mantener el aporte mineral extra mostraron un incremento significativo de la calcemia desde la 4 hasta la 20 semana ($9,4 \pm 0,31$ vs $10,6 \pm 0,35$ mg./dl., $p < 0,05$), de la fosforemia para las mismas fechas ($4,57 \pm 0,6$ vs $6,57 \pm 0,38$ mg./dl., $p < 0,01$) y de las FA en determinaciones simultáneas (474 ± 105 vs 776 ± 106 UI/l, $p < 0,01$).

El subgrupo I₄ incluyó 9 neonatos con desmineralización grado I a las 4 semanas que empeoró hasta grado II en el siguiente control, por lo que a las 8 semanas fue necesario emplear la suplementación reforzada, manteniéndola hasta conseguir la normalización de la mineralización que ocurrió 8 semanas más tarde (16 semanas de vida postnatal), el control radiológico realizado 4 semanas después de retirar la suplementación fue normal en todos los niños. La determinación de las hormonas calcitropas realizadas a las 8 semanas de vida mostró valores normales para la PTH y la 25OHD y elevados para la 1,25(OH)₂D (Tabla VI).

El análisis secuencial de los resultados bioquímicos puso de manifiesto el incremento significativo de la calcemia y de las

FA desde la 4 hasta la 20 semana ($9,26 \pm 0,71$ vs $10,16 \pm 0,33$ mg./dl. y 576 ± 145 vs 742 ± 138 UI/l, respectivamente y por el mismo orden, $p < 0,01$ para ambas comparaciones).

El último subgrupo (I₅) estuvo formado por un único lactante que presentó normalidad radiológica en todos los controles realizados siendo suplementado hasta la 44 semana de edad postconcepcional.

El análisis comparativo de las variables clínicas y el aporte mineral entre los subgrupos evolutivos debió de excluir al subgrupo I₅ y los resultados del mismo se exponen en la Tabla VII.

COMENTARIOS

A pesar de tratarse de una entidad de frecuente diagnóstico, la incidencia real de EMOP no ha sido establecida con seguridad, existiendo amplias variaciones en los porcentajes referidos por los distintos investigadores. Previamente a la instauración del aporte extra de Ca y P, McIntosh y cols. (13) comunicaron una incidencia de raquitismo radiológico en los prematuros MBPN menores de 32 semanas de edad gestacional del 32 %, y Steichen y cols. (5) del 100 % para la osteopenia. Existe

TABLA VII. VARIABLES CLÍNICAS Y APORTE MINERAL DE LOS SUBGRUPOS EVOLUTIVOS

Grupo I	I ₁	I ₂	I ₃	I ₄
	(n = 6) M ± DS Nº (%)	(n = 7) M ± DS Nº (%)	(n = 13) M ± DS Nº (%)	(n = 9) M ± DS Nº (%)
VARIABLES CLÍNICAS				
Peso neonatal (g)	1238 ± 171	1335 ± 390	1192 ± 166	1271 ± 154
Edad gestacional (s)	30,2 ± 2,1	30,5 ± 1,9	30 ± 1	30,4 ± 1,3
Varón/hembra	2 / 4	4 / 3	5 / 8	3 / 6
Preeclampsia	1 (16,6)	1 (14,2)	1 (7,6)	—
Gemelaridad	1 (16,6)	1 (14,2)	4 (30,7)	2 (22,2)
Ventilación mecánica	2 (32,2)	1 (14,2)	2 (15,4)	2 (22,2)
Alimentación parenteral (nº)	3 (50)**	0	5 (38,4)*	9 (100)***
Alimentación parenteral (días)	10 ± 4	—	7 ± 2	14 ± 6#
Alimentación LM + FDP	1 (16,6)	2 (28,4)	4 (30,7)	5 (55,5)
Alimentación FAP + FTC	5 (83,4)	5 (71,6)	9 (69,3)	4 (44,5)
APORTE MINERAL				
Ca y P «ideal» (día)	22 ± 9	21 ± 10	20 ± 9	27 ± 6
Ca y P máximo (día)	63 ± 2***	25 ± 10	57 ± 10***	59 ± 3***
Ca max. (mg/Kg/día)	191 ± 48	178 ± 10	193 ± 40	166 ± 46
P max. (mg/Kg/día)	103 ± 31	96 ± 18	104 ± 13	90 ± 21

LM + FDP: leche materna con fosfato dipotásico.

FAP + FTC: fórmula artificial para prematuros con fosfato tricálcico.

* Aumento significativo respecto al subgrupo I₂ (p < 0,05).

** Aumento significativo respecto al subgrupo I₂ (p < 0,01).

*** Aumento significativo respecto al subgrupo I₂ (p < 0,001).

Aumento significativo respecto al subgrupo I₃ (p < 0,01).

acuerdo general en que la suplementación mineral de la dieta de estos neonatos ha conseguido disminuir la incidencia de la EMOP en lo que se refiere al raquitismo de la prematuridad (7), hecho confirmado en el presente estudio con la ausencia de formas severas de la enfermedad. Sin embargo, con respecto a la osteopenia, los resultados han sido muy diferentes según las pautas de suplementación empleadas (8). En esta investigación, su incidencia coincidió con la publicada por otros autores empleando aportes minerales similares (13, 14, 15), y fue más elevada que la referida utilizando mayores cantidades de Ca y P (5).

Aunque los requerimientos minerales de los niños prematuros no han sido establecidos con exactitud, la deficiencia de su aporte durante las primeras semanas de la vida postnatal ha demostrado ser el factor primordial en el desarrollo de la EMOP. En la presente investigación no se realizaron pruebas de balance mineral, pero la extrapolación de los porcentajes de absorción y retención netos, obtenidos empleando fórmulas de alimentación de composición similar (11, 16) permite suponer que las máximas cantidades de Ca aportadas no fueron suficientes para alcanzar las tasas de acumulación intrauterina. El papel de la deficiencia de sustrato en la EMOP fue

puesto de manifiesto, en el presente estudio, por la relación entre la presencia y la intensidad de la desmineralización y los parámetros que definen el aporte mineral. Así, la cantidad de Ca y P considerada como «ideal» no fue capaz de prevenir la aparición de la hipomineralización, pero los niños que presentaron osteopenia prolongada o generalizada tardaron más tiempo en alcanzar el aporte mineral máximo. El escaso contenido de Ca y P de la alimentación parenteral explicó la asociación encontrada entre la presencia radiológica de desmineralización ósea y el uso prolongado de la misma y confirmó la importancia del aporte de sustrato en la génesis de la enfermedad. Este hecho ha sido también constatado por gran número de investigadores (17, 18, 19).

Los estudios radiológicos seriados fueron la base para el diagnóstico y la graduación de la EMOP. La principal objeción formulada, respecto al empleo de la radiología como prueba diagnóstica de esta patología, se refiere a su falta de sensibilidad (20) y a lo subjetivo de la valoración para la osteopenia aislada (4). No obstante, el desarrollo de escalas de graduación radiológica de la EMOP (12, 21), aceptablemente correlacionadas con la valoración del contenido mineral por métodos más precisos, como la absorciometría fotónica (20, 22), ha facilitado la comparación y la interpretación de las radiografías, lo que unido a la disponibilidad de esta técnica, ha conseguido generalizar el uso de la misma para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad. En el presente trabajo se empleó la clasificación de Masel y cols. (12) para la valoración radiológica de la mineralización, menos conocida que otras, como la de Koo (23), pero que permitió graduar la osteopenia y reconocer, mediante la realización de radiografías secuenciales, a los niños con osteopenia mantenida o generalizada, quienes presu-

miblemente se encontraron en mayor riesgo de desarrollar raquitismo y precisarían, por lo tanto, mayores aportes minerales. La identificación precoz de estos niños y el incremento de sus aportes de Ca y P mediante el empleo de la suplementación reforzada consiguió probablemente frenar el curso de la enfermedad, y fue la razón por la que en el presente trabajo no se diagnosticó ningún caso de raquitismo radiológico.

Los parámetros bioquímicos estudiados se mostraron poco eficaces para reconocer precozmente los niños en riesgo de desmineralizarse. La escasa relación encontrada entre la tasa sérica de las FA y la intensidad de la osteopenia, y el incremento progresivo de las mismas con la edad postnatal puso de manifiesto su escaso valor para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad, explicable por las características intrínsecas de este parámetro y comunicado ya con anterioridad por otros autores (22, 24, 25). Los valores elevados de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, en concordancia con los publicados por Steichen y cols. (26), y Markstad y cols. (27), traducirían un estado mineral deficitario y la puesta en marcha de un mecanismo compensatorio para aumentar el aporte intestinal de Ca.

En el presente estudio, no se encontraron diferencias en la mineralización según el tipo de alimentación y suplementación mineral empleada, si bien algunos investigadores han referido una mayor incidencia de la osteopenia en los niños que reciben leche materna suplementada sólo con P, y la necesidad de adicionar simultáneamente ambos minerales (28, 29). Sin embargo, las cantidades de Ca y P capaces de prevenir la enfermedad en los niños MBPN parecen ser más elevadas que las contenidas en la suplementación mineral de inicio. La mejoría radiológica conseguida con la pauta reforzada permitió demostrar que estas cantidades podrían no ser tan altas

como las aconsejadas por Steichen y cols. (5), al dudarse en el momento actual de la necesidad de alcanzar las tasas de retención mineral intrauterina para conseguir una mineralización ósea normal desde el nacimiento.

El período de seguimiento de la EMOP ideado en esta investigación ha sido demasiado corto para evaluar la eficacia de las pautas de suplementación empleadas más allá de las primeras semanas de vida postnatal. Aunque la retirada de la suplementación

mineral en la 44 semana de edad postconcepcional o una vez conseguida la normalización de la mineralización, no fue seguida, en ningún caso, de la recaída de la enfermedad, parece necesario emprender nuevos estudios para conocer la repercusión a largo plazo de la depleción mineral a la luz de los resultados publicados por Lucas y cols. (30), que indican que el crecimiento en longitud de estos niños podría estar retrasado.

BIBLIOGRAFIA

1. HELIN, I.; LANDIN, L. A.; NILSSON, B. E.: *Bone mineral content in preterm infants at age 4 to 16*. Acta Paediatr. Scand. 1985; 74: 264-267.
2. GREER, F.R.; TSANG, R.C.: *Calcium, Phosphorus, Magnesium and Vitamin D requirements for the Preterm Infant*. En: *Vitamin and mineral requirements in preterm infants*. Tsang R. C., ed. New York: Marcel Dekker, 1985: 99-136.
3. AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. COMMITTEE ON NUTRITION: *Nutrition needs of low-birth-weight infants*. Pediatrics 1977; 60: 519-530.
4. BROOKE, O. G.; LUCAS, A.: *Metabolic bone disease in preterm infants*. Arch Dis Child 1985; 60: 682-685.
5. STEICHEN, J. J.; GRATTON, T. L.; TSANG, R. C.: *Osteopenia of prematurity: The cause and possible treatment*. J. Pediatr. 1980; 96: 528-533.
6. CHAN, G. M.; MILEUR, L.; HANSEN, J. W.: *Calcium and phosphorus requirements in bone mineralization of preterm infants*. J. Pediatr. 1988; 113: 225-229.
7. GREER, F. R.; STEICHEN, J. J.; TSANG, R. C.: *Effects of increased calcium, phosphorus and vitamin D intake on bone mineralization in very low-birth-weight infants fed formulas with polycoisa an medium chain triglycerides*. J. Pediatr. 1982; 100: 951-955.
8. SCHANLER, R. J.; GARZA, C.; O'BRIAN-SMITH, E.: *Fortified mother's milk for very low birth weight infants: results of macromineral balance studies*. J. Pediatr. 1985; 107: 767-774.
9. LUBCHENCO, L. O.; SEARLS, D. T.; BRAZIE, J. L.: *Neonatal mortality rate: relationship to birth weight and gestational age*. J. Pediatr. 1972; 81: 814-818.
10. DUBOWITZ, L. M.S.; DUBOWITZ, V.; GOLDBERG, C.: *Clinical assesment of gestational age in the new born infant*. J. Pediatr. 1970; 77: 1-10.
11. CHAN, G. M.; MILEUR, L.; HANSEN, J. W.: *Calcium and phosphorus requirements in bone mineralization of preterm infants*. J. Pediatr. 1988; 113: 225-229.
12. MASEL, J. P.; TUDEHOPE, D.; CARTWRIGHT, D.; CLEGHORN, G.: *Osteopenia and rickets in the extremely low birth weight infant. A survey of the incidence and radiological clasification*. Australes Radiol. 1982; 26: 83-96.
13. MCINTOSH, N.; WILLIAMS, J. E.; LYON, A. J.; WHEELER, K. A.: *Diagnosis of rickets of prematurity*. Lancet 1984; ii: 869.
14. BENTUR, L.; ALON, V.; BERANT, M.: *Bone and mineral homeostasis in the preterm infant: A review*. Pediatr. Rev. Commun. 1987; 1: 291-310.
15. HILLMAN, L. S.; HOFF, N.; SALMONS, S.; MARTIN, L.; MCALISTER, W.; HADDAD, J.: *Mineral homeostasis in very premature infants: Serial evaluation of serum 25-hydroxyvitamin D, serum minerals and bone mineralization*. J. Pediatr. 1985; 106: 970-980.
16. YU, J. S.; WALKER-SMITH, J. A.; BURNARDE, D.: *Rickets: a common complication of neonatal hepatitis*. Med. J. Austr. 1971; 1: 790-792.
17. BOSLEY, A. R. S.; VERRIER, E. R.; CAMPBELL, M. J.: *Aetiological factors in rickets of prematurity*. Arch. Dis. Child. 1980; 55: 683-686.
18. CHESSEX, P.; PINEALT, M.; ZEBICHE, H.; AYOTTE, R. A.: *Calciuria in parenterally fed preterm infants: role of phosphorus intake*. J. Pediatr. 1985; 107: 794-796.

19. THE, T. S.; KOLLEE, A. A.; BOON, J. M.: *Rickets in a preterm infant during intravenous alimentation*. Acta Paediatr. Scand. 1983; 72: 769-771.
20. JAMES, J. R.; CONGDON, P. J.; TRUSCOTT, J.; HORSMAN, A.: *Osteopenia of prematurity*. Arch. Dis. Child. 1986; 61: 871-876.
21. PODZNANSKI, A.; KUHN, L. R.; GUIRE, K. E.: *New standards of cortical mass in the humerus of neonates: a means of evaluating bone loss in the premature infant*. Radiology 1980; 134: 639-644.
22. LYON, A. J.; MCINTOSH, N.; WHEELER, K.: *Radiological rickets in extremely low birth weight infants*. Ped. Radiology 1987; 17: 56-58.
23. KOO, W. W. K.; GUPTAJ, M.; NAYANAR, V. V.; WILKINSON, M.; POSEN, S.: *Skeletal changes in preterm infants*. Arch. Dis. Child. 1982; 57: 447-452.
24. KOO, W. W. K.; SUCCOP, P.; HAMBIDGE, M.: *Serum alkaline phosphatase and serum zinc concentrations in preterm infants with rickets and fractures*. AJDC 1989; 143: 1342-1345.
25. KOO, W. W. K.; TSANG, R. C.: *Bone mineralization in infants*. Prog. Food. Nutr. Sci. 1984; 8: 229-302.
26. STEICHEN, J. J.; TSANG, R. C.; GREER, F. R.; HO, M.; HUG, G.: *Elevated serum 1,25-dihydroxyvitamin D concentrations in rickets of very-low-birth-weight infants*. J. Pediatr. 1981; 99: 293-298.
27. MARKESTAD, T.; AKSNES, L.; FINNE, P. H.; AARSKOG, G.: *Plasma concentrations of vitamin D metabolites in a case of rickets of prematurity*. Acta Paediatr. Scand. 1983; 72: 759-761.
28. GILLES, M. M.; FENTON, M. H.; SHAW, B.; ELTON, R. A.; CLARKE, M.; LANG, M.; HUME, R.: *Sequential calcium and phosphorus balance studies in preterm infants*. J. Pediatr. 1987; 110: 591-598.
29. SCHANLER, R. J.; ABRAMS, S. A.; GARZA, C.: *Mineral balance studies in very low birth weight infants fed human milk*. J. Pediatr. 198; 113: 230-238.
30. LUCAS, A.; BROOKE, O. G.; BAKER, B. A.; BISHOP, N.; MORLEY, R.: *High alkaline phosphatase activity and growth in preterm neonates*. Arch. Dis. Child. 1989; 64: 902-909.

Seguimiento del niño con uropatía obstructiva

F. SANTOS, A. COBO, y M. FERNÁNDEZ

El término uropatía obstructiva hace referencia a los cambios estructurales del aparato urinario que acompañan a la obstrucción del flujo de la orina. En la mayor parte de los casos se origina una hidronefrosis por dilatación proximal al lugar de la obstrucción, de forma que en el lenguaje diario los términos uropatía obstructiva e hidronefrosis se utilizan, con frecuencia, indistintamente. La uropatía obstructiva es una patología muy frecuente en la infancia. Se detecta prenatalmente o al nacimiento en uno de cada 200-1000 recién nacidos (1) y estudios necrópsicos o ecográficos han encontrado hallazgos de hidronefrosis en hasta un 2-4 % de los niños (2).

La importancia de la uropatía obstructiva deriva no sólo de su alta incidencia sino también de la lesión parenquimatosa renal secundaria (nefropatía obstructiva). El daño renal puede persistir incluso después de solucionada la obstrucción y en su génesis intervienen como factores principales la hipertensión que se transmite retrógradamente sobre las nefronas y la inflamación secundaria a la infección urinaria, frecuentemente asociada a la uropatía obstructiva.

En el manejo de un niño uropata pueden distinguirse dos fases. Una fase

inicial de diagnóstico y corrección de su obstrucción en la que las complicaciones de origen quirúrgico o urológico, en relación con la herida, cuidado de las sondas, infecciones urinarias concomitantes etc., son habitualmente las más relevantes y una fase de seguimiento en la que, una vez resuelta o aliviada la obstrucción, pueden hacerse más manifiestos los trastornos secundarios a la disfunción renal derivada del daño crónico parenquimatoso. En esta revisión nos ocuparemos primordialmente de este segundo grupo de problemas que pueden presentarse en el control de un niño con uropatía obstructiva.

Esquemáticamente, la obstrucción repercute sobre el funcionalismo renal a tres niveles: filtración glomerular, respuesta tubular a hormonas y participación del riñón en la homeostasis del equilibrio ácido-base.

UROPATÍA OBSTRUCTIVA Y FILTRACIÓN GLOMERULAR

La uropatía obstructiva y malformaciones urinarias relacionadas forman un grupo etiológico importante responsable de un 25-30 % de los casos de insuficiencia renal terminal durante la infancia

(Figura 1) (3, 4). Este porcentaje es aún mayor, alrededor del 40 % en nuestra experiencia (5), si consideramos a los niños con fallo renal crónico no terminal. Más difícil es precisar que proporción de niños urópatas entran durante su infancia en insuficiencia renal crónica. Nosotros hemos encontrado que un 10% y 2% de 93 niños con uropatía obstructiva estaban en situación de fracaso renal crónico y terminal, respectivamente, tras un período medio de seguimiento de 4,6 años (6).

La reducción del filtrado glomerular que se observa en pacientes con uropatía obstructiva obedece no sólo al aumento de presión que se transmite retrógradamente sobre el túbulo sino también a factores hemodinámicos y a lesiones de displasia renal por anómalo desarrollo embriológico de algunas unidades nefrónicas. Así pues, la filtración glomerular disminuye a nivel

de cada nefrona y también por disminución del número de glomérulos filtrantes (Tabla I) (7).

TABLA I. UROPATÍA OBSTRUCTIVA Y FILTRACIÓN GLOMERULAR*

↓ SNGFR ⇐ ↓ Pfiltración
↓ Flujo plasmático
↓ Kf

↓ N.º total de nefronas

SNGFR: filtrado glomerular por nefrona.
Kf: coeficiente de filtración.

* Modificación de referencia (7).

Una vez resuelta la obstrucción el grado de displasia renal existente es posiblemente el principal condicionante de la

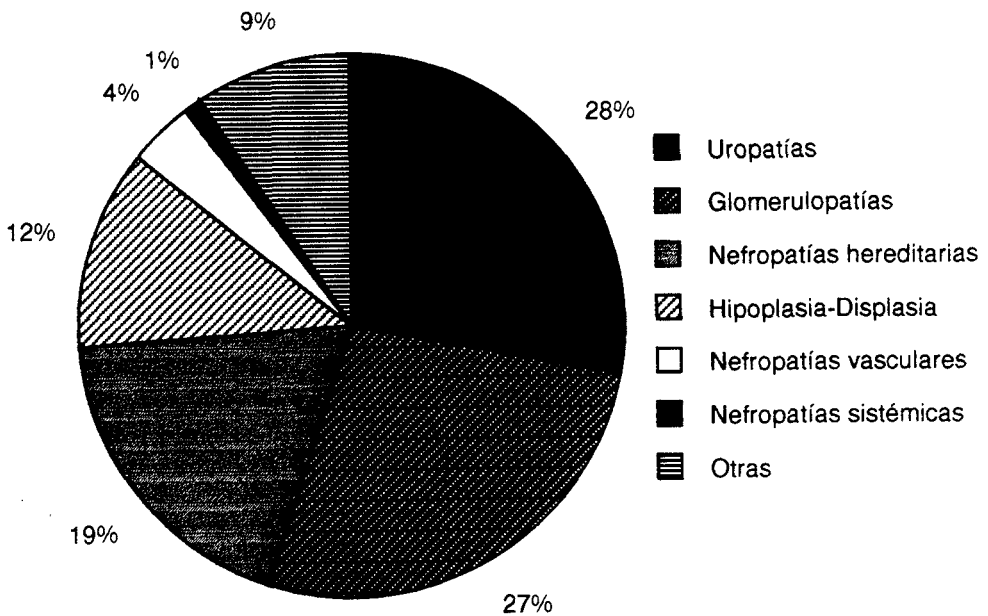


FIGURA 1. Etiología de la insuficiencia renal terminal en niños españoles menores de 15 años. Informe de la Sociedad Española de Nefrología Pediátrica 1992.

evolución de la filtración glomerular de forma que el pronóstico será más desfavorable en aquellos riñones con un alto porcentaje de glomerulos displásicos y un reducido número de nefronas funcionantes. En nuestra serie de niños con uropatía obstructiva, aquéllos con hidronefrosis bilateral o sobre riñón único, con vejigas neurógenas o estenosis uretrales o con filtración glomerular al momento del diagnóstico inferior al 75 % de la normalidad fueron los que tuvieron mayor riesgo de abocar a un fallo renal crónico (6).

UROPATÍA OBSTRUCTIVA Y RESPUESTA TUBULAR A HORMONAS

El daño tubular e intersticial presente en la nefropatía obstructiva se manifiesta por una resistencia a la acción hormonal sobre el riñón. Así en los niños con hidronefrosis puede observarse una disminución de la fosfatúria inducida por la paratohormona, una reducción de la capacidad máxima de concentración urinaria y una situación de pseudohipoaldosteronismo por menor respuesta tubular a la aldosterona.

La resistencia a la acción de la hormona paratiroidea no suele traducirse en manifestaciones clínicas ni en alteraciones bioquímicas séricas del metabolismo calcio-fosfórico en pacientes con filtrado glomerular normal. Sin embargo, en algunos niños urópatas con insuficiencia renal el riesgo de osteodistrofia grave es muy elevado al coexistir un metabolismo muy activo del hueso en crecimiento, con una producción disminuida de 1,25-dihidroxi-vitamina D₃ por menor actividad 1 alfa hidroxilasa en el epitelio tubular dañado y una mayor tendencia a la retención de fósforo por el menor efecto fosfatúrico de la paratohormona (8).

Los niños con uropatía obstructiva presentan una capacidad subnormal para con-

centrar la orina máximamente ante un estímulo hidropéxico o ante la administración de 1-deamino-8-D arginina vasopresina (DDAVP). Este defecto está ya presente en el período neonatal (Figura 2) (9) y persiste en niños mayores incluso después de la corrección quirúrgica de la obstrucción (6). El defecto de concentración urinaria está habitualmente presente pero es moderado, compatible con una situación de insípida nefrogénica parcial. En consecuencia, los niños urópatas son poliúricos y alcanzan osmolalidades urinarias máximas, superiores a las plasmáticas aunque subnormales. Por tanto, su riesgo de deshidratación no es excesivamente elevado y, de hecho, esta complicación no se observa frecuentemente en el seguimiento de estos enfermos.

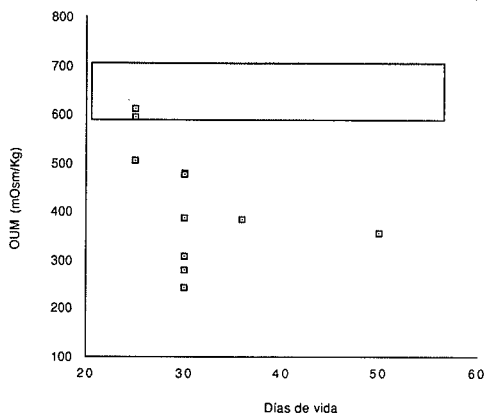


FIGURA 2. Osmolalidad urinaria máxima (OUM) observada en 11 recién nacidos y lactantes pequeños con hidronefrosis. El rectángulo indica los valores normales ($X \pm DE$) encontrados en recién nacidos sanos por García Medina, A. y cols.: *Nefrología* 1987, 7: 206. De Orejas G. y cols. (9).

Como se expresa esquemáticamente en la Tabla II, el pseudohipoaldosteronismo se manifiesta bioquímicamente por la asociación de hiponatremia, hiperkalemia y

TABLA II. PSEUDOHIPOALDOSTERONISMO.
BIOQUÍMICA SÉRICA

Hiponatremia	} Aldosterona N / ↑
Hiperkalemia	
Acidosis metabólica (ATR IV)	

acidosis metabólica en presencia de elevados niveles circulantes de aldosterona. Este síndrome bioquímico ha sido descrito en lactantes urópatas con infección urinaria (10), y no existe un criterio uniforme sobre si es más bien secundario a la bacteriuria que a la obstrucción y sobre si el defecto es transitorio o persiste, al menos en algún grado, incluso después de erradicados el obstáculo al flujo urinario y la infección (11, 12). En nuestra experiencia, el complejo sindrómico completo que hemos descrito y caracteriza al pseudohipoaldosteronismo florido se observa muy raramente en niños con uropatía obstructiva. Sin embargo, es posible que algunos recién nacidos y lactantes hidronefróticos tengan una resistencia incompleta y parcial a la acción de la aldosterona que se manifiesta únicamente por hiperkalemia secundaria a una menor eliminación urinaria de potasio (6). Tras la intervención terapéutica, esterilización de la orina y/o cirugía de la obstrucción, se observa una mejor respuesta kaliurética a la aldosterona que pudiera en parte estar también justificada por una maduración fisiológica de los sistemas renales de transporte.

UROPATÍA OBSTRUCTIVA Y EQUILIBRIO ÁCIDO-BASE

La uropatía obstructiva puede originar una situación de acidosis metabólica hiperclorémica con «anion gap» normal característica, entre otras entidades, de la acidosis tubular renal (ATR). Se han descrito dos formas de ATR, tipos 1 y 4, en pa-

cientes hidronefróticos (13). La ATR tipo 4 se acompaña de hiperkalemia y moderada reducción de la filtración glomerular y forma muchas veces parte del espectro bioquímico del pseudohipoaldosteronismo ya comentado. La ATR tipo 1 o ATR distal se caracteriza, según los criterios clásicos, por una incapacidad para acidificar la orina por debajo de un pH de 5,5 (14). El mecanismo responsable del defecto de acidificación urinaria no es siempre el mismo de modo que la respuesta de los niños con uropatía obstructiva a los estudios funcionales que explora este trastorno de acidificación no es uniforme (6). En ocasiones, el defecto de acidificación urinaria es subclínico, no se traduce por una acidosis metabólica espontánea y sólo se pone de manifiesto en situaciones que desafían la capacidad acidificadora del riñón. Así, por ejemplo, en la Figura 3 se representa la respuesta a un test de furosemida en 7 niños con hidronefrosis bilateral o sobre riñón único. Como puede verse tres de los enfermos presentaron una respuesta anormal con incapacidad para descender el pH urinario al mismo nivel que los controles sanos.

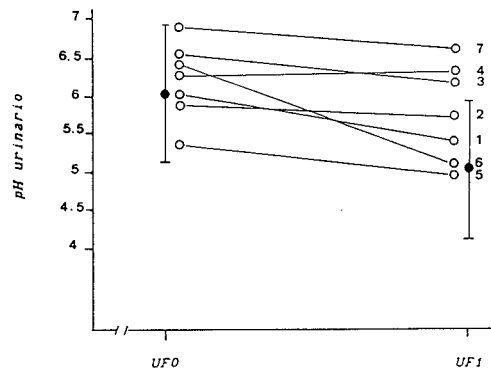


FIGURA 3. Comportamiento del pH urinario en situación basal (UFO) y tras la administración oral de furosemida (UF1) en 7 pacientes con uropatía obstructiva (círculos blancos) en comparación con los valores ($X \pm 2DE$) de niños controles. De Fernández, M. (6)

En resumen, la presencia de insuficiencia renal crónica, hiperkalemia, poliuria y/o acidosis metabólica son complicaciones que deben tenerse presentes en el seguimiento a largo plazo de un niño con

uropatía obstructiva, incluso una vez solucionada la obstrucción. En algunos de los trastornos descritos la infección urinaria, asociada frecuentemente a la hidronefrosis, juega un papel etiológico relevante.

BIBLIOGRAFIA

1. CROMBLEHOLME, T. M.; HARRISON, M. R.; LONGAKER, M. T.; LANGER, J. C.: *Prenatal diagnosis and management of bilateral hydronephrosis*. *Pediatr. Nephrol.* 1988, 2: 334-342.
2. SHEIH, C. S.; LIU, M.; HUNG, C. S.; YANG, K.; CHEN, W.; LIN, C. Y.: *Prevalencia de algunas anomalías renales en niños escolares*. *Pediatrics*. (ed. esp.) 1989, 28: 333-336.
3. *United States Renal Data System. 1991 Annual Data Report: ESRD in children*. *Am. J. Kidney Dis* 1991, 18: 79-88.
4. *Sociedad Española de Nefrología Pediátrica: Estudio multicéntrico de niños menores de 15 años con IRT que precisan tratamiento sustitutivo*. Informe 1992.
5. RIAÑO, I.; REY, C.; DEL MOLINO, A.; SANTOS, F.; MÁLAGA, S.; CRESPO, M.: *Insuficiencia renal crónica en 22 niños: diagnóstico y evolución*. *An. Esp. Pediatr.* 1990, 30: 275-278.
6. FERNÁNDEZ PÉREZ, M.: *Uropatía obstructiva en la infancia. Aspectos clínicos, exploración funcional y características en el periodo neonatal*. Tesis Doctoral. Universidad de Oviedo, 1991.
7. KLAHR, S.; HARRIS, K.; PURKERSON, M. L.: *Effects of obstruction on renal functions*. *Pediatr. Nephrol.* 1988, 2: 34-42.
8. SANTOS, F.; MÁLAGA, S.; REY, C.; OREJAS, G.: *Is renal osteodystrophy avoidable?* En: Strauss, J. (ed.) *Chronic renal failure. Current aspects in diagnosis and treatment*. Miami, University of Miami Press, 1992 (en prensa).
9. OREJAS, G.; GARCÍA-VICENTE, S.; REY, C.; RAMOS, A.; SANTOS, F.; MÁLAGA, S.: *Capacidad de concentración urinaria en la hidronefrosis neonatal*. *An. Esp. Pediatr.* (en prensa).
10. RODRÍGUEZ-SORIANO, J.; VALLO, A.; OLIVEROS, R.; CASTILLO, G.: *Transient pseudohypoaldosteronism secondary to obstructive uropathy in infancy*. *J. Pediatr.* 1983, 103: 375-380.
11. HEIJDEN, A.; VERSTEEGH, F.; WOLFF, E. D.; SUKHAI, R. N.; SCHOLTMEIJER, R. J.: *Acute tubular dysfunction in infants with obstructive uropathy*. *Acta Paediatr. Scand.* 1985, 74: 589-594.
12. OBANDO, I.; PÉREZ, C.; MONGIL, I.; FERNÁNDEZ, E.; ESCOBAR, A.: *Pseudohypoaldosteronismo y uropatía obstructiva*. *An. Esp. Pediatr.* 1988; 29: 181-182.
13. BATLLE, D. C.; ARRUDA, J. A.; KURTZMAN, N. A.: *Hyperkalemic distal renal tubular acidosis associated with obstructive uropathy*. *N. Engl. J. Med.* 1981, 304: 373-380.
14. SANTOS, F.; KAINER, G.; CHAN, J. C. M.: *Renal tubular acidosis*. En: Suki W. N., Massry S. G. (eds.). *Therapy of renal diseases and related disorders* (2nd Ed). Kluwer Academic Publishers, Boston, 1991, pp. 207-221.

Avances en el manejo diagnóstico y terapéutico de la fibrosis quística de páncreas

C. BOUSOÑO GARCÍA, I. MORO GANDARILLAS y M. CRESPO HERNÁNDEZ

INTRODUCCIÓN

La fibrosis quística de páncreas, es sin duda la afección hereditaria de carácter recesivo y evolución crónica más común en raza blanca (1/2500). A medida que sabemos más sobre el defecto genético, nuestra capacidad diagnóstica y terapéutica mejora espectacularmente, de forma que la media de edad de los supervivientes se estima hoy en más de 30 años, a diferencia de hace tan sólo dos décadas en que no rebasaba los 5 años de edad (1).

El descubrimiento en 1989 del gen responsable de la enfermedad, abre una nueva era en la investigación de este proceso, que debe culminar en una terapia génica. En la presente conferencia, nos proponemos abordar los modernos adelantos que se han ido produciendo en diferentes vertientes de la enfermedad, con especial énfasis en lo que compete al diagnóstico y al tratamiento.

GENÉTICA

La moderna genética reversa, o posicionamiento clónico, ha permitido identificar el gen anómalo. Primeramente se emplearon marcadores DNA (sondas), con los que se estableció una aproximación

mediante desequilibrio de ligamiento con fragmentos de restricción de longitud polimorfa. En 1985 tales estudios dieron como resultado la localización del gen en el cromosoma 7 (D7S15). Posteriormente su posición fue redefinida en una pequeña región del brazo largo, flanqueada por dos marcadores (MET-Oncogen y D7S8). El descubrimiento de nuevos marcadores aún más próximos, mediante técnicas de caminata y salto cromosómico, llevó a la identificación de diferentes genes candidatos. Posteriormente el análisis de la conservación de secuencias genómicas a lo largo de la evolución de diferentes especies, llevó a la clonación definitiva del genuino, tras intensos estudios a partir de su comparación con los cDNA de la libería de células secretoras de glándulas salivales (2, 3).

El gen está compuesto de 250 kilobases de DNA genómico, con 27 regiones codificantes o exones separadas por regiones no codificantes o intrones. El RNAM tiene aproximadamente 6.2 Kb de longitud y es capaz de sintetizar un polipéptido de 1480 aminoácidos. La distribución tisular de esta proteína, coincidió con la predicha por la patogenia de la enfermedad, y fue denominada como CFTR (Regulador transmembránico de la fibrosis quística). Fig. 1. Sus propiedades coinciden con las de una proteína transportadora o reguladora

iónica transmembrana, lo que suponía la segunda evidencia de que se trataba efectivamente de la proteína anómala en FQ. La tercera y definitiva evidencia, ha sido el aislamiento en más del 70 % de los cromosomas FQ estudiados de una delección correspondiente al exón 10, concretamente del aminoácido fenilalanina, en la posición 508 ($\Delta F 508$). Desde entonces se han identificado más de 135 mutaciones diferentes, la mitad de las cuales son mutaciones por defecto, que llevan a la sustitución de un único aminoácido, pero en cualquier caso ninguna es una delección compleja o muy grosera. La mayor parte de las no $\Delta F 508$ son relativamente raras entre el 1-10 %, dependiendo del área geográfica estudiada (4).

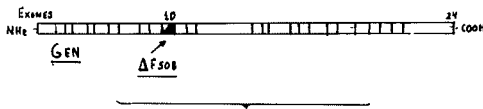


FIGURA 1. El GEN de la F.Q. y su producto (C.F.T.R.)

La dimensión esteroespacial de esta proteína, coincide con otras cuya misión es la de regular el trasiego iónico intermembrana, cual es el caso de las P-glicoproteínas. Este hecho junto al conocimiento de los trabajos de Quinton (5) mediante estudios de micropunción de glándulas sudoríparas, hace pensar que la CFTR es un regulador de los canales de cloro o es en sí misma el canal de cloro.

La función de la CFTR podría estudiarse incluso aunque no se pudiese aislar, al comparar células que expresan o no el gen. La transferencia genética y su posterior expresión, ha sido capaz de corregir in vitro los defectos iónicos de células epiteliales de FQ en cultivo. La expresión de CFTR recombinante bajo el control de promotores víricos, restableció el flujo de cloro inducido por AMPc tanto en tejido pancreático como en vías respiratorias, en pacientes con FQ. Esos experimentos demuestran que la secuencia de DNA identificada por posicionamiento clónico corresponden sin duda al gen de la FQ (6).

La especulación actual se centra en saber si CFTR es un canal de cloro inducido por AMPc, si es un regulador de tales canales, o si es un transportador de polipéptidos ionofóricos o moléculas pequeñas que modulasen los canales. El hecho de que la expresión de CFTR pueda realizarse incluso en células no epiteliales, y por tanto heterólogas, en donde aparece una conductancia para el cloro tras activación de AMPc, apoya firmemente la hipótesis de que se trata de un canal de cloro.

DIAGNÓSTICO Y SCREENING NEONATAL

El diagnóstico de FQ está basado en la historia familiar, las manifestaciones gastrointestinales y/o respiratorias típicas y en los niveles elevados de cloruro sódico en el sudor. Algunos individuos, no obstante, pueden escaparse a este análisis, en función de una sintomatología oligosintomática o incluso ausente. Otro factor de posible error viene mediatizado por las dificultades inherentes a la metodología empleada para la recogida y posterior determinación de niveles de sal en sudor (7).

No obstante existen alternativas al test de sudor. La confirmación de azoospermia en varones sexualmente maduros puede resultar útil (8).

La determinación de las diferencias de potencial bioeléctrico en epitelio nasal o respiratorio, suponen otro medio útil, ya que se encuentran muy elevadas en todos los enfermos, independiente de su forma clínica o edad (9). Asimismo diversos análisis para el estudio de la insuficiencia pancreática exocrina, o la determinación de bicarbonato y enzimas pancreáticas tras test de estimulación con secretina-pancrezimina constituyen otros medios útiles, aunque requieran una tecnología difícil e invasiva (7).

Por otra parte el *screening precoz* es hoy día posible con la combinación de niveles de tripsina inmunoreactiva y determinación de lactasa en meconio (10). Con ello se evita la dificultad que encontramos para determinar los niveles de sal en sudor en neonatos.

Mediante la moderna ingeniería genética y los RFLP, se aporta un estudio diagnóstico que resulta útil, siempre que las sondas empleadas, sean capaces de detectar un número importante de mutaciones, de forma que el análisis puede emplearse no solo en los familiares directos de un probando sino también en casos problema (11).

DIAGNÓSTICO PRENATAL Y DE HETEROZIGOTOS

En 1983, se puso en práctica el primer método fiable para el diagnóstico prenatal, mediante la determinación de enzimas microvellositarios en líquido amniótico. Los fetos afectados de FQ, tendrían unos niveles de gama-glutamyltransferasa, aminopeptidasa y fosfatasa alcalina bajos, debido a la presencia de un meconio espeso y viscoso que provocaría un bloqueo intestinal. Este análisis debe realizarse en torno a las 17-18 semanas de gestación, pero su elevada incidencia de falsos positivos (1-4 %) y

negativos (6-8 %) reducen su eficacia, siendo sólo útiles realmente cuando ya se conoce el riesgo familiar de 1/4, por haber tenido un hijo previo afecto de FQ (12).

Una segunda aproximación al diagnóstico prenatal, aparece en 1986 con el empleo de marcadores de restricción de longitud polimórfica (RFLP). Se obtienen muestras a partir de las vellosidades coriónicas o de cultivos de células obtenidas de líquido amniótico. Ambos padres deben ser heterocigotos para un RFLP, y se debe obtener una muestra de DNA del hijo afecto para determinar la fase de ligamiento. A medida que las sondas genéticas empleadas utilizaban RFLP más próximos al gen anómalo, mayor ha sido la eficacia diagnóstica del método, demostrando un fuerte desequilibrio de ligamiento, con una eficacia diagnóstica del 99 %. Con este sistema se ha observado que determinados haplotipos son más susceptibles de portar mutaciones, y que la probabilidad real de tener un hijo afecto pasa de ser de 1/25 a 1/5 o por el contrario a 1/384 (13). Las modernas técnicas de reacción en cadena de la polimerasa permiten amplificar las secuencias genómicas, y comparar estas entre sujetos sanos y FQ, identificando nuevas mutaciones. Para el diagnóstico prenatal, puede ser útil dividir a la FQ en mutaciones $\Delta F 508 + y -$. En la mayoría de las áreas geográficas en que esta mutación es prevalente, podría informarse efectivamente al 50 % de las familias o más. No obstante debemos ser cautos al presentar los resultados ya que cada familia es única (11).

Lógicamente, los anteriores estudios pueden igualmente ser aplicados para el diagnóstico de heterocigotos en la población general. No obstante, debemos recordar que la existencia de múltiples mutaciones individuales raras, hacen esta tarea mucho más árdua. Para ser capaces de de-

tecar el 90 % de las posibles parejas de riesgo, los investigadores deberían conocer el 95 % de las mutaciones existentes. La $\Delta F 508$ está presente por ejemplo en el 70 % de los norteamericanos, de tal manera que el análisis y búsqueda de esta mutación aisladamente podría identificar aproximadamente un 50 % de las parejas de riesgo. Si añadiésemos las demás mutaciones que conocemos hoy en día, podrían identificarse el 85 % de los cromosomas y el 72 % de las parejas. La recomendación actual de la Sociedad Americana de Genética Humana respecto al análisis de heterocigotos, es de que debe ofrecerse a parejas en las que uno cualesquiera de los padres tenga un familiar cercano afecto de FQ, y que no debe ampliarse indiscriminadamente a la población general (11, 14).

TRATAMIENTO NUTRICIONAL DE LA FIBROSIS QUÍSTICA

Consideraciones generales

Una de las razones fundamentales del incremento en la supervivencia de los pacientes con fibrosis quística, lo constituye sin duda el mejor manejo nutricional de la enfermedad (15).

Las causas fundamentales de la malnutrición en FQ, son por un lado la malabsorción, por otro la disminución de la ingesta alimenticia (infección, mucofagia, reflujo gastroesofágico) y finalmente por el incremento de las necesidades metabólicas (mayor gasto respiratorio, aumento del metabolismo basal y deficiencia de ácidos grasos esenciales).

La malabsorción se fundamenta básicamente en la insuficiencia del páncreas exocrino. Tradicionalmente para el manejo de ésta insuficiencia, se administraban extractos pancreáticos o enzimas derivados del cerdo, al tiempo que se aconsejaba una restricción de grasas en la dieta y se

suplementaba con triglicéridos de cadena media (MCT), que salvarían el déficit de lipasa pancreática (16). No obstante, varios fenómenos asociados (15, 16, 17), justificaron un cambio en los consejos nutricionales:

1.º La esteatorrea persistía de forma muy significativa en dichos enfermos, pese a dicho manejo terapéutico.

2.º Existía en la mayoría de ellos un déficit de ácidos grasos esenciales, independientemente de lo energético que resultase el aporte de MCT, o la vía utilizada.

3.º Las recomendaciones calóricas teóricas rara vez eran cumplidas, de forma que en lugar del 30-50 % por encima de las RDA aconsejadas, realmente los enfermos ingerían un 20-30 % como media inferiores a las RDA.

4.º Existía la creencia de que los FQ tenían un apetito exacerbado, extremo este que pocos enfermos cumplen, ya que en general las infecciones intercurrentes y la malnutrición asociada condicionan una progresiva anorexia.

5.º En determinados Hospitales FQ, donde las recomendaciones restrictivas referentes a las grasas no eran seguidas, las tasas de supervivencia, calidad de vida y morbilidad asociada eran significativamente mejores.

6.º Se descubre y ponen al alcance terapéutico enzimas pancreáticos de síntesis, micronizados y con cubierta entérica. Estos preparados por sí solos o en combinación con antiácidos, consiguen reducir la esteatorrea a límites aceptables.

De esta forma, las recomendaciones actuales son ofrecer una dieta libre en grasas, a mayor aporte graso, mayor aporte calórico, mejor aspecto y gusto de los alimentos y mejor tolerancia por parte de los niños. Más grasas, mejores enzimas, esa puede ser en síntesis nuestro actual enfoque.

No obstante existen otros factores además de la insuficiencia pancreática exocrina, que justifican no sólo la persistencia de esteatorrea en muchos enfermos, sino también malnutriciones específicas de nutrientes. La enfermedad hepática, aunque lenta y sordida, se traduce precozmente en una pérdida de sales biliares, lo que justifica una mala emulsión de los triglicéridos de la dieta, y secundariamente una mala utilización de los mismos.

Por otro lado, existe un transporte intestinal alterado, con malabsorción para el zinc, selenio, vitamina E y B6. Mención aparte merece la deficiencia de ácidos grasos esenciales (AGE), que a su vez puede condicionar una mayor excreción energética fecal de grasas, así como interferir en la absorción proteica y de otros oligo y macroelementos (15).

La mayor parte de los FQ, incluso aquellos que no padecen IPE, sufren de déficit de AGE. Existe la evidencia de un recambio intracelular excesivo para los AGE, posiblemente debido a un mecanismo defectuoso de la liberación de ácido araquidónico. El hecho de que el metabolismo de los AGE esté también alterado en los heterocigotos, apoya la idea de una naturaleza primaria. También parece claro que este déficit influye considerablemente en varios aspectos fisiopatológicos, como la degradación tisular pancreática, la excreción glomerular deficiente, el incremento del metabolismo basal y el incremento de los requerimientos energéticos del paciente (15).

Recomendaciones dietéticas

Se necesita incrementar el aporte energético un 20-30 % por encima de las R.D.A. (Necesidades energéticas basales). Para conseguirlo, es preciso recurrir a las grasas, que supondrán entre un 35-40 % del total calórico, y se aportarán prefe-

riblemente en forma de grasas ricas en AGE, tales como aceite de maíz o girasol. Ante situaciones de infección las grasas pueden llegar a suponer hasta el 50 % del total calórico. Es difícil incrementar el aporte hepático, por lo que las proteínas supondrán un máximo del 15 % del total calórico. Finalmente debemos tomar en consideración la mala tolerancia a la glucosa de muchos enfermos, por lo que el aporte de glúcidos puede hacerse en forma de polímeros de glucosa o almidón, sin sobrepasar el 50 % del total calórico (15, 17).

Las vitaminas liposolubles, deben aportarse en solución acuosa. La vitamina A debe suponer unas 3000 U.I./día, es decir, el doble de las R.D.A.; La vitamina D en torno a 1000 U.I./día, es decir, entre 100-200 % por encima de las R.D.A. La vitamina E debe administrarse en función del aporte de ácidos grasos poliinsaturados, entre 5-10 U.I./Kg./día (0,1-0,6 mg./día). La vitamina K se administrará de forma ocasional, en forma de 5-10 mg. vía intramuscular ante intervenciones quirúrgicas y/o en caso de hipoprotrombinemias (15).

De las vitaminas hidrosolubles, existe la recomendación genérica opcional de incrementar su aporte al 200 % de las RDA, especialmente respecto a vitamina C. No obstante debe señalarse que la administración de B6 puede ser obligada, aconsejándose entre 0,04-0,08 mg./día. Otros aportes que aunque opcionales no son de obligada recomendación para todos los pacientes se refieren al zinc y al selenio que incidentalmente pueden sufrir deplección en FQ (15). En la tabla I se describen las anteriores remodelaciones dietéticas en FQ.

Habitualmente la alimentación puede ser suplementada por vía oral mediante bebidas o complementos estilo puding, que consigan una alta densidad calórica

TABLA I. RECOMENDACIONES NUTRITIVAS EN MUCOVISCIDOSIS (7, 15)

CALORÍAS:	RN - 1 año :150-200 Kcal/Kg/día 2 - 9 años:130-180 Kcal/Kg/día 10 -18 años:100-130 Kcal/Kg/día	120-130 % Sobre R.D.A.
GRASAS:	RN - 1 año : 30- 60 gr/día Otra edad : 50-120 gr/día	35-50 % Total Calórico
PROTEÍNAS:	RN - 1 año : 3 gr/Kg/día 2 - 3 años: 2,5 gr/Kg/día 4 -10 años: 2 gr/Kg/día 10 años: 1,5 gr/Kg/día	10-15 % Total Calórico
H. CARBONO:	Polímeros de glucosa o almidón Intolerancia azúcar (20 % enf.).	35-50 % Total Calórico

VITAMINAS LIPOSOLUBLES: Deben aportarse en solución acuosa.

- A: 3000 U.I./día (El doble de R.D.A.)
- D: 1000 U.I./día (Del 100-200 % sobre R.D.A.)
- E: 0,1-0,6 mg/día (Dependiendo de aporte de Ac. G. polinsaturados).
- K: 5-10 mg, vía IM, ocasional (Intervenciones, hipoprotrombinemia).

VITAMINAS HIDROSOLUBLES:

- C: 200 % sobre R.D.A.
- B6: 0,04 a 0,06 mg/día
- OTRAS: Doble dosis a la habitual.

OLIGOELEMENTOS: Zinc y selenio: Ocasionalmente.

(1,5 m Kcal/ml). Estas prácticas son tanto más aconsejables cuanto mayores son las demandas energéticas, como ocurre en los procesos infecciosos intercurrentes y en las recidivas bronconeumónicas. En estadios mas avanzados de la enfermedad, es útil la suplementación enteral, ajustándose a las necesidades individuales, y aportando por vía nasogástrica, nasoyeyunal y gastro/yeyunal o gastro/yeyunostomía, los nutrientes necesarios para sufragar esas altas demandas, que en dichos casos son imposibles de obtener por vía oral. La alimentación intravenosa forzada no está indicada a largo plazo, pero

es muy útil en caso de recidivas bronconeumónicas y/o estancias hospitalarias (17).

Tratamiento con enzimas pancreáticos y otras terapias:

Al administrar los preparados enzimáticos substitutivos, en el manejo de la insuficiencia pancreática exocrina, no sólo el contenido enzimático es importante de cara a su eficacia, sino también la formulación galénica. Los preparados enzimáticos convencionales, son parcialmente destruidos en el estómago por la acción del ácido

y la pepsina. El recubrimiento entérico y la micronización de los enzimas, mejora notablemente su eficacia, reduciendo el número de cápsulas, con lo que también disminuye el riesgo de ingesta excesiva de purinas y consiguientemente la aparición de hiperuricemia (18).

Los enzimas pancreáticos así considerados, deben administrarse desde el nacimiento, si bien en el lactante, las cápsulas de recubrimiento entérico y los micronizados son difícilmente toleradas, y se prefieren los extractos en polvo tradicionales. La dosis habitual debe ser generosa, adaptándose a las necesidades de cada individuo, dependiendo de su tolerancia, grado de esteatorrea y suficiencia pancreática, pero en general se admite que está próxima a las 4000 U.I./Kg./día de lipasa, repartidas entre las comidas y tentempies.

No obstante, en ocasiones la esteatorrea persiste, lo que justifica la administración asociada de antagonistas H₂, la suplementación de taurina o ácido ursodesoxicólico o el misoprostol, que buscan un incremento de la liberación de bicarbonato sódico desde el flujo biliar, para incrementar el pH intraduodenal y mejorar la absorción de nutrientes (18, 19, 20).

El flujo biliar en FQ contiene una excesiva cantidad de ácidos biliares. La relación glico/tauroconjugados esta aumentada, lo que sugiere una deficiencia en la tauroconjugación. Se ha demostrado que el ácido glicocólico es tóxico para el hígado. Todo ello ha llevado a diferentes grupos (19, 20) a suplementar la alimentación de estos niños con taurina, consiguiendo efectivamente disminuir el cociente GC/TC, disminuir la esteatorrea y mejorar el estado nutricional.

Otros emplean ácido ursodesoxicólico a razón de 20 mg./Kg./día, para compensar la malabsorción de ácidos biliares y normalizar los exámenes de función hepática.

En cualquier caso esta medicación prolonga el tiempo de nucleación del colesterol, reduciendo su depósito vesicular, lo que evita la colelitiasis, y completa el efecto de los enzimas pancreáticos que disminuyen el índice litogénico al decrecer la saturación de colesterol e interrumpir el círculo enterohepático de los ácidos biliares (20).

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD RESPIRATORIA

Antibioterapia

El objetivo de la terapia antimicrobiana es mantener durante largo tiempo libre de infección al paciente, erradicar si es posible el microorganismo y abolir la reacción local y sistémica, además de incrementar el estado nutritivo y mejorar la función pulmonar.

Ante la sospecha de infección debe valorarse la edad del sujeto, la colonización bacteriana previa, su estado inmunológico y el recuento de colonias en esputo, la sensibilidad in vitro, así como la función pulmonar y la situación general del paciente (7).

Debe conocerse de antemano la mayor susceptibilidad frente a staphylococcus aureus en las primeras fases de la vida del FQ, ya que origina un gran daño tisular de no ser prevenido o tratado, mientras que a partir de las segunda infancia predomina pseudomona aeruginosa (21). El estado inmunológico subyacente es de vital importancia, ya que un comportamiento hiporreactivo tiene en general mejor pronóstico que una hipergamaglobulinemia anti-pseudomona (22). La misma consideración podríamos hacer frente a Aspergillus fumigatus, infección oportunista habitual en pacientes con tratamiento crónico, que no debe tratarse a menos que exista un compromiso clínico e inmunológico (23).

Por otra parte el recuento de colonias en esputo, de forma seriada, junto a la determinación de diferentes anticuerpos frente a *Ps. aeruginosa*, es de gran importancia en el manejo del paciente crónicamente colonizado frente a este germen (22).

Un gran número de nuevos agentes antimicrobianos han permitido disminuir la morbilidad e incrementar la supervivencia de estos pacientes. Sin embargo es habitual observar una mejoría solo transitoria que se sigue de una nueva recaída bronconeumónica. La dificultad para alcanzar concentraciones elevadas de antibiótico en las secreciones bronquiales, justifican los frecuentes fracasos en la erradicación del germen del esputo. Por otra parte cuanto mayor es el número de las curas antibióticas, mayores son las resistencias bacterianas (24).

La vía de administración de los diferentes antibióticos, tiene diferentes indicaciones dependiendo éstas, no sólo del germen identificado en esputo o su sensibilidad, sino también en la aceptación y en la estrategia individualizada para cada enfermo. Por otra parte, debido al aclaramiento renal incrementado en FQ, las dosis de antibióticos son frecuentemente incrementadas respecto a su posología habitual (25).

La incorporación al tratamiento anti-pseudomona de agentes como las nuevas quinolonas orales de las que ciprofluoxacino es su ejemplo más contrastado, confieren esperanzas de que al menos en terapias cortas, pueda emplearse de forma rutinaria, evitando hospitalizaciones costosas. No obstante, a menudo se generan resistencias inmediatas, y además no queda del todo claro si algunos efectos secundarios observados en ratas sobre el cartílago de crecimiento, puedan efectivamente originar mayores deterioros articulares en los FQ (26).

La administración de aerosolterapia antibiótica, es hoy día uno de los aspectos clave en el manejo de la infección, una vez que se han evitado sus inconvenientes al disponer de mejores métodos de nebulización de los medicamentos, y así en un estudio colaborativo entre varios hospitales FQ americanos, se demuestra como la tobramicina, es capaz de mantener a raya la infección, sin deterioro del funcionalismo pulmonar, con una buena calidad de vida, y sin grandes efectos desfavorables, como resistencias o reacciones de hipersensibilidad (27).

Finalmente la mayor parte de las clínicas utilizan las denominadas curas antibioterápicas, bien mediante el ingreso hospitalario y la administración tradicional por vía endovenosa, o bien a domicilio con los sistemas de administración tipo reservorio endovenoso, que permiten alcanzar unas buenas concentraciones en suero y secreciones bronquiales sin menoscabo para la actividad física y calidad de vida de los enfermos. Muchos de ellos efectúan estas curas de forma tradicional cada 3 meses, durante 3 semanas, mientras que otros, entre los que nos encontramos preferimos su utilización cuando se produce una recidiva bronconeumónica (28). En la Tabla II, se describen los antibióticos más empleados en el manejo de la enfermedad en nuestro centro.

Fisioterapia

El drenaje de las espesas secreciones bronquiales, junto al fortalecimiento de los músculos respiratorios, la adecuada oxigenación, y la mejoría de la calidad de vida son sus principales objetivos. La fisioterapia respiratoria convencional, combina por un lado el drenaje postural, con la percusión mecánica sobre la pared torácica, en diferentes posturas. Su eficacia según un estudio reciente es superior a otras técnicas de introducción más reciente co-

TABLA II. TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO DE LOS GÉRMESES MÁS COMUNES
EN FQ (7, 24)

ESTAFILOCOCO DORADO:

PRIMERA ELECCIÓN: Cloxacilina V.O./I.V. 200 mg/Kg/d, c/6 h.

RESERVA: Dicloxacilina, Flucloxacilina, Cefalexina, Cefuroxima, Nafcilina, Acido fusídico, Rifampicina, Ciprofluoxacino.

HAEMOPHYLUS INFLUENZAE:

PRIMERA ELECCIÓN: Amoxi-clavulánico: V.O. o I.V. 40 mg de Amox/Kg/d, c/8 h.

RESERVA: Cotrimoxazol, Cefalexina, Cefuroxima, Cefotaxima, Tetraciclinas, Rifampicina, Cloramfenicol.

PSEUDOMONA AERUGINOSA:

PRIMERA ELECCIÓN: Tobramicina V.Inh/ I.V. 10-20 mg/Kg/d, c/8-12 h. + Piperacilina V.Inh/ I.V. 350-600 mg/Kg/d, c/8 h.

o Ceftazidima I.V. 150-300 mg/Kg/d, c/8 h.

RESERVA: Azlocilina, Carbenicilina, Cefsulodin, Imipenem, Aztreonam, Gentamicina, Netilmicina, Amikacina, Ciprofluoxacino, Fosfomicina.

mo la de aspiración forzada (29), que busca la provocación de la tos, con la glotis abierta, sin necesidad del efecto vibratorio manual o mecánico.

La utilización de una mascarilla con presión espiratoria positiva y el drenaje autogénico son otras dos técnicas habitualmente empleadas en muchos países europeos. Junto a ello es preciso y recomendable el ejercicio físico continuado, resaltando varios autores las excelencias de la natación (30).

La mayoría de autores están de acuerdo en comenzar cuanto antes con las técnicas de gimnasia y fisioterapia respiratoria, prácticamente desde el diagnóstico, independientemente de que el individuo produzca o no esputo, ya que sus ventajas sobre la calidad de vida, mejoría general, y escores de función respiratoria a corto y medio plazo son indudables.

Broncodilatadores, mucolíticos, oxigenoterapia:

La utilización combinada de mucolíticos como la N-acetilcisteína por vía inhalatoria, junto a la fisioterapia, o incluso oralmente, resulta útil en los estadios más avanzados, por cuanto disminuyen la inflamación gracias al efecto inhibitorio sobre los radicales tóxicos que liberan los granulocitos, más que por su acción directa sobre el moco (31).

El empleo de broncodilatadores por aerosolterapia con/sin fisioterapia asociada, resultan igualmente interesantes para reducir el broncoespasmo subclínico y el edema inflamatorio, al tiempo que se incrementa la movilización de las secreciones (32).

Tras un estudio realizado por Zinman (33), en 28 pacientes con importante dete-

rioro pulmonar, que recibieron a doble ciego oxígeno y/o aire ambiental, se llega a la conclusión de que esta terapia no modifica las tasas de mortalidad, la frecuencia de hospitalizaciones ni la progresión de la enfermedad, por lo que solo debería recurrirse a ella cuando exista hipoxemia severa.

PERSPECTIVAS FUTURAS DE TRATAMIENTO

Protectores del epitelio

Uno de los mayores problemas encontrados en el manejo fisiopatológico de la enfermedad respiratoria lo constituyen el intenso acúmulo de neutrófilos, cuya excesiva liberación de proteasas y radicales libres oxidativos, originan un daño directo al frágil manto epitelial. El principal factor inhibitorio de la elastasa liberada por los neutrófilos es la alfa-1-antitripsina. Un estudio reciente llevado a cabo por McElvaney (34) demuestra que cuando la actividad natural de la elastasa no puede ser contrarrestada por la capacidad antagonizante natural, se producen efectos deletéreos graves sobre el epitelio. La administración de alfa-1-antitripsina en aerosol, a razón de 1-3 mg./Kg./dosis, c/12 hrs. consigue no solo evitar dichos daños, sino que además restablece la eficacia terapéutica de los fármacos anti-pseudomona.

Antioxidantes

La liberación masiva de radicales libres oxidativos, origina un deterioro progresivo sobre el epitelio pulmonar, en situación de inflamación crónica y acúmulo de neutrófilos. El epitelio está protegido frente a los antioxidantes por enzimas como la superóxido-dismutasa y por glutathion. Las propiedades antioxidativas de la mucosa están disminuidas en FQ, y asimismo lo son las concentraciones de glutathion en el fluido epitelial. Un reciente ensayo, lleva-

do a cabo por Crystal (35) mediante aerosolterapia con glutathion en jóvenes adultos con FQ, en periodos de 3 días, demuestra una normalización de los niveles de glutathion, y de glutathion oxidado, lo que indica que puede ejercer un efecto beneficioso para proteger a la mucosa.

Nuevos mucolíticos

Recientemente se ha observado que la presencia excesiva de neutrófilos en el foco inflamatorio pulmonar origina una liberación masiva de DNA nuclear por lisis fagocitaria, que llega a suponer el 40 % del total del esputo eliminado por estos enfermos. De esta forma el esputo se vuelve viscoso, adherente y semisólido, y obstruye las vías aéreas. Un estudio a corto plazo ha demostrado que la administración por aerosol de rDNAasa dos veces al día durante 6 días, muestra un incremento de la capacidad vital y del VEMS, por lo que se ha abordado un estudio más ambicioso a largo plazo (36).

Corrección del medio iónico epitelial

Dado que el defecto básico de la afeción es la imposibilidad de permeabilizar la membrana para el cloro, se produce un trasiego compensatorio de sodio que a largo plazo resulta contraproducente sobre la secreción epitelial neta. El empleo de agentes como el Amiloride capaz de bloquear la absorción del sodio en las células epiteliales absportivas, ha sido empleado también por vía inhalatoria, con el fin de antagonizar este efecto, sugiriéndose en estudios preliminares que su utilización libre de efectos secundarios es capaz de mejorar el medio interno intra y extracelular, disminuyendo asimismo la solidificación de las secreciones, y en definitiva evitando el deterioro de la función pulmonar (37).

Vacunación antipseudomona

La mayor parte de los enfermos con FQ, acaban por ser colonizados frente a *Pseudomonas aeruginosa*, y fabrican anticuerpos frente a la misma. De hecho los anticuerpos frente a *Ps. aeruginosa* no poseen capacidad opsonizante y, por tanto, no traducen una inmunorrespuesta eficaz. Este mismo hecho ha condicionado que la mayor parte de las estrategias vacunales previas hayan fracasado. En la actualidad Prier (38) ha obtenido un extracto del polisacárido extracelular de la pared bacteriana denominado exopolisacárido mucoide, cuyos polímeros de mayor peso molecular han mostrado una mayor inmunogenicidad con lo que es posible obtener una respuesta eficaz en el futuro.

Transplante cardiopulmonar

Aunque restan por superar diversos problemas técnicos, y no existen estudios masivos a largo plazo, lo cierto es que el transplante cardio-pulmonar en FQ, es hoy día realidad, y que los tejidos transplantados no reproducen la enfermedad, ni sufren un mayor número de rechazos o una mayor incidencia de infecciones oportunistas respecto a otros pacientes transplantados sin FQ. La supervivencia media post-transplante es del 75 % al primer año, con una excelente calidad de vida, y una mejoría notable de los tests de función pulmonar. Estos resultados son mejores cuando se realiza el transplante de ambos pulmones que cuando se realiza en un solo pulmón (39).

Terapia génica en fibrosis quística

El defecto fisiológico de las células FQ, puede corregirse *in vitro*, mediante la introducción de una simple copia de la

versión normal del gen, lo cual hace preveer que un empleo similar de terapia génica *in vivo* pueda conseguir finalmente la curación de la enfermedad (40). La terapia genética somática, pretende modificar la expresividad genómica actuando directamente sobre las células diana del tejido que expresan el gen anómalo. En FQ debería dirigirse a la barrera superficial del epitelio respiratorio, pero existen hasta 10 tipos diferentes de células, sin que sepamos aún cuales expresan CFTR. No es posible la manipulación previa *in vitro* de stem-cells de este epitelio, por lo que el gen deberá introducirse directamente *in vivo*.

La transferencia directa de un DNA recombinante es ineficaz, por lo que debemos introducir el gen mediante vectores vivos (Virus) o liposomas catiónicos. Entre los primeros vectores destaca el adenovirus, ya que tiene un especial tropismo por el epitelio respiratorio, no requiere para su acción de la multiplicación celular (algo obligado si empleásemos retrovirus), y se trata de un patógeno habitual del aparato respiratorio, cuyos efectos secundarios son bien conocidos y leves.

A pesar de estos prometedores, hallazgos restan muchos pasos que dar. Por ejemplo, se sabe que CFTR también se expresa en la lámina propia, y esta va a ser inaccesible a la inhalación terapia génica propuesta. Otro problema insoluble aún es el de los posibles efectos secundarios. Más aún, no sabemos si la simple transferencia de CFTR va a ser capaz de corregir todos los síntomas pulmonares severos de la enfermedad. En definitiva, hasta que sea posible experimentar con un modelo animal la terapia génica seguirá siendo algo prometedor, pero aún inaccesible (11).

BIBLIOGRAFIA

1. COREY, M.; MCLAUGHLIN, F. J.; WILLIAMS, M.; LEVISON, H.: *A comparison of survival, growth, and pulmonary function in patients with cystic fibrosis in Boston and Toronto*. J. Clin. Epidemiol. 1988; 41: 583-91.
2. ROMMENS, J. M.; IANUZZI, M. C.; KEREM, B. *et al.*: *Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping*. Science 1989; 245: 1059-65.
3. RIORDAN, J. R.; ROMMENS, J. M.; KEREM, B., *et al.*: *Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA*. Science 1989; 245: 1066-73.
4. CYSTIC FIBROSIS GENETIC ANALYSIS CONSORTIUM. *Worldwide survey of the Δ F508 mutation: report from the Cystic Fibrosis Genetic Analysis Consortium*. Am. J. Hum. Genet. 1990; 47: 354-9.
5. QUINTON, P. M.: *Chloride impermeability in cystic fibrosis*. Nature. 1983; 301: 421-2.
6. ANDERSON, M. P.; RICH, D. P.; GREGORY, R. J.; SMITH, A. E.; WELSH, M. J.: *Generation of cAMP-activated chloride currents by expression of CFTR*. Science 1991; 251: 679-82.
7. BOUSÑO, C.: *Estudio de la Mucoviscidosis mediante valoración de la tripsina inmunoreactiva y antiproteasas séricas (Tesis doctoral)*. Universidad de Oviedo, 1982.
8. STERN, R. C.; BOAT, T. F.; DOERSHUK, C. F.: *Obstructive azoospermia as a diagnostic criterion for the cystic fibrosis syndrome*. Lancet 1982; 1: 1401-4.
9. SAUDER, R. A.; CHESROWN, S. E.; LOUGHLIN, G. M.: *Clinical application of transepithelial potential difference measurements in cystic fibrosis*. J. Pediatr. 1987; 111: 353-8.
10. PEDERZINI, F.; FARAGUNA, D.; GIGLIO, L.; PEDROTTI, D.; PEROBELLI, L.; MASTELLA, G.: *Development of a screening system for cystic fibrosis: meconium or blood spot trypsin assay or both?* Acta Paediatr. Scand. 1990; 79: 935-42.
11. TIZZANO, E. F.; BUCHWALD, M.: *Cystic fibrosis: Beyond the gene to therapy*. J. Pediatr. 1992; 120: 337-49.
12. BROCK, D. J.: *Amniotic fluid alkaline phosphatase isoenzymes in early prenatal diagnosis of cystic fibrosis*. Lancet 1983; 2: 941-3.
13. BEAUDET, A. L.; FELDMAN, G. L.; FERNBACH, S. D., *et al.*: *Linkage disequilibrium, cystic fibrosis, and genetic counseling*. Am. J. Hum. Genet. 1989; 44: 319-26.
14. PREZAL, J.; FARRIAUX, J. P.; BRIARD, M. L.: *Fibrosis quística del páncreas (mucoviscidosis): diagnóstico precoz neonatal, diagnóstico antenatal y detección de los heterocigotos*. Anales Nestlé 1991; 49: 1-29.
15. STRANDVIK, B.: *Tratamiento nutricional de la fibrosis quística*. Anales Nestlé 1991; 49: 48-59.
16. ANDERSON, CH, M.; GOODCHILD, M. C.: *Management of nutritional problems in cystic fibrosis*. Ed. Blackwell Sc. Publ. Oxford, 1976.
17. DOCKTER, G.: *Dietary management in CF. New aspects in nutritional management and enzyme replacement*. In: Lectures of the International Symposium, Prague, June 6, 1989.
18. HENKER, J.: *treatment of CF: The benefit of pancreatic enzyme substitution*. In: Lectures of the International Symposium, Prague, June 6, 1989.
19. CARRASCO, S.; CODOCEO, R.; LAMA, R.; PRIETO, G.; ANTELO, M. C.; POLANCO, I.: *Efecto de la suplementación con taurina en pacientes con fibrosis quística*. En: I Congreso Nacional de FQ, Madrid 1989; p. 35.
20. COLOMBO, C.; SETCHEL, K. D. R.; PODDA, M.; CROSSIGNANI, A.; ASSASO, M. L.; GIUNTA, A.: *Ursodeoxycholic acid in CF associated liver disease: a dose response study*. 17th. European CF Congress, Copenhagen 1991, p. 105.
21. HOIBY, N.; SCHIOTZ, P. O.: *Pulmonary infection in cystic fibrosis*. Acta Paediatr. Scand. 1982; 301 (S): 11-132.
22. MATTHEWS, W. J.; WILLIAMS, M.; OLIPHINT, B.; GEHA, R.; COLTEN, H. R.: *Hypogammaglobulinemia in patients with cystic fibrosis*. N. Engl. J. Med. 1980; 302: 245-9.
23. FORSYTH, K. D.; HOHMAN, A. W.; MARTIN, A. J.; BRADLEY, J.: *IgG antibodies to Aspergillus fumigatus in CF*. Arch. Dis. Child. 1988; 63: 953-7.
24. STRANDVIK, B.: *Antibiotic therapy of pulmonary infections in CF*. Chest. 1988; 94 (S): 146-9.
25. KELLY, H. W.; LOVATO, C.: *Antibiotic use in cystic fibrosis*. Drug Intell Clin. Pharm. 1984; 18: 772-83.
26. SCULLY, B. E.; NAKATOMI, M.; ORES, C.; DAVIDSON, S.; NEU, H. C.: *Ciprofloxacin therapy in Cystic Fibrosis*. Am. J. Med. 1987; 82 (S4A): 196-201.
27. RAMSEY, B.: *Hot Science: Aerosolized tobramycin effective against Pseudomonas*. North American Cystic Fibrosis Meeting. In: Cystic Fibrosis Currents 1992; 7: 18-19.
28. KUZEMKO, J. A.: *Home treatment of pulmonary infections in Cystic Fibrosis*. Chest 1988; 94 (S): 162-5.

29. REISSMAN, J. J.; RIVINGTON-LAW, B.; COREY, M.; *et al.* Role of conventional physiotherapy in cystic fibrosis. *J. Pediatr.* 1988; 113: 632-6.
30. ZACH, M. S.; PURRER, B.; OBERWALDNER, B.: Effect of swimming on forced expiration and sputum clearance in cystic fibrosis. *Lancet* 1981; 2: 1201-3.
31. STAFANGER, G.; KOCH, C.: N-acetylcysteine in cystic fibrosis and *Pseudomonas aeruginosa* infection: clinical score, spirometry and ciliary motility. *Eur. Respir. J.* 1989; 2: 234-7.
32. HYATT, P.; EIGEN, H.; YU, P.; TEPPER, R. S.: Bronchodilator responsiveness in infants and young children with cystic fibrosis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1988; 137: 119-22.
33. ZINMAN, R.; COREY, M.; COATES, A. L. *et al.* Nocturnal home oxygen in the treatment of hypoxemic cystic fibrosis patients. *J. Pediatr.* 1989; 114: 368-77.
34. MCELVANEY, N. G.; HUBBARD, R. C.; BIRNER, P.; CHERNICK, M. S.; CAPLAN, D. B.; FRANK, M. M.; CRYSTAL, R. G.: Aerosol alpha-1-antitrypsin treatment for cystic fibrosis. *Lancet*, 1991; 337: 392-4.
35. CRYSTAL, R.: Glutathione aerosolized as an antioxidant in cystic fibrosis therapy. *Fifth North American Cystic Fibrosis Meeting.* In: *Cystic Fibrosis Currents* 1992; 7: 16-18.
36. AITKEN, M. L.; BURKE, W. MC; DONALD, G.: *et al.* Effect of inhaled recombinant human DNase on pulmonary function in normal and cystic fibrosis patients. *Am. Rev. Res. Dis.* 1991; 143: A298.
37. KNOWLES, M. R.; CHURCH, N. L.; WALTNER, W. E.: *et al.* A pilot study of aerosolized amiloride for the treatment of cystic fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 1990; 322: 1189-94.
38. PRIER, G. B.; SMALL, G. J.; WARREN, H. B.: Protection against mucoid *Pseudomonas aeruginosa* in rodent models of endobronchial infections. *Science* 1990; 249: 537-540.
39. SMYTH, R. L.; HIGENBOTTAM, T. W.; SCOTT, J. P.; WALLWORK, J.: The current state of lung transplantation for cystic fibrosis. *Thorax* 1991; 46: 213-6.40.
40. COLLINS, F.: Gene therapy in cystic fibrosis. *Fifth North American Cystic Fibrosis Meeting.* In: *Cystic Fibrosis Currents* 1992; 7: 4-6.

Hipocrecimientos simples

M. F. RIVAS CRESPO, I. RIAÑO y M. CRESPO

El hipocrecimiento simple (HS), hipocrecimiento no complicado o variante de la normalidad según término empleado en 1977 por Smith (1) y generalizado a partir de Rudman (2) en 1981, es la forma más frecuente de trastorno del crecimiento. Suponiendo no menos del 65 % de todos los niños hipocrecidos (3), interesa de forma importante a la composición de la consulta del pediatra general. Si actualmente en España el 10 % de la misma se dedica directamente a trastornos del crecimiento (4), la dedicación será mucho mayor cuando se difunda la aplicación de la auxología para la vigilancia de la salud infantil. Este instrumento clínico, con la evaluación madurativa ósea como complemento, es suficiente, en la mayoría de las ocasiones, para diagnosticar y atender evolutivamente a los niños que los presentan. Sólo casos límite o de evolución inesperada requieren estudios de mayor entidad.

Es un tema bien conocido por el pediatra con práctica, especialmente si, interesado por el crecimiento, ha prestado alguna atención al enorme aflujo de información aparecida en los últimos años sobre el mismo. En la misma, ante el interés general que se suscita, continuamente se perfilan conceptos y enfocan distintas perspectivas terapéuticas.

Bajo el epígrafe de HS se incluye tanto la Baja Talla Familiar o Constitucional, como el Retraso Constitucional del Crecimiento y Desarrollo. Su abordaje exige la definición preliminar de sus características y el enunciado de los problemas que nos plantean. El primer factor común que define ambas situaciones clínicas es su aparición postnatal. Aunque ya las primeras referencias delimitaron este concepto, la confusa utilización del calificativo «constitucional» ha hecho que no pocos supusieran incluido el grupo de los niños con retraso de crecimiento prenatal, primordial o «retrasos del crecimiento intrauterino» (según la perspectiva del que define), cuando son armónicos y no asociables sindrónicamente. Sus características evolutivas se encargan de demostrar que con un potencial de crecimiento primariamente insuficiente, es amplia la distancia que los separa del grupo normal.

La otra característica definitoria principal es la *ausencia de anomalías* orgánicas u hormonales que pudieran ser responsables de malograr la capacidad de crecimiento del organismo infantil. La comprobación de este requisito básico es una misión que conlleva ciertas dificultades. Así, la enfermedad celíaca «monosintomática» puede presentarse en edad escolar avanzada con el defecto estatural, con peso ade-

cuado para la talla y edad ósea atrasada, como un retraso madurativo simple (5, 6). Las formas «variantes» del S. de Turner, que suponen el 30 % de la prevalencia del mismo, (7), se manifiestan con fenotipo normal o con muy sutiles signos displásicos. Es menos frecuente la enfermedad de Crohn, que comienza con detención estatural (8). Hasta la prevención exagerada al sobrepeso y al colesterol provoca sesgos alimentarios suficientes como para alterar el crecimiento (9). No obstante todo lo anterior, la orientación diagnóstica inicial no exige recurrir a una amplia batería de exámenes complementarios. Si no se accediera en la misma a la clave diagnóstica de un proceso «criptico», la observación evolutiva temprana e indefectiblemente, se encargará de mostrar una evolución estatural atípica y, en su caso, la aparición de signos o síntomas identificadores.

Mientras se ha logrado un desarrollo cierto en la asistencia y tratamiento de los hipocrecimientos; no ocurre lo mismo con *el problema humano*: el niño hipocrecido en su integridad. Si se acepta que los niños con formas «graves» de hipocrecimiento, como displasias óseas, déficit severo de GH o Síndrome de Turner, pueden precisar de asistente social y/o psiquiatra, frecuentemente olvidamos que en los HS, en los que la familia conoce y sospecha ya el diagnóstico frecuentemente, son los problemas psicosociales que le provoca la vivencia de su defecto de desarrollo los que llevan al chico a la consulta. Es obligado, por tanto, perfilar esta situación para ofrecerles una asistencia adecuada.

Tratándose de una situación clínica de evolución crónica, prolongada, no tiene la trascendencia psicológica de una enfermedad crónica. Genéticamente, los niños hipocrecidos sin déficit intelectual no son una población psicológicamente anormal. Los portadores de HS, además, no están afectados en su diferenciación sexual o su

identidad, como ocurre en los deficitarios en GH. Pueden tener, sin embargo, problemas psicológicos que arrancan de la discrepancia edad cronológica-edad talla, por la que el individuo sigue comportamientos propios de su edad aparente: la edad-talla. El adecuado desarrollo del individuo depende de su propia caracterología y temperamento; pero también de la información que recibe de la imagen que de él mismo tiene su familia —en sus primeros años— y sus compañeros y amigos después. Uno de los primeros condicionantes de esta imagen es la talla física y la destreza motriz y la calificación que de ella hacen los demás. El desarrollo del autoconcepto depende pues, de forma importante, del crecimiento estatural. Normalmente, el logro de una etapa del desarrollo genera una interacción, una exigencia del medio (logrado el control de esfínteres, se le exige que lo mantenga; lograda la marcha, se le ordena que camine). Superar el desafío supone un grado de madurez que posibilita un nuevo paso en la misma dirección. Cuando un niño hipocrecido, de aspecto inadecuadamente infantil, alcanza un nivel de desarrollo, no es desafiado o exigido al respecto, al ser considerado de menor edad. Son responsables de ello maestros y padres que incluso los protegen en público, ante el temor de que fracasen. De esta manera se estanca su maduración socio-cultural y emocional.

Un comportamiento evolutivamente estancado y la frecuente sobreprotección parental, impide a estos niños tener las experiencias sociales propias de su edad, por lo que no alcanzan los hábitos sociales de la misma, tiende a la adaptación a iniciativas y requerimientos ajenos y enlentece el proceso de maduración psicológica.

Si la vivencia del déficit estatural surge a partir de los 10-11 años, está provocada por el descuelgue estatural que sufre respecto a sus compañeros de curso, ante los

que parece de otro menor. Además, cuanto más tardío sea el inicio puberal, más lento será su curso (10). Estas circunstancias afectan a un ser psicológicamente muy sensible pues, alcanzada ya la inteligencia abstracta (operativa formal de Piaget), está configurando su identidad, su autoimagen, requiriendo para sí un papel social y familiar distinto, de adulto, lo que incluye la connotación sexual en su relación con el otro sexo. Es conocida la intolerancia a gestos o expresiones en diminutivo que, referidas a ellos, les mantengan en un rol infantil, no en el que desean adquirir y detentar. Se entiende así la importancia que para ellos tiene el déficit estatural. Unos pocos desarrollarán incluso conducta agresiva, antisocial.

Por otra parte, la talla baja, independientemente de su etiología, es una situación socialmente desventajosa (11). La sociedad adulta, especialmente en épocas como la nuestra, descargada de problemas más acuciantes, valora cualitativamente la estatura elevada, de forma que sus referentes, especialmente los medios de comunicación visual, la relacionan con la representatividad y el éxito, asociándola con personajes de fortuna personal, social y profesional. Se pueden concluir (11) que *las percepciones de la familia del niño hipocrecido son la variable crítica para determinar si la talla baja de éste se convertirá o no en desventaja para el mismo*, por cuanto la interacción entre un niño con retraso del crecimiento y sus padres es un elemento en la adaptación del niño, tanto a su baja talla como al posible tratamiento ya la eficacia del mismo. En cualquier caso, el conocimiento paterno del diagnóstico y de las implicaciones de éste, contribuye a la adaptación global del niño (12). En especial, en los HS, con experiencia personal en distintos miembros de la familia, ser un niño bajo en una familia de bajos, facilita la empatía con el niño y el

soporte psicológico, especialmente de los padres, lo que no se observa en otras situaciones.

LA TALLA BAJA FAMILIAR (TBF)

No se expresará como tal hasta pasados los 18 meses de edad. Hasta entonces el crecimiento es, en buena parte independiente del control hereditario y, habiendo nacido con una somatometría adecuada, el adecuado soporte nutricional y la ausencia de factores que pudieran trastornar el crecimiento, facilitan que el lactante llegue a esta edad con una somatometría notablemente superior a la que se apunta en su talla genética. Hacia esta edad, si no antes, los factores genéticos canalizarán el crecimiento de forma cuantitativamente «desfavorable». Por tanto, ya a los dos años, el hijo de una pareja de talla baja, será bajo. Y lo seguirá siendo en el futuro, incluso en mayor grado, pues su velocidad de crecimiento frecuentemente es insatisfactoria. La exploración física y complementaria serán en todo momento normales y sin signos de trastorno madurativo. La talla de estos niños no suele ser excesivamente deficitaria, frizando el percentil 3, salvo que ambos progenitores sean llamativamente bajos. No obstante, dado que la talla de los padres determina la de sus hijos en un rango relativamente estrecho (13), conviene comprobar que la talla del niño corresponde a la teórica herencia de sus padres, bien con el método gráfico desarrollado por Tanner (14), bien con el cálculo de la «talla diana» (sumando o restando 6, 5 cm. a la talla media de los padres, según que sea varón o hembra) y comparando el percentil que supone el resultado con el actual del paciente. Como observa Smith (1) este fenómeno de «regresión a la media» observado en las transmisiones hereditarias poligénicas, como es este caso, es especialmente certero cuando

ambos progenitores son de estatura similar, como suele ocurrir. Si la distancia estatural entre ambos es significativa, este tipo de herencia condicionará gran variabilidad en la expresión del rasgo entre su prole.

Sumariamente, pues, la TBF se expresa ya claramente a partir del segundo año de vida, con una talla que, no siendo lejana al P3, es congruente con la de los padres. No hay retraso madurativo y su estatura mantendrá en una calificación relativa semejante, por cuanto la velocidad de crecimiento es normal a lo largo de todo el mismo.

Con llamativa frecuencia se combinan, en una misma familia, la TBF y un innegable componente de retraso madurativo que Tanner (15) denomina «*small/delay*» (bajo-inmaduro). Si en éste el retraso madurativo es escaso, y condiciona un pronóstico de talla infranormal o fronterizo, es esencialmente un caso de TBF. Pero sí, debido al retraso óseo, el pronóstico de talla adulta es normal, hay que considerar el retraso madurativo (16) y entra en la categoría de «*disfunción neuroendocrina*» de Bercu (17), que será menester investigar precedentemente.

Asumida universalmente la herencia poligénica, acumulativa simple que adelantó Sir Francis Galton en 1889, se han investigado posibles *bases patogénicas* para la TBF. En una amplia casuística, con componente madurativo variable, (18) no hay diferencias en el perfil secretorio de GH entre niños de talla normal y otros con TBF. Sin embargo, concurriendo en la idea del «continuum» de Kelnar (19) (en la secreción espontánea de GH no hay saltos entre niños normosecretores de GH y GH-deficientes, situándose entre ambos aquellos con TBF), Kajiwara y cols. (20) encuentran en parte de los mismos, una menor reserva hipofisaria de GH, con somatomedinemia sérica también menor, semejante a un déficit parcial de GH.

En 1988, Cervantes y col. (21) describieron una inesperada incidencia de anomalías morfológicas en los huesos largos de personas con talla baja familiar: desproporcionada cortedad de extremidades, rizomelia y braquimetacarpia del V. Esta expresión morfológica quizás alumbre hacia anomalías en los efectores o en los reguladores de la osificación endocondral y pueda relacionarse con la observación del grupo de Schneid (22) que, estudiando con marcadores genéticos un grupo de 64 sujetos con TBF, sospecha la presencia de modificaciones en la región del gen del IGF-I.

EL RETRASO CONSTITUCIONAL DEL CRECIMIENTO Y PUBERTAD (RCC)

Es una situación clínica bien conocida del saber popular que, en algunas zonas de España denomina «tardanos» a los que la manifiestan. Denominada «*cronopatía auxológica*» por Marañón, Wilkins acuñó el término y difundió el concepto en 1957 (23). David Smith ofrece en 1977 una magistral descripción (1) solo actualizable en los aspectos diagnósticos y terapéuticos. Es la causa más frecuente de hipocrecimiento, suponiendo al endocrinólogo más del 25 % de todas las consultas por déficit estatural.

Afecta preferentemente a varones, en la relación 4:1 ó 3:1; aunque se postula para esta situación, de innegable incidencia familiar, un patrón de herencia poligénica.

Comienza a expresarse hacia los dos años de edad. Confiriendo un «*tempo*» madurativo más lento de lo común, el niño va creciendo y madurando físicamente más despacio que los niños de su edad, por lo que ya es totalmente patente en el preescolar. A partir de este momento, la velocidad de crecimiento se mantiene en

márgenes normales para su maduración. Por ello se hará especialmente notable años más tarde, cuando debiera aparecer la pubertad y ésta se atrasa. Suele presentarse en clínica un varón, sin enfermedad orgánica conocida que, llegada la edad de la pubertad, se mantiene prepúber sin percibirse actividad gonadal (el volumen testicular de 4 ml debe haberse alcanzado a los 13 a. 9 m. (-2 DS). Se quejan de que, en el último año ha dejado de crecer («*detención prepuberal*»), lejos de seguir a sus compañeros en el estirón estatural de la pubertad. Con un buen estado general y rasgos aññados, por lo común es de aspecto menudo y relativamente zanquilar-go. La complejión de las niñas es normal.

Además de su mayor incidencia en los varones, las manifestaciones en los mismos son más llamativas que en las niñas. Mientras que la aceleración puberal del crecimiento en éstas es una manifestación estatural temprana, la fisiología estatural masculina determina que el estirón estatural no aparecerá hasta 2 años después de iniciarse la pubertad, coincidiendo con los 10-12 ml de tamaño testicular.

La maduración ósea que, como regla, no supera los 11 años, identifica un retraso superponible al de la talla. Es decir, todas las manifestaciones físicas son armónicas, correspondientes a un chico al menos dos años más joven de lo que indica el Registro Civil.

Recopilados todos estos datos de diagnóstico positivo (antecedentes semejantes en alguno de sus padres, hipocrecimiento moderado desde escolar e intensificado a partir de los 10 años, sin enfermedad conocida y con retraso madurativo general), vigilaremos dos puntos de diagnóstico diferencial. El primero se suscita ya, a juicio de Smith (1) si no hay antecedentes familiares de RCC, o si la talla se descuelga abiertamente del tercer percentil, lo que

es propio del RCC, salvo que se trate de un bajo-inmaduro. Excluída esta última asociación, se debe investigar la eventual responsabilidad de un fracaso renal, hipotiroidismo, celiaca monosintomática, enteritis de Crohn incipiente o incluso alguna de las formas de déficit de hormona de crecimiento, incluidas las secundarias. Conociéndose que en el RCC hay un déficit parcial transitorio de dicha hormona, es preciso preparar al paciente, antes de la prueba dinámica, con impregnación esteroidea (en ambos sexos, 100 mcg diarios de etinil-estradiol los tres días previos (24).

El otro punto objeto de vigilancia debe ser la maduración ósea que en el RCC es, siempre, armónica con la evolución sexual y estatural. Si se comprueba que la edad ósea avanza dejando atrás ambos signos madurativos clínicos, sospecharemos que se trata de un hipogonadismo. Las formas primarias son fácilmente detectables a partir de los 10 años, pues cursan con hipergonadotropinemia notable. El diagnóstico diferencial con las distintas formas de hipogonadismo primario, que en estos momentos no nos compete, quedará resuelto casi siempre con el concurso de la citogenética, la ecografía pélvica y raramente otros recursos (autoanticuerpos...).

Mucho más difícil puede ser diferenciar un RCC de un hipogonadismo hipogonadotropo. Considerando las dispares situaciones que pueden ser responsables de éste, deben investigarse hipogonadismos familiares no descubiertos y comprobar que el probandus no tiene anosmia o hiposmia, ceguera a los colores, maldescenso testicular o micropene, indicadores de déficit gonadotropos. Ante la posibilidad de anomalías morfológicas congénitas y la relativa frecuencia de tumores hipofisarios (germinoma, craneofaringioma...) conviene solicitar una TAC dinámica o RNM

del área a un profesional experimentado. Con todo algunos microadenomas pueden ser difíciles de detectar. Una prolactinemia basal reiteradamente elevada delata la infrecuente presencia de un prolactinoma.

El estímulo con LHRH, que mide la respuesta hipofisaria, puede demostrar la rara deficiencia aislada de LH. Fracasa sin embargo identificando el déficit gonadotropo aislado esporádico que con un grado variable de déficit hipotalámico, ofrece respuestas superponibles a las del RCC. Por ello es preferible investigar la respuesta de la prolactina a la TRH (25) o combinarla con la prueba de la metoclopramida (26). El método teóricamente ideal es practicar un estudio del perfil nocturno de las gonadotropinas séricas (27) que detectará no solamente los déficits completos sino las anomalías en la amplitud y frecuencia pulsátil de la LH. Sizonenko (28) propone sustituirla por la cuantificación de la gonadotrofinuria nocturna que, más sencilla y con el mismo significado.

El procedimiento más eficaz, al alcance de casi todas las clínicas, lo constituye la ecografía. Antes de toda clínica en la niña, los ovarios desarrollan una morfología multiquística en respuesta a la referida pulsatilidad LH. Por lo tanto, la identificación ecográfica (con un aparato de calidad y transductor de 3.5 a 7 MHz.) de al menos 6 folículos de 4 a 9 mm. de diámetro, identifica bien a las niñas con RCC (29). En ese momento el estradiol plasmático es superior a 10 ng/ml.

La simple estimulación con hGC en varones (tres dosis i.m. de 1500 u.i.) permite la mejor capacidad discriminativa, pues en los RCC siempre es armónica con la edad ósea, mientras que en los hipogonadismos hipogonadotropos la testosteronemia nunca alcanza los 3 ng/ml (30). Una testosterona diurna basal de 4,5 ng/ml indica inicio de la pubertad.

Un dato diferencial auxiliar es la determinación de DHEA o su sulfato, marcadores de adrenaquia. Esta situación es posible en el hipogonadismo, mientras que en el RCC, con su retraso madurativo general, aún no se ha producido.

La *causa* del RCC, con dos épocas cruciales en su manifestación, el lactante y la edad puberal, podría radicar en una peculiar regulación de la función hipotálamo-hipofisaria por centros superiores del SNC. Una actividad restrictiva demasiado vigorosa de los mismos inhibiría la actividad del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal. El frenado de la elevación fisiológica de gonadotropinas en el lactante, le privaría de la impregnación por esteroides androgénicos y por tanto de sus efectos anabólicos, promotores del crecimiento. Esto explicaría la desaceleración estatural precoz. Llegada a la edad puberal, la misma actividad restrictiva retrasaría la aparición de la pubertad, prolongando el crecimiento lento que la precede (31).

El retraso madurativo de estos niños y su crecimiento lento con somatomedina C sérica baja, supone una fuerte sugestión de déficit de GH. Diversos grupos han encontrado un patrón de liberación espontánea de GH infranormal en estos pacientes a pesar de responder bien a la estimulación para GH (32) (33) (34). Aunque esta disfunción neuroendocrina no se ha confirmado siempre (18), en la clínica diaria se demuestra un déficit parcial transitorio con la aplicación de cualquier test de provocación para GH cuando estos pacientes han cumplido ya los 11 años. También su «dependencia esteroidea» pues se normaliza al impregnar previamente al paciente con un esteroide o propranolol.

Comúnmente, estos pacientes muestran una insulínemia deprimida (mucho en algunos). Descartado un déficit nutricional que lo causara, probablemente

se deba a un déficit relativo de GH que deprime compensatoriamente su tasa plasmática al incrementar su sensibilidad a la misma. Hemos comprobado que al estimular la secreción de GH en estos niños con clonidina, su insulinemia se eleva significativamente (35).

La idea de un déficit de GH ha tomado cuerpo al comprobar (36) que aquellos niños cuyo retraso madurativo supera 2 DS, alcanzan edades adultas sustancialmente menores a las esperadas.

Más recientemente se han combinado perspectivas de ambas hipótesis. La primera piedra sigue siendo el déficit de impregnación androgénica del lactante por fallo en la elevación fisiológica de las gonadotropinas. Esta impregnación podría ser decisiva para la maduración funcional de los receptores alfa-2-adrenérgicos hipotalámicos que, por tanto, es inadecuada. Estas aferencias adrenérgicas son un factor principal en la regulación secretoria de la GH mediante la inhibición de la somatostatina, prevaleciendo, secundariamente, la acción del GHRH (37). Durante toda la edad infantil, hasta el brote de la pubertad, el tono somatostatínico limitaría la liberación de GH. En ninguno de los tres supuestos hipotéticos sabemos bien donde apoyar la primera piedra.

TRATAMIENTO

La actitud del médico con estos pacientes ha de ser esmeradamente cuidadosa, a pesar de no tratarse de problemas de salud importantes. Precisamente por ello, conviene «medicalizar» la situación lo menos posible, entendiendo que estrategias prolongadas, de meses o años, con tratamiento médico, modificaciones dietéticas y revisiones médicas reiteradas, reafirman una posible sensación de enfermedad o al menos de «*niño especial*». Aparte del efec-

to negativo que puede tener en las relaciones familiares, especialmente el efecto pernicioso sobre los hermanos, puede aumentar la «sed de estatura» y la exigencia de tratamiento.

La primera misión terapéutica será una información bien planteada, que será menester repetir con el léxico más claro y exacto si se percibe alguna falsa percepción en la información dada previamente. Nuestras palabras serán siempre, en estos casos, emocionalmente susceptibles y por tanto sujetas a interpretación personal y distorsión. El problema planteado por el paciente se refiere a la talla final y no es infrecuente que el optimismo del médico ante una velocidad de crecimiento satisfactoria, haga suponer a éste que alcanzará la talla idealizada por él.

Considerando las apuntadas características psico-sociales de estos pacientes, algunos consejos, de entre los ofrecidos por Smith (1) (Tabla I) son especialmente útiles.

El tratamiento del déficit estatural en la TBF, es especialmente delicado, ante los escasos resultados obtenidos hasta ahora. La administración de oxandrolona (Martí) no obtiene fruto alguno. El empleo de clonidina (alfa-2-adrenérgico) no es más euforizante. Aunque no conocemos la administración de este fármaco en niños con formas «puras» de TBF, la experiencia de nuestro grupo solo obtiene aceleración significativa en 1/3 de los casos. En conjunto, no obstante, se logra aminorar el declive progresivo del crecimiento de estos niños que, en conjunto, dejan de empeorar.

El empleo de GH recombinante ofrece datos discordantes. Sin poder obtener una perspectiva completa de todos los ensayos practicados en el último lustro con éste fármaco, unos investigadores refieren respuestas insatisfactorias (2) (38) (39) (40) (41), en tanto que otras (42) (43), han si-

TABLA I. MEDIDAS DE APOYO PARA ADAPTACIÓN PSICO-SOCIAL (1)

-
- Explicar precisamente la naturaleza y causas del hipocrecimiento y la probable talla a alcanzar.
 - Desaconsejar medios «terapéuticos» inadecuados o modificaciones nutricionales («come poco») innecesarias.
 - Atribuir al paciente la responsabilidad y el trato (incluyendo su ropa) según su edad.
 - Evitar escrupulosamente la sobreprotección.
 - No emplear diminutivos, aun cariñosos, informándole de que su uso, por lo común, solo es algo coloquial.
 - Informar a los profesores de su situación, valorando con ellos la oportunidad de empezar un año más tarde BUP.
 - Evitará deportes de contacto físico (balonmano, baloncesto) en favor de natación, tenis...
 - Aprovechar su «baja competitividad» que facilita la amistad con otros, incluso como «mascota».
-

do muy positivas logrando un fuerte catch-up (velocidad de crecimiento mayor de +2 DS) al administrar 0,6 unidades/kg./semana. Son todas, sin embargo, experiencias de corta duración. Por ello es de especial interés la evolución a más largo plazo informada por Hindmarsh (Hin-2) en la que, igual dosificación, obtiene una velocidad de crecimiento de +2,2 DS en el primer año. En el segundo hay un importante desvanecimiento del efecto, reduciéndose a la mitad, por lo que en el 3.º se eleva la dosis, lográndose de nuevo una velocidad de crecimiento en +2 DS. Calculan que los 3 años de tratamiento logran mejorar la talla final en 6,8 cm. en los chicos y 4,2 cm. en las chicas. En reserva de factores económicos, estos datos ponen en juego la oportunidad de tratar a niños con TBF, especialmente si su crecimiento es decreciente (velocidad de crecimiento inferior a -0,8 DS).

El *tratamiento medicamentoso de niños con RCC* tiene otra perspectiva diferente, dado que generalmente el pronóstico de talla será bueno, independientemente de nuestra acción. Por tanto las acciones de psicoterapia e información antes indicadas son imprescindibles. La vigilancia espectral es útil para el médico y constituye en sí una terapéutica. Puede ser sufi-

ciente. Sin embargo es probable que el propio hecho de consultar al médico por esta causa, indiquen que el paciente o su familia necesitan la administración de un tratamiento.

Cuando el paciente no ha llegado a la edad propia de la pubertad, el problema se remite al crecimiento. Si la acción informativa y psicoterápica son insuficientes, puede ser empleado un fármaco estimulante de la liberación de la GH, como levodopa o clonidina, refiriéndose mejores respuestas para esta última y con resultados más uniformes. Tras 6 meses de tratamiento a 0,15mg./m²/día, acelera su velocidad de crecimiento al menos 2 cm./año, el 70 % de los pacientes, sin efecto secundario alguno (35). La respuesta en el resto supone únicamente la detención de su caída estatural. La administración de 0,075 mg./m²/día durante un año (44), obtiene respuestas superponibles.

Llegada la edad puberal al problema del crecimiento se suma el retraso puberal. Ambos se pueden tratar con esteroides anabolizantes, testosterona o estrógenos, en ningún caso se deberían emplear en menores de 14 años (16). El fármaco preferible en varones es la testosterona (en enantato) administrada por vía i.m. cada

3 ó 4 semanas. La dosis usual son 50 mgr./m² cada mes. Si el chico es mayor, para lograr un desarrollo puberal más rápido pueden administrarse 100 mgr./m² mensual o hasta 200 mgr. Si bien con estas últimas puede provocarse priapismo o hasta ginecomastia transitoria, esta sal es muy eficaz para ambos fines buscados, sin comprometer la función hepática, dada su administración parenteral, y sin adelantar la edad ósea inadecuadamente. Raramente se precisan más de 6 meses de tratamiento. Si en los meses que siguen a una segunda tanda de tratamiento no aparecen signos puberales, hay que investigar seriamente un hipogonadismo hipogonadotropo (Kaplowitz). En las niñas puede administrarse etinil-estradiol oral, ordenando una fórmula magistral, a ser posible sólida, dada su difícil solubilidad, para recibir 8-10 mcgr. diarios. Provocando una aceleración general del desarrollo y crecimiento, no debe provocar mas que una

moderada telarquia. Como con la testosterona no es preciso continuar mas que unos meses. La oxandrolona, esteroide débilmente androgenizante, para la que se reconocen otras indicaciones, se ha empleado en tandas de 3 meses administrada a 0,10 mg./kgr./día o 2,5 mgr./día de forma estándar en ambos sexos. A pesar de sus escasos efectos secundarios, su administración oral, como con el etinilestradiol, implica la participación no deseable del hígado. Una posible solución sería la administración de estrogenoterapia transdérmica, según se apunta para otras indicaciones.

La administración de hormona de crecimiento, según el pronóstico favorable de este proceso, no tiene indicación general en él. Como antes se indicó, si cabría contemplar su aplicación en aquellos pacientes con TBF y RCC.

BIBLIOGRAFIA

- SMITH, D. W.: *Growth deficiency, variants of normal*. En: Smith, D. W., ed. *Growth and its disorders*. Philadelphia. Saunders, W. B., 1974; 70-76.
- RUDMAN, D.; KUTNER, M. H.; BLAKSTON, R. D.: *et als. Children with normal-variant short stature: treatment with human growth hormone for six months*. N. Engl. J. Med. 1981; 305: 123-31.
- TELLER, W. M.: *Wachstumsstörungen. Vorschläge für eine praxisorientierte einteilung*. Monatschr Kinderhilkd 1989; 137: 67-72.
- Sección de Pediatría Extrahospitalaria. Asociación Española de Pediatría*. Estudio del contenido de la consulta en pediatría extrahospitalaria. Barcelona: Prous Editores, 1991.
- VERKASALO, M.; KUITUNEN, P.; LEISTI, S.; PERHEENTUPA, J.: *Growth failure symptomless celiac disease*. Helv. Paediatr. Acta 1978; 33: 489-95.
- ROSENBACH, Y.; DINARI, G.; ZAHAVI, I.; NITZAN, M.: *Short stature as the major manifestation of celiac disease in older children*. Clin. Pediat. 1986; 25: 13-6.
- RANKE, M. B.: *An Introduction to Turner's Syndrome*. Oxford: Oxford Clinical Communication, 1989.
- BARTON, J. R.; FERGUSON, A.: *Failure to record variables of growth and development in children with inflammatory bowel disease*. Br. Med. J. 1989; 298: 856-66.
- LIFSHTZ, F.: *Nutrición y Crecimiento*. En Pombo Arias, M. ed. VII Simposio Internacional sobre Endocrinología Pediátrica. Santiago de Compostela. 1989; 29-35.
- PRADER, A.: *Delayed adolescence*. Clin. Endocrinol. Metab. 1975; 4: 143-155.
- YOUNG-HYMAN, D.: *Effects of short stature on social competence*. En Stabler B., Underwood, L. E., eds. *Slow Grows the Child*. Erlbaum. Hillsdale, N. Jersey, 1986.
- RICHMAN, R. A.; GORDON, M.; TEGMEYER, P.: *et al. Academic and emotional difficulties associated with constitutional short stature*. En Stabler B., Underwood, L. E., eds. *Slow Grows the Child*. Erlbaum. Hillsdale, N. Jersey. 1986.
- TANNER, J. M.: *Normal growth and techniques of growth assesment*. Clin. Endocrinol. Metab. 1986; 15: 411-51.

14. TANNER, J. M.; GOLDSTEIN, H.; WHITEHOUSE, P. H.: *Standards for children's height at ages 2-9 years allowing for height of parents*. Arch. Dis. Child. 1970; 45: 755-62.
15. TANNER, J. M.: *Short stature of pituitary origin: the clinical state of the art*. Guerinian, J. L. ed. Insulin, Growth Hormone and Recombinant DNA Technology. Raven Press, New York 1981.
16. WILSON, D. M.; ROSENFELD, R. G.: *New directions in the diagnosis and treatment of growth failure*. Adv. Endocr. Metab. 1990; 1: 95-128.
17. BERCU, B. B.; SHULMAN, D.; ROOT, A. W.; SPILLOTIS, B.: *Growth hormone provocation testing frequently does not reflect endogenous GH secretion*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1986; 63: 709-16.
18. GENENTECH COLLABORATIVE STUDY GROUP: *Idiopathic short stature: Results of a one-year controlled study of human growth hormone treatment*. J. Pediatr. 1989; 115: 713-9.
19. KELNAR, C. J. H.: *Pride and prejudice - Stature in perspective*. Acta Paediatr. Scand. (Suppl.) 1990; 370: 5-15.
20. KAJIWARA, S.; IGARASHI, N.; IMURA, E.; SATO, T.: *Correlation between pituitary growth hormone reserve and degree of growth failure in children with short stature*. Eur. J. Pediatr. 1988; 147: 584-7.
21. CERVANTES, C.; LIFSHITZ, F.: *Tubular bone alteration in familial short stature*. Hum. Biol. 1988; 60: 151-65.
22. SCHNEID, H.; LE BOUC, Y.; SEURIN, D., et al.: *Insulin-like growth factor-I gene in subjects with constitutionally variant stature*. Pediatr. Res. 1990; 27: 488-91.
23. WILKINS, L.: *The diagnosis and treatment of endocrine disorders in childhood and adolescence*. 2nd edition. Thomas, Springfield, 1957.
24. RAPPAPORT, R.; CZERNICHOW, P.: *Hormona somatotrófica y prolactina. Anomalías de la secreción*. En Bertrand J., Rappaport R., Sizonenko P. C., eds. Endocrinología Pediátrica. 1987. Salvat. Barcelona, pp. 217-242.
25. SPITZ, I. M.; HIRSCH, H. J.; TRESTIAN, S.: *The prolactin response to thyrotropin-releasing hormone differentiates isolated gonadotrophin deficiency from delayed puberty*. N. Eng. J. Med. 1983; 308: 575-9.
26. LANES, R.; PSALACIOS, A.; MONCADA, G., et al.: *The metoclopramide test: a Useful tool with the Luteinizing Hormone-Releasing Hormone Test in Distinguishing between Constitutional Delay of Puberty and Hypogonadotropic Hypogonadism*. Fertility and Sterility 1989; 52: 55-59.
27. STANHOPE, R.; ADAMS, J.; BROOK, C. G. D.: *Disturbances of puberty*. Clin. Obstet. Gynaecol. 1985; 12: 557-77.
28. SIZONENKO, P.: *Delayed adolescence*. En Imura H. Shizume, K., Yoshida, S., eds. Progress in Endocrinology. Excerpta Médica. Amsterdam, 1988, vol. 2. 1445-8.
29. ADAMS, J.: *Papel de la Ecografía pélvica en el tratamiento de los trastornos endocrinos pediátricos*. En Endocrinología Clínica Pediátrica. Brook C.G.D., ed. Ancora, Barcelona; 1989; 691-707.
30. CHAUSAIN, J.-L.: *Late puberty*. En Brook C.G.D., ed. Clinical Paediatric Endocrinology. Blackwell. Oxford. 1981. 240-247.
31. REITER, E. O.; GRUMBACH, M. M.: *Neuroendocrine control mechanisms and the onset of puberty*. Ann. Rev. Physiol. 1982; 44: 595-8.
32. ZADIK, Z.; CHALEW, S. A.; RAITI, S.; KOWARSKI, A. A.: *Do short children secrete insufficient growth hormone?*. Pediatrics 1985; 76: 355-60.
33. COSTIN, G.; KAUFMAN, F. R.: *Growth hormone secretory pattern in children with short stature*. J. Pediatr. 1987; 110: 362-8.
34. BIERICH, J. R.: *Constitutional delay of growth and adolescent development*. En Bercu, B. B., ed. Basic and Clinical Aspects of Growth Hormone. Plenum, New York, 1988.
35. RIVAS CRESPO, M. F.; RIAÑO GALÁN, I.; CRESPO HERNÁNDEZ, M.: *Observación personal, no publicada*.
36. BLETHEN, S. L.; GAINES, S.; WELDON, V.: *Comparison of predicted and adult heights in short boys: Effect of androgen therapy*. Pediatr. Res. 1984; 18: 467-70.
37. DEVESA, J.; ARCE, V.; LOIS, N.; TRESGUERRES, J. A. F.; LIMA, L.: *Alfa adrenergic agonism enhances the Growth Hormone response to GH-releasing hormone through an inhibition of hypothalamic somatostatin release in normal men*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1990; 71: 1581-88.
38. BUTENANDT, O.: *Discussion remark*. En Laron Z., ed. Clinical Use of Growth Hormone. Present and Future Aspects. Paediatric and Adolescent Endocrinology. Vol. 16. Karger, Basel, 1987; 120.
39. HINDMARSH, P. C.; BROOK, C. G. D.: *Effect of growth hormone on short normal children*. Br. Med. J. 1987; 295: 573-7.
40. BOZZOLA, M.; CISTERNINO, M.; BISCALDI, I., et al.: *Effectiveness of growth hormone (GH) therapy in GH-deficient children and non-GH-deficient short children*. Eur. J. Pediatr. 1988; 147: 248-51.
41. GARCÍA, R. V.G.; GÓMEZ SOBREIRA, M.; BATTISTA, J.: *Preliminary results of growth hormone*

- therapy in children with constitutional short stature (abstract)*. Acta Paediatr. Scand. 1989; Suppl. 356: 152.
42. AZZARITO, C.; ZINI, M.; VALCAVI, R.; PORTIOLI, I.: *Treatment of Short Normal Children with Somatrem: Results after 1 year. (abstract)*. Acta Paediatr. Scand. 1989; Suppl. 356: 151.
43. POMBO, M.; BARREIRO, J.: *Efecto de la hormona de crecimiento en las tallas bajas familiares y constitucionales*. An. Esp. Pediatr. 1992; 36 (Supl. 48): 173-8.
44. MORENO ESTEBAN, B.; MONEREO MEJÍAS, S.; RODRÍGUEZ POYO-GUERRERO, P. MORENO ESTEBAN, F. J.; TRESGUERRES, J. A.: *One year treatment with clonidine in children with constitutional growth delay*. J. Endocrinol. Invest. 1991; 14: 75-9.
45. KAPLOWITZ, P. B.: *Diagnostic value of testosterone therapy in boys with delayed puberty*. AJDC 1989; 143: 116-20.

«ACTUALIZACIÓN EN EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL ASMA BRONQUIAL»

Introducción

JAIME REVUELTA ALONSO*

El asma bronquial es una enfermedad compleja, multifactorial, de difícil definición (alguien la ha comparado al amor: todo el mundo sabe lo que es, pero nadie sabe definirla con exactitud), con implicación de factores genéticos, bioquímicos, inmunológicos, infecciosos, endocrinológicos, ambientales y psicológicos en distintos grados y en diferentes individuos; puede ser leve y no afectar para nada la vida normal o puede ser grave e incapacitarle.

A pesar de que se han establecido mejoras substanciales en el abordaje de esta enfermedad (nuevos conocimientos sobre su patogenia, diferentes métodos de aplicación de los medicamentos antiguos, progreso en la lucha contra los efectos secundarios de los mismos, aparición de otros nuevos medicamentos, valoración adecuada de los factores ambientales, sociales y psicológicos, etc. etc.), sigue siendo un problema socio-sanitario importante: recordar que un 5-7 % de la población infantil está afectada de esta enfermedad, es el responsable del 37 % del absentismo escolar causado por enfermedades crónicas (fallan unos 40 días por curso) y que además el niño asmático tiene la propiedad de «*asmatizar*» el ambiente que le rodea en especial el entorno familiar, al que pueden producir graves trastornos psicosociales: el asmático se muestra agresivo con los más débiles, ataca a los hermanos me-

nores, esclaviza a la familia en la que muchas ocasiones se observan signos de ansiedad y a veces de rechazo inconsciente, con lo que la estructura de la personalidad del niño se resentirá evidentemente.

Es más correcto hablar de «*Asma infantil*» que «*Asma en el niño*».

Por su polimorfismo clínico el asma continua siendo mal diagnosticada, tanto por defecto como por exceso e insuficientemente tratada, en el XVIII Congreso Español de Pediatría, celebrado en Sevilla en junio del 92, se sacaron las siguientes conclusiones: el 42 % de los casos eran diagnosticados y tratados; el 43 % no eran diagnosticados ni tratados; el 5 % no diagnosticados pero tratados y un 10 % diagnosticados pero no tratados.

Es evidente, sin embargo, que el asma puede y debe ser diagnosticada y tratada por el pediatra general en colaboración con el alergólogo infantil, por la frecuencia de la patología alérgica en la edad infantil. En ocasiones tendrá que echar mano de: radiólogos analistas, psicólogos, otorrinos, neumólogos, médicos de Medicina Deportiva, etc. No cabe duda que en situaciones graves acudirá a los servicios de urgencia e incluso hospitalizarlos, pero necesariamente cuando estos niños se reincorporan al hogar, el pediatra general tendrá que hacer el seguimiento adecuado.

Por todo lo dicho anteriormente el pediatra tiene la obligación grave de conocer a fondo los últimos métodos diagnósticos y terapéuticos de la asmología infantil, saber que pueden beneficiarse con orientaciones muy diferentes y que las conductas estereotipadas no aportan en ocasiones beneficio alguno.

Sabiendo la importancia que tiene en Pediatría la colaboración familiar, en particular en las enfermedades crónicas como es el Asma, el Pediatra debe esforzarse en

transmitir y educar a la familia para que la palabra Asma no sea angustiante. En la medida que podamos tanto por escrito como con entrevistas personales, nos esforzaremos en llegar a ellos los conocimientos oportunos sobre dicha enfermedad.

En esta Mesa Redonda pretendemos actualizar los conceptos anteriormente expuestos, contamos para ello con unos consumados especialistas, cuya experiencia nos va a ser muy útil y a los que agradecemos su valiosa colaboración.

Epidemiología y medio ambiente

G. CASTELLANO BARCA*

FRECUENCIA

Las enfermedades alérgicas son muy frecuentes en la infancia, con porcentajes que van del 10 al 24 % (1, 2, 3), ocu-

pando el asma del 2.5 al 9.3 % de los niños en edad escolar (4), y en claro aumento en los países industrializados. En la Tabla I se recoge la incidencia que otros autores sitúan por encima del 10 % en los

TABLA I. INCIDENCIA DE ASMA EN NIÑOS*

AUTOR	POBLACION ESTUDIADA			POBLACION AFECTADA		
	Método	Edad (años)	Total	Relación Sibilancias recurrentes %	Asma %	niños/niñas
Kraepelin (Suecia), 1954	Cuestionario	7-14	247.000		1,4	
Frandsen (Dinamarca), 1958	Cuestionario	6-17	79.944		0,8	
Erickson-(Finlandia), 1958	Cuestionario y examen físico	7-14	27.999		0,69	0,4/0,3
Morrison J. Smith (Inglaterra), 1961						
1971	Cuestionario y examen físico	5-15	49.273	3,2	1,8	2,31/1,17
		5-18	20.958	9,9	4,2	
Graham (Isla de Wight), 1967	Cuestionario y examen físico	9-11	3.300	2,9	2,3	
Dawson (Escocia), 1969	Cuestionario y examen físico	5-11	2.511		4,8	
Williams y McNicol (Australia), 1969	Cuestionario y examen físico	7-10	23.000	11,4	3,7	
Blair (Inglaterra), 1974	Cuestionario de medicina gral.	0-10	1.907		6,34	
		5-15	1.384		7,44	
Broder (USA, Michigan), 1962	Entrevista y examen físico	0-9	2.438		5,45	
		0-15	3.761		6,78	
		5-15	2.595		7,98	
Broder (USA, Michigan), 1974	Entrevista y examen físico	5-9	1.272	12,4	8,3	5,3/3,0
		10-15		12,8	9,7	6/3,7
Ojeda (Madrid, España) (datos propios), 1972	Estudio com.	0-7	16.100	6,54	4,45	3/1,45

de «Asma Infantil». 1985. J. A. Ojeda.

* *Pediatría Extrahospitalaria. Torrelavega-Cantabria.*

niños de edades comprendidas entre 7 y 11 años, y que hacen del asma la principal enfermedad crónica.

La definición de asma como «una enfermedad asociada a una obstrucción crónica del flujo aéreo, reversible a lo largo del tiempo, o con medicación» ha dejado de ser válida. El criterio actual es considerarla como expresión de hiperreactividad bronquial (HRB) ante diversos factores desencadenantes, alérgicos o de otro tipo.

FACTORES PERSONALES

Herencia

En estudios hechos en niños asmáticos se encontró patología alérgica familiar en el 69 % de los casos (5) valorando a padres, abuelos, tíos y primos hermanos, y como enfermedades el asma, rinitis, eczema atópico, urticaria, angioedema, patología digestiva alérgica y alergia a medicamentos comprobada (6). Es evidente que cuanto mayor es la carga genética mayor será la probabilidad de que los descendientes padezcan asma u otras enfermedades alérgicas. Cuando la herencia es bilateral el proceso comenzará antes de los 10 años de edad; cuando los dos progenitores son alérgicos la probabilidad de tener una enfermedad atópica es cercana al 80 %; si sólo lo es uno de ellos desciende al 50-60 %, si lo es un hermano el 30 % frente a un 10 % cuando no se recogen antecedentes familiares (7).

Conocida la transcendencia clínica que la herencia tiene en la aparición del asma y otras alergopatías, se sigue investigando en que factores hereditarios son los principales y como se transmiten. Ya Schwartz en 1952 argumentó que hay suficientes razones para considerar que existen dos factores hereditarios distintos en el asma, uno determinante del asma y otro respon-

sable de la sensibilización atópica. Cuando ambos coinciden en la misma persona hace su aparición el asma extrínseco.

En los años 60 el descubrimiento de la IgE y su relación con la atopia humana, así como la posible vinculación entre alergia y el sistema HLA, permitieron iniciar el conocimiento de algunas bases genéticas sobre las que se sigue trabajando.

Edad

Según J. A. Ojeda el 85 % de los niños asmáticos tienen síntomas antes de los 6 años de edad. J. Botey encuentra que antes de los 4 años inician el asma el 54 % de los niños, sea asma atópico o no, y después de los 4 años el 46 %. Según datos recogidos del Libro Blanco de las Enfermedades Alérgicas en España, el 50 % de los alérgicos encuestados tenían menos de 14 años cuando comenzaron con sus síntomas. Ford en Australia encuentra que el asma comenzó antes de los 15 años en el 40 % de los casos y Derrik en Suecia observa que el asma se presenta antes de los 10 años en el 72 % de los varones y en el 55 % de las hembras.

Sexo

Hasta los 10 años de edad los varones padecen asma con mayor frecuencia que las hembras en una proporción 2:1, que con los años se va reduciendo y se iguala a los 30 años.

Raza

Las diferencias observadas dependen en gran parte de los grupos étnicos estudiados encontrándose baja incidencia en países como Gambia, Nueva Guinea o entre los esquimales o indios americanos, y en general en poblaciones subdesarrolladas. Morrison Smith encuentra en Birmingham que el asma es más frecuente en los niños negros nacidos en Inglaterra, que

en los blancos, y la menor incidencia se daba en los niños negros nacidos fuera de Inglaterra.

MEDIO AMBIENTE Y ASMA

Contaminación exterior

Es evidente el deterioro medio ambiental producido por la contaminación acuática, terrestre y aérea. Como muestra baste decir que en los últimos 50 años nuestro planeta ha perdido el 11 % de su superficie cultivable (equivalente a la extensión de China e India), y que 1.000 especies animales y vegetales desaparecen cada año. En la Tabla II se resumen los factores que actúan sobre la broncolabilidad.

a ciertos polutantes. Existen unos dos millones de sustancias químicas de las que aproximadamente 100.000 tienen uso industrial. Cada año aparecen 2.000 nuevos compuestos químicos, muchos de los cuales tienen capacidad sensibilizante. En Alemania se producen anualmente estas emisiones de sustancias químicas contaminadas al aire:

- 2,7 millones de toneladas de anhídrido sulfuroso.
- 2,9 millones de toneladas de óxido nítrico.
- 7 millones de toneladas de monóxido de carbono.
- 70.000 toneladas de partículas residuales de gas oil.
- 32.000 toneladas de insecticidas.

TABLA II. FACTORES QUE INFLUYEN EN LA BRONCOLABILIDAD

	Infecciones respiratorias	
ADQUIRIDA pasajera	Irritantes industriales	Ozono Dióxido nitrógeno Dióxido de sulfuro Ácido sulfúrico Partículas de materiales sólidas y líquidas
	Inhalantes ocupacionales diversos Ejercicio Frío	
HEREDADA permanente	Alérgenos	

de «Alergología Clínica» III. SEAIC.

La contaminación que conlleva el desarrollo industrial mal planteado origina entidades con nombre propio en Japón y se habla del asma de Yokohama, del asma de Yokkaichi, o de Kawasaki o Amagasaki, reflejando el deterioro local vinculado

2 millones de toneladas de sustancias orgánicas contenidas en el polvo atmosférico.

Por otro lado, en el mundo 1.200 millones de personas respiran aire contaminado con altas dosis de dióxido de

azufre. Parece necesario a la vista de los datos conocidos controlar la relación beneficio-nocividad de las nuevas y antiguas sustancias químicas incorporadas a la vida diaria. En la Tabla III se recogen algunas de ellas.

Tabaco

En cuanto al factor alergizante del tabaco parece fuera de duda que en los niños de padres fumadores aumenta el riesgo de padecer asma. Desde la primera

TABLA III. IRRITANTES AMBIENTALES

Irritantes atmosféricos	Industriales	Dióxido de sulfuro Monóxido de carbono Ácido sulfúrico Partículas de materiales sólidas y líquidas
	Fotoquímicos	Ozono Oxido de nitrógeno
Alergenos pululantes naturales	Esporas de hongos Granos de polen	

«Alergología Clínica» III. SEAIC.

En relación con nuevas patologías relacionadas con el medio ambiente citemos el asma producida por Isocianatos, por ejemplo, sustancias de bajo peso molecular que se usan en la fabricación de pinturas, barnices, plásticos y espuma de poliuretano, o los casos originados en niños por el uso de aerosoles que se clasifican: agudos (bronconeumopatía tóxica, broncopatía) subagudos (alveolitis, granulomatosis) y crónicos (fibrosis, bronconeumopatía).

En la Tabla IV se recogen los principales aerosoles.

infancia aumentan las manifestaciones respiratorias en los niños en función del tabaquismo paterno, desde las más comunes como la tos, un 13 % más frecuente cuando ambos padres son fumadores, hasta las más elaboradas como las infecciones del tracto inferior (un 30 % más frecuentes) o la aparición de asma y sibilantes (un 20 % más frecuente en los hijos de fumadores), tal como se recoge recientemente (16).

En la tabla V se ofrecen algunos aspectos de este tema.

TABLA IV. PRINCIPALES AEROSOLES DOMÉSTICOS

Condenados	Acusados	Sospechosos	En observación
Espumas plásticas	Lacas capilares	Farmacéuticos	Betún
Impermeabilizantes	Desodorantes axilares	Pinturas	Nata
Barnices para muebles	Almidón	Limpiadores de hornos	Pegamentos
Insecticidas			Dentífricos

TABLA V. CORRELACIÓN ENTRE EL CONSUMO DE TABACO MATERNO Y PATERNO Y LA APARICIÓN DE ASMA EN SUS HIJOS

	Varones			Mujeres			RR* ajustado por el sexo (IC 95 %)
	Número con asma	Porcentaje con asma	RR	Número con asma	Porcentaje con asma	RR*	
<i>Madre</i>							
Fuma \geq 1/2 paquete/día	80	21,3	1,63	63	12,7	1,78	1,68* (1,10-2,58)
No fuma o < 1/2 paquete/día	315	13,0		281	7,1		
<i>Padre</i>							
Fuma \geq 1/2 paquete/día	102	13,7	0,95	85	9,4	1,35	1,06 (0,67-1,69)
No fuma o < 1/2 paquete/día	269	14,5		244	7,0		

de Pediatrics, 1992; 33: 1.

Meteorología y asma

En estrecha relación con la contaminación ambiental se encuentra la influencia de los factores meteorológicos sobre el asma infantil. En un trabajo que hicimos sobre 3.071 niños con un seguimiento a lo largo de varios meses y relacionando las constantes atmosféricas y la patología hallada pudimos comprobar que tienen más importancia, en la presentación de asma, las variaciones de la presión atmosférica que las de los restantes parámetros valorados (humedad relativa, temperatura, dirección y tipo de vientos etc.). (8).

Respecto a los trabajos publicados en nuestro entorno sobre medio ambiente y crisis de broncoespasmo hay diversos resultados ya que algunos autores correlacionan el aumento de broncoespasmo con la presencia de dióxido de azufre (9, 10), no valorándolo otros (11).

La cuantificación de la contaminación es compleja y se realiza mediante una fórmula que relaciona la cantidad de contaminantes interiores y exteriores. La expresión simplificada es esta:

$$\text{Indice de contaminación} = \frac{\text{Concentración contaminantes interiores}}{\text{Concentración contaminantes exteriores}}$$

Contaminación interior

Está constituida por los aparatos domésticos de cocina, la calefacción, humo del tabaco, materiales de construcción y aislamiento, muebles, alfombras, colgaduras e innumerables productos de limpieza, pintura, etc., algunos de los cuales son volátiles. Por otra parte las medidas de ahorro energético han determinado un aislamiento más completo de los locales, lo cual facilita la concentración de gases y polvos inorgánicos. La calefacción puede degradar algunos materiales como la espuma de ureaformol.

Humedad

La humedad relativa de la vivienda es decisiva de cara a la reproducción de ácaros domésticos. Bajándola del 80 al 75 % se disminuye 6 veces la población de ácaros (15). Con un 60 % la mortalidad es significativa y la mayoría sucumben por desecación en cifras próximas al 50 %.

Virus y asma

Aunque se han descrito varios capaces de producir broncoespasmo e hiperreactividad recidivante, el mas frecuente es el virus respiratorio sincitial, mientras que los rinovirus y el mycoplasma suelen asociarse con sibilancias en niños mayores y adultos. Su localización en el aparato respiratorio conlleva la liberación de grandes cantidades de mediadores vasoactivos o broncoactivos (12).

En la Tabla VI se muestran los índices de Defoliación existentes en diversos paí-

ses europeos sobre las coníferas, sirviendo de introducción al *Mecanismo de acción de los contaminantes*.

Parece lógico pensar que si esos contaminantes industriales destruyen especies vegetales afectarán también al ser humano.

— El dióxido de azufre a concentraciones superiores a 1 p.p.m produce broncoconstricción y auténticos episodios de asma (13).

— El monóxido de carbono actúa aumentando la carboxihemoglobina.

TABLA VI. INTENSIDAD DE DEFOLIACIÓN EN PAÍSES EUROPEOS (1987), BASADO EN RECONOCIMIENTOS NACIONALES Y REGIONALES

Intensidad defoliación	País	Porcentaje, ordenado en severidad creciente (clases 1-4),
Nula	Irlanda*	4,1
Baja	Hungría	15,0
	Italia	15,3
	Bulgaria	18,3
Moderada	Suecia	32,7
	Yugoslavia	32,2
	Francia	31,7
	Austria	33,5
	Finlandia**	33,4
	Luxemburgo	34,6
	Noruega*	35,9
	España	37,0
	Rep. Dem. Alemana	37,0
Bélgica	46,5	
Grave	Checoslovaquia	52,2
	Rep. Fed. Alemana	52,3
	Liechtenstein	55,0
	Suiza	56,0
	Gran Bretaña	56,0
	Holanda	57,4
	URSS*	58,5
	Dinamarca	61,0

* Sólo coníferas.

** Estimación preliminar.

Fuente: UN/ECE.

— El ácido sulfúrico que se forma al oxidarse el dióxido de azufre e hidratarse en atmósferas húmedas produce obstrucción de vías aéreas más severa que la que origina el dióxido de azufre.

— Las partículas sedimentables de 1 a 5 micras se depositan en alvéolos o bronquios produciendo reflejos de broncoconstricción y potenciando los efectos de otros contaminantes, como es el caso de derivados azufrados.

— El dióxido de nitrógeno puede hidratarse, convertirse en NOH y producir broncoconstricción.

— Los gases producidos en la combustión de gasolina son irradiados por los rayos ultravioleta originando ozono que provoca obstrucción bronquial y descenso del FEV 1.

— A estos compuestos químicos habría que añadir una larga lista de sustancias empleadas en productos de fabricación y que originan el asma ocupacional.

— En resumen: la contaminación atmosférica actúa reactivando a los enfermos alérgicos y aumentando el número de casos nuevos por el aporte de nuevos alérgenos (13).

VALORACIÓN DIAGNÓSTICA GENERAL

Predicción

En el aspecto clínico práctico el parámetro mejor estudiado para predecir la posible aparición de enfermedad alérgica y/o asma es la cifra de IgE en cordón umbilical como reflejan los estudios de Kjellmann y col. (14). El nivel de IgE en sangre de cordón superior a 0.7 U/ml está asociado con un alto riesgo de eczema atópico y disnea, 52.8 % y 58.8 % respectivamente en los grupos con o sin historia familiar de atopia comparado con el

13.4 % y 1.1 % en el grupo con IgE inferior a 0.7 U/ml (14). Cerca del 70 % de los casos de alergia cierta pueden ser identificados al nacimiento por la unión de Historia Familiar + cifras de IgE en cordón por encima de 0.9 U/ml (Kjellmann y Croner 1984).

Hallazgos clínicos

El pediatra experimentado puede hacer el diagnóstico de asma con relativa facilidad, precisando posteriormente la confirmación del Alergólogo si el caso va a requerir asistencia prolongada por repetirse las crisis.

Sin pretender ser exhaustivo mencionamos algunos de los parámetros clínicos de mayor interés:

— Historia familiar de atopia.

— Cifras de IgE en sangre de cordón umbilical.

— Dermatitis atópica evidente o signos asociados como xerosis, queilitis, Pityriasis alba, dermatosis plantar palmas de manos atópicas, fisura retroauricular, dermatografismo blanco, hiperqueratosis folicular, liquenificación, etc.

— Bronquitis disneizantes recidivantes.

— Tos frecuente.

— Eosinofilia sanguínea.

— Eosinofilia en secreciones, mucosidad nasal y esputos.

— Cifras bajas o ausencias de IgA sérica e IgA secretoria que aumentan el riesgo de sensibilización.

Estos hallazgos clínicos pueden hacernos sospechar en la posible aparición de asma bronquial en algún momento (18).

Hay otros síntomas menores como el prurito nasal (saludo alérgico) el pliegue infraorbitario de Dennie-Morgan, las ojeras alérgicas el signo de Hertoghe (disminución o ausencia del pelo del tercio distal

de las cejas), la lengua geográfica, y otros más que adquieren valor cuando se sitúan en el conjunto de los síntomas del niño sospechoso de padecer asma bronquial, y haciendo una justa ponderación.

En todo caso y antes de sentar el diagnóstico de asma bronquial valoremos las

posibilidades de que aquel cuadro clínico pueda corresponder a otra patología capaz de producir disnea y que sintetizamos en la Tabla VII de la siguiente forma (17) (18).

TABLA VII. POSIBLES CAUSAS DE ASMA SECUNDARIA

ADQUIRIDAS	INFECCIOSAS
Cuerpo extraño	Bronquitis
Síndrome de Wilson-Mikity (Pulmón inmaduro)	Neumonía
Distress respiratorio	Parásitos
Insuficiencia cardíaca congestiva	
Tumores	OTRAS CAUSAS
	Reflujo gastro-esofágico
ANATÓMICAS	Hemosiderosis
Anillos vasculares	Hiperventilación psicógena
Fístula traqueoesofágica	
Broncotraqueomalacia	
Secuestros pulmonares	
METABÓLICAS O GENÉTICAS	
Fibrosis quística	
Déficit de Alfa 1 Antitripsina	
Inmunodeficiencias	
Síndrome del cilio inmóvil.	

BIBLIOGRAFIA

1. VARONIER, H. S.: *Prevalence of respiratory allergy among children and adolescents in Geneva*. Switzerland. *Respiration* 1970; 27: 115-120.
2. RAPAPORT, H. G.; APPEL, S. J.; SZANTON, V. L.: *Incidence of allergy in pediatric population*. *Ann. Allergy* 1960; 18: 45-49.
3. KJELLMAN, N. I. and JOHANSSON, S. G. O.: *IgE and atopic allergy in Newborns and infants whit a family history of atopic disease*. *Acta Paediatr. Scand.*, 1976; 65: 601-607.
4. WILLIAMS, H. MC.; NICOLS, K. N.: *Prevalence, natural history and relationship of wheezy bronchitis and asthma in children-And epidemiological study*. *Br. Med. J.* 1969; 4: 321-25.
5. SECCIÓN DE INMUNOLOGÍA Y ALERGIA DE LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE PEDIATRÍA: *Encuesta sobre*

- etiología del asma infantil en España. An. Esp. Pediatr. 1982; 17: 411-434.
6. MUÑOZ LÓPEZ, F.: *Predicción y prevención de las enfermedades alérgicas*. Arch. Pediat.; 1985; 36: 1-4.
 7. KJELLMANN, N. I. M.: *Atopic disease in seven year old children*. Acta Scand. 1977; 66: 465-471.
 8. CASTELLANO BARCA, G.: *Influencia de las condiciones climáticas sobre las enfermedades respiratorias*. V Reunión Anual Sección de Neumología Pediátrica. Orense 1983.
 9. TAULER, E.; LLORENS, J. L.; LEAL, C.: *Medio ambiente y crisis de Broncoespasmo*. An. Esp. Pediatr. 1987; 27: 155-161.
 10. COSTA MAIA, J.: *Childhood asthma and outdoor air pollution in Oporto area*. Allergol. et Immunopathol; 1990; 18: 291-295.
 11. CASAS, C.; ALVISU, M. V.; SALAZAR, M.; CEBALLOS, A.; MUNICIO, M. A.; POCHVILLE, I.; ALBISU, J.: *Factores ambientales y asma en la población infantil de Vizcaya*. An. Esp. Pediatr. 1988; 28: 401-404.
 12. MTA: *Pediatría*. Vol. X, N.º 11 pág. 583.
 13. SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA: *Tratado de Alergología e Inmunología Clínica*. Tomo III. Pág. 28.
 14. KJELLMANN, N. I. M. y cols.: *Serum IgE in newborn infant and its predictive value*, Allergol. Immunopathol 1980; 8: 271.
 15. CABRERA NAVARRO, P.: *Humedad doméstica y asma bronquial*. Arch. Bronconeum. 1991; 27: 191-192.
 16. SÁNCHEZ AGUDO, L.: *Riesgos del Fumador pasivo*. Arch. Bronconeumol. 1992; 28: 109-111.
 17. GUBINDO GUTIÉRREZ, M. D.; MARTÍNEZ MOLETO, M. I.: *Asma en la Infancia*. Tribuna Médica. Mayo 1987.
 18. PRANDI, F.: *Progresos en Asmatología Infantil*. Sandoz. Barcelona 1982.

Valoración diagnóstica especializada

I. ALVAREZ SUÁREZ y D. GONZÁLEZ LAMUÑO

Actualmente el asma infantil ha dejado de ser una enfermedad crónica, cuando se realiza un diagnóstico precoz y un tratamiento correcto.

Para cualquier médico que trata enfermedades alérgicas en general y asma en particular, ha de tener siempre presente que los síntomas atópicos o alérgicos resultan de la interacción entre un huésped que ha heredado la capacidad para producir anticuerpos reagínicos (IgE) y los alérgenos a los cuales se expone. Si la exposición a los alérgenos es breve, no habrá producción de anticuerpos reagínicos, pero si la exposición antigénica es duradera o recurrente, es muy probable que la persona genéticamente alérgica se sensibilice, pudiendo presentar síntomas atópicos en distintos territorios del organismo. Cuando el órgano de choque afectado es el aparato respiratorio, se manifestará por crisis asmáticas periódicas de mayor o menor intensidad y frecuencia. Se describen otro tipo de pacientes asmáticos, no mediados por IgE, conocidos como asma intrínseco, asma ocupacional o tras el consumo de aspirina, de escasa incidencia a nivel pediátrico.

A la luz de los nuevos conceptos etiopatogénicos del asma, el pediatra ha de tener siempre presente una serie de premi-

sas importantes al manejar a estos pacientes:

1.º El niño asmático ha de ser estudiado de forma integral lo más precozmente posible, valorando no solamente al niño sino también a su familia y entorno.

2.º El diagnóstico y tratamiento integral de un niño asmático, requiere no solo la participación del pediatra y del alergólogo, sino que muchas veces necesita la colaboración de otras ramas de la pediatría, como pueden ser psicólogos, farmacólogos, cardiólogos, etc.

DIAGNÓSTICO DEL ASMA INFANTIL

Aunque la primera valoración de un niño asmático puede ser realizada por un médico generalista, su diagnóstico específico y las indicaciones de la inmunoterapia deben ser establecidos exclusivamente por un especialista en alergología, adecuadamente formado, dados los riesgos que pueden ocasionar un manejo incorrecto de estos pacientes. Un diagnóstico precoz y un tratamiento correcto evitan la aparición de posibles complicaciones como: deformidades anatómicas, incapacidad física, alteraciones psíquicas, absentismo escolar o yatrogenismo.

El fin primordial de todo procedimiento diagnóstico es la demostración de que el proceso está mediado por IgE y además, probar la posible implicación del alérgeno en el órgano de choque. La valoración diagnóstica por tanto, de un niño asmático para el especialista en alergología, tiene la finalidad de descubrir el alérgeno o alérgenos responsables de la hiperreactividad bronquial. Suelen ser neumoaérgenos del tipo de ácaros del polvo doméstico, pólenes de flores, árboles y gramíneas, epitelios de animales, mohos ambientales o domésticos, veneno de himenópteros, etc.

Esta valoración requiere una metódica a seguir para llegar a un diagnóstico definitivo de asma bronquial infantil y comprende distintos apartados (Tabla I).

TABLA I. MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO ESPECIALIZADO A SEGUIR EN EL ASMA BRONQUIAL INFANTIL

-
1. PRUEBAS CUTÁNEAS DIRECTAS
 - PRICK TEST
 - ESCARIFICACIÓN
 - INTRADERMORREACCIÓN
 2. PRUEBAS CUTÁNEAS INDIRECTAS
 - REACCIÓN DE PRAUNITZ-KÜSTNER (P.K.)
 3. DETERMINACIÓN DE IgE SÉRICA
 4. CUANTIFICACIÓN DE IgG₄ EN SUERO
 5. LIBERACIÓN DE HISTAMINA
 6. DEGRANULACIÓN DE MASTOCITOS BASÓFILOS
 7. TRANSFORMACIÓN BLÁSTICA DE LINFOCITOS (T.T.L.)
 8. EOSINOFILIA NASAL
 9. PRUEBAS DE PROVOCACIÓN BRONQUIAL
 10. EXÁMENES COMPLEMENTARIOS
-

Pruebas cutáneas directas

Las pruebas cutáneas son el método de diagnóstico más genuino y empleado en patología alérgica. Consiste en la adminis-

tración del alérgeno a través de la piel y tienen gran valor en el diagnóstico de neumoaérgenos, indicando la presencia de anticuerpos IgE en el lugar de la reacción (17).

El objetivo de las pruebas cutáneas es determinar el antígeno responsable del proceso y se pueden realizar mediante distintas técnicas. En la actualidad la técnica más usual es la conocida como «prick test» o puntura, aunque en ciertos casos como en venenos, mohos, estaría indicado efectuar la intradermorreacción.

En el prick se coloca una gota del extracto alérgico y probar y se perfora la piel con una aguja o lanceta especial, a través de ella, con lo que se introduce una cantidad mínima de dicho alérgeno. La respuesta se obtiene en 15-20 minutos, valorándose una pápula de 3 mm. de diámetro o bien una lectura de tres cruces cuando la pápula es igual a la que proporciona el control con histamina, a la concentración de 1 mg./ml, pero una respuesta menor de dos cruces no debe tenerse en consideración así como el eritema (2).

Una variante de esta técnica es la escarificación, en que mediante una lanceta o estilete se hace una incisión superficial, sin que llegue a extravasarse sangre y se coloca encima la gota del alérgeno. Posiblemente el mayor logro alcanzado en los últimos tiempos con relación a las pruebas cutáneas es la elaboración de extractos de mayor calidad, cada vez más purificados y el poder valorar mejor la actividad biológica de los mismos en Unidades Biológicas (B.U.) (6) en vez de las utilizadas hasta hace unos años, Unidades de Nitrógeno Proteico (PNU), así como poder utilizar estos extractos así valorados en la inmunoterapia.

En la intradermorreacción se inyecta en la capa dérmica de la piel, con aguja muy fina, 0,1 c.c. de un extracto de solución

acuosa al 1:1000 peso/volumen del alérgeno a investigar. El riesgo con esta técnica es mayor y la posibilidad de reacciones locales intensas de irritabilidad puede dar lugar a correlaciones erróneas con la realidad clínica.

En general, se recomienda hacer intradermorreacción cuando, ante una sospecha clínica fundada, el prick ha sido negativo así como para veneno de himenópteros, hongos y medicamentos.

Prueba cutánea indirecta (P.K.)

En 1921 PRAUSNITZ y KUSTNER (22) descubrieron la existencia de cierto factor sérico que transfería el habón alérgico y las reacciones inflamatorias de un individuo a otro. PRAUSNITZ inyectó en su piel suero tomado de su colega KUSTNER, que era alérgico al pescado. Dos días más tarde, cuando se inyectó el extracto del pescado en la misma zona de piel de PRAUSNITZ, apareció rápidamente una pápula con eritema. Reconocida más tarde como prueba de PRAUSNITZ-KUSTNER o P. K. de gran utilidad clínica en los estudios de asma infantil. Se realiza inyectando intradérmicamente el suero del paciente alérgico (niños de corta edad, dermatofismo positivo o dermatitis) a una persona adulta no alérgica. A las 48 h. se inyectan los alérgenos a testar donde se colocó el suero. Se valora igual que las realizadas directamente. Hoy día para realizar esta prueba tendremos que descartar previamente la presencia de anticuerpos del SIDA en el suero del paciente.

Determinación de IgE sérica

Dado que la IgE es el principal mediador inmunológico (en ciertos casos como veremos luego IgG 4) de las enfermedades alérgicas (14), la determinación de la misma en el suero del niño se considera de gran valor diagnóstico. Las cifras de IgE

van aumentando paulatinamente en el niño alcanzando valores superiores a los del adulto hacia los 12 años igualándose en la adolescencia (Tabla II) y en más de la mitad de los niños recién nacidos no es detectable en el cordón umbilical (20).

TABLA II. VALORES NORMALES DE IgE

Edad	u.i./ml, PRIST
Nacimiento	0,22 ± 1,28
6 semanas	0,69 ± 6,12
6 meses	2,68 ± 16,3
1 año	3,50 ± 15,2
2 años	3,03 ± 29,5
3 años	1,80 ± 16,9
4 años	8,60 ± 70,00
7 años	13,00 ± 161,30
10 años	23,70 ± 570,60
14 años	20,00 ± 195,00
Adultos	14,00 ± 122,00

Según Kjellman, N. I. M.; Johansson, S. G. O., y Roth, A.: «Serún IgE levels in healthy children quantified by a sandwich technique (PRIST)». Clin. Allergy, 6: 51, 1976.

La IgE sérica se encuentra elevada en el asma infantil de etiología atópica, pero una cifra elevada no la afirma exclusivamente y hemos de tener siempre presente que cifras de esta inmunoglobulina se encuentran elevadas en otras entidades (Tabla III) algunas de las cuales de neta personalidad pediátrica y que hemos de tener siempre presente en el momento de establecer un diagnóstico diferencial. El 95 % de los niños asmáticos tienen niveles superiores de IgE a dos desviaciones estándar por encima de la media (15).

La determinación de la IgE se lleva a cabo por distintos medios de laboratorio, basados en su mayoría en un mismo principio:

— Un soporte sólido al que está adherido el alérgeno.

— Suero del paciente con posible IgE que al unirlo al soporte alérgico se una a él.

— Antisuero anti-IgE que se añade posteriormente previo lavados.

TABLA III. ENFERMEDADES QUE CURSAN CON IgE SÉRICA ELEVADA

ENFERMEDADES ALÉRGICAS:

Asma bronquial extrínseco (asma alérgico)

Rinoconjuntivitis alérgica.

Dermatitis atópica

Aspergilosis broncopulmonar.

PARASITOSIS:

Ascaridiasis.

Larva migrans visceral

Equinococosis

Triquinosis.

Esquistosomiasis.

Anquilostomiasis.

Fascioliasis.

INMUNODEFICIENCIAS:

Síndrome de Wiscott-Aldrich.

Alinofplasia tímica.

Síndrome de hiper IgE (R. Buckley).

OTROS PROCESOS:

Acrodermatitis crónica.

Penfigoide bulloso.

Hemosiderosis pulmonar.

Fibrosis quística del páncreas.

Artritis reumatoide.

Hodgkin (estadios tardíos).

Nefritis intersticial por medicamentos.

Enfermedades hepáticas severas.

Mieloma IgE.

Posteriormente lo que hay que hacer es evidenciar la unión del suero al soporte para lo que se dispone de distintos métodos dependiendo del elemento que se utilice:

— Isótopo: *Radioinmunoensayo* (RAST)

— Enzima: *Enzimoinmunoensayo* (ELISA).

— Fluorocromo: *Fluoroinmunoensayo* (FAST).

De estos métodos, el radioinmunoensayo y el enzimoinmunoensayo son los más sensibles y utilizados actualmente.

Con la técnica del RAST tratamos de medir la IgE específica de distintos alérgenos y se valora de la siguiente forma:

— RAST negativo (clase 0): IgE específica no detectable.

— RAST dudoso (clase I): El alérgeno probado no es indudablemente el mayor determinante antigénico.

— RAST positivo (clase II-III y IV): Hay IgE específica detectable (el 90 % de la IgE está fijada).

El método del RAST ha sido el más empleado en la determinación de los niveles *in vitro* de IgE específica (29) utilizándose de forma especial en niños de corta edad para evitar los falsos negativos, en niños con dermatografismo positivo y cuando el niño tomando antihistamínicos, podía interferir las pruebas cutáneas. Las dificultades que ocasionaba el radioinmunoensayo y la buena correlación de resultados entre ellos (26) ha hecho que últimamente se vea desplazado por el enzimoinmunoensayo.

El enzimoinmunoensayo (ELISA) tiene aproximadamente el mismo grado de sensibilidad que el radioinmunoensayo (entre 1 y 10 nanogramos/ml. (10) (23) y tiene sobre esto varias ventajas:

Según Adkinson, N. F., y Lichtenstein L. M.: En *Clinical Immunology* núm. 3. Edit. por F. H. Bach y R. A. Good. Public. por Academic Press, págs. 305-344. Nueva York, 1976.

— Está exento de las limitaciones técnicas y legales de los radioisótopos.

— El tiempo de realización menor y es menos costoso.

— Da cierta autonomía, que permite testar mayor número de pacientes.

— La mayor estabilidad y duración de los reactivos.

La IgE total y la IgE alérgico específica se pueden detectar con precisión y seguridad en el laboratorio mediante enzimo-inmunoensayo (28). El enzimo-inmunoensayo para la IgE alérgico específica es similar al de la IgE total, excepto en que el alérgico, y no el anticuerpo anti IgE es el que se une al inmuno adsorbente en la fase sólida.

Como variante de estos métodos, nosotros hemos pasado a utilizar para «screening» un método basado en quimioluminiscencia (C.L.A.-test) que dispone de dos paneles de treinta y dos alérgicos específicos e IgE total que se testan simultáneamente. Los resultados vienen interpretados en clase I-II-III y IV y solo las clases III y IV que indican unas concentraciones altas o muy altas de IgE específica deben ser consideradas de valor diagnóstico y siempre congruentes con historia clínica, prick test y resto de estudios realizados al paciente.

Cuantificaciones de IgG 4 en suero

Con el descubrimiento y diferenciación de las subclases de las inmunoglobulinas IgG (IgG₁ IgG₂ IgG₃ IgG₄) y sobre todo con los avances técnicos que han permitido una mejor cuantificación, se ha abierto un nuevo campo de debate sobre el papel que la IgG₄ juega en la inmunopatología atópica.

Cuando tiene lugar una reacción tipo I de Gell y Coombs se forma un anticuerpo anómalo, llamado reagina, que generalmente es de tipo IgE, pero se ha podido

establecer que un 20 % aproximadamente es de tipo IgG₄. Estas dos inmunoglobulinas se fijan a la superficie de los mastocitos y basófilos y al reaccionar con los alérgicos provocan la salida de mediadores, histamina, factores quimiotácticos, etc. de la célula previamente sensibilizada con la consiguiente sintomatología dependiendo del órgano de choque (7).

Las concentraciones séricas de la IgG₄ varían de forma directamente proporcional con la edad en niños sanos, alcanzando los niveles del adulto entre los 8 y 10 años de edad (12).

La producción de IgG₄ tiene lugar preferentemente en las células plasmáticas de las mucosas y concentraciones séricas elevadas de esta inmunoglobulina se encuentran casi siempre en niños y adultos con asma (11) (18). Se ha afirmado que una concentración de la IgG₄ por encima de lo normal puede indicar un mal pronóstico en niños con asma (9) sin embargo un estudio prospectivo posterior en niños asmáticos, no pudo confirmar la existencia de una asociación entre los niveles de IgG₄ y la respuesta al tratamiento antiastmático (11).

En los niños asmáticos, los anticuerpos IgG₄ séricos frente a alérgicos (alternaria, leche, huevo, etc.) son más frecuentes que en niños no alérgicos, aunque anticuerpos IgG₄ son también detectables en niños no alérgicos pero que pueden tener otra posible patología no aclarada. La presencia de anticuerpos IgG₄ establece un diagnóstico definitivo en el asma lo que sí parece estar suficientemente probado es en aquellos casos en que se asocian asma y dermatitis atópica (4), (8), (13) (25).

Posiblemente nuevos estudios puedan aclarar el papel de la IgG₄ como anticuerpo sensibilizante hasta el punto de que pudiera haber subtipos de IgG₄ con diferentes funciones (5) (21).

Test de la liberaciones de histamina

Esta técnica descrita por LICHTENSTEIN y OSLER, 1969, (16) consiste en reproducir «in vitro» la reacción antígeno-anticuerpo (IgE previamente unida a la superficie del basófilo). Se basa en medir la cantidad de histamina liberada por los basófilos tras añadir cantidades crecientes de alérgeno (24). La cantidad de histamina liberada se mide generalmente por espectrofotometría y tiene buena correlación con la clínica, pruebas cutáneas y RAST (19).

Esta prueba se considera de gran utilidad para el diagnóstico de neuroalérgenos.

Test de la Degranulación de los basófilos

La técnica de degranulación de basófilos humanos (3) se basa en medir el porcentaje de basófilos degranulados tras incubar una muestra de sangre heparinizada en una serie de diluciones del alérgeno sospechoso. Se considera positivo el test si la degranulación es superior al 50 %. Su grado de inespecificidad es grande con relación a las pruebas cutáneas ya que en ocasiones es posible observar una degranulación espontánea no inmunológica. Su utilidad es mayor en el diagnóstico de sensibilización a medicamentos.

Transformaciones blástica de linfocitos

Esta técnica se basa en la propiedad que tienen los linfocitos de transformarse en linfoblastos cuando se cultivan en un medio en el que existe el alérgeno al cual han sido sensibilizados. Esta técnica es de gran utilidad para diferenciar linfocitos T y B de un pool de linfocitos al enfrentarlos con ciertos mitógenos (Pokoweed y Cancriavalina A respectivamente) y aunque ha sido utilizada para el diagnóstico de alergia a medicamentos y otros procesos alérgicos los resultados son poco satisfactorios.

Eosinófilos en moco nasal

El estudio microscópico del moco nasal muestra gran predominio de eosinófilos sobre polimorfonucleares en la mayoría de pacientes con asma extrínseco. Sin embargo, es posible que se observe un predominio de eosinófilos en casos de rinitis eosinofílica no alérgica y en algunos casos de rinitis vasomotora y sinusitis hiperplásica.

Pruebas de provocación bronquial

Las pruebas de provocación inhalativa bronquial sirven para determinar la dosis mínima del alérgeno administrado en aerosol que es capaz de provocar un trastorno ventilatorio obstructivo con un descenso superior al 20 % del VEMS inicialmente observado. Esta prueba de provocación puede tener un valor diagnóstico definitivo en patología respiratoria por neuroalérgenos al reproducir los síntomas cuando se hace inhalar el alérgeno responsable seguido de espirometría.

Algunos autores han sugerido que el diagnóstico debería ser confirmado mediante provocación bronquial positiva antes de empezar la inmunoterapia en asmáticos (1) (27) sin embargo se utilizan fundamentalmente en los casos en que los test cutáneos sean negativos y la historia clínica es muy sospechosa de sensibilización.

A nivel pediátrico, dependiendo de la edad y la colaboración por parte del niño, esta prueba puede ser difícil de realizar para alérgenos inhalados, aunque no para alimentos y medicamentos por vía oral o conjuntival en rinoconjuntivitis con asma.

Exámenes complementarios:

Todo estudio alérgico ha de ir acompañado de una serie de exámenes complementarios como norma en el que se incluye.

— *Hemograma*: El número de eosinófilos oscila entre 1-3 de la fórmula leucocitaria equivalente a 50-300 eosinófilos por mm^3 , que corresponde al 5-6 % de la fórmula. A nivel pediátrico la eosinofilia es muy constante, aunque no exclusiva de los procesos asmáticos, algo que muchas veces no se suele tener en consideración.

— *Parásitos*: La investigación de huevos y parásitos en heces y porta (Test de Graham) es algo que debería estar implantado como norma, ya que puede ser causa de eosinofilia sanguínea que podría ser erróneamente atribuida a un proceso asmático alérgico. Hemos de tener siempre presente en esta prueba la existencia de

falsos negativos, que la parasitosis es endémica en nuestro medio y que la historia clínica nos dará en estos casos la actitud a tomar con el paciente.

— *Frotis faringeo, nasal* (en ciertos casos ocular), mantoux, electrolitos en sudor (iontoforesis), radiografías de senos, lateral de cuello y tórax, así como estudios inmunológicos precisos (IgA sérica y/o secreta, cuantificación de subclases de IgG, determinación del número y tipos de linfocitos T y B, presencia de inmunocomplejos circulantes, etc.) es algo que no puede faltar para establecer un diagnóstico diferencial y definitivo de asma bronquial.

BIBLIOGRAFIA

1. AAS, K.: *Adequate clinical trials of immunotherapy*. Allergy 1982; 37: 1-17.
2. BAHNA, S. L.: *Diagnostic tests for food Allergy*. Cl. Rev. Allergy 1988; 6: 259-284.
3. BENVENISTE, J.: *The human basophil degranulation test as an in vitro method for the diagnosis of allergies*. Clin. Allergy 1981; 11: 1-10.
4. BJORKSTEN, B.; AHLSTEDT, S.; BJORKSTEN, F.; CARLSSON, B.; FALLITROM, S. and KOBER, A.: *Immunoglobulin E and immunoglobulin G4 antibodies to cow's milk in children with cow's milk allergy*. Allergy 1983; 38: 119-124.
5. BLANCO, A. y ARRANZ, E.: *Valor de los anticuerpos IgG 4 en alergia*. Rev. Esp. Allergol Immunol. Clin. 1986; 1: 8-10.
6. BRIGHTON, W. D.; TOPPING, M. D. and HENOLQ, E.: *Activity units for allergen extracts*. Clin. Allergy. 1979; 9: 591-596.
7. FAGAN, D. L.; SLAUGHTER, C. A.; CAPRA, J. A. and SULLIVAN, T. J.: *Monoclonal antibodies to immunoglobulin G4 induce histamine release from human basophils in vitro*. J. Allergy Clin. Immunol. 1982; 79: 399-412.
8. GARCÍA, B. E.; SANZ, M. L.; FERNÁNDEZ, M.; DIÉGUEZ, I. y OEHLING, A.: *Value of IgG 4 antibodies against foods in atopic dermatitis*. Allergol Immunopathol. 1990; 18: 187-190.
9. GWYNN, C. M.; MORRISON, S.; MITH, J.; LEÓN, G. and STANWORTH, D.: *Role of IgG 4 subclass in childhood allergy*. Lancet 1978; 1: 910-911.
10. HOFFMAN, H. E.: *Estimation of serum IgE by an enzyme linked immunosorbent assay (ELISA)*. J. Allergy Clin. Immunol., 1972; 51: 303-321.
11. HOMBURGER, H. A. and WOLD, L. E.: *Immunoglobulin G4: Serology of a mucosal associated IgG subclass in asthma*. Fed. Proc. 1983; 42: 444-457.
12. HOMBURGER, H. A.; MAUER, K.; SACHS, M. I. and all.: *Serum IgG 4 concentrations and allergen specific IgG4 antibodies compared in adults and children with asthma and nonallergic subjects*. J. Allergy Clin. Immunol. 1986; 77: 427-452.
13. HUSBY, S.; SCHULT, Z.; LARSAN, F.; SVAHA, G.: *IgG subclass antibodies to dietary antigens in atopic dermatitis*. Acta Derm. Venerol. 1989; 144: 88-92.
14. ISHIZAKA, K.; ISHIZAKA, T.: *Identification of IgE antibodies as a carrier of reaginic activity*. J. Immunol. 1967; 99: 1187-1198.
15. JOHANSSON, S. G. O.: *Radioimmunoassay of IgE and IgE antibody and its clinical application* En symposium on disorders of protein metabolism. J. Clin. Pathol. 1975; 28: 33-62.
16. LICHTENSTEIN, L. M.; et OSLER, A. G.: *Studies on the mechanisms of hypersensitivity phenomena IX Histamine release from human leukocytes by ragweed pollen antigen*. J. Exp. Med. 1964; 120: 507-530.

17. MALLING, H. J.; DREBORG, S.; WEEKE, B.: *Diagnosis and immunotherapy of mould allergy. III Diagnosis of cladosporium allergy by means of symptom score bronchial provocation test, skin prick test, rast, crie and histamine release.* Allergy 1986; 41: 57-71.
18. MIYAMOTO, T.; KOYA, N.; SUZUKI, S.; and all: *Clinical significance of IgG 4 antibody in serum.* Allergy 1991;40 (3): 215-223.
19. NORMAN, P. S.; LICHTENSTEIN, L. M.; e ISHIZAKA, K.: *Diagnostic tests in ragweed hay fever. A comparison of direct skin tests, IgE antibody measurements, and basophil histamine release.* J. Allerg. Clin. Immunol. 1973; 52: 210-224.
20. ORGEL, H. A.; HAMBURGER, R. N.; BAZAREL, M. and all: *Development of IgE and allergy in infancy.* J. Allergy Clin. Immunol. 1975; 65: 296-307.
21. PEREGMUTTER, L.: *IgG 4: Non-IgE mediated atopic disease.* Ann. Allergy 1984; 52: 64-68.
22. PRAUSNITZ, C.; KÜSTNER, H.: *Studies on super-sensitivity.* Zentralbl. -Bakteriol. 1921; 86: 160-169.
23. SCHUVRS, A. H. W. M. and Van WEEMEN, B. K.: *Enzyme-immunoassay.* Clin. Chim. Acta 1977; 81: 1-12.
24. SIRAGANIAN, R. P. and BRODSKY, M. J.: *Automated histamine analysis for in vitro allergy testing. I. A method utilizing allergen-induced histamine release from whole blood.* J. Allergy Clin. Immunol. 1976; 57: 525-540.
25. TIIKKAINEN, V. and KLOCKARS, M.: *Clinical significance of IgG subclass antibodies to wheat flour antigens in bakers.* Allergy 1990; 45 (7): 497-504.
26. TSAY, Y. G.; HALPERN, G. M.: *IgE Fluoroallergosorbent (IgE Fast) test: Concept and clinical applications.* Immunol Allergy Practice 1984; 6: 27-32.
27. WARNER, J. O.; SOOTHILL, J. F.; PRICE, J. F.; HEY, E. N.: *Controlled trial of hyposensitisation the dermatophagoides pteronyssinus in children with asthma.* Lancet 1978; I.: 912-926.
28. WELMAN, J. K.: *Detection and cuantitation of IgE antibodies in rhinitis;* G. A. Settipne ed. New. Engl. Regional. Allergy Proc, Providence. R. I. 1984, pp. 22-23.
29. WIDE, L.; BENNICH, H.; JOHANSSON, S. G. O.: *Diagnosis of allergy by an in vitro test for allergen antibodies.* Lancet 1967; 2: 1105-1124.

Actualización del tratamiento del asma en las diferentes edades

L. GONZÁLEZ TRAPOTE

Clásicamente se han utilizado, y se utilizan, dos tipos de medios terapéuticos en el asma infantil y del adolescente: medidas higiénico-ambientales y tratamiento farmacológico, y ambos pueden aplicarse, sea como tratamiento del episodio agudo de asma, sea como tratamiento de fondo continuado.

Las medidas higiénico-ambientales han de aplicarse de una manera sistemática tanto en el tratamiento del episodio agudo como formando parte, incluso como única e ineludible actuación, en el tratamiento de fondo.

MEDIDAS HIGIÉNICO-AMBIENTALES EN EL EPISODIO AGUDO

Una humidificación del aire respirado puede ser útil, sin llegar a la formación de nieblas, ya que el vapor de agua se ha demostrado nocivo, provocando broncospasmo reversible (A. Milner). Aporte de líquidos por vía oral cuya acción mucolítica ha de ser aprovechada, aparte de mantener un correcto estado de hidratación. Adopción de una postura correcta, semisentado, para un mejor aprovechamiento del aire respirado. La puesta en práctica de ejercicios respiratorios aprendidos previamente completan estas medidas higiénico-ambientales. Estos ejercicios consisten fundamentalmente en invitar al sujeto a respirar tranquilamente, alargando en lo

posible la espiración, que será lenta y completa, con el fin de eliminar al máximo el aire residual, favorecedor de la disnea.

MEDIDAS HIGIÉNICO-AMBIENTALES EN EL TRATAMIENTO DE FONDO

Dentro del *control ambiental* se incluyen una serie de medidas que exponemos a continuación: *Eliminación de alérgenos*: El tratamiento fundamental de la alergia es la eliminación de aquellos factores que la provocan, por lo tanto ante una alergia demostrada en el asma será imprescindible actuar en ese sentido. El cuidado de la vivienda y de la habitación del paciente, eliminando de su ambiente los reservorios de polvo: alfombras, moquetas, muñecos de peluche, etcétera. La habitación del niño o adolescente asmáticos debe estar libre de estos reservorios, así como libros, revistas, ropa amontonada, mantas de lana, etcétera. La eliminación de animales domésticos es aparentemente fácil, sin embargo constituye un problema psicológico serio, por lo que será siempre preferible evitar de entrada su adquisición antes que su retirada. La eliminación de manchas de humedad (mohos) constituye otra medida a tener en cuenta, sobre todo si la alergia a hongos ha sido demostrada.

El uso de *acaricidas* puede completar estas medidas, orientado a la eliminación

del Dermatophagoides (ácaro del polvo doméstico). Su utilización implica una correcta aplicación de las normas adjuntadas por el fabricante, comentándolas con la familia, ya que está demostrada una mala utilización en general. La «purificación» ambiental, en forma de ventilación, sea exterior, manteniendo las ventanas abiertas durante dos horas diarias, sea interior, mediante el uso de purificadores, constituye otra medida de *control ambiental*.

Finalmente no debemos dejar de lado la eliminación de factores contaminantes, irritantes externos, desencadenantes de broncospasmo ante una hiperreactividad respiratoria inespecífica. En este sentido no hemos de olvidar la acción nociva de los aerosoles de limpieza e insecticidas, los disolventes de pintura y fundamentalmente el *humo de tabaco*, demostrado factor desencadenante de broncospasmo, de primera línea.

La *fisioterapia respiratoria* no debe faltar nunca como medio coadyuvante en el tratamiento de fondo. Consiste en el aprendizaje de una serie de ejercicios respiratorios cuya finalidad es por un lado la óptima utilización de la capacidad respiratoria, mediante inspiraciones profundas y espiraciones completas, que permiten la expulsión del aire residual, con un aprovechamiento máximo de la respiración abdominal mediante la correcta utilización del diafragma. La práctica diaria de estos ejercicios ayudará también a la eliminación de las secreciones bronquiales viscosas.

A estas medidas tendríamos que añadir las *curas climáticas*. Su utilidad depende por un lado de las ventajas o inconvenientes que pueda plantear una «parentectomía» transitoria en cada caso particular. Depende, por otra parte, del o de los alérgenos desencadenantes: una casa de colonias en el campo, durmiendo en saco de montaña, limpiando cada día (como tarea

educativa) el dormitorio, no parece el lugar ideal para el asmático con alergia a los ácaros del polvo, si no está compensado con otras medidas preventivas. En el fondo lo que iremos a buscar es un ambiente libre de contaminantes, alérgicos o inespecíficos.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL ASMA

Terapéutica antiasmática por inhalación

La intensa eficacia, con una rapidez de acción extraordinaria, de los broncodilatadores (BD) de segunda generación exige que todo asmático tenga acceso inmediato y fácil a un BD en inhalación, utilizable en el hogar, en la escuela y durante las vacaciones. En los niños muy pequeños pueden utilizarse dispositivos especiales de ayuda para la administración de los BD por vía inhalatoria.

Por otro lado el interés de los glucocorticoides inhalados (GCI) radica en que poseen una correlación entre la actividad local y la actividad general muy elevada, correlación que se ve favorecida por un catabolismo hepático muy potente, que hace que los GCI, sean deglutidos o absorbidos en el pulmón, experimentan un catabolismo hepático muy rápido que da lugar a metabolitos poco o nada activos.

En tercer lugar, y dentro de la medicación antiasmática inhalatoria, se encuentra el cromoglicato disódico (CGDS) y el nedrocromil sódico (NS), medicamentos preventivos por vía inhalatoria.

Principio básico en la administración de BD inhalados es la utilización de dosis más elevadas que los comúnmente empleadas y con mayor frecuencia de la habitual. Las dosis más elevadas suponen la administración de tres o cuatro pulsaciones de aerosol inhaladas en tres o cuatro minutos con una frecuencia de cada tres a cuatro horas,

en lugar de una pulsación cada seis horas, que es generalmente insuficiente. Ello puede representar un total de veinte pulsaciones o más por día o de unas diez dosis de polvo en un día. La eficacia de estas dosis más elevadas puede ser rápida y espectacular, incluso en casos de asma mantenida durante días y no controlada de antemano con dosis pequeñas de BD inhalados.

Otro principio básico, como se comprende, es la necesidad de adiestrar de antemano a los médicos y enfermeras, que enseñarán el uso de estos dispositivos a los pacientes asmáticos y sus familias. Se ha comprobado que precisamente los médicos prácticos a menudo no los saben utilizar y no enseñan, o enseñan mal, el uso de estos dispositivos a sus pacientes.

UTILIZACIÓN DE LOS DIVERSOS DISPOSITIVOS EN LAS DIFERENTES EDADES

A partir de los 9 años, incluso antes, el paciente puede utilizar directamente el aerosol convencional presurizado (ACP) de BD, GCI, CGDS y NS, cuya técnica ha de ser correctamente explicada y repasada en cada visita.

La técnica correcta consiste en:

- Agitar fuertemente el ACP.
- Espirar profundamente, vaciando completamente los pulmones.
- Iniciar una inspiración profunda y continua, con la boquilla del aparato rodeada con los labios.
- Hacia la mitad de la inspiración presionar el pulsador del ACP sin detener la inspiración, continuándola hasta el final.
- Aguantar la respiración durante unos diez segundos y expulsar lentamente el aire por la nariz.

A pesar de una técnica correcta la deposición del fármaco en aparato respiratorio inferior es bastante baja y la deposición orofaríngea alta (¿absorción sistémica?), por lo que en estas edades está indicada la utilización de una cámara de inhalación (spacer) cuya técnicas comentaremos más adelante.

También en estas edades pueden utilizarse medicamentos antiasmáticos en forma de polvo seco para inhalar, que precisan el complemento de un aparato con el que, previa preparación de la dosis de polvo, permiten aspirar su contenido.

La técnica es la siguiente:

- Colocar y perforar la cápsula o disponer una dosis para su aspiración.
- Espirar completamente, vaciando los pulmones, con el aparato separado de la boca.
- Colocar el aparato en la boca, rodeando la boquilla con los labios.
- Inspirar profundamente y de una vez, con la cabeza en extensión.
- Inspirar profundamente y de una vez, con la cabeza en extensión.
- Aguantar la respiración durante diez segundos y expulsar el aire lentamente por la nariz, con el aparato separado de la cara.

Los pacientes de 5 a 9 años. Suelen tener habilidad para el manejo de los inhaladores de polvo. No ocurre así con la utilización de ACP, en cuyo caso son de gran utilidad las cámaras de inhalación (spacers).

Las cámaras de inhalación son dispositivos de gran volumen (750 ml. o más), con una válvula unidireccional, que permiten una mejor inhalación de los BD en aerosol y de los GCI, con una mayor deposición en vías respiratorias bajas y una menor deposición orofaríngea.

Técnica:

- Aplicar la boquilla de la cámara en la boca, abrazándola con los labios, y el ACP en el extremo opuesto (previamente agitado).
- Pulsar el aerosol.
- Efectuar cinco respiraciones completas a través de la boca (¿ocluir la nariz?) que hagan mover (sonar) la válvula.

Los niños de 3 a 5 años. Dominan, en general, el uso de la medicación en ACP a través de la cámara de inhalación.

Niños menores de 3 años. En estas edades se proponen diversos dispositivos de ayuda para la administración de la medicación inhalada:

- Vaso de picnic, bolsa, sobre grande de papel, cámara Konic® .

Nuestra experiencia se centra fundamentalmente en el primero, utilizando sobre todo vasos de papel encerado con una capacidad mínima de 200 ml.

Técnica:

- Acoplar el ACP (previamente agitado) en un orificio practicado sobremedida en el fondo del vaso.
 - Colocar el vaso sobre boca-nariz del niño a modo de mascarilla.
 - Pulsar el ACP y mantener durante diez segundos.
- Cámara de inhalación más mascarilla: Se complementa la cámara de inhalación con una mascarilla de plástico que se acople bien a la boquilla de la cámara.

Técnica:

- Aplicar la mascarilla en la boquilla de la cámara y el ACP en el extremo opuesto (previamente agitado).
 - Colocar la mascarilla sobre boca-nariz del niño manteniendo la cámara en posición vertical (válvula abierta).
 - Pulsar el ACP y mantener durante diez segundos.
- Nebulizadores mecánicos. Estos pueden ser instalados en el hogar o bien utilizarse en los servicios de urgencias. Nos referimos a los casos graves y recidivantes en los que se han observado crisis asmáticas que no han respondido a los BD orales o inhalados con alguno de los dispositivos de ayuda mencionados. Son utilizables también, en el domicilio del paciente, para la administración de CGDS en solución para nebulización.

Aún sigue en pie la polémica respecto a los dispositivos de inhalación, y especialmente a los nebulizadores mecánicos por el peligro potencial que supondría que el paciente o su familia, confiados en su habitual eficacia, dejasen de solicitar ayuda médica en una crisis grave.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL ASMA (TFA) EN LAS DIFERENTES EDADES
TFA DEL EPISODIO AGUDO

Niños mayores de 5 años y adolescentes:

BETA-2 ESTIMULANTES:

- Vía oral (casos leves).
- Vía inhalatoria: Polvo en cápsulas o micronizado.
ACP con/sin dispositivo de ayuda.

TEOFILINAS «RAPIDAS» (?): Anhídra, Aminofilina, Teofilinato de colina.

Niños de 2 a 5 años:

BETA-2 ESTIMULANTES:

- Vía oral (casos leves).
- Vía inhalatoria: Polvo micronizado.
ACP con/sin dispositivo de ayuda.

TEOFILINAS «RAPIDAS» (?).

Niños de 1 a 2 años:

BETA-2 ESTIMULANTES:

- Vía oral (?).
- Vía inhalatoria: ACP con dispositivo de ayuda.

GCI: ACP con dispositivo de ayuda.

GLUCOCORTICOIDES (GC) ORALES: Prednisona, Metilprednisolona, Deflazacort.

Niños menores de 1 año:

BETA-2 ESTIMULANTES:

- Vía oral (??).
- Vía inhalatoria: ACP con dispositivo de ayuda.

ANTICOLINERGICOS: Br. de Ipratropio en ACP con dispositivo de ayuda.

BETA-2 + IPRATROPIO en ACP con dispositivo de ayuda.

GCI en ACP con dispositivo de ayuda.

GC orales.

Ante estos esquemas de tratamiento del *episodio agudo* en las diferentes edades merece la pena detenerse y hacer una serie de reflexiones.

La utilización de la *teofilina de liberación rápida* está anotada con interrogante. La razón es que con el uso de Beta-2 inhalados no es frecuente que sea necesaria la

adición de otro medicamento. No obstante su indicación sigue en pie, utilizando siempre teofilina anhidra pura o una sal hidrolizable a teofilina, es decir aminofilina o teofilinato de colina, teniendo en cuenta su biodisponibilidad en teofilina pura, que es del 85 % para la aminofilina y del 64 % para el teofilinato de colina. Los derivados N-7 sustituidos no se hidrolizan a teofilina por lo que es imposible su dosificación en sangre a la hora de calcular la dosis individual.

La utilización de los *Beta-2* por vía oral en niños de 2 años o menos está con interrogante dada su pobre acción en estas edades.

La *hormonoterapia* constituye una opción de tratamiento, sobre todo en ciertas edades. Su mecanismo de acción, fundamentalmente, consiste en la elevación del

AMP cíclico, la inhibición de reacciones antígeno-anticuerpo, así como su acción antiinflamatoria. A la hora de utilizar glucocorticoides es preciso tener en cuenta que por vía oral llega a tardar 3 ó 4 días en iniciar su acción, por vía endovenosa 4 horas y por vía intramuscular de 5 a 15 días.

La alternativa a los glucocorticoides es el *ACTH sintético*, con una menor acción inhibidora del crecimiento, de acción igualmente lenta y con la posibilidad de desencadenar reacciones alérgicas, lo que hace que sea muy poco utilizado.

Corticoterapia oral: Utilizamos exclusivamente Prednisona, prednisolona, metilprednisolona, y últimamente deflazacort, todos ellos con una acción suficiente glucocorticoide y una mínima acción mineralcorticoide.

Indicaciones.

Crisis grave:

- 1.º 1-2 mg/Kg/día (máximo 60 mg/día).
Una sola toma. 3-5 días.
- 2.º Mitad de dosis. 3-5 días.
- 3.º Glucocorticoides inhalados + BD.

Pródromos de una crisis o inicio de una infección vírica respiratoria:

0.5-1 mg/Kg/día. Una sola toma. 5-7 días.

Bronquiolitis vírica:

1.5-2 mg/Kg/día. Tres tomas. 7 días.

Disnea continua:

1 mg/Kg/día. Una toma matinal. Días alternos.
Reducir dosis y pasar a GCI + BD.

Corticoterapia local (GCI): Dipropionato de beclometasona y budesonida. Para su utilización y aprovechamiento son necesarias unas vías aéreas permeables. Su cumplimiento no suele ofrecer dificultades al poder administrarse en dos tomas, mañana y noche. Se presentan actualmente en forma de ACP que puede utilizarse con o sin dispositivo de ayuda y polvo para inhalar, aunque siempre preferimos el uso de una cámara de inhalación que reduce el efecto sistémico (de Blic y Scheinman, 1991). El efecto secundario que presenta

con mayor frecuencia es la candidiasis oral-laríngea, de más rara aparición con la utilización de cámara de inhalación. La supresión del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal es mínima. Su indicación primordial es la de sustituir o disminuir la corticoterapia oral.

Dosis: De 200 a 750 mcg (γ) dos veces al día. Se recomienda, antes de la pubertad no sobrepasar los 600 mcg y durante la pubertad no sobrepasar los 400 mcg. La duración del tratamiento no está estipulada, habiendo de ser la menor posible.

TRATAMIENTO DE FONDO

Orientado a la eliminación de factores desencadenantes, a la protección de las vías aéreas hiperreactivas y a la disminución de esta hiperreactividad.

El arsenal terapéutico de fondo queda plasmado en la siguiente lista:

- Control ambiental (acaricidas).
- Fisioterapia respiratoria.
- Cromoglicato disódico.
- Nedocromil sódico.
- Glucocorticoides (orales, inhalados).
- Ketotifeno.
- Antihistamínicos.
- Teofilina de liberación retardada.
- Inmunoterapia específica.

Los dos primeros apartados han sido tratados más arriba y no deben faltar nunca como primera alternativa al tratamiento farmacológico de fondo que se plantea a continuación en las diferentes edades.

Niños mayores de 5 años y adolescentes.

CROMOGLICATO en cápsulas con polvo para inhalar (4 cápsulas al día).
 NEDOCROMIL en ACP (sólo mayores de 6 años). (2 pulsaciones de 2 a 4 veces al día).
 GCI.
 GC ORALES.

Niños de 2 a 5 años.

CROMOGLICATO: 2 a 4 años: solución para nebulizador (una ampolla, 4 veces al día).
 4 a 5 años: cápsulas con polvo para inhalar (Igual dosis).
 GCI.
 GC ORALES.

Niños menores de 2 años.

CROMOGLICATO en solución para nebulizador (Igual dosis).
 GCI.
 GC ORALES: De 0 a 18 meses poco/muy poco efectivos.

En el caso de utilizar *teofilinas de liberación retardada*, en el tratamiento de fondo, es preciso tener en cuenta una serie de circunstancias: la dosis inicial es de 8 a 12 mg./Kg./dosis, repetida dos veces al día, practicando siempre niveles de teofilinemia para evitar una infra o una sobredosificación. Considerar que hay una serie de factores que influyen en el aclaramiento de la teofilina, y así aumentan los niveles de teofilinemia: una dieta rica en hidratos de carbono, la administración de trioleandomicina y de eritromicina y la vacuna antigripal, y disminuyen los niveles de teofilinemia el consumo de tabaco y una dieta rica en proteínas. Finalmente, recordar que no se adquieren niveles útiles en sangre hasta el tercer o cuarto día del inicio del tratamiento (C. Molina, 1984).

Inmunoterapia específica. Este procedimiento, que es, por definición, el único tratamiento etiológico de la alergia, ha sufrido un descenso espectacular en los últimos años, pasando de ser el tratamiento «princeps» a uno más en la lista de los medicamentos preventivos.

La *inmunoterapia específica (IE)* intenta la consecución de una disminución de la sensibilidad alérgica mediante la inyección de dosis subclínicas de un alérgeno. Su mecanismo de acción aún no está totalmente definido, si bien parece claro que provoca el desarrollo de anticuerpos bloqueantes del tipo IgG; disminuye la sensibilidad de las células mediadoras ante el alérgeno y disminuye la respuesta específica IgE ante el alérgeno. La eficacia e inocuidad de la inmunoterapia en las enfermedades alérgicas están siendo recientemente cuestionadas, si bien su uso adecuado, con indicaciones bien precisas y las lógicas precauciones ante este tipo de terapia hacen de ella una alternativa viable en el tratamiento de los problemas respiratorios de causa alérgica en el paciente pediátrico.

La IE es uno de los tratamientos más frecuentemente administrados en Alergología, y en Estados Unidos, por ejemplo, es tratamiento de primera elección en los adolescentes. Sin embargo, la publicación de artículos referentes a reacciones adversas sistémicas, incluso mortales, debidas a esta técnica, el efecto útil de tratamientos convencionales actuales y, en nuestro país, el encarecimiento notable para los usuarios de la Seguridad Social, han provocado un declive en la utilización de esta terapéutica, que ha hecho preguntarse a algunos autores: «Es la IE un tratamiento del pasado?» (Bousquet y Michel, 1989).

Criterios para la puesta en marcha de una IE

- Identificación del o de los antígenos responsables.
- Valoración de la gravedad y duración del asma.
- Valoración de la eficacia del tratamiento convencional.
- Revisión periódica de su eficacia en cada caso.

La *vía de administración* es la subcutánea, inyectando la dosis muy lentamente y aplicándola en la cara de extensión del brazo a unos ocho centímetros por encima del codo. La administración de las dosis debe hacerse *siempre* bajo control médico, quien valorará la existencia de circunstancias que impidan la aplicación de las dosis en aquel momento. Se deberá disponer de un botiquín antishock ante la aparición de reacciones que no son raras. Para la ampliación de estos criterios me remito a la publicación de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica, «Normativa sobre Inmunoterapia en enfermedades alérgicas». La *duración* de la IE se ha de individualizar, y en términos generales será de no menos de tres a cinco años, habiendo estado asintomático el paciente durante al menos dos años.

BIBLIOGRAFIA

1. PRANDI, F.; MILNER, A. D.; GREENOUGH, A.; GONZÁLEZ TRAPOTE, L.; MEYER, B.; SCHEINMANN, P. I.: *Forum Internacional de Asmología Pediátrica*. Prous Ed. Barcelona, 1989.
2. JENKINSON, D.: *Management of childhood asthma in general practice*. En: Milner A. D. (Ed.), «Childhood asthma: Diagnosis, treatment and management» Martín Dunitz, London, 1987; pp. 109-116.
3. FREW, A.; MAC FARLANE, J. T.: *Poor inhaler technique may be perpetuated by clinical staff*. Practitioner. 1984; 228: 883.
4. NEWHOUSE, M. T.; DOLOVICH, M. B.: *Control of asthma by aerosols*. New. Engl. J. Med.; 1986; 315: 870-874.
5. REED, C. E.: *Aerosols in chronic airway obstruction* New. Engl. J. Med. 1986; 315: 888-889.
6. REISER, J.; EARNER, J. O.: *Inhalation treatment for asthma*. Arch. Dis. Child; 1986; 61: 88-94.
7. BIDAT, E.; DE BLIC, J.; SCHEINMANN, P. et als.: *Nebulisations de Beta-2 Adrenergiques a domicile dans l'asthme severe de l'enfant*. Arch. Fr. Pediatr., 1987; 27: 35-37.
8. LEVISON, H.; REILLY, P. A.; WORSLEY, G. H.: *Spacing devices and metered-dose inhalers in childhood asthma*. J. Pediatr. 1985; 107: 662-668.
9. PEDERSEN, S.: *Optimal use of tube spacer aerosols in asthmatic children*. Clin. Allergy, 1985; 15: 473-478.
10. HENRY, R. L.; MILNER, A. D.; DAVIES, J. G.: *Simplified drug delivery system for use by young asthmatics*. Br. Med. J.; 1983; 286: 2021.
11. LEE, J.; EVANS, H. E.: *Aerosol bag for administration of bronchodilators to young asthmatic children*. J. Pediatrics; 1984; 73 (2): 230-232.
12. BIDAT, E.; DE BLIC, J.; SCHEINMANN, P. et als.: *Asthme severe de l'enfant. Interet des nebulisations de salbutamol a domicile*. Press Med.; 1986; 5: 1050.
13. GONZÁLEZ TRAPOTE, L.: *Terapéutica antiastmática por inhalación*. An. Esp. Pediatr.; 1990; 33, 541: 46-48.
14. PAUPE, J.; SCHEINMANN, P.: *Tratamiento del asma del niño*. Mta- Pediatría; 1991; 12: 193-223.
15. DE BLIC, J.; SCHEINMANN, P.: *Los tratamientos del asma por inhalación*. Pediatría Rural; 1991; 21, 184: 7392-7396.
16. GONZÁLEZ TRAPOTE, L.: *Reacción asmática: Tratamiento preventivo*. 14.º Curso de Pediatría Extrahospitalaria: «Protocolos terapéuticos. Hospital San Rafael». Barcelona, 1987.
17. PAUPE, J.; SCHEINMANN, P.: *Allergologie pediatrique*. Médecine-Sciences. Flammarion. París, 1988.
18. SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ALERGOLOGÍA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA: *Normativa sobre inmunoterapia en enfermedades alérgicas*. Fundación de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica. Madrid. 1990.
19. PRANDI, F.; PATY, E.; SCHEINMANN, P.; MEYER, B.; GONZÁLEZ TRAPOTE, L.; PELÁEZ, A.; TORRES, J. M.: *II Forum Internacional de Alergología y Asmología Pediátricas*. Prous Ed. Barcelona, 1990.
20. ARMENIO, L.: *El nedocromil sódico: Un avance terapéutico en el asma infantil. Experiencia multicéntrica italiana*. III Forum Internacional de Asmología y Alergología Pediátricas. Prous Ed. Barcelona. 1991; pp. 37-44.
21. HULTQUIST, CH.: *Nuevas técnicas de inhalación de broncodilatadores*. III Forum Internacional de Asmología y Alergología Pediátricas. Prous Ed. Barcelona. 1991; pp. 47-53.
22. BOUSQUET, J.; MICHEL, F. B.: *Specific immunotherapy: A treatment of the past?*. ACI News; 1989; 1: 7-10.
23. BOUSQUET, J.; MICHEL, F. B.: *Specific immunotherapy: A treatment of the past?*. ACI News. 1989; 1: 7-10.
24. COMITÉ DE INMUNOTERAPIA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ALERGOLOGÍA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA: *Manejo práctico de la inmunoterapia*. Rev. Esp. Alergol. Inmunol. Clin. 1988; 3: 133-140.
25. COMMITTEE ON SAFETY OF MEDICINE: *Desensitizing vaccines*. Br. Med. J. 1986; 293: 948.

Estado actual de la inmunoterapia específica

I. ALVAREZ SUÁREZ Y D. GONZÁLEZ-LAMUÑO

Todo pediatra al encontrarse con un niño asmático ha de tener siempre presente que se trata de un ser en desarrollo y crecimiento y por tanto, más vulnerable y expuesto a ciertas agresiones y transgresiones que un organismo ya conformado y desarrollado como puede ser el del adulto.

Ante un niño con crisis asmáticas, el pediatra alergólogo debe plantearse dos objetivos principales:

1.º Evitar nuevos episodios similares que puedan condicionarle una disminución psicofísica irrecuperable, por la reiteración del proceso mediante un tratamiento etiológico o causal.

2.º Yugular las crisis agudas sin producir efectos patogénicos en el paciente mediante un tratamiento sintomático correcto.

En alergología, como en cualquier rama de la medicina lo idóneo es instaurar un tratamiento etiológico o causal. En la actualidad la inmunoterapia o hiposensibilización específica, constituye el principal y casi exclusivo método eficaz que dispone el alergólogo para llevar a cabo un adecuado tratamiento etiológico. La inmunoterapia va dirigida a modificar la respuesta inmunológica anormal del paciente alérgico con el fin de controlar parcial o defini-

tivamente su proceso. Deberá ir siempre unida a una desalergenización adecuada de su entorno y un tratamiento sintomático correcto.

El término de inmunoterapia fue introducido por Norman y Lichtenstein en 1978 (33) para designar el tratamiento de las enfermedades alérgicas mediadas por IgE, mediante la inyección del alérgeno desencadenante que induce cambios inmunológicos, humorales (anticuerpos) y celulares (linfocitos T, mastocitos, basófilos) cada vez mejor conocidos (6).

Entendemos por inmunoterapia (IT), la administración generalmente por vía subcutánea (ocasionalmente oral o nasal), del antígeno o antígenos (a dosis crecientes y concentraciones variables) al que el paciente está sensibilizado, hasta llegar a la dosis terapéutica o de mantenimiento, en ciertos casos a la dosis máxima tolerada.

La inmunoterapia se viene utilizando en el tratamiento de pacientes alérgicos desde los comienzos del siglo XX, ya en 1911, NOON (32) y FREEMAN (15) inyectan extracto de polen de hierbas en pacientes con polinosis (Fiebre del heno) a dosis crecientes, aportando resultados benéficos.

EFICACIA DE LA INMUNOTERAPIA

El empleo de la inmunoterapia en el tratamiento del asma infantil ha sido y sigue siendo motivo de ciertas controversias. Sin entrar en un debate académico intentaré plasmar una visión aséptica del problema. «No es raro escuchar o leer frases lapidarias de rechazo total o de admiración ferviente de la inmunoterapia. Esto en general es debido al desconocimiento de la enfermedad alérgica, el substrato inmunológico de la misma, los mecanismos inmunes de como actúa la inmunoterapia, o los resultados de la misma en estudios randomizados, doble ciego que en la actualidad existen en número suficiente como para avalar la eficacia de la inmunoterapia, cuando esta bien indicada, correctamente efectuada y controlada la tolerancia a la misma» (29).

El primer estudio controlado que demostró la eficacia de la inmunoterapia en el asma fue realizado por FRANCKLAND y AUSTIN en 1954 (14). Desde entonces han aparecido múltiples publicaciones que constatan que, con una buena selección de pacientes y utilizando antígenos de buena calidad (purificados, estandarizados y medidos en UI o UB) la inmunoterapia es altamente eficaz.

Existen trabajos que contradicen esta eficacia de la inmunoterapia y es necesario llegar a los estudios de DREBORG (12) en 1986, donde constata el hecho de que los estudios donde la inmunoterapia no resulta superior al placebo se habían utilizado extractos de baja potencia, no estandarizados e inestables. No debería por tanto ponerse en tela de juicio la efectividad de la inmunoterapia como principio terapéutico sino la calidad de los antígenos empleados y las indicaciones de la misma (3).

Aparte de los diferentes criterios de selección de pacientes, utilizar antígenos de

baja calidad y potencia, se puede observar al analizar estas publicaciones, que no se ha tenido siempre en cuenta al evaluar el fracaso terapéutico de la inmunoterapia otros factores de gran importancia:

— La propia heterogeneidad etiopatogénica del asma (ácaros, polvos, epitelios, mohos/edema, inflamación, broncoespasmo).

La posible influencia de diversos factores epidemiológicos (tipo de lactancia, edad del comienzo de los síntomas, sexo, antecedentes familiares, psiquismo del paciente, nivel socio cultural de la familia, características de la vivienda, procedencia y situación geográfica del paciente (31).

— La existencia de pacientes polisensibilizados (ácaros + hongos + pólenes) que interfieren la sintomatología del enfermo (18).

— La falta de un diagnóstico diferencial con otros procesos concomitantes como sinusitis, reflujo gastroesofágico, a los que por fin se les empieza a dar importancia.

— La dificultad para poder valorar objetivamente la realización de un control ambiental correcto o incorrecto por parte del paciente y que consideramos porcentualmente tan importante como la inmunoterapia en si.

El Comité de Inmunoterapia de la Sociedad Española de Alergia e Inmunología Clínica (4) analiza los 245 estudios clínicos sobre inmunoterapia específica aparecidos en las cinco revistas internacionales especializadas más citadas en el Scientific Citation Index a lo largo de los cinco últimos años (1986-1990) llegando a las siguientes conclusiones:

— La Inmunoterapia, con 245 artículos publicados en un periodo de cinco años y en tan sólo cinco revistas interna-

cionales especializadas, constituye uno de los objetivos de mayor interés científico por parte de los especialistas en Alergia e Inmunología Clínica.

— Más del 50 % de la investigación clínica en inmunoterapia realizada en los últimos cinco años ha sido llevada a cabo por grupos clínicos europeos.

— El diseño doble-ciego, utilizando placebo, ha sido bastante habitual en la investigación clínica referida a la inmunoterapia en los últimos cinco años y los resultados obtenidos no dejan lugar a dudas a cerca de su eficacia.

— La inmunoterapia específica del paciente alérgico, como muchísimos otros procedimientos terapéuticos, ha sido utilizada durante varias décadas sin que existieran estudios clínicos controlados que demostraran su eficacia. En la actualidad, la existencia de estos trabajos es indiscutible.

EFICACIA DE LA INMUNOTERAPIA EN PEDIATRÍA

Los primeros estudios sobre inmunoterapia en pediatría están plagados de problemas de diseño experimental y es necesario llegar a 1971 (21) para encontrar un estudio que reúna las condiciones requeridas para ser tenido en cuenta. AAS estudia 52 niños tratados con polvo doméstico frente a 28 niños placebo, encuentra un aumento de la reactividad bronquial, pero una reducción estadísticamente significativa de los síntomas en los niños tratados con extracto activo del polvo doméstico con respecto a los pacientes que recibieron placebo. Desde entonces y a lo largo de estos veinte últimos años diversos trabajos aparecidos en la literatura mundial avalan la eficacia de la inmunoterapia en pediatría.

Siguiendo los criterios de selección de ERIKSON (13) y BOUSQUET (8) hemos hecho una recopilación (Tabla I) intentando

TABLA I. EFICACIA DE LA INMUNOTERAPIA EN NIÑOS ASMÁTICOS. ESTUDIOS CONTROLADOS CON PLACEBO QUE DEMUESTRAN LA EFICACIA DE LA INMUNOTERAPIA

AUTORES	AÑO	ALERGENO	DURACIÓN DEL ESTUDIO	N.º DE CASOS		RESULT.	DIF. SIGN.
				Tratad.	Placebo		
JOHNSTONE y Cols.	1968	Mezcla	3 años	67	63		+
AAS, K. (2)	1971	Polvo	3 años	52	28	Clin + Prov +	+
TUCHINDA y Cols.	1973	Mezcla	1 año	10	5		+
TAYLOR	1974	Ácaros	2 años	27	12		+
BRULE	1978	Polen	2 años	30	17		+
WARNER y Cols. (49)	1978	D. Pteron.	1 año	51	24	Clin + Prov +	+
SMITH y Cols. (41)	1982	D. Pteron.	1 año	30	28	Clin +	+
TRICE y Cols. (35)	1984	D. Pteron.	2 años	27	24	Clin + Prov +	+
WAHN y Cols. (48)	1988	D. Pteron.	2 años	24	20	Clin + Prov +	+
Van BEVER y Cols. (46)	1989	D. Pteron.	1 año	10	9	Clin +	+

recoger los estudios realizados exclusivamente en niños asmáticos controlados con placebo en los que se demuestra claramente la eficacia de la inmunoterapia.

Los resultados más llamativos los encontramos a partir de los estudios de WARNER 1978 (49), PRICE 1984 (35) y WAHN 1988 (48) que demuestran una reducción evidente de los síntomas clínicos, una mejoría de la función pulmonar, así como una reducción de la medicación requerida y de las reacciones tardías frente a la provocación bronquial con el extracto del ácaro.

MECANISMO DE ACCIÓN DE LA INMUNOTERAPIA

En realidad deberíamos hablar de mecanismos ya que con el paso del tiempo se han podido comprobar distintos cambios inmunológicos en los pacientes que reciben inmunoterapia con alérgenos, pero todavía no es posible determinar el mecanismo preciso por el que se alivian los síntomas en casos concretos.

Posiblemente el resultado de la inmunoterapia se deba a la conjunción de estos fenómenos y otros no aclarados por el momento. (Tabla II).

Se han propuesto algunas posibilidades no excluyentes entre sí, que incluyen:

1. Aparición de antígenos IgG, alérgeno específicos, con capacidad bloqueante «in vitro», que permanecen aumentados mientras persista la inmunoterapia.

2. Dejan de producirse las oscilaciones en el nivel de IgE, alérgeno-dependientes. Aumento inicial de la IgE específica, disminuyendo gradualmente en el curso de la misma.

3. Aumento del número o la actividad de los linfocitos supresores alérgeno específicos (células T supresoras).

4. Disminución de la capacidad de los mastocitos y basófilos para liberar histamina, al contacto con el alérgeno.

TABLA II. CAMBIOS INMUNOLÓGICOS OBSERVADOS DURANTE LA INMUNOTERAPIA

-
1. FORMACIÓN DE ANTICUERPOS BLOQUEANTES (IgG4)
 2. DISMINUCIÓN DE LA IgE TOTAL Y ESPECÍFICA
 3. AUMENTO DE LINFOCITOS Y SUPRESORES (CÉLULAS SUPRESORAS ESPECÍFICAS) ALERGENOESPECÍFICAS
 4. DISMINUCIÓN DE LA LIBERACIÓN DE MEDIADORES
 5. OTROS CAMBIOS:
 - Aumento de anticuerpos específicos IgA o IgG en secreciones.
 - Reducción in vitro de la respuesta de los linfocitos a los alérgenos.
 - Disminución de F.Q.E. y F.Q.N.
-

Formación de anticuerpos bloqueantes

Esta hipótesis se basa en que los anticuerpos bloqueantes descubiertos por COOKE (9), LOVELESS (27) se unirán al antígeno (alérgeno) antes de que este alcance la IgE específica previamente fijada a la célula (mastocito) con lo que no se llevaría a cabo la liberación de mediadores. Los últimos estudios de laboratorio demuestran que los mediadores bioquímicos, liberados tras la respuesta inmunológica son la histamina, factores quimiotácticos, factores activadores de plaquetas, prostaglandinas, enzimas y leucotrienos (sustancias de reacción lenta de la anafilaxia) (23) (50).

La inyección de dosis repetida de alérgenos dan lugar a la aparición de anticuerpos específicos de la clase IgG, capaces de bloquear «in vitro» al antígeno. La cantidad de anticuerpos bloqueantes produci-

dos es proporcional a la dosis de antígeno administrado (25). La concentración de tales anticuerpos no aumenta hasta que no se ha alcanzado una dosis adecuada de inmunoterapia, sin importar cuanto se aumente la dosis en posteriores administraciones (10).

El título sérico de los anticuerpos bloqueantes de tipo IgG que se producen tras la inmunoterapia se pueden correlacionar razonablemente (aunque no absolutamente) con la mejoría clínica (26) (20) especialmente en aquellas circunstancias en que el alérgeno se distribuye por vía sanguínea (veneno de himenópteros) (17). Sin embargo pueden darse distintas posibilidades: Títulos altos con escasa mejoría clínica, buena mejoría con títulos bajos y mejoría paralela a los títulos de IgG alcanzados (34), por el contrario la terapia a dosis bajas es incapaz de inducir un incremento de anticuerpos IgG y por tanto de conseguir una respuesta clínica cuantificable que no difiere esencialmente de la terapia con placebo (47).

A medida que se va administrando la inmunoterapia la mayor parte de los pacientes comienzan a fabricar anticuerpos IgG1, produciéndose un cambio gradual a IgG4 en el curso del tratamiento (1) (45).

Recientemente se ha podido demostrar que la administración de suero hiperinmune junto con el alérgeno puede inhibir la aparición de reacciones adversas durante la inmunoterapia, demostrándose que los anticuerpos IgG pueden evitar los síntomas clínicos al menos durante un corto período de tiempo (7) (30).

Disminución de la IgE específica

La elevación transitoria de los anticuerpos IgE específicos, tras la exposición polínica estacional que se observa en los individuos polínicos sin tratamiento, deja de producirse en los pacientes que han sido

sometidos a inmunoterapia e incluso, con el tiempo el nivel de IgE desciende.

Al igual que ocurre con otras respuestas inmunes, la producción de IgE por las células plasmáticas está regulada por complejas interacciones entre células presentadoras de antígenos, células T-helper o cooperadoras (Th) y células T supresoras (Ts) (22) (19). Los pacientes atópicos pueden tener una alteración de uno o más de estos mecanismos reguladores, produciéndose una respuesta inapropiada de IgE (anticuerpo) frente a distintos alérgenos ambientales (42) (40).

Durante la inmunoterapia disminuye el esperado aumento de anticuerpos IgE tras la exposición ambiental al alérgeno y se produce una lenta disminución durante algunos años de los niveles de IgE específica (10).

Aumento de la actividad de linfocitos T supresores

En la década de los setenta, TADA (43) demostró claramente que las células T controlaban la producción de IgE. La respuesta de IgE se halla bajo el control de células T, tanto supresoras (Ts) como cooperadoras o helper (Th). Al inmunizar ratas, estas mostraron un aumento de los títulos de IgE que llegaron a un máximo al cabo de 5-10 días y se normalizaron a los largo de seis semanas. En las ratas, TADA encontró un factor soluble (aislado de T-linfocitos) que es capaz de suprimir la síntesis de IgE y KATZ (21) ha encontrado en el suero humano factores que actúan sobre la síntesis de IgE.

Se ha sugerido por tanto que la estimulación específica de células Ts pueda ser responsable de la supresión de la síntesis de IgE durante la inmunoterapia con alérgenos. En humanos se han encontrado células Ts antígeno-específicas en pacientes tratados con inmunoterapia con alérgenos,

pero no en sujetos con controles no tratados (38) (44).

Disminución de la liberación de mediadores

Según pudo demostrar LICHTENSTEINS y cols. 1968 (25) los basófilos los pacientes sometidos a inmunoterapia se hacen menos reactivos a la acción del antígeno, de tal manera que se muestran incapaces de liberar histamina cuando se incuban con el mismo. Este fenómeno no es demostrable en todos los pacientes sometidos a inmunoterapia, pero se correlaciona bien con el grado de mejoría de los síntomas clínicos (39) (36).

SEGUIMIENTO Y CONTROL DE LA INMUNOTERAPIA

No se ha descrito ningún parámetro ni técnica «in vitro» que, por sí solo sea capaz de correlacionar los resultados de la inmunoterapia.

Cifras de IgG: Se ha observado un aumento de la IgG específica en la mayoría de los pacientes que recibían inmunoterapia con alérgenos estandarizados. Puede ser utilizado como un indicador de que el paciente ha recibido dosis relativamente altas de IT (16) (11), pero no como indicador de la eficacia clínica.

Una prolongada exposición al alérgeno o inyecciones repetidas del alérgeno producen una respuesta IgG4. Se ha sugerido que unos niveles de IgG4 después de tres meses de tratamiento con IT, o al comienzo de la misma se correlaciona con un pobre resultado de la misma (28).

Cuantificación de IgE: En los enfermos alérgicos no tratados con inmunoterapia lo habitual es la continua elevación de las tasas de IgE, mientras que en los tratados hay una tendencia al freno de ese aumen-

to (5). Sus cambios indican meramente la respuesta inmunológica ante el Ag. No tienen correlación con la respuesta clínica.

Mejor correlación con la respuesta clínica parece tener la disminución de la liberación de histamina (24) y de factores quimiotácticos de eosinófilos (FQE) y de neutrófilos (FQN) observada tras la inmunoterapia (37).

EVOLUCIÓN CLÍNICA DE LA INMUNOTERAPIA

Valoramos retrospectivamente la evolución clínica de 50 niños diagnosticados de Asma Bronquial Extrínseca (mediada por IgE) veinticuatro meses después de haber iniciado su programa de inmunoterapia.

La muestra de pacientes está integrada por 33 varones y 17 hembras con edades comprendidas entre 2 1/2 y 7 años (media de edad 4 9/12 años) correspondiente a enfermos valorados por primera vez en nuestra unidad durante el segundo semestre de 1989.

El diagnóstico y selección de pacientes se realizó tras el estudio de las características de la vivienda y su entorno, sintomatología observada en relación con la enfermedad, anamnesis detallada y examen físico, pruebas cutáneas por duplicado (prick y escarificación) IgE total e IgE específica, PEF, eosinofilia nasal y sanguínea. Estudio de parásitos, frotis, mantoux y así como radiología de tórax, senos y lateral de cuello, opcionalmente valoración inmunológica complementaria. Fueron excluidos del estudio aquellos pacientes con medicación concomitante así como los que habían recibido inmunoterapia previa. Todos los pacientes recibieron las mismas normas de control ambiental con las particularidades propias de cada caso tratando previamente al comienzo de la inmunoterapia la patología acompañante, generalmente focos O.R.L.

Antes de comenzar el tratamiento se familiariza a los pacientes, preferentemente a la madre, con el manejo de la inmunoterapia entregándoles el informe con la dosificación individualizada de cada paciente así como normas de desalerginización ambiental y administración de inmunoterapia. Los pacientes fueron revisados cada seis meses, estudios de control alérgico cada doce y sometidos a inmunoterapia con extractos depot de los tres laboratorios con los que se trabajaba en ese momento en la unidad.

De los resultados del estudio podemos concluir:

1) Existe una demora desde el comienzo de las crisis hasta el inicio de la inmunoterapia de veinticuatro meses.

2) La mayoría de los pacientes del estudio (92 %) habían comenzado sus crisis antes de los cinco años existiendo un pico de inflexión entre el 3.º-4.º año, con una relación varones/hembras de 2/1, no existiendo diferencias en cuanto a la evolución con respecto al sexo.

3) La totalidad de los pacientes presentaban una sensibilización a ácaros, de los cuales el 54 % lo eran exclusivamente a ácaros, del 46 % restante destacamos que un 14 % tenían sensibilización conco-

mitante a pólenes, cifra muy significativa si tenemos en cuenta la edad del grupo.

4) Antes del comienzo de la inmunoterapia el número de crisis al año era de 8,86 de media (1 crisis cada 1,3 meses). Casi la mitad de los pacientes (44 %) presentaban al menos una crisis mensual y solo el 16 % presentaban tres crisis al año.

5) Al año de tratamiento el número de crisis había descendido a 2,76 de media, el 24 % de los pacientes no había presentado ninguna crisis y en el 54 % de los pacientes había descendido a más de la mitad el número de crisis.

6) A los dos años de iniciado el tratamiento el número de crisis había descendido de 8,86 a 1,64 crisis por año y el 62 % de los pacientes no había tenido ninguna crisis asmática.

7) Del 54 % de los niños alérgicos a ácaros exclusivamente y que no tenían focos O.R.L. sobreañadido el 77,7 % no habían tenido crisis asmáticas durante los veinticuatro meses.

8) Del 34 % que aun presentan crisis a los veinticuatro meses de tratamiento, casi la mitad (47 %) presentaban únicamente una crisis al año y el 31 % el número de crisis era de tres o más.

NORMAS PARA LA ADMINISTRACIÓN DE INMUNOTERAPIA

PERSONA QUE PRESCRIBIRÁ LAS VACUNAS. Nunca otra persona que no sea Especialista en Alergología.

PERSONA QUE CONTROLARÁ LAS VACUNACIONES. Nunca otra persona que no asista a consulta con el paciente, apuntando en la tarjeta adjunta el día de administración y dosis administrada.

PERSONA QUE ADMINISTRARÁ LAS VACUNAS. Nunca otra persona que no esté Titulada en Enfermería, A.T.S., Practicante, etc.

1. PRESENTACIÓN: FRASCOS CON UN NÚMERO DE ORDEN

Se elaboran a distintas diluciones y concentraciones para cada paciente dependiendo de su sensibilidad, con su orden de aplicación que hemos de seguir si queremos evitar reacciones adversas.

2. CONSERVACIÓN: NEVERA EXCLUSIVAMENTE

Siempre en nevera entre 3 y 4 grados evitando la congelación. Aconsejamos mantenerlas en la parte inferior de la nevera, lejos del congelador.

3. ZONA DE APLICACIÓN: BRAZO EXCLUSIVAMENTE

En la zona externa del brazo, a mitad de distancia entre el codo y el hombro que es donde la envoltura muscular es más gruesa y resistente y por tanto menos posibilidades de atravesarla.

4. VÍA DE ADMINISTRACIÓN: SUBCUTÁNEA EXCLUSIVAMENTE

Subcutánea lenta, ni intradérmica que puede producir tumefacciones y enquistamientos, ni intramuscular que tiene el riesgo de inyectar en un vaso, con peligro de reacciones adversas.

5. PREMISAS PARA UNA ADMINISTRACIÓN CORRECTA

Agitar suavemente el contenido del frasco antes de su administración para evitar que las últimas dosis sean más concentradas.

Aspirar previamente antes de su administración asegurando que no se está inyectando en vaso.

Administrar lentamente la vacuna para que sea menor el dolor y la tumefacción. Localmente administrar hielo.

6. DOSIS A ADMINISTRAR: DISTINTA EN CADA PACIENTE

Las dosis serán crecientes, comenzando siempre por el frasco más diluido y siguiendo la pauta de administración preestablecida por el especialista en alergología que será distinta para cada paciente, en función de la edad, peso sensibilidad, pureza y tipo de extracto, estación del año, etc.

7. HORA DE APLICACIÓN

Se evitará la administración de su extracto en las horas próximas a las comidas, nunca antes de ir a la cama y mucho menos cuando el niño está dormido.

8. LUGAR DE ADMINISTRACIÓN

Nunca fuera de un consultorio, donde permanecerá *en observación por espacio de 30 minutos*, evitando ejercicios físicos.

9. INTERRUPCIÓN DE LAS VACUNAS

Se retrasará momentáneamente su administración en caso de proceso febril (superior a 38°) o insuficiencia respiratoria, hasta que el paciente lleve 24 horas sin fiebre o sin fatiga.

Si al ir aumentando la dosis existe la duda de algún tipo de reacción se repetirá la dosis que toleró con anterioridad. No podrá ponerse la dosis siguiente si no toleró perfectamente la anterior.

10. PAUTA ANTE UNA REACCIÓN A LA VACUNA

Si presentase reacción a una dosis de vacuna se administrará *Adrenalina* por vía subcutánea en zona próxima a la inyección. (Dosis de 0,01 c.c. por kilo). No sobrepasará los 0,20 c.c.-0,30 c.c., que se repetirá siempre a los 15 minutos.

Aplicar un torniquete por encima del lugar de la inyección.

Ejemplos: Paciente de 15 Kgrs. = 0,15 c.c. De 20 Kgrs. = 0,20 c.c. De 25 Kgrs. = 0,25 c.c.
De 30 Kgrs. = 0,30 c.c.

BIBLIOGRAFIA

1. AALBERSE, R. C.; DIEGER, P. H.; KNUL-BRETHOVA, V.; VOOREN, P.; AALBERSE, M.; VAN LEEUVEN, J.: *IgG4 as a blocking antibody*. Clin. Rev. Allergy 1983; 1: 289-302.
2. AAS, K.: *Hyposensitization in house dust allergy asthma*. Acta Paediatr. Scand. 1971; 60: 264-283.
3. AAS, K.: *Adequate clinical trials of immunotherapy*. Allergy 1982; 37: 1-14.
4. ÁLVAREZ CUESTA, E.; BOQUETE, M.; CADAHIA, A.; CARRILLO, T.; CORTÉS, C.; DÍAZ, P.; FERNÁNDEZ-TAVORA, L.; GOZALO, F.; HERNÁNDEZ, J.; LAHOZ, C.; MARTÍN, S.; MARTÍNEZ, J.; MUÑOZ, D.; y RICO, P.: *La inmunoterapia a través de sus publicaciones: Análisis de los últimos cinco años (1986-1990)*. Rev. Esp. Alergol. Immunol. Clin. 1992; 7: 55-64.
5. BLANCO QUIRÓS, A.: *Mecanismos inmunológicos de la inmunoterapia*. An. Esp. Ped. 1992; 36, S, 49: 53-56.
6. BONINI, S.; ADRIANI, E. L.; ADABBO, A. y CIAFRE, E.: *Mechanisms of immunotherapy*. Rev. Esp. Alerg. e Inmunol. Clin. 1991; 6, 1: 21-26.
7. BOUSQUET, J.; FONTEZ, A.; AZVAR, R.; ROBINET-LEVY, M. and MICHEL, F. B.: *Combination of passive and active immunosensitization in honeybee venom immunotherapy*. J. Allergy Clin. Immunol. 1987; 79: 947-954.
8. BOUSQUET, S.; HEJJAOU, A.; y MICHEL, F. B.: *Specific immunotherapy in asma*. J. Allergy Clin. Immunol. 1990; 85: 292-305.
9. COOKE, R. A.; BARNARD, J. H.; HEBALD, A.; STULLI, A.: *Serological evidence of in immunity with coexisting sensitization in a type of human allergy*. J. Exp. Med. 1924; 62: 733.
10. CRETICOS, P. S.; VAN METRE, T. E.; MARDINEY, M. R. et al.: *Dose response of IgE and IgG antibodies during ragweed immunotherapy*. J. Allergy Clin. Immunol. 1984; 73: 94-104.
11. DJURUP, R.: *The subclass nature and clinical significance of the IgG antibody response in patients undergoing allergen-specific immunotherapy*. Allergy 1985; 40: 469-483.
12. DREBORG, S.: *The great debate: Immunotherapy and asthma*. Clin. Allergy 1986; 16: 271-276.
13. ERICKSON, N.: *Allergy diagnosis and specificity therapy in asthma*. Eur. J. Respir. Dis. 1984; 65: 139-159.
14. FRANCKLAND, A. W.; AUSTIN, R.: *Prophylaxis of summer hay fever and asthma: A controlled trial comparing crude grass pollen extracts with the isolated main protein component*. Lancet, 1954; 1055-1057.
15. FREEMAN, J.; NOON, L.: *Further observations on the treatment of hay fever by hypodermic inoculations of pollen vaccine*. Lancet 1911; 2: 814-817.
16. GOLDEN, D. B. K.; MEYERS, D. A.; KAGEY-SOBOTKA, A.; VALENTINE, M. D.; LICHTENSTEIN, L. M.: *Clinical relevance of the venom-specific immunoglobulin G antibody level during immunotherapy*. J. Allergy Clin. Immunol. 1982; G: 484-494.
17. GRAFT, D. F. y SCHUBERT, K. C.; KAGEY-SOBOTKA, A. et al.: *Assessment of prolonged venom immunotherapy in children*. J. Allergy Clin. Immunol. 1987; 80: 162-166.
18. HILL, D. J.; HOSKING, C. S.; SHELTON, M. J.; TURNER, M. W.: *Failure of hyposensitization in treatment of children with grass pollen asthma*. Br. Med. J. 1982; 284: 306-309.
19. ISHIZAKA, K.: *IgE binding factors and regulation of the IgE antibody response*. Ann. Rev. Immunol. 1988; 6: 513-534.
20. JUNIPER, E. F.; O'CONNOR, J.; ROBERTS, R. S. et al.: *Polyethylene glycol- Modified ragweed extract: Comparison of two treatment regimens*. J. Allergy Clin. Immunol. 1986; 78: 851-856.
21. KATZ, D. H.; ZURAW, B. L.; CHEN, P.; COHEN, P. A. and O'HAIR, C. M.: *Human IgE antibody synthesis in vitro*. Proceedings of the XI International Congress of Allergology and Clinical Immunology. Londres 1982. Editado por Kerr y Kanderton. Londres 1983.
22. KISHIMOTO, T.: *IgE class specific suppressor T cells and regulation of the IgE response*. Prog. Allergy 1982; 32: 265-317.
23. LEWIS, R. A.; AUSTEN, K. F.: *Mediation of local homeostasis and inflammation by leukotrienes and other mast cell dependent compounds*. Nature 1981; 293: 103-108.
24. LIAO, T. N. y HSIEH, K. H.: *Altered production of histamine releasing factor (HRF) activity, and responsiveness to HRF after immunotherapy in children with asthma*. J. Allergy Clin. Immunol. 1990; 86: 894-901.
25. LICHTENSTEIN, L.; NORMAN, P.; and WINKENWERDER, W.: *Clinical and in vitro studies on the role of immunotherapy in ragweed hay fever*. Am. J. Med. 1968; 44: 514.
26. LICHTENSTEIN, L. M.; NORMAN, P. S.; WINKENWERDER, W. L.: *A single year immunotherapy for ragweed hay fever: Immunologic and clinical studies*. Ann. Intern. Med. 1971; 75: 663-671.
27. LOVELESS, M. H.: *Immunological studies of pollinosis IV The relations hip between thermos-*

- table antibody in the circulation and clinical immunity. *J. Immunol.* 1943; 47: 165.
28. MALLING, H. J.; DJURUP, R.: *Diagnosis and immunotherapy of mould allergy with IgG subclass response and relation to the clinical efficacy of immunotherapy with cladosporium.* *Allergy* 1987; 43: 60-84.
 29. MARTÍN MATEOS, M.^a A.: *Inmunoterapia en Alergia Infantil.* *An. Esp. Pediatr.* 1992; 36, S 49: 50-63.
 30. MULLER, U. R.; MORRIS, T.; BIJCHOFF, M.; FRIEDLT, H. and SKARVIL, F.: *Combined active and passive immunotherapy in honeybee sting allergy.* *J. Allergy Clin. Immunol.* 1986; 78: 115-122.
 31. MUNOZ LÓPEZ, F. y col.: *Encuesta sobre etiología del asma infantil en España.* *An. Esp. Pediatr.* 1982; 17, 5: 411-434.
 32. NOON, L.: *Prophylactic inoculation against hay fever.* *Lancet* 1911; 1: 1572.
 33. NORMAN, P. S.; LICHTENSTEIN, L. M.; TIONALL, J.: *The clinical and immunologic specificity of immunotherapy.* *J. Allergy Clin. Immunol.* 1978; 61: 370-392.
 34. NORMAN, P. S.: *In overview of Immunotherapy: Implications for the future.* *J. Allergy Clin. Immunol.* 1980; 65: 87-93.
 35. PRICE, J. F.; WARNER, J. O.; HEY, E. N.; TURNER, M. W.; SOOTHILL, J. F.: *A controlled trial of hyposensitization with absorbed tyrosine dermatophagoides pteronyssinus antigen in childhood asthma: In vivo aspects.* *Clin. Allergy* 1984; 14: 209-220.
 36. PRUZANSKY, S. L. and PATTERSON, R.: *Histamine release from leukocytes of hypersensitive individuals. II Reduced sensitivity of leukocytes after injection therapy.* *J. Allergy* 1967; 39: 44-60.
 37. RAK, S.; HAKANSON, L. y VENGE, P.: *Immunotherapy abrogates the generation of eosinophil and neutrophil chemotactic activity during pollen season.* *J. Allergy Clin. Immunol.* 1990; 86: 706-713.
 38. ROCKLIN, R. E.; SHEFFER, A. L.; GREINER, D. K. and MELMON, K. L.: *Generation of antigen-specific suppressor cells during allergy desensitization.* *N. Engl. J. Med.* 1980; 302: 1213-1219.
 39. SADAN, N.; RHYNE, M. B.; MELLITS, E. D.; GOLDSTEIN, E. A.; LEVY, D. A. et LICHTENSTEIN, L. M.: *Immunotherapy of pollinosis in children. Investigation of the immunological basis of clinical improvement.* *New. Engl. J. Med.* 1969; 280: 623-637.
 40. SAXON, A.; MORROW, C. and STEVENS, R. H.: *Subpopulations de circulating B cells and regulatory T cells involved in vitro IgE production in atopic patients with elevated serum IgE.* *J. Clin. Invest.* 1980; 65: 1457-1460.
 41. SMITH, J. M.; PIZZARO, Y.: *Hyposensitization with extracts of dermatophagoides Pteronyssinus and house dust.* *Clin. Allergy* 1982; 2: 281-283.
 42. STRANNEGAR, D. O. and STRANNEGAR, I. L.: *T Lymphocyte numbers and function in human IgE-mediated allergy.* *Inmunol. Rev.* 1978; 41: 149-161.
 43. TADA, T.: *Regulation of reaginic antibody formation in animals.* *Prog. Allergy* 1975; 19: 122-129.
 44. TAMIR, R.; CASTRALANE, J. M. and ROCKLIN, R. E.: *Generation of suppressor cells in atopic patients during immunotherapy that modulate IgE synthesis.* *J. Allergy Clin. Immunol.* 1987; 79: 591-598.
 45. URBANEK, R.; KEMENY, D. M.; RICHARDS, D.: *Subclass of IgG anti-bee venom antibody produced during bee venom immunotherapy and its relationship to long-term protection from bee stings and following termination of venom immunotherapy.* *Clin. Allergy* 1986; 16: 317-322.
 46. VAN BEVER, H. P.; STEVENS, W. S.: *Suppression of the late asthmatic reaction by hyposensitization in asthmatic children allergic to house dust mite (Dermatophagoides Pteronyssinus).* *Clin. Exp. Allergy* 1989; 19: 399-404.
 47. VAN METRE, T. E.; ADKINSON, N. F. Jr.; AMODIO, F. J. et al.: *A comparative study of the effectiveness of the rinkel method and the current standard method of immunotherapy for ragweed pollen hay fever.* *J. Allergy Clin. Immunol.* 1980; 66: 500-513.
 48. WAHN, V.; SCHWETER, C.; LIND, P.; LOWENSTEIN, H.: *Prospective study on immunologic changes induced by two different dermatophagoides pteronyssinus extracts prepared from whole mite culture and mite bodies.* *J. Allergy Clin. Immunol.* 1988; 82: 360-370.
 49. WARNER, J. O.; SOOTHILL, J. F.; PRICE, J. F. and HEY, E. N.: *Controlled trial of hyposensitization to dermatophagoides pteronyssinus in children with asthma.* *Lancet* 1978; 2: 912-915.
 50. WASSERMAN, J. I.: *Mediators of immediate hypersensitivity.* *J. Allergy Clin. Immunol.* 1983; 72: 101-115.

CONFERENCIA

«El hábito tabáquico en el niño»

A. CUETO ESPINAR

Los problemas de la dependencia tabáquica son bien conocidos por todos los médicos y, aun cuando su actitud personal puede ser ambivalente, hay un acuerdo generalizado sobre la necesidad de adoptar medidas que permitan controlar su efecto negativo. Sin embargo, la oposición al efecto del tabaco no debe ser «cerril» y maximalista sino que debe reconocer que algunos de los efectos achacados al tabaco no están suficientemente demostrados y, en ocasiones, son independientes. Es importante no olvidar que el tabaco, a lo largo de la historia, ha sido atacado con saña o defendido más allá de lo razonable (8).

Como ejemplo de lo anterior puede considerarse el párrafo siguiente, escrito por un médico en 1620, «... seca el cerebro, obscurece la visión, vicia el olfato, embota y debilita tanto el apetito como el estómago, trastorna los humores y los espíritus, corrompe el aliento, induce temblor de los miembros, reseca la tráquea, los pulmones y el hígado y chamusca el corazón».

Por esos años el Papa mantuvo la amenaza de excomunión contra los consumidores de rapé y el zar de Rusia ordenó que a los fumadores se les cortara la nariz, después debían ser azotados y deportados a Siberia. Por el contrario, en 1657 otro médico recomendaba, en Londres, el uso

de hojas, extractos, ungüentos, polvos y lociones de tabaco, para curar una lista casi interminable de dolencias entre las que se citaban la jaqueca, sordera, dolor de muelas, resfriado, dolor de estómago, quemaduras, heridas, lombrices y las mordeduras de perro rabioso.

La preocupación por el hábito tabáquico en la infancia y adolescencia tiene más relación con el hecho de la adquisición de unos «comportamientos insanos» que con el propio efecto adverso a esta edad que, en términos generales, será más bien escaso.

Numerosos estudios fijan la edad de comienzo o de iniciación al tabaquismo alrededor de los 11 años. En un reciente trabajo, publicado por Salleras y cols (4), se recogen los datos de prevalencia de tabaquismo en Cataluña; se trata de una encuesta en población para comparar la situación en 1986 con la de 1982. Se observa que la mitad de los escolares han fumado (son fumadores diarios, ocasionales o exfumadores), pero estas cifras son optimistas si se toma en consideración el cambio producido a lo largo del tiempo, pues en el período 1982-86 se ha pasado del 75 % al 53 % (Tablas I y II). Estas cifras coinciden con la evolución en edades más avanzadas (15 a 24 años) donde la prevalencia, en varones, ha pasado del 58,6 %

al 38 %. En las mujeres, la disminución, entre 1982 y 1990, fue del 48 % al 37 %.

TABLA I. PREVALENCIA DE FUMADORES ACTUALES (DIARIOS Y OCASIONALES) SEGÚN EL SEXO Y LA EDAD EN ESCOLARES DE 11-16 AÑOS (AMBOS SEXOS) DE CATALUÑA 1986

EDAD	Prevalencia de fumadores actuales
11 años	122 (2,5 %)
12 años	159 (7,5 %)
13 años	164 (6,7 %)
14 años	159 (10,7 %)
15 años	116 (43,1 %)
16 años	82 (54,9 %)
TOTAL	802 (17,2 %)

* Tomado de Salleras y cols. (14).

TABLA II. PREVALENCIA DE ESCOLARES QUE HAN FUMADO (FUMADORES DIARIOS, OCASIONALES Y EXFUMADORES) EN ESCOLARES DE 11 a 16 AÑOS. CATALUÑA 1982-1986

	1982 HAN FUMADO	1986 HAN FUMADO
Varones	429 (78,0 %)	387 (56,8 %)
Mujeres	376 (67,9 %)	415 (48,4 %)
Ambos sexos	805 (73,0 %)	802 (52,5 %)

* Tomado de Salleras y cols. (14).

Estudios realizados en USA sugieren que entre el 80-90 % de los fumadores se inician durante la infancia, y la adolescencia, en el hábito tabáquico y esto se completa con una información según la cual unos 3000 adolescentes se incorporan, en ese país al tabaquismo cada día (15).

En las tablas III, IV, V y VI se recogen datos de la C.E., antes de la entrada de España y Portugal. No se dispone nada más que de datos procedentes de estudios puntuales pero en el informe (15) se sugiere que la frecuencia puede estar aumentando en las chicas que en edades de 16 y 17 años casi no presentan diferencias con los muchachos. Es llamativo también, en esos datos, que la frecuencia aumenta rápidamente entre los 12 y 15 años aunque estos países prohíben la venta de tabaco a los menores de 16 años (algunos elevan ese límite a los 18 años).

Disminuciones tan fuertes como las que registran algunos estudios en nuestro País resultan sorprendentes y, por eso, sería oportuno recibirlos con un cierto grado de escepticismo hasta que nuevos hallazgos lo confirmen, pues, como dice Nebot (9), el propio retroceso en la aceptación social puede estar haciendo que las respuestas negativas sean más frecuentes de lo real.

Prevención del tabaquismo

El Consejo de Europa (1) señalaba que la prevención de cualquier hábito que significara el consumo de una sustancia con tendencia a crear dependencia, debía basarse en: a) limitar la disponibilidad de dicha sustancia, b) actuar sobre la personalidad y las preocupaciones del consumidor, c) intervenciones sobre el medio cultural en el que vive.

El primer grupo de actuaciones está formado por las medidas legislativas que establecen prohibiciones de venta o de consumo y aquellas otras que, mediante el incremento de los precios (elevando los impuestos), pretenden limitar la accesibilidad de la población. Esto se ha utilizado ampliamente y diversos estudios nos permiten valorar las diferentes aproximaciones que se han realizado en los países preocupados por este problema.

TABLA III. PORCENTAJE DE NIÑOS QUE FUMAN REGULARMENTE MAS DE UN CIGARRILLO POR SEMANA ⁽¹⁾

País	Año	Edad (años)						
		11	12	13	14	15	16	17
Irlanda (Dublín)	1980-81		21	31	39	37	32	31
Irlanda (rural)	1982		23	23	34	38	36	44
Inglaterra y Gales	1982	1	2	8	18	24	26	
Escocia	1982	3	6	8	21	29		
Inglaterra (ciertos condados)	1982	3	5	7	18	24	24	
Inglaterra (Londres)	1979	4	4	9	16	21	21	

(1) Tomado de G. Todd (15).

TABLA IV. PORCENTAJE DE NIÑOS QUE FUMAN REGULARMENTE MAS DE UN CIGARRILLO POR DIA ⁽¹⁾

País	Año	Edad (años)						
		11	12	13	14	15	16	17
Bélgica	1973-74	1*		10	8	24	29	35
Francia (París)	1978	1	5*		20*		40*	
Francia (3 regiones)	1978-79					10	22*	
Italia (10 ciudades)	1981					13*		
Inglaterra (ciertos condados)	1982	2	2	5	13	19	21	25
Inglaterra (Londres)	1979	1	2	6	11	17	17	13
Canadá	1978	2	6	11	19	24	29	32

* Indica valores para las dos edades, agrupadas.

(1) Tomado de G. Todd (15).

TABLA V. PORCENTAJE DE NIÑAS QUE FUMAN REGULARMENTE MAS DE UN CIGARRILLO POR SEMANA ⁽¹⁾

País	Año	Edad (años)						
		11	12	13	14	15	16	17
Irlanda (Dublín)	1980-81	—	10	18	29	27	32	34
Irlanda (rural)	1982	—	11	16	26	26	26	34
Inglaterra y Gales	1982	—	1	6	14	25	25	
Escocia	1982	—	5	10	21	26		
Inglaterra (ciertos condados)	1982	2	3	12	20	24	24	24
Inglaterra (Londres)	1979	3	5	12	17	23	19	13

(1) Tomado de G. Todd (15).

TABLA VI. PORCENTAJE DE NIÑAS QUE FUMAN REGULARMENTE MAS DE UN CIGARRILLO POR DIA ⁽¹⁾

País	Año	Edad (años)						
		11	12	13	14	15	16	17
Bélgica	1973-74	1*		5	10	16	26	28
Francia (París)	1978	0	3*		32*		46*	
Francia (3 regiones)	1978-79					16	16	
Italia (10 ciudades)	1981					13*		
Inglaterra (ciertos condados)	1982	0,5	1	6	13	18	19	20
Inglaterra (Londres)	1979	1	2	7	11	17	14	11
Canadá	1978	2	4	12	24	32	34	34

* Indica valores para las dos edades, agrupadas.

(1) Tomado de G. Todd (15).

El desarrollo de una prohibición, de cualquier tipo, en relación con el tabaco (ya sea sobre la publicidad, la venta o el consumo) abre, inmediatamente, la polémica sobre los derechos y libertades de las personas, individualmente consideradas.

Estos debates han sido utilizados durante mucho tiempo por la industria tabaquera para apoyar los intentos de defender sus propios intereses. El Gobierno Finlandés estableció, y fue uno de los pioneros en este tema, que las libertades constitucionales tenían como finalidad garantizar la crítica y la libre opinión de los ciudadanos y no la promoción de las ventas de sustancias peligrosas para la vida (discusión sobre publicidad y promoción de las ventas v.s. libertad de palabra, prensa y expresión). Por otra parte la libertad de los fumadores no era superior, sino todo lo contrario, a la libertad de los otros de no ser expuestos a un riesgo (12).

Se ha hecho mucho hincapié en la importancia de prohibir la venta de tabaco a los niños. En 1987 el estado de Colorado, en EE.UU., aprobó una ley que prohibía la venta de tabaco a las personas menores de 18 años. Un año después un grupo de voluntarios colaboraron en un estudio para

valorar la eficacia de esa norma legal (11). Comprobaron que el 64 % de los intentos para comprar tabaco se materializaron (55 % directamente con el vendedor y 100 % en máquina expendedora). No había diferencia si se hacía una agrupación en mayores o menores de 14 años. Entre otros hallazgos, pudieron comprobar que las ventas a menores eran más frecuentes en el medio rural.

Estos datos han sido confirmados por un estudio posterior, realizado en 1989, con datos que pueden considerarse representativos de todo el territorio USA (10). En dicha investigación se constata que el 41,2 % de los jóvenes de 12-15 años compran su tabaco en grandes almacenes (IC: 33,7 % ÷ 48,7 %) y el 79,3 % lo hacen también en pequeños comercios (IC: 72,4 % ÷ 85,2 %).

Es evidente, como estos datos demuestran, que la existencia de una Norma Legal, sea cual sea su rango, que limite la venta a menores de edad, no garantiza por sí misma la disminución del consumo tabáquico en la infancia.

Las autoridades españolas, más tarde que en otros países, pero en la actualidad con el mismo entusiasmo que el que se

observa en nuestro entorno, han establecido diversas limitaciones sobre el consumo de tabaco en lugares públicos. Estas limitaciones tienen poca importancia en el caso de los jóvenes pues ellos no fuman habitualmente en esos lugares, aunque para los adolescentes puede suponer una cierta limitación (autobús, metro, aulas, etc.).

Sin embargo puede ser interesante revisarlas rápidamente pues, incluso para el niño, tiene un efecto educativo indirecto muy importante y podrían considerarse dentro del apartado de intervenciones sobre el ambiente cultural. El niño percibe que fumar no es una costumbre que te abra todas las puertas y que, a veces, puede ser incluso negativo para tu aceptación social. Generalmente él lo verá en los mayores, pero comprobar que una persona mayor tiene que arrojar el cigarrillo al entrar en un local o al ser recibido por otra persona origina un cierto impacto en el niño, el cual puede llegar a ver al fumador como un «ser inferior».

Conseguir esta imagen es muy importante, en especial en ambientes donde los fumadores son dominantes pues en ellos el niño, llega a desarrollar una especial predisposición favorable al tabaco. Un pequeño estudio realizado en Montreal (6), y del cual se han publicado datos previos, permitió conocer que casi la mitad de los niños de menos de 6 años de familias fu-

madoras, tenían intención de fumar cuando fueran mayores.

De forma breve puede hacerse un comentario sobre la utilización de los precios como barrera para el consumo. Todos los países europeos utilizan esa técnica que supone que más del 60 % del precio de un paquete de cigarrillos corresponde a impuestos (Tabla VII). Esto puede tener importancia para los adultos cuyo consumo puede moderarse ante esta presión pero, en nuestra opinión, debe tener muy poca importancia en el caso de los niños que consumen cantidades pequeñas de tabaco y compran los cigarrillos sueltos, o los paquetes entre varios. No se debe olvidar que, por ejemplo en Asturias, en el 60 % de los niños asturianos de 11-12 años recibían, en 1987, semanalmente más de 200 ptas. y esa situación llegaba al 75 % entre los fumadores (3).

Educación para la salud

Como se decía al principio, el interés sobre la dependencia tabáquica, en el niño, está en conseguir desarrollar estrategias de intervención que promuevan en él un sentido de rechazo al tabaco para que, de forma consciente, evite el contacto con el mismo.

La educación para la salud tiene como objetivo la modificación, en sentido favorable, de los conocimientos, actitudes y

TABLA VII. COMPONENTES DEL PRECIO DEL TABACO (EN %)

	Coste de producción	Margen Comercial	Impuestos
Australia	13,1	19,5	67,4
Bélgica	22,3	10,6	67,2
Dinamarca	7,4	8,3	84,3
Francia	17,2	10,5	72,3
Holanda	22,2	11,5	66,4
Italia	14,7	10,9	74,5

comportamientos de salud de los individuos, grupos y colectividades (13). Se comprende que ésta sea una metodología que ha atraído la atención de los sanitarios, para alcanzar el objetivo que se señalaba más arriba. En efecto, si lo que se desea es conseguir que el niño no se aficiona al tabaco parece razonable pensar que eso debe conseguirse mediante una educación apropiada.

Para que una intervención educativa sea efectiva es oportuno partir del reconocimiento de que debe estar integrada en el proceso educativo global, el cual se desarrolla en la escuela y la familia, con el apoyo del ambiente social en el que el niño se desenvuelve; pero la importancia que en cada comunidad tiene cada uno de esos elementos es variable, como también lo son los componentes de cada uno de ellos.

Por tanto es importante saber que, por ejemplo, la educación que se desarrolla en la escuela puede estar condicionada por factores tales como (7):

a) El ejemplo del maestro, cuya actitud puede ser muy negativa para todo el proceso, aunque el hecho de ser fumador no es, necesariamente, una situación adversa, si es capaz de usarla para reforzar la actitud de los alumnos.

b) El ambiente escolar, donde el niño puede percibir el rechazo al tabaco o, tal vez, un silencio cómplice.

c) Los compañeros que, de igual manera, pueden ser un factor de apoyo o un elemento desestabilizador. No debe olvidarse que en un estudio realizado en la antigua República Federal Alemana se encontró que el 38 % de los fumadores habían comenzado a fumar durante la edad escolar y, la gran mayoría de los trabajos sobre el tema, recogen la enorme influencia de los amigos en la iniciación al taba-

quismo. Que algunos trabajos reflejen un retroceso en la edad de iniciación al tabaquismo no invalida lo anterior, ni puede interpretarse como un cambio generalizado de los hábitos.

d) Las actividades escolares que sirvan de elemento compensatorio para los alumnos.

e) La familia. Se mencionó, con anterioridad, la influencia negativa de los padres, no obstante no puede interpretarse que unos padres fumadores están incapacitados para educar a su hijo en un estilo más saludable. Lo que si es evidente es que, si esos padres quieren ser eficaces, tendrán mayores dificultades para conseguir su objetivo.

En los últimos años se ha avanzado considerablemente en la integración de la educación para la salud y hoy estamos muy lejos de conceder la mínima utilidad a la «conferencia» o «charla» que, con la mejor voluntad, dirigía el médico o el enfermero/a a la población escolar. Frecuentemente, y en el mejor de los casos, los destinatarios agradecían aquel discurso que les libraba de las «mate» o de cualquier otra «odiosa» disciplina aunque fuera a condición de aguantar un rollo que no iba con ellos.

Dicho lo anterior conviene volver a una aseveración planteada previamente: la enseñanza de hábitos no tabáquicos, como toda la educación para la salud, debe integrarse con el conjunto de las materias curriculares. Existen opiniones discrepantes en este punto, pero la experiencia demuestra que cuando las materias relacionadas con la salud se pretenden desarrollar como una asignatura concreta se consigue, con frecuencia, crear una asignatura «maría», reflejo de la falta de aceptación social de la misma.

El objetivo de un programa escolar de prevención del tabaquismo sería conseguir

la no-experimentación y la abstinencia total por las razones siguientes (5):

a) Casi todos los niños que prueban el tabaco, acaban fumando.

b) El tabaco es nocivo a largo plazo, aun si se fuma pequeñas dosis (3-5 cigarrillos/día).

c) En la práctica, los fumadores acaban tomando dosis más altas (16 cigarrillos/día, promedio en España).

Para ello se deben hacer planteamientos específicos del programa para cada uno de los ciclos de EGB. En el *ciclo inicial* sólo se le deben transmitir ideas muy genéricas sobre los efectos que el uso y abuso de ciertas sustancias (entre ellas el tabaco) tiene para la salud. Debe conocer y comprender los conceptos de uso y abuso.

Como consecuencia de lo anterior se estimulará la abstinencia amplificando los beneficios de la misma para poder disfrutar de los juegos.

En el *ciclo medio* debe llegar a entender el riesgo de uso del tabaco, sus efectos nocivos tanto en los fumadores activos como pasivos, también deberá empezar a familiarizarse con los factores individuales y sociales que favorecen la adicción tabáquica.

A la vez se le deben proporcionar alternativas, entre las que se recomiendan, de modo especial, actividades deportivas y la iniciación en técnicas de relajación.

En el *ciclo superior* la formación será más completa y adaptada a la capacidad de aprendizaje de esta edad. Debe asimilar el concepto de riesgo de uso del tabaco, y sus efectos, y debe conocer las causas y consecuencias de la dependencia.

Verá al tabaquismo como un problema de consecuencias sociales y no solo individuales. Conocerá los factores psicológicos, físicos y sociales que lo condicionan. Deberá identificar los mensajes «subliminales» que se introducen en la publicidad y deberá aprender a valorar lo que ello significa de manipulación.

En esta etapa el joven deberá conocer la prevención, en la que ya se inició en el ciclo anterior.

En definitiva se trata de un proceso que encadena un año con el siguiente, y un ciclo con el consecutivo, de tal manera que el joven aprende de modo imperceptible unos hábitos que, además, tienen su fundamento en conocimientos teóricos. Esta enseñanza, con frecuencia, no se hace solo para el tabaco ya que suele aprovecharse para cuestionar otras sustancias que también producen dependencia.

Se han expuesto aquí algunos problemas relacionados con la prevención del hábito tabáquico, pero no se olvide que el fenómeno es mucho más complejo y requiere otras actividades complementarias que aquí no se han tratado.

BIBLIOGRAFIA

1. ANÓNIMO: *Education pour la Santé visant à prévenir les toxicomanies*. Strasbourg. Conseil de L'Europe. 1984.
2. ARY, D. V.; BIGLAN, A.; GLASGOW, R. *et al*: *The efficacy of social-influence prevention programs versus «standard care»: are new initiatives needed?*. J. Behav Med., 1990; 13: 281-96.
3. CASARIEGO POLA, F.: *Contribución al estudio de la prevención primaria del tabaquismo*. Tesis Doctoral. Universidad de Oviedo. 1989.
4. C. D. C.: *Cigarette sales to minor*. Colorado, 1988. Editorial note MMWR, 1990, 39: 795 y 801.

5. COMISIÓN PARA LA REDACCIÓN DEL PROGRAMA DE EDUCACIÓN PARA LA SALUD EN LA ESCUELA: *Orientaciones y programas. Educación para la Salud en la Escuela*. Generalidad de Cataluña y Ministerio de Sanidad y Seguridad Social. 1986.
6. KISHCHUK, N.; MASSON, P.; O'LOUGHLIN, J.; SACKS-SILVER, G.: *Problems in measuring impact of smoking prevention intervention for very young children*. Can J. Public. Health, 1990; 81: 229-30.
7. LÓPEZ GONZÁLEZ, M. L.: *Proyecto pedagógico para la prevención del tabaquismo en la escuela*. Oviedo. AECC. Junta Provincial de Asturias. 1988.
8. MILLER, B. F.; BURT, J. J.: *Salud individual y colectiva. El hombre y la sociedad actual*. México. Interamericana. 1973.
9. NEBOT ADELL, M.: *Los jóvenes y el tabaco: ¿podemos ser optimistas?* Gac. Sanit, 1991, 5: 111-3.
10. PIERCE, J. P.; MILLS, S. L.; SHOPLAND, D. R.; MARCUS, S. E.: *Accessibility of cigarettes to youths aged 12-17 years*. United States, 1989. MMWR, 1992, 41: 485-7.
11. RAVESLOOT, L.: *Cigarette sales to minors*. Colorado, 1988. MMWR, 1990, 39: 794-5.
12. ROEMER, R.: *L'action législative contre l'épidémie mondiale de tabagisme*. Ginebra. OMS. 1983.
13. SALLERAS SANMARTI, L.: *Educación sanitaria: concepto, campos de acción, agentes y las bases estadísticas de la modificación de los comportamientos de salud* en G. Piédrola Gil y cols. «Medicina Preventiva y Salud Pública 9.ª ed. Barcelona. Masson-Salvat. 1991: 1039-51.
14. SALLERAS, L.; PARDELL, H.; PLANS, P.; FUENTES, M.; SERRA, L.; VAQUE, J.: *Epidemiología del tabaquismo en los escolares y jóvenes de Cataluña*. An. Esp. Pediatr. (pendiente publicación).
15. TODD, G.: *Statistics of smoking in the member states of the European Community*. Luxembourg. Office for Publications of the European Communities 1986.

Una visión integral del adolescente y de su salud

F. PRANDI

La salud del adolescente constituye un objetivo fundamental de la nueva Pediatría y la adolescencia es una nueva edad para la Pediatría. La Academia Americana de Pediatría define las edades pediátricas prolongándolas hasta los 21 años. Los especialistas de Medicina Interna General también reivindican la tutela sanitaria de los adolescentes. Mi intención es definir la adolescencia como grupo humano de alto riesgo sanitario y asimismo definir al pediatra como el especialista idóneo para el adolescente con una función básica preventiva tanto o más que terapéutica.

La importancia sociológica del adolescente se debe en primer lugar al elevado número de adolescentes y al aumento de la duración del período de la adolescencia, provocado por el comienzo más precoz de la pubertad y la prolongación del período de formación escolar y profesional. En segundo lugar la adolescencia es un período de reivindicaciones múltiples (éticas, políticas, pedagógicas, psicológicas, etc.) que se plantean sin cesar. Finalmente, en tercer lugar, es un período con un importante papel económico en la sociedad, por la iniciativa y el poder adquisitivo de los adolescentes, principalmente en los países industrializados de Occidente.

TERMINOLOGÍA Y DEFINICIONES

Etimológicamente pubertad se refiere a vellosidad pública, y es pues, un púber

aquél que se presenta o está desarrollando este carácter sexual y los demás caracteres sexuales secundarios. La pubertad empieza con la aparición de los caracteres sexuales secundarios y termina con el logro de la capacidad reproductiva. Adolescencia significa transformarse en adulto (del verbo latino «*adulescere*»: crecer, hacerse mayor) y el adolescente es, pues, aquel sujeto que se haya en período de tránsito entre la infancia y la edad adulta. Sin embargo la significación exacta de estos términos parece variar de una a otra lengua, y en cada una de ellas varía según las épocas. Creo que la definición más sencilla de la adolescencia es la siguiente: «La adolescencia es la edad que sigue a la infancia inmediatamente después de la crisis de la pubertad y culmina al cesar totalmente el crecimiento; abarca aproximadamente de los 12 a los 18 años en las muchachas y de los 14 a los 20 años en los muchachos». O sea que la adolescencia es el proceso de desarrollo que transforma el niño en hombre o en mujer, iniciándose con la aparición de los caracteres sexuales secundarios y terminando al final del crecimiento somático. En los países anglosajones hay que tener en cuenta el término «teenagers» que se refiere a los sujetos de edades cuya cifra termina por «teen», o sea precisamente de los 13 a los 19 años. El final de la adolescencia evidentemente no está claramente delimitado y varía en función de los criterios físicos, mentales, afectivos, sociales culturales que se adoptan para defi-

nir al adulto. Aunque el criterio de la edad cronológica no es el instrumento óptimo de medida de las etapas del desarrollo, en dos reuniones de la OMS (1965 y 1977) se indicó que los límites de edad del adolescente eran los 10 y los 20 años, criterio que resulta utilitario desde el punto de vista estadístico en estudios demográficos y sanitarios. En otras publicaciones se menciona otra etapa de la vida que corresponde al «adulto joven», término que generalmente corresponde a la zona de edad de los 15 a los 25 años.

CONSIDERACIONES DEMOGRÁFICAS

La evolución demográfica mundial demuestra que la proporción de adolescentes ha aumentado desde 1950 hasta 1980, irá disminuyendo desde 1980 hasta 1990 y seguramente presentará una estabilización y un ligero aumento entre 1990 y el año 2000. También se ha observado que ha ido en aumento a lo largo de este siglo el número de nacimientos ilegítimos durante los años de la adolescencia, en proporción inversa, de todos modos, a la edad de los adolescentes. Y se ha producido además en cantidad creciente el fenómeno de la «cohabitación» antes del matrimonio de los adolescentes principalmente en las ciudades de los países industrializados.

EL DESARROLLO BIOLÓGICO, PSICOLÓGICO Y SOCIOLÓGICO

En el curso de la adolescencia se producen transformaciones que podemos agrupar en tres sectores: el desarrollo biológico, el desarrollo psicológico y el desarrollo sociológico.

El *desarrollo biológico* supone un conjunto de modificaciones esenciales: El crecimiento de todo el organismo, mensura-

ble fundamentalmente en talla y peso —Modificaciones de la cantidad y de la distribución de las grasas: composición corporal —Desarrollo de las funciones respiratorias y cardíaca, y de la fuerza muscular— Desarrollo de las gonadas y de los caracteres sexuales secundarios.

En relación con este desarrollo biológico es preciso un conocimiento profundo de la endocrinología de la pubertad y de las desigualdades del desarrollo puberal entre ambos sexos, entre individuos del mismo sexo, y en el tiempo y en el espacio.

El *desarrollo psicológico* también comporta modificaciones en diferentes sectores: el desarrollo intelectual y el desarrollo psicoafectivo (con sus facetas de desarrollo psicosexual, de acceso a la autonomía, de tendencias y comportamiento agresivos, de desarrollo moral).

El *desarrollo sociológico* (en la familia, en el grupo, en la sociedad, en la profesión) constituye una esfera de transformación tan importante como la biológica y la psicológica.

TRASTORNOS DEL PROCESO DE MADURACIÓN PRECEDENTES O COINCIDENTES CON LA ADOLESCENCIA

Los trastornos del proceso de maduración característico del adolescente pueden afectar al desarrollo somático y al desarrollo psicológico.

Las *perturbaciones somáticas* puede preceder a la adolescencia o coincidir con la adolescencia. Las perturbaciones anteriores a la adolescencia son las insuficiencias estaturales genéticas y adquiridas. Las perturbaciones coincidentes con la adolescencia son fundamentalmente los excesos de estatura, cuya importancia es mayor en el sexo femenino. La pubertad precoz y el

retraso de la pubertad constituyen capítulos especiales que presentan implicaciones psicosociales múltiples.

Las *perturbaciones psicológicas* anteriores a la adolescencia son detenciones de la maduración, con la consiguiente «patología del desarrollo». Las perturbaciones psicológicas coincidentes con la adolescencia plantean una «patología conflictual», que viene a significar un conflicto neurótico. Así, pues, la psicopatología del adolescente es múltiple y variada, pero con gran frecuencia es manifestación de una personalidad «límite», predepresiva o depresiva, y cuyas manifestaciones más alarmantes son las tentativas de suicidio, la anorexia mental, la dependencia de las drogas, las fugas, la delincuencia de repetición, las conductas sexuales anormales y las fobias, conversiones y obsesiones. En general el pediatra poco conocedor de la psicopatología del adolescente tiende a considerar los fenómenos realmente patológicos como «normales», o bien tiende a interpretar indicadores benignos como signos de patología grave.

NECESIDAD DE UNA VISIÓN INTEGRADA DEL ADOLESCENTE

Los comentarios anteriores, en los que con fines didácticos he sectorializado diferentes aspectos de la vida del adolescente, me obligan a la afirmación de la necesidad de un abordaje global de la salud del adolescente, de un abordaje «comprensivo», total, con cuidados que «engloban todo el conjunto» y que eviten así la fragmentación del adolescente enfermo entre el pediatra, el endocrinólogo, el psiquiatra...

IMPORTANCIA DEL MEDIO

El ambiente circundante del adolescente condiciona en gran manera su evolución, y así es muy importante el estudio de

los diferentes grupos de interlocutores del adolescente: la familia, el medio escolar, el mundo del trabajo, las actividades y la industria del ocio, los grupos o bandas de adolescentes, etc. En suma es indispensable el conocimiento profundo de la ecología del adolescente en sus diferentes aspectos y en los diferentes niveles socioeconómicos.

LA MAYORÍA DE EDAD

Puede entenderse desde el punto de vista civil, cívico (o electoral) y penal. La mayoría de edad civil corresponde en la mayoría de países a los 18 años, y en general coincide con la mayoría de edad cívica o electoral. La mayoría de edad penal, hoy estabilizada alrededor de los 18 años en la mayoría de países, se halla en discusión, con tendencia general de los juristas hacia la introducción de un período de transición entre la minoría y la mayoría penal, con medidas especiales en favor de los adultos jóvenes de 18 a 21 años, e incluso hasta los 25 años.

EL ESTATUTO SOCIAL

La situación social creada por la ley o por la opinión pública para una categoría determinada de personas (estatuto social) ha variado profundamente en lo que se refiere a los adolescentes. La situación del adolescente en relación al trabajo, al ejército, a la vida de familia, etc. dependen principalmente de la evocación que de ellos se hace en los «mass-media», y que, a menudo, origina la «exclusión social» del adolescente. El médico ocupa una situación clave para cambiar estos estereotipos negativos del adolescente y evitar su segregación, ofreciendo a los adolescentes fórmulas de diálogo de cooperación y de acción. Una cooperación eficaz entre los

responsables de los medios de información y de los medios científicos podría dar respuesta a los errores y dificultades de presentación de las «imágenes» de los adolescentes al gran público.

NECESIDADES FUNDAMENTALES DE LA SALUD EN LA ADOLESCENCIA

Estudio previo a la planificación sanitaria en la relación con la adolescencia es precisar cuáles son las necesidades de la salud en esta etapa de la vida, tanto en los aspectos físicos o biológicos, como en los aspectos psicosociales. Con este objetivo se han seguido diferentes parámetros o indicadores, que pretenden definir la salud.

Las *necesidades biológicas principales* son los ritmos de vida (en el sueño, el trabajo y el ocio), la alimentación y el ejercicio físico y el deporte.

Las necesidades psicosociales principales pueden valorarse en relación a la actividad mental, al descubrimiento y aprendizaje de las relaciones sociales, al descubrimiento de las relaciones sexuales, y a los comportamientos de riesgo elevado.

A partir de la definición de estas necesidades es razonable pensar que si el sujeto sano es aquél que utiliza mejor sus capacidades fisiológicas, psicológicas y sociales, cuando hay necesidades que no se pueden satisfacer se altera el desarrollo armonioso y global del adolescente, tanto como individuo como miembro de un grupo social. Esquemáticamente las necesidades pueden no ser satisfechas porque se desconocen, porque no se manifiestan o porque no son consideradas o son mal consideradas por los servicios de salud. Un mejor análisis de la situación sanitaria de los adolescentes ha de permitir el conocimiento de sus necesidades reales. La educación para la salud y sobre todo el desarrollo de una acti-

tud confiada facilitan la expresión de estas necesidades en forma de una demanda explícita. La puesta a punto de servicios y programas adaptados acaba de aproximar necesidades, utilizadores potenciales y servicios. Se trata, pues, de un proceso ciertamente complejo, pero indispensable si se quiere responder mejor a las necesidades de salud del adolescente.

LOS PROBLEMAS DE SALUD «MAYORES» DE LOS ADOLESCENTES

En el enfoque de la patología de la adolescencia se pueden definir una serie de problemas, tanto cuantitativamente como cualitativamente, y asimismo es indispensable valorar la percepción del estado de salud de los adolescentes a través de su propia observación.

El estudio de esta problemática se basa en la valoración y utilización de «indicadores»: mortalidad, morbilidad, «maladaptación», «malestar», «descontento», consumo médico y factores indicadores de riesgo.

En el ámbito de la *salud somática* deben valorarse problemas dermatológicos (acné y otras dermatosis, bronceado, cosméticos, tatuajes, etc.), problemas de salud dental (caries, paradontopatías, gingivitis, traumatismos y muelas de juicio), problemas ortopédicos y traumatológicos, problemas oftalmológicos, problemas endocrinológicos, problemas ginecológicos, tumores, alergias, obesidad, úlcera duodenal, hipertensión, hipercolesterolemia, problemas oncológicos y hematológicos, enfermedades de transmisión sexual, enfermedades infecciosas, etc. También pueden definirse procesos patológicos específicos del adolescente (epifisiolisis del fémur, enfermedad de Osgoog-schalatter, enfermedad de Scheuermann, etc.).

En toda la atención médica del adolescente es fundamental atender a las cuali-

dades de intimidad y de confidencialidad de la relación médico-enfermo y adoptar las medidas necesarias para respetarlas al máximo en todo acto médico.

En los *problemas de salud psicosocial* deben valorarse las conductas alimentarias desviadas (anorexia mental, obesidad, regímenes alimentarios «ideológicos») y las dificultades escolares, que constituyen una problemática específica muy extendida.

En los *problemas relacionados con la sexualidad y la fecundidad* el pediatra, en colaboración con el ginecólogo, se enfrentará con los problemas ginecológicos comunes, la contracepción, las enfermedades de transmisión sexual, el aborto y la violación.

En la *utilización de alcohol, drogas, medicamentos, y tabaco* la participación del pediatra abarca aspectos preventivos y aspectos terapéuticos que requieren un conocimiento profundo de estos temas.

El *comportamiento desviado, la agresividad, la delincuencia, el vandalismo, y la criminalidad* son otros tantos problemas de comportamiento que exigen la colaboración de diversos estamentos profesionales.

Los *accidentes* constituyen una verdadera epidemia en la adolescencia.

El *suicidio* es una de las causas principales de muerte en la adolescencia.

SITUACIONES ESPECIALES DE RIESGO ELEVADO

Diversas situaciones sociológicas se presentan con gran frecuencia en la adolescencia y plantean una problemática especial, características de esta etapa de la vida, con implicaciones biológicas y psicológicas muy trascendentales. La más importante es el embarazo de la adolescente

y el papel de padres de parejas de adolescentes que deben enfrentarse con la crianza y educación de los hijos, con su escolarización, etc. en una posición de stress psicosocial «mayor». Los adolescentes con inferioridades motoras, sensoriales y mentales, los adolescentes inmigrantes, etc. constituyen otros tipos de problemas especiales.

LA SALUD DEL ADOLESCENTE VISTA POR EL MISMO Y LOS SERVICIOS DE SALUD DEL ADOLESCENTE

Muchos estudios médico-sociológicos han intentado estudiar el punto de vista del adolescente y la expresión de su demanda en relación con los servicios de salud. De ellos se deducen la flexibilidad que deben presentar los servicios de salud, así como las líneas de su actuación respecto a los adolescentes. La espontaneidad y la sinceridad de los adolescentes hacen siempre muy fecunda su implicación en la definición de sus propias necesidades, y hay que insistir en la necesidad de que cada servicio (hospital, consulta externa, centro de salud, consultorio) considere como una premisa indispensable en la planificación de su actividad la participación de los adolescentes en la definición de sus propias necesidades de salud.

Los conceptos de «consentimiento» y de «confidencialidad» en las relaciones entre el personal médico-social y el adolescente constituyen una base indispensable e insustituible en el contexto general de la atención de la salud del adolescente.

ADOLESCENTES EN EL MUNDO ESCOLAR Y EN EL DEPORTE

En la mayoría de países industrializados todos los adolescentes están escolarizados por lo menos hasta los 15 años. Después van a la Universidad o a los centros

de formación profesional y el colectivo de adolescentes de estos centros puede ser objetivo de la atención médica de los servicios de salud escolar y universitaria, con un papel predominante e importantísimo de las actividades destinadas a la educación para la salud. En muchos países estos servicios se complementan con la creación de «clubs de salud» para escolares en los que se desarrollan actividades monográficas de estudio y de profilaxis con la participación activa de adolescentes y adultos motivados (padres, profesores, equipos de salud escolar, expertos, etc.).

También en las actividades deportivas la atención médica debe ser especialmente adecuada y sugiero que se tengan en cuenta las directrices de la Academia Americana de Pediatría para el examen de preparticipación y asimismo para el seguimiento de los deportistas.

ADOLESCENTES EN EL MUNDO DEL TRABAJO

Muchos adolescentes se hallan sometidos a una situación laboral y a la problemática del paro, del desempleo, del cambio frecuente de ocupación, etc. En el medio laboral los exámenes médicos de contratación, los servicios médicos de empresa y la higiene del trabajo deben tener conciencia de la existencia de los adolescentes y de sus peculiares necesidades, y los profesionales de la salud en el trabajo pueden influir mucho en la protección de la salud global de este grupo de riesgo elevado.

LA HOSPITALIZACIÓN DEL ADOLESCENTE

El stress biológico, psicológico y social de la hospitalización puede disminuir si se reconocen los derechos a la intimidad y a la confidencialidad del adolescente y si se tienen en cuenta las características psicosociales de la adolescencia. Es fundamental

la creación de unidades de hospitalización para adolescentes y asimismo la creación de consultas externas y consultorios especializados, que se caractericen por el conocimiento profundo de la adolescencia en lo que se refiere a la personalidad del adolescente y a sus necesidades más particulares.

LA UBICACIÓN DEL ADOLESCENTE EN INTERNADOS, REFORMATARIOS Y ANÁLOGOS

Las estructuras de todas estas instituciones de protección y de reforma son ordinariamente obsoletas y desprovistas de los principios más elementales relativos al conocimiento del adolescente. Los profesionales de la salud pueden influir extraordinariamente en la promoción de la salud de los adolescentes en estas instituciones.

LA FORMACIÓN DE LOS PADRES Y DE LOS FUTUROS PADRES DE LOS ADOLESCENTES

No se puede negar que las influencias más importantes en el desarrollo y en el estado de salud de los adolescentes corresponden, directa o indirectamente, a las decisiones de sus padres, a su personalidad, a sus actitudes, a los valores que sustentan, a los conocimientos y a sus competencias. Los padres del adolescente contribuyen así a forjar su confianza fundamental y su actitud general hacia la vida, su nivel de autonomía, su comportamiento intelectual, social y en materia de salud. Por ello la información y la formación de los padres es fundamental en los aspectos cognoscitivos, afectivos y conductuales, a través de diversos métodos. Estos métodos consisten en cursos de formación de padres, información escrita, conferencias, trabajo de grupos, centros de orientación, etc. La educación de los padres representa

un potencial real de mejoramiento de la calidad de vida de los adolescentes.

LA FORMACIÓN DE LOS MÉDICOS Y DEL PERSONAL DE SALUD

La adolescencia es una etapa de la vida que, en general, no se contempla en los programas de formación de los médicos ni del personal de salud. Sería deseable que el adolescente tuviera la atención necesaria en los programas de pregraduados y que constituyera una parcela indispensable en la formación del especialista en pediatría. Estas posibilidades de formación deben ser asequibles a los médicos de diferentes dis-

ciplinas, aunque la pediatría represente, «a priori», una preparación particularmente adaptada. Lo mismo podríamos decir del resto de personal de salud, empezando por las enfermedades del sector extrahospitalario. Los adolescentes tienen el derecho de poder hallar, para resolver sus problemas de salud, a unos médicos y a un personal de salud competentes respecto a las características de este grupo de edad, de sus necesidades de salud y de las instituciones y recursos de la comunidad en relación con los adolescentes. Bajo este prisma el pediatra es el médico mejor preparado y más motivado para desempeñar el papel de coordinador de la atención a la salud de los adolescentes.

BIBLIOGRAFIA

- L'adolescence*. Paris, 1969, Bloud et Gay, éd.
- AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS: *Committee on School Health. School health: a guide for health professionals*. Evanston, 1981.
- AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS: *Committee on Sport Medicine. Sports Medicine: Health Care for Young Athletes*. Evanston, 1983.
- ANYAN, W. R.: *Adolescent medicine in primary care*. New York, Wiley, éd. 1978.
- BAYEN, J. F.: *Adolescents, aujourd'hui; leurs visages, leurs difficultés, leurs choix*. Paris. Laffont, éd. 1981.
- BLOCH, H. et NIEDERHOFFER, A.: *Les bandes d'adolescents*. Paris, Payot, éd. 1963.
- CHRISTIAENS, L.; DUBRULLE, P. et AMOUDRU, C.: *Médecine sociale de l'adolescent*. Paris, Doin, éd. 1960.
- DANIEL, W. A.: *The adolescent patient*. St. Louis, Mosby, éd. 1970.
- GALLAGHER, J. R.; HEALD, F. P. et GARELL, D. C.: *Medical care of the adolescent*. 3e édition. New York, Appleton-Century-Crofts, éd. 1976.
- GESELL, A.: *L'adolescent de 10 à 16 ans*. 4e édition. Paris, PUF, éd. 1973.
- MANCIAUX, M. et DESCHAMPS, J. P.: *Santé de la mère et de l'enfant: de la PMI à la santé de la famille*. Paris, Flammarion Médecine-Sciences, éd. 1978.
- MANDE, R.; MASSE, N. P. et MANCIAUX, M.: *Pédiatrie sociale, 2e édition*. Paris, Flammarion Médecine-Sciences, éd. 1977.
- NEINSTEIN, L. S.: *Salud del adolescente*. Barcelona, 1991, J. R. Prous, ed.
- OMS.: *Besoins sanitaires des adolescents*. OMS Sér. Rapp. techn. 1977, n.º 609.
- OMS.: *Les problèmes de santé des adolescents, rapport d'un comité d'experts*. OMS. Sér. Rapp. techn. 1965, n.º 308.
- OMS.: *La santé mentale des adolescents et des jeunes*, par A. R. May, J. H. Kahn, B. Cronholm. Cah. Santé publ. 1971, n.º 41.
- OMS., BUREAU REGIONAL DE L'EUROPE.: *L'enfant et l'adolescent dans la société. Rapport sur une conférence*, Athènes, 26-30 septembre 1978. Rapports et Etudes EURO, 1979, n.º 3.
- Symposium on adolescent medicine*, D. C. Garell, Ed. Pediat. Clin. N. Amer. 1973, 20, n.º 4.
- Symposium on adolescent medicine*, I. F. Litt Ed. Pediat. Clin. N. Amer. 1980, 27, n.º 1.
- VALLBONA, C.: *El pediatra, especialista idóneo para el adolescente*, An. Esp. Pediatr., 27, S 27 (87-92), 1987.
- ZUBIN, J. et FREEMAN, A. M.: *The psychopathology of adolescence*. New York, Grune and Stratton, éd. 1970.

Historia de la Pediatría

Guillermo Arce y la generación de «los pH»

E. SÁNCHEZ VILLARES

Uno de los objetivos del Memorial G. Arce es acercar al conocimiento de las generaciones más jóvenes lo que significó la obra y personalidad de nuestro Maestro. En el número del *Boletín de Pediatría* donde se recogían las aportaciones científicas del Memorial del año anterior (1991; 141: 273-274), se comentó una fotografía obtenida el 10 de febrero de 1930. En ella figuraba, junto a los primeros discípulos pediatras, el Dr. don Gerardo Clavero que dirigió el Laboratorio fundado por don Guillermo en el Jardín de la Infancia. Cuando Clavero accedió a una cátedra de Higiene y Sanidad, asumió su responsabilidad el Dr. Manuel Merecilla Iñiguez, que en estrecha identificación con Arce se mantuvo en este puesto hasta su jubilación en 1976.

Creo que es de justicia recordar que la generación pediátrica a la que perteneció don Guillermo es la que introduce «el desarrollo de las ciencias básicas, la modernización de las técnicas médicas y quirúrgicas y el deseo de transmitir a sus colaboradores un profundo afán por el saber e inquietud por lo conocido» (M. Jiménez Casado). A esta generación se le ha llamado de «Jiménez Díaz», figura señera de la Medicina Interna que creó el Instituto de Investigaciones Médicas, anejo a la cátedra universitaria que regentaba, y en el que inicialmente trabajaron Arjona, Barreda, Morán, Ochoa, Bielschowski, y desde 1940, al reanudar su andadura, F. Grande Covian, entre otros. El intento de integrar

la experiencia clínica y las ciencias básicas hizo que se le llamara despectivamente, desde la ignorancia, «los del pH».

G. Arce, después de su estancia en Francia y Alemania dota de Laboratorio propio a sus Servicios. Debo al Dr. Merecillo, coetáneo de nuestro Maestro, información muy valiosa sobre los primeros pasos de la Escuela. En una carta suya de hace unos meses incluía la fotografía que hoy reproducimos. Realizada en el Laboratorio del Jardín de la Infancia se le ve junto a sor Concepción, competente laborantina especializada en técnicas y análisis.

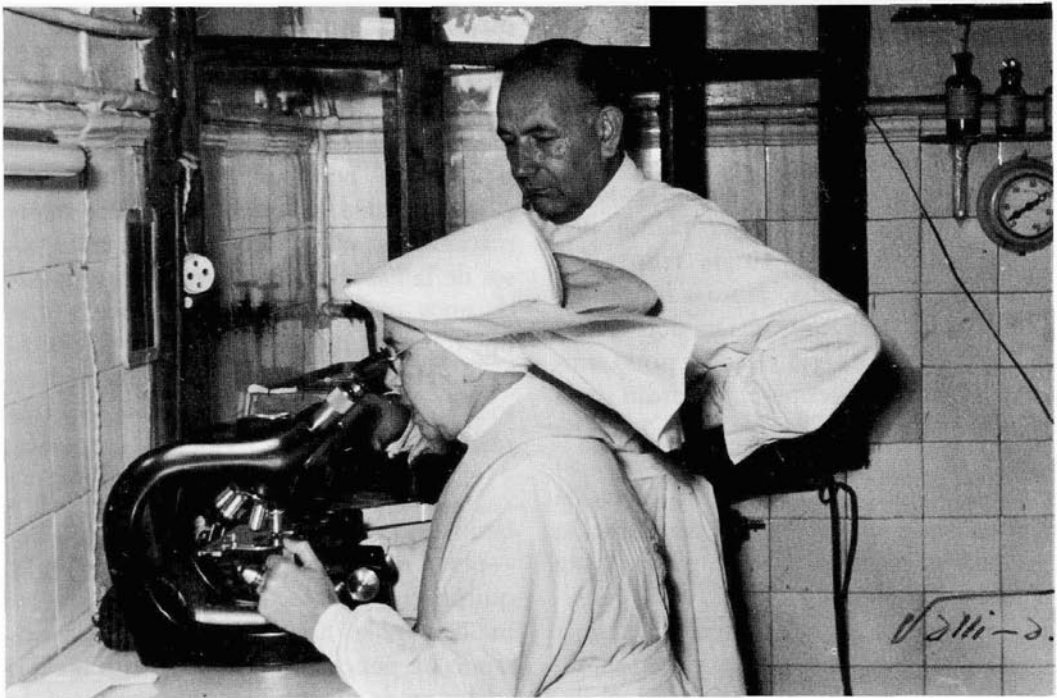
Cabe destacar la amplia visión de don Guillermo. Siendo un pediatra generalista —capaz de abarcar la vertiente médica y quirúrgica de las Enfermedades de la Infancia—, se adelantó a su tiempo dotando de personalidad propia a los medios auxiliares de diagnóstico. Fue precursor de las Especialidades Pediátricas al publicar por vez primera una *Patología del Recién Nacido*, cuyos tres volúmenes aparecieron sucesivamente en 1947, 1948 y 1950.

También lo fue a la hora de establecer una estrecha colaboración con el personal de enfermería, auxiliares, de la administración y secretariado.

Me es grato rememorar estos hechos en un Memorial, como el de este año, en que están presentes representantes de tantas generaciones. La de Arce, a la que pertenece Merecilla, la de sus discípulos, no de

la primera hora —pioneros— sino de la segunda, a la que pertenecemos F. Collado Otero y yo mismo. De la siguiente, en la que cabría encuadrar al Dr. Jaime Revuelta. La de nuestros discípulos —hoy Maestros— como el Prof. Dr. Manuel Crespo Hernández. Y la de los que le si-

gue, a la que pertenece el Dr. Carlos Ochoa, ganador este año del Premio Guillermo Arce de Nutrición. Están aquí una de sus más distinguidas enfermeras Ascensión Echegarreta y su secretaria durante muchos años Angeles Sivarro Pardo.



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.

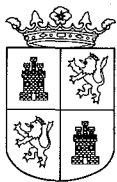
Las fotografías serán identificadas al dorso, con un lápiz blando, señalando el nombre del primer autor, número correlativo y orientación. Las imágenes, especialmente radiografías, se recortarán, suprimiendo las zonas negras o sin interés. De esta forma resaltará más la zona comentada y se reproducirá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



ESTA REVISTA SE EDITA CON LA COLABORACION DE

LA JUNTA DE CASTILLA Y LEON

Y

EL GOBIERNO AUTONOMICO DE CANTABRIA