

BOLETIN DE PEDIATRIA

SOCIEDAD DE PEDIATRIA DE ASTURIAS, CANTABRIA, CASTILLA Y LEON

Miembro de la Asociación Española de Pediatría

PUBLICACION TRIMESTRAL



Vol. XXXII

julio - setiembre, 1991

Núm. 141

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. XXXII

julio - setiembre 1991

Núm. 141

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 ÁZCONA DE ARRIBA

Ávila: Dr. JOSÉ LUIS HERNÁN SANZ

Burgos: Dr. PAULINO APARICIO LOZANO

León: Dr. INDALECIO FIDALGO ALVAREZ

Palencia: Dra. ISABEL ROJO FERNÁNDEZ

Salamanca: Dra. CARMEN PEDRAZ GARCÍA

Cantabria: Dr. JOSÉ MIGUEL DíEZ SANTOS.

Segovia: Dr. JOSÉ GARCÍA VELÁZQUEZ

Valladolid: Dr. LUIS RODRÍGUEZ MOLINERO

Zamora: Dr. ANDRÉS CARRASCAL TEJADO

BOLETIN DE LA SOCIEDAD DE PEDIATRIA

Director Fundador:

Prof. Dr. E. SÁNCHEZ VILLARES

Director:

Prof. A. BLANCO QUIRÓS

Subdirectores:

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

Comité de Redacción:

Dres. J. RODRIGO PALACIOS (Burgos), J. A. GÓMEZ CARRASCO (León), A. DE CARLOS CAMPO (Ávila), C. PEDRAZ GARCÍA (Salamanca), P. CUADRADO BELLO (Segovia), G. 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: GARSÍ, S.L. Apartado 1.038. Londres, 17. 28028 Madrid (España)

SUMARIO

Páginas

Originales

ARCE GARCÍA, J. L.: <i>La nueva Genética</i>	177
MONTALVO CORREA, A.: <i>Fundamentos del análisis molecular del genotipo. Sondas genéticas</i>	183
GARCÍA FUENTES, M.: <i>Aspectos preventivos del déficit de alfa-1 antitripsina</i>	193
HERRANZ FERNÁNDEZ, J. L.: <i>Aproximación molecular a las distrofias musculares ligadas al cromosoma X</i>	197
BUENO SÁNCHEZ, M.: <i>Etiología de las malformaciones congénitas</i>	205
SÁNCHEZ GONZÁLEZ, E.: <i>Valoración del estado nutricional en clínica pediátrica</i>	217
MUÑOZ CALVO, M.: <i>Tratamiento general de las hiperlipoproteinemias</i>	231
POZO ROMÁN, J.: <i>Formas no clásicas de deficiencia de hormona de crecimiento</i>	239
SOBRADILLO RUIZ, B.: <i>Estado actual del tratamiento del niño con talla baja</i>	255
PRIETO VEIGA, J.: <i>Efectos adversos del tratamiento con hormona del crecimiento</i>	259
HERNÁNDEZ RODRÍGUEZ, M.: <i>Maduración ósea y predicción de talla</i>	265

Historia de la Pediatría

SÁNCHEZ VILLARES, E.: <i>Pioneros de la Escuela del Profesor Guillermo Arce</i>	273
---	-----

Normas de Publicación

Normas de Publicación	275
-----------------------------	-----

S U M M A R Y

Páginas

Originals

ARCE GARCÍA, J. L.: <i>The new Genetics</i>	177
MONTALVO CORREA, A.: <i>Basis of molecular analysis of genotype. Genetic probes</i>	183
GARCÍA FUENTES, M.: <i>Prophylactic aspects of alpha-1 antitrypsin deficiency</i>	193
HERRANZ FERNÁNDEZ, J. L.: <i>Molecular approach to C-linked muscular dystropies</i>	197
BUENO SÁNCHEZ, M.: <i>Etiopathogenesis of congenital malformations</i>	205
SÁNCHEZ GONZÁLEZ, E.: <i>Assessment of nutritional state in clinical pediatrics</i>	217
MUÑOZ CALVO, M.: <i>General treatment of hyperliproteinemias</i>	231
POZO ROMÁN, J.: <i>Atypical forms of GH deficiency</i>	239
SOBRADILLO RUIZ, B.: <i>State of art of treatment of the child with small height</i>	255
PRIETO VEIGA, J.: <i>Adverse effects of therapy with GH</i>	259
HERNÁNDEZ RODRÍGUEZ, M.: <i>Skeletal maturity and height prediction</i>	265

Historia de la Pediatría

SÁNCHEZ VILLARES, E.: <i>Pioneros de la Escuela del Profesor Guillermo Arce</i>	273
---	-----

La nueva Genética

J. L. ARCE GARCIA

En 1978 Comins utilizó el término de «nueva genética», ante la expectativa, que entonces se producía, de los métodos tecnológicos, que fueron ampliando el conocimiento del genoma humano. Esta expectativa se ha visto ampliamente realizada en estos últimos veinte años. La revolución tecnológica que dio origen a la «nueva genética» fue esencialmente metodológica y permitió:

— Transmitir *in vitro* una secuencia de DNA gracias a la transcriptasa inversa (1970).

— Cortar el DNA en pequeños fragmentos, del orden de uno o varios millares de pares de bases, con la ayuda de la endonucleasa de restricción (1970).

— Integrar, gracias a la DNA ligasa, fragmentos de DNA, en los vectores (plásmidos), esto es, crear recombinantes *in vitro*, utilizables después de la introducción y ampliación en una bacteria, para el clonaje de genes (1972-73).

— Leer el mensaje, gracias a los métodos de secuenciación del DNA (1975-1977) (Tabla 1).

Ahora puede ya decirse, con base científica, que prácticamente no existe ninguna enfermedad, en donde la genética no desempeñe un papel básico en la etiología, patogenia, diagnóstico, y muy especialmente para llegar a prevenirlas, predecirlas y tratarlas.

El desarrollo de un individuo desde la concepción hasta la muerte depende de dos grupos de influencias:

- Factores genéticos.
- Factores ambientales

TABLA I.

DATOS IMPORTANTES EN LA HISTORIA DE LA APLICACION DE LA INGENIERIA GENETICA A LA MEDICINA

-
- | | |
|-------|--|
| 1972. | Primer DNA recombinante <i>in vitro</i> . |
| 1973. | Método general de clonación. |
| 1974. | Moratoria de P. Berg (y once científicos) preconizando la detención de las manipulaciones genéticas <i>in vitro</i> , a la espera de una reglamentación. |
| 1975. | Conferencia internacional de ASILOMAR sobre la recombinación <i>in vitro</i> en la que se elaboró un proyecto de reglamentación.

Método de SOUTHERN que permite la visualización directa de genes a partir de un genoma complejo. |
| 1976. | Primera versión, muy apremiante, del reglamento editado por el National Institute of Health.

Primer diagnóstico prenatal por análisis del DNA (α -thalasemia homocigoto) por hibridación líquida con una sonda no clonada.

Descubrimiento del primer proto-oncogene (c-src). |
| 1977. | Descubrimiento de intrones.

Primer clonaje de un gen humano: lactógeno placentario, β -globina.

Primera localización cromosómica de un gen humano por hibridación molecular (α -globina). |
| 1978. | Primer polimorfismo de restricción humano (RFLP).

Primer banco genómico humano. |
| 1979. | Primeros oligonucleótidos sintéticos empleados como sondas. |

* Conferencia pronunciada en el IV Memorial Profesor «Guillermo Arce».

1980. Primer RFLP humano por sonda anónima.
Clonaje y secuenciación de los genes del interferón.
Clonaje del genoma del virus HBV y descubrimiento de su integración en los hepatocarcinomas.
1981. Detección del virus HBV en el suero por hibridación molecular.
1982. Primera localización regional de un locus mórbido (miopatía de Duchenne en xp21) por lincaje a un RFLP.

Tomado de KAPLAN, J. C. y
DELPECH, M. (1989).

Los factores genéticos están presentes en el momento de la concepción y permanecen inalterables durante toda la vida del individuo. Los factores ambientales están variando continuamente, o pueden variar. Aunque están siempre presentes, no son necesariamente activos en todo momento durante la vida, pudiendo llegar a entrar en acción en tejidos determinados y en tiempos apropiados.

En casi todos los procesos patológicos existe algún componente genético, variando la extensión del mismo. Existe un amplio cuadro de enfermedades totalmente determinado por la constitución genética del individuo, otro cuadro amplio por la constitución genética y contribución ambiental notable que se suma a la constitución genética, otro amplio cuadro exclusivamente determinado por factores ambientales, influido por la constitución genética, y por último un grupo estrictamente ambiental.

Grupo primero: enfermedades determinadas por la constitución genética.

- Feniceltonuria.
- Corea de Hugtinton.
- ...etc...

Grupo segundo: constitución genética y factores ambientales.

- Estenosis de píloro.
- Luxación congénita de caderas.
- Labio leporino.
- Pie equino varo.
- Diabetes
- ...etc...

Grupo tercero: enfermedades determinadas por factores ambientales.

- Cólera.
- Tifoidea.
- Sarampión.
- ...etc...

Grupo cuarto: de origen exclusivamente ambiental.

- Accidentes.
- Maltrato infantil.
- ...etc...

Las enfermedades del grupo tercero han disminuido por la lucha contra las mismas. Las del grupo cuarto se tratan de prevenir. Las de los otros dos grupos parecen permanecer inalterables.

Resumamos sobre la «antigua genética»: En herencia se entiende por Monogenia, cuando un gen produce un efecto; se entiende por pleiotropía o poligenia, cuando un gen influye o dirige la formación de diferentes características, en etapas distintas del desarrollo, de tal forma que una modificación de su estructura puede traducirse por varios caracteres, en apariencia independientes unos de otros. Se entiende por poligenia, cuando varios genes intervienen en la formación de un factor, junto con influencias ambientales (2-3).

La herencia monogénica es la originada por la relación que entre sí, tienen dos genes, heredado uno del padre, de la madre otro, que se sitúan en el mismo locus, en el cromosoma corres-

pondiente, por lo que se les denomina genes alelos.

La herencia monogénica puede ser:

- Autosómica dominante.
- Autosómica recesiva.
- Gonosómica ligada al cromosoma X, dominante.
- Gonosómica ligada al cromosoma X, recesiva.
- Gonosómica ligada al cromosoma Y.

Se habla de herencia autosómica, cuando los genes están en los autosomas.

Se habla de herencia gonosómica, cuando los genes están en los gonosomas.

Los genes dominantes son aquellos capaces de manifestarse en el estado heterocigótico.

Los genes recesivos, son aquellos capaces de manifestarse solamente en el estado homocigótico.

Los aspectos médicos de la «nueva genética», han afectado de base a los conceptos abstractos de la «antigua genética»: los conceptos de recesivo y dominante, traducción que un defecto genético se expresaba en herocigotos, y en homocigotos respectivamente, recordando que Mendel solamente definía rasgos, ya que no conocía los genes. Ahora parece que estas dos categorías se corresponden con dos tipos fundamentales de proteínas: enzimáticas y estructurales. En las enzimáticas se puede detectar en los heterocigotos, en muchos de estos procesos un nivel anómalo de la enzima (4).

Con las proteínas estructurales, incluso un único gen anómalo puede producir problemas. Los genes dominantes tienen unas características, por esto mismo de afectar a proteínas estructurales, muy definidas. Un gen dominante se transmitirá según las leyes de la probabilidad

considerando que si perjudica la reproducción del portador o la viabilidad del nuevo ser, va a tender a desaparecer. Existen rasgos genotípicos que no suponen ventaja o desventaja alguna en la vida; serán transmitidos según la ley de la probabilidad del 50 % y así se mantendrá el equilibrio, siguiendo la ley de HARDY-WEIMBERG («en una población panmítica, cuyos miembros se aparean al azar, la cantidad y la calidad de los genes se mantiene constante»).

Las enfermedades originadas por los genes dominantes son especialmente graves:

- Cuadros malformativos graves.
- Acondroplasia.
- Acrocefalosindactilia.
- Facomatosis.

Aparecen aisladas en los árboles genealógicos, por lo tanto aparecen de «novo», debido a mutaciones.

Afecciones dominantes inocuas, aparecen profusamente en el árbol genealógico:

- Convulsiones neonatales benignas.
- Edema angianeurático familiar.
- Exostosis múltiple familiar.

En lo que se denomina dominancia parcial o incompleta, un gen se manifiesta de diferente forma según aparezca en estado homocigoto o heterocigoto, como en la braquidactilia, «la nueva genética» no tiene aún una explicación clara:

Braquidactilia:

- gen normal + gen normal = normalidad.
- gen Br + gen normal = branquidactilia.
- gen Br + gen Br = aplasia completa de los dedos.

Los genes recesivos, esto es los que se manifiestan en el estado homocigótico, van a afectar a las proteínas enzimáticas, prácticamente todas las enferme-

dades congénitas por alteraciones del metabolismo. Dentro de la forma de herencia recesiva, citaremos la herencia por alelos múltiples.

Se denominan alelos los dos genes individuales que ocupan un locus en un cromosoma. Cuando en un locus hay más de dos alelos, se habla de alelos múltiples o de alelos polimórficos.

El número de cromosomas define las especies, y en los cromosomas, los genes que regulan los que se denominan «polimorfismos humanos», es lo que marca al individuo, la comunidad y a los grupos humanos, determinando su variación individual. Esta forma de herencia se llama «codominancia» o expresión igual, existiendo en un mismo locus para un gen, alelos múltiples que determinan genotipos característicos.

Las condiciones requeridas para admitir este tipo de herencia y ser incluidas dentro de los polimorfismos humanos o genéticos son:

- Patrones hereditarios bien definidos.
- Posibilidad fácil de estudio de los genotipos.
- Los genotipos detectados al nacimiento, no varían con la edad.
- En el locus debe haber muchos alelos polimórficos.
- Los genotipos deben variar ampliamente en frecuencia de raza con raza e incluso de población a población.

En este grupo o tipo de herencia se incluyen los siguientes grupos o sistemas:

- Grupos sanguíneos
 - Sistema sanguíneo ABO
 - Sistema LEWIS
 - Factor Q
 - Sistema Rh
 - ...etc...
- Sistema de histocompatibilidad HL-A (Human leucocyte antigen)
- Grupos séricos
 - Sistema sérico Gm

- Sistema sérico Inv
- Sistema sérico del complemento
- Sistema sérico Pi
- ...etc...

— Polimorfismos enzimáticos.

Otra importante cuestión en que la «nueva genética» ha aportado una base para explicar los fenómenos clínicos es la frecuencia de las diferentes enfermedades genéticas, en las que algunas son más frecuentes que otras. La explicación es que algunos genes son de mayor tamaño que otro, y cuanto mayor es el gen, mayor será la frecuencia en que se pueda presentar la enfermedad (Tabla II) (4).

Todo lo que hasta aquí hemos expuesto, es válido, tanto para la herencia debida a los genes autosómicos, como la herencia debida a los genes gonosómicos, con las pequeñas variaciones conocidas de éstos.

La «nueva genética» no ha explicado aún nada sobre la expresividad variable, penetrancia incompleta, la herencia multifactorial. En estos puntos nos encontramos en el mismo punto que hace 25 años.

Las perspectivas de la terapia génica, son esperanzadoras. En un futuro próximo será posible en muchas enfermedades.

Los genes localizados en los diferentes cromosomas son numerosos, hasta 964 en 1988 (tablas 3 a 13) (5-6), en el día de hoy serán más, pero aún faltan muchos genes por localizar. Las enfermedades genéticas en las cuales el diagnóstico prenatal genotípico ha sido ya efectuado se expresan en el tabla III (7). En Pediatría todas las enfermedades con genes identificados y situados tienen interés, pero especialmente quiero mencionar por su frecuencia la Fibrosis Quística (7 q 31-32) (8.9) déficit de alfa-1 antitripsina (14 q 32.1) y miopatía de Duchenner y miopatía de Becker (x p. 21.2).

TABLA II.
TAMAÑO DE ALGUNOS GENES HUMANOS

Gen	Tamaño del gen (en miles de nucleótidos)	Tamaño del MRNA (en miles de nucleótidos)	Número de Intrones
Pequeños			
Alfa-globina	0,8	0,5	2
Beta-globina	1,5	0,6	2
Insulina	1,7	0,4	2
Apolipoproteína R	3,6	1,2	3
Hormona paratiroidea	4,2	1,0	2
Proteín-quinasa C	11,0	1,4	7
Tamaño medio			
Colágeno I			
Proalfa-1 (I)	18	5	50
Proalfa-2 (I)	38	5	50
Albúmina	25	2,1	14
CoA reductasa de alta movilidad			
Adenosinadeaminasa	32	1,5	11
Factor IX	34	2,8	7
Catalasa	34	1,6	12
Receptor de la lipoproteína de baja densidad	45	5,5	17
Tamaño grande			
Fenilalaninahidroxilasa	90	2,4	12
Factor VIII	186	9	25
Tiroglobulina	300	8,7	36
Tamaño muy grande			
Distrofia muscular de Duchenne	>2.000	~ 17	~50

Tomado de Mc Kusick

TABLA III.

ENFERMEDADES GENÉTICAS EN LAS QUE EL DIAGNOSTICO PRENATAL GENOTÍPICO YA SE HA REALIZADO

Enfermedad	Localización cromosómica	Enfermedad	Localización cromosómica
Corea de Huntington	4p16.1	Poliquistosis renal dominante	16p13
Hiperplasia congénita de suprarrenales	6p21.3	Distrofia miotónica de Steinert	19cen-q12
Mucoviscidosis	7q22.3.q23.1	Ictiosis ligada al sexo	Xp22.32
Esclerosis tuberculosa de Bourneville	9q11.q22	Miopatía de Duchenne y miopatía de Becker	Xp21.2
Beta-hemoglobinopatías	11p15.5	Granulomatosis crónica	Xp21.1
Fenilcetonuria	12q24.1	Ornitina transcarbamilasa	Xp21.1
Déficit de alfa-1-antitripsina	14q32.1	Mal de Norrie	Xp11.3
Alfa-hemoglobinopatías	16p13	Síndrome de Lesch-Nyhan	Xq26-q27.2
		Hemofilia B	Xq27.1-q27.2
		Síndrome X-frágil	Xq27.3
		Hemofilia A	Xq28
		Adrenoleuco-distrofia	Xq28

BIBLIOGRAFIA

1. BALDELLOU, A.: *El papel del pediatra en el asesoramiento genético*. An. Esp. Pediatría. 1990; 33: 505-510.
2. Diccionarios Rioduero: Biología. Edic. Rioduero, Madrid 1977.
3. PH. L'HERITIER: *Dictionnaire de Genetique*. Masson, Paris 1979.
4. MC KUSICK, V. A.: *La nueva genética y la medicina clínica: una recapitulación*. Hospital Practice (Ed. Español) 1989; 4: 35-43.
5. MC KUSICK, V. A.: *Mendelian inheritance in Man*, 9ª edición. 1990.
6. MC KUSICK, V. A.: *The morbid anatomy of the human genome: A review of gene mapping in clinical medicine*. Medicine 1986; 65: 1/1987; 66: 237/ 1988; 67:1.
7. KAPLAN, J.C.; DELPECH, M.: *Biologie moleculaire et medicine*. Edit. Flammarion. Paris 1989.
8. CASALS, T. Y COLS.: *Diagnóstico prenatal de fibrosis quística en familias españolas utilizando marcadores del DNA: nuestra experiencia entre 1987-1989*. Am. Esp. Pediat. 1990; 32: 287-292.
9. JAUME ROIG, B. Y COLS.: *Nuevos enfoques en el diagnóstico prenatal y postnatal de la fibrosis quística de páncreas tras la identificación del gen FQ*. Progresos en el diagnóstico prenatal. 1990; 2: 199-203.
10. CABALLÉ, C.L.: *Las bases intelectuales de la biología molecular*. Medicina e Historia 1990; n.º 35.
11. SIGGERS, D.C.: *La nueva ingeniería genética en medicina clínica*. Sandorama 1986/1.

Fundamentos del análisis genotípico. Sondas genéticas

ANTONIO MONTALVO CORREA*

El análisis genotípico, a diferencia del análisis fenotípico, nos va a permitir examinar el genotipo de un carácter de un individuo independientemente de su manifestación externa, o fenotípica. Por tanto, tanto en expresión dominante como regresiva, homo como heterocigótica, será posible detectar dicho rasgo o alteración.

Los primeros estudios del genoma humano con fines diagnósticos se realizaron en 1976, descubriéndose la primera deleción en un gen humano, concretamente en el de la α -talasemia, y en 1978 el mismo Y. W. Kan descubre el primer polimorfismo de restricción asociado a una enfermedad, que fue la drepanocitosis.

Desde entonces, aunque la metodología ha logrado importantes mejoras, el fundamento del análisis genotípico sigue basándose en los mismos principios. Independientemente del método en concreto aplicado, el análisis genotípico se basa en:

Las propiedades de asociación entre cadenas de DNA de hebra simple. En concreto, la asociación entre una cadena de DNA de hebra simple del sujeto en estudio y otra cadena de hebra simple conocida, con un tamaño mínimo de 20 nucleótidos, a la que llamamos *sonda*. Asociación que es debida al apareamiento entre las bases complementarias de estos ácidos nucleicos. Entre la Adenina y la Timina (o Uracilo en el caso del RNA) y la Guanina y la Citosina, apareamiento éste más estable que el anterior. Otros apareamientos entre

TABLA I
ESTABILIDAD EN LOS EMPAREJAMIENTOS
ERRONEOS DE NUCLEOTIDOS

EMPAREJAMIENTOS ESTABLES	EMPAREJAMIENTOS ERRONEOS		
	Muy inestable	Menos inestables	Estabilidad no conocida
A-T	A-C	A-G	
G-C	A-A	G-T	G-G
	T-C		C-C
	T-T		

estas bases resultan en formas de asociación mucho menos estables o completamente inestables (tabla I). ¿Porqué se asocian estas bases?. Sencillamente porque asociadas entre sí se encuentran en un nivel energético más estable. Ahora bien, en la asociación resultante entre las muchas bases de estas cadenas, de cientos o miles de nucleótidos, alcanzar ese nivel de máxima estabilidad o de máxima asociación, no sólo requiere una máxima complementariedad, sino que además, las condiciones químicas (de tipos y de concentración de iones, acidez, etc.) y físicas (temperatura, etc.) del medio han de ser lo más adecuadas posibles para permitir el encuentro «dándole tiempo» de las respectivas bases complementarias, y una vez encontradas entre sí, que les permitan permanecer «tranquilamente» asociadas mediante esos puentes de hidrógeno, dos para la pareja adenina-timina y tres para la pareja guanina-citosina.

Por el contrario, toda dificultad al emparejamiento de estas bases, debido a: poco tiempo de reacción, reaccionan-

* Profesor de Biología Molecular. Universidad de Cantabria.

* Conferencia pronunciada en el IV Memorial Profesor «Guillermo Arce».

tes en condiciones poco adecuadas por influencia de las propiedades químicas del medio o demasiado movimiento molecular debido a una temperatura inadecuada, dificultan el establecimiento y mantenimiento de los enlaces que hacen posible y estabilizan estas uniones. Todo esto puede producir interferencias en esta asociación y por tanto, errores.

De esto creo que queda muy claro que en la realización de estas técnicas, es muy importante para «poderse fiar» de los resultados, la precisión y rigor en el desarrollo de las mismas. Estos estudios pueden tener un margen de fiabilidad muy bajo cuando son realizados por quien no conoce bien esta problemática, o laboratorios insuficientemente preparados en material o personal para ello.

Además de esta asociación o «hibridación», como la denominamos técnicamente, entre el DNA del sujeto y la sonda, es también absolutamente preciso, disponer de un sistema de corte de gran precisión y especificidad en el sitio donde corta el DNA del sujeto; a lo cual sirven de forma muy eficaz los llamados enzimas (endonucleasas) de restricción. ENDONUCLEASAS porque son enzimas que cortan en el interior del ácido nucleico, en este caso DNA, y de RESTRICCIÓN porque proceden de un sistema de autodefensa de las bacterias frente a DNAs extraños a los que rompen con estos enzimas.

Estos enzimas tienen la propiedad de cortar el DNA en puntos muy precisos, que van a ser secuencias de tres, cuatro, cinco o más nucleótidos. Lógicamente, cuanto mayor sea el número de bases de la secuencia que precisan reconocer, menos frecuente será dicho sitio y por tanto los fragmentos que produzca al corte serán mayores al producirse menos cortes de un DNA. De este modo se puede elegir el tamaño de los fragmentos que se quiere obtener

del DNA del sujeto. También se deduce que si los cortes de la fragmentación han tenido lugar en secuencias precisas de nucleótidos, como hemos dicho, dos DNAs exactamente iguales serán cortados en fragmentos exactamente iguales en tamaño y contenido, y por tanto cuanto más semejantes sean un DNA a otro, cabe esperar que tendrán más fragmentos iguales. Otros criterios se suman en la elección de los enzimas adecuados en cada caso.

El análisis genotípico, en líneas generales, nos va a permitir estudiar la patología de los DNAs alterados, por delección, reordenamiento o mutaciones puntuales, tanto de origen hereditario o genético, como adquirido o somático como es el caso del cáncer.

Otros objetivos más a largo plazo serán el estudio completo del mapa genético humano, los llamados proyectos genoma humano, del que se conoce menos del 10 % de sus genes, sus enfermedades, o sencillamente estudiar en más profundidad los mecanismos de la regulación de la expresión de esos genes, conocimiento clave para comprender la morfogénesis, la diferenciación, el envejecimiento, el cáncer o la neurobiología.

El análisis genotípico, se va a llevar a cabo sobre el DNA de cualquier célula nucleada donde permanece invariable, si exceptuamos los genes de la inmunidad, pudiendo resolver numerosas dificultades del análisis fenotípico (Tabla II).

Una vez establecidos los fundamentos teóricos del análisis genotípico, hemos de entrar en más detalles respecto a sus características y desarrollo.

Lo primero que es importante, es conocer ¿qué enfermedades son accesibles al estudio con estos métodos? El primer límite que se establece es de orden técnico, aparte de los generales antes citados de tipo metodológico, es

TABLA II
VENTAJAS DEL DIAGNOSTICO GENOTIPICO

<i>Dificultad a superar</i>	<i>Enfermedad</i>	<i>Diagnóstico Fenotípico</i>	<i>Diagnóstico Genotípico</i>
Diferenciación y accesibilidad	Hemoglobinopatías Hemofilias Fenilcetonuria	Glóbulos rojos solamente Sólo plasma Plasma (Hiperfenilalanina)	Posible a partir de cualquier célula nucleada en período prenatal (amniocitos trofoblastos)
Ontogénesis	Drepanocitosis	Glóbulos rojos a partir de la 18ª semana de gestación	Diagnóstico prenatal posible desde la 10ª semana de gestación (trofoblastos)
Lyonización	Diagnóstico de las hembras portadoras para la enf. ligadas al cromosoma X	Inconstante a causa de la lyonización	Los dos cromosomas X son analizados simultáneamente en cada célula.
Penetración variable	Retinoplastoma	Cáncer retiniano	Predisposición: Deleción del DNA en el locus RB1
Expresividad variable	Distrofia muscular de Steinert	Mal definida	Diagnóstico por RFLP ligados (1)
Por expresión biológica característica	Corea de Huntigton	Síntomas neurológicos	Diagnóstico precoz por RFLP ligados (1)
Latencia de un genoma extraño	Hepato-carcinoma	Marcadores serológicos inconstantes	Integración HBV directamente incluido en el DNA de los hepatocitos.

(1) Los RFLP, polimorfismos de restricción, son marcadores genotípicos.

preciso disponer de unas sondas adecuadas que permitan reconocer tanto al gen en estudio como a marcadores genotípicos próximos a él, reconocimiento basado en la hibridación entre sus nucleótidos y los de la sonda.

Se denomina SONDA genética, a todo fragmento de DNA (o RNA), homólogo a una secuencia celular de DNA (o RNA), que es capaz de unirse por hibridación con esa secuencia celular de forma estable y altamente especí-

fica por reasociación entre bases complementarias independientemente de la concentración o abundancia de esa secuencia de ácido nucleico que se busca, de la célula; en la muestra en estudio una sola sonda puede reconocer su homólogo único entre millones. La sonda precisa como se ha dicho anteriormente un mínimo de 20 nucleótidos.

La obtención de sondas está condicionada al conocimiento del gen en

estudio y la posibilidad de clonar dicho gen. Clonar es separar el DNA de ese gen del resto de todo el DNA humano, inmensamente mayoritario, e introducirlo en uno mucho más pequeño y controlable, denominado vector, que suele ser el DNA de un minicromosoma llamado plásmido, de bacterias «domesticadas» como el *Escherichia Coli*. El DNA con el gen que interesa para el estudio, se obtiene del total del DNA celular con una endonucleasa de restricción, que le va a cortar en secuencias específicas y posterior purificación del fragmento. Para su conservación y replicación se introduce habitualmente en ese plásmido o minicromosoma al que también se ha cortado con esa misma endonucleasa para dejar los extremos del corte en modo tal que «encajen» perfectamente con los de la sonda; se une con una ligasa y allí queda disponible para recuperarlo cuando sea necesario, cortando el plásmido de nuevo con la misma endonucleasa usada anteriormente, se obtiene el fragmento tal y como fue insertado. Además, en este plásmido se puede replicar aparte de que haya plásmidos que se repliquen ellos solos muchas veces en la bacteria portadora, estas bacterias, *E. coli*, pueden duplicarse, en condiciones óptimas de crecimiento cada 20 minutos, lo cual significa que en 12 horas una bacteria podría dar lugar a casi un billón de nuevas bacterias y por tanto de copias de la sonda.

De esta manera, se tiene aislada y disponible la sonda (con la secuencia de DNA que interesa). Es como si revisando y hojeando libros, desordenados, en una biblioteca de miles de volúmenes en la que han desaparecido los ficheros, encontramos el que buscamos, sacamos una copia, y nos la llevamos en una cartera, y una vez separado del resto hacemos tantas fotocopias de la página que nos interesa para trabajar con ella cada vez que lo necesitamos, en vez de tener que ir a la difícil biblioteca y volver a

buscar cada vez la página que nos interesa, entre tantos libros desordenados y tan difíciles de encontrar.

Las sondas que se usan en la práctica son de dos tipos, a las que se denominan:

– **SONDAS DIRECTAS** que corresponden al gen que se quiere estudiar.

– **SONDAS INDIRECTAS** que son secuencias en las cuales no hay localizado ningún gen conocido, que reconocen polimorfismos de restricción genéticamente ligados a locus mórbidos o rasgos conocidos y que van a servir como marcadores genéticos.

Para caracterizar a cada una de estas ondas se emplea una nomenclatura. La Conferencia sobre el Mapeo de los Genes Humanos «Human Gene Mapping», que se suele reunir cada 2 años, ha establecido esta nomenclatura y la revisa y clarifica. Siguiendo estas normas «bautizan» a la sonda según el locus al que corresponde; cuando el locus corresponde a un gen identificado toma el nombre abreviado de este gen. Independientemente, las sondas son nombradas también por el laboratorio que las ha preparado y toman el nombre del vector que las contiene. Así es frecuente que cuando están en un plásmido, tomen el nombre de éste el cual viene indicado por una «p» (plásmido) y unas mayúsculas a continuación, con siglas del investigador o del laboratorio y un número que las clasifica en el archivo del investigador o laboratorio que suele ser cronológico según el orden de aislamiento de la sonda u otros códigos internos del laboratorio. Por ejemplo, la sonda llamada según el laboratorio pJW101, corresponde al gen de la α -globina, y la nomenclatura oficial la denomina HBA. Aparte de esto, existe una caracterización, algo más compleja para la nomenclatura de las sondas anónimas o indirectas, sondas que en principio carecen de contenido de informa-

ción genética o expresan un gen no identificado.

Una vez que se dispone de sondas, ya clonadas en un vector y guardadas en un tubo con bacterias que contienen dicho vector, ¿cómo se utiliza esta sonda para el diagnóstico genotípico, cómo se interpretan estos estudios del DNA genómico humano y qué aplicaciones tiene su estudio?

Cuando se habla de DNA genómico humano, se hace referencia al DNA nuclear, el cual puede extraerse de cualquier célula a excepción de los hematíes y de las plaquetas porque ninguno de los dos tiene núcleo.

El núcleo de cada célula humana, que es diploide, contiene una cantidad constante de DNA = 6 picogramos (6×10^{-12} g). Como normalmente se suelen utilizar leucocitos de sangre periférica heparinizada (no coagulada), ya que son las células más fáciles de obtener, esto supone que 1 ml. (1 centímetro cúbico) de sangre total, con métodos bien establecidos, se pueden obtener de 30 a 50 microgramos ($30 - 50 \times 10^{-6}$ g.) de una buena muestra. También puede obtenerse de células en cultivo, biopsias, etc., y puede conservarse a -70° C indefinidamente, hasta la extracción del DNA. Alternativamente, se puede extraer inmediatamente el DNA y conservarlo, siempre con EDTA, durante largo tiempo hasta su análisis.

Como este DNA es idéntico al DNA del cigoto formado por la fusión de los gametos paternos (óvulo y espermatozoide), a veces se le denomina también DNA germinal, siendo importante no confundirlo con el obtenido directamente de las células germinales del individuo, mucho más raramente utilizado.

Considerando que es frecuente trabajar con leucocitos, conviene recordar que muchos de ellos son linfocitos, con genes de la inmunidad con un reordenamiento específico de los mismos,

diferente según la función de ese linfocito, pero que en principio en los estudios sobre genes no relacionados con la inmunidad no van a interferir.

Al extraer este DNA, nos vamos a encontrar, inevitablemente, con trozos o fragmentos raramente mayores de 50.000 pares de bases (pb), pues las manipulaciones de la extracción van a romperlo, lo cual no constituye un problema, ya que después, va a ser siempre necesario fragmentar el DNA con un enzima (endonucleasa) de restricción, en fragmentos menores de 20.000 pares de bases. Una vez obtenidos estos fragmentos, será preciso separarlos de forma ordenada y reproducible.

Es importante recordar que el DNA es un ácido, y que los ácidos en un medio o solución acuosa de pH neutro o alcalino (alto), presentan cargas negativas por haber soltado su H. En el caso del DNA estas cargas están en los ácidos fosfóricos que forman su esqueleto y que a este pH serán fosfatos cargados negativamente. Por eso, el DNA estará cargado con una carga netamente negativa. Aprovechando esta carga negativa, se van a separar los fragmentos del DNA por electroforesis en gel, la cual se utiliza habitualmente tanto como técnica analítica o como preparativa. La discriminación de los fragmentos se realiza en base al efecto de filtración del gel. Estos geles, son como una inmensa red en tres dimensiones de esas macromoléculas, como son la agarosa o la poliacrilamida, las cuales en la formación del gel, han creado múltiples uniones, incluso covalentes, e interacciones entre esas inmensas cadenas moleculares, formando una inmensa red tridimensional de inmensos poros llenada por el agua con las sales, es decir el tampón, y los fragmentos del DNA, que se desplazarán como a través de inmensos andamiajes, que dan consistencia sólida a ese medio fluido del agua y moléculas en solución. La velocidad de migración de los frag-

mentos será en función de dos parámetros, su masa molecular, la cual es debida al tamaño según el número de pares de bases que forman el fragmento y la concentración del gel de separación, tanto de agarosa (el más usado) del 0.6 - 1.5 %, como de poliacrilamida del 4 - 11 % (de acrilamida). La elección del gel será en función del tamaño de los fragmentos que interesa separar; la agarosa discrimina bien fragmentos de un tamaño entre 500 y 20.000 pares de bases, mientras que la acrilamida discrimina fragmentos de menos de 1.000 pares de bases.

En este complejo, tampón-soporte, es donde se van a separar los fragmentos de DNA sometidos a un campo eléctrico de corriente continua, es decir, una electroforesis, ordenadamente en función de su tamaño por el entramado del gel, atraídas sus cargas negativas por el polo positivo, y algo repelidas por el negativo. Por eso, en un tiempo dado, los fragmentos estarán más lejos del punto de partida, que es el de aplicación de la muestra, cuanto más pequeños sean y más cerca cuanto mayores sean y siempre en las mismas condiciones experimentales, la separación será la misma.

El tiempo de duración de la electroforesis se establece en base al desplazamiento de los fragmentos que nos interesa en función de su tamaño, tipo de gel, tampón y condiciones eléctricas.

Una vez finalizada la separación de los fragmentos de DNA (o RNA) en el campo eléctrico, conviene disponer de una referencia. Actualmente, se incluye en el tampón de preparación del gel, es decir en el propio gel, una pequeña cantidad de bromuro de etidio que, bajo luz ultravioleta produce una intensa fluorescencia rosa-anaranjada, previamente nos ha podido servir para controlar la emigración de los fragmentos, y que al final de la electroforesis, nos va a permitir obtener una fotografía que nos

servirá de registro, con la posición de las diferentes bandas correspondientes a los fragmentos del DNA, ordenados según su tamaño, los mayores próximos al punto de partida y cuanto más pequeños más alejados. Ciertamente, con un número tan alto de fragmentos —en torno al millón—, es prácticamente imposible verlos separados, apareciendo una línea continua de DNA, aunque sí podemos valorar la calidad de la electroforesis, la cantidad de DNA que tenemos en las diferentes regiones del gel y cómo ha sido la fragmentación del DNA, a la que llamamos digestión, por los diferentes enzimas (endonucleasas) de restricción que hemos usado. Parámetros de enorme importancia para un buen resultado analítico.

El reconocimiento del fragmento portador de la secuencia génica busca entre el millón de fragmentos también presente, se va a realizar gracias a la sonda a la que se ha hecho referencia, la cual sabemos que es portadora de dicha secuencia génica y a la que marcamos previamente con radiactividad, es decir, sustituyendo (o añadiendo) alguno de los átomos que la forman con sus isótopos radiactivos, de tal modo que la sonda emitirá radiaciones (beta y/o gamma). La cadena de una sola hebra de esta sonda será capaz de reconocer la secuencia del DNA genómico, complementaria a ella, por hibridación y allí donde se encuentre este híbrido se emitirá radiactividad, que nos permitirá localizarlo por autorradiografía.

Esta hibridación no es posible en el gel de agarosa, sobre todo por las temperaturas necesarias para realizarla. E. Southern, de Edimburgo, tuvo la idea de transferir todos los fragmentos de DNA separados en el gel, tras la electroforesis, a un soporte sólido capaz de sufrir el tratamiento necesario para la hibridación. Esta transferencia está basada en el fenómeno de la capilaridad, de

donde le viene el término inglés de **BLOTTING** tan usado.

Esta operación combinada de transferencia e hibridación a continuación, se realiza en varias etapas:

En primer lugar, es preciso llevar a cabo la **DESNATURALIZACIÓN** de los fragmentos de DNA atrapados en el interior del gel, en la posición en que quedaron al finalizar la electroforesis. Esta desnaturalización se realiza durante una hora con NaOH diluida (0,5 M), al penetrar en el interior del gel la sosa, con objeto de separar las dobles cadenas del DNA y romper en trozos más pequeños los fragmentos; lo cual es importante para lograr una buena transferencia después y necesario para poder hibridarlo con la sonda. Posteriormente, se neutraliza la desnaturalización llevando el gel a pH neutro.

A continuación se realiza la transferencia del DNA al soporte sólido para la hibridación, que es una membrana de nylon o de nitrocelulosa. Para lograr esta transferencia, se coloca primero un papel muy absorbente, de dimensiones semejantes a las del gel, para que haga de mecha de absorción del tampón. Inmediatamente encima de este primer papel se coloca el gel (invertido para compensar, pues la transferencia dará una imagen especular invertida), inmediatamente a continuación del gel, la membrana de nylon (a la que hemos llamado soporte), y encima de ésta, nuevas hojas de papel absorbente semejante al primero (un papel de filtro grueso) y finalmente sobre ello numerosas toallas de papel para que, por capilaridad, vayan absorbiendo el tampón que hará el recorrido ascendente a través de la mecha y primer papel. Sobre todo ello, se coloca una placa con peso para facilitar la absorción. Al subir el líquido, por absorción arrastra los fragmentos de DNA desnaturalizados que en su movimiento, exclusivamente de ascensión sin desplazamientos laterales,

quedarán atrapados en la membrana de nylon (el soporte) exactamente en la misma posición en la que se encontraban en el gel.

La transferencia del DNA al soporte finaliza al consumirse el tampón, por absorción del mismo por el sistema. Se toma la membrana y se realiza la fijación del DNA al nylon irradiado con luz ultravioleta para formar uniones, incluso de tipo covalente.

Una vez que tenemos los fragmentos separados, fijados en la membrana de nylon, conviene saturar la membrana con DNA inespecífico (sin ninguna relación con la especie en estudio), en un proceso que se denomina **PREHIBRIDACIÓN**. Para ello, se emplea DNA de esperma de salmón, fragmentado por ultrasonidos en trozos muy pequeños, con objeto de saturar toda la membrana, ya que el nylon tiene gran tendencia a fijar el DNA y, de este modo, evitar que se fije de forma inespecífica a la membrana el DNA radiactivo de la sonda.

Finalizada la prehibridación, se realiza la **HIBRIDACIÓN** con la sonda, marcada con radiactividad, en condiciones de temperatura y química idóneas durante unas 15 horas. A continuación, se realiza un **LAVADO** de forma progresiva de la membrana a fin de eliminar todo el DNA de la sonda que no esté unido específicamente y que produciría interferencias. Al término de este lavado se deben encontrar en la membrana de nylon, todos los fragmentos del primitivo DNA fijados y en forma de hebra única y solamente aquel complementario a la sonda en forma de híbrido de cadena doble.

Para localizar el fragmento hibridado, se hace una **AUTORADIOGRAFÍA** del soporte con los fragmentos transferidos y el híbrido con la sonda, usando pantallas que amplifican la ganancia de la radiactividad, de modo tal que, sólo

donde esté localizada la sonda radiactiva, que corresponde al sitio donde se encuentra hibridada al DNA, objeto del estudio, se emitirá radiación que se detecta al impresionar la placa radiográfica (una placa de las usadas habitualmente para radiografías), es decir, por autorradiografía. De este modo, mediante estas sondas, podemos detectar esa región del genotipo complementaria a la sonda.

En base a este proceso, ¿qué información se puede obtener en la exploración genotípica por medio de esta hibridación de fragmentos con sonda según el método de Southern?

El uso de este método para el análisis genotípico, sólo será posible en casos en los que la distribución electroforética de los fragmentos de restricción, es decir, el mapa de restricción, de la región genómica en estudio sea previamente conocido y en base a ello se seleccionarán la sonda y enzimas a emplear.

Las variaciones susceptibles de ser estudiadas mediante este método, podrán ser tanto de orden semicuantitativo, es decir, variaciones del número de copias (fiable sólo cuando es realizada por laboratorios de experiencia), o cualitativo, variación en la distribución de los fragmentos separados reconocidos por la sonda. No hay que olvidar que la sonda suele ser más pequeña que los fragmentos, pudiendo encontrarse la región complementaria a la sonda en extremos partidos de dos fragmentos contiguos, con el sitio de corte del enzima en la región complementaria a la sonda, la cual se uniría a ambos fragmentos.

La interpretación de estos resultados, aparte de errores experimentales, puede ser muy variable según las situaciones:

- Las deleciones completas, en homocigosis o en heterocigosis, son fáciles de poner de relieve pues desapa-

rece la señal completamente. En los casos de deleciones heterocigóticas, la señal es más difícil de interpretar y conviene realizar además una dosificación génica, determinando cuantitativamente por densitometría la señal autorradiográfica, frente a un control negativo. En estos casos, para genes autosómicos únicos, cabría esperar detectar el 50 % para cada copia delecionada.

- Las deleciones parciales deben ser confirmadas con otros enzimas, es decir, realizando cortes de esa región génica con otros enzimas que reconozcan secuencias diversas, para descartar que sea solamente una mutación puntual creando un nuevo sitio de corte suplementario.

Pese a su aparente limitación (señal presente o ausente, sitio presente o ausente, este análisis con el método de Southern, sigue siendo de enorme utilidad pues las variaciones observadas son codominantes. Toda variación alélica se detecta perfectamente en heterocigosis aunque haya sufrido una modificación cualitativa o cuantitativa. Esto es especialmente en casos como la lyonización (en el cromosoma X).

Es importante tener en cuenta que en algunos casos se producen metilaciones en el DNA que afectarán a los sitios de corte por los enzimas de restricción y que son debidas a modificaciones sométicas en la diferenciación de ciertas células.

Los inconvenientes en el método de Southern son, pese a todo, numerosos, pues se trata de un método largo, complicado, caro en reactivos y personal y poco susceptible de automatización. Independientemente de esto, las dificultades de su interpretación y la posible aparición de artefactos son aún numerosas.

Alternativamente al método de Southern, existe la posibilidad de estudiar las mutaciones puntuales (que afectan a una sola base) en un gen, sin ser

necesaria una previa separación de los fragmentos. Para ello es necesario, no sólo conocer el gen, sino también su secuencia en la región en la que se ha llevado a cabo la mutación puntual, al menos 10 nucleótidos antes y 10 nucleótidos después de la base mutada. Con la secuencia conocida, se sintetiza en el laboratorio, con un sintetizador de nucleótido, una sonda con la secuencia normal del gen y otra con la mutada, ambas con una longitud total de 19 nucleótidos (longitud óptima de la sonda) cada una, con 9 nucleótidos antes de la base afectada y 9 después.

Con estas sondas preparadas se realiza una hibridación en condiciones de reacción muy restringidas, en la que sólo la total identidad de los 19 nucleótidos establecerá y mantendrá la hibridación al término de la prueba mientras que la variación de un solo nucleótido será suficiente para desestabilizar al híbrido, el cual no aparecerá al final de la prueba. Por ello, el DNA normal sólo formará híbrido estable con la sonda correspondiente a la secuencia normal y no lo formará con la sonda correspondiente con la secuencia mutada. Por el contrario, el DNA mutado no formará el híbrido con la sonda de la secuencia normal y sí lo formará con la sonda de la secuencia mutada.

Este análisis es el que solamente se empleará, por tanto, en los casos en los que se conoce la secuencia y la mutación, como es el caso de la drepanocitosis, otras hemoglobinopatías, mucoviscidosis, déficit de α -1-antitripsina, enfermedad de Duchenne, fenilcetonuria, etc., enfermedades relativamente frecuentes y bien conocidas.

Existen otros métodos de análisis genotípico de un ámbito de explicación más restringido y cuya menor utilización y diversidad extendería innecesariamente esta exposición orientada a los métodos más habituales y de mayor aplicación a la genética médica.

Como complemento a los métodos expuestos, es frecuente en la actualidad, enriquecer las muestras en estudio de DNA, cuando se trata de regiones o fragmentos bien conocidos y de los que se sabe al menos la secuencia de los 20-30 nucleótidos presentes en sus extremos. Este DNA puede amplificarse mediante la reacción en cadena de la polimerasa, más conocida por sus siglas en inglés, PCR (polymerase chain reaction). En esta técnica se usan unas pequeñas sondas de unos 20-25 nucleótidos de largo, complementarias a cada uno de los extremos conocidos del DNA que se quiere amplificar, sondas a las que se denominan fragmentos cebadores y que, tras unirse a sus regiones complementarias en los extremos de las cadenas de DNA separado (monohebra) van a servir como iniciadores de la copia de cada una de las cadenas del DNA separadas por medio del sistema de reacción del enzima DNA-polimerasa, responsable de la replicación del DNA. Esta reacción se lleva a cabo en un solo tubo en el que se han incluido aparte del DNA que se quiere amplificar (se suele partir de 1 μ g de DNA genómico), los fragmentos cebadores, sintetizados en el laboratorio con un sintetizador programable de oligonucleótidos, nucleótidos y reactivos necesarios para la síntesis (replicación) del nuevo DNA, junto al enzima Taqpolimerasa, que es una DNA polimerasa termorresistente y que no se alterará en las diferentes etapas de calentamiento necesarias en este método. Una vez presentes los componentes citados, se llevan a cabo tres pasos por cada ciclo de amplificación: en un primer paso, se desnaturaliza el DNA a 95° C durante 2 minutos para realizar la SEPARACION de las dos cadenas del DNA nativo, a continuación se lleva el tubo a 37° C durante 2 minutos para que pueda realizarse la HIBRIDACION de los fragmentos cebadores a las regiones complementarias de las cadenas de DNA separadas en el paso

anterior; finalmente, se calienta a 70° C durante 2 minutos para que se realice la REPLICACION del DNA a partir de los cebadores hasta completar la copia total de la cadena. Una vez finalizados estos pasos, se repite el ciclo de nuevo sin más operaciones que las incubaciones de 2 minutos a cada una de las temperaturas citadas siempre siguiendo el orden establecido; duplicándose la cantidad de DNA presente al comienzo de cada ciclo, al completar los tres pasos. De este modo después de 20 ciclos (poco más de una hora de reacción) se ha amplificado la secuencia inicial, en principio, un millón de veces, es decir

se obtiene casi 1 mg por cada μg de DNA de partida.

Una inmensa ventaja de esta técnica revolucionaria es que por su simplicidad es perfectamente automatizable, existiendo ya aparatos que permiten efectuar las variaciones de temperatura de manera automática y programada.

Esta amplificación será rigurosamente específica, si los cebadores corresponden a secuencias únicas.

Su principal indicación será la detección de secuencias muy poco representadas en una muestra biológica.

Aspectos preventivos en la deficiencia de alfa-1-antitripsina

M. GARCIA FUENTES*, M.L. LORENZO** y J. M. ORTIZ MELON**

La deficiencia en alfa-1-antitripsina (AAT), es una de las alteraciones metabólicas letales de carácter hereditario más frecuente en los individuos de procedencia europea. En un reciente estudio que hemos realizado en población española, la incidencia del déficit de AAT (fenotipos PI Z y Pi SZ), analizada mediante screening neonatal, ha resultado ser del $2,08 \pm 0,72$ por mil recién nacidos (1,2).

La asociación entre el déficit de AAT y la aparición de enfisema pulmonar hacia la tercera década de la vida fue descrita por primera vez en 1963 por Laurell y Erikson (3), habiéndose demostrado posteriormente el papel patogénico de la elastasa leucocitaria como responsable de la destrucción de elastina pulmonar en los individuos deficitarios (4). Con niveles de AAT plasmática inferiores a 80 mg/dl, que son los que presentan los individuos Pi null, Pi ZZ y algunos Pi SZ, existe un marcado riesgo de que se produzca la complicación pulmonar (5). Aproximadamente el 50 % de estos individuos fallecen a los 50 años y el 85 % de estos individuos a los 60 (5). En 1969, Sharp (6) describió la asociación entre el déficit de AAT y la afectación hepática, cuya patogenia parece estar en relación con el depósito de la variante proteica Z en el retículo endoplásmico, aunque sin duda existen otros factores condicionantes probablemente de tipo constitucional (7). La afectación hepática suele presentarse en el período neonatal en

forma de colostasis, siendo mucho menos frecuente que la complicación pulmonar y habitualmente de carácter reversible.

Desde los primeros estudios clínicos (8), se estableció el papel condicionante en la aparición del enfisema pulmonar del humo del tabaco, el cual disminuye la actividad antielastolítica de la AAT al oxidar la zona activa de la enzima localizada en el aminoácido metionina 358 (9). Un individuo con déficit de AAT que evite el humo de tabaco, puede retrasar considerablemente o incluso evitar la aparición del enfisema. En este sentido, en un estudio realizado en un grupo de ancianos, hemos encontrado un individuo Pi SZ y otro Pi ZZ de 60 y 75 años respectivamente, que no presentaban alteraciones pulmonares (10). Estos dos individuos no habían fumado durante toda su vida.

No existen en la actualidad posibilidades de prevenir la afectación hepática, cuya forma grave es muy poco frecuente (1). Actualmente es posible el diagnóstico prenatal de la deficiencia de AAT (11) cuya indicación se plantearía exclusivamente en aquellos casos en los que hubiera nacido previamente un niño con déficit hepático, ya que existe un 80 % de posibilidades de que un nuevo hermano con déficit de AAT presente una evolución semejante (12). Los buenos resultados que se están obteniendo en los trasplantes hepáticos realizados en casos de cirrosis por déficit de AAT (13), hacen cada vez más dudo-

* Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas.

** Departameno de Biología Molecular.

Facultad de Medicina. Hospital Valdecilla. Santander.

* Conferencia pronunciada en el IV Memorial Profesor «Guillermo Arce».

sa la indicación del aborto preventivo en esta metabolopatía.

Las posibilidades actuales de prevención en la deficiencia de AAT, se concretan fundamentalmente en la frecuente complicación pulmonar que aparece en la edad adulta. Desde un principio, las medidas preventivas se centraron en evitar precozmente el humo del tabaco, siendo éste el objetivo planteado en dos experiencias de screening neonatal de esta metabolopatía que, a principios de la década de los 70 fueron realizadas en Suecia y en Estados Unidos (14, 15). En ambos casos el material utilizado para la detección de los recién nacidos con déficit de AAT, consistió en las muestras de sangre desecadas en papel de filtro que se emplean habitualmente para la detección de fenilcetonuria. Las metodologías utilizadas en ambos estudios no se mostraron absolutamente eficaces para detectar todos los niños deficitarios, existiendo un importante porcentaje de falsos negativos. Por otra parte, en el screening neonatal realizado en Suecia, fueron observadas reacciones psicológicas adversas en los padres y alteraciones en la relación padres-hijos, por lo que el screening fue suspendido, iniciándose un estudio sistemático de las consecuencias psicológicas que en el ámbito familiar podía haber provocado el screening neonatal (16, 17). Mediante este estudio se demostró que un elevado porcentaje de padres manifestaban reacciones emocionales negativas (inquietud, ansiedad), en relación a la notificación de que su hijo presentara un déficit de AAT. Posteriormente (18) han sido revisados los resultados de estos estudios y se considera que estas reacciones adversas son básicamente las que se producen en otros screenings neonatales, especialmente en aquellos en los que no existe una intervención específica. Para algunos autores (19), estas reacciones por sí solas no parecen argumentos suficientes para no realizar

un screening neonatal. De hecho, la mayor parte de los padres de los niños con déficit de AAT detectados en el screening neonatal realizado en Suecia, consideraron positivo el conocimiento de que su hijo presentaba la deficiencia enzimática. Semejante ha sido la respuesta de los padres de los niños con déficit de AAT que hemos detectado en el screening de esta deficiencia que hemos realizado en recién nacidos procedentes de las Comunidades de Cantabria, Castilla-León y País Vasco (1).

Durante los últimos años numerosos trabajos han aportado más datos que demuestran la conveniencia de evitar el tabaquismo en los individuos con déficit de AAT con el fin de prevenir el enfisema pulmonar. Asimismo, en la actualidad existen posibilidades de administrar un tratamiento sustitutivo con AAT exógena, habiéndose obtenido un preparado de la enzima procedente de plasma humano, que al ser tratado mediante precipitación y sometido a cromatografía de intercambio iónico y calor, no presenta riesgo de transmisión de enfermedades virales (20). Este preparado de AAT, administrado a la dosis de 60 mg/kg con una periodicidad semanal, consigue mantener a los individuos deficientes en AAT con unos niveles plasmáticos de la enzima capaces de evitar la aparición del enfisema. Existen asimismo otras posibilidades de administración de AAT más cómodas como son la administración mensual de una dosis más elevada o bien la administración diaria de la enzima por vía respiratoria a través de aerosol (21, 22). La administración exógena de la AAT fue autorizada en Estados Unidos en el año 1987, habiéndose realizado hasta la fecha varios ensayos clínicos con resultados muy alentadores.

La tecnología del DNA recombinante ha abierto otras importantes perspectivas terapéuticas en la deficiencia de AAT. Mediante estas tecnologías, se ha

conseguido producir en cultivos de *E. coli* y levaduras, una AAT semejante a la humana, que funciona eficazmente como inhibidor de la elastasa leucocitaria (23). Sustituyendo la metionina 358, que es el residuo funcionalmente activo de la enzima, por valina, alanina o leucina, se consigue una resistencia a la inactivación por oxidación, lo cual es muy importante en determinadas situaciones. La falta de las cadenas laterales de carbohidratos reduce considerablemente la vida media en la sangre de esta proteína por lo que debe ser administrada directamente en el tracto respiratorio mediante aerosol.

Como quiera que la acción de la AAT inhibiendo la elastasa leucocitaria se realiza en el medio extracelular, la prevención del enfisema mediante terapia génica es, conceptualmente, un objetivo fácil de conseguir. Esencialmente consiste en insertar el gen de la AAT con elementos que controlen su síntesis, en células que normalmente no producen AAT, e implantar dichas células productoras de la enzima en individuos con déficit. En este sentido, en el modelo experimental realizado por Garver y cols. (24), el gen responsable de la síntesis de AAT, se introdujo en fibroblastos mediante un retrovirus que actúa como vector. Posteriormente los fibroblastos fueron implantados en la cavidad peritoneal de ratones, funcionando como trasplantes hepáticos productores de AAT. La aplicación de estas técnicas a la clínica humana es posible, y su realización en la práctica no parece lejana.

Un aspecto interesante a destacar es que las dificultades técnicas para la realización del screening neonatal que fueron detectadas en los estudios realizados en Suecia y Estados Unidos, pueden ser obviadas en la actualidad, sobre todo empleando la tecnología del DNA recombinante y más específicamente la reacción en cadena de la polimerasa

que permite realizar el genotipo de AAT a partir de una mínima cantidad de DNA (25).

Los argumentos anteriormente expuestos, nos parecen suficientes para recomendar un screening del déficit de AAT en los niños, con el fin de que aquellos que lo presentaran pudieran beneficiarse de las medidas preventivas y terapéuticas que han sido expuestas, la primera de las cuales deberá ser eliminar el humo del tabaco del ambiente familiar. Asimismo, en el caso de aparición de enfisema en edades posteriores, el conocimiento de la existencia del déficit de AAT permitirá realizar un tratamiento sustitutivo de AAT precoz, evitando que se produzca un estado avanzado de afectación pulmonar que habitualmente es irreversible y conduce al fallecimiento a corto plazo. Por otra parte, existe la posibilidad de que los niños que actualmente fueran diagnosticados de déficit de AAT, pudieran ser sometidos en un futuro próximo a un procedimiento de terapia génica.

En cuanto al momento de realización del screening, éste deberá ser realizado a una temprana edad y en cualquier caso antes de la adolescencia, en la que existe el riesgo de adquirir el hábito del tabaco. Actualmente se dispone de las gotas de sangre desecada para el diagnóstico de la fenilcetonuria de la mayor parte de los recién nacidos, y éste es un material útil para el diagnóstico de la deficiencia de AAT, por lo que el screening neonatal estratégicamente es fácil de organizar. En cualquier caso, y a partir de la experiencia que hemos obtenido en el screening neonatal de la deficiencia en AAT que hemos realizado, nos parece conveniente que la comunicación a los padres del déficit de AAT se haga a través del pediatra encargado del cuidado del niño. Creemos que esta medida disminuiría las posibilidades de crear ansiedades en los padres y daría un mayor

protagonismo al pediatra general, que en definitiva es quien a lo largo de los años va a ser el responsable de la vigi-

lancia del niño y de que se mantengan las medidas preventivas establecidas.

BIBLIOGRAFIA

- ALVAREZ GRANDA: *Estudio mediante screening neonatal de la incidencia del déficit de alfa-1 antitripsina en población española*. Tesis doctoral. Facultad de Medicina de la Universidad de Cantabria. 1989.
- GARCIA FUENTES M., MADRIGAL V., ALONSO J., LOZANO M. J., ALVAREZ GRANDA J. L.: *Screening for alpha-1-antitrypsin deficiency in newborns infants in Spain*. *Pediatric Research*, 1990; 28: 300.
- LAURELL C. B., ERIKSSON S. A.: *The electrophoretic alpha1 globulin pattern of serum in alpha1 antitrypsin deficiency*. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 1963; 15: 132-140.
- JANOFF A., SCHERER J.: *Mediators of inflammation in leukocyte lysosomes. Elastolytic activity in granules of human polymorphonuclear leukocytes*. *J. Exp. Med.* 1968; 128: 1137-1151.
- BUIST A. S.: *Alpha-1 antitrypsin deficiency. Diagnosis, treatment and control. Identification of patients*. *Lung* 1990, (suplemento): 543-551.
- SHARP H. L., BRIDGES R. A., KRIVIT W., FREIER E. F.: *Cirrhosis associated with alpha-1-antitrypsin deficiency: A previously unrecognized inherited disorder*. *J. Lab. Clin. Med.* 1969; 73: 934-939.
- DOHERTY D. G., DONALDSON P. T., WHITEHOUSE D. B., DUTHIE A., HOPKINSON D. Q., MOWAT A. P.: *HLA phenotypes and gene polymorphisms in juvenile liver disease associated with alpha1 antitrypsin deficiency*. *Hepatology* 1990; 12: 218-223.
- LARSSON C.: *Natural history and life expectancy in severe alpha-1-antitrypsin deficiency*, *Pi Z. Acta Med. Scand.* 1978; 204: 345-351.
- JANUS E. D., PHILLIPS N. T., CARRELL R. W.: *Smoking, lung function and alpha-1-antitrypsin deficiency*. *Lancet*. 1985; 152-154.
- SANCHEZ C.: *Fenotipos de alfa-1-antitripsina en una población de ancianos. Análisis de posibles correlaciones con patología crónica*. Tesis de Licenciatura. Facultad de Medicina de la Universidad de Cantabria. 1988.
- ABBOT C. M., MCMAHON C. J., WHITEHOUSE D. B., POVEY S.: *Prenatal diagnosis of alpha-1 antitrypsin deficiency using polymerase chain reaction*. *Lancet* 1988; 1: 763-764.
- GUSTAVSON, K. H.: *The prevention and management of autosomal recessive conditions. Main example: alpha-1 antitrypsin deficiency*. *Clin. Genet.* 1989; 36: 327-332.
- ESQUIVEL CO, MARINO IR, FIORAVANTI V, VAN THIEL DH: *Liver transplantation for metabolic disease of the liver*. *Gastroenterology clin. North Am.* 1988; 17: 167-175.
- SVEGER T.: *Liver disease in alpha-1-antitrypsin deficiency detected by screening of 200,000 infants*. *N. Engl. J. Med.* 1976; 294: 1316-1321.
- O'BRIEN M., BUIST N., MURPHEY W.: *Neonatal screening for alpha-1-antitrypsin deficiency*. *J. Pediatr.* 1978; 92: 1006-1010.
- THELIN T., MCNEIL T. F., ASPERGREN-JANSSON E., SVEGER T.: *Psychological Consequences of Neonatal Screening for alpha-1-antitrypsin deficiency*. *Acta Paediatr. Scand.* 1985; 74: 787-793.
- THELIN T., MCNEIL T. F., ASPERGREN-JANSSON E., SVEGER T.: *Psychological Consequences of Neonatal Screening for alpha-1-antitrypsin deficiency (ATD)*. *Acta Paediatr. Scand.* 1985; 74: 841-847.
- MCNEIL T. F., SVEGER T., THELIN T.: *Psychosocial effects of screening for somatic risk: the Swedish alpha-1-antitrypsin experience*. *Thorax*. 1988; 43:505-507.
- WALL M., MOE E., EISENBERG J., POWERS M., BUIST N. Y BUIST A. S.: *Long-term follow-up of a cohort of children with alpha1 antitrypsin deficiency*. *J. Pediatr.* 1990; 116: 248-251.
- GADEK J. E., KLEIN H., HOLLAND P., CRYSTAL R. G.: *Replacement therapy of alpha-1-antitrypsin deficiency*. *Clin. Res.* 1980; 28: 528-531.
- HUBBARD R., SELLERS S., CZERSHI D., STEPHENS I., CRYSTAL R.: *Biochemical efficacy and safety of monthly augmentation therapy for alpha-1-antitrypsin deficiency*. *JAMA* 1988; 260: 1259-1264.
- HUBBARD R., CRYSTAL R.: *Augmentation therapy of alpha-1-antitrypsin deficiency*. *Eur Respir J Suppl.* 1990; (suplemento): 44-52.
- ROSENBERG S., VAN P. J., NAJARIN R. C., HALLEWELL R. A.: *Synthesis in yeast of a functional oxidation-resistant mutant of human alpha-1-antitrypsin*. *Nature*, 1984; 312: 77-80.
- GARVER R. I., CHYTIL A., COURTNEY M., CRYSTAL R. G.: *Clonal gene therapy: transplanted mouse fibroblast clones express human alpha-1-antitrypsin gene in vivo*. *Science* 1987; 237: 762-764.
- GRANDA C.: *Determinación de genotipos de alfa-1-globulina a partir de gotas de sangre desecada*. Proyecto de Tesis Doctoral. Facultad de Medicina de la Univ. Cantabria. 1991.

Aproximación molecular a las distrofias musculares ligadas al cromosoma X

J. L. HERRANZ FERNANDEZ Y R. ARTEAGA MANJON-CABEZA*

La miopatía individualizada por Duchenne en 1860, conocida como Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) es la más grave y más frecuente de las distrofias musculares progresivas, caracterizándose por una degeneración lentamente progresiva de las fibras musculares esqueléticas, que se manifiesta clínicamente antes de los 5 años de edad con marcha cada vez más dificultosa, confinando al paciente en una silla de ruedas entre los 7 y 11 años, y generalizándose progresivamente a la mayor parte de grupos musculares, con lo que ocasiona la muerte entre los 20 y 30 años de edad, por insuficiencias respiratoria y cardíaca. Este curso evolutivo en un niño varón, con creatinfosfokinasa (CPK) en suero más de 40 veces por encima de la tasa normal, un patrón miopático en el EMG, y hallazgos característicos en la biopsia muscular, restan cualquier tipo de dificultad diagnóstica a la DMD. La enfermedad se transmite de modo recesivo ligada al sexo, y afecta a 1 de cada 3.000-3.500 varones nacidos, sea cual sea la población estudiada, estimándose su prevalencia en la población de 32×10^6 (Tabla I). Los criterios clínicos no son unánimes para la forma de distrofia muscular menos severa, individualizada en 1955 como Distrofia Muscular de Becker (DMB), sugiriéndose ese diagnóstico cuando un niño de las características clínicas descritas camina sin ayuda todavía a los 15 años, no siendo totalmente invalidante más que en edad adulta, de modo que permite la procreación y cierta actividad social y profesional. Entre ambos tipos

TABLA I
PREVALENCIAS ESTIMADAS ($\times 10^6$) DE LAS ENFERMEDADES MAS HABITUALES EN LA POBLACION GENERAL. (Emery, 1991)

DISTROFIAS MUSCULARES	
Duchenne	32
Duchenne-like	5
Becker	> 7
Facioescapulohumeral	20
Cinturas	< 40
DISTROFIA MIOTONICA	50
MIOTONIAS CONGENITAS	10
ATROFIAS MUSCULARES ESPINALES (II+III)	12
NEUROPATIAS SENSORIOMOTRICES	
HEREDITARIAS	100
ENF. FAMILIAR DE MOTONEURONA Y MIASTENIA	
	10
Total	286

de distrofia muscular se observan otros de severidad intermedia, difícilmente identificables en las categorías de DMD o de DMB, por lo que se ha formado un tercer grupo, reconocido como «outliers» o personas con FORMAS ATÍPICAS DE DISTROFIA MUSCULAR.

La alta incidencia, el elevado riesgo, la gravedad clínica y la falta de terapia eficaz hacen de la detección de portadoras y del consejo genético una parte esencial en el manejo de la DMD y de la DMB. Su transmisión, ligada al cromosoma X, determina que las mujeres relacionadas en primer grado —madres,

* Sección de Neuropediatría. Hospital Universitario Valdecilla. Facultad de Medicina. Santander.

* Conferencia pronunciada en el IV Memorial Profesor «Guillermo Arce».

hermanas y tías maternas del niño afecto— sean sujetos de alto riesgo para transmitirlos, y debe esperarse que el 50 % de sus hijos varones presenten la enfermedad. La identificación de portadoras y diagnóstico prenatal son, en la actualidad, las únicas formas de reducir la incidencia de la enfermedad, pero hasta hace 10 años la detección de portadoras sanas era sólo posible en el 80 % de casos, como máximo, y recurriendo a procedimientos complejos y sofisticados con mucha frecuencia (Tabla II), no siendo ninguno de ellos absolutamente fiable. Por otra parte, la tercera parte de los casos corresponden a mutaciones «de novo», lo que supone la tasa de mutación más elevada de entre las descritas en anomalías genéticas humanas. Las nuevas técnicas de

TABLA II
METODOS PARA LA DETECCION
DE PORTADORAS SANAS DE DISTROFIA
MUSCULAR PROGRESIVA (hasta 1980)

1. Examen clínico (5 %)
2. Creatinfosfokinasa CPK (65-75 %)
3. LDH y sus isoenzimas
4. Anomalías de las membranas de linfocitos y hematíes
5. Leucina muscular
6. Mioglobulinemia
7. Aumento de equinocitos o de estomatocitos
8. Mayor fosforilación de la espectrina.
9. Aumento de la hemopexina sérica.
10. Electromiograma
11. Tiempo de relajación muscular tras estímulo
12. Electrocardiograma
13. Ecografía muscular
14. Tomografía axial computerizada muscular
15. Biopsia muscular

(Modificado de ARRANZ y col., 1988)

ingeniería genética aplicadas al ADN permiten la identificación sin necesidad de saber lo que el gen hace, con lo que la investigación ha roto un período de

estancamiento, al que han seguido diez años de progresos notables, de modo que en la actualidad ya se han identificado el producto genético concerniente al 10 % de las 4.000 enfermedades genéticas monofactoriales recogidas por McKusick en 1988, ejemplo de lo cual es la recopilación en enfermedades neuromusculares de la TABLA III.

El punto de partida en las distrofias musculares fue la observación de una rareza: varios casos de DMD en niñas, con una alteración del cromosoma X (1979). Al principio se consideró que esas alteraciones no tendrían importancia, pero en otros casos pudo comprobarse que la alteración del cromosoma X se situaba siempre en el mismo punto, el área central del brazo corto del cromosoma X, conocida como banda p21 (1980) (fig. 1). Al poco de reconocer estos casos, en 1981, fue posible producir marcadores del ADN—variaciones hereditarias en la secuencia de ADN reconocidas por la producción de fragmentos de distinto tamaño, denominados «fragmentos de restricción de longitud polimórfica» (FRLP)— pueden ser localizados en el cromosoma X con métodos físicos y ser verificados en familias con este trastorno, comprobando si los marcadores se han heredado paralelamente a la enfermedad. En 1982 se relacionaron estos marcadores con la DMD, y en 1983 se situó un nuevo marcador en el lado opuesto del gen. Ambos confirmaban al gen de la DMD en la banda q21, el mismo lugar en donde se encontraron las anomalías cromosómicas en las niñas afectadas. Además, el gen de la DMB tiene la misma localización.

El progresivo descubrimiento de polimorfismos cada vez más próximos al gen de DMD, e incluso intragénicos, ha permitido tener marcadores más seguros. La existencia de estos polimorfismos asociados al gen permite definir un haplotipo que puede ser utilizado

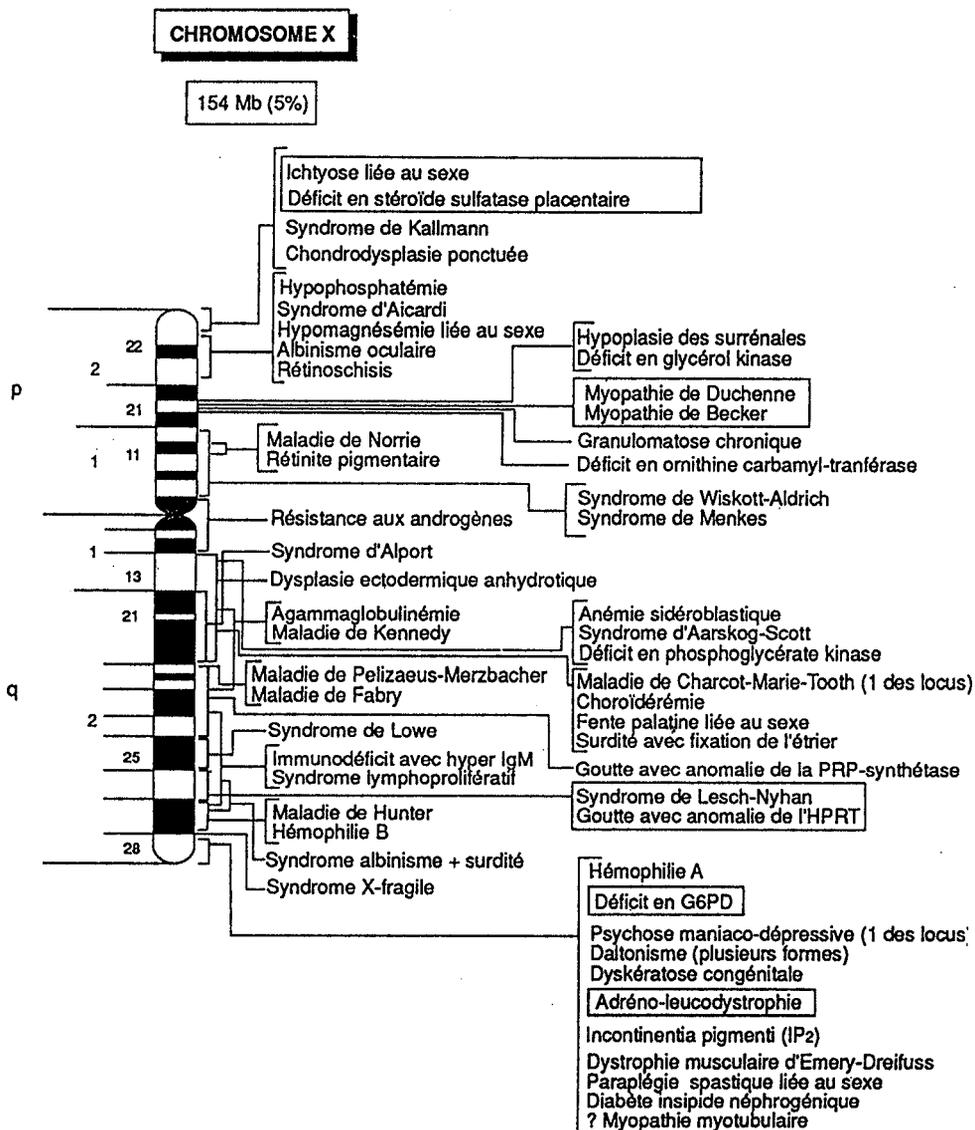


FIG. 1. Localización de locus morbos del genoma humano en el cromosoma X (Kaplan y Delpuch, 1989).

TABLA III
LOCALIZACION DEL GEN EN ENFERMEDADES NEUROMUSCULARES

ENFERMEDAD	TIPO DE HERENCIA	LOCALIZACION DEL GEN
DISTROFIAS MUSCULARES		
Duchenne/Becker (DMD/DMB)	XR	Xp21
Emery-Dreifuss	XR	Xq28
Facioescapulohumeral	AD	4q35-qter
Cinturas	AR	15
SINDROMES MIOTONICOS		
Distrofia miotónica (Steinert)	AD	19q13.2-q13.3
MIASTENIA HEREDITARIA		
Receptores de acetilcolina		
Subunidad α		2q24-q32
Subunidad β		17p11-p12
Subunidad δ		2q33-qter
MIOPATIAS CONGENITAS		
Miotubular (centrotubular)	XR	Xq28
Central core disease	AD	19q12-q13.2
MIOPATIAS METABOLICAS		
Glucogenosis		
Tipo II (déficit maltasa ácida; Pompe)	AR	17q
Tipo V (déficit fosforilasa; McArdle)	AR	11q
Tipo VII (déficit fosfofructokinasa; Tarui)	AR	1q
Parálisis periódica hiperpotasémica	AD	17q
Hipertermia maligna	AD	19q13.1-q13.3
SINDROMES NEUROGENICOS		
Atrofia muscular espinal (Werdnig-Hoffman)	AR	5q11.2-q13.3
Kugelberg-Welander		
Atrofia muscular espinal (Kennedy)	XR	Xq21.3-q22
NEUROPATIAS SENSORIOMOTRICES HEREDITARIAS		
(Charcot-Marie-Tooth; atrofia muscular peroneal)		
Neuropatía hipertrófica ligada al locus Duffy	AD	1q21.2-q23
N. hipertrófica no ligada al locus Duffy	AD	17p11.2-q23
Neuropatía sensoriomotriz hereditaria	XD	Xq23
NEUROPATIA AMILOIDEA FAMILIAR	AD	18q11-q12.1
ATAXIA DE FRIEDREICH	AR	9cen-q21

XR: recesiva ligada al sexo; XD: dominante ligada al sexo; AR: autosómica recesiva; AD: autosómica dominante.
(Recopilado por V. DUBOWITZ, Neuromuscular Disorders 1991, 1, 75-76)

para detección de portadoras y diagnóstico prenatal. Pero su utilidad está limitada por la frecuencia de nuevas mutaciones, la posibilidad de recombinaciones genéticas, o la imposibilidad de estudiar algunos miembros claves de la familia.

El análisis directo, aún parcial, del ADN correspondiente a la zona genéticamente implicada, ha permitido un mayor conocimiento del gen de la DMD que, compuesto por 2 megabases (2 millones de pares de bases), constituye el gen mayor de los conocidos, equivalente a 1.000 veces el gen de la globina, y la mitad del genoma total de *Escherichia coli*. El tiempo de transcripción de un gen de tales características debe ser de 10 a 30 horas, y contiene alrededor de 60 exones. Con esta estructura gigantesca se explica que el gen de la DMD sea una diana fácil para sufrir mutaciones.

Con los estudios sobre la cadena de ADN, y la progresiva utilización de marcadores intragénicos, se han podido detectar deleciones hasta en 75 % de casos de DMD, volviendo a poner en

duda la alta tasa de nuevas mutaciones, al demostrarse un elevado número de las mismas en madres de niños afectados. La detección de deleciones tiene gran importancia diagnóstica, pues supondría una prueba definitiva para portadoras sanas y consejo prenatal. Pero la existencia de un falso negativo en una portadora obligada (Roses, 1988) y de un falso positivo en el hermano de un niño afecto (Koh y col., 1987) mantiene el análisis de deleciones sólo como método prometedor.

Los estudios de clonación del locus DMD han descubierto una anomalía bioquímica en la DMD, consecuencia de la alteración genética. La DISTROFINA sería la proteína implicada, de 3.685 aminoácidos, cuya secuencia ha sido deducida por completo de la secuencia del ADN-c (ADN complementario). Su masa, de 427 kilodaltons, es mucho menor de la que se podría esperar en función del tamaño del gen; en efecto, la secuencia codante propiamente dicha no es más que de 11 kilodaltons, es decir, el 0.5 % de la longitud total del gen (Tabla IV). La delimitación precisa

TABLA IV
ANATOMIA COMPARATIVA DE ALGUNOS GENES HUMANOS

GEN (Tamaño de la cadena polipeptídica)	TAMAÑO DEL GEN (kb)	LONGITUD CODANTE (kb)	LONGITUD DEL RNAm (kb)	NUMERO DE EXONES	E DE INTRONES (kb)	E DE EXONES LONGITUD GEN
INTERFERON β 1 (20 kDa)	0.9	0.561	0.9	1	0	100 %
B GLOBINA (16.4 kDa)	1.6	0.441	0.623	3	0.986	39 %
COLAGENO α 1 (165 kDa)	38	4.3	6.2	50	32	11 %
APO-B (512 kDa)	43	13.6	14.1	29	31	31 %
FACTOR VIII (330 kDa)	186	7	9	26	177	5 %
DISTROFINA (427 kDa)	2.000	11	14	60	?	0.7 %

kb = kilobase; kDa = kilodalton (Tomado de KAPLAN y DELPECH, 1989).

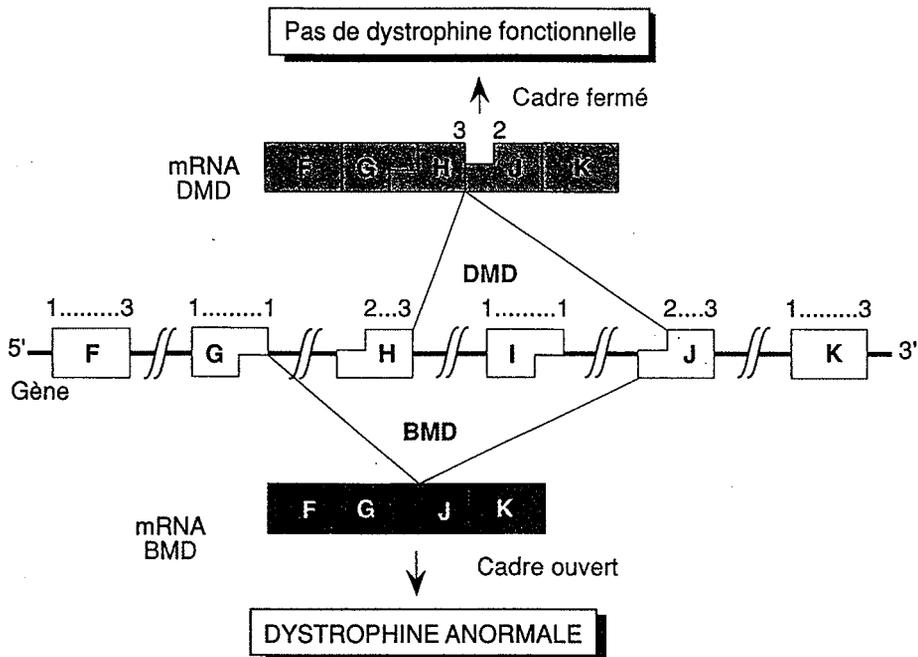


FIG. 2. *DELECCIONES INTERNAS DEL GEN DMD Y CUADRO DE LECTURA: Los exones se designan con las letras F a K. El primer y último nucleótido de cada exón se marca con una cifra que indica el rango que ocupa en su triplete. El esquema muestra la situación de la DMD, en donde las deleciones modifican el cuadro de lectura, y la de la miopatía de Becker (DMB), en que las deleciones no lo modifican (KAPLAN y DELPECH, 1989).*

de las fronteras entre exones/intrones ha permitido constatar que en las deleciones responsables de la DMB, la escisión de cierto número de exones se realiza sin abolición del cuadro de lectura, resultando un mensajero alterado que se traduce en una distrofina anormal. En las deleciones que dan lugar a la DMD, el rebote de los exones restantes produce un retraso en el cuadro de lectura que impide la síntesis de la distrofina, es decir que en la DMD no hay distrofina y en la DMB hay distrofina alterada (fig. 3). Así se explicarían las diferencias en la evolutividad de las dos miopatías, que podrían ser utilizadas desde el punto de vista práctico: la diferenciación entre DMD y DMB será posible por el análisis de la distrofina en fragmentos de la biopsia muscular, que

estará ausente en la DMD y presente, pero disminuida o anormal, en la DMB.

Parece prematura afirmar que la ausencia de distrofina sea la única causa de la DMD, pero puede ser un excelente marcador bioquímico de esta enfermedad. Su presencia en mayor o menor grado en mujeres portadoras, consecuencia de la variable ionización del gen, la hace de dudosa eficacia diagnóstica. La situación actual en el diagnóstico prenatal y de portadoras no ha llegado a una de sus metas: la detección o exclusión segura del gen anormal. Las nuevas técnicas, sumadas a las clásicas, permiten aumentar el espectro diagnóstico, de modo que sea también esperanzadora la posibilidad de tratamiento de las distrofias musculares en un futuro próximo.

BIBLIOGRAFIA

1. ARRANZ GOMEZ, J.; VIDAL SAMPEDRO, J.; HERRANZ FERNANDEZ, J. L.; ARTEAGA MANJON-CABEZA, R.: *Valor de la ecografía muscular en la detección de portadoras de distrofia muscular progresiva*. An Esp Pediatr. 1988, 28, 35-37.
2. BAIGET, M.; DEL RIO, E.; GALLANO, P.: *Empleo del c-ADN de la distrofina para el diagnóstico directo de portadores de distrofia muscular de Duchenne*. Neurología 1989, 4, 268-275.
3. BAKKER, E.; GOOR, N.; WROGEMANN, L. M. y COL.: *Prenatal diagnosis and carrier detection of Duchenne muscular dystrophy with closely linked RFLPs*. Lancet 1985, 1, 655-658.
4. DUBOWITZ, V.: *Neuromuscular disorders, gene location*. Neuromuscular Disorders 1991, 1, 75-76.
5. EMERY, A. E.: *Population frequencies of inherited neuromuscular diseases. A world survey*. Neuromuscular Disorders 1991, 1, 19-29.
6. GUTMANN, DH.; FISCHBECK, K.: *Molecular biology of Duchenne and Becker's muscular dystrophy: clinical applications*. Ann Neurol 1989, 26, 189-194.
7. HARPER, P. S.; THOMAS, N. S. T.: *A molecular approach to genetic counseling in the X-linked muscular dystrophies*. Am J. Med. Genet 1986, 25, 687-702.
8. HERRANZ, J. L.; MAZO, E.; ARTEAGA, R.; HERMOSA, V.; ZUBIZARRETA, A.: *Estudio de las proteínas de la membrana eritrocitaria en la distrofia muscular progresiva*. An Esp. Pediatr. 1981, 15, 433-442.
9. HOFFMANN, E. P.; FISCHBECK, K. H.; BROWN, R. H.; JOHNSON, M. y COL.: *Characterization of dystrophin in muscle-biopsy specimens from patients with Duchenne's or Becker's muscular dystrophy*. N. Engl. J. Med. 1988, 318, 1363-1368.
10. KAPLAN, J. C.; DELPECH, M.: *Biologie moléculaire et médecine*. Flammarion, París, 1989, pp. 35-36 y 307-320.
11. MARTINEZ MATOS, J. A.: *Consejo genético en la distrofia muscular de Duchenne*. Neurología 1989, 4, 265-167.
12. NUNES MARTINEZ, V.; GALLANO PETIT, P.; DEL RIO CONDE, E.; CASALS SENENT, T.; BAIGET BASTUS, M.: *Detección de portadoras y diagnóstico de la distrofia muscular de Duchenne mediante análisis del ADN*. Ans. Esp. Pediatr. 1988, 28, 93-99.
13. ROSES, A. D.: *Mutants in Duchenne muscular dystrophy, implications for prevention*. Arch. Neurol. 1988, 45, 84-85.
14. WORTON, R. G., GURGHES, A. H.: *Molecular genetics of Duchenne and Becker muscular dystrophy*. Int. Rev. Neurobiol. 1988, 29, 1-76.



Etiología de las malformaciones congénitas. 40 años después.

M. BUENO SANCHEZ*

INTRODUCCION

Hace 40 años el Profesor Arce¹ decía en su discurso de apertura del curso académico 1951-1952 de la Universidad de Salamanca que «es difícil definir y separar el concepto de *malformación* del de *anomalía y monstruosidad*. Así como del de enfermedad embrionaria o fetal ya que, en el último análisis, la malformación puede ser una consecuencia o secuela de una enfermedad sufrida por el embrión o el feto».

Por aquella época, anomalía se consideraba a toda irregularidad o estado contrario al orden natural que presentara un ser comparado con la mayoría de los individuos de su especie. El término malformación correspondía a toda desviación del desarrollo corporal revelable en el momento del nacimiento. Finalmente, monstruosidad comprendía toda producción contra el orden regular de la naturaleza o el feto, persona o animal de conformación insólita, total o parcial. El mismo Arce concluía que las diferencias entre estas definiciones no eran reales sino más bien «*cuestión de costumbre en el lenguaje y de interpretación personal*».

Las malformaciones congénitas se conciben en el momento actual como alteraciones estructurales que están presentes en el mismo instante del nacimiento.

IMPORTANCIA PEDIATRICA

La incidencia general de los defectos estructurales congénitos se estima entre

el 0,5 y el 1 % de los nacimientos; si se utilizan los diagnósticos de alta de un hospital, esta frecuencia asciende al 2-4 % y, si se vigila durante varios años el desarrollo de los niños, la frecuencia total puede alcanzar hasta el 10 %. En nuestro Departamento de Pediatría, sobre un total de 8.093 nacimientos consecutivos, se ha encontrado una incidencia de malformaciones congénitas del 1,73 % (Tabla I) (15).

TABLA I

HOSPITAL CLINICO UNIVERSITARIO DE ZARAGOZA DPTO. PEDIATRIA. SERVICIO DE NEONATOLOGIA.			
Malformaciones congénitas (Abril 1975/Mayo 1984)			
		% Patológicos	% Total RN
Número total de RN	8.093		
RN Patológicos	2.366		
Intrahospitalarios	2.181		26,95
Extrahospitalarios	185		
RN con malformaciones	170	7,18	
Intrahospitalarios	140		1,73
Extrahospitalarios	30		

RN: Recién Nacidos.

El riesgo de recurrencia de malformaciones congénitas, la posibilidad de su diagnóstico prenatal (16) e, incluso, su tratamiento, han originado en los últimos años notables controversias (M. Bueno) (4,5). El caso del «bebé anónimo» inició una nueva etapa médica en los Estados Unidos a partir de 1982. Se trataba de un recién nacido afecto de un síndrome de Down con malforma-

* Catedrático de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza.

* Conferencia pronunciada en el IV Memorial Profesor «Guillermo Arce».

ciones digestivas asociadas que falleció sin haberse intervenido quirúrgicamente por decisión paterna. Ello fue seguido por numerosas estipulaciones legales y actualmente en más del 70 % de los hospitales americanos existen comités de ética que tratan y asesoran sobre los diferentes dilemas éticos que plantea la asistencia de los neonatos defectuosos.

Las malformaciones congénitas, por otro lado, constituyen la principal causa de mortalidad en niños, alcanzando tasas del 22 % de todos los fallecimientos. Un importante número de supervivientes pueden presentar inferioridad funcional (daño neurológico o trastornos conductuales, principalmente) o presencia de un lugar de menor resistencia sobre el que inciden patologías sobreañadidas con diferente repercusión clínica.

Un dato estadístico interesante es el denominado «años de pérdida de vida futura», que se expone en la Tabla II, según datos del National Center for Health Statistic (1985)(3).

DEFINICIONES

La confusión en cuanto a terminología y conceptos en morfogénesis y sus desviaciones ha sido la regla hasta la Conferencia sobre «Birth Defects Meeting» de Nueva York (1980), posteriormente completada en la publicación de Spranger, Opitz, Smith et al. (1982). Actualmente se precisan las siguientes definiciones.

Malformación. Defecto morfológico de un órgano, parte de un órgano o una región más extensa del cuerpo, que resulta de un proceso de desarrollo intrínsecamente anormal (por ejemplo, labio leporino). El término intrínseco alude a que el potencial del desarrollo es anormal desde su comienzo.

Disrupción. Defecto morfológico de un órgano, parte de un órgano o de una región más extensa del cuerpo, que resulta de un fallo de origen extrínseco a un proceso del desarrollo originariamente normal (por ejemplo, síndrome de las bridas amnióticas).

TABLA II
AÑOS CALCULADOS DE VIDA POSIBLE PERDIDOS ANTES DE LOS 65 AÑOS DE EDAD
SEGUN CAUSA DE MUERTE (Estados Unidos, 1984)

Causa de muerte (9. ^a revisión de ICD†)	Años perdidos de vida posible al fallecer en 1984*	Mortalidad con especificidad de causa (x 100.000 sujetos)**
Todas las causas	11.761.000	866,7
Lesiones no intencionales	2.308.000	40,1
Neoplasias malignas	1.803.000	191,6
Cardiopatías	1.563.000	324,4
Suicidio, homicidio	1.247.000	20,6
<i>Anomalías congénitas</i>	<i>648.000</i>	<i>5,6</i>
Prematuridad	470.000	3,5
Síndrome de muerte súbita	314.000	2,4
Enfermedades cerebrovasculares	266.000	65,6
Hepatopatías crónicas y cirrosis	233.000	11,3
Neumonitis e influenza	163.000	25,0
Neumopatías obstructivas crónicas	123.000	29,8
Diabetes mellitus	119.000	15,6

* El cálculo se realizó con base en el número de muertes en cada categoría de edad, multiplicando por la diferencia entre 65 años y la edad en el punto medio de cada categoría (National Center for Health Statistic, MVSR, volumen 33, n.º 13, 23 septiembre, 1985).

** Índices de mortalidad con especificidad de causas señaladas en MVSR reunidos de una muestra del 10 % de todas las muertes.

† International Classification of Diseases.

Deformidad. Es una forma, configuración o posición anormal de una parte del cuerpo originada por factores mecánicos no disruptivos (por ejemplo, tortícolis congénita).

Displasia. Organización anormal celular en los tejidos con resultados morfológicos consiguientes (por ejemplo, acondroplasia, síndrome de Zellweger o síndrome hepato-cerebro-renal).

Defecto de campo de desarrollo. Patrón de anomalías derivadas de la alteración de un campo de desarrollo (por ejemplo, complejo malformativo de la holoprosencefalia).

Secuencia. Patrón de anomalías múltiples derivado de un primer trastorno conocido (por ejemplo, mielomeningocele con anomalías secundarias del tipo de parálisis de extremidades inferiores, atrofas musculares e infección urinaria; secuencia de deformación de aquinesia fetal (FADS), con contracturas múltiples, retraso de crecimiento, anomalías faciales, hipoplasia pulmonar, cordón umbilical corto y piel redundante).

Síndrome. Patrón de anomalías múltiples con relaciones patogénicas entre sí, excluida una secuencia (por ejemplo, síndrome de Down).

Asociación. Aparición no debida al azar, en dos o más pacientes, de anomalías múltiples no encuadrables en síndrome o secuencia, pero susceptibles de reclasificación (por ejemplo, asociación de tumor de Wilms, aniridia y hemihipertrofia; asociación VATER, con defectos vertebrales, ano imperforado, atresia esofágica, fístula traqueoesofágica, defectos cardíacos y displasia radial y renal; asociación CHARGE, con coloboma, cardiopatía, atresia de coanas y retraso de crecimiento y desarrollo).

ETIOLOGIA GENERAL

Desde un punto de vista general, las malformaciones congénitas pueden

obedecer a dos grandes categorías etiológicas: factores genéticos o endógenos y factores ambientales o exógenos. Entre ambos grupos se sitúa un amplio apartado en el que es precisa la interacción entre factores hereditarios y ambientales, (herencia multifactorial) (8, 9).

Esta clásica sistemática fue también propuesta por Arce (1), que distinguía entre factores genéticos y hereditarios y factores ambientales externos (Tabla III).

TABLE III
MALFORMACIONES CONGENITAS.
CLASIFICACION ETIOLOGICA DE ARCE.

A. FACTORES GENETICOS Y HEREDITARIOS.

B. FACTORES AMBIENTALES EXTERNOS.

1. Actínicos.
2. Nutricionales.
3. Infecciosos y parasitarios.
4. Químicos y térmicos.
5. Endocrinos.
6. Nerviosos.
7. Mecánicos.

Actualmente puede ser precisada la etiología de las malformaciones congénitas en un 60 % de los casos, pero permanece el restante 40 % sin etiología conocida. Los grandes progresos en genética humana y en teratología, no han conseguido superar este último capítulo, al menos por el momento.

Recientemente, Nelson y Holmes (1989) (14) en una serie de 69.227 recién nacidos establecen una frecuencia global de malformaciones congénitas de 2,2 %. El 10 % son de origen genético (anomalías cromosómicas, enfermedades monogénicas, casos familiares) el 23 % obedecen a herencia multifactorial, el 3,2 % están originadas por teratógenos, el 2,5 % son debidas a factores uterinos, el 0,4 % se asocia a gemelaridad y el 43,2 % restante son aún etiología desconocida (Fig. 1).

1. Factores genéticos. Las enfermedades de origen genético se han clasificado tradicionalmente en tres importantes grupos: enfermedades monogénicas, desórdenes multifactoriales y desórdenes cromosómicos (6). Recientemente se ha incorporado el nuevo capítulo de mutaciones celulares somáticas, que permite explicar la estrecha relación entre malformación y cáncer.

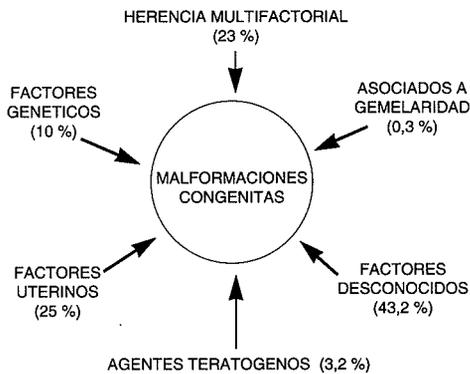


FIG. 1.

Las anomalías cromosómicas representan una importante categoría de causa de muerte en seres humanos. Se estima que en abortos surgidos en las dos primeras semanas del desarrollo, la presencia de anomalías cromosómicas alcanza el 78,3 %, cifra que desciende al 62,1 % para los abortos producidos una vez superado aquel período, pero antes de alcanzar la 20ª semana de desarrollo. En mortinatos, el 5,8 % presentan defecto cromosómico, cifra similar a la existente en recién nacidos vivos. Los defectos cromosómicos se asocian a malformaciones congénitas múltiples tanto más graves cuanto mayor sea el imbalance genético (aneuploidías, triploidías, etc...). El accidente de la no disyunción da lugar a los síndromes de trisomía, que son las anomalías mejor conocidas dentro de este importante capítulo. Según surja durante la gametogénesis o durante las primeras divisio-

nes mitóticas del cigoto, se expresarán como trisomías regulares o mosaicismos. Se conocen diferentes factores ambientales que pueden influir en el accidente cromosómico de la no-disyunción, pero de todos ellos el único bien documentado es el factor de edad materna avanzada (7).

La incorporación de las modernas técnicas de alta resolución cromosómica han permitido en los últimos años identificar un gran número de anomalías, dentro de las que destacan los denominados síndromes de microdelección (9q asociado a tumor de Wilms, hemihipertrofia y aniridia congénita; 15q asociado a síndrome de Prader-Willi o al síndrome de Angelman).

La patología molecular, con la incorporación de la tecnología DNA recombinante permite en la actualidad explicar fenómenos tales como los clásicos conceptos de penetrancia y expresividad, o argumentar el porqué aparentemente una misma microdelección puede originar dos síndromes tan distintos clínicamente como el Prader-Willi y el Angelman. Estos síndromes que se acompañan de deficiencia mental, pero con fenotipos diferentes, se asocian con delección 15q 11-13 de origen materno en el síndrome de Angelman y paterno en el Prader-Willi. En los casos que no muestran la microdelección, se han heredado los dos cromosomas 15 de la madre (Prader-Willi) o del padre (Angelman), como consecuencia del mecanismo cromosómico conocido como disomía uniparental.

En casos esporádicos del síndrome de Wiedeman-Beckwith (gigantismo-macroglosia-exonfalocele) se ha descrito disomía uniparental de origen paterno en el cromosoma 11.

Todos estos hallazgos sugieren que la expresión de muchos genes depende de su origen parental («imprinting» genómico).

La patología monogénica se origina a partir de la mutación de un gen único. La última revisión del catálogo de McKusick (1988) (12) recoge un total de 1.443 enfermedades debidas a herencia autosómica dominante y 626 a herencia autosómica recesiva y 139 secundarias a herencia ligada al cromosoma X. Puede admitirse que más de 3.000 enfermedades son de origen genético. Las anomalías metabólicas congénitas o errores innatos del metabolismo son un grupo muy importante dentro de este capítulo de genopatías; muy diversos síndromes con malformaciones congénitas pueden englobarse también aquí. Recientemente, McKusick (12) se ocupa de los aspectos médicos de la «nueva genética». Los clásicos conceptos de recesivo y dominante significaban únicamente que un defecto genético se expresaba en homocigotos y heterocigotos respectivamente. Actualmente, estas dos categorías se corresponden con dos clases

de proteínas: enzimáticas y estructurales. Con las primeras el organismo parece utilizar un único gen normal que en heterocigotos sólo origina escasos efectos en el fenotipo. En el caso de las proteínas estructurales, incluso un único gen anómalo puede producir problemas. La herencia multifactorial constituye un factor etiológico de malformaciones congénitas de gran interés. En la Tabla IV se exponen algunas de las malformaciones congénitas más frecuentes con su prevalencia y riesgo de recurrencia.

2. Factores ambientales. Desde que Cregg demostró en 1941 que la infección materna por el virus de la rubeola podía causar malformaciones en el producto de la gestación, se hizo evidente que el embrión está sujeto a una variedad de influencias ambientales, capaces de inducir efectos deletéreos en su desarrollo, al mismo tiempo que se limitaron a su justo término los factores

TABLA IV
MALFORMACIONES ATRIBUIDAS A HERENCIA MULTIFACTORIAL

MALFORMACION	RAZA/NACIONALIDAD	PREVALENCIA en RN (%)	RIESGO DE RECURRENCIA	
			Hermanos afectados Padres normales	Un padre afectado Hermanos sanos
Anencefalia, espina bífida	Caucásica	0,1 - 0,2	2-3%	0-3 %
Fisura palatina	Caucásica	0,03	4,3	
	Negra	0,01		
	Japoneses	0,05	2,3	
Pie equino varo	Caucásica	0,08	2,9	1,4
	Japoneses	0,08		
	Polinesios	0,8		
Hipospadias	Caucásicos	0,08	7,0	7,0
Agangliososis intestinal	Caucásicos	0,02		
	- segmento corto		2,6 si es hermano 1,0 si es hermana	
	- segmento largo		7,9 si es hermano 7,0 si es hermana	
Defecto septal ventricular	Caucásica	0,2	1,5-4,2	6-10; madre afectada 2; padre afectado

genéticos, considerados hasta entonces como únicos en la génesis de las malformaciones congénitas. La década de los 60 realiza nuevas aportaciones en este campo con la tragedia de la talidomida. A partir de 1987 se crean en los Estados Unidos los Servicios de Información Teratogénica (HANSON, 1987) (10). El auténtico potencial teratogénico de la mayoría de las sustancias sigue siendo desconocido, debido a los problemas que rodean su estudio en el ser humano (difícil extrapolación de datos obtenidos en animales de experimentación, errores epidemiológicos, variabilidad de la expresión y escaso conocimiento de la patogenia de los agentes teratógenos).

Se define como *agente teratogénico*, aquel factor que origina anomalías de la forma o función en el feto expuesto (defectos de nacimiento) (10).

Las anomalías de la forma dan lugar a malformaciones mayores o menores; las anomalías de la función originan

alteraciones funcionales de los distintos sistemas orgánicos, que incluyen el SNC (rendimiento intelectual).

Los teratógenos actúan patológicamente de forma limitada, produciendo muerte celular, alteración del crecimiento tisular o desviación del proceso de morfogénesis normal. Existen distintos indicadores de teratogenicidad potencial, entre los que se incluyen: infertilidad o pérdidas fetales previas, deficiencia de crecimiento de comienzo prenatal, alteraciones de la morfogénesis y alteraciones funcionales de sistemas orgánicos (SNC especialmente).

La variabilidad de la expresión clínica del teratogénico depende de circunstancias tales como: dosis del agente, tiempo de exposición, susceptibilidad del huésped e interacciones con otros agentes ambientales. La Figura 2 recoge un esquema inspirado en MOORE, modificado por nosotros, sobre los períodos críticos del desarrollo (tiempo de exposición). La mayoría de los defectos

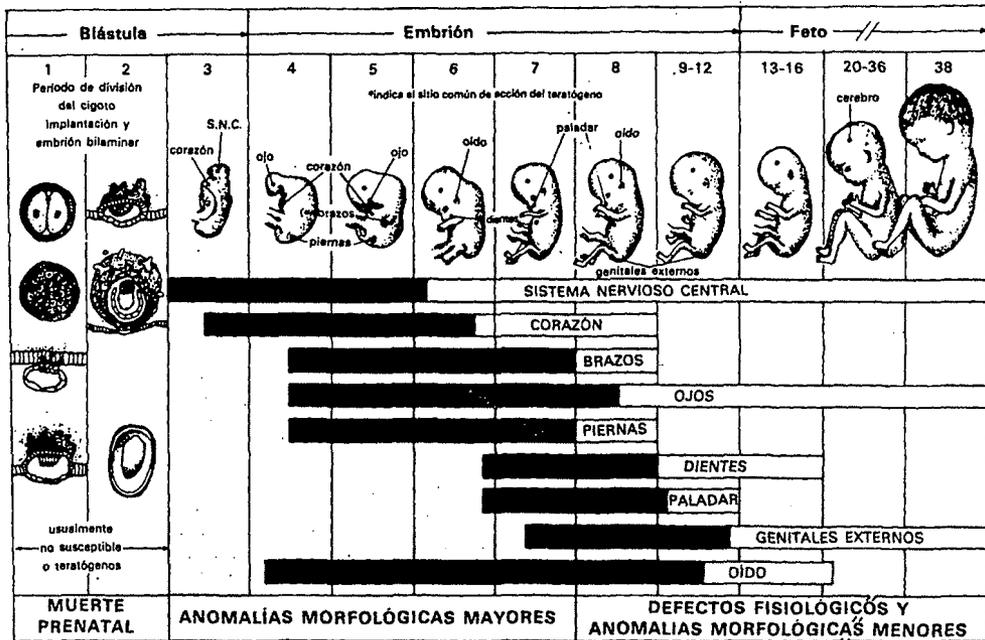


FIG. 2.

estructurales se originan si el agente teratógeno actúa durante el período crítico del desarrollo. Durante la etapa de preimplantación del cigoto los agentes ambientales matan al germen, pero no se ha demostrado que produzcan malformaciones. La Figura 3 explica los factores que influyen la dosis embrionaria teratógena. Se ha demostrado que 50 mg de talidomida administrados en el período crítico afectan a la mayoría de embriones de una camada, mientras que 0,5 mg del fármaco no producen ningún efecto.

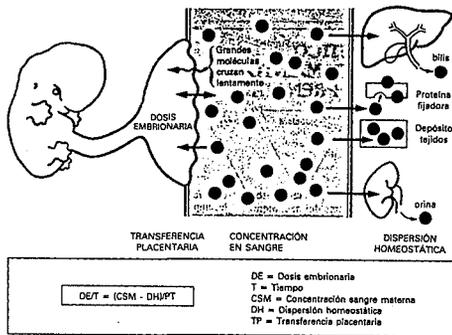


FIG. 3.

Actualmente los agentes teratógenos se clasifican en los siguientes grupos:

- a) Infecciosos;
- b) Físicos;
- c) Drogas y agentes químicos;
- d) Factores metabólicos y genéticos maternos (Fig. 4).



Fig. 4.

La reciente revisión de HANSON (10) (1990) es una excelente exposición de los teratógenos humanos. En las Tablas V y VI se incluye un conjunto de los mismos y en la Tabla VII algunos ejemplos de agentes químicos teratógenos y sus principales cuadros clínicos.

TABLA V

AGENTES TERATOGÉNICOS EN EL HUMANO

Radiación
 Terapéutica
 Radioyodo
 Atómicas

Infecciones
 Virus rubeola
 Citomegalovirus
 Herpes simplex I y II
 Toxoplasmosis
 Virus encefalitis equina venezolana
 Sífilis
 Virus del SIDA

Imbalance metabólico materno

Cretinismo endémico
 Diabetes
 Fenilcetonuria
 Tumores virilizantes y condiciones metabólicas
 Alcoholismo
 Hipertermia
 Enfermedad reumática y cardiopatía congénita

Drogas y Químicos ambientales

Hormonas androgénicas
 Aminopterina y metilaminopterina
 Ciclofosfamida
 Talidomida
 Mercuriales orgánicos
 Clorobifenoles
 Dietilestilbestrol
 Difenhidantoína
 Trimetadiona y parametadiona
 Anticoagulantes cumarínicos
 Penicilamina (posiblemente)
 Acido valproico
 Bociógenos y drogas antitiroideas
 Tetraciclinas
 13-cis-ácido retinoico
 Litio
 Metimazol

Dentro del grupo de agentes físicos, la exposición prenatal a la radiación ionizante, expone gravemente al feto a efectos teratógenos, mutágenos y carcinogénicos. La hipertermia y las fuerzas

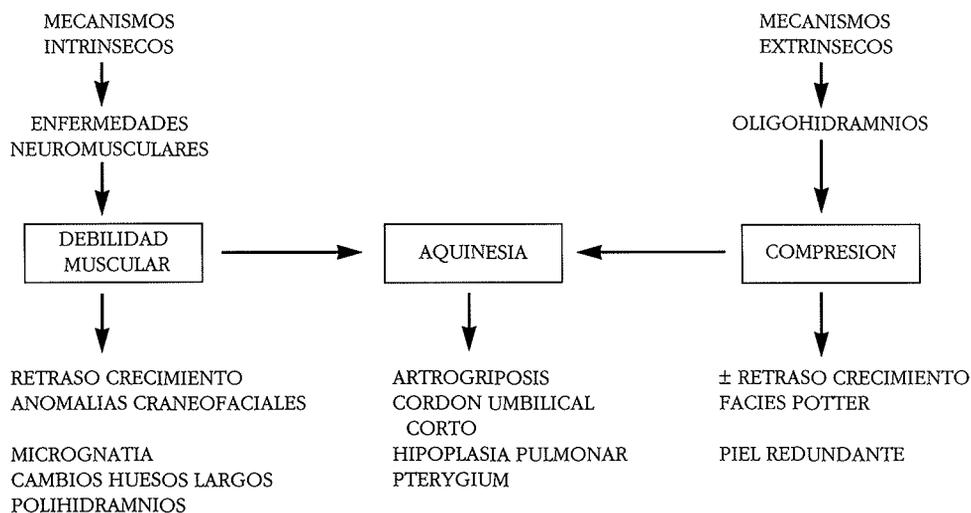
TABLA VI

POSIBLES Y POCO PROBABLES TERATOGENOS
<i>Posibles</i>
Cigarrillos
Diazepán
Deficiencia de zinc
Ingesta elevada de vitamina A
Infección por virus varicela y parvovirus B ₁₉
Bebidas alcohólicas
Solventes orgánicos (trabajadores de laboratorio)
<i>Poco probables</i>
Aspirina
Píldoras anovulatorias
Ultrasonidos
Espemicidas
Drogas antinauseosas (Bendectin)
Drogas ilegales (marihuana, LSD, cocaína)
Terminales de vídeo
Aspartato
Anestésicos
Vacuna rubeólica
Metronidazol
Agente orange y dioxina

TABLA VII

AGENTES QUIMICOS TERATOGENICOS	
Agente	Cuadro clínico
<i>Toxicidad directa</i>	
Talidomida	Focomelia y defectos asociados
Mercuriales orgánicos	Parálisis cerebral (enfermedad de Minamata)
Tetraciclinas	Hipoplasia y tinción de esmalte dentario
Bifenoles organoclorados	Niños de color «cola» y otros defectos
Estreptomicina	Sordera de percepción
Agentes alquilantes	Anomalías digitales (?)
Plomo	Parálisis cerebral
Warfarina	Condrodisplasia punctata
Anfetamina	Anomalías cardíacas, atresia biliar (?)
<i>Interferencia del metabolismo del ácido fólico</i>	
Antifólicos	Malformaciones craneofaciales
Anticonvulsivantes	Hendiduras faciales, otros (?)
<i>Interferencia del metabolismo endocrino</i>	
Andrógenos	Masculinización de fetos hembra
Progestágenos sintéticos	Masculinización de fetos hembra
Estrógenos sintéticos	Masculinización de fetos hembra
Antitiroides	Bocio congénito

FISIOPATOLOGIA DE LA SECUENCIA DE DEFORMACION DE AQUINESIA FETAL (FADS) Y SECUENCIA DE OLIGOHIDRAMNIOS (OS)



Fuente: Rodríguez J. L., Palacios J., Am J Med Genet 1991; 40: 284-289.

Fig. 5.

mecánicas (constricción intrauterina) son productoras de malformaciones, disrupciones y deformaciones, especialmente estas últimas.

En el grupo de factores metabólicos y genéticos maternos cabe destacar a la diabetes tipo 1 materna y a los hijos de madres fenilcetonúricas.

3. *Factores uterinos.* Condicionan este grupo de factores distintos grados de constricción intrauterina del feto, que se hacen patentes en la última mitad de la gestación, originando deformación o secuencias de deformación. Así como por ejemplo, la secuencia de oligohidramnios (SO) da lugar a compresión fetal y secundariamente retraso de crecimiento, facies Potter, piel redundante y artrogriposis. Esta secuencia de oligohidramnios se suele asociar a la secuencia de deformación de aquinesia fetal que incluye entidades tales como: síndrome de Pena-Sokohier tipos I y II, secuencia de restricción cutánea, síndrome del pterygium múltiple letal y síndrome de Smith-Lemli-Opitz.

Recientemente RODRIGUEZ y PALACIOS (17) (1991) proponen un mecanismo fisiopatológico para estas secuencias de aquinesia fetal y oligohidramnios (Figura 5).

Otros factores mecánicos que actúan durante la fase precoz del desarrollo originan el complejo de disrupción embriofetal. Este sería el caso de la ruptura precoz del amnios que origina defectos severos de la pared corporal con extrusión de vísceras y ausencia de miembros, ipsilateral o contralateral, defectos del tubo neural con escoliosis, deformaciones posturales, deficiencia de crecimiento y cordón umbilical corto. La ruptura tardía de amnios origina el denominado complejo ADAN que incluye deformidades amnióticas, adhesiones y mutilaciones con la aparición de disrupciones cráneo-faciales, amplia separación de ojos, exencefalocelos y amputación de extremidades. También dentro de este grupo se incluyen disrupciones isquémicas y vasculares que originan anomalías del tipo acardia-acefalia o disrupciones de gemelos con distintas expresiones clínicas.

APROXIMACION AL DIAGNOSTICO DEL NIÑO CON DEFECTOS ESTRUCTURALES

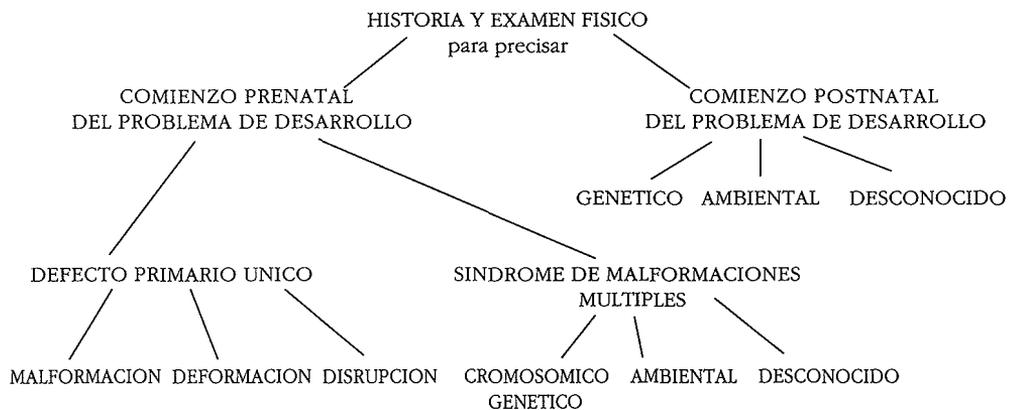


Fig. 6.

La secuencia Potter es un ejemplo de secuencia de oligohidramnios que es secundaria a agenesia renal, obstrucción uretral o pérdida crónica de líquido amniótico que, secundariamente, originan un fenotipo con amnios nodoso, compresión fetal (facies característica, posición anómala de manos y pies, presentación de nalgas) e hipoplasia pulmonar que conduce a insuficiencia respiratoria y muerte.

APROXIMACION AL DIAGNOSTICO DEL NIÑO CON DEFECTOS ESTRUCTURALES

Como en cualquier acto médico, una historia clínica cuidadosa que incluya anamnesis completa y examen físico minucioso debe presidir el enfoque diagnóstico de las malformaciones congénitas y, en su sentido más amplio, la patología prenatal.

A partir de dicho proceso pueden distinguirse defectos estructurales de comienzo prenatal o postnatal. Estos últimos interesan fundamentalmente al grupo de los errores innatos del metabolismo, algunas abiotrofias y a retrasos de crecimiento postnatal (incluidas displasias óseas no visibles en el momento del nacimiento).

Mayor interés en relación con las malformaciones congénitas mayores tienen las anomalías estructurales presen-

tes en el momento del nacimiento y, por tanto, de origen prenatal. Tiene gran interés práctico distinguir entre malformación congénita única o múltiple. En la Figura 6 se incluye un algoritmo inspirado en JONES y JONES (11).

El diagnóstico prenatal precoz ha hecho posible la detección de las anomalías cromosómicas y desórdenes metabólicos, así como de diversas malformaciones. El diagnóstico prenatal post-implantación mediante las técnicas de amniocentesis (11-12 semana), biopsias de vellosidad corial (6-10 semana) y determinaciones en suero materno de alfafetoproteína (defectos de cierre del tubo neural) y gonadotrofina coriónica (síndrome de Down), ha hecho posible la toma de decisiones y, secundariamente, el surgimiento de importantes dilemas éticos.

Durante la última década se han desarrollado tres tecnologías:

1. Fertilización «in vitro»;
2. Micromanipulación de gametos y embriones;
3. Métodos ultramicrobioquímicos para análisis de mutaciones génicas.

Todas estas nuevas técnicas han hecho posible el diagnóstico prenatal preimplantación, una dimensión nueva en la prevención de los defectos de nacimiento.

BIBLIOGRAFIA

1. ARCE, G.: *Etiología de las malformaciones congénitas*. Discurso de apertura del curso académico 1951-52. Universidad de Salamanca, 1951.
2. BECKMAN, DA., BRENT RL. *Mecanismo de teratógenos ambientales conocidos: fármacos y sustancias químicas*. Clin. Perinatol 1986; 3: 649-688.
3. BUENO, M. *Patología prenatal. Etiología general*. En Cruz M., Tratado de Pediatría 6ª ed. Vol I, pp 225-233, Espaxs, Barcelona, 1988.
4. BUENO, M. *Transformaciones de la Pediatría en los últimos 25 años*. Discurso de Recepción. Real Academia de Medicina. Zaragoza, 15 marzo, 1990.
5. BUENO, M. *Bioética y Pediatría*. An Esp. Pediatr, 1991; 34: 409-417.
6. BUENO, M., BUENO I. *Malformaciones congénitas de origen genético*. MDP. Monografías de Pediatría. 1985; 26:21-31.
7. BUENO, M., TAMPARILLAS M., BUENO I., RAMOS F. *Mecanismos etiopatogénicos de las anomalías*

- cromosómicas*. En: Delgado A. Avances en Pediatría, pp. 83-89. Idepsa, Madrid, 1988.
8. DELGADO, A. *Embriopatías y fetopatías*. *Medicine* 1987; 79:21-40.
 9. GILBERT-BARNES, S. E., OPITZ, J. M., BARNES, S. L. A. *The Pathologist's Perspective of Genetic Disease. Malformations and Dysmorphology*. *Ped. Clin North Am.* 1989; 36: 163-187.
 10. HANSON, J. W. Teratogenic agents. In: *Emery AEH, Rimoin DL. Principles and Practice of Medical Genetics*. 2th ed. Vol I, pp. 183-213. Churchill Livingstone. Edimburgo, 1990.
 11. JONES, K. L., JONES, M. C. *A clinical approach to the dysmorphic child*. In Emery AEH, Rimoin DL. *Principles and Practice of Medical Genetics* 2th ed. Vol I, pp. 215-224. Churchill Livingstone. Edimburgo, 1990.
 12. MCKUSICK, V. A. *Mendelian inheritance in man*. 8th ed. University Press. Baltimore, 1988.
 13. MOORE, K. L. *The Developing Human*. 2th ed. Saunders. Philadelphia, 1977.
 14. NELSON, K., HOLMES, L. *Malformations due to presumed spontaneous mutations in newborn infant*. *New Engl J Med.* 1989; 320: 19-25.
 15. PEREZ-GONZALEZ, J. M., VENTURA, M. P., SAMPER, MP ET AL. *Malformaciones congénitas: incidencia, clasificación y factores etiológicos reconocidos*. MDP. Monografías de Pediatría. 1985; 26: 13-20.
 16. PEREZ-GONZALEZ, J. M., VENTURA, M. P., BUENO, M. *Diagnóstico prenatal*. *Medicine*. 1991; 79: 15-27.
 17. RODRIGUEZ, J. I., PALACIOS, J. *Pathogenetic mechanisms of Fetal Akinesia Deformation Sequence and Oligohydramnios sequence*. *Am J Med Genet*. 1991; 40: 284-289.
 18. SANCHEZ-VILLARES, E., ALONSO, M., BLANCO A. *Aproximación a la terminología de las morfo-displasias e histodisplasias*. *Medicine* 1987; 79: 13-18.
 19. SPRANGER, J. W., OPITZ, J. M., SMITH, D. W. ET AL. *Errors of morphogenesis: Concepts and terms. Recommendations of an international working group*. *J. Pediatr.* 1982; 100:160-167.
 20. WILSON, J. G. *Teratogenic effects of environment chemicals*. *Fed Proc.* 1977; 36: 1698-1703

Valoración clínica y antropométrica del estado nutricional en la infancia

E. SANCHEZ GONZALEZ*

La nutrición es el proceso mediante el cual una serie de nutrientes, proporcionados por la alimentación, son incorporados al organismo, bien con una finalidad plástica de síntesis de diversas moléculas estructurales, o con una finalidad energética de producción calórica destinada en la infancia al metabolismo basal, la actividad física y el crecimiento. La integridad de este proceso precisa, además de una ingesta dietética adecuada, la normalidad del proceso de asimilación y consumo de nutrientes, condicionado al adecuado funcionamiento, tanto del aparato digestivo, como del resto de órganos y sistemas corporales.

Con estas premisas, la valoración clínica del estado de nutrición debe ser capaz de establecer:

- La adecuación de la ingesta dietética a las necesidades plásticas y energéticas del individuo.
- La asimilación y metabolización de los nutrientes ingeridos.
- El estado nutricional del paciente objeto de estudio.

La valoración clínica de este proceso debe seguir la secuencia habitual de *Anamnesis, Exploración Física, Exámenes Complementarios* si fuese preciso e *Interpretación de los datos* obtenidos.

ANAMNESIS

Incluye la *historia dietética*, que debe recoger dos tipos de datos: la dieta, por un lado, y la conducta alimenticia del niño, por otro. Se obten-

drán mediante la realización de la *Encuesta Dietética*. Esta se efectuará mediante la obtención de los alimentos consumidos por el niño en un intervalo de una semana. Existen diversos modelos que tienen como objetivo establecer la adecuación en el consumo de los distintos grupos de alimentos (leche y derivados, cereales, vegetales, frutas y alimentos plásticos de alto valor biológico —carne, pescado y huevos—) según la edad del niño. Es útil para la valoración de la misma disponer de una guía de las necesidades calóricas, proteicas, de vitaminas y minerales recomendadas por los expertos en nutrición para los distintos grupos de edad, así como del contenido en principios inmediatos, vitaminas y minerales de las raciones de los distintos alimentos (1).

Además se investigará la *actividad física* del niño —horas de reposo, tipo y duración del ejercicio que realice— y otras características sociales y ambientales, con objeto de aproximar el *gasto energético* que le corresponde según su edad, sexo y constitución. En la Tabla I se recogen los distintos componentes de éste, su importancia y los factores que lo influyen en un individuo de vida sedentaria (2). Adicionalmente, en la infancia, y fundamentalmente en el primer año de vida, período en que hay un incremento importante de masa corporal, es preciso un suplemento energético destinado al crecimiento.

Será necesario también un interrogatorio cuidadoso para descartar *enfermedades orgánicas con especial repercusión*

* Profesora Titular de Pediatría, Universidad del País Vasco. Servicio de Pediatría. Hospital de Basurto.
• Conferencia pronunciada en el IV Memorial Profesor «Guillermo Arce».

TABLA I
 COMPONENTES DEL GASTO ENERGETICO Y FACTORES QUE LO INFLUENCIAN.
 (Adaptado de E. Jéquier: «Energy Expenditure in Obesity». Clin. Endocr. Metab. 13, 3: 563. 1984)

ACTIVIDAD (12 %)	TERMOGENESIS (15 %)	METABOLISMO BASAL (73 %)
- Ejercicio físico	- Ingesta de alimentos termogénicos	- Edad
	- Exposición al frío	- Sexo
	- Stress	- Masa magra
	- Influencia psicológica	- Hormonas tiroideas
		- Recambio proteico

sión sobre la nutrición: patología digestiva, fundamentalmente síndrome de mala absorción, o patología crónica de órganos o aparatos que, por su gravedad y/o cronicidad, comprometan la nutrición (afecciones del Sistema Nervioso Central, enfermedades respiratorias, cardiopatías, nefropatías, alteraciones hematológicas, trastornos del metabolismo, procesos oncológicos, etc...).

EXPLORACION CLINICA

Debe ir orientada, en primer lugar, a detectar patología orgánica, productora de malnutrición, lo que se efectuará a través de una *exploración sistemática por órganos y aparatos*.

En segundo lugar, se examinará cuidadosamente al niño, para descubrir aquellos *signos físicos sugestivos de déficits nutricionales*. Hay que tener en cuenta que, si bien existen alteraciones específicas de carencias determinadas, como, por ejemplo, las alteraciones oculares en los déficits de Vitamina A, en general predominan en la clínica los signos inespecíficos sugestivos de déficits múltiples. Su aparición indica, en la mayoría de los casos, una deficiencia prolongada y severa. El examen físico orientado a detectar estos signos debe ser ordenado, aconsejando la secuencia exploratoria de órganos y sistemas expuesta en la Tabla II (1).

En los últimos años, están adquiriendo una importancia creciente en nutrición humana diversos *oligoelemen-*

tos, cuyo déficit aparece en situaciones especiales: alteraciones metabólicas específicas, técnicas artificiales de alimentación, dietas deficientes en ciertos minerales en países subdesarrollados, o carencias atribuidas al procesamiento industrial de algunos alimentos en países ricos como la deplección de Cromo observada en diversos estudios en EE.UU. Si bien, no están todavía definitivamente establecidas las manifestaciones clínicas para cada uno de los oligoelementos investigados, son bien conocidas las alteraciones imputables a los efectos de zinc o cobre (3) (Tabla III).

En el caso de que se esté evaluando un niño obeso —malnutrición por exceso predominante en nuestro medio—, se prestará especial atención a una serie de *alteraciones secundarias al sobrepeso*: genu valgo, pies planos, alteraciones ortopédicas en general, lesiones dermatológicas, hipertensión arterial, ginecomastia, micropene, etc...

Por último, debe ser efectuado un *examen antropométrico*, que consistirá en la recogida de una serie de medidas, de fácil realización que informan, por un lado, del grado de malnutrición y permiten estimar adicionalmente, la composición corporal.

ANTROPOMETRIA NUTRICIONAL

La antropometría nutricional tiene como ventajas la sencillez en la recogida de datos y la reproductibilidad. De

TABLA II

VALORACION CLINICA DEL ESTADO NUTRITIVO

(Tomado de M. Hernández Rodríguez. En «Alimentación Infantil». Pg. 22. Ed. Cea. Madrid, 1985).

ORGANO	SIGNO	DEFICIENCIA A CONSIDERAR
Aspecto general	Emaciado, obeso, edematoso	Obesidad, marasmo, kwashiorkor
Piel	Seborrea nasolabial Petequias, púrpuras Dermatitis escrotal y vulvar Dermatitis simétrica de piel expuesta, puntos de presión engrosados Hiperqueratosis folicular Dermatitis de «pavimento» Edema de partes acras	Riboflavina, niacina Acido ascórbico Riboflavina Niacina Vitamina A Vitamina A, proteína Proteína, tiamina
Mucosas	Pálidas	Anemia
Tejido Subcutáneo	Disminuido, aumentado	Desnutrición, obesidad
Pelo	Color, textura alterados, fácil de arrancar	Desnutrición de proteínas o calorías
Ojos	Xeroftalmia, queratomalacia Manchas de Bitot Inyección pericorneal Palidez conjuntival	Vitamina A Vitamina A Riboflavina Anemia
Labios	Lesiones o cicatrices angulares bilaterales Queilosis	Niacina, riboflavina
Encías y dientes	Gingivitis peridental aguda, caries dental	Acido ascórbico
Lengua	Lisa, pálida, atrófica Roja, dolorosa, denudada, edematosa	Anemia Niacina, riboflavina
Glándulas	Bocio Agrandamiento parotídeo	Iodo Proteína (?)
Esqueleto	Rosario costochondral Protuberancias craneales, craneotabes Agrandamiento metafisario (especialmente de muñecas)	Vitamina C o D Vitamina D Vitamina D
Neurológicos	Pérdida de sensación vibratoria, reflejos tendinosos profundos, hipersensibilidad de pantorrillas	Tiamina
Extremidades	Movimientos dolorosos Posición de pata de rana	Vitamina C

TABLA III

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LOS DEFICITS DE ZINC Y COBRE

(Adaptado de M. Hambidge: «Deficiencias de oligoelementos durante la infancia».
En «Tratado de Nutrición en Pediatría» editado por M. Suskind. Ed. Salvat. Barcelona, 1985)

	ZINC	COBRE
Déficit leve o precoz	<ul style="list-style-type: none"> • Retraso de crecimiento • Anorexia • Hipogeusia • Retraso en la curación de las heridas 	<ul style="list-style-type: none"> • Anemia • Neutropenia • Osteoporosis
Déficit moderado o grave	<ul style="list-style-type: none"> • Lesiones cutáneas acras y orificiales • Diarrea • Alopecia • Susceptibilidad a la infección • Retraso de maduración sexual • Irritabilidad • Opacidades corneales • Malformaciones congénitas 	<ul style="list-style-type: none"> • Reacción perióstica • Alteración metafisaria • Fracturas espontáneas • Depigmentación • Alteraciones de vasos sanguíneos • Anorexia • Diarrea • Anomalías del Sistema Nervioso Central.

entre la gran variedad de parámetros antropométricos, que definen el tamaño y morfología corporal, hay un grupo reducido, que bien aisladamente, o en combinación con otros van a definir de una forma bastante precisa, el estado nutricional. La recogida de los mismos debe efectuarse siguiendo una técnica cuidadosa, según normas aceptadas internacionalmente que, por un lado, minimicen el error sistemático de medición inter e intraobservador, aportando precisión y fiabilidad y, por otro lado, la uniformidad metodológica de las mismas permita la comparabilidad y reproducibilidad de los resultados de los estudios realizados para diferentes poblaciones (4, 5). Los parámetros que se han demostrado útiles en la evaluación nutricional son los siguientes:

- Talla
- Peso
- Perímetro craneal
- Perímetro del brazo

- Perímetro de cintura
- Perímetro de cadera
- Perímetro de muslo
- Pliegue cutáneo del tríceps
- Pliegue cutáneo subescapular
- Pliegue cutáneo del bíceps
- Pliegue cutáneo supra-ilíaco

Talla

Desde los clásicos trabajos de Waterlow (6), se admite que las variaciones de *talla con relación a la edad* miden la malnutrición crónica, mientras que el déficit de peso refleja la malnutrición reciente y actual. Esto tiene validez en la comparación de grupos de población o en el seguimiento a largo plazo de un individuo, ya que en el niño sano el canal percentilar de talla con relación a la media está condicionado fundamentalmente al patrón genético heredado, manteniéndose en general en el mismo a lo largo de todo su período de creci-

miento, siempre que no haya alteraciones ambientales u orgánicas que comprometan el normal proceso de nutrición.

Peso

Una de las primeras clasificaciones de la malnutrición fue la efectuada por Gómez y cols. en 1955 (7), los cuales, teniendo en cuenta el *peso según la edad*, la clasifican en tres grados, según el porcentaje de peso que el paciente mantiene con relación a la medida de peso para su edad:

- Ligera: 75-90 %
- Moderada: 60-75 %
- Grave: Inferior al 60 %

Esta clasificación tiene dos graves inconvenientes: primero, el peso no discrimina los componentes corporales — en el kwashiorkor, el peso se mantiene a expensas de una retención de agua— y segundo, no tiene en cuenta las variaciones genéticas del peso en niños de la misma edad, en dependencia fundamentalmente de la talla conseguida. Para soslayar el primer problema se definieron otros indicadores para estimar diferencialmente la masa muscular y la masa grasa —pliegues cutáneos y perímetros—. Para evitar el segundo, se estableció como parámetro de significado nutricional el peso con relación a la talla, si bien la dependencia de esta relación con la edad en los dos primeros años de vida y en la pubertad, condicionó la difusión y amplio uso de otros indicadores como el *Peso/Talla*².

Peso y talla

En 1976 fueron publicadas por el NCHS las gráficas de *Peso para la Talla* (8). Aunque son sencillas de manejar, tienen el inconveniente de que la relación *Peso-Talla* no es independiente de la edad. No obstante, su simplicidad de manejo ha hecho que tengan una gran

difusión. En la práctica, el Percentil 90 y el Percentil 10 marcan los límites de los niños sospechosos de obesidad o malnutrición respectivamente.

En base al *Peso y Talla* del niño se ha establecido también el *Índice Nutricional (IN)* (9):

$$\frac{\text{Peso actual/Talla Actual}}{\text{Peso Medio/Talla Media}} \cdot 100$$

El IN permite distinguir 4 grupos:

- Inferior a 90: Malnutrición
- 90-110: Normal
- 110-120: Sobrepeso
- Superior a 120: Obesidad

Más adecuadas son las *curvas de distribución del cociente *Peso/Talla* con relación a la edad*. En 1975 McLaren y Read (10) publicaban una gráfica de distribución de este cociente, de 0 a 60 meses, indicando los límites que marcaban las situaciones de sobrepeso u obesidad por un lado, y de malnutrición media, moderada y severa por otro.

Un mayor interés epidemiológico tiene el índice *Peso/Talla*². Fue propuesto por primera vez, en 1869, por el astrónomo belga Quetelet, del que tomó su nombre —*Índice de Quetelet*—, siendo rebautizado en 1972 por Keys y cols. (11) como *Índice de masa corporal (IMC)*. A semejanza de todas las medidas que incluyen el peso, tiene el inconveniente de que no discrimina los distintos compartimientos corporales: esquelético, adiposo y proteico o muscular. De forma que, como medida de adiposidad, puede sobrestimar la misma en atletas, dándose la situación contraria en situaciones de hipotrofia muscular.

A pesar de estas limitaciones, diversos estudios en poblaciones no selec-

cionadas han demostrado que las variaciones en grasa corporal explican más del 90 % de las variaciones del IMC (12). Adicionalmente, existen datos que las Compañías de Seguros y otros, como el estudio de Framingham y los trabajos de la Sociedad Americana de Cáncer, que indican que, en adultos, un IMC entre 20 y 25, está asociado a un menor riesgo de muerte en varones y hembras. Dada su sencillez, se ha impuesto como indicador de adiposidad (13).

Para población adulta, tomando como base los estándares de Rosenbaum y cols. (14), basados en un estudio efectuado en Inglaterra en 1980, y siguiendo a Garrow (13), un valor de 25 del IMC marcaría la frontera entre normalidad y obesidad, pudiéndose hablar de diversos grados de ésta:

- I: IMC entre 25 y 29.9.
- II: IMC entre 30 y 40.
- III: IMC superior a 40.

Para los niños, los primeros estándares publicados, según nuestra referencia, corresponden al estudio longitudinal francés (15). Para nuestra población, consideramos más adecuados los estándares publicados por M. Hernández y cols. (16), que corresponden a un grupo de niños más próximos étnica y socialmente a la población infantil española actual. Como ya hemos referido previamente en publicaciones anteriores (17, 18), nuestros datos presentan diferencias importantes con el grupo francés, lo que atribuimos a las condiciones adversas de la postguerra en que se efectuó el estudio francés.

En cuanto a los límites de este índice, siguiendo a Rolland-Cachera (19), el Percentil 25 marca la frontera de la delgadez y el Percentil 75 la del sobrepeso. Teniendo en cuenta los resultados de un estudio epidemiológico español sobre obesidad infantil (20), creemos que en nuestro medio el Percentil 90

puede ser considerado como límite inferior de obesidad.

Entre las ventajas de este índice, se encuentra que es un excelente predictor de obesidad adulta, tanto mejor cuanto mayor sea el niño. A semejanza de los indicadores más específicos de adiposidad, como los pliegues subcutáneos, las curvas de distribución expresan muy bien las fases del desarrollo de tejido adiposo en el niño, descritas por Tanner y cols. (32) y confirmadas por las investigaciones histológicas:

- Primer año: incremento rápido
- 1-6 años: decrecimiento
- Mayor de 6 años: nuevo incremento

La *edad del rebrote adiposo* tiene un gran valor predictivo de obesidad posterior. Este fenómeno acontece, en promedio, a los 6 años de edad, siendo las edades de 5 años y medio y 7 años las que marcan los límites de precocidad y tardanza de este fenómeno. Rolland-Cachera y cols. (22) han demostrado que la precocidad es un predictor de obesidad, es decir que la edad del rebrote es un indicador de un riesgo superior de desarrollo posterior de adiposidad.

Diversas investigaciones han concluido que en la infancia, fundamentalmente en niños de edad superior a 10 años, el IMC se correlaciona también positivamente con la fracción LDL-colesterol y negativamente con HDL-colesterol (23), lo que asociado a la elevación de la tensión arterial que acontece en los individuos obesos, hace de este índice un estimador más del riesgo coronario.

Ha habido diversos estudios, testando la utilidad de otros índices P/T^n , con diferentes valores de «n» según la edad, no habiendo aportado esta modificación ventajas con relación al IMC (24, 25, 26).

No obstante, los índices que valoran exclusivamente el peso, no informan

sobre la composición corporal, por lo que resultan de utilidad otros indicadores antropométricos. Tienen interés los pliegues cutáneos, los cuales miden el tejido adiposo a nivel subcutáneo y los perímetros que, en combinación con los anteriores, permiten estimar las áreas muscular y grasa.

Pliegues cutáneos

Tienen por objeto medir la cantidad de grasa subcutánea, la cual se estima que constituye el 50 por ciento de la grasa corporal. Aunque su uso fue iniciado hace más de un siglo por el alemán Kotelman, no es hasta los años 50 que, con el desarrollo de la auxología moderna, se diseñan compases de presión constante, para dotar de precisión a la medida. El modelo más utilizado es el *Holtain Skinfold Caliper*, cuya precisión es de 0.2 mm.

Su correcta medición necesita una técnica cuidadosa (5) y una cierta experiencia, al objeto de minimizar el error intra e interobservador, que con una buena técnica no debe superar 0.6 mm.

En extremidades, la medición se puede efectuar sobre el tríceps, el bíceps o el muslo. En el tronco, las localizaciones más usadas son subescapular y suprailíaco. Convencionalmente se mide el hemicuerpo izquierdo. En la práctica clínica, los más usados son el *pliegue del tríceps* y el *pliegue subescapular* (Figuras 1 y 2).

Actualmente se admite que el pliegue del tríceps estima la obesidad generalizada o periférica, mientras que el pliegue subescapular mide preferentemente la obesidad troncular. Esta última tiene una mayor trascendencia epidemiológica, ya que se ha demostrado que tanto el pliegue subescapular como el suprailíaco, son mejores predictores de la obesidad adulta que los pliegues de extremidades (27, 28, 29). Adicionalmente, la relación pliegue subescapu-

lar/pliegue del tríceps tiene una correlación significativa positiva con las fracciones lipídicas asociadas al riesgo cardiovascular (23).

La interpretación de los valores de estas medidas con relación al estado nutricional del niño, precisa de estándares de referencia adecuados. En nuestro país disponemos de las curvas de distribución del pliegue del tríceps y pliegue subescapular de M. Hernández y cols. para niños y niñas de 0 a 18 años (16). Estas curvas han sido obtenidas, a semejanza de otros autores, tras transformación logarítmica de los valores de los pliegues, ya que éstos no siguen una distribución normal. En nuestro medio, los niños con valores por encima del Percentil 90 pueden ser etiquetados como obesos. El Percentil 3 marca el límite inferior para la desnutrición.

Dada la importancia epidemiológica de la distribución de la grasa corporal, y a pesar de que estos parámetros no siguen estadísticamente una distribución normal, recomendamos la utilización de la *puntuación Z* o «*standard deviation score*» a partir de los valores de las medias y desviaciones estándar proporcionadas por nuestro grupo (16). Este método permite normalizar las variables y calcular la relación pliegue subescapular/pliegue del tríceps, con objeto de determinar el tipo preferente de obesidad que presenta el paciente: troncular o androide frente a generalizada o periférica.

Una utilidad adicional de los pliegues es su uso para el cálculo de la *densidad corporal* y el *porcentaje de grasa*. Se han efectuado diversos estudios proponiendo diferentes fórmulas, las cuales varían según el grupo étnico y social estudiado, además de la edad. Estas ecuaciones incorporan, en general, los valores del IMC y de cuatro pliegues: tríceps, bíceps, subescapular y suprailíaco (30, 31, 32, 33, 34). Estas fórmulas permiten obtener, por méto-

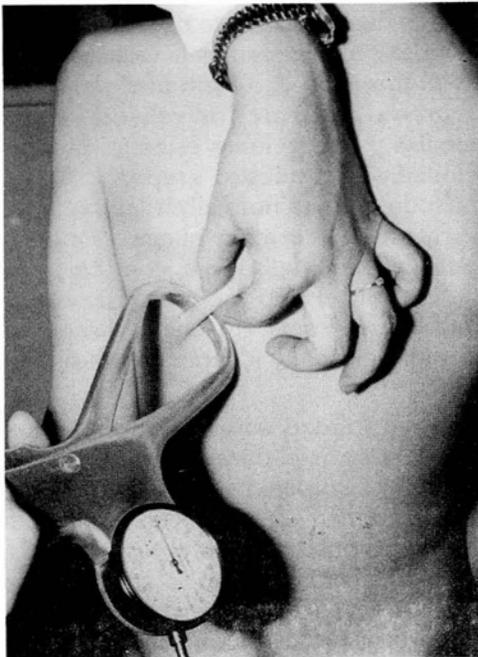
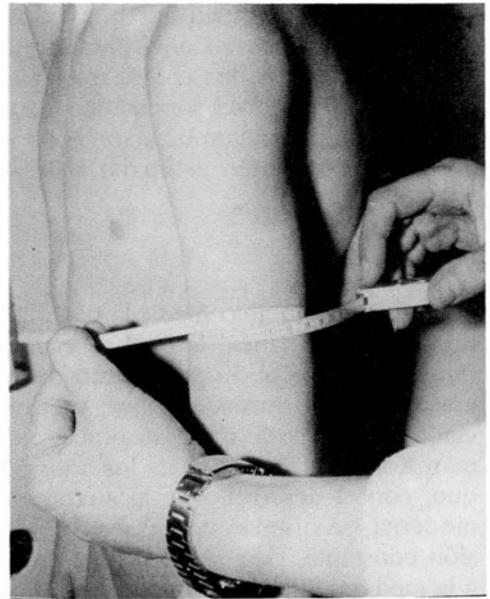
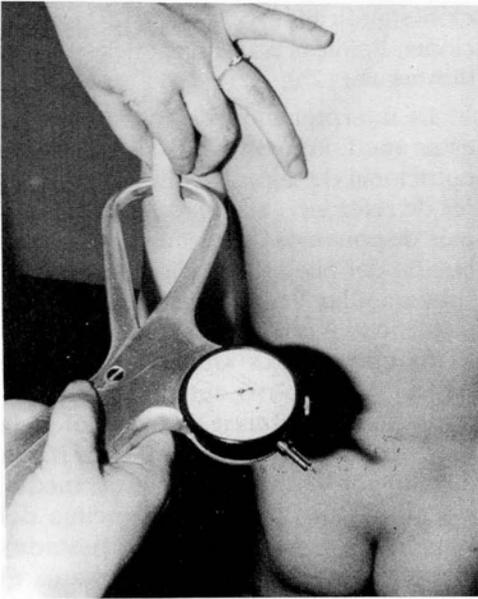


FIG. 1. *Medida del pliegue cutáneo del triceps.*

FIG. 2. *Medida del pliegue cutáneo subescapular.*

FIG. 3. *Medida del Perímetro del brazo.*

dos no cruentos y sencillos, la masa grasa corporal y, por sustracción, la masa magra, de la que depende el metabolismo basal, tanto en obesos como no obesos (35). Sustituye, de esta forma, a la densitometría, de realización mucho más dificultosa.

Perímetros

El perímetro de mayor interés en antropometría nutricional es el *perímetro de brazo*, el cual se mide con una cinta metálica inextensible en el brazo izquierdo, a una altura media entre el acromion y el olecranon (Figura 3). Se considera una medida de delgadez, de gran utilidad por su sencillez en países subdesarrollados (36). Un valor inferior al 75 por ciento de la media para la edad indica una malnutrición grave, entre 75 y 80 por ciento moderada, entre 80 y 85 por ciento leve y por encima del 85 por ciento se considera normal.

Dado que el valor de este perímetro depende de ambos compartimentos — grado y muscular— en el brazo, se han ideado fórmulas para que, conjuntamente con el pliegue del triceps, poder estimar el *área muscular* y el *área grasa* a este nivel. Puede ser utilizado indistintamente el normograma de Gurney y Jelliffe (Figura 4) (37) o las fórmulas de la Tabla IV (38).

Estas áreas constituyen un instrumento metodológico útil en estudios nutricionales. En general, se considera que el área muscular mide la reserva proteica, mientras que el área grasa estima la reserva energética, por lo que tienen interés en el estudio de la malnutrición calórica-proteica. En base a estos valores se ha establecido el *Índice Adiposo Muscular*, que resulta del cociente entre el área grasa y el área muscular. Una información parecida aporta el *Cociente Adiposo Muscular*, obtenido al dividir el pliegue del triceps entre el perímetro del brazo. Diversos grupos han

estudiado y estandarizado en población infantil y adulta estos indicadores (39, 40, 41, 42, 43).

TABLA IV

FORMULAS PARA CALCULAR EL
ÁREA MUSCULAR Y GRASA DEL BRAZO
A PARTIR DEL PERIMETRO DEL BRAZO (PB) Y
EL PLIEGUE CUTANEO DEL TRICEPS (PT) (38)

$$1. \text{ Area del brazo (cm}^2\text{)} = \frac{PB}{4 \pi}$$

$$2. \text{ Area muscular del brazo (cm}^2\text{)} = \frac{(PB - \pi PT)^2}{4 \pi}$$

$$3. \text{ Area grasa del brazo (cm}^2\text{)} = 1 - 2$$

Otro perímetro de interés nutricional es el *perímetro craneal*. Es un indicador inespecífico de malnutrición intrauterina y en la primera infancia, por lo que tiene un gran valor en los 4 primeros años de vida, fundamentalmente en los dos primeros. Tiene la ventaja de su técnica sencilla, de gran precisión, habiendo sido estandarizado por M. Hernández y cols. para la población de 0 a 18 años (16). Diversos estudios han demostrado su alta correlación con otros indicadores nutricionales en los dos primeros años de vida, como el peso y la maduración ósea (44).

Hay otros perímetros que aportan información nutricional, fundamentalmente en la obesidad: *perímetro de cintura*, *perímetro de cadera* y *perímetro de muslo*. Como el resto de las medidas antropométricas descritas deben ser registrados con precisión, según metodología admitida internacionalmente (5). Tiene particular interés la *relación entre el perímetro de cintura y el perímetro de muslo*, ya que estima la obesidad troncular o androide, habiéndose demostrado que tienen un mayor valor

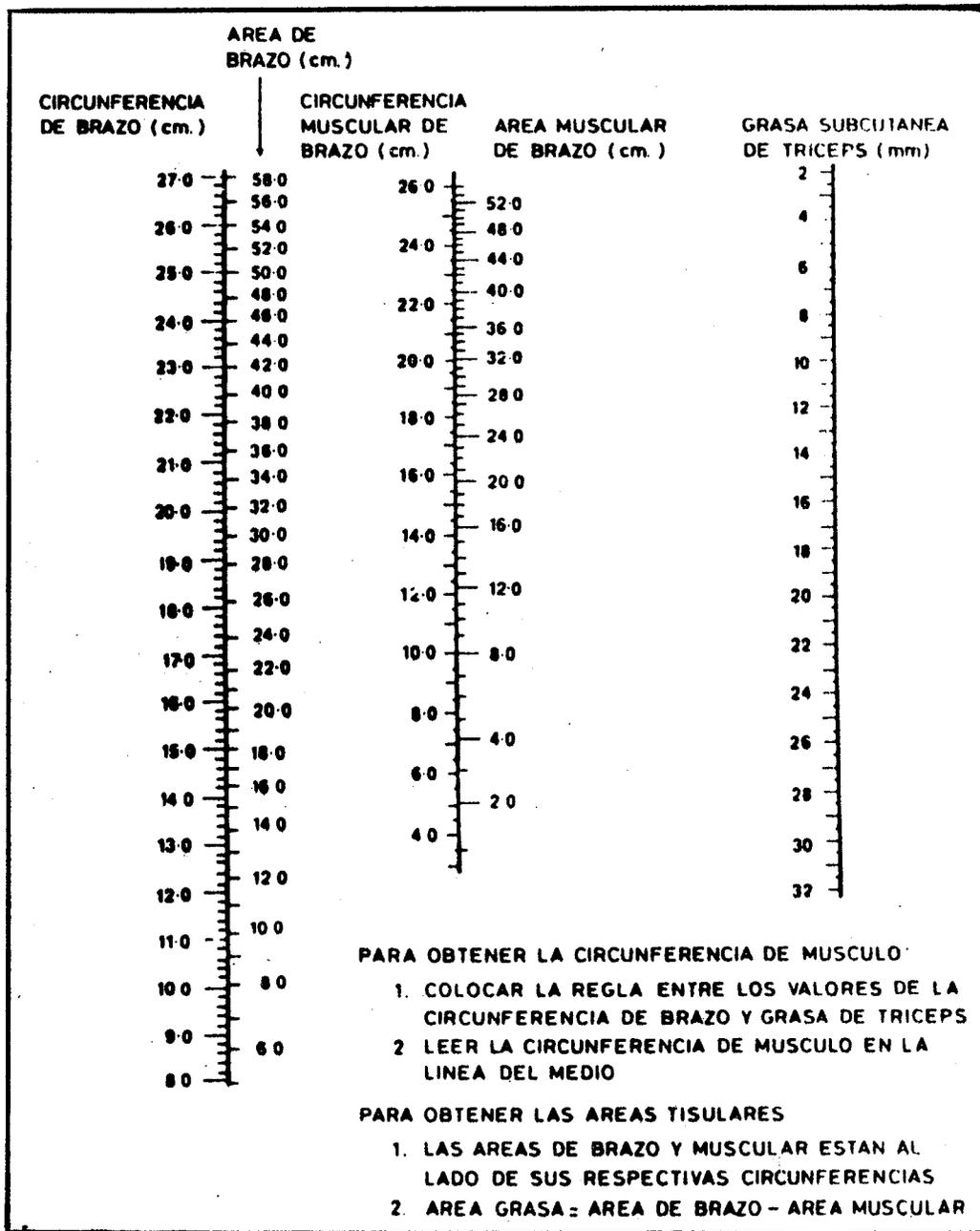


FIG. 4. Nomograma de Gurney y Jellife para el cálculo del área muscular y el área grasa del brazo (37).

como predictora de obesidad adulta y de riesgo coronario que la tradicional *relación entre el perímetro de cintura y el perímetro de cadera* (45). Estas relaciones tienen el inconveniente de su deficiente estandarización, si bien son utilizadas con profusión en la actualidad en estudios epidemiológicos.

puede ser utilizado como un medidor indirecto de la masa muscular. Tienen también interés las determinaciones de diversos minerales —hierro, yodo, zinc, cobre, selenio, magnesio— y vitaminas en sangre y/o tejidos.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS EN LA EVALUACION NUTRICIONAL

Si bien una anamnesis y una exploración clínica cuidadosa, que incluya la recogida de los indicadores antropométricos nutricionales que se han descrito (Tabla V), constituyen en la práctica los métodos más útiles para el diagnóstico y seguimiento del paciente malnutrido, hay una serie de exploraciones complementarias que resultan de interés:

1. *Determinaciones de laboratorio en sangre y tejidos*, tanto de nutrientes específicos como de enzimas o productos del metabolismo intermediario, que pueden estar alterados en las deficiencias nutricionales. Estas determinaciones presentan una serie de limitaciones. En primer lugar, no son capaces de detectar, en general, situaciones no severas de malnutrición. En segundo lugar, las concentraciones circulantes varían en condiciones fisiológicas, en relación con la ingesta, y en dependencia de la concentración de proteínas transportadoras, por lo que la interpretación de sus valores debe hacerse con precaución. Por último, no informan habitualmente sobre la cuantía de los depósitos tisulares, por lo que se ha recurrido a la utilización de tejidos, cuya obtención y procesamiento es, en ocasiones, dificultoso. No obstante estas limitaciones, hay una serie de sustancias, cuya determinación resulta de utilidad. Entre las proteínas, destacan la albúmina, prealbúmina, transferrina, ferritina, proteína transportadora de retinol y, más recientemente, fibronectina. El índice creatinina/talla

TABLA V
INDICADORES ANTROPOMETRICOS DE UTILIDAD EN LA EVALUACION DEL STATUS NUTRICIONAL

• Peso
• Talla
• Perímetro craneal
• Perímetro del brazo
• Perímetro de cintura
• Perímetro de cadera
• Perímetro de muslo
• Pliegue cutáneo tríceps
• Pliegue cutáneo subescapular
• Pliegue cutáneo bíceps
• Pliegue cutáneo supraíliaco
• Pliegue cutáneo muslo
• Peso según Talla
• Peso / Talla según edad
• Peso / Talla ² o IMC según edad
• Circunferencia muscular del brazo
• Área grasa del brazo
• Índice nutricional : $\frac{P / T}{P_{50} / T_{50}} \cdot 100$
• Índice adiposo muscular braquial:
$\frac{\text{Área grasa brazo}}{\text{Área muscular brazo}}$
• Cociente adiposo muscular braquial:
$\frac{\text{Pliegue tríceps}}{\text{Perímetro brazo}}$
• Índices de obesidad troncular:
$\frac{\text{Pliegue subescapular}}{\text{Pliegue tríceps}}$
$\frac{\text{Perímetro cintura}}{\text{Perímetro muslo}}$
$\frac{\text{Perímetro cintura}}{\text{Perímetro cadera}}$

2. *Estudios radiológicos*, con tres indicaciones fundamentales:

– *estudio de la composición corporal*, según la metodología desarrollada por algunos autores (21), para la determinación de los compartimentos graso y muscular. Habitualmente se efectúa en el brazo. Además de la radiología convencional, recientemente se han incorporado a estos estudios la tomografía axial computarizada y la resonancia nuclear magnética.

– *examen de la maduración ósea*, mediante una radiografía de mano y muñeca izquierda en el niño de edad superior a 2 años (46, 47) y una radiografía lateral de tobillo izquierdo para el niño más pequeño (48). La maduración ósea se encontrará retrasada en la malnutrición crónica, será normal en la malnutrición aguda y estará acelerada en la obesidad.

– *investigación de signos carenciales*, de particular interés en algunas deficiencias como el raquitismo y el escorbuto.

3. *Estudios para el establecimiento de la composición compartimental*. Además de los parámetros antropométricos y de los estudios radiológicos previamente mencionados, se pueden usar otras técnicas para la determinación de los compartimentos graso y muscular. En general, son técnicas complejas, por lo que su uso está restringido a trabajos de investigación. Destacan la densitometría, estudios isotópicos basados en el contenido de agua o de potasio cor-

poral y el estudio histológico del tejido adiposo tras biopsia subcutánea mediante aspiración con aguja. Recientemente, han comenzado a utilizarse métodos basados en la conductividad eléctrica corporal, como la impedancia bioeléctrica, que constituye por su relativa sencillez de manejo y fiabilidad demostrada en recientes investigaciones, una técnica prometedora para el futuro.

3. *Exámenes funcionales*, de gran relevancia en la detección de la malnutrición límite, los cuales están siendo objeto de numerosos estudios, al objeto de generalizar su uso en la evaluación nutricional pediátrica (49). Destacan entre éstos el estudio de la función inmunitaria, los estudios electrofisiológicos —electromiografía, electroencefalografía, electroretinografía—, diversos tests sensoriales —olfativos, auditivos, visuales—, evaluaciones de las áreas social y psicomotora, así como valoraciones del desarrollo físico y sexual tanto en individuos como en poblaciones.

A pesar de todas las técnicas aquí mencionadas, una correcta anamnesis junto a una detenida exploración clínica, que incluya las medidas antropométricas enunciadas, permiten en la mayoría de los casos evaluar adecuadamente la situación nutricional. Es posible que otras investigaciones nos suministren en el futuro nuevos parámetros capaces de detectar situaciones límite de malnutrición.

BIBLIOGRAFIA

1. HERNANDEZ RODRIGUEZ M.: «Valoración del estado de nutrición». En *Alimentación Infantil*, 1985, editado por M. Hernández Rodríguez. Ed. Cea, Madrid.
2. JEQUIER, E.: *Energy expenditure in Obesity*. Clin. Endocr. Metab. 1984. 13, 3: 563.
3. HAMBIDGE, M.: «Deficiencias de oligoelementos durante la infancia». En *Tratado de Nutrición en Pediatría*, 1985, editado por Robert M. Suskind. Ed. Salvat, Barcelona.
4. SOBRADILLO, B.; ZURIMENDI A.: «Estudio antropométrico: Técnica de recogida de medidas». En *Crecimiento y Salud Infantil. Estudio Longitudinal del Crecimiento: Bilbao*. 1986. Editado por Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco. 2ª edición. Vitoria.

5. CAMERON, N: *The Measurement of Human Growth*. Croom Helm. Londres. 1984.
6. WATERLOW, J. C.: *Classification and definition of protein-calorie malnutrition*. Brit. Med. J. 1972. 3: 566.
7. GOMEZ F.; RAMOS GALVAN, R.; CRAVIOTO, J.; FRENK, S.: «Malnutrition in infancy and childhood with special reference to kwashiorkor». En *Advances in Pediatrics*, 1955, editado por LEVINE, S. Year Book. New York.
8. NATIONAL CENTER FOR HEALTH STATISTICS: NCHS GROWTH CHARTS, 1976. *Monthly Vital Statistics Report*. Vol. 25. Nº 3 Suppl. (HRA). Health Resources Administration. Rockville, Maryland.
9. SHUKLA, A.; FORSYTH, H. A.; ANDERSON, C. H. M.; MARWASH, S. M.: *Infantile overnutrition in the first year of life: a field study in Dudley, Worcestershire*. Br. Med. J., 1972. 4: 507.
10. McLAREN, D. S.; READ, W. C.: *Weight/Length classification of nutritional status*. Lancet, 1975. 2: 219.
11. KEYS, A.; FIDANZA, F.; KARVONEN, M. J.; KIMURA, N.; TAYLOR, H. L.: *Indices of relative weight and obesity*. J. Chronic Dis, 1972. 25. 329.
12. GARROW, J. S.; WEBSTER, J.: *Quetelet's Index (W/H²) as a measure of fatness*. Int. J. Obes., 1985. 9: 147.
13. GARROW, J. S.: *Energy balance in man-an overview*. Am. J. Clin. Nutr., 1987. 45: 114.
14. ROSENBAUM, S.; SKINNER, R. K.; KNIGHT, I. B.; GARROW, J. S.: *A survey of heights and weights of adults in Great Britain, 1980*. Ann. Hum. Biol., 1985. 12: 115.
15. ROLLAND-CACHERA, M. F.; SEMPE, M.; GUILLOU BATAILLE, M.; PATOIS, E.; PEGUIGNOT-GUGGENBUHL, F.; FAUTRAD, V.: *Adiposity indices in children*. Am. J. Clin. Nutr., 1982, 36: 178.
16. HERNANDEZ, M.; CASTELLET, J.; NARVAIZA, J. L.; RINCON, J. M.; RUIZ, E.; SANCHEZ, E.; SOBRADILLO, B.; ZURIMENDI, A.: *Curvas y Tablas de Crecimiento*. Instituto de Investigación sobre Crecimiento y Desarrollo. Fundación «Faustino Orbeagozo». Ed. Garsi, Madrid, 1988.
17. HERNANDEZ, M.; SOBRADILLO, B.; SANCHEZ E.: *Longitudinal standards from birth to two years for length, weight and weight/length ratio in spanish children: a comparison with other longitudinal studies*. Int. Pediatr., 1987, 2: 33.
18. HERNANDEZ, M.; RUIZ, I.; ZURIMENDI, A.; SOBRADILLO, B.; SANCHEZ, E.: *Estudio longitudinal de crecimiento en Bilbao. Comparación con otros estudios*. Bol. Soc. Cast. Ast. León de Pediatría., 1987. XXVIII: 301.
19. ROLLAND CACHERA, M. F.; DEHEEGER, M.; GUILLOU BATAILLE, M.: *Tracking the development of adiposity from one month of age to adulthood*. Ann. Hum. Biol., 1987. 14, 3: 219.
20. PAIDOS'84: *Estudio epidemiológico sobre nutrición y obesidad infantil*. Editado por Danone. Madrid. 1985.
21. TANNER, J. M.; HUGUES, P. C. R.; WHITEHOUSE, R. H.: *Radiographically determined widths of bone muscle and fat in the upper arm and calf from age 3-18 years*. Ann. Hum. Biol., 1981, 8: 495.
22. ROLLAND CACHERA, M. F.; DEHEEGER, M.; BELLISLE, F.; SEMPE, M.; GUILLOU BATAILLE, M.; PATOIS, E.: *Adiposity rebound in children: a simple indicator for predicting obesity*. Am. J. Clin. Nutr., 1984. 39: 129.
23. TERRY, R. B.; WOOD, P. D.; HASKELL, W. L.; STEFANICK, M. L.; KRAUSS, R. M.: *Regional adiposity patterns in relation to lipids, lipoprotein cholesterol, and lipoprotein subfraction mass in men*. J. Clin. End. met., 1989. 68, 1: 191.
24. COLE, T. J.: *Weight/Height³ compared to weight/height² for assessing adiposity in childhood: influence of age and bone age on p during puberty*. Ann. Hum. Biol., 1986. 13, 5: 433.
25. SPYCKERELLE, Y.; GUEGUEN, R.; GUILLEMOT, M.; TOST, E.; DESCHAMPS, J. P.: *Adiposity indices and clinical opinion*. Ann. Hum. Biol., 1988. 15, 1: 45.
26. FUNG, K. P.; LEE, J.; LAU, S. P.; CHOW, O. K.; WONG, T. W.; DAVIS, D. P.: *Properties and clinical implications of body mass indices*. Arch. Dis. Child., 1990. 65, 5: 516.
27. DEUTSCH, M. I.; MUELLER, W. H.; MALINA, R. M.: *Androgyny in fat patterning is associated with obesity in adolescents and young adults*. Ann. Hum. Biol., 1985. 12, 3: 275.
28. MUELLER, W. H.; JOOS, S. K.: *Android (centralized) obesity and somatotypes in men: association with mesomorphy*. Ann. Hum. Biol., 1985. 12, 4: 377.
29. HATTORI, K.; BECQUE, M. D.; KATCH, V. L.; ROCCHINI, A. P.; BOILEAU, R. A.; SLAUGHTER, M. H.; LOHMAN, T. G.: *Fat patterning of adolescents*. Ann. Hum. Biol., 1987. 14, 1: 23.
30. DURNING, J. V.; WOMERSLEY, J.: *Body fat assessment from total body density and its estimation from skinfold thickness: Measurements on 481 men and women aged from 16 to 72 years*. Brit. J. Nutr., 1974. 32: 77.
31. FRERICH, R. R.; HARSHA, D. W.; BERENSON, G. S.: *Equations for estimating percentage of body fat in children 10-14 years old*. Pediatr. Res., 1979. 13: 170.
32. JOHNSON, F. E.: *Validity of triceps skinfold and relative weight as measures of adolescent obesity*. J. Adolesc. Health Care, 1985. 6: 185.
33. LUKASKI, H. C.: *Methods for the assessment of human body composition: Traditional and new*. Am. J. Clin. Nutr., 1987. 46: 537.

34. GARCIA LLOP, L. A.; SARRIA CHUECA, A.; FLETA ZARAGOZANO, J.; MORELLON BERNAD M. P.; BUENO SANCHEZ, M.: *Determinación de la grasa corporal mediante densitometría y antropometría en niños de siete a diez años*. An. Esp. Pediatr., 1990, 32, 2: 109.
35. ELLIOT, D. L.; GOLDBERG, L.; KUEHL, K. S.; HANNA, C. H.: *Metabolic evaluation of obese and non obese siblings*. J. Pediatr., 1989. 114: 957.
36. REES, D. G.; HENRY, C. J. K.; DISKETT, P.; SHEARS, P.: *Parámetros del estado nutricional. Revisión de niños pequeños en el nordeste del Brasil*. Lancet (Ed. esp.) 1987. 10, 5: 355.
37. GURNEY, J. M.; JELLIFFE, D. B.: *Arm anthropometry in nutritional assessment: normogram for rapid calculation of muscle circumference and crosssectional muscle and fat areas*. Am. J. Clin. Nutr., 1973. 26: 912.
38. MALINA, R. M.: *The measurement of body composition*. En «Human Physical Growth and Maturation». Editado por Fe Johnston, A. F. Roche, C. H. Susanne. Plenum Press, 1980. New York.
39. FRISANCHO, A. R.: *New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status*. Am. J. Clin. Nutr., 1981. 34: 25.
40. FLETA, J.; SARRIA, A.; AZNAR, A.; GRACIA, P.; BUENO, M.: *Estudios antropométricos en relación con la obesidad en población infantil de la ciudad de Zaragoza*. Premio Nestlé Nutrición Infantil 1983.
41. SARRIA CHUECA, A.; FLETA ZARAGOZANO, J.; BUENO LOZANO, M.; MARTINEZ TERRER, T.; RUBIO CALVO, E.; BUENO SANCHEZ, M.: *Índices antropométricos de composición corporal para el análisis del estado nutricional del niño. Normas y relaciones entre índices ponderales, distribución grasa, masa grasa y no grasa*. Premio Extraordinario Nestlé de Nutrición Infantil 1988.
42. ALASTRUE VIDAL, A.; RULLUCH, M.; CAMPS AUSAS I.; GINESTA NUS, C.; MELUS MORENO, M. R.; SALVA LACOMBE, J. A.: *Nuevas normas y consejos en la valoración de los parámetros antropométricos en nuestra población: índice adiposo-muscular, índices ponderales y tablas de percentiles de los datos antropométricos útiles en la valoración nutricional*. Med. Clin., 1988. 63: 256.
43. SANN, L.; DURAND, M.; PICARD, J.; LASNE, Y.; BETHENOD, M.: *Arm fat and muscle areas in infancy*. Arch. Dis. Childhood, 1988. 63: 256.
44. SANCHEZ GONZALEZ, E.: *Maduración ósea en los dos primeros años de vida. Desarrollo de un nuevo método y su estandarización en una población infantil de Vizcaya*. Servicio Editorial Universidad del País Vasco. Bilbao, 1983.
45. MUELLER, W. H.; MARBELLA, A.; HARRIST, R. B.; KAPLOWITZ, H. J.; GRUNBAUM, J. A.; LABARTHE, R.: *Body circumferences as alternatives to skinfold measures of body fat distribution in children*. Ann. Hum. Biol., 1989. 16, 6: 495.
46. GREULICH, W. W.; PYLE, S. J.: *Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist*. Segunda edición. Stanford University Press. Palo Alto, California. 1959.
47. TANNER, J. M.; WHITEHOUSE, R. H.; MARSHALL, V. A.; HEALY, M. J. R.; GOLDSTEIN, H.: *Assessment of skeletal maturity and prediction of adult height (TW 2 Method)*. Academic Press. Londres. 1975.
48. HERNANDEZ, M.; SANCHEZ E.; SOBRADILLO, B.; RINCON, J. M.; NARVAIZA, J. L.: *A new method for assessment of skeletal maturity in the first 2 years of life*. Pediatr. Radiol., 1988. 18: 484.
49. SOLOMONS, N. W.: *Assessment of Nutritional Status: Functional Indicators of Pediatric Nutrition*. Ped. Clin. North Amer., 1985. 32, 2: 319.

Tratamiento general de las hiperlipoproteinemias

MARIA TERESA MUÑOZ CALVO*

INTRODUCCION

La aterosclerosis es un proceso lento, que afecta a las arterias de mediano y gran calibre. Su etiología es multifactorial, influyendo en su desarrollo numerosos factores endógenos y exógenos (1, 2). Los diferentes estudios epidemiológicos han demostrado la existencia de una serie de características individuales que aparecen estadísticamente asociadas con el desarrollo de la enfermedad coronaria. Son los denominados *factores de riesgo* (3). En la edad pediátrica los principales son: la hiperlipoproteinemia (HPL), la hipertensión arterial y la obesidad; se añade a éstas, en la adolescencia, el hábito tabáquico (4, 5).

Los niveles elevados de colesterol total (CT) son un factor de riesgo primordial para el desarrollo de las enfermedades cardiovasculares (ECV) (6). La HPL y, más específicamente, la elevación del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (C-LDL), son una condición casi esencial para la progresión acelerada de la aterogénesis (7, 8).

El objetivo del tratamiento de las HPL en los niños y adolescentes será mejorar los niveles de C-LDL y colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) (9), para evitar la aparición y en su caso facilitar la regresión de las lesiones ateroscleróticas.

BASES FISIOLÓGICAS DE LA DIETA

La dieta es un factor exógeno y modificable importante, que influye

sobre los niveles plasmáticos de CT y grasas (10). Diversos estudios han demostrado que el consumo de grasa de una población guarda relación directa con los niveles de CT plasmático hallados y con la incidencia y prevalencia de cardiopatía isquémica (CI) (11).

Los factores dietéticos que pueden alterar los lípidos y lipoproteínas son:

- Calorías totales.
- Colesterol.
- Grasas: saturadas, monoinsaturadas y poliinsaturadas.
- Hidratos de carbono.
- Fibras.

Calorías totales

Las dietas hipercalóricas (12) estimulan la producción hepática de los triglicéridos y del colesterol unido a las lipoproteínas de muy baja densidad (C-VLDL). Numerosos estudios han confirmado, en sujetos obesos (12) que la pérdida de peso mediante dietas hipocalóricas va acompañada de un descenso del CT y de los triglicéridos y un incremento del C-HDL.

Colesterol

Diversos trabajos experimentales y epidemiológicos han demostrado que las dietas ricas en colesterol elevan los niveles de colesterolemia, existiendo una relación directa de ésta con la incidencia de aterosclerosis coronaria (13). Sin embargo, hay que considerar la individualidad de las respuestas ya que

* Unidad de Crecimiento, Endocrinología y Metabolismo. Hospital Infantil «Niño Jesús». Madrid.

* Conferencia pronunciada en el IV Memorial Profesor «Guillermo Arce».

no todos los sujetos lo hacen en la misma proporción. El consumo diario de colesterol no debe sobrepasar los 300 mg./día o 100 mg./1.000 Kcal. al día.

Grasas

Existe una relación estrecha entre el contenido y la cantidad de grasa de la dieta y la concentración de CT plasmático.

Acidos Grasos Saturados (AGS)

Están presentes en la mayoría de las dietas. Todas las grasas animales, con excepción de la procedente de los pescados, son saturadas. En el reino vegetal el aceite de coco es rico en AGS. La ingesta de AGS se relaciona positivamente con un incremento del CT y C-LDL, y con un aumento de la incidencia de CI, pero sólo son los de cadena media (entre 12 y 16 átomos de carbono) los que la modifican (14). Los AGS de más de 12 átomos de carbono no alteran la colesterolemia a excepción del ácido butírico, que se encuentra presente en la mantequilla. No deben sobrepasar el 10 % del total de las calorías totales en la población general.

Acidos Grasos Poliinsaturados (AGP)

Son ácidos grasos esenciales con dos o más dobles enlaces que nuestro organismo no puede sintetizar, por lo cual deben estar incorporados a la dieta, ya que son constituyentes de las membranas celulares y precursores de las prostaglandinas (15). Existen dos tipos: n-3 y n-6. Los n-3, representados por el ácido linolénico y el eicosapentanoico, están presentes en la grasa de los pescados azules, que a su vez proceden del fitoplacton y tienen acción preferente sobre los triglicéridos produciendo una disminución de la síntesis de C-VLDL. Los n-6, representados por el ácido linoléico y el araquidónico, disminuyen el

CT y C-LDL (16). Los AGP no deben sobrepasar el 10 % del total de las calorías. Se ha demostrado que las cantidades elevadas de AGP en la dieta son perjudiciales para la salud, debido a la posibilidad de alterar las membranas celulares, la producción de litiasis biliar y la disminución del C-HDL.

Acidos Grasos Monoinsaturados (AGM)

El principal monoinsaturado es el ácido oleico (17). Es muy abundante en la naturaleza, tanto en el reino animal como en el vegetal (aceite de oliva). Tradicionalmente se los consideró neutros sobre el metabolismo del colesterol; sin embargo se ha comprobado que disminuyen el CT y aumentan el C-HDL.

HIDRATOS DE CARBONO (HC)

Las dietas ricas en HC (18) pueden aumentar los triglicéridos plasmáticos de manera aguda y transitoria. Transcurridas varias semanas, los triglicéridos y el C-VLDL tienden a los valores basales, aunque se mantenga la misma ingesta de HC. El efecto sobre el descenso del C-HDL se relaciona más con la ganancia ponderal inducida por dietas ricas en HC que por un efecto directo de éstos.

FIBRA

En los últimos años se ha demostrado que las dietas ricas en fibra disminuyen el CT, atribuible al C-LDL, sin observarse cambios en el C-HDL y triglicéridos (19).

Entre los diversos tipos de fibra, la llamada soluble (pectinas y gomas) es la de mayor poder hipocolesterolemizante; las legumbres proporcionan fibra soluble. Otros elementos, tales como los cereales, verduras y frutas, son a su vez también ricos en fibra.

FARMACOS

Vamos a exponer los fármacos llamados de primera línea, sus indicaciones y la experiencia pediátrica con ellos (20, 21) (Figura 1).

1. *Resinas quelantes de ácidos biliares: colesteramina y colestipol*

Son los más recomendados y utilizados en pediatría para el tratamiento de las HPL primarias.

Su mecanismo de acción, se realiza a través de la conjugación con ácidos biliares en el tránsito intestinal interrumpiendo la circulación enterohepática; de este modo las pérdidas fecales de ácidos biliares y colesterol se elevan 3 a 15 veces por encima de lo normal. Secundariamente se produce un aumento de los receptores LDL, que incrementa el catabolismo de las LDL. A la vez, el hígado compensa sus requerimientos

aumentando la actividad de la hidroximetil-glutaril-coenzima A reductasa (HMG-CoA R), que aumenta la síntesis de colesterol en el hígado (22). Provoca descensos del CT y C-LDL (un 20-25 % según los valores basales). Entre los efectos secundarios destacan: mal sabor, flatulencia, estreñimiento y malabsorción de las vitaminas liposolubles y del ácido fólico. La dosis de colesteramina recomendada es de 150 mg/Kg/día, debiendo incrementar a 350 mg/Kg/día e incluso a 500 mg/Kg/día, según la tolerancia. La dosis de colestipol será 1,25 veces mayor.

2. *Fibratos*

Los derivados del ácido fibrico son: bezafibrato, fenofibrato, ciprofibrato y gemfibrocil. En pediatría se han utilizado sólo el fenofibrato y el bezafibrato (23). El mecanismo de acción se logra

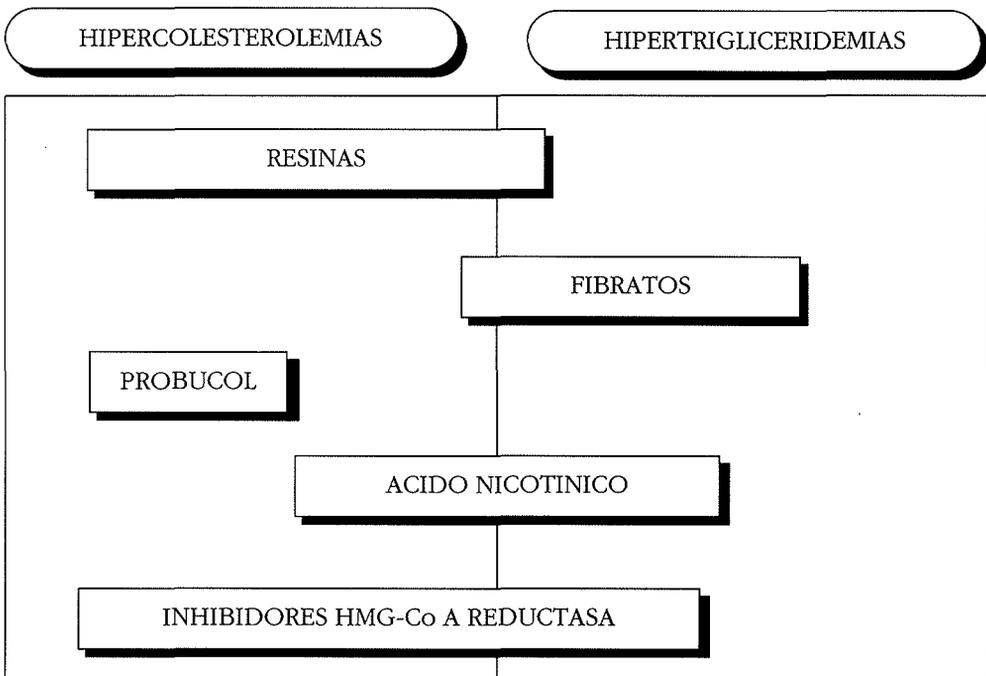


Fig. 1. Fármacos indicados en el tratamiento de las HPL.

mediante la disminución de las concentraciones sanguíneas de triglicéridos y C-VLDL; esto se produce inhibiendo su síntesis en el hígado, y a nivel periférico acelerando el catabolismo de las VLDL ya que potencian los efectos de las lipoproteín-lipasa del endotelio vascular (23). Son fármacos hipotrigliceridemiantes fundamentalmente. Los efectos secundarios son mínimos: molestias gastrointestinales y aumento de las transaminasas y fosfatasa alcalina. La dosis de fenofibrato es de 5 mg/Kg/día y la de bezafibrato de 10-20 mg/Kg/día, se provoca un descenso del CT de un 22 % y un ascenso del C-HDL del 15 %.

3. *Probucol*

Su efecto hipocolesterolemizante se explica, tanto por el aumento del catabolismo del C-LDL mediante un mecanismo no receptor dependiente, como por la inhibición de la oxidación de las LDL y, su depósito subsiguiente en las células endoteliales de los vasos, significando el primer paso para la formación de la placa de ateroma (24). Tiene una absorción variable, pudiendo acumularse en el tejido adiposo incluso varios meses después de haber interrumpido su administración. Presenta buena tolerancia, con efectos escasos secundarios. La dosis utilizada en niños es de 10 mg/Kg/día, consiguiendo una disminución del Ct y C-LDL, entre 10-25 % y de la apo B del 25 %.

4. *Acido nicotínico*

Produce la inhibición de la lipólisis en el tejido adiposo, con lo cual disminuyen los ácidos grasos circulantes y el hígado reduce significativamente la síntesis de triglicéridos y C-VLDL (21). Tiene algunos efectos secundarios importantes: vasodilatación general mediado por prostaglandinas, alteración de la función hepática, y otros de menor relieve. La dosis recomendada en

niños es de 50-1000 mg/Kg/día (21). Produce disminución del CT, C-LDL y triglicéridos, e incremento de los niveles de C-HDL₂. También puede disminuir los niveles de lipoproteína (a).

5. *Inhibidores de la HMG-CoA reductasa*

Tal como indica su nombre genérico, provoca la inhibición de la síntesis hepática del colesterol. Dicha acción es competitiva, reversible y altamente específica. De manera compensadora, se produce un aumento del número de receptores hepáticos LDL (25). Su empleo debe reservarse en pediatría para el tratamiento de las formas graves de hipercolesterolemia familiar. En el tipo llamado receptor LDL deficiente, estos fármacos actúan estimulando el único gen normal del receptor LDL hasta niveles de actividad muy elevados. Por el contrario, en la variedad receptor LDL negativo son ineficaces dichos medicamentos. Entre los efectos secundarios se describen: aumento de las transaminasas, mialgias y cataratas. La respuesta a estos fármacos es dosis dependiente (25). En pediatría se utiliza a 2 mg/Kg/día, comenzando con una dosis de 20 mg/día (lovastatina) y, según la respuesta bioquímica, se incrementa hasta 80 mg/día.

INDICACIONES TERAPEUTICAS

1. *Recomendaciones dietéticas*

Los diferentes Comités de Nutrición, han realizado las siguientes puntualizaciones:

1.1. Por debajo de los 2 años no es necesario ni prudente la restricción de grasas o calorías en la dieta de un niño sano; y la lactancia materna debe constituir la alimentación óptima desde el punto de vista nutricional.

1.2. Por encima de los 2 años es conveniente modificar la dieta del niño,

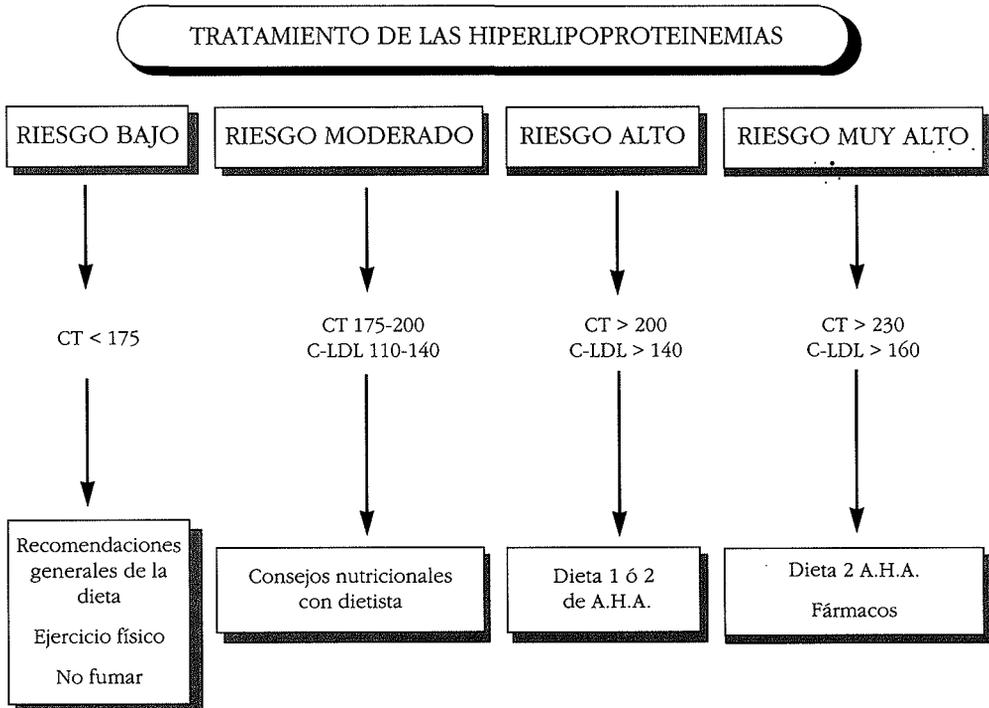


FIG. 2. Tratamiento de las hiperlipoproteinemias.

(A.H.A. = American Heart Association)

(CT = Colesterol total, C-LDL = colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad, ambos expresados en mg/dl).

reduciendo la grasa a un 30 % del total de las calorías; los AGS no serán más de 10 % de aquélla, y el aporte de colesterol será menor de 300 mg/día.

1.3. Durante toda la infancia y adolescencia es esencial un aporte adecuado de energía y nutrientes para que el crecimiento sea normal (26).

1.4. La American Health Foundation (AHF) (27) considera que la actitud a seguir ante una HPL dependerá de las categorías de riesgo: (Figura 2).

- *Riesgo Bajo*: CT < 175 mg/dl.
 - Recomendaciones generales de la dieta.
 - Determinación de CT cada 3 ó 5 años, si su historia familiar cambia o desarrolla factores de riesgo cardiovas-

cular (obesidad, hipertensión arterial, tabaquismo, anticonceptivos).

- *Riesgo Moderado*:
 - CT 175-200 mg/dl.
 - C-LDL 110-140 mg/dl.
 - Se descartarán HPL secundarias.
 - Consejos nutricionales al niño y a su familia, realizados en colaboración con un dietista.
- *Riesgo Alto*:
 - CT > 200 mg/dl
 - C-LDL > 140 mg/dl
 - Consejos nutricionales más estrictos.
 - Si después de 3 meses, los valores bioquímicos no han disminuido, se recomendará la dieta 1 de la American Heart Association (AHA) (19), o bien iniciar la dieta 2 (Tabla I).

TABLA I

DIETA DE LA AMERICAN HEART ASSOCIATION
(Referencia: American Heart Association. Dietary treatment of Hypercholesterolemia:
A manual for patients. Dallas TX: A.H.A. 1988).

NUTRIENTE	DIETA 1		DIETA 2	
	% calorías	gr/1.000 Kcal.	% calorías	gr/1.000 Kcal.
PROTEINAS	10-20 %	25-50	10-20 %	25-150
C.H.O.	50-60 %	125-150	50-60 %	125-150
GRASAS	< 30 %	< 33	< 30 %	< 33
*A.G.S.	< 10 %	< 11	< 7	< 8
*A.G.P.	> 10 %	> 11	> 10	> 11
*A.G.M.	10-15 %	11-17	10-15 %	11-17
COLESTEROL	< 300 mg/día	100 mg/1.000 Kc.	< 200 mg/dl.	67 mg/1.000 Kc

- *Riesgo muy alto:*

CT > 230 mg/dl

C-LDL > 160 mg/dl

Apo B > 100 mg/dl.

- Destacar la existencia de un componente genético importante.

- Comenzar con la dieta 2 de la AHA.

- Si a los 6-12 meses no se observa mejoría analítica se considerará el tratamiento farmacológico.

2. Empleo de Fármacos

Se valorará en los niños mayores de 3 años, teniendo siempre en cuenta la efectividad y los mínimos efectos secundarios, así como la aceptación por el niño y su familia. El fármaco de elección lo constituyen las *resinas quelantes de los ácidos biliares* (22), a las dosis recomendadas. La valoración del tratamiento se realizará cada 3 meses durante el primer año, y cada 6 meses posteriormente, con determinaciones de peso, talla CT, triglicéridos, fracciones lipoproteicas y, en casos necesarios, de vitaminas liposolubles, vitamina B12 y metabolis-

mo del hierro. Como fármaco alternativo puede utilizarse el *probucol* (24), por sus mínimos efectos secundarios, así como por su acción antioxidante. Si a los 6 meses el patrón lipoproteico no desciende lo esperado habrá de valorarse la adición de un segundo fármaco: *resinas más probucol*. Si hay aumento de los niveles de triglicéridos se añadirá *fenofibrato o bezafibrato* (23).

En el caso de la HPL heterocigota grave o monocigota (receptor deficiente) se pensará en tratar con *inhibidores de la HMG-CoA reductasa* (25).

MARCADORES FUTUROS DE LA ATROSCLEROSIS

La biología molecular ha comenzado a aplicar las técnicas de identificación y caracterización de los genes que controlan la síntesis y estructura de las apolipoproteínas (28). La apolipoproteína B es la principal proteína de las LDL. Existen dos formas: una, procedente del hígado (B100) y otra, del intestino delgado (B48). La forma hepática es la responsable del reconocimiento de las LDL

por sus receptores. El gen de la apo B se ubica en el brazo corto del cromosoma 2 y codifica las dos formas de apolipoproteínas. La apolipoproteína A1 es la más abundante entre las que constituyen las de alta densidad. Su gen está localizado en el cromosoma 11.

La apoproteína E es un componente importante de las VLDL y en menor cuantía de las HDL. La apoproteína C se distribuye en los quilomicrones, VLDL y HDL. Los genes correspondientes a la apoproteína E, CI y CII han sido localizados en el brazo largo del cromosoma 19. En éste también se sitúa el gen del

receptor de apo B-100, E, que condicionaría la HPL familiar.

Por último, la lipoproteína a [lp (a)] (29) parece ser un factor aterogénico independiente. Es una lipoproteína compuesta de una molécula de apo B100 unida a través de un puente disulfuro a una glicoproteína con peso molecular de 280.000 daltons. Es probable que la lp (a) recabe enorme atención en los próximos años, como factor de riesgo independiente para la aterosclerosis. Asimismo, el análisis de los genes de las apolipoproteínas tendrá implicaciones clínicas de gran interés.

BIBLIOGRAFIA

- BERENSON, G. S.; SRINIVASAN, S. R.; FREEDMAN, D. S.; RADHAKRISHNAMURTHY, B.; DALFERES, E. R.: *Review: Atherosclerosis and its evolution in childhood*. Am. J. Med. Sci. 1987. 294: 429-440.
- STEINBERG, D.; WITZTUM, J. L.: *Lipoproteins and Atherogenesis*. Current Concepts. JAMA. 1990. 264: 3047-3052.
- KANNEL, W. B.: *Factors of risk in coronary heart disease; three decade follow-up experience of Framingham Study*. Hipertensión y Arterioesclerosis. 1989. 2: 77-86.
- MUÑOZ CALVO, M. T.: *Factores de riesgo cardiovascular en la infancia y adolescencia*. Tesis Doctoral. Universidad Autónoma. Madrid. 1991.
- CHRISTENSEN, B.; GLUECK, C.; KWITEROVICH, P.; DE GROOT, I.; CHASE, G.; HEIJS, G.; MOWERY, R.; TAMIR, I.; RIFKIND, B.: *Plasma cholesterol and triglyceride distributions in 13.665 children and adolescents: The Prevalence Study of The Lipids Research Clinics Program*. Pediatr. Res. 1980. 14: 194-202.
- LOPEZ, D.; PLAZA, I.; MUÑOZ, M. T.; MADERO, R.; OTERO, J.; HIDALGO I.; BAEZA, J.; CEÑAL, M. J.; COBALEDA, A.; PARRA, I.; RUIZ-JARABO, C.; DOMINGUEZ, J.: *Estudio de Fuenlabrada: Lípidos y lipoproteínas en niños y adolescentes*. An Esp. Pediatr. 1989. 31; 342-349.
- NEWMAN, T. B.; BROWNER, W. S.; HULLEY, S. B.: *The case against childhood cholesterol screening*. JAMA. 1990. 264; 3039-3043.
- BERENSON, G. S.; SRINIVASAN, S. R.; HUNTER, S. M.; NICKLAS, T. A.; FREEDMAN, D. S.; SHEAR, C. L.; WEBBER, L. S.: *Risk factors in early life as predictors of adult heart disease: The Bogalusa Heart Study*. Am. J. Med. Sci. 1989. 289: 141-151.
- MUÑOZ, M. T.; ARGENT, J.: *Colesterol y aterosclerosis en la infancia*. An. Esp. Pediatr. 1990; 33: 203-212.
- GRUNDY, S. M.; BARRETT-CONNOR, E.; RUDEL, L. L.; MIETTINEN, T.; SPECTOR, A. A.: *Workshop on the impact of dietary cholesterol on plasma lipoproteins and atherogenesis*. Arteriosclerosis. 1988. 8: 95.
- KWITEROVICH, P. O.: *Pediatric implications of heterozygous familial hypercholesterolemia. Screening and dietary treatment*. Arteriosclerosis. 1989. 9 (suppl. 1): 91-105.
- SARRIA, A.: *Recomendaciones dietéticas e hipercolesterolemia en niños*. An. Esp. Pediatr. 1990. 32: 95-98.
- AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRIC COMMITTEE ON NUTRITION: *Indications for cholesterol testing in children*. Pediatrics. 1989. 1: 141-142.
- BONANOME, A.; GRUNDY, S.: *Effect of dietary stearic acid on plasma cholesterol and lipoprotein levels*. N. Engl. J. Med. 1988. 318: 1244-1248.
- MATTSON, F. H.; GRUNDY, S. M.: *Comparison of effects of dietary saturated, monounsaturated and polyunsaturated fatty acids on plasma lipids and lipoproteins in men*. J. Lipid. Res. 1985. 26: 194-202.
- BECKER, N.; ILLINGWORTH, D. R.; ALAUPOVIC, P.; CONNOR, W. E.; SUNDBERG, E. E.: *Effects of saturated, monounsaturated and omega-6 polyunsaturated fatty acids on plasma lipids, lipoproteins and apoproteins in humans*. Am. J. Clin. Nutr. 1983. 37: 355-360.

17. GRUNDY, S. M.: *Monounsaturated fatty acids, plasma cholesterol and coronary heart disease*. Am. J. Clin. Nutr. 1987. 44: 1168-1175.
18. HALLFRISCH, J.; WEST, S.; FISHER, C.; REISER, S.; MERTZ, W.; PRATHER, E. S.; CANARY, J. J.: *Modification of the United States diet to effect changes in blood lipids and lipoprotein distribution*. Atherosclerosis. 1985. 57: 179.
19. AMERICAN HEART ASSOCIATION DIETARY TREATMENT OF HYPERCHOLESTEROLEMIA. *A handbook for counselors*. Dallas, TX: American Heart Association. 1988.
20. ILLINGWORTH, D.; BACON, S.: *Treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia with lipid-lowering drugs*. Arteriosclerosis. 1989. 9 (suppl. 1): 121-134.
21. STEIN, E. A.: *Treatment of familial hypercholesterolemia with drugs in children*. Arteriosclerosis. 1989. 9 (suppl. 1): 145-151.
22. GLUECK C. J.; MELLIES, M. J.; DINE, M.; PERRY, T.; LASKARZEWSKI, P.: *Safety and efficacy of long-term diet and diet plus bile-binding resin cholesterol a lowering therapy in 73 children heterozygous for familial hypercholesterolemia*. Pediatrics. 1986. 78: 338-348.
23. WEELER, KAH; WEST, R. J.; LLOYD, J. K.; BARLEY, J.: *Double blind trial of bezafibrate in familial hypercholesterolemia*. Arch. Dis. Child. 1985. 60: 34-37.
24. DALMAU, J.; MONTERO, C.; GILSANZ, A.; BRETO, M.: *Hipercolesterolemia primaria IIa: eficacia del tratamiento con dieta y/o probucol en la edad pediátrica*. Rev. Esp. Pediatr. 1990. 46: 107-112.
25. UAUY, R.; VEGA, G. L.; GRUNDY, S. M.; BILHEIMER, D. M.: *Lovastatin therapy in receptor-negative homozygous familial hypercholesterolemia: Lack of effect on low-density lipoprotein concentrations or turnover*. J. Pediatr. 1988. 113: 387-392.
26. LIFSCHITZ, F.; MOSES, N.: *Growth failure. A complication of dietary treatment of hypercholesterolemia*. Am. J. Dis. Child. 1989: 143: 537-542.
27. WYNDER, E. L.; BERENSON, G. S.; STRONG, W. B.; WILLIAMS, C.; HALEY, N. J.; NICKLAS, T. A.; MANCINI, M.; OKUNI, M.: *An American Health Foundation Monograph Coronary Artery Disease Prevention: Cholesterol, a pediatric perspective*. Prev. Med. 1989. 18: 327-409.
28. LI, W. H.; TANIMURA, M.; LUO, C. C.; DATTA., S.; CHAN, L.: *The apolipoprotein multigene family: biosynthesis, structure-function relationships, and evolution*. J. Lip. Res. 1988. 29: 245-271.
29. SANDKAMP, M. FUNIKE, H.; SCHULTE, H.; KHOLER, E.; ASSMANN, G.: *Lipoprotein (a) is a independent risk factor for myocardial infarction at a young age*. Clin. Chem. 1990. 36: 20-23.

Formas no clásicas de deficiencia de hormona de crecimiento

JESUS POZO ROMAN*

INTRODUCCION

En 1956, LI y PAPKOFF (1) aislan y caracterizan la hormona de crecimiento humana (hGH). En 1958, RABEN publica el primer caso de tratamiento con éxito de un enanismo hipofisario con hGH extraída a partir de hipófisis de cadáveres (2) y al año siguiente, KNOBIL (3) confirma que sólo la GH de primates, que tiene características bioquímicas diferentes de la de los no primates, es activa biológicamente en el hombre. A partir de ese momento, y dada la escasa disponibilidad de GH extractiva (4), los tratamientos que se realizan y los criterios diagnósticos que se emplean son sumamente restrictivos. Este problema se palía, parcialmente, durante los años setenta con la creación de comités nacionales encargados de la recogida coordinada de hipófisis y la comercialización, por parte de las compañías farmacéuticas, de la hGH de origen extractivo. En los primeros años de la década de los ochenta se recogían alrededor de 300.000-400.000 hipófisis en todo el mundo, lo que suponía unos 5-6 millones de UI (5) y la posibilidad de tratar, no sólo a aquellos pacientes con un déficit completo (déficit clásico), sino también a pacientes con afectación menos marcada de la secreción de GH y a grupos con alteración idiopática del crecimiento. En 1985, gracias al desarrollo de la tecnología recombinante del ADN (6,7), se comercializa la hGH de origen biosintético lo que posibilita, definitivamente, la disponibilidad de cantidades ilimitadas de hGH y su posi-

ble aplicación terapéutica en otras formas de hipocrecimiento en las que, hasta ese momento, era impensable su utilización.

SECRECION DE HORMONA DE CRECIMIENTO

Simultáneamente con el incremento en la disponibilidad de hGH se producía un aumento concomitante en el conocimiento de las características de su secreción y de los mecanismos que regulan su secreción y actuación a nivel de los tejidos periféricos. Uno de los mayores avances, en este sentido, lo constituyó el descubrimiento y aislamiento, en 1984, del factor hipotalámico liberador de GH (GHRH) (8, 9).

Hoy día sabemos que la secreción de GH está regulada por un complejo sistema de control neuroendocrino con intrincadas relaciones entre sus componentes: sistema nervioso central (SNC), hipotálamo, hipófisis anterior, órganos diana y tejidos periféricos (10) (Fig. 1). El controlador final de la secreción y de sus características es el SNC (11); este control lo realiza a través de la liberación e interacción de, al menos, dos neuropéptidos hipotalámicos con acciones contrapuestas: el GHRH (hormona liberadora de GH) y la somatostatina o SRIH (hormona inhibidora de la secreción de GH) (12). La actuación de estos dos péptidos está, a su vez, modulada por otros neuropéptidos y neurotransmisores cerebrales y por determinadas sustancias periféricas, como hormonas (esteroides sexuales, hormonas tiroi-

* *Unidad de Crecimiento, Endocrinología y Metabolismo. H. «Niño Jesús». Madrid.*
* *Conferencia pronunciada en el IV Memorial Profesor «Guillermo Arce».*

deas y adrenales) y factores de crecimiento (11). De la delicada interrelación de GHRH y SRIH resulta un patrón de secreción pulsátil. Alrededor de 4-8 excursiones pulsátiles se detectan a lo largo del día cuando se utilizan técnicas convencionales con toma de muestras cada 20-30 minutos (13, 14); sin embargo, a medida que se incrementa la frecuencia del muestreo, se observa una secreción pulsátil de alta frecuencia dentro de los picos secretorios mayores (15). Durante los períodos interpulso los niveles de GH se sitúan próximos o por debajo de los límites de sensibilidad del radioinmunoensayo (RIA) convencional (aproximadamente 0.5-1 ng/ml), mientras que durante los picos, estos niveles, suelen situarse alrededor de los 20 ng/ml; si bien, pueden alcanzar los 50 ng/ml, e incluso más, sobre todo en sujetos jóvenes. La mayor parte de la secreción de GH se produce, característicamente, durante la noche y en correlación con las fases electroencefalográficas de ondas lentas, pero pulsos de considerable magnitud pueden aparecer, en cualquier momento y de manera impredecible, a lo largo del día (13, 16, 17). Este patrón básico de secreción está modulado por una multitud de influencias: ciclo vigilia-sueño, actividad, estrés, aporte de nutrientes, estado de nutrición, composición corporal, edad, sexo, y probablemente por otros factores que desconocemos. Desgraciadamente también desconocemos, en gran medida, los mecanismos fisiológicos y fisiopatológicos que determinan el patrón de secreción y las vías a través de las cuales los distintos factores lo modifican y modulan.

El estado de nutrición es uno de los factores más importantes a la hora de determinar el patrón de secreción de la GH. En los estados de malnutrición y ayuno se observa un incremento de los niveles medios de GH (18, 19). La obesidad, por el contrario, determina una disminución marcada de estos niveles,

que se manifiesta, incluso, en la escasa o nula respuesta a estímulos farmacológicos y GHRH (20, 22).

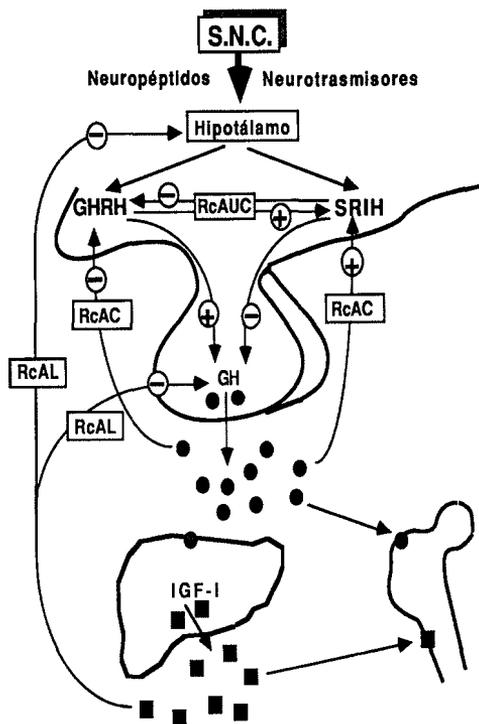


FIG. 1. Mecanismo de acción y de retrocontrol de la secreción de GH (RcAC: retrocontrol de asa corta; RcAL: retrocontrol de asa larga; RcAUL: retrocontrol de asa ultracorta)

En el momento del nacimiento los niveles GH son muy altos, disminuyen y permanecen más o menos estables a lo largo de la infancia (23-26). La llegada de la pubertad determina un incremento de los niveles de GH a expensas de una mayor amplitud de los pulsos de secreción (27). Una vez finalizada la pubertad, los niveles de GH tienden a disminuir (26).

Una vez que la GH es liberada a la sangre, se une a proteínas transportadoras (GHBPs) (28) y actúa mediante su unión a receptores específicos de la

membrana celular (29). La acción biológica más importante de la GH es la de estimular el crecimiento longitudinal del hueso; ésta, como muchas de sus otras acciones, la realiza, como fue propuesto en el año 1957 por SALMON y DAUGHADAY (30), a través de la síntesis de unas proteínas de estructura muy semejante a la de la proinsulina, las, por ello, denominadas IGFs (insulin-like growth factors - factores de crecimiento semejantes a la insulina) o también somatomedinas, de las cuales la más importante es la IGF-I o somatomedina C. No obstante, trabajos más recientes indican que la GH actúa también de una manera directa sobre el cartílago de crecimiento (31). Aunque el hígado es la mayor fuente de producción de somatomedinas, estos péptidos son sintetizados en multitud de tejidos, incluida la placa de crecimiento (32), desde los que pueden ser liberados al torrente circulatorio o desempeñar a nivel local funciones autocrinas o paracrinas (31, 33). Los IGFs también circulan en la sangre unidos a proteínas transportadores específicas (IGF-BPs) (34), cuya función biológica, al igual que la de las proteínas transportadores de GH, es sólo parcialmente conocida.

VALORACION DE LA SECRECION DE GH

En los últimos años numerosos estudios clínicos de tratamiento con hGH han sido llevados a cabo en diferentes grupos de pacientes con talla baja y nuevas metodologías aplicadas al estudio de la secreción y de sus mecanismos de control; sin embargo, el diagnóstico de déficit de GH (DGH) sigue siendo incierto. Nuevos aspectos han surgido en los últimos años que han despertado considerable interés por sus posibilidades diagnósticas: estudio de receptores, niveles de GHBP y IGF-BPs, tecnología recombinante del ADN aplicada al estudio de los déficits congénitos, análisis de variantes molecula-

res de GH, etc; sin embargo, y desde un punto de vista práctico, el diagnóstico de DGH sigue basándose en tres tipos de pruebas:

a) Test de estimulación

Hasta los años sesenta en que se introdujo el RIAA para determinar los niveles de GH en plasma (35), el diagnóstico de déficit de GH se basaba en criterios clínicos y antropométricos. Pronto se observó que en niños normales era habitual encontrar niveles basales de GH bajos y, con frecuencia, indetectables, y con ello la necesidad de valorar la respuesta de GH frente a estímulos fisiológicos (ejercicio, sueño) o farmacológicos (hipoglucemia insulínica, arginina, glucagón, clonidina, L-dopa, etc.) (36). Debido a que la respuesta a los distintos estímulos en sujetos normales mostró resultados discordantes, se estableció como criterios de DGH, además de los parámetros clínicos, la falta de una respuesta «aceptable» al menos a dos estímulos de provocación (36, 37). El problema residía, y reside, en establecer cuáles son esos niveles «aceptables» de respuesta. Inicialmente, y como consecuencia de la escasa disponibilidad de GH, se consideró que una respuesta ≥ 7 ng/ml a cualquier test indicaba una secreción normal y que una respuesta < 3 ng/ml, en al menos dos test, evidenciaba un déficit de GH (36). Se postuló que los niños con respuestas intermedias podrían constituir formas de «déficit parcial», sobre todo al constatar que el tratamiento con GH, de algunos de ellos, determinó una respuesta similar a la de los niños considerados como déficits completos (38). La rigidez de estos criterios respondía a la falta de GH y fue modificándose a medida que las cantidades disponibles de ésta fueron incrementándose. En la actualidad, en la mayoría de los países se asume como normal una respuesta ≥ 10 ng/ml y se

considera que hay: a) un déficit total, cuando la respuesta a dos pruebas farmacológicas es inferior a 5 ng/ml, y b) un déficit parcial, cuando ésta se sitúa entre 5 y menos de 10 ng/ml (39-41). Los criterios diagnósticos son, pues, cuando menos arbitrarios y, en sentido estricto, el término de déficit total de GH debería reservarse para aquellos niños, que como consecuencia de una delección del gen de la GH, son incapaces de sintetizarla; además, muchos de estos niños, con supuesto déficit completo de GH, responden normalmente a la administración de GHRH (42), reflejando, posiblemente, que la localización de la lesión es hipotalámica y no hipofisaria (43): En cualquier caso, la repuesta a GHRH en sujetos normales y patológicos es muy variable y puede depender, aparte de la existencia o no de un déficit, de los niveles hipofisarios de SRIH en el momento de la prueba.

b) Análisis de la secreción espontánea

El estudio de la secreción espontánea de GH a lo largo de las 24 horas del día, o en períodos más cortos, aprovechando el predominio nocturno de la secreción, se ha venido realizando desde la década de los sesenta. Varios métodos de análisis computarizado se han desarrollado de cara a estudiar, no sólo los niveles medios de secreción, sino las características de ésta en lo que se refiere a: número y amplitud de los picos de secreción, cantidad de GH secretada en forma pulsátil, área total bajo la curva de secreción, etc. (44, 45). Sin embargo, su importancia clínica se ha incrementado en los últimos años como consecuencia de: a) la publicación de algunos trabajos que sugieren la existencia de una correlación positiva entre la talla y la velocidad de crecimiento con la cantidad de GH total y secretada en forma de pulsos (46-50); y b) el hallazgo, en algunos pacientes con alteración del crecimiento y que respon-

den normalmente a los test de estimulación farmacológica, de una secreción espontánea disminuida (51). Este último punto indicaría que una respuesta normal a los test de estimulación no garantiza que un paciente secrete espontáneamente la cantidad de GH suficiente para un crecimiento normal (52) y que los test sólo reflejan el potencial de secreción, y no la secreción real (47). Sin embargo, no todos los autores encuentran esta correlación entre talla o velocidad de crecimiento y secreción espontánea (51, 53, 54), ni todos están de acuerdo en que el estudio de ésta tenga una mayor fiabilidad diagnóstica que los test de estimulación clásicos (56, 57) o la simple evaluación clínica y antropométrica del paciente (58). En apoyo de esta tesis está el hecho de que la secreción espontánea de GH muestra una gran variabilidad en sujetos normales, normales con talla baja y con déficit de GH, lo que determina un solapamiento entre los distintos grupos (53, 56). Por otra parte, y como en el caso de los test de estimulación, están por establecer, de una manera clara, cuáles son, si es que existen, los criterios que definen una secreción normal en función del sexo, de la edad y del estadio puberal. La mayoría de los autores consideran como normal una secreción media ≥ 3 ng/ml (51, 52).

Para terminar de complicar la evaluación de los criterios diagnósticos, éstos se establecieron cuando prácticamente todos los laboratorios utilizaban un mismo RIA; en la actualidad son muchos los disponibles, los coeficientes de variación interensayo son altos, hasta un 10 %, y las diferencias de resultados entre ellos pueden ser tan marcadas como del 100 % e incluso mayores (59). Todo ello dificulta sobremanera la comparación de resultados entre los distintos grupos e indica la necesidad, a la hora de valorar un paciente, de disponer de controles propios.

Otra aproximación diferente al análisis de la secreción espontánea de GH es el estudio de sus niveles en orina de 12-24 horas (60). Esta forma de estudiar la secreción, además de ser incruenta y mostrar una buena correlación con los niveles medios de secreción (61), presenta otras indudables ventajas: menor coste, mayor comodidad para el paciente y posibilidad de repetición en un mismo paciente en varias ocasiones; sin embargo, adolece de la misma variabilidad y solapamiento de resultados entre los distintos grupos de pacientes y controles y, además, no permite analizar el patrón de pulsatilidad, que parece ser determinante en el crecimiento, al menos en animales de experimentación como la rata (62).

Los datos acumulados indican que la secreción de GH es un «continuum» entre el déficit completo y la normalidad, en el que no es posible establecer un punto de ruptura que permita diferenciar una secreción «suficiente» o «insuficiente» (63). De ahí que la valoración clínica y antropométrica siga siendo hoy día una herramienta fundamental a la hora de evaluar a un niño con hipoprecimiento (Fig. 2).

c) Niveles de IGF-I

La somatomedina C o IGF-I, que es como se denomina actualmente a este factor de crecimiento, es una proteína cuya dependencia de la GH está ampliamente demostrada (64); no obstante, sus niveles son también muy influenciados por otros factores como: la edad cronológica, el estadio puberal y la nutrición. Un adecuado estado de nutrición es un prerequisite indispensable para que la GH incremente la tasa de IGF-I (65). En el momento del nacimiento sus niveles son bajos y se van incrementando muy lentamente a lo largo de la infancia, para, al llegar a la pubertad, y coincidiendo con el ascenso de los niveles de GH, experimentar un marcado ascenso; en la edad adulta, descienden nuevamente al rango prepupal (66). La medida de su tasa plasmática basal se ha intentado utilizar como método indirecto de valoración de la secreción de GH y, por tanto, como método de despistaje de los pacientes deficitarios; desgraciadamente, también sus niveles muestran un solapamiento marcado entre pacientes hipopituitarios, niños normales con talla baja y niños con talla normal, sobre todo por debajo

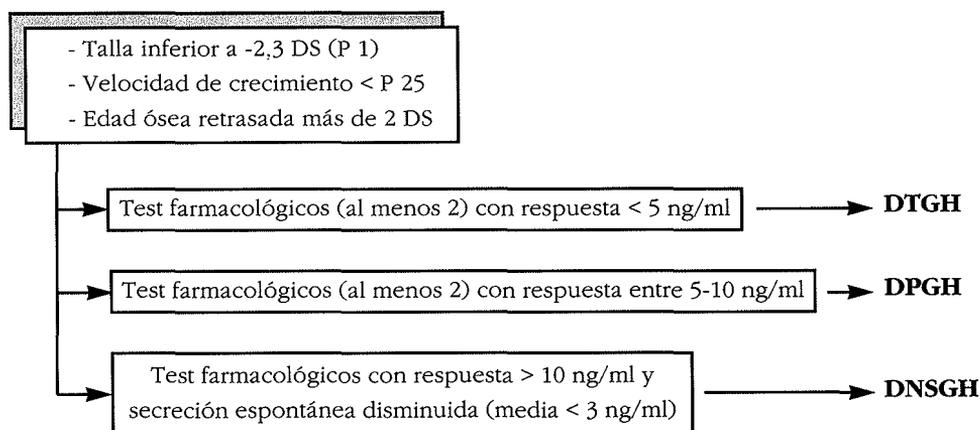


FIG. 2. Criterios auxológicos y bioquímicos de deficiencia de GH (DTGH: déficit total, DPGH: déficit parcial; DNSGH: disfunción neurosecretora de GH).

de los 5 años (67); por lo que es poco útil, sobre todo a la hora de identificar pacientes atípicos o dudosos.

CLASIFICACION DE LOS DEFICITS DE GH

Dejando aparte clasificaciones etiológicas, y considerando fundamentalmente los aspectos clínicos y las características de la secreción de GH, R.M. BLIZZARD (68) clasifica los déficits de ésta hormona en tres grupos:

a) Déficit clásico de GH. Serían aquellos pacientes con un déficit hormonal inequívoco tanto clínico como bioquímico. El ejemplo más claro serían los pacientes con delección del gen de la GH. Su aspecto fenotípico, sobre todo en los casos congénitos o de aparición en los primeros años de la vida, es característico: talla baja, adiposidad troncular y aspecto más infantil del que por la edad les correspondería.

b) Déficit no-clásico de GH. Serían aquellos pacientes con un déficit hor-

monaal «parcial» o cuestionable. Dentro de éste grupo tendrían cabida varias entidades que comentaremos posteriormente con más amplitud: el déficit parcial, la disfunción neurosecretora de GH (DNSGH) y posiblemente también el retraso constitucional del desarrollo y de la pubertad (RCDP) y la talla baja de causa psicosocial.

c) Síndromes semejantes al DGH (síndromes DGH-like). Son pacientes que en la mayoría de los casos tienen un aspecto fenotípico de déficit clásico, pero en los que los niveles de GH son normales e incluso elevados. Los niveles de IGF-I pueden encontrarse elevados, disminuidos o normales, dependiendo del síndrome específico (Tabla I).

Otra aproximación diagnóstica muy simple, pero eminentemente práctica a la hora de valorar qué pacientes son susceptibles de beneficiarse con un tratamiento con GH exógena, y que surge de la ya comentada dificultad en la defi-

TABLA I. Síndromes de DGH-like

	Basal			Tras GH			Ref.
	GH	IGF-I	GH-BP	VC	IGF-I	Etiopatogenia	
• Síndrome de Laron	N o A	D	Ausente	NM	NM	•Receptor de GH ausente o no funcionante (AR)	69-71
• Pigmeos (Africa)	N o A	D	D	?	NM	•¿Déficit parcial del receptor de GH? o ¿déficit de GH-BP?	72, 73
• Montaña OK (Nueva Guinea)	N o A	N	D	?	?	•¿Déficit parcial del receptor de GH? o ¿déficit de GH-BP?	74
• GH Inactiva	N o A	D	N	A	A	•GH inactiva biológicamente pero inmunorreactiva	75, 76
• Resistencia al IGF-I	N o A	A	N	NM	NM	•¿Disminución de la afinidad del receptor?	77, 78

* N: Normal; A: Aumentada; D: Disminuida; NM: no se modifica; VC: Velocidad de crecimiento; AR: autosómico recesivo; ?: desconocido.

nición del DGH, es la sugerida por MILNER (79, 80). Este autor propone, en función de la respuesta a los test convencionales de GH y la presencia o no de las manifestaciones auxológicas características de los déficits de GH (en especial el ritmo de crecimiento lento),

diferenciar tres categorías de pacientes: normales, con secreción deficitaria y con secreción insuficiente (Fig. 3). Casi todos los pacientes deficitarios y un porcentaje variable de los insuficientes responderán positivamente a la administración de GH exógena.

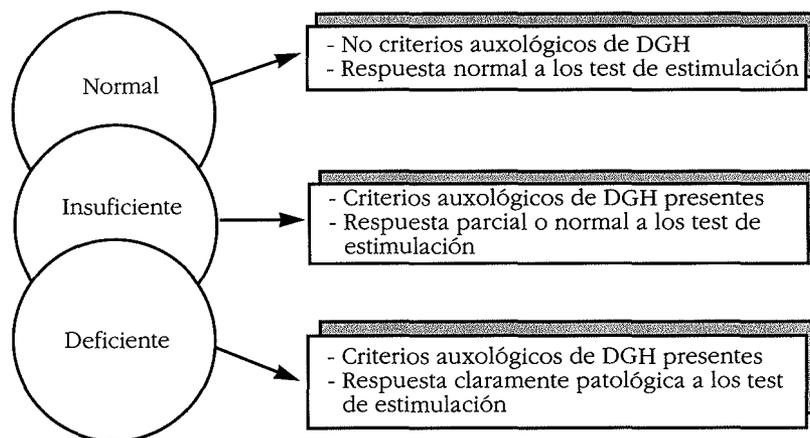


Fig. 3. Clasificación de los estados de secreción de GH (Milner, 1986)

DEFICIT PARCIAL DE GH

El concepto de déficit parcial, como ya hemos comentado, es un concepto arbitrario y sujeto a discusión que en la actualidad tiende a desaparecer para ser incluido, junto con el déficit total, bajo el nombre genérico de DGH. No obstante, estos pacientes muestran algunas diferencias respecto a los déficits totales, como es el hecho de no presentar, al menos de forma tan clara, el aspecto fenotípico característico de éstos y el de que rara vez se presentan asociados a otros déficits hormonales hipofisarios (81). Esta entidad debe sospecharse en cualquier niño con velocidad de crecimiento disminuida, sobre todo, si su edad ósea se encuentra retrasada. Presentan una respuesta a los test de estimulación farmacológica intermedia entre la considerada normal y la propia

del déficit completo y los niveles de IGF-I se encuentran sólo ligeramente disminuidos o en el rango bajo de la normalidad (68). La secreción espontánea de GH se encuentra en la mayoría de los casos disminuida y se sitúa, en la mayoría de los casos, en un rango intermedio entre el déficit clásico y el grupo control (52); si bien, se han descrito pacientes con secreción espontánea dentro del rango bajo de la normalidad (56). No es posible, con los conocimientos actuales, explicar esta paradoja. Quizás, como postula ROSE y cols (56), estos niños necesiten unos niveles más altos de GH, dentro del rango normal, para crecer a un ritmo adecuado y la presencia de esta alteración sea mejor reflejada por los test de estimulación, que por la medida de la secreción espontánea. Su respuesta al tratamiento

con GH es similar (82) o ligeramente inferior a la de los déficits totales (83, 84).

DISFUNCION NEUROSECRETORA DE GH

La asociación de velocidad de crecimiento disminuida con alteraciones en la secreción espontánea de GH y respuesta normal a los test de estimulación, fue descrita por BLATT y cols. (85) en 1984, en niños con leucemia linfoblástica aguda que habían recibido irradiación craneal profiláctica. Posteriormente, SPILIOTIS y cols. (51) demuestran la existencia de alteraciones similares en niños no irradiados con alteración del crecimiento y postulan la existencia, en este grupo de pacientes, de anomalías en la neuroregulación de la secreción de GH. Denominan al cuadro «disfunción neurosecretora de GH» y establecen como criterios diagnósticos: 1) talla inferior al P 1, 2) velocidad de crecimiento ≤ 4 cm/año, 3) edad ósea retrasada ≥ 2 años respecto a la edad cronológica, 4) respuesta normal a los test de provocación de GH (pico > 10 ng/ml), 5) niveles bajos de SmC y 6) alteración del patrón de secreción espontánea de GH. El tratamiento de con GH exógena determinó, en 6 de los 7 pacientes estudiados, un marcado incremento de la velocidad de crecimiento y de las tasas de SmC. Un año más tarde, en 1985, ZADIK y cols. (47) encuentran hallazgos similares al estudiar 71 pacientes con talla baja y test de provocación normales y demostrar que un 45 % de ellos presentaban una concentración integrada de GH en el rango del grupo con déficit clásico. Estudios posteriores (86) demostraron que los pacientes con DNSGH tienen un pico de respuesta a los test de estimulación de GH intermedio entre los déficits clásicos de GH y el de los sujetos control y que responden (pico ≥ 10 ng/ml) mejor a clonidina (59 % vs 82 % de los controles) y GRF (75 % vs 93 % de los contro-

les) que a hipoglucemia insulínica (39 % vs 78 % de los controles). El análisis de la secreción espontánea con métodos computarizados (87) demuestra la existencia de una pulsatilidad disminuida a expensas de una disminución en el número y amplitud de los pulsos de secreción (86, 88) que condiciona una disminución de la secreción total, valorada como área bajo la curva de secreción, y de la secreción pulsátil, valorada como área bajo los picos.

La respuesta de este grupo de pacientes a la terapia con GH exógena es similar a la de los pacientes con déficit clásico (88, 89) o, como en el caso de los déficits parciales, ligeramente inferior (90).

RETRASO CONSTITUCIONAL DEL DESARROLLO Y DE LA PUBERTAD

El concepto de RCDP es un concepto puramente estadístico; de forma que, un paciente se considera que tiene un RCDP cuando no ha iniciado la pubertad en el momento en que el 97 % de la población ya lo ha hecho; o lo que es lo mismo, cuando un niño no ha alcanzado un volumen testicular de al menos 4 ml a los 14 años y una niña no ha iniciado el desarrollo mamario a los 13 años (91). El retraso en el inicio de la pubertad no es un hecho aislado, sino que responde, en la mayoría de los casos, a un patrón hereditario de crecimiento y desarrollo (alrededor del 60-90 % de los pacientes tienen antecedentes familiares de retraso puberal). Este patrón se manifiesta ya en los primeros años de la infancia y que se va a caracterizar clínica y auxológicamente por: 1) talla baja o en los límites de la normalidad, 2) una velocidad de crecimiento normal, salvo en la edad preescolar y en los años previos al inicio de la pubertad en que el ritmo de crecimiento es característicamente bajo, 3) retraso, a veces muy marcado, de la madura-

ción ósea (superior a dos años), y 4) retraso en el inicio de la pubertad superior a dos años respecto a la media de la población. Característicamente es un varón (el RCDP es más frecuente en varones o al menos es un motivo de consulta más frecuente en ellos) que nace con un peso y una talla normales y que crece a un ritmo normal hasta aproximadamente el año o los dos años de vida; en ese momento su velocidad de crecimiento se enlentece y su maduración ósea se retrasa de forma paralela. Ello determina que su talla, al inicio del período escolar, se sitúe en los límites inferiores de la normalidad o por debajo de éstos, dependiendo en gran manera de la talla media familiar. A partir de ese momento, crece a un ritmo normal hasta la edad en que normalmente se inicia la pubertad, en que nuevamente su ritmo de crecimiento disminuye hasta que se produce el estirón puberal, con un retraso aproximado de 2-4 años respecto a la media de la población. La talla definitiva que alcanza suele ser adecuada para su talla familiar.

Aunque más que una enfermedad, el RCDP representa uno de los extremos de la distribución gaussiana de la edad de desarrollo puberal, presenta graves problemas de diagnóstico diferencial con el DGH y con el hipogonadismo hipogonadotrópico y, con frecuencia, es motivo de preocupación para los padres y causa de problemas psicosociales para el niño. Además, no todos los autores coinciden en la benignidad del cuadro y sugieren la existencia de un déficit real de GH.

La mayoría de los autores aceptan la existencia, como un hecho frecuente en este grupo de pacientes, de un déficit transitorio de GH en el momento del retraso puberal (92-94). Es una realidad que un porcentaje de estos niños presentan respuestas subnormales a los test de estimulación, secreción espontánea disminuida y niveles bajos de IGF-I

(95) en los años que preceden a la pubertad y que se normalizan una vez que ésta se inicia o cuando son tratados con dosis puberales de esteroides sexuales (96-97). Por ello, se ha propuesto que una forma de diferenciar estos déficits transitorios del DGH sería realizar los test de estimulación previa primación con esteroides sexuales (98). Sin embargo, no todos los autores están de acuerdo en ello, dado que algunos de estos niños, que incrementan sus niveles de respuesta de GH tras la primación esteroidea, no experimentan posteriormente un adecuado estirón puberal (99).

Otros autores, en especial BIERICH (100), sostienen que la secreción insuficiente de GH, en estos pacientes, no es un hecho transitorio, sino permanente y que varios hechos sustentan esta tesis. Las tallas finales de algunos de estos niños, sobre todo los que tienen una edad ósea más retrasada, se han encontrado, en algunos trabajos, substancialmente inferiores a las esperables en función de su talla familiar (101). Aunque tras la primación esteroidea responden con cifras de GH por encima de los valores considerados diagnósticos de DGH, estas respuestas son, en muchos casos, de menor magnitud que las de los niños puberales normales (100). Por último, BIERICH ha analizado la secreción espontánea nocturna de 133 pacientes con RCDP, 87 de ellos prepuberales, y encuentra que sus valores medios de secreción son aproximadamente la mitad de los niños control a cualquier edad y en cualquier estadio puberal (102); en función de ello, postula que: la talla baja y el retraso puberal de los pacientes con RCDP serían secundarios a una reducción de la secreción espontánea de GH y, por tanto, que deberían ser tratados con GH exógena. Sin embargo, otros autores no encuentran esta disminución de la secreción espontánea de GH en el período prepuberal (103) y aunque se ha

demostrado que la GH exógena puede incrementar el ritmo de crecimiento de estos pacientes (104), es una terapia muy cara, no exenta de potenciales efectos secundarios, que requiere inyecciones diarias y de la que apenas tenemos información, en lo que a este grupo de pacientes se refiere, de los resultados a largo plazo sobre la talla final. No se suele considerar, pues, una indicación de tratamiento con GH; máxime, cuando la mayoría de estos niños, sin tratamiento alguno alcanzan una talla final normal (105) y existen otras alternativas terapéuticas más baratas, sencillas y efectivas para aquellos niños en los que el RCDP determine alteraciones psicológicas o de adaptación social lo suficientemente importantes como para requerir una intervención médica, aparte de un adecuado apoyo psicológico (106). El tratamiento más habitual en estos casos suele ser, en varones, la administración, durante un período corto, de dosis bajas de oxandrolona que aceleran la aparición del estirón puberal en aquellos niños en que ya se ha iniciado la pubertad; o la administración de testosterona intramuscular para inducir el inicio de ésta, en aquellos casos en que no se ha iniciado. En las raras ocasiones en que sea una niña la que precise tratamiento, éste se realiza con estrógenos, de cara a inducir el desarrollo mamario y el inicio espontáneo de la pubertad.

TALLA BAJA DE CAUSA PSICOSOCIAL

Este cuadro, conocido hace muchos años, pero escasamente comprendido, constituye un síndrome caracterizado por talla baja y/o retraso puberal en un contexto de maltrato psicológico o de privación afectiva y para el que no se encuentra otra explicación (107). Los primeros antecedentes de este tipo de pacientes se remontan al siglo XVIII y se refieren a casos de fallecimientos de niños en asilos infantiles. En 1947,

TALBOT describe niños con talla baja que atribuye a alteraciones emocionales y postula la existencia de un posible déficit transitorio de GH, cuando las técnicas para confirmar esta hipótesis no estaban todavía disponibles (108). En 1967, POWELL y cols. publican el estudio que podemos calificar de definitivo, en el que sientan las bases del papel de los factores psicológicos en el crecimiento infantil (109, 110) y que permitió que muchos de estos cuadros fueran, a partir de entonces, reconocidos.

La sintomatología que presentan estos niños puede ser más o menos abigarrada (polifagia, polidipsia, enuresis, alteraciones del carácter y del sueño, coprofagia, etc.) en un contexto familiar de rechazo de los hijos y maltrato psicológico y/o físico. La malnutrición con o sin signos de malabsorción y esteatorrea es relativamente frecuente. Sin embargo, en la mayoría de los casos que refieren una historia clínica característica de esteatorrea, las pruebas de laboratorio son incapaces de demostrar la existencia de malabsorción (107). Aproximadamente en un 50-60 % de estos niños muestran anomalías endocrinológicas, la más frecuente de las cuales es el DGH (111), que se manifiesta por una disminución en la respuesta a los test de estimulación ((110) y una tasa de IGF-I disminuida (112); ambos parámetros se normalizan rápidamente (DGH transitorio), una vez que el paciente es separado del ambiente psicosocial desfavorable. Los datos disponibles en lo que a secreción espontánea de GH se refiere, en estos niños, aun siendo escasos muestran una disminución marcada de la secreción media y de la amplitud de los pulsos secretorios (107, 13). Curiosamente, en estos pacientes, se ha descrito una disminución importante de las fases de ondas lentas en los estudios electroencefalo-gráficos de sueño (114), fases que, como está ampliamente demostrado,

muestran una estrecha relación con la secreción de GH.

El tratamiento de estos enfermos pasa, ineludiblemente, por el cambio del ambiente psicológico del niño; lo que, en la mayoría de los casos, supone la separación del ambiente familiar, dada la incapacidad de la mayoría de los padres para modificar la actitud hacia sus hijos. Esta separación va seguida de un crecimiento rápido de recuperación y de una normalización de todos los parámetros clínicos y de laboratorio. Desgraciadamente, el pronóstico de estos niños, en lo que se refiere a la

estabilidad emocional y nivel de inteligencia, es pobre, sobre todo en aquellos casos de diagnóstico tardío (115). Por último, los escasos intentos de tratamiento con GH exógena (116, 117), mientras permanecen en su ambiente adverso, han determinado un nulo o mínimo incremento del ritmo de crecimiento, sin apenas aumento de los niveles de IGF-I; lo que indicaría la existencia, al menos en algunos de los pacientes, de una resistencia periférica a la acción de la GH, que como otras muchas cuestiones, referidas a este cuadro, permanecen sin aclarar.

BIBLIOGRAFIA

1. LI, C. H.; EVANS, H. M.: *The isolation of pituitary growth hormone*. Science 1944. 99: 183-4.
2. RABEN, M. S.: *Treatment of a pituitary dwarf with human growth hormone*. J Clin Endocrinol Metab 1958. 18: 901-3.
3. KNOBIL, E.; GREEP, R. O.: *The physiology of growth hormone with particular reference to its action in the Rhesus Monkey and the «species specificity»*. Problem Recent Prog Horm Res 1959. 15: 1-7.
4. RABEN, M. S.: *Preparation of growth hormone from pituitaries of man and monkey*. Science 1957. 125: 883.
5. RAITI, S.: *Statistical Aspects of bGH therapy for hypopituitarism*. En: Laron, Z., Butenandt, O., Raiti, S. eds. *Clinical use of growth hormone. Present and future aspects*. Karger: Basel. *Pediatr Adolesc Endocr* (vol. 16) 1987. 1-12.
6. GOEDDEL, D. V.; HEYNEKER, H. L.; HOZUMI, T. y cols.: *Direct expression in Escherichia Coli of a DNA sequence coding for human growth hormone*. Nature 1981. 281: 54-48.
7. OLSON, K.; FENNO, J.; LING, N. y cols.: *Purified growth hormone from E. Coli is biologically active*. Nature 1981. 293: 408-11.
8. GUILLEMIN, R.; BRAZEAU, P.; BÖHLEN, P.; ESCH, F.; LING, N.; WEHRENBURG, W. B.: *Growth hormone-releasing factor from a human pancreatic tumor caused acromegaly*. Science 1982. 218: 585-7.
9. RIVIER, J.; SPIESS, J.; THORNER, M.; VALE, W.: *Characterization of a growth hormone-releasing factor from a human pancreatic islet tumour*. Nature 1982. 300: 276-8.
10. TANNENBAUM, G. S.: *Neuroendocrine control of growth hormone secretion*. *Proceedings of the 10th International Symposium: Growth and growth disorders (Madrid, 1990)*. Acta Paediatr Scand 1991. 372 (supl): 5-16.
11. MÜLLER, E. E.: *Neural control of somatotrophic function*. Physiol Rev 1987. 67: 962-1053.
12. TANNENBAUM, G. S.; LING, N.: *The interrelationship of growth hormone (GH) releasing factor and somatostatin in generation of the ultradian rhythm of GH secretion*. Endocrinology 1984. 115: 1952-7.
13. QUABBE, H. J.: *Chronobiology of growth hormone secretion*. En Bercu, B. B. ed. *Proceedings of the International Symposium on Growth Hormone (Serono Symposia, Tampa-Florida, 1987): Basic and clinical aspects of growth hormone*. New York. Plenum Press 1988. 173-83.
14. MARTIN, J. B.: *Regulation of growth hormone secretion*. En Raiti, S.; Tolman, R. A. eds. *Human growth hormone*. Plenum Publishing Corporation 1986. 303-23.
15. EVANS, W. S.; FARIA, A. C. S.; CHRISTIANSEN, E. et al: *Impact on intensive venous sampling on characterization of pulsatile GH release*. Am J Physiol 1987. 252: E549-E556.
16. QUABBE, H. J.; SCHILLING, E.; HELGE, H.: *Pattern of growth hormone secretion during a 24-hour fast in normal adults*. J Clin Endocrinol Metab 1966. 26: 1173-7.
17. HO, K. Y.; EVANS, W. S.; BLIZZARD, R. M. et al: *Effects of sex and age on the 24 hour secretion*

- tory profile of GH secretion in man: importance of endogenous estradiol concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 1987. 64: 51-8.
18. HINTZ, R. L.; SUSKIND, R.; AMATAYAKUL, K. et al: *Plasma somatomedin and growth hormone values in children with protein-calorie malnutrition*. *J Pediatr* 1978. 92: 153-6.
 19. HO, K. Y.; VELDHIJS, J. D.; JOHNSON, M. L. et al: *Fasting enhances growth hormone secretion and amplifies the complex rhythms of growth hormone secretion in man*. *J Clin Invest* 1988. 81: 968-75.
 20. DIÉGUEZ, C.; PAGE, M. D.; SCANLON, M. F.: *Growth hormone neuroregulation and its alterations in diseases states*. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1988. 28: 109-43.
 21. WILLIAMS, T.; BERELOWITZ, M.; JOFFEE, S. N. et al.: *Impaired growth hormone responses to growth hormone releasing factor in obesity*. *N Eng J Med* 1984. 311: 1403-7.
 22. CORDIDO, F.; DIÉGUEZ, C.; CASANUEVA, F.: *Effect of control cholinergic neurotransmission enhancement by pyridostigmine on the growth hormone secretion elicited by clonidine, arginine, or hypoglycemia in normal and obese subjects*. *J Clin Endocrinol Metab* 1990. 70: 1361-70.
 23. JANSSON, J. O.; EDÉN, S.; ISAKSSON, O.: *Sexual dimorphism in the control of growth hormone secretion*. *Endocr Rev* 1985. 6: 128-50.
 24. ALBERTSSON-WIKLAND, K.; ROSBERG, S.: *Dynamics of GH secretion in children*. En *Bercu, B. B. ed. Proceedings of the International Symposium on Growth Hormone (Serono Symposia, Tampa-Florida, 1987): Basic and clinical aspects of growth hormone*. New York. Plenum Press 1988. 109-18.
 25. ZADIK, Z.; CHALEW, S. A.; KOWARSKI, A. A.: *Assesment of growth hormone secretion in normal stature children using 24-hour integrated concentration of GH and pharmacological stimulation*. *J Clin Endocrinol Metab* 1990. 932-6.
 26. ZADIK, Z.; CHALEW, S. A., MCCARTER, R. J. JR.; MEISTAS, M.; KOWARSKI, A. A.: *The influence of age on the 24-hour integrated concentration of growth hormone in normal individuals*. *J Clin Endocrinol Metab* 1985. 60: 513-6.
 27. MAURAS, N.; BLIZZARD, R. M.; LINK, K.; JOHNSON, M. L.; ROGOL, A. D.; VELDHIJS, J. D.: *Augmentation of growth hormone secretion during puberty: evidence for a pulse amplitude-modulated phenomenon*. *J Clin Endocrinol Metab* 1987. 64: 596-601.
 28. BAUMANN, G.: *Growth hormone binding proteins in plasma - An update*. *Acta Paediatr Scand* 1990. 367 (supl): 142-7.
 29. WATERS, M. J.; BARNARD, R. T.; LOBIE, P. E.; y cols.: *Growth hormone receptors - their structure, location and role*. *Acta Paediatr Scand* 1990. 366 (supl): 60-72.
 30. SALMON, W. D.; DAUGHADAY, W. H.: *A hormonally controlled serum factor which stimulates sulfate incorporation by cartilage in vitro*. *J Lab Clin Med* 1957. 49: 825-36.
 31. ISAKSSON, O. G. P.; NILSSON, A.; ISGAARD, J.; LINDAHL, A.: *Cartilage as a target tissue for growth hormone and insulin-like growth factor I*. *Acta Paediatr Scand* 1990. 367 (supl): 137-41.
 33. HOLLY, J. M. P.; WASS, J. A. H.: *Insulin-like growth factors; autocrine, paracrine or endocrine? New perspectives of the somatomedin hypothesis in the light of recent developments*. *J endocrinol* 1989. 122: 611-18.
 34. BAXTER, R. C.: *Insulin-like growth factor (IGF) binding proteins: the role of serum IGF-BPs in regulation IGF availability*. *Acta Paediatr Scand* 1991. 372 (supl): 107-14.
 35. HUNTER, W. M.; GREENWOOD, F. C.: *A radioimmuno-electrophoretic assay for human growth hormone*. *Biochemistry* 1964. 91: 43-56.
 36. FRASIER, S. D.: *A review of growth hormone stimulation tests in children*. *Pediatrics* 1974. 53: 929-37.
 37. *Committee on Growth Hormone Usage, The Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and Committee on drugs. Growth hormone in the treatment of children with short stature*. *Pediatrics* 1983. 72: 891-4.
 38. JOSS, E. E.; ZUPPINGER, K. A.: *The significance of intermediate plasma growth hormone levels in growth retarded children*. *J Pediatr* 1972. 81: 1092.
 39. HERNANDEZ, M.: *Indicaciones y técnica del tratamiento con hormona de crecimiento*. En *Hernández, M. ed. Hormona de crecimiento*. Madrid: Ediciones Díaz de Santos, S. A., 1988. 163-91.
 40. RODRIGUEZ-ARNAO, M. D.; CASO, E.; GOMEZ-PAN, A.: *Diagnóstico del déficit de hormona de crecimiento en los retrasos de talla*. *Pediatría* 1987. 46 (Oct): 22-31.
 41. LARON, Z.; KERET, R.; DICKERMAN, Z.; BAUMAN, B.; PERTZELAN, A.: *Difficulties in the diagnosis of partial growth hormone deficiency*. En *Laron, Z.; Butenandt, O.; Raiti, S. eds. Clinical use of growth hormone. Present and future aspects*. *Pediatr. Adolesc. Endocr.* vol 16. Basel: Karger, 1986. 13-25.
 42. BORGES, J.; BLIZZARD, R.; GELATO, M. y cols.: *Effects of human pancreatic growth hormone releasing factor on growth hormone and somatomedin-C levels in patients with idiopathic growth hormone deficiency*. *Lancet* 1983. 2: 119-23.
 43. LARON, Z.; KERET, R.; BAUMAN, B. y cols.: *Differential diagnosis between hypothalamic and*

- pituitary bGH deficiency with the aid of synthetic GHRH 1-44.* Clin Endocrinol (Oxf) 1984. 211: 9.
44. ARGENTE, J.; FARIA, A. C. S.: *Métodos de análisis de la secreción hormonal pulsátil. I. Interés y perspectivas.* Endocrinología 1988. 35: 218-26.
 45. VELDHIJS, J. D.; FARIA, A.; VANCE, M. L.; EVANS, W. S.; THORNER, M. O.; JOHNSON, M. L.: *Contemporary tools for the analysis of episodic growth hormone secretion and clearance in vivo.* Acta Paediatr Scand 1988. 347 (supl): 63-82.
 46. ALBERTSSON-WIKLAND, K.; ROSBERG, S.: *Dynamics of GH secretion in children.* En Bercu, B. B. ed. *Proceedings of the International Symposium on Growth Hormone (Sero Symposium, Tampa-Florida, 1987): Basic and clinical aspects of growth hormone.* New York: Plenum Press 1988. 109-18.
 47. ZADIK, Z.; CHALEW, S.A.; RAITI, S.; KOWARSKI, A. A.: *Do short children secrete insufficient growth hormone?* Pediatrics 1985. 76: 355-60.
 48. ALBERTSSON-WIKLAND, K.; ROSBERG, S.: *Analyses of 24-hour growth hormone profiles in children: relation to growth.* J Clin Endocrinol Metab 1988. 67: 493-500.
 49. HINDMARSH, P.; SMITH, P. J.; BROOK, C. G. D.; MATTHEWS, D. R.: *The relationship between height velocity and growth hormone secretion in short prepubertal children.* Clin Endocrinol (Oxf) 1987. 27: 581-91.
 50. ROCHICCIOLI, P.; MESSINA, A.; TAUBER, M. T.; ENJAUME, C.: *Correlation of the parameters of 24-hour growth hormone secretion with growth velocity in 93 children of varying height.* Horm Res 1989. 31: 115-8.
 51. SPILLOTIS, B. E.; AUGUST, G. P.; HUNG, W.; SONIS, W.; MENDELSON, W.; BERCU, B. B.: *Growth hormone neurosecretory dysfunction. A treatable cause of short stature.* Jama 1984. 251: 2223-30.
 52. BERCU, B. B.; SHULMAN, D.; ROOT, A. W.; SPILLOTIS, B. E.: *Growth hormone provocative testing frequently does not reflect endogenous secretion.* J Clin Endocrinol Metab 1986. 63: 709-15.
 53. COSTIN, G.; KAUFMAN, F. R.; BRASEL, J. A.: *Growth hormone secretory dynamics in subjects with normal stature.* J Pediatr 1989. 115: 537-44.
 54. ZADIK, ZVI; CHALEW, S. A.; KOWARSKI, A.: *Assessment of growth hormone secretion in normal stature children using 24-hour integrated concentration of GH and pharmacological stimulation.* J Clin Endocrinol Metab 1990. 71: 932-36.
 55. COSTIN, G.; KAUFMAN, F. R.: *Growth hormone secretory patterns in children with short stature.* J Pediatr 1987. 110: 362-8.
 56. ROSE, S. R.; ROSS, J. L.; URIARDE, M.; BARNES, K. M.; CASSORLA, F. G.; CUTLER, G. B. JR.: *The advantage of measuring stimulated as compared with spontaneous growth hormone levels in the diagnosis of growth hormone deficiency.* N Eng J Med 1988. 319: 201-7.
 57. LANES, R.: *Diagnostic limitations of spontaneous growth hormone measurements in normally growing prepubertal children.* AJDC 1989. 143: 1284-6.
 58. MILNER, R. D. G.; BARNES, N. D.; BUCKLER, J. M. H. y cols.: *United Kingdom multicentre clinical trial of Somatrem.* Arch Dis Child 1987. 62: 776-779.
 59. GRANADA, M. L.; SANMARTI, A.; LUCAS, A. y cols.: *Assay-dependent results of immunoassayable spontaneous 24-hour growth hormone secretion in short children.* Acta Paediatr Scand 1990. 370 (supl): 63-70.
 60. TOMITA, H.; OGAWA, M.; KAMIJO, T. y cols.: *A highly sensitive sandwich enzyme immunoassay of urinary growth hormone in children with short stature, Turner's syndrome and simple obesity.* Acta Endocrinol (Copenh) 1989. 121: 513-9.
 61. OKUNO, A.; YANO, K.; ITOH, Y. y cols.: *Urine growth hormone determinations compared with other methods in the assessment of growth hormone secretion.* Acta Paediatr Scand 1987. 337 (supl): 74-81.
 62. JANSSON, J.O.; ISAKSSON, O.; EDEN, S.; ISGAARD, J.; CARLSSON, L.; EKBERG, S.: *Effects of plasma GH pattern on growth factors and body growth.* En Frisch, H.; Thorner, M. O., eds. *Proceedings of the International Symposium (Sero Symposium, Viena 1988): Hormonal regulation of growth (Sero Symposia Publications from Raven Press; v. 58).* New York: Raven Press, 1989. 185-99.
 63. LIPPE, B.; FRASIER, S. D.: *How should we test for growth hormone deficiency, and whom should we treat?* J Pediatr 1989. 115: 585-7.
 64. PHILLIPS, L. S.; VASSILOPOULOU-SELLIN, R.: *Somatomedins (second of two parts).* N Eng J Med 1980. 302: 438-46.
 65. UNDERWOOD, L. E.; CLEMMONS, D. R.; MAES, M.; D'ERCOLE, A. J.; KETELSLEGGERS, J. M.: *Regulation of somatomedin-C/insulin-like growth factor I by nutrients.* Horm Res 1986. 24: 166-76.
 66. HALL, K.; BRISMAR, K.; THOREN, M.: *Update on somatomedin.* Acta Paediatr Scand 1988. 347 (supl): 87-92.
 67. ROSENFELD, R. G.; WILSON, D. M.; LEE, P. D. K.; HINTZ, R. L.: *Insulin-like growth factors I and II in evaluation of growth retardation.* J Pediatr 1986; 109: 428-33.
 68. BLIZZARD, R. M.: *Growth hormone deficiency (GHD) and GHD-like syndromes.* En Müller,

- E. E.; Cocchi, D.; Locatelli, V. eds. *Advances in growth hormone and growth factor research*. Pythagora Press, Roma-Milano y Springer-Verlag, Berlín-Heilderberg, 1989. 285-98.
69. LARON, Z.: *Enanismo tipo Laron (deficiencia hereditaria de somatomedina)*. Revisión. Rev Esp Pediatr 1986. 42: 87-107.
 70. BAUMANN, G.; SHAW, M. A.; WINTER, R. J.: *Absence of the plasma growth hormone-binding protein in Laron-type dwarfism*. J Clin Endocrinol Metab 1987. 65: 814-6.
 71. AMSELEM, S.; DUQUENOY, P.; ATTREE, O. y cols.: *Laron dwarfism and mutations of the growth hormone-receptor gene*. N Eng J Med 1989. 321: 989-95.
 72. MERIMEE, T. J.; ZAPP, J.; FROESCH, E. R.: *Dwarfism in the pygmy. An isolated deficiency of insulin-growth factor I*. N Eng J Med 1981. 305: 965-8.
 73. BAUMANN, G.; SHAW, M. A.; MERIMEE, T. J.: *Low levels of high-affinity growth hormone-binding protein in African pygmies*. N Engl J Med 1989. 320: 1705-9.
 74. BAUMANN, G.; SHAW, M. A.; BRUMBAUGH, R. C.; SCHWARTZ, J.: *Short stature and decreased serum growth hormone-binding protein in the Mountain Ok people of Papua New Guinea*. J Clin Endocrinol Metab 1991. 72: 1346-9.
 75. KOWARSKY, A. A.; SCHNEIDER, J.; BEN-GAUM, E.; WELDON, V. V.; DAUGHADAY, W. H.: *Growth failure with normal serum RIA GH and low somatomedin activity: somatomedin restoration and growth acceleration after exogenous growth hormone*. J Clin Endocrinol Metab. 1978. 47: 461-4.
 76. VALENTA, L. J.; SIEGEL, M. D.; LESNIAK, M. y cols.: *Pituitary dwarfism in a patient with circulating abnormal growth hormone polymers*. N Eng J Med 1985. 312: 214-6.
 77. LANES, R.; PLOTNIK, L. P.; SPENCER, E. M.; DAUGHADAY, W. H.; KOWARSKY, A. A.: *Dwarfism associated with normal serum growth hormone and increased bioassayable, receptor assayable, and immunoassayable somatomedin*. J Clin Endocrinol Metab 1980. 50: 485-8.
 78. BIERICH, J. R.; MOELLER, H.; RANKE, M. B.; RODENFELD, R. G.: *Pseudo-pituitary dwarfism due to resistance to somatomedin: a new syndrome*. Eur J Pediatr 1984. 142: 187-8.
 79. MILDNER, R. D. G.: *Which children should have growth hormone therapy?* Lancet 1986. 1: 483-85.
 80. MILDNER, R. D. G.: *A critical overview of the state of the art*. En Müller, E. E.; Cocchi, D.; Locatelli, V. eds. *Advances in growth hormone and growth factor research*. Pythagora Press, Roma-Milano y Springer-Verlag, Berlín-Heilderberg, 1989. 341-52.
 81. PREECE, M. A.: *Diagnosis and treatment of children with growth hormone deficiency*. Clinics in Endocrinology and Metabolism 1982. 11 (Nº 1): 1-24.
 82. WIT, J. M.; FABER, J. A. J.; VAN DEN BRANDE, J. L.: *Growth response to human growth hormone treatment in children with partial and total growth hormone deficiency*. Acta Paediatr Scand 1986. 75: 767-73.
 83. GIRARD, F.; GOURMELEN, M.: *Clinical experience with Somatonorm*. Acta Paediatr Scand 1986. 325 (supl): 29-32.
 84. MILDNER, R. D. G.; RUSSELL-FRASER, T.; BROOK, C. G. D. y cols. *Experience with human growth hormone in Great Britain. The report of the M.R.C. Working Party*. Clin Endocrinol 1979. 11: 15-38.
 85. BLATT, J.; BERCU, B. B.; GILLAAN, J. C.; MENDELSON, W. B.; POPLACK, D. G.: *Reduced pulsatile growth hormone secretion in children following therapy for acute lymphoblastic leukemia*. J Pediatr 1984. 104: 182-6.
 86. BERCU, B. B.: *Growth hormone neurosecretory dysfunction: update*. En Bercu, B. B.; ed. *Proceedings of the International Symposium on Growth Hormone, sponsored by Sero Symposia: Basic and clinical aspects of growth hormone (1987, Tampa, Florida)*. New York: Plenum Press 1988. 119-41.
 87. VELDHIJS, J. D.; JOHNSON, M.: *Cluster analysis: a simple, versatile, and robust algorithm for endocrine pulse detection*. Am J Physiol 1986. 250: E486-93.
 88. ROCHICCIOLI, P.; DECHAUX, E.; TAUBER, M. T.; PIENKOWSKI, C.; TIBERGE, M.: *Growth hormone treatment in patients with neurosecretory dysfunction*. Horm Res 1990. 33 (supl 4): 97-101.
 89. KOWARSKI, A.; ZADIK, Z.; HOFF, J. and Multi-center collaborative study group: *Similar response to somatotrophin therapy in classical growth hormone (GH) deficiency and neurosecretory GH dysfunction*. Horm Res 1989. 31 (supl): 38.
 90. JOB, J. C.; GARNIER, P. E.: *Treatment of short children with borderline or atypical growth hormone deficiency*. En: Laron, Z.; Butenandt, O.; Raiti, S.; eds. *Clinical use of growth hormone. Present and future aspects*. Karger: Basel. *Pediatr Adolesc Endocr* (vol 16) 1987. 100-10.
 91. STYNE, D. M.: *Pubertad retrasada*. En: Hinz, R. L.; Rosenfeld, R. G., eds. *Trastornos del crecimiento*. Barcelona: Ancora, S.A., 1987. 153-179.
 92. EASTMAN, C. J.; LAZARUS, L.; STUART, M. C.: *The effect of puberty on growth hormone secretion in boys with short stature and delayed adolescence*. Austr N Z J Med 1971. 2: 154-9.

93. GOURMELEN, M.; PHAM-HUU-TRUNG, M. T.; GIRARD, F.: *Transient partial hGH deficiency in prepubertal children with delay of growth*. *Pediatr Res* 1979. 13: 221-4.
94. WESTPHAL, O.: *Transitory hGH deficiency and its consequences*. En: Laron, Z.; Butenandt, o.; Raiti, S. eds. *Clinical use of growth hormone. Present and future aspects*. Karger: Basel. *Pediatr Adolesc Endocr* (vol 16) 1987. 88-95.
95. BALA, R. M.; LOPATKA, J.; LEVING, A.; MCCOY, E.; MCARTHUR, R. G.: *Serum immunoreactive somatomedin levels in normal adults, pregnant women at term, children at various ages, and children with constitutionally delayed growth*. *J Clin Endocrinol Metab* 1981. 52: 508-12.
96. ROSENFELD, R. L.; FURLANETTO, R.: *Physiologic testosterone or estradiol induction of puberty increases plasma somatomedin-C*. *J Pediatr* 1985. 107: 415-7.
97. LINK, K.; BLIZZARD, R. M.; EVANS, W. S. y cols.: *The effect of androgens on the pulsatile release and the twenty-four-hour-mean concentration of growth hormone in peripubertal males*. *J Clin Endocrinol Metab* 1986. 62: 159-64.
98. ILLIG, R.; PRADER, A.: *Effect of testosterone on growth hormone secretion in patients with anorexia and delayed puberty*. *J Clin Endocrinol Metab* 1970. 30: 615-8.
99. GARNIER, P.; ROGER, M.; JOB, J. C.: *Réponses de la somatotropine (GH) aux stimuli après administration brève d'estradiol chez les enfants de petite taille*. *Archs Fr Pédiat* 1985. 42: 423-7.
100. BIERICH, J. R.: *Constitutional delay of growth and adolescent development*. En Bercu, B. B. ed. *Proceedings of the International Symposium on Growth Hormone, sponsored by Sero-no Symposia: Basic and clinical aspects of growth hormone (1987, Tampa, Florida)*. New York: Plenum Press 1988. 289-301.
101. BLETHEN, S. L.; GAINES, S.; WELDON, V.: *Comparison of predicted and adult heights in short boys: Effect of androgen therapy*. *Pediatr Res* 1984. 18: 467-9.
102. BIERICH, J. R.: *Serum growth hormone levels in provocation tests and during nocturnal spontaneous secretion: a comparative study*. *Acta Paediatr Scand* 1987. 337 (supl): 48-59.
103. LANES, R.; BOHORQUEZ, L.; LEAL, V.; y cols.: *Growth hormone secretion in patients with constitutional delay of growth and pubertal development*. *J Pediatr* 1986. 109: 781-3.
104. BIERICH, J. R.: *Treatment by hGH of constitutional delay of growth and adolescence*. *Acta Paediatr Scand* 1986. 325 (supl): 71-75.
105. VOLTA, C.; GHIZZONI, L.; BUONO, T.; FERRARI, F.; VIRDIS, R.; BERNASCONI, S.: *Final height in a group of untreated children with constitutional growth delay*. *Helv Paediatr Acta* 1988. 43: 171-6.
106. CROWNE, E. C.; SHALET, S. M.: *Management of constitutional delay in growth and puberty*. *TEM* 1990. 1: 239-42.
107. BLIZZARD, R. M.: *Psychosocial short stature*. En: Lifshitz, F. ed. *Pediatric Endocrinology*. New York: Marcel Dekker, Inc., 1990. 77-91.
108. TALBOT, N.: *Dwarfism in healthy children, its possible relation to emotional, nutritional, and endocrine disturbances*. *N Engl J Med* 1947. 236: 783-93.
109. POWELL, G. F.; BRASEL, J. A.; BLIZZARD, R. M.: *Emotional deprivation and growth retardation simulating idiopathic hypopituitarism. I. Clinical evaluation of the syndrome*. *N Engl J Med* 1967. 276: 1271-8.
110. POWELL, G. F.; BRASEL, J. A.; RAITI, S.; BLIZZARD, R. M.: *Emotional deprivation and growth retardation simulating idiopathic hypopituitarism II. Endocrinologic evaluation of the syndrome*. *N Engl J Med* 1967. 276: 1279-83.
111. NEUFELD, N. D.: *Endocrine abnormalities associated with deprivation dwarfism and anorexia nervosa*. *Pediatr Clin North Am* 1979. 26: 199-203.
112. GREEN, W. H.: *Psychosocial dwarfism: Psychological and etiologic considerations*. *Adv Clin Child Psychol* 1986. 9: 245-78.
113. HOWSE, P. M.; RAYNER, P. H. W.; WILLIAMS, J. M. y cols.: *Nyctohemeral secretion of growth hormone in normal children of short stature and in children with hypopituitarism and intrauterine growth retardation*. *Clin Endocrinol* 1977. 6: 347-59.
114. TAYLOR, B. J.; BROOKE, C. G. D.: *Sleep EEG in growth disorders*. *Arch Dis Child* 1986. 61: 754-60.
115. MONEY, J.; ANNECILLO, C.; KELLEY, J. F.: *Abuse-dwarfism syndrome: after rescue, statural and intellectual catch-up growth correlate*. *J Clin Child Psychol* 1983. 12: 279-83.
116. FRAZIER, S. D.; RALLISON, O.: *Growth retardation and emotional deprivation: Relative resistance to treatment with human growth hormone*. *J Pediatr* 1972. 80: 603-9.
117. TANNER, J. H.: *Resistance to exogenous human growth hormone in psychosocial short stature (emotional deprivation)*. *J Pediatr* 1973. 82: 171-2.



Tratamiento de la talla baja

B. SOBRADILLO*

El mejor conocimiento de los factores que regulan el crecimiento así como la disponibilidad ilimitada de hormona de crecimiento (GH), a partir de su producción por técnicas de DNA recombinante, ha revolucionado los conceptos y las expectativas tanto de la población como de los profesionales implicados en el tema.

Cuando descartamos la existencia de un proceso patológico como causa de la talla baja, no sólo el niño y sus familiares quedan más o menos desilusionados y preguntándose si no se podría conseguir una talla superior, sino que es una pregunta que también nos la hacemos los pediatras.

El Dr. Sánchez Franco (1) en datos recogidos del consumo de GH en 1988 en varios países europeos encuentra las siguientes cifras:

País	Pacientes/10 ⁶ Hab.
Alemania	37,7
España	152,4
Francia	99,6
Holanda	67,5
Italia	88,8
Reino Unido	36,9

Analizando las causas de estas diferencias nos hemos de preguntar si:

1. ¿La incidencia del déficit de GH en nuestro país es 4 veces superior a la de Alemania o Reino Unido? ¿Existen diferencias raciales, teniendo nuestra población una secreción de GH inferior? Si esto es así, tal vez deberíamos proponer patrones de secreción normal de

GH para cada población, al igual que existen los patrones de crecimiento.

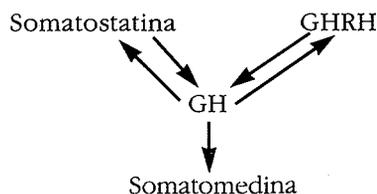
Otra posibilidad sería, que en nuestro país se consulta antes por la talla baja, y por lo tanto se diagnostican casos que en otros países no lo hacen por consultar los pacientes, exclusivamente cuando es muy llamativo, y quedando los déficits parciales sin diagnosticar.

2. ¿Tratamos con GH un número muy superior de niños no deficientes en GH? Esto nos indicaría que damos más importancia a la estatura, deseando una población más alta que la actual.

En cualquier caso, hemos de recapacitar sobre las implicaciones del uso indiscriminado de la GH, por lo que se ha intentado buscar otros productos más económicos, más fáciles de administrar y por supuesto exentos de efectos secundarios.

Vamos a revisar las diferentes posibilidades terapéuticas que se han ensayado o podrían utilizarse teóricamente y los resultados encontrados con algunos de ellos.

La hipótesis más aceptada actualmente sobre la producción, regulación de la secreción y mecanismo de actuación de la hormona de crecimiento, en términos bastante simplificados:



* Profesor Titular de Pediatría. Universidad País Vasco. Unidad Endocrinología Infantil. H. Basurto. Bilbao

* Conferencia pronunciada en el IV Memorial Profesor «Guillermo Arce».

En la que la somatostatina y el GHRH actuarían frenando y estimulando alternativamente la secreción de GH y ésta actuaría sobre las diferentes estructuras dianas a través de la somatomedina.

Si nos basamos en este esquema muy simplificado, vemos que podríamos actuar teóricamente a diferentes niveles:

1. Frenando la secreción de somatostatina
2. Estimulando la secreción de GHRH
3. Administrando GHRH
4. Estimulando la secreción de GH
5. Administrando GH
6. Estimulando la secreción de Somatomedina
7. Administrando Somatomedina.

Se han ensayado diferentes tratamientos para la talla baja tanto medicamentosos como quirúrgicos:

1. *GHRH*

Considerando que un gran número de casos de déficits de hormona de crecimiento, son realmente debidos a una alteración hipotalámica, el tratamiento con la hormona estimuladora de la GH sería el apropiado en muchos casos.

Pero la GHRH parece ser que actúa no sólo sobre la liberación de la GH, sino que tiene una acción estimuladora de la liberación de la somatostatina, cuando alcanzan unos determinados niveles. No obstante se han hecho muchos intentos de tratamiento con esta hormona, modificando la forma de administración (2, 3): perfusión continua, administración intermitente o discontinua, una única dosis diaria, varias dosis diarias, etc., pero las respuestas al tratamiento son inferiores a las conseguidas con GH, siendo quizás el mayor

problema, que cuando se administra durante cierto tiempo, dejan de responder al tratamiento.

Otra posibilidad es administrar GHRH y simultáneamente frenar la actividad de la somatostatina.

No obstante no parece tener ventajas ni económicas, ni una mayor facilidad para su administración sobre la GH.

2. *Somatomedina*

El IGF I (Insulin-like growth factor) es un péptido hormonal, que tiene una acción anabólica estimulando la multiplicación y diferenciación celular así como la síntesis proteica. A partir de su síntesis, uno de los objetivos de los científicos, es investigar acerca de su posible utilización terapéutica. Se han realizado investigaciones sobre los efectos metabólicos (4) a corto plazo de su administración intravenosa, así como sus efectos secundarios, y al parecer tiene una afectación nefrotóxica importante, no obstante aún está en investigación.

Su mayor indicación terapéutica sería en la resistencia a la GH (5), no obstante, si su administración estuviera exenta de efectos negativos, tal vez fuera útil en muchos casos de déficit de GH, al igual que utilizamos en otras patologías el producto del órgano diana, como por ejemplo en el hipotiroidismo secundario, en el que es perfectamente eficaz la hormona tiroidea.

Ha de transcurrir aún cierto tiempo antes de poder conocer a fondo si existe realmente posibilidad de tratamiento con dicha hormona.

3. *Aminoácidos*

La utilización de productos como la arginina y la ornitina como pruebas diagnósticas de la liberación de hormona de crecimiento, hizo pensar en su

posible utilización como tratamiento, que actuaría estimulando la liberación endógena de la GH. No obstante, su única aplicación sigue siendo como tests diagnósticos.

4. Neurotrasmisores

Asimismo se han empleado en los tests farmacológicos de diagnóstico del déficit de GH, por su acción estimuladora de la liberación de GH. Entre otros se utilizan agonistas dopaminérgicos como la L-Dopa, bloqueantes β -adrenérgicos como el propanolol y agonistas alfa2-adrenérgicos como la clonidina. Estos últimos podrían actuar en la secreción de GH a través de la inhibición de la secreción hipotalámica de la somatostatina (6). De todos ellos, la clonidina ha sido el fármaco más utilizado como tratamiento de la talla baja (7, 8), en un intento de estimular de forma constante la liberación de GH, acelerando el crecimiento. Se ha utilizado en déficits de GH, retrasos de crecimiento intrauterino, retrasos constitucionales del crecimiento y de la pubertad, etc., sin embargo, no se han confirmado los efectos beneficiosos obtenidos en los resultados preliminares.

5. Anabolizantes

En algunos procesos como el Síndrome de Turner o el retraso constitucional del crecimiento, se ha visto su utilidad, en algunos casos (como en el S. de Turner) asociado a la GH y en otras ocasiones aisladamente. El más empleado ha sido la oxandrolona (9, 10), pudiéndose

utilizar también la testosterona a bajas dosis o la fluoximesterona (11).

6. Tratamiento quirúrgico

Los pacientes afectados de displasias óseas han sido los que primero se han beneficiado de las técnicas quirúrgicas de alargamientos óseos, consiguiendo no sólo una estatura superior, sino también una corrección de las incurvaciones óseas existentes. En los últimos años el perfeccionamiento que ha sufrido esta tecnología ha hecho que se realicen alargamientos óseos, en tallas bajas de otras etiologías. No obstante hay que tener en cuenta que se trata de un procedimiento cruento no exento de complicaciones, aunque éstas hayan disminuido con las mejoras incorporadas.

Llama la atención los grandes esfuerzos realizados actualmente para conseguir un tratamiento eficaz y seguro para lograr corregir las tallas bajas. Pero además de intentar lograr un sustituto de la GH, que sea eficaz, más económico, la finalidad siempre es la misma: lograr eliminar las tallas bajas de la población. Cosa imposible, ya que por definición la talla baja es un concepto relativo, al compararlo con la estatura del resto de la población. Por lo tanto, si consideramos como individuos con talla baja, a todos los que se encuentren por debajo del P3, y consiguiésemos que alcanzasen una estatura mayor, crearíamos una población nueva, con patrones de crecimiento normal más altos, persistiendo individuos por debajo del nuevo P3.

BIBLIOGRAFIA

1. SÁNCHEZ FRANCO, F.: *Estado actual del tratamiento con hormona de crecimiento*. Endocrinología 1991. 38, Supl. 1: 42-49.
2. ROCHICCIOLI, P. E.; TAJBER, M. I.; UBOLDI, F.; COUDE, F. X.; MORRE, M.: *Effect of overnight constant infusion of human growth hormone releasing hormone (1-44) on 24 hour GH secretion in children with partial GH deficiency*. J. Clin. Endocrin. Metab. 1986. 63: 1100-1107.

3. SMITH, P. J.; BROOK, G. D.; RIVIER, J.; VALE, W.; THORNER, M. O.: *Nocturnal pulsatile growth hormone releasing hormone treatment in growth hormone deficiency*. Clin. Endocrinol. 1986. 25: 35-44.
4. GULAR, H. P.; ZAPP, J.; FROESCH, E. R.: *Short-term metabolic effects of recombinant human insulin-like growth factor I in healthy adults*. N. Engl. J. Med. 1987. 317: 137-140.
5. GEFFNER, M. E.; GOLDE, D. W.; LIPPE, M.; KAPLAN, A.; BERSCH, N.; LI, C. H.: *Tissues of the Laron dwarf are sensitive to insulin-like growth factor I but not to growth hormone*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1987. 64: 1042-1046.
6. DEVESA, J.; ARCE, V.; LOIS, N.; TRESGUERRES, J. A.; LIMA, L.: *Alfa2-adrenergic agonism enhances the growth hormone (GH) response to GH-releasing hormone through an inhibition of hypothalamic somatostatin release in normal men*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1990. 71: 1581-1588.
7. CASTRO-MAGANA, M.; ANGULO, M.; FUENTES, B.; CASTELAR, M. E.; CAÑAS, A.; ESPINOZA, B.: *Effect of prolonged clonidine administration on growth in children with constitutional growth delay*. J. Pediatr. 1986. 109: 784-798.
8. PINTOR, C. y cols.: *Clonidine accelerates growth in children with impaired growth hormone secretion*. Lancet. 1985. 1: 1482-1483.
9. BUYUKGEBIZ, A.; HINDMARRSH, P. C.; BROOK, C. G. D.: *Treatment of constitutional delay of growth and puberty with oxandrolone compared with growth hormone*. Arch. Diss. Child. 1990. 65: 448-449.
10. JOSS, E.; ZUPPINGER, K.: *Oxandrolone in girls with Turner's syndrome*. Acta Paediatr. Scand. 1984. 73: 674-679.
11. STANHOPE, R.; BOMMEN, M.; BROOK, G. D.: *Constitutional delay of growth and puberty in boys. The effect a short course of treatment with fluoximesterone*. Acta Paediatr. Scand. 1985. 74: 390-393.

Manifestaciones clínicas durante el tratamiento con hormona de crecimiento*

J. PRIETO VEIGA; E. ALVAREZ APARICIO; J. CEDAÑO MONTAÑO;
F. LORENTE TOLEDANO, M. RIOL; M. A. DIEGO NUÑEZ**

La obtención de la hormona de crecimiento biosintética (hGH) en el año 1985 ha supuesto la disponibilidad prácticamente ilimitada de dicha hormona, lo que ha permitido ampliar las indicaciones de tratamiento a niños con déficit no clásico de GH (1, 2). Además se han podido realizar ensayos terapéuticos en procesos distintos del hipocrecimiento aprovechando los efectos anabólicos y la capacidad de la hormona para estimular la síntesis proteica.

Un problema que preocupa especialmente en el momento actual es el de las consecuencias negativas que puede tener la utilización de esta medicación. Los efectos a corto plazo cada vez se van conociendo mejor, pero sigue siendo una incógnita lo que puede ocurrir a la larga.

Nosotros hemos observado las manifestaciones clínicas aparecidas en el curso de tratamiento con hGH, valorándolas a la luz de la bibliografía existente.

MATERIAL Y METODOS

Se han tratado 108 casos de defecto de secreción de hormona de crecimiento (déficit simple-66, otras formas-37, panhipopituitarismo-5). El 12 % de la casuística presentaba otros diagnósticos (Síndrome de la silla turca vacía, craneofaringioma-3, panhipopituitarismo-2, epilepsia-1, s. Russel-Silver-2, anemia de Fanconi-1, s. de Turner-2 y síndrome XYY-1).

Se utilizó hormona biosintética en todos los casos a dosis de 0,5-0,7

U/kg/semana, por vía subcutánea, nocturna, seis días de la semana. Algunos de estos niños iniciaron el tratamiento con hormona extractiva u hormona biosintética met-GH, para posteriormente cambiar a las biosintéticas actuales. La edad media de inicio del tratamiento fue de 9,2 años con límites cronológicos entre 19 meses y 14 años y 8 meses. En 18 casos se suspendió el tratamiento (4 por falta de respuesta, 7 por completar el crecimiento, 4 por presentar algún efecto secundario y 3 por retirada familiar u otras circunstancias).

RESULTADOS

En el curso del tratamiento con hGH se produjeron las siguientes manifestaciones clínicas:

1. *Formación de anticuerpos*

En colaboración con la Unidad de Inmunoalergia se realizó un estudio de anticuerpos IgG-anti-hGH e IgE anti-hGH en 21 niños tratados con hGH. Se realizó un estudio por ELISA utilizando como antígeno soluciones al 1/100 de preparados comerciales. Se obtuvieron densidades ópticas que fueron transformadas en Unidades serológicas reactivas (U.S.R.), de modo que 1 densidad óptica se correspondería a 1000 U.S.R. La expresión de los resultados se realizó de acuerdo a una distribución arbitraria (Clave 0 al IV).

Títulos moderadamente elevados de IgE y/o IgG se encontraron en 6 pacien-

* Trabajo realizado parcialmente con una Beca de Investigación Iberduero.

** Unidad de Endocrinología infantil. Hospital Clínico. Salamanca.

* Conferencia pronunciada en el IV Memorial Profesor «Guillermo Arce».

tes. Solamente una niña tenía elevados ambos títulos de anticuerpos; dicha niña primeramente fue tratada con un preparado met-hGH que posteriormente fue sustituido por una forma sin radical metionil. La velocidad de crecimiento mínima de esta niña durante los tres años que lleva en tratamiento fue de 8,31 cm/año, lo que indica que dichos anticuerpos no interfirieron la velocidad de crecimiento.

Posteriormente hemos realizado una valoración de anticuerpos en otros 57 pacientes utilizando una metodología distinta (técnica de ELISA y medición por fluorimetría, traduciendo los resultados a unidades de acuerdo a un calibrador estándar); se han obtenido resultados positivos exclusivamente en dos niños, sin que hubiera repercusión negativa sobre la velocidad de crecimiento.

2. *Alergia a hGH*

Uno de nuestros enfermos presentó un exantema maculopapuloso con tumefacción articular, lo que motivó que se retirara la medicación. Al realizarse la exposición controlada al preparado apareció prurito y exantema generalizado; tal reacción no ocurrió cuando la exposición se hacía al disolvente.

3. *Patología neurológica*

En un caso se encontró un síndrome de hipertensión intracraneal benigna (cefaleas, vómitos, diplopia, edema de papila, etc.) que desapareció rápidamente tras la suspensión de la hormona.

4. *Hipertransaminasemia*

Un niño que fue tratado con preparado met-hGH presentó una importante elevación de las transaminasas (GOT-833 UI, y GPT-1271 UI/1) con marcadores de hepatitis A y B negativos, IgE de 1572 UI/ml y elevación de anticuerpos IgE anti-hGH.

5. *Alteraciones tiroideas*

En tres casos se encontró analítica correspondiente a hipotiroidismo sin manifestaciones clínicas y en un caso Tiroiditis (anticuerpos anti-TG-1280, anti-M1/102400).

6. *Otras reacciones*

Un niño al que se realizó primación con esteroides para pruebas diagnósticas y posterior tratamiento con hGH desarrolló un hidrocele del que fue operado y una orquimegalia con un volumen ecográfico de 5x4x4 y 5x4x3.

Otras manifestaciones aparecidas durante el tratamiento fueron una enfermedad de Osgood-Schlatter y varios casos de eosinofilia y microhematurias.

DISCUSION

Aunque en la mayoría de las manifestaciones clínicas señaladas existió una clara relación entre introducción del medicamento y aparición de los síntomas, y retirada y mejoría, no es posible afirmar concluyentemente que la medicación haya sido desencadenante de la clínica aparecida.

Diversos trabajos realizados (3, 4) afirman que la antigenicidad de las hormonas actualmente utilizadas es mucho menor que las empleadas en épocas anteriores, y que la capacidad de los anticuerpos para interferir la velocidad de crecimiento es mínima. Nuestros resultados están de acuerdo con lo señalado en la bibliografía.

La aparición de un síndrome de hipertensión endocraneal benigna no es un hecho frecuente en la evolución del tratamiento con hormona del crecimiento. El mecanismo fisiopatológico podría explicarse por la capacidad que tiene la hormona de retener sodio y potasio, lo que ocasionaría un aumento de la volemia (5). Esta acción posiblemente es

debida a un aumento de la reabsorción tubular.

En la mayoría de las casuísticas se encuentra un alto porcentaje de alteraciones tiroideas sin que se conozca bien cuál es el mecanismo que lleva a la producción de hipotiroidismo. Se atribuye a un incremento de la conversión de T4 en T3 (3, 6, 7, 8) que originaría bajas concentraciones séricas de T4 y una inhibición de la respuesta de TSH a TRH.

En la bibliografía se recogen otros posibles efectos adversos (Tabla 1) (3, 9, 10, 11, 12). Con las preparaciones que se utilizaron inicialmente se produjeron algunas reacciones locales de lipodistrofia (3) que con las medicaciones actuales son excepcionales.

TABLA I
EFECTOS SECUNDARIOS

LOCALES

- Dolor, inflamación, etc.
- Lipoatrofia

GENERALES

- Al inicio del tratamiento: edema leve y pasajero, anorexia, oliguria
 - Encefalitis de Creutzfeldt-Jakob
 - Meningoencefalitis
 - Leucemias
 - Recidiva tumoral
 - Hipotiroidismo
 - Exacerbación de otras hiposecreciones pituitarias
 - Insulinorresistencia
 - Epifisiolisis cabeza femoral
 - Reacciones de hipersensibilidad al disolvente
 - Rash seguido de descamación
 - Edema angioneurótico.
 - Rubefacción facial
 - Anticuerpos anti-GH, anti-ECP en ocasiones con inhibición de la respuesta a GH
 - Eosinofilia
 - Cefaleas
 - Mialgias localizadas, debilidad
 - Aumento de los niveles plasmáticos de creatinfosfoquinasa
 - Aumento de los niveles plasmáticos de transaminasas
 - Hematuria
-

La enfermedad de Creutzfeld-Jakob que tanta preocupación produjo en 1985 está demostrado que se produjo por contaminación de extractos hipofisarios elaborados antes de 1970 (13, 14). Ni con la hormona biosintética, ni con la hormona natural utilizada actualmente se han producido casos de esta enfermedad (14).

La epifisiolisis de la cabeza del fémur que algunos autores (15) han encontrado en enfermos tratados con hGH se ha atribuido a inestabilidad de las epifisis durante la fase de crecimiento rápido de los tejidos, pero Rappaport y cols (16) han observado una alta frecuencia en pacientes con déficit de GH no tratados, de modo que su relación con el tratamiento no está probada.

Un problema que preocupa especialmente es la repercusión que puede tener el tratamiento sobre el metabolismo de los hidratos de carbono. En los controles analíticos que habitualmente se realizan no se encuentran alteraciones de la glucemia en ayunas, ni de la concentración de la hemoglobina glicosilada (9), y la respuesta a la sobrecarga oral de glucosa se encuentra en los límites normales. Solamente se ha observado una hiperinsulinemia a los 60 minutos de la sobrecarga oral de glucosa, cuyo significado en el momento actual no se conoce.

Una preocupación que se ha suscitado en los últimos años se refiere a la posible relación de tratamientos con hGH con la aparición de leucosis y otras tumoraciones (17). En mayo de 1988 se reunió en Bethesda (USA) un grupo de expertos de distintos países para analizar 15 casos conocidos de leucemia en niños con deficiencia de GH tratados con hGH. Las conclusiones y recomendaciones que hizo el grupo de expertos son las siguientes (18):

- Hay un posible incremento de las leucemias en niños con deficiencia de GH tratados con hGH.

- No se puede concluir con los datos disponibles que el tratamiento con hGH sea responsable de este posible incremento.

- Individualmente, para un determinado enfermo en caso de que haya un aumento de riesgo éste es pequeño.

- Todos los pacientes que se estén tratando con hGH deberán ser seguidos cuidadosamente durante y después del tratamiento.

Aproximadamente hace unos cinco años, antes de que se planteara esta problemática, nosotros tuvimos ocasión de tratar con hGH un niño de talla baja por déficit de GH e inmunodeficiencia con hiperIgM. La evolución habitual de estos niños inmunodeficientes es hacia la producción de linfomas, y efectivamente en nuestro caso acabó apareciendo una enfermedad de Castleman. A pesar de que el desarrollo de la enfermedad fue el esperado, actualmente no hubiéramos hecho tratamiento hormonal, ya que consideramos que la medicación es un estímulo para el sistema inmunológico que puede ocasionar la activación de un clon celular y ulterior desarrollo de una neoplasia.

Teniendo presente la experiencia anterior hemos considerado oportuno retirar el tratamiento a una niña, citada entre la casuística aportada, que había sido diagnosticada de anemia de Fanconi.

En conclusión se puede afirmar que la administración de hormona de crecimiento a niños deficientes es eficaz, y aunque se hayan encontrado algunas reacciones adversas en el curso de tratamientos, los beneficios superan ampliamente a los escasos riesgos. Por tanto, consideramos que la utilización de la hormona exógena en formas con alteración de la secreción de GH no plantea especiales problemas médicos, aunque es necesario una vigilancia clínico-analítica durante la evolución.

Fuera de las indicaciones claramente establecidas, existen otras posibilidades de administrar hormona del crecimiento. En estos casos nos parece prudente demorar su utilización hasta conocer mejor la relación riesgos/beneficios; un factor que también debe tenerse en cuenta a la hora de decidir su administración es el coste del medicamento.

BIBLIOGRAFIA

1. KAPLAN, S.; GRUMBACH, M. M.: *Long term treatment with growth hormone of children with non growth hormone deficient short stature. En Isaksson, O.; Binder, C.; Hall, K. y Hökfelt, B. (eds.): Growth hormone: basic and clinical aspects.* Amsterdam: Elviesier Science Publishers 1987, pp. 197-204.
2. ROSENFELD, R. G.: *Treatment of non growth hormone deficient short stature. En Hinz, R. L. y Rosenfeld, R. G. (eds.): Growth abnormalities.* New York; Churchill Livingstone 1987, pp. 109-128.
3. FRASIER, S. D.: *Side effects of pituitary growth hormone therapy. Clinical Use of Growth Hormone.* Vol. 16, Karger, Basilea. Ped. Adolesc. Endocr. 1987, pp. 155-163.
4. ZEISEL, R. J.; FRISCH, H.: *Low antigenicity of human growth of pituitary and mammalian origin. International Symposium of Growth Hormone: Basic and Clinical Aspects.* Vol 51, Tampas. Abstracts Book 1987, pp. 1-33.
5. UNDERWOOD, L. E.: *Assesment of the risks of treatment with human growth hormone. En Bercu, B. B. (ed.): Basic and clinical aspects of growth hormone.* New York. Plenum Press 1988, pp. 357-386.
6. LAFRANCHI, S.; HANNA, C. E.; ILLINGWORTH, D. R.: *Effect of growth hormone replacement on development of hypothyroidism and hyperlipidemia, J. Paediatr* 1988. 106, 588.
7. SATO, T.; SUZUKI, Y.; TAKETANI, T.; ISHIGUIZO, K.; MASUYAMA, T.; TAKATA, I.; KAWASHIMA, H.; KOIZUMI, S.; NAKAJIMA, H.: *Enhanced peripheral conversion of thyroxine to triiodothyronine during hGH therapy in GH-deficient children. J. Clin. Endocr. Metab.* 1977. 45, 324-329.

8. REZVANI, I.; DIGEORGE, A. M.; DONSSHEN, S. A.; BOURDONY, C. I.: *Action of human growth hormone (hGH) on extraathyroidal conversion of thyroxine (t4) to triiodothyronine (T3) in children with hypopituitarism.* *Pediat. Res.* 1981. 15: 6-9.
9. BUTENANDT, O.; BIERICH, J. R.; RANKE, A. B.: *Experiences with Biosynthetic Methionyl-hGH: Effectiveness and side effects.* *Pediat. Adolesc. Endocr.* 1987. 16, 207-210.
10. WILD, R. N.: *Somatonorm post-Marketing Surveillance Study (UK and Ireland 1986-1987); a Preliminary Report.* *Acta Paediatr. Scand.* (supl.) 1986. 343, 89-94.
11. HERNANDEZ RODRIGUEZ, M.: *Crterios actuales de tratamiento con hormona de crecimiento.* *Rev. Esp. Pediatr.* 1990. 46, 1: 1-10.
12. GOUJARD, J.; ENTANT, M.; MAILLARD, F.; MUGNIER, E.; RAPPAPORT, R.; JOB, J. C.: *Evaluation des risques liés au traitement par l'hormone de croissance humaine (hGH) extractive.* *Arch Fr. Paediatr.* 1989. 46, 411-416.
13. BROWN, P.; CARLETON, G.; GIBBS, C. J.; ASHER, D. M.: *Potential epidemic of Creutzfeldt-Jakob disease from human growth hormone therapy.* *N. Engl. J. Med.* 1985. 313: 728-731.
14. POWELL-JACKSON, J.; KENNEDY, P.; WHITCOMBE, E. M.; WELLWE, R. O.; PREECE, M. D.; NEWSON-DAVIS, J.: *Creutzfeldt-Jakob disease: A Drama in three acts.* *Pediatrics.* 1988. 81: 85-92.
15. VIJAYA, M. B.; FENELLA, G.; BASTIAN, W.; CASTELLS, S.: *Slipped capital femoral epiphysis during treatment with recombinant growth hormone for isolated, partial growth hormone deficiency.* *J. Pediatrics.* 1990. 116: 397-399.
16. RAPPAPORT, E. B.; FIFE, D.: *Slipped capital femoral epiphysis in growth hormone deficient patients.* *Am. J. Dis. Child.* 1985. 139: 396-399.
17. DELEMARRE VAN DE WAAL, H. A.; ODINK, R. J. H.; DEGRAUW, T. J.; DE WAAL, F. E.: *Letter to the editor.* *Lancet* 1988. 1: 1159.
18. *Report of the International Workshop on Growth Hormone and Leukemia. Sponsored by the Lawson Wilkins Pediatrics Endocrine Society and the Human Growth Foundation of the United States.* Bethesda, mayo, 1988. *Lancet* 1988. 1: 1159-1160.

Maduración ósea y predicción de talla

M. HERNÁNDEZ RODRÍGUEZ.*

Dentro de los cambios que se producen durante el período del crecimiento, hay unos relacionados sobre todo con el aumento de tamaño del organismo y otros que expresan la evolución morfológica y fisiológica hacia la madurez adulta.

Entre éstos se encuentra la maduración ósea, que consiste, en esencia, en la transformación progresiva de las primitivas maquetas fibrosas o cartilaginosas en tejido calcificado. (1).

Este proceso coincide cronológicamente con el aumento de tamaño de los huesos, pero es independiente de él y se rige por mecanismos reguladores distintos. Por eso, para valorarlo no sirven las medidas absolutas del tamaño de los huesos y hay que utilizar criterios morfológicos; los denominados «indicadores de madurez», descritos por Todd hace más de 50 años. (2).

Realizado con una técnica correcta el estudio de la maduración ósea es el método más útil en la clínica para enjuiciar el nivel de desarrollo alcanzado o si se prefiere expresarlo de otra forma, para estimar la edad biológica. El conocimiento de este dato es fundamental para realizar una estimación de la talla final, para valorar las posibilidades terapéuticas de un niño con patología del crecimiento, y para controlar los efectos del tratamiento. Incluso en otras especialidades distintas de la pediatría y endocrinología pediátrica, como la traumatología y ortodoncia, el conocimiento de la maduración ósea es también de gran utilidad para decidir el momento de iniciar algunos tratamientos.

El problema que plantea la valoración de la maduración ósea es que ha de realizarse con una metodología adecuada y con una técnica rigurosa para que realmente sea de utilidad. En esta exposición vamos a revisar los fundamentos de los métodos más utilizados en la clínica y a presentarles las aportaciones realizadas por nuestro grupo en este campo.

MÉTODOS PARA VALORAR LA MADURACION ÓSEA

Desde los estudios iniciales de Pryor a comienzos de siglo (3) se han consolidado dos procedimientos para valorar la maduración ósea, cada uno de ellos con sus ventajas y limitaciones: el método del atlas y los métodos cuantitativos o numéricos. El prototipo de los primeros es el atlas de Greulich y Pyle y el de los segundos el método de Tanner-Whitehouse.

Ambos utilizan la radiografía posteroanterior de la mano y muñeca y se basan en el reconocimiento y análisis de los indicadores de madurez de Todd, definidos por Greulich y Pyle como: «caracteres de los distintos huesos que se pueden reconocer en la radiografía y que por producirse de una manera regular y en un orden definido e irreversible señalan su progreso hacia la madurez». (4).

EL ATLAS DE GREULICH Y PYLE

Consiste en dos series de radiografías de la mano izquierda, una de niños y otra de niñas de distintas edades, que se

* Departamento de Pediatría de la Universidad Autónoma. Hospital Infantil del Niño Jesús. Madrid Instituto de Investigaciones sobre Crecimiento y Desarrollo de la Fundación F. Orbeagozo.

* Conferencia pronunciada en el IV Memorial Profesor «Guillermo Arce».

utilizan como modelos. Para valorar la maduración ósea con este método, se compara la radiografía problema con los estándares del atlas, que representan la maduración ósea promedio a distintas edades y se le asigna la edad ósea que corresponda al modelo que más se asemeje o una edad intermedia entre los dos en que se encuentre si no se corresponde exactamente con ninguno de ellos.

Aunque hace falta cierta experiencia para reconocer en la radiografía los indicadores de madurez, la ventaja fundamental del atlas es la sencillez de manejo. Sin embargo, tiene una serie de limitaciones:

- Utiliza el concepto de edad ósea, que es un concepto erróneo ya que, si bien la maduración ósea progresa con la edad, tiene un ritmo distinto en cada niño y en las distintas edades, por lo que tiene que medirse con unidades distintas e independientes de la edad cronológica.

- Enmascara los ritmos de maduración, puesto que no son idénticos los cambios observados durante un año a la edad de 5 ó 6 años que en la pubertad.

- En ocasiones es difícil asignar la edad ósea a una radiografía si están presentes discordancias madurativas y unos núcleos están más avanzados que otros.

- Únicamente se dispone de la radiografía promedio para cada edad pero no se conoce el margen de normalidad y no es posible saber si una determinada radiografía se encuentra dentro de los límites de variación normal o es patológica.

EL METODO DE TANNER-WHITEHOUSE

La introducción de los denominados métodos numéricos o cuantitativos supuso un cambio trascendental en la manera de valorar la maduración ósea.

Mediante un método matemático se asigna una puntuación a las distintas etapas evolutivas del hueso y de esta forma un fenómeno cualitativo, que se expresa por cambios morfológicos, se transforma en un dato numérico que puede ser analizado, igual que la talla o el peso, con métodos estadísticos y conocer exactamente en qué percentil o desviación estándar se encuentra en relación a los valores de referencia.

Estos métodos son por consiguiente, más precisos, pero exigen más tiempo y experiencia para hacer la valoración. El más representativo es el de Tanner-Whitehouse, que en su segunda versión es el que se utiliza en la mayoría de los países y en el que se basa su método de estimación de la talla adulta.

LIMITACIONES DEL ATLAS DE GREULICH-PYLE Y DEL METODO DE TANNER-WHITEHOUSE

Estas dos obras, cada una en su estilo, son modélicas pero están realizadas con muestras de poblaciones muy alejadas en el tiempo y en sus características de la población española actual.

El atlas de Greulich-Pyle está basado en un número pequeño de niños americanos de una clase social privilegiada y fuertemente seleccionada por lo que en nuestro país las edades óseas en general están retrasadas en 4 ó 6 meses. Por el contrario, la muestra utilizada por Tanner pertenece a una clase social baja, que incluye niños de orfanatos y asilos ingleses, lo que hace que la edad ósea de nuestros niños esté avanzada en relación con sus estándares.

Además, «el tempo» o ritmo de crecimiento y maduración de la población española actual es distinto; concretamente nuestras niñas tienen la menarquía aproximadamente un año antes que en Suecia o Inglaterra (5, 6).

Finalmente, ninguno de estos métodos permite valorar la maduración ósea

durante los dos primeros años de vida, ya que el recién nacido no está presente en ningún núcleo de osificación del carpo y los que aparecen posteriormente lo hacen lentamente.

APORTACIONES DE NUESTRO GRUPO.

EL ESTUDIO DE BILBAO

El estudio de crecimiento de Bilbao fue diseñado para elaborar tablas y curvas de distancia y velocidad de los principales parámetros antropométricos y, además, para obtener una serie amplia de radiografías de niños normales que nos permitiera elaborar un atlas que reflejara la maduración ósea de la muestra estudiada, adaptar a la situación actual de la población española el método numérico más difundido, el TW2, y diseñar un programa para la estimación de la talla adulta a partir de nuestros estándares.

Al iniciar el estudio del grupo de recién nacidos comprobamos que ninguno de los métodos utilizados habitualmente era adecuado para valorar la maduración ósea a lo largo de los dos primeros años de vida por una serie de limitaciones metodológicas que han sido expuestas en publicaciones ante-

riores (7, 8). Para evitar estos inconvenientes decidimos desarrollar un método numérico (SHS) basado en el estudio de una radiografía lateral de tobillo y pie izquierdo (7, 9, 10, 11).

Recientemente hemos terminado este estudio de la maduración ósea y los resultados obtenidos de la valoración de 5.266 radiografías de 1.800 niños y niñas sanos de 0 a 18 años, los hemos recogido en un libro que incluye un atlas, un método numérico basado en el TW2-RUS, el método SHS para valorar la maduración ósea durante los dos primeros años de vida y un «paquete» de programas informáticos que permite calcular de una manera rápida la talla definitiva mediante los tres métodos más utilizados: Bayley-Pinneau, Roche-Wainer-Thissen y TW2-Mark2, pero partiendo de los datos obtenidos con nuestros estándares (12).

COMPARACION DE NUESTROS DATOS CON EL ATLAS DE GREULICH Y PYLE Y LOS ESTANDARES BRITANICOS (TW2-RUS)

La comparación de nuestro atlas con el de Greulich y Pyle (13) mostró que los niños tienen un ligero retraso hasta la edad de 6 años; desde esta edad

BILBAO GROWTH STUDY ATLAS

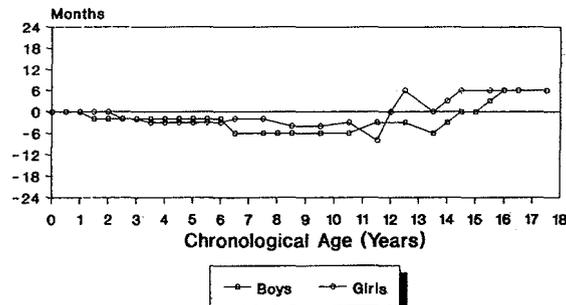


FIG. 1. Diferencias de la edad ósea entre el atlas de Greulich y Pyle y el atlas del estudio de crecimiento de Bilbao

hasta los 14 años, la diferencia se incrementa y es de 3 a 6 meses, pero a partir de este momento, la maduración de nuestros niños avanza y finaliza 6 meses antes que la de los niños americanos. En las niñas se observa este mismo fenómeno sólo que más acentuado, hasta el punto de que la edad ósea de las niñas españolas es superior en 6 meses a partir de los 12 años (Fig. 1).

Cuando se comparan los datos del TW2-RUS con los estándares británicos (13), se observa que hasta la edad de 5 años en las niñas y de 7 años en los niños, las curvas se superponen, pero a partir de esta edad las correspondientes a nuestros niños se desplazan hacia arriba (Figs. 2 y 3). Esto indica que los niños españoles maduran más rápidamente que los británicos y alcanzan la máxima puntuación (1000 puntos) un año antes; a los 15 y 17,2 años respectivamente, como puede apreciarse en la figura 4. Las diferencias son más marcadas para las niñas en la etapa prepube-

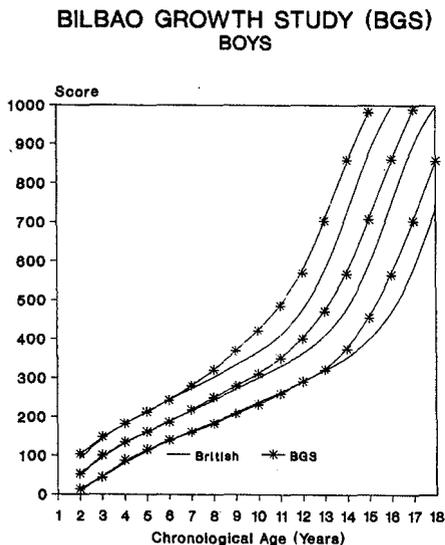


FIG. 2. Valor medio y percentiles 3 y 97 de la maduración ósea valorada mediante el TW-RUS de los niños del estudio de crecimiento de Bilbao comparado con los estándares británicos.

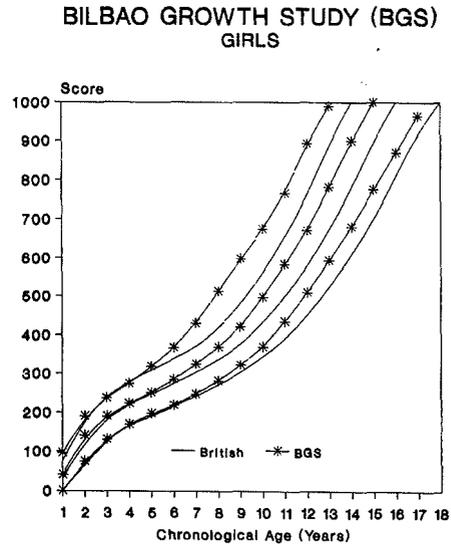


FIG. 3. Valor medio y percentiles 3 y 97 de la maduración ósea valorada mediante el TW-RUS de las niñas del estudio de crecimiento de Bilbao comparado con los estándares británicos.

ral pero durante la pubertad, tanto las niñas como los niños, tienen una maduración ósea superior en un año a los ingleses.

Estos resultados confirman los obtenidos en otros estudios europeos (14, 15, 16, 17, 18, 19, 20) en relación con los datos británicos, pero en cambio contrastan con los aceptados hasta ahora cuando se comparan con el atlas de Greulich y Pyle (14, 17). Nuestros datos demuestran que en la etapa prepube- ral los niños españoles se están aproximando a la población estudiada por Greulich y Pyle y que después de la pubertad la maduración ósea es más avanzada y finalizan ésta seis meses antes.

La interpretación precisa de las diferencias observadas es difícil; quizá jueguen algún papel las condiciones socio-económicas y la tendencia secular pero existen datos que apoyan la hipótesis

BILBAO GROWTH STUDY TW2-RUS

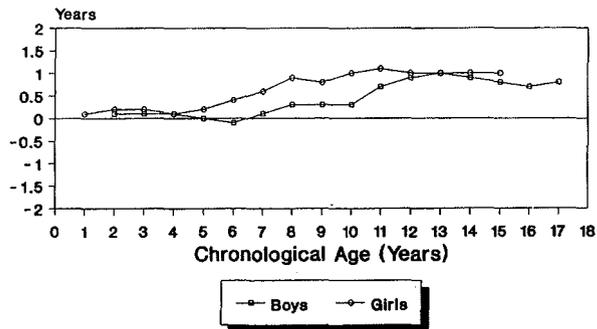


FIG. 4. Edad ósea (TW2-RUS) y edad cronológica en los niños y niñas del estudio de crecimiento de Bilbao comparados con los británicos.

de que son debidas fundamentalmente a diferencias reales entre las distintas poblaciones.

Este hecho justifica la conveniencia de disponer de estándares actualizados obtenidos a partir de una muestra representativa de la población en la que vayan a utilizarse, igual que sucede con los datos antropométricos. En este sentido nuestros estándares, procedentes de una muestra amplia, representativa de la población española actual, probablemente se ajustan más a la situación de la población, no sólo de España, sino de los demás países desarrollados de Europa, que los británicos, debido al alejamiento en el tiempo y la baja extracción social de la muestra inglesa.

PREDICCIÓN DE TALLA

La posibilidad de hacer un pronóstico lo más aproximado posible de la talla definitiva es un objetivo que puede ser útil para orientar a algunos niños en relación con actividades o carreras profesionales en las cuales la talla juega un papel importante, para decidir iniciar o no la terapéutica en niños con talla baja, sobre todo cuando se trata de tratamientos largos y penosos como el

alargamiento quirúrgico de los miembros, y para controlar la respuesta al tratamiento.

PRINCIPALES METODOS DE PREDICCIÓN DE TALLA

Todos los métodos utilizados se basan en tres principios:

1º. Que la talla final depende en gran medida de factores hereditarios y existe un coeficiente de correlación aproximadamente de 0,75 entre ésta y la talla de los padres.

2º. Que a partir de los dos años los individuos normales se han situado ya en el canal o percentil que van a seguir hasta el final del período de crecimiento.

3º. Que la maduración ósea es un indicador más preciso que la edad cronológica para conocer el porcentaje de la talla final que se ha alcanzado en un momento determinado.

En el primer principio se fundamenta la estimación de la denominada «talla diana», cuyo conocimiento es muy importante y muy útil ya que permite sospechar una alteración del crecimiento cuando las predicciones de talla definitiva se alejan de ella de forma persistente.

Otro sistema muy sencillo, basado en el segundo principio, consiste en asignar la talla final que corresponda al percentil en que se encuentre el niño. Aunque es un método poco refinado, puede resultar útil siempre que se utilice entre los 2 y los 10 años de edad, ya que fuera de esas edades, la correlación entre talla actual y talla definitiva es muy baja.

Si se exceptúan estos dos, prácticamente todos los métodos que se utilizan en la actualidad incorporan la valoración de la maduración ósea como elemento importante para estimar la talla final.

Los tres más difundidos son el de Bayley-Pinneau (21), el de Roche-Wainer-Thissen (22) y el de Tanner-Whitehouse (23). Difieren en el sistema que utilizan para valorar la maduración ósea, atlas de Greulich y Pyle, los dos primeros, y el método TW2-RUS el último, y en los datos complementarios que utilizan. A los lectores interesados les recomendamos los trabajos originales o la revisión realizada recientemente por B. Sobradillo, en la que recoge la bibliografía básica (12).

LIMITACIONES EN LA PREDICCIÓN DE LA TALLA

A pesar del perfeccionamiento progresivo de los distintos métodos, sigue existiendo un porcentaje de impredecibilidad que obliga a ser prudente en la interpretación de los resultados.

Depende fundamentalmente de las diferencias en la amplitud del brote de crecimiento puberal y de la distorsión que se produce cuando hay modificaciones en el ritmo o patrón madurativo, que se van a expresar por diferencias entre la edad ósea y la edad cronológica.

En estos casos es necesario extremar la prudencia, así como en condiciones normales los métodos TW2 y el de Roche-Wainer-Thissen son más preci-

sos, cuando estas diferencias son muy elevadas el método que expone a un menor error es el de Bayley-Pinneau (24).

«PREDICTA», UN PROGRAMA INFORMÁTICO PARA LA ESTIMACIÓN DE LA TALLA ADULTA CON ESTÁNDARES ESPAÑOLES

Como complemento de la publicación citada (12), hemos elaborado un conjunto de programas, tablas y procedimientos para calcular y editar el pronóstico de talla definitiva según los tres métodos mencionados: Bayley-Pinneau, Rocher-Wainer-Thissen y la última revisión de Tanner et al (TW2 Mark2), así como la última diana.

Aunque se utilizan tablas y fórmulas publicadas por los autores, las edades óseas deben ser las obtenidas por comparación con nuestros estándares, que se identifican en la pantalla del ordenador con las siglas: ATLAS/FOC y ROS/FOC (Fig. 5). El programa realiza la conversión y los cálculos de acuerdo con los algoritmos fijados.

Los resultados aparecen en la pantalla y pueden ser editados en una impresora. En el informe final aparecen:

- Los datos descriptivos iniciales (edad cronológica, sexo, talla, peso, talla de los padres y edad ósea).
- El pronóstico de talla por los tres métodos.
- La talla diana, con los límites de ± 1 DE.

Los dos programas que forman el «paquete», junto con el procedimiento de tratamiento y las tablas se han incluido en un disquete de fácil manejo, que se adjunta como complemento con el libro: «Maduración ósea y predicción de talla» (12).

PANTALLA PRINCIPAL DE ENTRADA DE DATOS

#####

¡¡ATENCIÓN!! PARA FINALIZAR CUALQUIER PROCESO PULSAR 'ESCAPE'

NOMBRE NUMERO:

Fecha de exploración (dd/mm/aa): __/__/__

Fecha de nacimiento (dd/mm/aa): __/__/__

Sexo (h o m); _ Talla: __. __ cm Peso: __. __ kg

Edad ósea ATLAS-FOC (aa/mm): __/__ Edad ósea RUS-FOC: ____

Talla padre: __. __ cm Talla madre: __. __ cm

FIG. 5. Pantalla para la introducción de datos del programa PREDICTA.

BIBLIOGRAFIA

1. SANCHEZ, E.: «Estudio de la maduración ósea», en: M. Hernández et al.: *Crecimiento y salud infantil. Estudio longitudinal de crecimiento de Bilbao*. Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco. Vitoria, 1986: 57-69.
2. TODD, T. W.: *Atlas of skeletal maturation (Hand)*. CV Mosby Co, St. Louis, 1937.
3. PRYOR, J. W.: «The hereditary nature of variation in the ossification of bones». *Anatomical Record*, 1907. 1: 84-88.
4. GREULICH W. W.; PYLE, S.: *Radiografic atlas os skeletal development of the hand and wrist*. 2nd Ed. Stanford University Press, Stanford Ca, 1959.
5. TANNER, J. M.: Presentación. En M. Hernández, E. Sánchez, B. Sobradillo, J. M. Rincón: *Maduración ósea y predicción de talla*. Ed. Díaz de Santos, Madrid, 1991, pp. 11.
6. RUIZ, I.: *Estudio longitudinal del crecimiento en la etapa puberal en una muestra de escolares del Gran Bilbao*. Tesis Doctoral. Universidad del País Vasco. Bilbao, 1989.
7. SANCHEZ, E.: *Valoración de la maduración ósea en los dos primeros años de vida. Desarrollo de un nuevo método y su estandarización en una población infantil de Vizcaya*. Tesis Doctoral. Universidad del País Vasco. Bilbao, 1983.
8. SANCHEZ, E.: «Estudio de la maduración ósea», en: M. Hernández et al., (eds.). *Crecimiento y salud infantil. Estudio longitudinal del crecimiento de Bilbao*. Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco. Vitoria, 1986. 57-69.
9. SANCHEZ, E.; SOBRADILLO, B.; HERNANDEZ, M.; NARVAIZA, J. L.: *Standards of skeletal maturity of the ankle and foot in the first two years of life in Spanish children*. En: Borms J., Hauspie, R. Sand A., Susanne, C. Hebbelinkk, M. (eds.). *Human Growth and Development*. Plenum Press. Nueva York, 1984: 387-396.
10. SANCHEZ, E.; HERNANDEZ, M.; SOBRADILLO, B.; RINCON, J. M.; NARVAIZA, J. L.: *Un nuevo método de valoración de la maduración ósea en los dos primeros años de vida*. Rev. Esp. Pediatr. 1985, 41: 99-100.
11. HERNANDEZ, M.; SANCHEZ, E.; SOBRADILLO, B.; RINCON, J. M., NARVAIZA, J. L.: *A new method for*

- assessment of skeletal maturity in the first 2 years of life.* *Pediatr. Radiol.* 1988. 18: 484-489.
12. HERNANDEZ, M.; SANCHEZ, E.; SOBRADILLO, B.; RINCON, J. M.: *Maduración ósea y predicción de talla.* Ed. Diaz de Santos S. A., Madrid, 1991.
 13. SANCHEZ, E.; SOBRADILLO, B.; RINCON, J. M.; HERNANDEZ, M.: *Bilbao Growth Study: a comparison of skeletal maturity reference data with Greulich-Pyle atlas and British standards TW2-RUS.* VIth International Congress of Auxology. Abstracts Book: 89, 1991.
 14. ANDERSEN, E.: *Comparison of Tanner-Whitehouse and Greulich and Pyle methods in a long scale danish survey.* *Amer J. Phys. Anthropol.* 1971. 35: 373.
 15. TARANGER, J.; BRUNING, B.; CLAEISSON, I.; KARLBERG, P.; LANDSTRÖM, T.; LINDSTRÖN, B.: *The somatic development of children in a Swedish urban community, IV. Skeletal development from birth to 7 years.* *Act. Paediatr. Scand (Suppl. 258)* 1976. 98-106.
 16. WENZEL, A.; MELSEN, B.: *Skeletal maturity in 6-16 year old danish children assessed by the Tanner-Whitehouse-2 methods.* *Ann. Hum. Biol.* 1984. 11: 173-177.
 17. WENZEL, A.; DROSCHL, H.; MELSEN, B.: *Skeletal maturity in Austrian children assessed by the GP and the TW-2 methods.* *Ann. Hum. Biol.* 1984. 11: 173-177.
 18. TARANGER, J.; KARLBERG, J.; BRUNING, B.; ENGSTRÖN, I.: *Standard deviation score charts of skeletal maturity and its velocity in Swedish children assessed by the Tanner-Whitehouse method (TW2-2G)* *Ann. Hum. Biol.* 1987. 14: 357-365.
 19. BEUNEN, G.; LEFEBVRE, M.; OSTYN, M.; FRENSON, R.; SIMONS, J. VAN GERVEN, D.: *Skeletal maturity in Belgian youths assessed by the Tanner-Whitehouse method (TW2).* *Ann. Hum. Biol.* 1990. 17: 355-376.
 20. VIGNOLO, M.; MILANI, S.; DI BATTISTA, E.; NASSELLI, A.; MOSTERT, M.; AICARDI, G.: *Modified Greulich-Pyle, Tanner-Whitehouse, and Roche-Wainer-Thissen (knee) methods for skeletal age assessment in a group of Italian children and adolescents.* *Eur. J. Pediatr.* 1990. 149: 314-317.
 21. BAYLEY, N.; PINNEAU, S. S. R.: *Tables for predicting adult height from skeletal age: revised for use with the Greulich-Pyle hand standards.* *J. Pediatr.* 1952. 40: 423-441.
 22. ROCHE, A. F.; WAINER, H. THISSEN, D.: *Predicting adult stature for individuals.* *Monogr. Paediatr.* 1975. 3: 1-114.
 23. TANNER, J. M.; LANDT, K. W.; CAMERON, N.; CARTER, B. S.; PATEL, J.: *Prediction of adult height and bone age in childhood: a new system of equations (TW Mark II) based on a sample including very tall and very short subjects.* *Arch. Dis. Child.* 1983. 58: 767-776.
 24. ZACHMANN, M.; SOBRADILLO, B.; FRANK, M.; FRISH, H.; PRADER, A.: *Bayley-Pinneau, Roche-Wainer-Thissen, and Tanner height predictions in normal children and in patients with various pathologic conditions.* *J. Pediatr.* 1978. 93: 749-755.

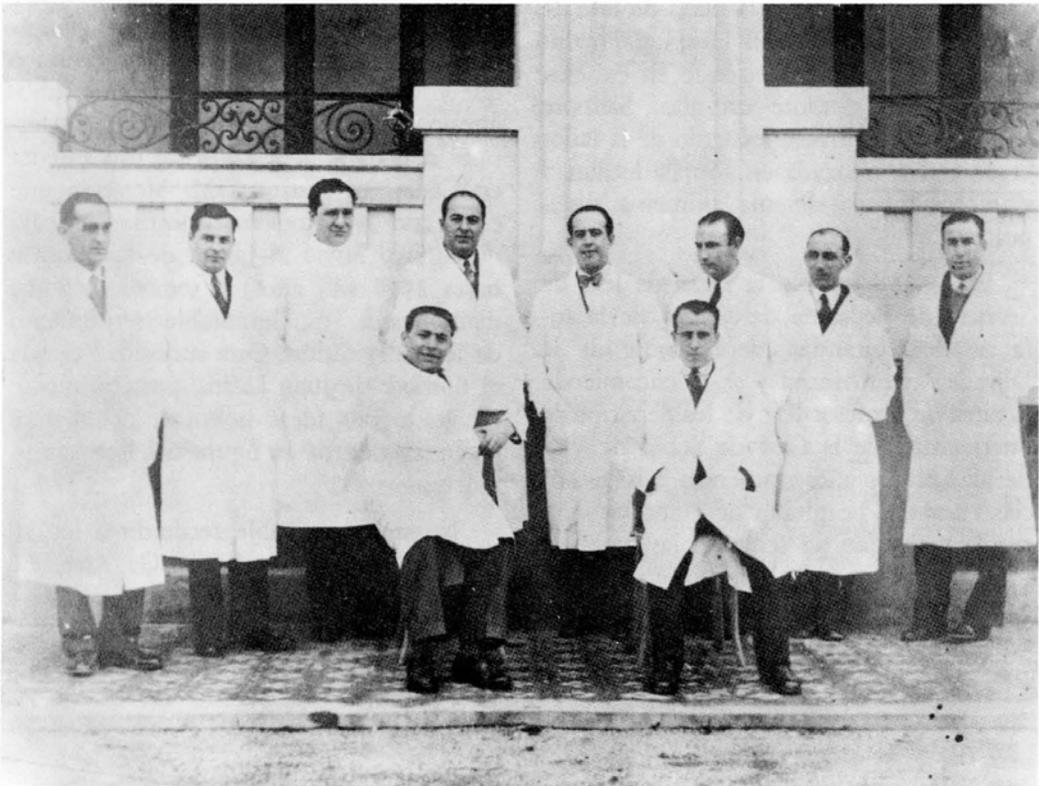
HISTORIA DE LA PEDIATRIA

Pioneros de la Escuela del Profesor Guillermo Arce

E. SÁNCHEZ VILLARES

En Valladolid donde cursó los estudios de Licenciatura en Medicina y Cirugía (1919-24), Guillermo Arce Alonso encontró un Maestro que le dejó una gran huella, el prof. Enrique Nogueras Corena,

catedrático de la asignatura entonces denominada «*Enfermedades de la infancia*». Su muerte ocurrió el año 1925, a consecuencia de una enfermedad maligna que había dado sus primeros signos poco



Pioneros de la Escuela Pediátrica de G. Arce. Santander 1930. De izquierda a derecha: Atanasio Tomé Ortiz, Antonio Gómez Ortiz, Gerardo Clavero del Campo, Santiago Moro, Guillermo Arce Alonso, Manuel Mercilla Iñiguez, Angel Gómez de la Casa y Juan Lastra; sentados de izquierda a derecha: Dionisio Miguel Parra y José Felipe Pombo Quintana

antes y dejó a G. Arce un tanto indeciso.

Esta circunstancia le llevó a trabajar como médico desde 1924 a 1926 en Muriedas, capital del Ayuntamiento y valle de Camargo, provincia de Santander, al lado de su tío don Nicolás Alonso, Médico Titular de aquel lugar. Esta persona tenía una serie de virtudes que se le quedarían grabadas a don Guillermo de manera definitiva: la identificación con los problemas y las necesidades de las clases sociales más modestas.

Su formación como pediatra la llevó a cabo en el Hospital del Niño Jesús de Madrid y en la Escuela Nacional de Puericultura desde 1926 a 1928. En este último año ganó por oposición la plaza de Jefe de Servicio de Pediatría del Hospital Provincial de Lérida, permaneciendo en esa ciudad catalana durante un año. Siempre guardó un imborrable recuerdo de la labor organizativa realizada en aquella localidad y especialmente de sus primeros discípulos.

En 1929 accedió a la plaza de Jefe de Servicio de Pediatría del Jardín de la Infancia de Santander, dependiente de la Diputación Provincial y se le encomienda la tarea de Profesor-Jefe de los Servicios de Puericultura de la Casa de Salud de Valdecilla. En los años siguientes hace estancias en varios hospitales de Francia y Alemania y quedan así sentadas las bases de una labor y unos resultados que no se harían esperar. Comienzan a llegar colaboradores de distintas partes de España.

El grupo inicial del Servicio es el que aparece en la figura. De acuerdo a la información que amablemente nos proporciona Manuel Mercilla, único sobreviviente, la fotografía está hecha el día 10 de octubre de 1930 en el Jardín de la Infancia, pocos días antes de comenzar a programarse la Escuela de Pediatría. Se recoge en la obra *«Médicos y Hospitales de Santander»* editada por Francisco Vázquez González Quevedo.

En la fotografía figuran de pie y de izquierda a derecha: Atanasio Tomé Ortiz, Antonio Gómez Ortiz, Geardo Clavero del Campo, Santiago Moro, Guillermo Arce Alonso, Manuel Mercilla Iñiguez, Angel Gómez de la Casa y Juan Lastra; sentados de izquierda a derecha: Dionisio Miguel Parra y José Felipe Pombo Quintana. Una nota muy curiosa es que el único que viste bata propia de personal de Laboratorio era el Dr. Clavero que poco después marcharía a desempeñar una cátedra en Cádiz. Le sustituyó M. Mercilla que en el año 1930 todavía utilizaba una bata de clínico. Sirvió al Jardín de la Infancia hasta 1976 (46 años) y todavía le sigue manteniendo un honorable sentimiento de lealtad y cariño. Otra curiosidad es que el nombre de Juan Lastra, posteriormente emigrado por ideas políticas, no aparece en la leyenda de la figura del libro original.

Nuestro entrañable recuerdo a los 10 pioneros de la Escuela de G. Arce, 60 años después.

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.

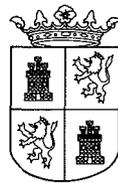
Las fotografías serán identificadas al dorso, con un lápiz blando, señalando el nombre del primer autor, número correlativo y orientación. Las imágenes, especialmente radiografías, se recortarán, suprimiendo las zonas negras o sin interés. De esta forma resaltará más la zona comentada y se reproducirá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