

BOLETIN DE PEDIATRIA

SOCIEDAD DE PEDIATRIA DE ASTURIAS, CANTABRIA, CASTILLA Y LEON

Miembro de la Asociación Española de Pediatría

PUBLICACION TRIMESTRAL



Vol. XXXII

abril - junio, 1991

Núm. 140

BOLETIN DE PEDIATRIA

SOCIEDAD DE PEDIATRIA DE ASTURIAS, CANTABRIA, CASTILLA Y LEON

PUBLICACION TRIMESTRAL

DIRECCION
REDACCION
ADMINISTRACION

Dpto. de Pediatría. Facultad de Medicina. VALLADOLID

SUSCRIPCION
ANUAL

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

Vol. XXXII

abril - junio 1991

Núm. 140

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 FRIAS (Madrid)

Dr. J. L. SOLÍS CAGIGAL (Oviedo) (†)

Dr. M. CRESPO HERNÁNDEZ (Oviedo)

Dr. V. SALAZAR A. VILLALOBOS (Salamanca)

Dr. A. BLANCO QUIRÓS (Valladolid)

Dr. J. BLAS LÓPEZ SASTRE (Oviedo)

Asturias: Dr. JUAN AZCONA DE ARRIBA

Ávila: Dr. JOSÉ LUIS HERNÁN SANZ

Burgos: Dr. PAULINO APARICIO LOZANO

León: Dr. INDALECIO FIDALGO ALVAREZ

Palencia: Dra. ISABEL ROJO FERNÁNDEZ

Salamanca: Dra. CARMEN PEDRAZ GARCÍA

Cantabria: Dr. JOSÉ MIGUEL Díez SANTOS

Segovia: Dr. JOSÉ GARCÍA VELÁZQUEZ

Valladolid: Dr. LUIS RODRÍGUEZ MOLINERO

Zamora: Dr. ANDRÉS CARRASCAL TEJADO

BOLETIN DE LA SOCIEDAD DE PEDIATRIA

Director Fundador:

Prof. Dr. E. SÁNCHEZ VILLARES

Director:

Prof. A. BLANCO QUIRÓS

Subdirectores:

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

Comité de Redacción:

Dres. J. RODRIGO PALACIOS (Burgos), J. A. GÓMEZ CARRASCO (León), A. DE CARLOS CAMPO (Ávila), C. PEDRAZ GARCÍA (Salamanca), P. CUADRADO BELLO (Segovia), G. FONTAÑO 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

Conferencia

- HERRANZ FERNÁNDEZ J. L.: *Reflexiones sobre el desarrollo psicomotor normal y anormal en el niño* 99

Revisiones

- GÓMEZ CARRASCO J. A., LÓPEZ ALONSO R., GARCÍA DE FRÍAS E.: *Recomendaciones actuales para el tratamiento farmacológico extrahospitalario del asma agudo y crónico* 107

Originales

- BLANCO QUIRÓS A., BLANCO QUIRÓS C., BLANCO QUIRÓS ANA, GUIASOLA F. J. A.: *La fibronectina plasmática está disminuida en los enfermos con síndrome tóxico* .. 115
- SÁNCHEZ JACOB M., BLANCO URZAIZ F., FERNÁNDEZ B., MONTERO ALONSO S.: *Detección de alteraciones urinarias mediante tira reactiva en atención primaria* 125
- ALONSO PALACIOS J., PALAZÓN TOMÁS F., MADRIGAL DÍEZ V.: *Estudio clínico comparativo de diacetilmidecamicina y etilsuccinato de eritromicina en el tratamiento de faringoamigdalitis pediátricas* 133
- VICENTE S. G., OREJAS G., REU C., GALBE M., SANTOS F., MÁLAGA S.: *Litotricia extracorpórea en el tratamiento de la urolitiasis pediátrica. Experiencia en nuestro Centro* 141

Caso Radiológico

- HENALES V., GALIANA C., BIESA R., ALOMAR A., GRANER A., HERRERA M.: *Distrofia miotónica congénita* 145

Casos Clínicos

- GARCÍA PARDO, J. G., ARNEMANN REYES C., RAMILA DE LA TORRE E., APARICIO LOZANO P., DIEZ SÁNCHEZ V., ALONSO ALVAREZ E., SÁNCHEZ MARTÍN J.: *Incontinencia pigmenti en periodo neonatal* 149
- SÍNOVAS I., MENA E. J., MOLINERO J. R., MURO J. M., PADRONES I., DE LAS HERAS F. F.: *Síndrome de Ellis van Creveld con afectación cardiaca* 153

Hace XXV años

- RODRÍGUEZ VIGIL, E., LAGUNILLA MARÍNEZ F. L.: *Importancia de la enfermedad neurológica previa como factor favorecedor de la poliomyelitis. Estudio de 100 casos en el curso de dos epidemias (1961 y 1962)* 159

Normas de Publicación

- Normas de Publicación 161

Noticario

- Plan de salud de Castilla y León: Objetivos de protección infantil 165
- Ciriaco Villar Gómez (1925-1991): In Memoriam 166

S U M M A R Y

Páginas

Lecture

- HERRANZ FERNÁNDEZ J. L.: *Thoughts about normal and abnormal psychological development in the child* 99

Reviews

- GÓMEZ CARRASCO J. A., LÓPEZ ALONSO R., GARCÍA DE FRÍAS E.: *Guidelines for ambulatory pharmacological treatment of acute and chronic asthma* 107

Originals

- BLANCO QUIRÓS A., BLANCO QUIRÓS C., BLANCO QUIRÓS ANA, GUIASOLA F. J. A.: *Plasma fibronectin is decreased in toxic oil syndrome patients* 115
- SÁNCHEZ JACOB M., BLANCO URZAIZ F., FERNÁNDEZ B., MONTERO ALONSO S.: *Screening of urinary disturbs by a reactive strip in primary care* 125
- ALONSO PALACIOS J., PALAZÓN TOMÁS F., MADRIGAL DÍEZ V.: *Comparative clinical study of diacetylmidecamycin and erythromycin in the treatment of pediatric pharyngo-tonsillitis* 133
- VICENTE S. G., OREJAS G., REU C., GALBE M., SANTOS F., MÁLAGA S.: *Extracorporeal shock wave lithotripsy in the treatment of pediatric lithiasis. The experience in our Hospital* 141

Radiological picture

- HENALES V., GALIANA C., BIESA R., ALOMAR A., GRANER A., HERRERA M.: *Congenital myotonic dystrophy* 145

Case reports

- GARCÍA PARDO, J. G., ARNEMANN REYES C., RAMILA DE LA TORRE E., APARICIO LOZANO P., DIEZ SÁNCHEZ V., ALONSO ALVAREZ E., SÁNCHEZ MARTÍN J.: *A case of incontinentia pigmenti at the neonatal period* 149
- SINOVAS I., MENA E. J., MOLINERO J. R., MURO J. M., PADRONES I., DE LAS HERAS F. F.: *Ellis van Creveld syndrome with cardiac affectation* 153

XXV years ago

- RODRÍGUEZ VIGIL, E., LAGUNILLA MARÍNEZF. L.: *Importance of a previous neurological disease as a predisposing factor of poliomyelitis* 159

- NOTICIARY 165

CONFERENCIA

Reflexiones sobre el desarrollo psicomotor normal y anormal en el niño

JOSÉ LUIS HERRANZ FERNÁNDEZ

En el curso de los primeros años de vida el niño va a experimentar una intensa vida de relación con determinadas personas, se va a especializar en expresar emociones y en comunicarse; con 2 años utiliza su lenguaje, sintoniza con otros, y muestra una capacidad creciente de normas sociales (Dunn, 1981) ¿De qué manera explica el proceso de maduración todos estos cambios?

Habitualmente los términos maduración, desarrollo y crecimiento son utilizados indistintamente y, sin embargo, no son idénticos. Crecimiento implica aumento de tamaño, maduración es el proceso que conduce a la plenitud orgánica y funcional, y desarrollo es un concepto que incluye a los anteriores e implica la serie de cambios secuenciales, generalmente progresivos e irreversibles, cuantitativos y cualitativos, que condicionan las diferencias individuales. El desarrollo es un proceso dependiente de la edad, y se produce por interacción de cuatro vías: motora, audición-lenguaje, visión-coordinación visuomotora, y conducta psicosocial. La relación entre dichas vías de desarrollo es tan intensa que la afectación de una de ellas no sólo ocasiona la alteración del patrón de desarrollo de dicha área, sino también y simultáneamente el retraso en las otras (Figura 1).

El desarrollo adecuado de todas estas funciones precisa de la integridad del siste-

ma nervioso central, en cuyo desarrollo deben considerarse los procesos sustractivos o regresivos tanto como los aditivos o progresivos (Goodnan, 1987). Aunque la embriología subraya el papel de estos últi-

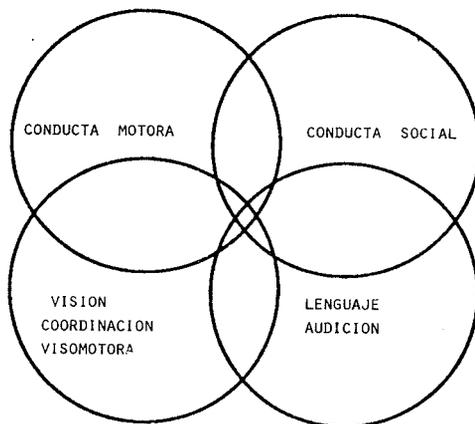


FIG. 1

mos, hay que tener en cuenta que la destrucción selectiva de familias celulares juega un papel importante en todos los sistemas biológicos, incluyendo el SNC de los vertebrados. Podría decirse que, mientras que los procesos aditivos determinan la organización cerebral de una manera amplia, los procesos sustractivos son los que contribuyen a su perfecciona-

miento. En el desarrollo del SNC hemos de distinguir varias etapas, que se superponen parcialmente en algunos momentos (Gerschwind y Galaburda, 1985):

FASES DEL DESARROLLO

1) *Formación del tubo neural* y de sus derivados, que concluye en la quinta semana embrionaria, y cuya alteración ocasiona grandes malformaciones anatómicas, como anencefalia u holoprosencefalia.

2) *Proliferación celular* en zonas germinales, generándose precursoras de neuronas y de la glía, prolongándose hasta el nacimiento.

3) *Migración celular* desde la capa germinal al cortex cerebral, que ocurre entre el 3.º y 8.º mes fetal (Berry y Rogers, 1965). El fracaso masivo de esa migración es raro, y conduce a graves retrasos mentales, pero los defectos parciales de la migración neuronal se producen con relativa frecuencia, dando lugar a grupos neuronales ectópicos y a áreas cerebrales displásicas.

4) *Diferenciación* de los distintos tipos celulares, lo cual concluye ampliamente antes del nacimiento.

5) *Formación de axones y dendritas*, y aumento paulatino del número de sinapsis, lo cual se produce antes y después del nacimiento, siendo condicionado todo esto por la instauración y desarrollo de las funciones correspondientes en cada área cerebral.

6) *Eliminación selectiva de neuronas y de sinapsis*, en algunas áreas hasta la mitad de las mismas. Esa muerte neuronal selectiva elimina neuronas que han desarrollado conexiones erróneas, ayudando a delimitar el tamaño y número de cada población neuronal en función con su actividad. La eliminación de colaterales de

axones incrementa la especificidad de las conexiones. Esta sintonización por muerte celular selectiva parece prolongarse durante toda la infancia, y junto a la desaparición física de algunas se produce la inactivación funcional de otras, que permanecen de forma latente.

Las fases 1 a 4 ocurren antes del nacimiento, y son poco influenciadas por factores ambientales. Pero los estadios 5 y 6 continúan después del nacimiento, siendo modificados por factores ambientales y por experiencias individuales (Fulker, 1981). También hay que tener en cuenta que las regiones cerebrales se desarrollan a distinta velocidad, madurando antes las dendritas de la corteza visual que las del área prefrontal, por ejemplo. Por ello, las poblaciones neuronales no solo se van a diferenciar por su capacidad de perfeccionamiento mediante experiencias individuales, sino también por el momento en producirse dicho perfeccionamiento.

PERÍODOS CRÍTICOS Y VULNERABLES

La secuencia natural del desarrollo cerebral tiene diferente velocidad para cada especie animal (Davidson y Dobbing, 1966), y con dicha secuencia se producen logros organizados e interrelacionados, tanto a nivel morfológico (elementos celulares cerebrales) como bioquímico (neurotransmisores, hormonas, iones, lípidos, enzimas, etc.), electrofisiológico (neurotransmisión, desarrollo del EEG y de los potenciales evocados), como a nivel conductual (Glaser, 1982). Muchos de estos procesos tienen una dependencia cronológica, puesto que ocurren en épocas concretas del desarrollo cerebral, épocas que son específicas para cada especie. El concepto de PERÍODOS CRÍTICOS en el desarrollo cerebral recibió especial ímpetu con los trabajos de Flexner (1955), que identificó el

período crítico en cerdo y cobaya en el comienzo del último trimestre de la gestación y en la rata en el 1.º día postnatal. Todo esto fue subrayado después por Dobbing (1968), que prefiere el término de PERIODOS VULNERABLES O SENSIBLES, definidos como los de máximo crecimiento cerebral en sentido anatómico y bioquímico.

El concepto de vulnerabilidad implica que, si una fase de desarrollo se frena por una noxa en el momento de máxima expansión, no sólo se va a afectar dicha fase, sino su traducción final, aunque la noxa sea eliminada y se aplique una óptima rehabilitación. La magnitud de la noxa para ocasionar el máximo efecto será menor cuando actúe antes de la fase de máximo crecimiento. Por otra parte, el mismo efecto podría condicionarse durante otras fases de desarrollo, pero solo con mayor intensidad de la noxa, o con un tiempo mayor de actuación de la misma.

Dodge y col. (1975) indican que no existen períodos críticos únicos. Así, los lípidos de la mielina pueden estar en fase de síntesis rápida cuando la estructura sináptica del cortex se encuentre en menor fase de desarrollo. Por otra parte, procesos madurativos concretos difieren en las diversas regiones cerebrales, siendo más precoces en las subcorticales que en las corticales. En fin, identifican dos períodos vulnerables o sensibles en relación con la influencia del desarrollo cerebral a factores biológicos y ambientales: 1) período postnatal, que se alarga a los primeros meses de vida, y 2) pubertad, particularmente en las niñas, con cambios hormonales que van a condicionar notables modificaciones conductuales.

FACTORES GENÉTICOS Y AMBIENTALES

El desarrollo cerebral no solo está influido por factores genéticos, sino tam-

bién por influencias ambientales y experiencias derivadas de las mismas. Las experiencias conducen a cambios paulatinos de determinadas estructuras cognitivas, que se traducen en nuevas formas de respuesta. El niño posee determinadas habilidades desde el nacimiento, como la atención selectiva, pero se encuentra en un contexto social en el que se desarrollan patrones de atención y de comunicación, conductas visuales, y se adquieren habilidades. El niño nace con una sensibilidad especial a estímulos emitidos característicamente por seres humanos, como la voz. Durante los primeros meses se van desarrollando movimientos expresivos, coordinación de ojos-mano-cabeza, que son muy semejantes en todos los niños, independientemente del contexto social en que se encuentren. Así ocurre con el desarrollo de la sonrisa. En las primeras 2 ó 3 semanas puede observarse la sonrisa del bebé durante el sueño, sonrisa que no parece relacionada con sucesos ambientales sino de origen endógeno; entre las semanas 6 y 12 el bebé sonríe ante una amplia serie de diferentes sonidos y sensaciones, particularmente a la voz humana y a la cara materna. Durante el tercer mes el bebé ya selecciona a quién y a qué sonríe, y de hecho estudios similares en Inglaterra, USA y Uganda muestran resultados idénticos, en el sentido de que los niños de esa edad tienen respuestas más positivas con la madre que con personas extrañas. Tras esas conductas, genéticamente desarrolladas, va a ser fundamental el acúmulo de experiencias para mantener y desarrollarlas. Así, las fases iniciales del desarrollo de la sonrisa son también evidentes en los bebés ciegos, pero a partir de los 4 meses se observa en ellos una paulatina reducción en su expresividad, en relación con la falta de experiencias visuales que influyan en su desarrollo.

La falta o pobreza de estímulos visuales en los períodos sensibles va a afectar

al desarrollo de las regiones cerebrales relacionadas con la visión, ocasionando defectos permanentes en la agudeza visual, en la visión binocular y en la orientación. En estos casos, los efectos de las experiencias sobre el desarrollo cerebral parecen modulados por la inactivación selectiva de vías nerviosas infrautilizadas y por ampliación de las vías utilizadas. La existencia del período sensible en el período postnatal precoz humano se deduce también por la ambliopía de los niños con catarata congénita, que persiste aunque dicha catarata sea extirpada quirúrgicamente.

Del mismo modo, se sugieren también uno o más períodos sensibles para el lenguaje durante los cuales, la privación temporal del mismo puede conducir a defectos verbales permanentes. El seguimiento a largo plazo de niños con frecuentes otitis en los primeros años de vida revela en ellos, con relativa frecuencia, hipoacusia de conducción que se traduce en defectos verbales permanentes, dificultad para la comprensión del lenguaje, y alteraciones del razonamiento verbal. En suma, que la falta o escasez de estímulos específicos adecuados para cada conducta o función durante sus fases sensibles correspondientes, es motivo del desarrollo alterado de las mismas, y ello es válido para funciones motoras lo mismo que para conductas verbales y psicosociales.

Otra causa invocada es el RETRASO EN LA MADURACIÓN CEREBRAL. Es evidente que unos niños maduran a distinta velocidad que otros, y que en el mismo niño una función madura más deprisa que otras. No es difícil imaginar, en consecuencia, que el origen de retrasos de algunas funciones pueda ser una forma extrema de la variabilidad madurativa normal. Así, la dislexia se ha atribuido al retraso de la maduración del hemisferio cerebral izquierdo (Satz y Sparrow, 1970). Pero esta atractiva hipótesis no se ha podido ob-

jetivar, de momento, y tampoco explica la falta de normalización de esa función con el tiempo, ni que esos niños muestren con frecuencia patrones «desviados» en su desarrollo, y no patrones «retrasados» del mismo.

Siguiendo con las bases morfológicas, algunos defectos de desarrollo de conductas o funciones obedecen, sin duda, a DEFECTOS EN LA MIGRACIÓN NEURONAL. Galaburda y col. (1985) han objetivado áreas de displasia cortical cerebral en zonas relacionadas con el lenguaje en el hemisferio izquierdo de cuatro disléxicos autopsiados, con alteraciones groseras en la migración neuronal.

En esta misma línea morfológica se han relacionado los trastornos del desarrollo de determinadas funciones o conductas con PATRONES ATÍPICOS DE LATERALIZACIÓN CEREBRAL (Narbona, 1989). El cerebro humano es un excelente ejemplo de especialización hemisférica, con el hemisferio izquierdo especializado en unas funciones, y el derecho en otras. La lateralización cerebral asimétrica en el hombre viene sustentada por una serie de evidencias morfológicas y clínicas (Tabla I), que traducen que dicha especialización hemisférica tiene ya lugar durante los períodos embrionario y fetal, en oposición a la idea clásica de equivalencia de ambos hemisferios al nacimiento y de su especialización asimétrica a lo largo de la infancia. De hecho el niño de 5 semanas aminora su motilidad de hemicuerpo derecho ante estímulos verbales, puesto que su hemisferio cerebral izquierdo es ya predominante en tareas de lenguaje; a los 18 meses muchos niños tienen una preferencia manual evidente; a los 4 años el 40 % tienen definida su lateralidad; y a los 6-8 años la lateralidad debe estar definida en todos, utilizándose el término de HEMISFERIO DOMINANTE para identificar al que se responsabiliza del lenguaje y de la manualidad.

TABLA I. LATERALIZACIÓN HEMISFÉRICA CEREBRAL

-
- A. ASIMETRÍA MORFOLÓGICAS: en hemisferio izquierdo de diestros (90 %):
1. PLANUM TEMPORALE mayor desde la semana 26 intrauterina.
 2. GIRO DE HECHSL más estrecho.
 3. CISURA DE SILVIO más larga.
 4. AREA DE BROCA más amplia.
 5. RELACIÓN SUSTANCIA BLANCA/SUSTANCIA GRIS menor.
 6. AREA TPT(transición entre cortex de asociación auditiva y cortex inespecífico parietal) 7 veces mayor.
 7. CORTEX PEG (para integración visuoespacial y atención visual) menor.
 8. PLANIMETRÍA DEL CUERPO CALOSO menos amplia.
- B. ASIMETRÍA EN EXPLORACIONES OBJETIVAS
1. TEST DE ESCUCHA DICÓTICA con superioridad funcional del oído derecho (hemisferio izq.) para materia verbal desde los 2-3 años.
 2. POTENCIALES EVOCADOS ACÚSTICOS TARDÍOS (corticales) desorganizados y menos amplios en hemisferio que procesa el lenguaje.
 3. ELECTROENCEFALOGRAMA activado con lenguaje en lado izq. y con música en lado derecho desde los 6 años.
 4. CARTOGRAFÍA CEREBRAL con menor potencia espectral en hemisferio correspondiente al efectuar tareas verbales y no verbales.
 5. TAC/RNM: demostración de las asimetrías anatómicas.
 6. TEST DE AMITAL SÓDICO INTRACAROTÍDEO (WADA) con supresión funcional de un hemisferio cerebral durante menos de 2 minutos.
 7. TOMOGRAFÍA DE EMISIÓN DE POSITRONES (PET) midiendo el metabolismo cerebral con Xenon radiactivo.
- C. ASIMETRÍA CON REPERCUSIÓN EN PATOLOGÍAS NEUROPEDIÁTRICAS
1. EPILEPSIA DEL LÓBULO TEMPORAL.
 2. EPILEPSIA ROLÁNDICA «BENIGNA» CON FOCO CENTROTEMPORAL.
 3. AFASIA EPILÉPTICA ADQUIRIDA (síndrome de Landau-Kleffner).
 4. DISLEXIA GENÉTICA.
 5. DÉFICIT DE ATENCIÓN con hiperactividad.
 6. SÍNDROME DE DOWN y otras cromosomopatías.
 7. AFASIA POR LESIÓN HEMISFÉRICA ADQUIRIDA DURANTE LA INFANCIA.
 8. SÍNDROME DEL DÉFICIT DEL HEMISFERIO DERECHO (1986).
 9. COMISURATOMÍA ó CALLOSOTOMÍA (Split-brain).
 10. HEMISFERECTOMÍA.
-

Pero dicho término es inexacto y confuso, ya que no domina un hemisferio sobre otro, al ser cada uno de ellos responsable de sus funciones. En personas diestras, que suponen 90 % de la población, el hemisferio izquierdo es dominante en lenguaje y manualidad, mientras que el derecho domina en funciones visuoespacia-

les. Es más, muchas funciones complejas tienen varios componentes, que se lateralizan en direcciones opuestas. Así, en la música, el hemisferio izquierdo es responsable del ritmo y el derecho de la melodía; en el lenguaje el hemisferio izquierdo dirige la semántica y la gramática, y el derecho la prosodia y la emotividad. En estas

funciones, la cooperación entre ambos hemisferios va a ser fundamental para la normalidad de las mismas.

En el curso evolutivo el hemisferio más hábil en una determinada función suprime o deja latente esa habilidad en el otro hemisferio, que podría retomar esa habilidad en caso de alteración del hemisferio cerebral inicialmente responsable. Por otra parte, la representación bilateral de las funciones podría ser incluso perjudicial. Así se ha descrito en cuatro individuos con tartamudez desde los primeros años (Jones, 1966), que precisaron tratamiento neuroquirúrgico, en 3 casos por hemorragias intracraneales en edad adulta, en el cuarto por tumor cerebral a los 13 años; en cada caso el test del amital sódico intracarotídeo preoperatorio reveló representación del lenguaje en ambos hemisferios por igual, y en los 4 desapareció la tartamudez tras las operaciones, en que los test de Wada localizaban el lenguaje en el hemisferio no intervenido.

POSIBILIDADES TERAPÉUTICAS

¿Es posible la recuperación de lesiones o alteraciones cerebrales? Hay evidencias suficientes de que cerebros adultos pueden recuperar funciones perdidas, y de que cerebros infantiles pueden adquirir funciones que deberían haberse localizado en áreas alteradas. La RECUPERACIÓN FUNCIONAL va a depender de la magnitud y localización de las lesiones, así como de la fase de desarrollo en que éstas se producen. Las funciones perdidas se pueden recuperar por restitución total o parcial de la estrategia original, o por sustitución o empleo de estrategias alternativas para llegar al mismo fin. Las funciones de regiones cerebrales dañadas pueden ser llevadas a cabo por regiones vecinas indemnes (transferencia ipsilateral o intrahemisférica) o por áreas semejantes del hemisferio con-

trario (transferencia contralateral o interhemisférica). Cuanto más precoz la lesión cerebral, tanto mayor la capacidad de recuperación funcional, puesto que con la edad se produce una restricción progresiva de la capacidad de transferencia o, lo que es lo mismo, una reducción de la capacidad de reespecialización cerebral.

Pero también es posible la RECUPERACIÓN NEURONAL tras lesiones cerebrales. Aunque las neuronas muertas no pueden ser reemplazadas si ha concluido la fase de proliferación prenatal, numerosos estudios indican que la neuronas que sobreviven pueden formar nuevas conexiones sinápticas en respuesta al daño cerebral, especialmente si éste se produce en edades tempranas. Cuando un axon es seccionado muere su porción distal, pero la proximal puede formar espinas y regenerar nuevas terminales (Van Hof, 1981, Finger y Stein, 1982). Esos brotes regenerativos pueden formar nuevas conexiones útiles en el lugar de la lesión, al mismo tiempo que pueden formarse brotes colaterales que ocupan los lugares sinápticos vacíos. También pueden reactivarse sinapsis latentes y crearse sinapsis nuevas. En fin, todas estas posibilidades regenerativas se producen con mayor facilidad en cerebros jóvenes. Por otra parte, si el cerebro se lesiona antes de que los axones alcancen su destino final, algunos de esos axones podrán alcanzar destinos alternativos. Además, si el cerebro es lesionado antes de que concluya la muerte neuronal selectiva, pérdidas accidentales de algunos axones podrán compensarse con otros que estaban destinados en principio a desaparecer. Todas estas posibilidades de regeneración y remodelado conforman la NEUROPLASTICIDAD de los cerebros jóvenes, obsoleta en los adultos, que justifica programas terapéuticos de estimulación temprana y de apoyos psicopedagógicos específicos.

Con estas reflexiones cabría preguntarse ¿lesión cerebral, cuanto antes mejor? En gran parte así es, pero teniendo en cuenta la posibilidad de formación de conexiones anómalas o erróneas, respon-

sables de hiperestésias, movimientos en espejo y retraso mental. Va a ser el pago al acúmulo de excesivas funciones en el tejido cerebral sano restante.

BIBLIOGRAFIA

- BERRY, M.; ROGERS, A. W.: *The migration of neuroblasts in the developing cerebral cortex*. J. Anat. 1965, 99, 691-709.
- DAVISON, A. N.; DOBBING, J.: *Myelination as a vulnerable period in brain development*. Br. Med. Bull. 1966, 22, 40-44.
- DOBBING, J.: *Vulnerable periods in developing brain*. En: DAVISON, A. N.; DOBBING, J. (eds), *Applied neurochemistry*. F.A. Davis: Philadelphia. 1968, 287-316.
- DODGE, P. R.; PRENSKY, A. L.; FEIGIN, R. D.: *Nutrition and the developing nervous system*. C. M. Mosby: St. Louis, 1975, 1-157.
- DUNN, J.: *Maturation and early social development*. En: CONNOLLY, K. J.; PRECHTL, H.F.R.: *Maturation and development: biological and psychological perspectives*. Clinics in Developmental Medicine. No. 77/78. Spastics International Med. Publs., London, 1981, 274-286.
- FINGER, S.; STEIN, D. G.: *Brain damage and recovery: research and clinical perspectives*. Academic Press: New York, 1982.
- FLEXNER, L. B.: *Enzymatic and functional patterns of the developing mammalian brain*. En: WAELSCH (ed.). *Biochemistry of the developing nervous system*. Academic Press: New York, 1955. 281-295.
- FULKER, D. W.: *Genetics and behavioural development*. En: CONNOLLY, K. J.; PRECHTL, H. F. R. (eds) *Maturation and development: biological and psychological perspectives*. Clinics in Developmental Medicine, No. 77/78. Spastics International Med. Publs.: London, 1981. 32-49.
- GALABURDA, A. M.; SHERMAN, G. F.; ROSEN, G. D.; ABOITIZ, F.; GERSCHWIND, N.: *Developmental dyslexia: four consecutive patients with cortical anomalies*. Ann Neurol 1985, 18, 222-233.
- GERSCHWIND, N.; GALABURDA, A. M.: *Cerebral lateralization: biological mechanisms, associations, and pathology*. I. A hypothesis and a program for research. Arch. Neurol. 1985, 42, 428-459.
- GLASER, G.: *Critical periods in brain development related behaviour the developing neurophysiology of the self*. En: APLEY, J.; OUNSTED, C. (eds.) One child. Clinics in Developmental Medicine, Nr. 80. Spastics International Med. Publs.: London, 1982, 54-74.
- GOODMAN, R.: *The developmental neurobiology of language*. En: YULE, W.; RUTTER, M. (eds.) *Language development and disorders*. Mac Keith Press.: London, 1987, 129-145
- JONES, R. K.: *Observation on stammering after localized cerebral injury*. J. Neurol Neurosurg Psychiatr 1966, 29, 192-195.
- NARBONA, J.: *Lateralización funcional cerebral: neurobiología y clínica en la infancia*. Rev. Med. Univ. Navarra 1989, 33, 89-99.
- SATZ, P.; SPARROW, S. S.: *Specific developmental dyslexia: a theoretical formulation*. En: BAKER, N.; SATZ, P. (eds.): *Specific reading disability. Advances in theory and method*. The Netherlands Rotterdam University Press, 1970, 17-40.
- VAN HOF, M. W.: *Development and recovery from brain damage*. En: CONNOLLY, K. J.; PRECHTL, H. F. R. (eds.) *Maturation and development: biological and psychological perspectives*. Clinics In Developmental Medicine, No 77/78. Spastics International Med. Publs.: London, 1981. 186-197.

Petición de Separatas:

Prof. J. L. HERRANZ
 Servicio de Neuropediatría
 Hospital Universitario Valdecilla
 Facultad de Medicina.
 39008 SANTANDER

REVISIONES

Recomendaciones actuales para el tratamiento farmacológico extrahospitalario del asma agudo y crónico

J. A. GÓMEZ CARRASCO, R. LÓPEZ ALONSO, y E. GARCÍA DE FRÍAS

RESUMEN: Recientemente se asume que la presencia de inflamación en la vía aérea es la principal causa de la hiperreactividad bronquial, característica del asma. El asma es hoy menos equivalente a broncoespasmo y más una enfermedad inflamatoria. Actualmente se hace un énfasis especial en el tratamiento con fármacos antiinflamatorios tales como el cromoglicato y los corticosteroides, para el buen control del asma. En las crisis agudas y el status asmático, son los beta-2 agonistas, la medicación de primera elección.

Las medicaciones en aerosol para el asma permiten una más rápida acción con una menor dosis y menos efectos sistémicos. Se dispone actualmente de simpaticomiméticos, cromoglicato y nedocromil sódicos y corticosteroides, en aerosol. Se revisa la utilización racional de dichos fármacos antiasmáticos. **PALABRAS CLAVE:** ASMA INFANTIL. HIPERREACTIVIDAD BRONQUIAL. TRATAMIENTO DEL ASMA. TERAPIA BRONCODILADORA. AEROSOL EN EL ASMA.

PRESENT GUIDELINES FOR AMBULATORY PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF ACUTE AND CHRONIC ASTHMA. (SUMMARY): Recently it has been reconized that persisting inflammation in the airways is the cause of inespecific bronchial hyperresponsiveness, characteristic of asthma. Asthma is less equivalent to bronchospasm and more is a chronic inflammatory condition. The current emphasis for the control of asthma is placed on antiinflammatory agents, such as corticosteroids or cromolyn sodium. The acute asthma and status asthmaticus are events in a chronic disease. Beta-2 agonist are of choice for this relapses.

The aerosolized medications for asthma allows a rapid onset of drug action and, in addition, smaller drug doses required and systemic side effects are avoid or minimized. Three classes of drugs are available in aerosol form for asthma management: sympathomimetics, cromolin and nedocromil sodium, and corticosteroids. The rationale use of these medications is review. **KEY WORDS:** CHILDHOOD ASTHMA. BRONCHIAL HYPERRESPONSIVENESS. MANAGEMENT OF ASTHMA. BRONCHODILATOR THERAPY. AEROSOLS IN ASTHMA.

En los últimos años ha cambiado nuestra visión del asma. Desde una definición en la que el broncoespasmo ocupaba el centro del concepto asma, se ha pasado una definición en la que la hiperreactividad bronquial es la condición necesaria

subyacente, para que, sobre esa base, se sucedan episodios reversibles de estrechez bronquial (1, 2).

Que la hiperreactividad bronquial (HB) está en el substrato del asma es evidente por varias razones:

1. La HB está presente en todos los asmáticos, si bien no toda persona que presenta HB padecerá asma (1, 2, 3).

2. El grado de HB está muy relacionado con:

a) La presencia de respuesta «tardía», entre las 8 y 16 horas tras el estímulo (1, 4, 5).

b) La gravedad del asma (4, 5, 6).

c) La evolución a largo plazo de la enfermedad (6).

3. La desaparición de la HB significará la curación del asma (7).

4. Los medicamentos que reducen la HB son los más eficaces en el control del asma a largo plazo (3, 6, 8).

Por otra parte, ¿cuál es el sustrato fisiopatológico de la HB? Son múltiples las vías de investigación que se han seguido en el estudio de la mucosa bronquial del sujeto hiperreactivo y asmático, y que tratan de describir los eventos que acontecen en la misma. Actualmente la mayoría de estos estudios resaltan la presencia de infiltración celular de células inflamatorias (6, 8, 9, 10, 11), con capacidad de liberar mediadores que, actuando sobre los capilares, producirán vasodilatación e incremento de la permeabilidad de los mismos. Esto conducirá inevitablemente a la producción de edema en la mucosa, hecho que hoy se valora como de gran importancia en la patogenesis de la estrechez bronquial (5, 6, 9). Además algunos de los mediadores producidos por las células inflamatorias tienen efecto contractil sobre el músculo liso.

Estímulos alérgicos o no alérgicos (físicos, químicos o infecciosos) son los responsables originales de la afluencia de células inflamatorias a la mucosa respiratoria (1, 10, 12, 13). Una vez constituido el «estado inflamatorio» en la mucosa respiratoria, ésta se torna hipersensible, es de-

cir hiperreactiva, frente a diversos estímulos tales como los farmacológicos (histamina, metacolina), que sirven para medir clínicamente la HB, o de otra índole (ejemplo el ejercicio físico), siendo esto lo que conocemos conceptualmente como HB.

Resumiendo, cada vez más se insiste en la idea de que el asma es una enfermedad inflamatoria de la vía aérea (5, 6, 8, 11, 12). Por ello cada vez más el tratamiento de fondo del asma a largo plazo, persigue reducir la inflamación. En los últimos años los medicamentos que reducen la infiltración celular inflamatoria han cobrado auge. Los corticoides son los más representativos (4, 6, 8); son capaces de reducir la respuesta tardía y la HB a largo plazo (3, 5, 15). El cromoglicato disódico (CGDS) (6, 16, 17) y, más recientemente, el Nedocromil Sódico (18), aún sin un mecanismo de acción claramente establecido, poseen un notable efecto sobre la disminución de la reacción inflamatoria al impedir la liberación de mediadores desde los mastocitos de la mucosa. Logran de este modo, importantes beneficios en el asma crónico. Se ha comprobado que las teofilinas (19) y algunos antihistamínicos de nueva síntesis (20), pueden tener algún efecto antiinflamatorio en la mucosa bronquial del asmático, si bien su efectividad como reductores de la HB es dudosa.

El otro cambio conceptual importante en el tratamiento del asma, ha venido de la mano de las nuevas presentaciones farmacológicas de los medicamentos antiastmáticos, y que actualmente permiten la administración de corticoides, CGDS, nedocromil sódico y adrenérgicos, sobre la propia mucosa respiratoria. Es el lugar donde idealmente deben ser aplicados, ya que es ahí donde la eficacia va a ser máxima y los efectos secundarios menores (21, 22, 23). Junto a las nuevas presentaciones farmacológicas, los instrumentos que permiten una más cómoda y eficaz adminis-

tración de estos medicamentos, con la mínima colaboración por parte del niño, tales como las «cámaras de inhalación», permiten la aplicación directa en la vía respiratoria, a grupos de edad en los que hasta hace pocos años era impensable. Se puede conseguir, mediante las cámaras de inhalación, administrar eficazmente aerosoles a niños por encima de los 3 ó 4 años. Los preparados líquidos de CGDS permiten la aplicación tópica en vía respiratoria, a niños desde los primeros años de vida, cuando se utilizan nebulizadores eléctricos convencionales a domicilio u hospitalariamente.

Como conclusiones principales podemos extractar:

1. La medicación antiasmática debe administrarse en la vía aérea siempre que ello sea posible.
2. La medicación antiasmática más eficaz a largo plazo, es aquella que reduce

la respuesta inflamatoria en la vía aérea, ante cualquier estímulo.

A continuación se exponen en forma de tablas, los esquemas terapéuticos para el tratamiento extrahospitalario del asma agudo (7, 23, 24, 25) y para el manejo del asmático a largo plazo (6, 7, 26). Son los que hemos recomendado y adoptado en nuestro hospital y área de salud.

Así mismo se aporta un resumen del arsenal terapéutico actualmente disponible, con las dosis que se aconsejan. No se hace referencia a la medicación de aplicación broncodilatadora vía venosa, pues sería ya un tratamiento hospitalario. Para ser de utilidad práctica se han incluido los preparados actualmente registrados en el mercado, exceptuando aquellos con teofilinas o corticosteroides, por la gran cantidad comercializada de dichos fármacos. Tampoco han sido incluidos los preparados con más de un principio activo.

TABLA 1. SELECCIÓN DE MEDICAMENTOS PARA EL TRATAMIENTO DEL ASMA AGUDO

1. SI LA CRISIS ES MODERADA O LEVE:

* BETA-2 ADRENÉRGICOS (Salbutamol, Terbutalina) orales o inhalados mediante cámara espaciadora, si la edad del niño lo permite.

2. SI NO SE APRECIA MEJORÍA:

* Añadir Teofilina oral a dosis dependiente de la edad.

3. SI LA CRISIS ES SEVERA DESDE EL COMIENZO, O SIENDO MODERADA NO HA MEJORADO:

* Emplear BETA-2-ADRENÉRGICOS nebulizados, mediante nebulizador eléctrico. Posteriormente continuar como en el apartado 2.

* Alternativamente, se puede comenzar el tratamiento con una dosis de adrenérgico subcutánea, si es que no se dispone del nebulizador.

4. SI NO HAY MEJORÍA, O EN NIÑOS QUE HAN PRECISADO TRATAMIENTO CON ESTEROIDES RECIENTEMENTE O QUE VENÍAN HACIENDO TRATAMIENTO ESTEROIDEO DE MANTENIMIENTO:

* Pauta corta de corticoides: Prednisona 2 mg/Kg primera dosis, posteriormente seguir con 2 mg/Kg/día y descender luego a 1 mg/Kg/día. Duración total del ciclo: 5 días.

TABLA II. FÁRMACOS PARA EL TRATAMIENTO DEL ASMA AGUDO

Fármaco genérico	Fármaco registrado		Dosis	Cada:
SALBUTAMOL				
* Inhalador	Ventolín Inhal.	0,1 mg/dosis	1 ó 2 dosis	4 horas
* Solución Respirador	Ventolín Sol. Resp. Salbutamol Aldounión	1 cc = 5 mg 1 cc = 5 mg	0,03 cc/kg + Salino hasta total de 3-5 cc	4 horas 4 horas
* Comprimidos	Ventolín Ventiloboi	compr 2 y 4 mg compr 2 mg	0,125 mg/kg 0,125 mg/kg	6 horas 6 horas
* Jarabe	Ventolín Jarabe	5 cc = 2 mg	0,125 mg/kg	6 horas
* Subcutánea	Ventolín inyectable	1 amp = 0,5 mg	0,04 cc/kg (máxim = 1 cc)	4 ó 6 h.
TERBUTALINA				
* Inhalador	Terbasmín inhalad.	0,25 mg/dosis	1 ó 2 dosis	6 u 8 h.
* Solución Nebuli	Terbasmín Soluc. para Nebulizar	1 cc = 10 mg	0,2-0,5 cc + Salino hasta total de 5 cc.	6 horas
* Jarabe	Terbasmín jarabe Tedipulmo	5 cc = 1,5 mg 5 cc = 1,5 mg	0,05 mg/kg 0,05 mg/kg	8 horas 8 horas
* Comprimidos	Terbasmín compr. Tedipulmo	2,5 mg 2,5 mg	0,05 mg/kg 0,05 mg/kg	8 horas 8 horas
* Subcutánea	Terbasmín inyect.	1 amp = 0,5 mg	0,01 cc/kg (máxim = 0,25cc)	6-8 horas
* Polvo para Inhalar	Terbasmín con Terbuhaler.	0,5 mg/dosis	1-2 dosis	6 horas
FENOTEROL				
* Cápsulas Inhalar	Berotec Inhaletas	1 cáps = 0,2 mg	1 cáps inhal.	8 ó 12 h.
* Jarabe	Berotec al 0,05 %	1 cc = 0,5 mg	0,02-0,04 mg/kg	6 horas
* Soluc. Nebulizar	Berotec al 0,5 %	1cc (20 got) = 5 mg	1-4 gotas + Salino hasta 5 cc.	6 horas
PROCATEROL				
* Aerosol	Onsukil Aerosol	0,01 mg/dosis	1 dosis	12 horas
* Jarabe	Onsulkil sol oral	2,5cc = 1,2 mcg	1-2 mcg	12 horas
* Comprimidos	Onsukil compr.	25 y 50 mcg	1-2 mcg	12 horas
CENBUTEROL				
* Jarabe	Spiropent Ventolase	5 cc = 0,01 mg 5 cc = 0,01 mg	0,0006 mg/kg 0,0006 mg/kg	12 horas 12 horas
* Comprimidos	Spiropent Ventolase	0,02 mg 0,02 mg	0,0006 mg/kg 0,0006 mg/kg	12 horas 12 horas
ADRENALINA				
* Subcutánea	Adrenalina 1/1.000		0,01cc/kg (máx = 0,3 cc)	
TEOFILINAS				
* Compr. jarabes.	Múltiples preparados		5 mg/kg	6 horas.

TABLA III. SELECCIÓN DE MEDICAMENTOS PARA EL ASMA CRÓNICO

La selección de medicamentos se ha realizado según la capacidad de inhalar medicación en las diferentes edades. Siempre que ello sea posible, la medicación antiasmática se aplicará tópicamente en la vía aérea.

1. MENORES DE 3 AÑOS

a) * ASMA LEVE:

— Ketotifeno o limitarse al tratamiento de cada crisis.

b) * ASMA MODERADO:

— Cromoglicato Disódico (CGDS) nebulizado mediante nebulizador eléctrico.

— Asociar Teofilina de liberación sostenida (controlar niveles).

c) * ASMA GRAVE:

— CGDS nebulizado + Teofilina lib. sost. + Corticoides orales a dosis única a días alternos (si fuese posible).

2. NIÑOS DE 3 A 5 AÑOS: La inhalación de aerosoles precisa del concurso de las cámaras de inhalación, que permiten una administración eficaz sin necesidad de gran sincronización del paciente en la inspiración.

a) * CGDS de primera elección.

b) * CGDS + Teofilina de liberación sostenida.

c) * CGDS + Teofilina de lib. sost. + Corticosteroide (CCS) oral.

(Nota: el CGDS puede ser sustituido por CCS inhalado).

3. NIÑOS MAYORES DE 5 AÑOS: la inhalación suele empezar a ser correcta, pero aún así se recomienda la utilización de las cámaras de inhalación siempre que sea posible.

a) * CGDS

b) * CCS inhalado. No se recomienda asociar con CGDS inhalado simultáneo.

c) * CCS inhalado + Teofilina de lib. sost.

d) * Casos graves: como en a, b, o c. + CCS oral.

Nota: como puede observarse, las teofilinas de liberación sostenida, así como los esteroides sistemáticos, no se recomiendan como único tratamiento de mantenimiento en el asmático. Siempre son un tratamiento coadyuvante.

TABLA IV. FÁRMACOS PARA EL TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO DEL ASMA

Fármaco genérico	Fármaco registrado		Dosis	Cada:
CROMOGLICATO DISÓDICO				
* Polvo para inhal.	Intal. Frenal	Cápsulas 20 mg	1 cápsula inhal	6 horas
* Aerosol inhal.	Cromosoma	10 mg/dosis	1 ó 2 dosis	6 horas
* Nebulizado	Nebulcrom	2cc; 1 amp = 20 mg	1 ampolla	6 horas
NEDOCROMIL SÓDICO				
* Aerosoles	Tilad, Brionil. Ildor Cetimil.	2 mg/dosis	2 dosis	12 horas
BECLOMETASONA				
* Aerosoles	Beclasma Becotide	50 mcg/dosis 50 mcg/dosis	1 ó 2 dosis 1 ó 2 dosis	12-8 h. 12-8 h.
BUDESONIDA				
* Aerosoles	Pulmicort infantil Pulmicort	50 mcg/dosis 200 mcg/dosis	1-2 dosis 1 dosis	12-8 h. 12 horas
KETOTIFENO				
* Jarabe	Zastén, Ketasma	5 cc = 1 mg	< 3 años = 2,5 cc > 3 años = 5 cc	12 horas 12 horas
TEOFILINAS				
* Comprimidos.	Múltiples preparados		16 mg/kg/día ¡medir niveles!	12-8 h.

BIBLIOGRAFIA

1. COCKCROFT, D. W.: *Hiperreactividad bronquial en el asma*. Hosp. Practice (ed. esp.) 1990; 5: 51-62).
2. BOGGS, P. B.: *Asthma and Bronchitis*. J. Allergy Clin. Immunol. 1989; 84: 1.055-58.
3. STAFFORD, Ch.: *Nuevos conceptos en el asma crónico y su tratamiento*. Jano. 1989; 36: 73-78.
4. DOLOVICH, J.; HARGREAVE, F. E.; JORDANA, M.; DEMBURG, J.: *Late-phase airway reaction and inflammation*. J. Allergy Clin. Immunol. 1989; 83: 521-4.
5. HARGREAVE, F. E.: *Late-phase asthmatic responses and airway inflammation*. J. Allergy Clin. Immunol. 1989; 83: 525-7.
6. BARNES, P. J.: *A new approach to the treatment of asthma*. N. Engl. J. Med. 1989; 321: 1517-27.
7. ELLIS, E. F.: *Asma: terapéutica actual*. Clin. Ped. Nort. (ed. esp.). 1988; 5: 1.125-37.
8. BARNES, P. J.: *New concepts in the pathogenesis of bronchial hyperresponsiveness and asthma*. J. Allergy Clin. Immunol. 1989; 83: 1.013-26.
9. KALINER, M.: *Asthma and mast cell activation*. J. Allergy Clin. Immunol., 1989; 83: 510-20.
10. TSCHIRHART, E.; BERTRAND, C.; LANDRY, Y.: *L'épithélium bronchique et ses médiateurs*. Rev. Fr. Allergol. 1988; 28: 309-315.
11. RUBIO SOTÉS, M.: *Asma bronquial: una enfermedad inflamatoria*. Inflamación. 1990; 1: 298-305.
12. DE LA FUENTE PRIETO, R. M.: *Alergia e inflamación*. Dolor & Inflamación. 1989; 2: 247-258.
13. BUSSE, W. W.: *The relationship between viral infections and onset of allergic diseases and asthma*. Clin. Exp. Allergy. 1989; 19: 1-9.

14. TOOGOOD, J. H.: *High-dose inhaled steroid therapy for asthma*. J. Allergy Clin. Immunol. 1989; 83: 528-36.
15. GAY, A. L.; RICHARDSON, P. D. I.; HOWARTH, N. J.: *The influence of budesonide on patient's lifestyles in the management of asthma*. Clin. Trials J. 1989; 26: 175-180.
16. BERMAN, B. A.: *Cromoglicato disódico: pasado presente y futuro*. Clin. Ped. Nort. (ed. esp.). 1983; 5: 897-912.
17. BARNES, P. J.: *El asma como reflejo axónico*. Lancet (ed. esp.). 1986; 8: 30-5.
18. SVENDSEN, U. G.; FROLUND, L.; MADSEN, F.; NIELSEN, N. H.: *A comparison of the effects of nedocromil sodium and beclomethasone dipropionate on pulmonary function, symptoms, and bronchial responsiveness in patients with asthma*. J. Allergy Clin. Immunol. 1989; 84: 224-31.
19. PAUWELS, R. A.: *New aspects of the therapeutic potential of theophylline in asthma*. J. Allergy Clin. Immunol. 1989; 83: 548-53.
20. HOLGATE, S. T.; FINNERTY, J. P.: *Antihistamines in asthma*. J. Allergy Clin. Immunol. 1989; 83: 537-47.
21. GONZÁLEZ TRAPOTE, L.: *Terapéutica antiastmática por inhalación*. An. Esp. Pediatr. 1990; 33: 46-50.
22. LEE, H.; EVANS, H.: *Aerosol inhalation teaching device*. J. Pediatr. 1987; 110: 249-52.
23. CANNY, G.; LEVISON, H.: *Aerosols-therapeutic use and delivery in childhood asthma*. Ann Allergy. 1988; 60: 11-19.
24. MCFADDEN, E. R. Jr.: *Therapy of acute asthma*. J. Allergy Clin. Immunol. 1989; 84: 151-8.
25. DOLEN, W. K.; WEBER, R. W.: *Assessment and management of acute asthma*. An. Allergy. 1989; 63: 86-95.
26. EDITORIAL: *Fármacos para el tratamiento ambulatorio del asma*. The Medical Letter (ed. esp.). 1991; 13: 37-40.

Petición de Separatas:

JOSÉ ANGEL GÓMEZ CARRASACO
 Avila, 35
 28804 ALCALÁ DE HENARES MADRID



ORIGINALES

La Fibronectina Plasmática está disminuída en los enfermos con Síndrome Tóxico

A. BLANCO QUIRÓS, C. BLANCO QUIRÓS, ANA BLANCO QUIRÓS y F. J. A. GUIASOLA

RESUMEN: En 1981 surgió en varias provincias de España una epidemia debida a la ingesta de aceite tóxico. Los enfermos mostraron síntomas respiratorios durante la fase aguda y más tarde sufrieron neuromiopatía y afectación de la piel; unos cuadros también muy característico fueron un síndrome seco y una similo-esclerodermia. Determinamos la fibronectina plasmática (FN) en 27 plasmas procedentes de 23 niños afectos de síndrome por aceite tóxico (SAT). El nivel medio (21 ± 8 mg/dl) fue inferior al del grupo control (26 ± 6 mg/dl) ($p < 0.01$) y 11/27 plasmas estaban por debajo del Pc10 ($< 17,7$ mg/dl). La FN fue más baja durante la fase crónica (19 ± 8 mg/dl) que al comienzo de la enfermedad (23 ± 8 mg/dl) y 8/13 (61,5 %) plasmas estaban disminuidos en ese momento. El síndrome seco, la esclerodermia, la afectación hepática y la neuromiopatía no influyeron sobre el descenso de la FN. Sin embargo, estaba disminuida en los enfermos con síntomas muy severos ($p < 0.03$) o con caquexia ($p < 0.05$). Pensamos que el descenso de la FN en SAT refleje el grado de afectación vascular y la pérdida de peso. PALABRAS CLAVE: FIBRONECTINA, SÍNDROME DE ACEITE TÓXICO, ESCLERODERMIA.

PLASMA FIBRONECTIN IN DECREASED IN TOXIC OIL SYNDROME PATIENTS. (SUMMARY): In 1981 an epidemic due to the ingestion of toxic oil arose in several regions of Spain. The patients showed respiratory symptoms during the acute phase and afterwards they suffered neuromyopathy and skin disturbs. A sicca syndrome and a scleroderma-like lesions were very characteristics in these patients. We measured the fibronectin (FN) in 27 plasmas from 23 children with toxic oil syndrome (TOS). The mean value (21 ± 8 mg/dl) was lower than in the control group (26 ± 6 mg/dl) ($p < 0.01$) and 11/27 plasmas were bellow the Pc10 (< 17.7 mg/dl). The FN was lower at the chronic phase (19 ± 8 mg/dl) than at the onset of the illness (23 ± 8 mg/dl) and 8/13 (61,5 %) plasmas had low levels. The sica syndrome, the scleroderma, the liver involvement and the neuromyopathy do not influenced the FN decrease. Nevertheless, it was decreased in patients with very severe symptoms ($p < 0.03$) or with caquexia ($p < 0.05$). We think that the low levels of plasma FN reflect the degree of vascular damage in the TOS and the very severe subnutrition. KEY WORDS: FIBRONECTIN, TOXIC OIL SYNDROME, SCLERODERMA.

INTRODUCCIÓN

En la primavera del año 1981 surgió bruscamente en España una epidemia de origen desconocido, comenzó en Torrejón

de Ardoz y se extendió a lo largo de determinadas provincias, principalmente en ambas Castillas y Andalucía. La alteración tenía con frecuencia una incidencia familiar, lo que hizo pensar en un principio

que estuviera causada por un agente infeccioso, quizás el *Mycoplasma pneumoniae*, motivo por el que fue primero denominada Neumonía Atípica. Transcurridas varias semanas se descubrió que el proceso estaba en relación con la ingestión de aceite vendido a granel y que había sido inadecuadamente procesado (1).

Un año más tarde ya se habían contabilizado más de 20.000 enfermos, con una mortalidad superior al 1,6 % (2, 3), cifras que desgraciadamente todavía se quedaban cortas.

En la fase aguda de la enfermedad, la mayoría de los enfermos mostraban una neumopatía, casi siempre acompañada de afectación pleural, hipertermia constante pero con un patrón variable, malestar general y dolor de cabeza. En los días siguientes, coincidiendo con un descenso de la fiebre y de los síntomas generales aparecía un exantema maculopapuloso acompañado de prurito, debilidad muscular y mialgias que en casos graves llevaba a la impotencia funcional e invalidez (4, 5).

En la fase de cronicidad, la enfermedad se caracterizó por la presencia de un síndrome similar a la esclerodermia, con lesiones en la piel y caída del cabello, fenómeno de Raynaud, sequedad de las mucosas con síndrome seco y disfagia (6). En esta fase había una gran pérdida de peso, con disminución de la masa muscular y debilidad extrema, que obligaba al uso de silla de ruedas.

Una consecuencia de la afectación pulmonar en la fase aguda fue una hipertensión pulmonar secular con grave repercusión hemodinámica y cardiológica (7, 8). Otra manifestación muy característica y que motivó bastantes publicaciones fue la fascitis eosinofílica (9, 10, 11).

Los hallazgos analíticos fueron siempre menos expresivos que la semiología clíni-

ca, no apareciendo anticuerpos frente a ningún tipo de germen y las alteraciones bioquímicas eran pobres o inconstantes. El dato más habitual fue una intensa eosinofilia, casi siempre acompañada de elevación de la cifra de IgE. Sin embargo no se comprobaban sensibilizaciones específicas frente a ningún tipo de alérgenos investigado en pruebas cutáneas o en RAST (12, 13). En los enfermos gravemente afectados se podía encontrar una pobre respuesta linfocitaria a los mitógenos y escasa síntesis de anticuerpos (14). La mayoría de los autores hallaron también fenómenos autoinmunes en la fase de cronicidad (15, 16), aunque el fenómeno autoinmune no resultaba probado para otros (14).

La evolución fue muy variable, falleciendo muchos enfermos en esta fase de la enfermedad, especialmente entre las personas de edad avanzada. En otros casos se produjo la curación completa o con mínimas secuelas. Sin embargo un número muy importante de casos continuó enfermo, incluso a los 10 años del comienzo de la enfermedad, pero presentando cuadros clínicos bastante diferentes de los que se hicieron patentes en la fase aguda de la enfermedad.

PACIENTES

Se determinó la fibronectina en 27 plasmas pertenecientes a 23 enfermos afectados de Síndrome Tóxico debido a la ingesta de aceite adulterado. La edad media de los pacientes fue de 11,3 años con un rango que osciló entre los 3 y los 20. En 4 pacientes estudiados en la fase aguda se pudo repetir la determinación posteriormente, durante el período de cronicidad. En algún caso se incluyeron varios miembros de la misma familia.

En total, 14 casos fueron estudiados durante la fase aguda, al comienzo de la

enfermedad y en los 13 restantes la determinación de la fibronectina fue llevada a cabo durante la fase de estado, entre 3 y 5 años más tarde.

El diagnóstico de todos los enfermos incluidos en el estudio habían sido aceptado por la Comisión del Síndrome Tóxico y todos ellos tenían formas de intensidad moderada o grave.

Características clínicas

En el momento de revisar los datos no aparecieron las historias de dos casos (n.º 8 y 18) de los que no hay detalles clínicos. En 10/23 enfermos la gravedad de las manifestaciones fue extraordinariamente intensa, pero también fue moderada o grave en todos los restantes. La neumonía atípica la presentaron 17/21 y fue muy intensa en el caso n.º 2 que precisó ser asistido en la UVI a causa de una insuficiencia respiratoria. Los dolores musculares intensos o neuromiopatía, de mayor o menor intensidad ocurrió en 15/21; el síndrome seco y/o esclerodermia en 13/21 y la afectación hepática 9/21, 3 de los cuales sufrían una auténtica hepatitis tóxica documentada analítica e histológicamente. Aunque la mayoría presentaron una pérdida ponderal, en 7 casos la delgadez era extrema, con pérdidas que oscilaron entre el 15-40 % del peso y figuran catalogados de caquexia. Varios casos tenían alteraciones hormonales, especialmente de la insulina y de la FSH-LH.

La evolución dependió mucho de la intensidad de las manifestaciones y fue buena en 6 enfermos que estaban sin manifestaciones clínicas a los 4-5 años del comienzo. La consideramos regular en 7 que continuaban teniendo síntomas leves, generalmente subjetivos, que no precisaban tratamiento, y mala en otros 7 que continuaban con rehabilitación, o cual-

quier otro tipo de alimentación o asistencia especial (Tabla I).

MÉTODOS

Determinación de fibronectina. Se realizó de acuerdo a la sistemática que ya fue publicada en anteriores artículos. Se midió por la técnica de electroinmunodifusión (EID) originariamente descrita por Laurell (15); para ello utilizamos un antisuero anti-FN humana comercial, obtenido en oveja (Serotec) que presenta una concentración de 500 mg de anticuerpo/l. y que además lleva incorporado 0,1 % de azida sódica y 0,01 % de tiomersal. Sirvieron de patrones de FN los de la misma casa a las diluciones de 25; 12,5; 6,25 y 3,12 mg/dl. Se realizaron varios ensayos previos hasta comprobar que las condiciones óptimas se lograban con 65 µl de anticuerpo para 7,5 ml de agarosa (0.86 % v.v.) y con los plasmas de las muestras diluidos 1/3. Estas diluciones se hicieron en buffer veronal pH 8.6 inmediatamente antes de la prueba. El coeficiente de variabilidad interensayo fue de 13,7 %.

Las placas se prepararon al 1 % en buffer veronal, fundiéndose la agarosa a 56°C, añadiendo el anticuerpo y derramándola sobre portas de cristal 70 × 100 mm situado en una superficie nivelada horizontalmente. Se dejaron enfriar en nevera a 5°C durante 1-2 horas. Luego se tallaron los pocillos del tamaño adecuado para la aplicación de 4 µl de las muestras. Una vez colocados los controles y las muestras, se pusieron las placas en la cubeta de electroforesis aplicándose una corriente de 40 v. durante 18 horas.

Las placas se lavaron 24-36 h. en suero salino para eliminar las proteínas no precipitadas. Generalmente los precipitados eran directamente visibles, pero se tiñeron

TABLA I. MANIFESTACIONES CLÍNICAS PRESENTADAS POR LOS ENFERMOS CON SÍNDROME TÓXICO INCLUIDOS EN EL ESTUDIO

n.º	Caso	Edad Inicio	Gravedad	Neum. Atípica	S. seco Escler.	Dermopatías	Neuromiopatía o mialgia	Hepatomegalia	Otros síntomas	Evolución
1	A.L.A.	6		SI	NO	No	SI			
2	B.C.G.	4	(+ + +)	SI	NO	Eritema facial	NO	SI	Anemia. Insuf. Respiratoria: UVI. Shock.	Regular
3	C.T.J.	9	(+ + +)	SI	SI	Hiperpigmentación	NO	NO	Astenia. Alopecia	Buena
4	C.T.G.	6	(+ + +)	SI	SI	Hipopigmentación	NO	SI	Caquexia. Trombosis de cava. HT portal	Regular
5	C.A.	15		SI	NO	Hiperpigmentación	NO	SI	Alopecia. Alt endocrinas.	Buena
6	F.S.M.	9		SI	SI	Hiperpigmentación. Prurito Infiltración dérmica	SI	NO	Alopecia. H.T. pulmonar	Regular
7	F.Y.	11		NO	SI	Eritema palmar Hiperpigmentación	SI	NO	Alopecia	Buena
8	G.M.R.	5								
9	H.A.C.	7		NO	NO	Hiperpigmentación. Atl. troficas	SI	NO	Impotencia funcional en manos	Regular
10	J.C.	14	(+ + +)	SI	SI	Exantema, hiperpigmentación	SI	SI	Alopecia	Mala
11	L.Y.	10		SI	NO	Exantema. Prurito. Pigmentación	SI	Hepatitis		Regular
12	M.M.	8		SI	NO	Exantema. Prurito.	SI	SI		Buena
13	M.M.	9	(+ + +)	SI	SI	Exantema. Prurito.	SI	Hepatitis	Caquexia. Alt. endocrinas	Mala
14	M.F.	11	(+ + +)	NO	SI	Hiperpigmentación	SI	Hepatitis	Invalidez. Caquexia. Infarto cerebral	Regular
15	M.J.	15	(+ + +)	NO	SI	Exantema. Prurito.	SI	NO	Invalidez. Alopecia. Caquexia	Mala
16	N.C.	7		SI	NO	NO	NO	NO		Buena
17	O.E.	5		SI	SI	Exantema. Hiperpigmentación	SI	NO	Alt endocrinas. Caquexia	Regular
18	R.C.	3								
19	R.H.	6		SI	NO	Exantema. Prurito.	NO	SI		Buena
20	R.P.	12		SI	SI	Exantema. Hiperpigmentación	SI	NO	Caquexia. Alt. endocrinas. Edemas	Mala
21	R.D.	10	(+ + +)	SI	SI	Hiperpigmentación	SI	NO	Alt. endocrinas	Mala
22	R.L.	15	(+ + +)	SI	SI	Exantema. Hiperpigmentación	SI	NO	Hipotiroidismo. Infarto cerebral	Mala
23	R.T.	11	(+ + +)	SI	SI	Exantema. Hiperpigmentación	SI	NO	Caquexia.	Mala

* Evolución: Buena (asintomáticos a los 5 años); Regular (tienen algún síntoma leve); Mala (siguen con rehabilitación o terapéutica).

para medirlos con más exactitud y poder conservarlos, con azul coomasia.

Se midió la longitud de los «rockets» y con los datos de los patrones se construyó una línea recta en papel logarítmico. Las longitudes de las muestras se llevaron a esa gráfica y por interpolación se obtuvo el valor en mg/dl que era multiplicado por el factor de dilución ($\times 3$).

Estudio estadístico

Para valorar las diferencias estadísticas entre dos grupos se utilizó el test de Mann-Whitney para muestras no apareadas y de distribución no paramétricas.

RESULTADOS

El nivel medio de fibronectina plasmática en los enfermos afectos de Síndrome Tóxico fue de $21,2 \pm 8,7$ mg/dl. Comparado al grupo de los controles normales (26 ± 6 mg/dl), la cifra resultó estar muy significativamente disminuida, lo mismo cuando utilizamos test de estudio paramétrico como la *t* de Student ($p: 0.009$) como si aplicáramos pruebas para muestras no paramétricas, como el test de Mann-Whitney ($p < 0.01$). Por otra parte encontramos que 11/27 plasmas presentaban valores por debajo del P_{c10} del grupo de 62 plasmas normales; límite que quedó finalmente establecido en 17,7 mg/dl (Tabla II).

Encontramos alguna diferencia al dividir el grupo de enfermos de acuerdo al criterio de que las determinaciones estuvieran realizadas en el mismo momento del inicio de la enfermedad o posteriormente, a lo largo de la fase de cronicidad. La cifra media al inicio fue de $23,0 \pm 8,9$ mg/dl y mas baja $19,3 \pm 8,4$ en la fase posterior ($p < 0.05$). El número de casos que tenían valores de fibronectina descendidos

fue también mayor en la fase de cronicidad ($8/13 = 61,5 \%$) que lo había sido en la fase aguda ($3/14 = 21,4 \%$).

TABLA II. FIBRONECTINA PLASMÁTICA

	CASO	F.N. INICIO	F.N. EVOLUCIÓN
1	A.L.A.	21,3	
2	B.C.G.		8,7
3	C.T.J.		27,5
4	C.T.G.	8,8	29,3
5	C.A.	39,0	
6	F.S.M.		25,6
7	F.Y.	25,2	
8	G.M.R.	25,2	
9	H.A.C.		30,9
10	J.C.	18,4	31,0
11	L.Y.	41,2	
12	M.M.	16,7	
13	M.M.		15,6
14	M.F.		13,2
15	M.J.		8,6
16	N.C.	28,7	
17	O.M.		17,2
18	R.C.	17,9	
19	R.H.	20,5	
20	R.P.	23,0	
21	R.D.	12,5	16,5
22	R.L.	24,1	16,3
23	R.T.		10,8
	Media	23,0	19,3
	Desv. St.	$\pm 8,9$	$\pm 8,4$
	Casos < P_{c10}	3/14	8/13

Fue imposible relacionar los valores descendidos de fibronectina con ninguna de las alteraciones clínicas más características, como pudieran ser el síndrome seco y/o esclerodermia; la afectación hepática en mayor o menor grado o las neuromiopatías. Por el contrario, el descenso fue significativo entre los casos que presentaban caquexia ($p < 0.05$) y entre los que se catalogaron como de intensidad muy grave ($p < 0.03$) (Tabla III).

TABLA III. FIBRONECTINA SEGÚN CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Situación Clínica	F.N. (mg/dl)	Diferencia
Fase inicial	23,0±8,9	
Fase de cronicidad	19,3±8,4	p<0.05
Casos muy graves	17,2±7,8	
Casos normales	25,7±7,7	p<0.03
Enfermos con caquexia	16,6±6,9	
Enfermos sin caquexia	23,9±8,7	p<0.05
Con esclerodermia y/o s. seco	21,5±8,0	
Sin esclerodermia ni s. seco	20,6±10,7	N.S.
Con afectación hepática	22,0±11,4	
Sin afectación hepática	20,7±6,6	N.S.
Grupo completo	21,2±8,7	

DISCUSIÓN

Los estudios epidemiológicos realizados acerca del Síndrome Tóxico llevaron a la certeza de que la enfermedad fue producida por una intoxicación alimenticia, debida a la ingestión de aceite tóxico, no apto para el consumo humano, que había sido modificado de forma fraudulenta (1). Exactamente el factor tóxico del aceite que desencadenó la enfermedad no se sabe. Se citaron compuestos como anilidas, radicales libres, derivados del ac. araquidónico, hidrocarburos halogenados, etc. (18). En el aceite adulterado apareció un índice de peróxidos muy superior al límite permitido para el consumo humano. Era muy rico en linoleico y carecía de antioxidantes, como la vitamina E (19). Se pensó que la ingestión del aceite supusiera una sobrecarga de radicales libres, que ocasionaría una peroxidación lipídica generalizada a nivel endotelial (20). En base a esta hipótesis se llevaron a cabo ensayos terapéuticos con superóxido-dismutasa y otros distintos fármacos antioxidantes como cis-

teina y vitamina E, pero los resultados fueron inconstantes (21).

La publicación de la epidemia del Síndrome Tóxico en España sirvió para conocer otras intoxicaciones por aceite ocurridas en 1968 Japón, donde se afectaron más de 13.000 personas y en Taiwan en 1979 (20). Estas intoxicaciones fueron debidas a bifenilos policlorados, pero la sintomatología clínica descrita en aquellos casos no era muy coincidente.

Las alteraciones no pudieron ser reproducidas de forma experimental en ningún tipo de animales. Por otra parte existió siempre la constancia de que dentro de las mismas familias, unos individuos enfermaron y otros no, habiendo ingerido el mismo aceite y compartido exactamente las mismas comidas. Estas razones sugieren que hay algún tipo de predisposición o de característica individual, quizás inmunológica, que provoca la enfermedad en unos casos y en otros no. Esta predisposición se relacionó con determinados antígenos HLA (21) y con la posibilidad

de una patogenia de carácter autoinmune (16, 24, 25).

La lesión histológica mas característica y que fue observada en prácticamente todos los órganos afectados fue una vasculitis que afectaba preferentemente a la íntima y que no tenía carácter necrotizante (26). La patología básica está constituida por lesiones proliferativas de carácter obliterante del endotelio vascular, con macrófagos espumosos en la íntima, infiltrados perivasculares y/o de la misma pared y fibrosis a distintos niveles (1, 18). Sin embargo estas lesiones vasculares no se hallaron en las glándulas salivares de los casos con síndrome seco, en los que había un constante infiltrado de linfocitos T (UCLH-1) similares a los linfocitos intraepiteliales del intestino, que es sabido tienen un carácter citotóxico (25). Estos datos apoyan que determinadas alteraciones, como el escleroderma y el síndrome seco, tengan una etiología diferente, de carácter autoinmune (25).

López Fernández y col. (27) demostraron en 1989 en 115 enfermos de Síndrome Tóxico unos títulos elevados de factor VIII y de factor con Willebrand, tanto medido antigénicamente como a través de agregación a la ristocetina. Esta elevación se correlacionaba significativamente con las lesiones de escleroderma, el síndrome seco y el fenómeno de Raynaud. Por el contrario no ocurría en aquellos enfermos que presentaban otra distinta sintomatología, p. ej. afectación respiratoria o neuromuscular. Los autores creen que el incremento de estos factores sea un reflejo de la agresión vascular generalizada.

En un estudio de parecidas características, Vergara y col. (28) hallaron que la síntesis de prostaciclina (PGI) *in vitro*, tras estímulos con factor plasmático estimulador de la prostaciclina (PSPF) procedentes de enfermos de Síndrome Tóxico estaba

disminuido ($p < 0.001$) en la fase aguda de la enfermedad y 29/29 enfermos tenían cifras debajo del límite inferior. Sin embargo la respuesta se incrementaba en la fase de cronicidad y alcanzaba los valores normales en todos los casos, salvo en 3. Los autores suponen que en estos enfermos el daño vascular provocado por las anilinas ocasiona una síntesis disminuida de la PGI Y que el PSPF podría ser normal o incluso elevado, pero no poder funcionar al estar bloqueado por la gran cantidad de peróxidos y radicales libres.

Tanto en el caso de los factores de la coagulación, como de la PGI, que son liberados por los vasos la dinámica es parecida. Ante determinados estímulos se provoca un aumento de la síntesis, cuando estos estímulos son repetidos, o el endotelio sufre una daño exagerado, la capacidad de respuesta se agota y a consecuencia de ellos los niveles plasmáticos del factor disminuyen.

La situación de la fibronectina puede tener algo en común con la del factor VIII o la PGI. Sin embargo el endotelio vascular no es su única fuente y puede ser sintetizado en otros lugares, especialmente en el hígado (29), aunque también en el glomérulo (30). Por consiguiente la dinámica de la respuesta resulta algo más compleja de interpretar, ya que los demás tejidos pueden compensar el fallo vascular. En el Síndrome Tóxico las lesiones hepáticas, con mayor o menor intensidad, están presentes en un 25 % de los enfermos (18, 31), por lo que dicha compensación puede quedar muy comprometida.

En los modelos experimentales de inflamación crónica, así como en el LES murino, la fibronectina plasmática aumenta (32, 33). En el hombre también hay cifras altas en el LES y en la artritis reumatoide (34, 35). Por ello cabría esperar que el Síndrome tóxico, enfermedad crónica y

tan similar a la esclerodermia, hubiera una elevación de la fibronectina, pero no sucedió así. Tampoco la disminución demostrada por nosotros se relacionaba con la esclerodermia y el síndrome seco, como ocurría con el factor VIII (27).

Para explicar el descenso de fibronectina plasmática en el Síndrome Tóxico hay varias posibilidades. Una de las posibles explicaciones sería el descenso en la producción, debido al gran daño vascular y hepático presente en estos enfermos. Ya eran conocidas tasas disminuidas en la cirrosis hepática (36), en el síndrome de Reye (37), también está descendida la fibronectina en una enfermedad con lesiones vasculares como es el síndrome de Kawasaki (38). Sin embargo no pudimos demostrar que la fibronectina estuviera más baja en los enfermos de nuestro estudio que tenían hepatitis tóxica.

Otra posible explicación para el descenso es un aumento del consumo. Es el mecanismo que ocurre en la CID y en determinados estados tromboticos (39, 40). Los enfermos de Síndrome Tóxico tienen tendencia a trombosis y al menos 3 de los pacientes sufrieron graves problemas: trombosis mesentérica y cerebral, no pu-

diendo descartarse que hubiera habido alteraciones menores desapercibidas en el contexto clínico. Sin embargo la fibrina no es el único ligando y la fibronectina plasmática puede consumirse al fijarse a otras moléculas plasmáticas, entre las que están proteoglicanos, colágeno y otras moléculas, que pudieran estar presentes en la circulación sanguínea de unos enfermos tan complejos como estos y que recibieron sustancias extrañas tóxicas.

Finalmente, como ocurre con otras proteínas plasmáticas, también se describió un descenso de la fibronectina en los estados de subnutrición (41), lo que estaba presente y en la gran mayor parte de los enfermos y en algunos de forma muy intensa con pérdidas superiores al 15 % del peso corporal y que llegó a ser del 40 % en un enfermo.

El descenso de fibronectina plasmática es coincidente en los enfermos subnutridos y en los casos clasificados muy graves. Ciertamente son dos criterios sobrepuestos y las observaciones de que disponemos resultan insuficientes para definir cuál de ellos es el principal causante, si la intensidad del daño vascular o la pérdida de peso.

BIBLIOGRAFIA

1. TABUENCA, J. M.: *Toxic Allergic syndrome caused by the ingestion of rapeseed oil denatured with aniline*. Lancet 1981; II: 567-568.
2. JENICEK, M.; BERRAONDO, I.: *Síndrome tóxico epidémico. Evaluación desde el punto de vista de la epidemiología clínica*. Rev. Clin. Esp. 1985; 177: 99-103.
3. CATALA, F. J.; MATA, J. M. S.: *Epidemiología del Síndrome Tóxico*. Symposium Nacional Síndrome Tóxico, Madrid 11-12 junio 1982, pp. 143-167.
4. KILBOUME, E. M.; RIGAU PÉREZ, J. G.; HEATH, C. W.; ZACK, M. M.; FALK, H.; MARTÍN MARCOS, M.; de CARLOS, A.: *Clinical epidemiology of toxic-oil syndrome: Manifestations of a New illness*. N. Engl. J. Med. 1983; 309: 1.408-1.414.
5. CENTER FOR DISEASE CONTROL: *International notes: Atypical pneumoniae in Spain*. Morb. Mortal. Weekly Res 1981; 30: 436-438.
6. OLMEDO GARZÓN, F. J.; ZEA MENDOZA, A. C.; ALONSO RUIZ, A. y col.: *Intoxicación epidémica por aceite adulterado: Una nueva forma de síndrome esclerodiforme*. Med. Clin. 1982; 79: 1-8.
7. GARCÍA DORADO, D.; MILLER, D. D.; GARCÍA, E. J. y col.: *An epidemic of pulmonary hypertension after toxic rapeseed oil ingestion in*

- Spain J. Am. Coll. Cardiol. 1983; 1: 1.216-1.222.
8. FERNÁNDEZ SEGOVIANO, P.; ESTEBAN, A.; MARTÍNEZ CABRUJA, R.: *Pulmonar vascular lesions in the toxic oil syndrome in Spain*. Thorax 1983; 38: 724-729.
 9. MILLER, D. D.; CHAITMAN, B. R.: *Toxic-oil syndrome*. N. Engl. J. Med. 1984; 310: 1260-1261.
 10. DÍAZ PÉREZ, J. L.; ZUBIZARRETA, J.; GARDEAZABAL, J.; GODOY, J.: *Fascitis eosinofílica familiar inducida por aceite tóxico*. Med. Cutan Iberolatín 1988; 16: 51-58.
 11. RICO, H.; HERNÁNDEZ, E. R.; TORRUBIANO, J.; NÚÑEZ, M.; HIGUERAS, J. C.: *Fascitis difusa como complicación del síndrome tóxico*. Arch. Fac. Med. 1985; 43: 347-349.
 12. TOXIC EPIDEMIC SYNDROME GROUP: *Toxic epidemic syndrome in Spain 1981*. Lancet 1982; II: 697-702.
 13. BROSTOFF, J.; BLANCA, M.; BOULTON, P.; SERRANO, S.: *Absence of specific IgE antibodies in toxic oil Syndrome*. Lancet 1982; I: 277.
 14. CAMPOS FERRER, A.; OTEO OCHOA, L. A.; ALFONSO VALDIVIESO, M.; DE LA CRUZ RÍOS, J. L.; ALVAREZ, R.: *Estudio inmunológico de pacientes afectados de enfermedad por aceite tóxico*. Med. Clin. 1984; 83: 236-238.
 15. RODRÍGUEZ DE LA SERNA, A.: *Síndrome del aceite tóxico y autoinmunidad*. Med. Clin. 1985; 84: 60.
 16. SAN SEGUNDO, D.; ORTIZ SANZ, V.: *Síndrome del aceite tóxico y autoinmunidad*. Med. Clin. 1985; 85; 37.
 17. LAURELL, C. B.: *Quantitative estimation of proteins by electrophoresis in agarose gel containing antibodies*. Anal. Biochem 1966; 15: 45-52.
 18. SOLÍS-HERRUZO, J. A.; CASTELLANO, G.; COLINA, F. y col.: *Hepatic injury in the toxic epidemic syndrome caused by ingestion of adulterated cooking oil (Spain 1981)*. Hepatology 1984; 4: 131-139.
 19. VIOQUE, A.; GELPI, E.: *Contribución del programa del CSIC al estudio de la Etiología y patogenia del síndrome tóxico*. Symposium Nacional Síndrome Tóxico, Madrid 11-12 junio 1982, pp. 514-533.
 20. DEL VALLE GUTIÉRREZ, F. J.; RODRÍGUEZ NORIEGA, A.; LÓPEZ ENCUESTRA, A.; GÓMEZ REINO, J.; MARTÍN ESCRIBANO, P.; SOLÍS HERRUZO, J. A.: *Radicales libres; Hipótesis patogenia explicativa del Síndrome Tóxico*. Symposium Nacional Síndrome Tóxico, Madrid 11-12 junio 1982, pp. 557-564.
 21. RUIZ TORRES, A.; IZAGUIRRE, J.; CORDERO, E.; GARCÍA MÉNDEZ, J. A.; RUIZ AYUSO, F.: *Utilización de la D-Penicilamina en el Síndrome Tóxico*. Symposium Nacional Síndrome Tóxico, Madrid 11-12 junio 1982, pp. 616-618.
 22. KAWANE, H.; SOEJIMA, R.: *Toxic oil syndrome*. N. Engl. J. Med. 1984; 310: 1.261.
 23. VICARIO, J. L.; SERRANO RÍOS, M.; SAN ANDRÉS, F.; ARNAIZ, A.: *HLA-DR3, DR4 Increase in chronic stage of spanish oil disease*. Lancet 1982; I: 276.
 24. LAHOZ, C.; TRICAS, L.; VELA, C.; LAUZURIGA, P.; GURBINDO, C.; GARCÍA, R.: *Hiper IgE, eosinophilia and immunological hyper-activity due to ingestion of adulterated rapessed oil (toxic oil Syndrome)*. Eur. J. Resp. Dis. 1983; supl. 126; 64: 415-418.
 25. OLIVA ALDAMIZ, H.; AGUILERA TAPIA, B.; SEGURA PEZO, G.; RIVAS MANGA, C.: *Patología de la glándula salival labial en el síndrome por aceite tóxico adulterado en España: Una forma de síndrome de Sjogren secundario*. Med. Clin. 1988; 182: 71-78.
 26. MARTÍNEZ TELLO, F. J.; NAVAS PLACIOS, L. L.; RICOY, J. R.; GIL MARTÍN, R.; CONDE, J. M.; COLINA RUIZ, F.; TÉLLEZ, T.; CABELLO, A.; MADERO, S.: *Pathology of a new toxic syndrome caused by the ingestion of adulterated oil in Spain*. Virchows Arch. Pathol. Anat. 1982; 397: 261-285.
 27. LÓPEZ FERNÁNDEZ, M. F.; LÓPEZ BERGES, C.; FERMOSE, J.; MARTÍN PASCUAL, A.; SÁNCHEZ HERNÁNDEZ, J. J.; LÓPEZ BORRASCA, A.; BAILLE, J.: *High levels of plasma FVIII and vWF in the toxic epidemic syndrome patients*. Thromb Haemost 1989; 62: 690-693.
 28. VERGARA, M.; ALVAREZ GUIASOLA, J.; BLANCO, ALFREDO; BLANCO, ANA: *Estudio del factor plasmático estimulante de la prostaciclina en la infancia. Su repercusión en la patología trombótica y vascular*. Premios Ordesa 1987 a la Investigación Pediátrica. Ordesa 1988; pp. 17-47.
 29. OUAISSI, M. A.; CAPRON, A.: *Fibronectines: Structures et fonctions*. Ann. Inst. Pateur Immunol 1985; 136 C: 169-185.
 30. SCHENA, F. P.; PERTOSA, G.: *Fibronectin and the kidney*. Nephron 1988; 48: 177-182.
 31. SOLÍS-HERRUZO, J. A.; CASTELLANOS, G.; COLINA, F.; MORILLAS, J. D.; MUÑOZ, M. T.; DÍAZ RUBIO, C.: *Hepatopatía en el síndrome tóxico por consumo de aceite adulterado en el área de Madrid 1981*. Gastroenterol Hepatol 1982; 5: 113-124.
 32. SCOTT, D. L.; ROBINSON, M. W.; YOSHINO, S.: *Fibronectin in Chronic inflammation: Studies using the rat air pouch model of chronic allergic inflammation*. Br. J. Exp. Path. 1985; 66: 519-523.
 33. CONNOLLY, K.; STECHER, V. J.; KAPLAN, J. E.; MIELENS, Z.; ROSTAMI, H. J.; SAELENS, J. K.:

- The effect of anti-inflammatory drugs on plasma fibronectin.* J. Rheumatol 1985; 12: 758-762.
34. CARSONS, S.; PARENTI, D.; LAVIETES, B.; DIAMOND, H. S.; SINGER, A.; BOXER, M.: *Plasma fibronectin in systemic lupus erythematosus: Relationship to clinical activity, dna binding and acute phase proteins.* J. Rheumatol 1985; 12: 1.088-1.092.
 35. SCOTT, D. L.; FARR, M.; CROCKSON, A. P.; WALTON, K. W.: *Synovial fluid and plasma fibronectin levels in rheumatoid arthritis.* Clin. Sci. 1981; 62: 71-76.
 36. RODRÍGUEZ BUENO, S.; ORDI, J.; VILARDELL, M.; VICENTE, P.; GARCÍA-BRAGADO, F.; BOSCH, J.; VILLAR, M.; ALIJOTAS, J.: *Tasa de fibronectina plasmática en pacientes con cirrosis hepática. Su relación con el factor V coagulante.* Med. Clin. 1985; 85: 746-748.
 37. YODER, M. C.; GERDES, J.; HUMMELER, K.; DOUGLAS, S. D.; POLIN, R. A.: *Plasma fibronectin deficiency in reye syndrome.* J. Pediatr. 1984; 105: 436-438.
 38. SHIMUZI, S.; KURATSUJI, T.; OJIMA, T.; TAKAHASHI, E.: *Plasma fibronectin concentrations in mucocutaneous lymph node syndrome.* Arch Dis. Child. 1986; 61: 72-74.
 39. GOUEMAND, M.: *La fibronectine plasmatique.* Rev. Franc. Trans. Immuno Hematol 1983; 26: 279-298.
 40. AHIGREN, T.; BERGHEM, L.; JARSTRAND, C.; LINDQUIST, L.: *Plasma fibronectin is initially decreased during septicemia.* Scand J. Infect Dis. 1985; 17: 107-112.
 41. YODER, M. C.; ANDERSON, D. C.; GOPALAKRISHNA, G. S.; DOUGLAS, S. D.; POLIN, R. A.: *Comparison of serum fibronectin, prealbumin and albumin concentrations during nutritional repletion in protein-calorie malnourished infants.* J. Pediatr. Gastroenterol Nutr. 1987; 6: 84-88.

Petición de Separatas:

Dr. ALFREDO BLANCO QUIRÓS
 Cátedra de Pediatría
 Facultad de Medicina.
 C/ Ramón y Cajal, 5
 47005 VALLADOLID

Detección de alteraciones urinarias mediante tira reactiva en atención primaria

M. SÁNCHEZ JACOB, F. BLANCO URZAIZ, T. BERNARDO FERNÁNDEZ y S. MONTERO ALONSO

RESUMEN: La detección de patología nefro-urológica corresponde al pediatra generalista, y se incluye en los exámenes sistemáticos de salud. Estudiamos 335 niños asintomáticos en los que el análisis de orina se realiza como método de screening y 72 niños con sintomatología diversa que obliga a descartar la presencia de patología nefro-urológica. El 25 % de los niños asintomáticos presentan alteraciones en la tira reactiva, porcentaje que no difiere del que se observa en niños con sintomatología. **PALABRAS CLAVE:** ALTERACIONES URINARIAS. NEFRO-UROLÓGICA. ATENCIÓN PRIMARIA.

SCREENING OF URINARY DISTURBS BY A REACTIVE STRIP IN PRIMARY CARE. (SUMMARY): The screening of nephro-urological pathology is the responsibility of general pediatrician and so this task is included in the routinery health checkup. We made a screening urinary analysis in 335 non-symptomatic children and this group was compared to 72 patients suffering several disturbs which needed to rule out any nephro-urological pathology. A 25 % of non-symptomatic showed any abnormality in the urine strip analysis; this percentage was similar in the symptomatic children. **KEY WORDS:** URINE SCREENING, NEPHRO-UROLOGICAL PATHOLOGY, PRIMARY CARE.

INTRODUCCIÓN

Los exámenes de salud realizados de manera sistemática tienen una especial significación entre las medidas concretas encomendadas a promocionar la salud infantil. Representan una forma particular de entender el quehacer pediátrico, enfocándolo especialmente hacia la detección de las enfermedades y el diagnóstico precoz.

Dentro del contenido de los mismos se incluye la detección de patología nefro-urológica mediante la realización de análisis rutinarios de orina. La conveniencia (1-4) o no (5, 6) de su realización, y el momento de su ejecución han sido am-

pliamente discutidos y están en relación con los hallazgos encontrados. En nuestro país, se incluyen sistemáticamente dentro de los programas de salud del lactante y preescolar, practicándose a los 5 meses y 2 años respectivamente (7).

El objetivo de nuestro estudio ha sido evaluar la frecuencia de alteraciones detectadas en el análisis de orina como método de screening y ante la sospecha de patología nefro-urológica.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha realizado un estudio retrospectivo de los resultados de análisis de orina

realizados en el Centro de Salud la Victoria (Valladolid, capital), durante 2 años (Enero 1989 a diciembre 1990).

Las muestras de orina correspondían a 407 niños, de edades comprendidas entre 0 y 10 años. Los niños fueron agrupados en sintomáticos y asintomáticos, en función de que la analítica urinaria se hubiera realizado por presentar sintomatología diversa sugerente de patología nefrourológica, o como método de screening en el examen sistemático de salud.

Se sucedió a separar a los niños en dos grupos según la edad (menores y mayores de dos años), por las connotaciones especiales que tiene el hallazgo de alteraciones urinarias en los lactantes.

La muestra de orina recogida fue la correspondiente a la primera micción de la mañana. El sistemático de orina fue realizado mediante tira reactiva (Multistix 10 SG, Ames, Miles Martin Lab. SAE, Madrid, España), que contempla 10 parámetros urinarios. La lectura fue automatizada en clinitek 200 (Ames, Miles Martin Lab. SAE, Madrid, España).

Los parámetros estudiados fueron los siguientes: densidad, pH, nitritos, leucocitos, proteínas, hematíes y glucosa.

En todas las orinas que presentaban algún hallazgo patológico en la tira reactiva,

excepto las que mostraban alteraciones aisladas de la densidad o el pH, se realizaba un estudio del sedimento, considerando como hematuria microscópica y leucocituria significativa la existencia de más de 5 hematíes/campo y más de 10 leucocitos/campo respectivamente. La presencia de cilindros células, cristales y bacilos se hacía constar en el sedimento en caso positivo.

Según el resultado, en algunos casos se solicitó un segundo sistemático y/o urinocultivo.

RRSULTADOS

El total de niños estudiados fue de 407; de ellos en 397 se realizó sistemático de orina y en 10 solamente urinocultivo.

Las características de los 397 pacientes con sistemático de orina las resumimos en la Tabla I.

Fueron mayoritariamente preescolares y escolares (82,1 %), y no existieron diferencias de sexo (204 niños y 193 niñas).

Resultados en niños asintomáticos

En 335 niños en los que se realizó sistemático de orina como screening incluido en el examen sistemático de salud, hemos detectado alteraciones significativas en 85 (25,3 %). La distribución por edades de

TABLA I. NÚMERO DE NIÑOS CON SISTEMÁTICO DE ORINA

EDAD	<2 AÑOS	>2 AÑOS	TOTAL
SEXO			
Varones	36	168	204
Mujeres	35	158	193
TOTAL	71 (17,9 %)	326 (82,1 %)	397 (100 %)

los mismos y el número de alteraciones detectadas quedan reflejadas en la Tabla II.

Al menos uno de los parámetros del sistemático fue patológico en el 62,3 % de los niños menores de 2 años y en el 17,1 % de los mayores de edad. Las alteraciones más frecuentemente observadas han sido la densidad y el pH en los niños menores, y la densidad y la existencia de hematíes, leucocitos y proteínas en los mayores.

En la Tabla III se presentan las alteraciones del sedimento correspondiente a la presencia de leucocitos, hematíes o nitritos + en este grupo de niños. La leucocituria fue significativa en 12 de los 28 niños con leucocituria en el sistemático (42,8 %). Sólo 1 niño de los 9 con hematuria y 2 de los 7 con nitritos + presentaron hematuria microscópica y presencia de bacilos respectivamente.

Se han realizado 14 urinocultivos en niños con alteraciones en el sistemático y/o

TABLA II. NIÑOS ASINTOMÁTICOS: ALTERACIONES EN EL SISTEMÁTICO

EDAD	<2 AÑOS	>2 AÑOS
Niños estudiados	61	274
Niños con alteraciones	38 (62,3 %)	47 (17,1 %)
N.º de alteraciones detectadas	54	49
Densidad	15	10
pH	13	5
Hematíes (indicios)	0	9
Proteínas (indicios)	8	8
Nitritos: (+)	5	2
Leucocitos (indicios)	6	9
(+)	5	5
(+ +)	2	1
Glucosa	0	0

TABLA III. NIÑOS ASINTOMÁTICOS: CORRELACIÓN ENTRE HALLAZGOS EN EL SISTEMÁTICO Y EL SEDIMENTO URINARIO

ALTERACIONES EN EL SISTEMÁTICO	ALTERACIONES EN EL SEDIMENTO		
	LEUCOCITURIA SIGNIFICATIVA N.º	HEMATURIA SIGNIFICATIVA N.º	BACILOS N.º
LEUCOCITOS			
<2A. (N.º 13)	5	0	0
>2A. (N.º 15)	7	0	2
HEMATIES			
<2A. (N.º 0)	0	0	0
>2A. (N.º 9)	0	1	0
NITRITOS			
<2A. (N.º 5)	0	0	2
>2A. (N.º 2)	0	0	0

sedimento, siendo todos ellos negativos, excepto en un niño menor de dos años que resultó positivo a *Proteus*.

Resultados en niños sintomáticos

Se han realizado 72 sistemáticos en niños que presentaban sintomatología diversa. Los motivos que indujeron a su realización, la distribución por edades, así como el número de niños con alteraciones significativas quedan reflejados en la Tabla IV. Como se puede observar, en los de menor edad el motivo más frecuente de consulta es el estacionamiento ponderal y/o anorexia. En los mayores predomina la enuresis, sintomatología miccional (polaquiuria, disuria) y abdominalgia.

de los niños menores de dos años y en el 20,68 % de los mayores de edad. Las alteraciones más frecuentemente observadas han sido la densidad en los niños menores de dos años, y la densidad y existencia de leucocitos en los mayores. En el sedimento urinario hemos detectado 3 casos de hematuria significativa.

En 20 niños (10 menores de dos años y 10 mayores), se realizaron urinocultivos, siendo todos negativos salvo en 3 casos que presentaron infección urinaria y *Klebsiella* (retrato ponderoestatural), a *E. Coli* (disuria) y a *Estafilococo Aureus* (retrato pondero-estatural), siendo todos ellos niños menores de dos años.

TABLA IV. NIÑOS SINTOMÁTICOS: MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Niños estudiados	Niños con alteraciones		
	< 2 años 14	> 2 años 58	18 (25 %)
CLINICA			
Fiebre	0	4	2
Vómitos	0	4	2
Abdominalgias	0	7	2
Estacionamiento ponderal y/o anorexia	12	3	5
Aumento de VSG	0	1	0
Edema palpebral	0	1	0
Infección urinaria previa	1	2	1
Púrpura de Schonlein-Henoch	0	1	0
Dolor lumbar	0	2	0
Enuresis	0	15	1
Polaquiuria	0	8	3
Disuria	1	8	3
Orina fuerte	0	2	0

Se han detectado alteraciones significativas en 18 (25 %). La distribución por edades y el número de alteraciones detectadas quedan reflejadas en la tabla V.

Al menos uno de los parámetros del sistemático fue patológico en el 42,85 %

Finalmente en 10 niños (8 mayores de dos años y 2 menores), se practicó exclusivamente urinocultivo por diversos motivos, evidenciándose 2 infecciones urinarias a *E. Coli* (orina fuerte) y a *Proteus* (infección urinaria previa).

TABLA V. NIÑOS SINTOMÁTICOS: ALTERACIONES EN LA ORINA

Niños estudiados	< años 14	> 2 años 58
Niños con alteraciones	6 (42,85 %)	12 (20,68 %)
N.º de alteraciones detectadas	13	14
Densidad	6	5
pH	1	0
Hematíes (indicios)	1	0
Proteínas (indicios)	0	2
(+)	1	2
Nitritos: (+)	0	0
Leucocitos (indicios)	2	4
(+)	1	1
(+ +)	1	0
Glucosa	0	0
Sedimento		
Leucocitos	0	0
Hematíes	0	3
Bacilos	1	0

DISCUSIÓN

En nuestro país, la incidencia de insuficiencia renal terminal (IRT) en menores de 15 años se cifra en 4 nuevos casos por millón de habitantes y año, y las causas más frecuentes de la misma son pielonefritis/malformaciones nefrourológicas, glomerulonefritis y enfermedades hereditarias (8).

La problemática personal que supone para el niño y su entorno familiar la confirmación de una insuficiencia renal crónica (IRC), junto con el gasto económico generado por estos pacientes (9), justifica una política de investigación coordinada, con vistas a conseguir una reducción en la incidencia de las enfermedades renales invalidantes de la infancia.

Corresponde al pediatra general la actuación a nivel de la prevención primaria y secundaria, tratando de evitar el desarrollo de enfermedades renales que van a

conducir a la IRT durante su evolución, y diagnosticando precozmente la enfermedad ya instaurada.

Los programas de despistaje de glomerulopatías subclínicas y bacteriurias asintomáticas se han llevado a cabo sobre diversos grupos de población con resultados controvertidos (4, 5, 10-14).

En nuestro país, se han conseguido detectar glomerulopatías en el 1,66 % de la población estudiada (11) y bacteriurias asintomáticas en porcentajes variables que oscila entre 1,27 % (10) y 5 % (3) en menores de 2 años y entre el 2,2 % (2,15) y 3,7 % (16) en escolares.

Con el ánimo de efectuar una revisión crítica de la actuación que estamos llevando a cabo en nuestro medio, y siendo conscientes del pequeño número de casos que componen la muestra, diseñamos este estudio.

En niños asintomáticos incluidos en el programa de despistaje de patología nefro-

urológica hemos detectado alteraciones en la tira reactiva en el 25 %. El 62,3 % de los lactantes presentaban hallazgos patológicos, siendo las alteraciones más frecuentemente observadas la densidad y el pH. El alto porcentaje de alteraciones observadas, está probablemente en relación con un incorrecto método de recogida de la orina.

En los niños mayores hemos detectado alteraciones en el 17,1 %. Al comparar estos datos con la bibliografía, llama la atención que nuestro porcentaje de niños preescolares y escolares es superior al 9,7 % (15) y 12,87 % (27 referido por otros autores, si bien hay que tener en cuenta que en la mayoría de las publicaciones no se tienen en cuenta alteraciones aisladas de la densidad y pH, si valoradas en nuestro caso.

Es de destacar la escasa correlación que presenta el sedimento urinario con respecto a la tira reactiva. La leucocituria fue significativa en el sedimento en 12 de los 28 niños (42,8 %) con leucocituria en la tira. Tan sólo 1 niño de los 9 con hematuria y 2 de los 7 con nitritos + en el sistemático presentaron hematuria y presencia de bacilos respectivamente en el sedimento. En este sentido, estamos de acuerdo con otros autores (11) en afirmar que las tiras reactivas son tests excesivamente sensibles que dan lugar a falsos positivos. Por otra parte hemos despreciado todos aquellos sedimentos con hematuria o leucocituria inferior a 5 hematíes y 10 leucocitos por campo respectivamente, hecho que contribuye a disminuir el porcentaje de positividad en el sedimento.

Hemos detectado un solo caso de bacteriuria asintomática en niños menores de 2 años, aunque hay que tener en cuenta que en este grupo de niños únicamente se han realizado 14 urinocultivos, exclusivamente en aquellos cuyo sedimento de ori-

na y/o un segundo sistemático sugirieran fuertemente el diagnóstico de infección urinaria.

Teniendo en cuenta que la nefropatía por reflujo se genera como consecuencia de la conjunción de reflujo vésico-ureteral e infección del tracto urinario en los primeros años de la vida, y que este hecho es especialmente cierto si la infección urinaria adopta un carácter febril o existen signos indicativos de pielonefritis aguda (17), junto con el hecho de que un alto porcentaje de las bacteriurias asintomáticas remiten cuando éstas no se tratan, no hemos creído oportuno realizar un mayor número de urinocultivos en niños asintomáticos.

En niños que presentaban sintomatología que hacía sospechar la existencia de patología nefro-urológica, hemos detectado alteraciones en el sistemático en el 25 %, porcentaje que no difiere del observado en niños asintomáticos. Sin embargo en este grupo de niños hemos encontrado un mayor número de infecciones urinarias que en los niños asintomáticos ya que se detectaron 3 urinocultivos positivos de un total de 20 realizados. Los 3 niños con infección urinaria eran menores de 2 años y consultaron en 2 ocasiones por retraso pondero-estatural y en otra por disuria.

En otros 10 niños en los que exclusivamente se realizaron urinocultivos se comprobó la existencia de infección urinaria en 2 casos que referían presencia de orina fuerte y antecedentes de infección urinaria respectivamente.

Así pues, en niños con sintomatología hemos detectado un 16,6 % de cultivos positivos frente al 7 % del grupo asintomático.

Somos conscientes de las limitaciones de los resultados obtenidos, dado el pequeño número de casos que impide obte-

ner conclusiones. Sin embargo, creemos poder afirmar los siguientes hechos.

— El porcentaje de niños que presentan alteraciones en la tira reactiva de orina, incluida en el examen sistemático de salud no difiere del que se observa en niños con sospecha de patología nefrourológica. Por ello ponemos en duda la utilidad del análisis rutinario de orina.

— El alto porcentaje de lactantes con parámetros alterados en el sistemático de

orina, nos induce a pensar en un incorrecto método de recogida de orina. En este sentido, sería deseable revisar las consideraciones que hacemos a las madres en cuanto al método de recogida.

— En niños con sintomatología general y/o urinaria, resulta obligado descartar la presencia de infección urinaria mediante la práctica de urinocultivo.

BIBLIOGRAFIA

1. SCHENA, F. P.: *A retrospective analysis of the natural history of primary IgA nephropathy worldwide*. Am. J. Med. 1990, 89; 2: 209-215.
2. GARCÍA, J.; JAÉN, F.; VALDIVIESO, B.; GÓMEZ, M.; MARINO, J. A.; RODRÍGUEZ, M.: *Resultados del multitest de orina como prueba incluida en un programa de salud del escolar y adolescente*. At. Primaria. 1988, 5; 10: 52-53.
3. MUÑOZ, C.; ARROYO, M. L.; TORRES, C.; SÁNCHEZ, M.: *Detección de bacteriuria asintomática en niños menores de dos años*. An. Esp. Pediatr. 1989, 30; S36: 61.
4. HISANO, S.; UEDA, K.: *Asymptomatic haematuria and proteinuria: renal pathology and clinical outcome in 54 children*. Pediatr. Nephrol. 1989, 3; 3: 229-234.
5. MITCHELL, N.; STAPLETON, F. B.: *Routine admission urinalysis examination in pediatric patients: a poor value*. Pediatrics. 1990, 86; 3: 345-349.
6. KLEVAN, J. L.; DE JOUG, A. R.: *Urinary tract symptoms and urinary tract infection following sexual abuse*. AJDC. 1990, 144; 2: 242-244.
7. MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO (Dirección General de Planificación Sanitaria). *Guía para la elaboración del programa del lactante y preescolar en atención primaria de salud*. 4.ª ed. Servicio de publicaciones del Ministerio de Sanidad y Consumo, 1986.
8. SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA: *Actualización del registro de enfermos menores de 15 años en insuficiencia renal terminal*. XVII Reunión Nacional de Nefrología Pediátrica. Málaga, 1990.
9. OREJAS, G.; MÁLAGA, S.; SANTOS, F.; MARTÍNEZ, I.; RODRÍGUEZ, L. M.; REY, C.: *Manejo del niño en insuficiencia renal crónica no terminal. Una aproximación al coste medio anual*. An. Esp. Pediatr. 1990; 33: 335-338.
10. BONILLA, C.; ROLLÁN, A.; GONZÁLEZ, A.: *Detección de alteraciones nefrourológicas en el lactante mediante tira reactiva en una consulta de puericultura*. An. Esp. Pediatr. 1988, 29, 3: 244-247.
11. GANCEDO, C.; PÉREZ, C.; GÓMEZ, N.; ALVAREZ, S.; SÁNCHEZ BAYLE, M.; ECÍJA, J. L.: *Utilidad de las tiras reactivas para orina en el despistaje de enfermedades renales y genitourinarias en una población infantil asintomática*. Abstract. An. Esp. Pediatr. 1982.
12. WETTERGREN, B.; JODAL, U.: *Spontaneous clearance of asymptomatic bacteriuria in infants*. Acta Paediatr. Scand. 1990, 79; 3: 300-304.
13. DODGE, W. F.; WEST, E. F.; SMITH, E. H.; BUNCE, H.: *Proteinuria and hematuria in school children: epidemiology and early natural history*. J. Pediatr. 1976, 88: 327-347.
14. WOOLHANDLER, S.; PELS, R. J.; BOR, D. H.; HIMMELSTEIN, D. U.; LAWRENCE, R. S.: *Dipstick urinalysis screening of asymptomatic adults for urinary tract disorders, I. Hematuria and proteinuria*. JAMA 1989, 262; 9: 1.214-1.219.
15. SEBASTIÁN, V.; VÉLEZ DE GUEVARA, A.; ALCÁCER, M. D.; HERRERO, E.; ORQUI, A.: *Valoración de las tiras reactivas de orina como despistaje de patología urinaria en consulta de ambulatorio*. Abstract. An. Esp. Pediatr. 1989, 30; S36: 74.

16. NACHER, A.; MAZÓN, A.; VITORIA, I.; BOSCA, J.; ESTAN, J.: *Evaluación de screening: anemias, infección urinaria y mantoux en un programa de salud infantil*. Abstract. An. Esp. Pediatr. 1989, 30, S36: 61.
17. RODRÍGUEZ SORIANO, J.; VALLO, A.: UBETAGOYENA, M.; ARICETA, G.: *Nefropatía por reflujo*. An. Esp. Pediatr. 1990, 33, S43: 214-219.

Estudio clínico comparativo de diacetilmidecamicina y etilsuccinato de eritromicina en el tratamiento de faringoamigdalitis pediátricas.

J. ALONSO PALACIO, F. PALAZÓN TOMÁS y V. MADRIGAL DÍEZ

RESUMEN: Se estudiaron 71 pacientes pediátricos, de 12 meses a 12 años de edad, afectados de faringoamigdalitis aguda, dividiéndoles en 2 grupos comparables: el grupo I (36 pacientes) tratado con diacetilmidecamicina y el grupo II (35 pacientes) tratado con etilsuccinato de eritromicina, ambos a 50 mg/kg/día (repartidos en 2 dosis), durante 7 días. En el grupo I se consiguió la mejoría clínica del 97,2 % de los niños y la erradicación bacteriológica del 83,3 % de los casos, mientras que en el grupo II tales porcentajes fueron del 91,4 % y 77,1 % respectivamente, aunque ambas diferencias no fueron significativas. Diacetilmidecamicina fue el antibiótico mejor tolerado: la tolerancia general fue óptima en todos los casos, mientras la tolerabilidad gastrointestinal fue óptima en el 91,7 % de los pacientes del grupo I frente al 74,3 % de los del grupo II ($p < 0,05$). Nuestros resultados apoyan la selección de diacetilmidecamicina, por su mejor tolerabilidad, para el tratamiento de las faringoamigdalitis pediátricas. PALABRAS CLAVE: FARINGOAMIGDALITIS. DIACETILMIDECAMICINA. ERITROMICINA-ETILSUCCINATO.

COMPARATIVE CLINICAL STUDY OF DIACETYLMIDECAMYCIN AND ERYTHROMYCIN IN THE TREATMENT OF PEDIATRIC PHARYNGO-TONSILLITIS. (SUMMARY): Seventy one pediatric patients, from 12 months to 12 years old, suffering acute pharyngo-tonsillitis were studied. They were divided in 2 groups: The group I (36 cases) was treated with diacetylmidecamycin and the group II (35 cases) received erythromycin ethylsuccinate; in both groups the doses was 50 mg/k/d shared out in 2 times during 7 days. In the group I the clinical improvement was achieved in the 97,2 % of children and the bacteria eradicated in the 83,3 % of the cases. Meanwhile, in the group II the percentages were 91,4 % and 77,1 % respectively, not being significant these differences. The diacetylmidecamycin was the best tolerated antibiotic; the general toleration was optimum in all cases and the gastrointestinal toleration in 91,7 % of patients in group I versus 74,5 % of group II ($p < 0.05$). Our results support the election of diacetylmidecamycin for treatment of pediatric pharyngo-tonsillitis because its better tolerance. KEY WORDS: PHARYNGO-TONSILLITIS, DACETYLMIDECAMYCIN, ERYTHROMYCIN ETHYLSUCCINATE.

INTRODUCCIÓN

Los macrólidos constituyen uno de los grupos de antibióticos de uso más frecuente en la patología infecciosa bacteriana en

Pediatría. Su espectro de acción incluye microorganismos Gram-positivos y algunas especies de Gram-negativos. Habitualmente se clasifican en tres grupos, según el número de átomos que forman el anillo

lactónico: con 14 átomos (eritromicina, roxitromicina y otros), con 15 átomos (azitromicina) y con 16 átomos (diacetilmidecamicina, josamicina y otros).

El propósito de este trabajo es comparar la eficacia clínica de diacetilmidecamicina (DMC) con la de etilsuccinato de eritromicina (EES) en el tratamiento de faringoamigdalitis pediátricas.

MATERIAL Y MÉTODO

En el período comprendido entre el 1 de marzo de 1990 y el 30 de abril de 1991 se llevó a cabo un estudio clínico abierto para evaluar la eficacia terapéutica y tolerabilidad de ambos antibióticos, DMC y EES, en el tratamiento de las infecciones amigdalares en pacientes de edad pediátrica, empleando ambos antibióticos siguiendo un orden alterno. El diagnóstico se realizó mediante evaluación clínica (historia y examen físico) y bacteriológica (cultivo del exudado faríngeo y aislamiento del germen). Se excluyeron aquellos pacientes que cumplían alguna de las siguientes condiciones: pacientes tratados con algún antibiótico en las 48 horas anteriores al estudio, antecedentes de hipersensibilidad o alergia conocida a antibióticos del grupo de los macrólidos, insuficiencia hepatobiliar, estados inmunodeficiente o de mala absorción, y aquellos enfermos en quienes no se aisló ningún germen en el cultivo inicial de exudado faríngeo.

Se incluyeron inicialmente 80 pacientes ambulatorios con edades comprendidas entre 12 meses y 12 años, pero hubo que excluir 9 pacientes de los resultados por no acudir al último control programado, por lo que la muestra final quedó reducida a 71 pacientes. En el grupo tratado con DMC (36 pacientes), la edad media fue de $5,1 \pm 3,2$ años y la distribución por sexos fue del 47,2 % varones y 52,8 % hem-

bras. En el grupo tratado con EES (35 pacientes), la edad media fue de $5,9 \pm 3,4$ años y la distribución por sexos fue del 42,9 % varones y 57,1 % hembras. En el primer grupo (DMC). 31 pacientes (86,1 %) fueron diagnosticados de faringoamigdalitis. 3 pacientes (8,3 %) de escarlatina/angina estreptocócica y 2 pacientes de faringitis aguda (5,6 %). En el segundo grupo (EES) se diagnosticaron 31 casos de faringoamigdalitis (88,6 %), 3 casos de faringitis aguda (8,6 %) y 1 caso de escarlatina/angina estreptocócica (2,9 %). El tiempo medio de evolución de las infecciones antes del tratamiento, consideradas de forma global, fue de $1,7 \pm 0,8$ días (1,7 y 1,8 días, respectivamente para cada grupo), con un rango de 0,5 a 4 días.

La pauta posológica media utilizada fue de $48,8 \pm 2,9$ mg/kg/día, repartidos en 2 tomas, para la DMC y de $49,6 \pm 3,0$ mg/kg/día también repartidos en 2 administraciones diarias, para la EES. Con la DMC se utilizó la presentación en forma de granulado en todos los casos menos en 6, en los que se empleó la presentación en comprimidos; con la EES se usó siempre la suspensión. Treinta y cuatro pacientes del grupo de DMC (94,4 %) y 33 del de EES (94,3 %) tomaron también paracetamol, en tanto que 3 enfermos del primer grupo (8,3 %) y 5 del segundo (14,3 %) tomaron un antitusígeno (dextrometorfano o cloperastina); un paciente del grupo de la DMC recibió isoniacida como profilaxis antituberculosa. La duración prevista del tratamiento se cifró en 7 días.

En el 100 % de los casos (71 pacientes) se realizó un análisis bacteriológico al inicio del tratamiento, a fin de determinar el agente antimicrobiano causante de la infección, y en el 95,8 % (68 pacientes) al final del mismo, una semana después, para evaluar la eficacia terapéutica. La muestra examinada en todos ellos fue la obtenida a partir del frotis o exudado faríngeo.

Se realizó una valoración clínica, tanto de eficacia como de tolerabilidad, a lo largo de tres visitas (inicial, al tercer día y al finalizar el tratamiento). Como criterios de eficacia se aplicaron los siguientes: a) La evolución de los signos y síntomas clínicos considerados de interés para la patología estudiada (tos, faringodinia, odinofagia y temperatura) y para ello se utilizó una escala ordinal del 0 al 3, según la intensidad del síntoma (0 = ausente, 1 = leve, 2 = moderado, 3 = severo); b) La evaluación clínica global de la evolución de la enfermedad, en la segunda visita, incluyéndola en uno de los siguientes grados: peor, sin cambios y mejor; y c) La evaluación global por parte del médico y de los padres del paciente del resultado del tratamiento, al finalizar el mismo, calificándola como curación, mejoría clínica y sin respuesta terapéutica. Como criterio de tolerabilidad se aplicó la valoración de la tolerabilidad general y gastrointestinal por parte del médico, así como los posibles efectos indeseables aparecidos a lo largo del tratamiento.

Análisis de los resultados: Se comprobó la distribución homogénea de los dos grupos de tratamiento, no encontrándose diferencias significativas respecto a la distribución de las variables edad, sexo,

presentación clínica, tiempo de evolución de las infecciones antes del tratamiento y otros tratamientos asociados. En el análisis estadístico se estableció el nivel de significación en $p < 0,05$. Las variables cuantitativas se compararon con el cálculo de la t de Student. Se utilizó el test de la chi cuadrado con corrección de Yates en la comparación de variables cuantitativas y la prueba exacta de Fisher cuando los efectivos esperados eran inferiores a 3.

RESULTADOS

1. *Duración del tratamiento:* La duración media global prevista para el tratamiento y la duración media real del mismo fueron semejantes: $7,3 \pm 0,6$ días y $7,4 \pm 0,8$ días, respectivamente.

2. *Seguimiento de los pacientes:* En el primer grupo, tratado con DMC, sólo un paciente abandonó el tratamiento debido a la aparición de vómitos. En el segundo grupo, tratado con EES, hubo dos pacientes que abandonaron el tratamiento, también por vómitos; un tercer paciente, que presentó vómitos y diarrea, tampoco experimentó mejoría clínica aunque pudo concluir el tratamiento.

TABLA I. MICROORGANISMOS AISLADOS EN 36 PACIENTES CON FARINGOAMIGDALITIS Y TRATADOS CON DIACETILMIDECAMICINA (Grupo I)

Microorganismo	Primer análisis n (%)	Análisis final n (%)
Streptococcus pyogenes	19 (51,4)	2 (10,5)
Streptococcus pneumoniae	9 (25,0)	1 (11,1)
Haemophilus influenzae	4 (11,1)	1 (25,0)
Moraxella catarrhalis	3 (8,3)	1 (33,3)
Staphylococcus aureus	1 (2,8)	0
Total	36 (100,0)	5 (13,9)
No se realizó	0	2 (1,8)

3. *Análisis microbiológico*: Los análisis bacteriológicos, al inicio y al final del tratamiento, se realizaron con una diferencia media de $8,5 \pm 1,2$ días, con un rango de 6 a 10 días. En el primer análisis se aislaron bacterias Gram-positivas en el 80,6 % de los casos tratados con DMC y en el 77,1 % de los tratados con EES, y bacterias Gram-negativas en el 19,4 % y 22,9 %, respectivamente. En el análisis microbiológico final se redujo el aislamiento bacteriano al 13,9 % de los casos en el primer grupo (tabla I) y al 17,1 % en el segundo grupo (tabla II).

b) Evaluación clínica de los parámetros de eficacia: Se tomaron en cuenta, como parámetros de eficacia, la evolución de los siguientes signos y síntomas clínicos: tos, faringodinia, odinofagia y temperatura. Para todos los casos en que se refirió curación clínica (35 pacientes del primer grupo y 32 del segundo) la disminución de la intensidad fue estadísticamente significativa en la segunda visita-control del estudio respecto al inicio ($p < 0,001$). Los tiempos medios de desaparición de los signos y síntomas clínicos evaluados fueron los siguientes:

TABLA II. MICROORGANISMOS AISLADOS EN 35 PACIENTES CON FARINGOAMIGDALITIS Y TRATADOS CON ERITROMICINA ES (Grupo II)

Microorganismo	Primer análisis n (%)	Análisis final n (%)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	21 (60,0)	4 (19,0)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	6 (17,1)	0
<i>Moraxella catarrhalis</i>	5 (14,3)	1 (20,0)
<i>Haemophilus influenzae</i>	3 (8,6)	1 (33,3)
Total	35 (100,0)	6 (17,1)
No se realizó	0	2 (5,7)

4. *Valoración de la eficacia terapéutica*: La valoración de la eficacia terapéutica se realizó atendiendo a los siguientes criterios.

a) Evaluación clínica global en la última visita: Al final del tratamiento, el 97,2 % de los casos tratados con DMC (35 pacientes) manifestaron curación clínica y sólo 1 paciente (2,8 %) permaneció sin respuesta terapéutica. En el segundo grupo, tratado con EES, 32 pacientes experimentaron curación clínica (91,4 %) y 3 pacientes (8,6 %) permanecieron sin respuesta terapéutica.

- Fiebre ($> 37,5^{\circ}\text{C}$):
 - Grupo I ($n = 36$): $1,7 \pm 0,8$ días; rango de 1 a 4 días.
 - Grupo II ($n = 35$): $2,1 \pm 0,7$ días; rango de 1 a 4 días.
- Faringodinia:
 - Grupo I ($n = 15$): $1,9 \pm 2,0$ días; rango de 1 a 7 días.
 - Grupo II ($n = 18$): $2,4 \pm 2,1$ días; rango de 1 a 7 días.
- Odinofagia:
 - Grupo I ($n = 23$): $1,3 \pm 0,6$ días; rango de 1 a 3 días.

— Grupo II (n = 22): $1,2 \pm 0,5$ días; rango de 1 a 3 días.

— Tos:

— Grupo I (n = 25): $4,3 \pm 3,0$ días; rango de 1 a 8 días.

— Grupo II (n = 27): $4,5 \pm 3,3$ días; rango de 1 a 9 días.

c) Respuesta microbiológica: En el 83,3 % de los casos tratados con DMC se constató erradicación del germen patógeno (tabla I) así como el 77,1 % de los pacientes tratados con EES (tabla II).

5. *Valoración de la tolerabilidad:* La tolerabilidad general de todos los pacientes de ambos grupos fue calificada de óptima. En cambio, la tolerabilidad gastrointestinal, en el grupo I (DMC) fue óptima para el 91,7 % de los casos (33 pacientes), buena para el 5,6 % (2 pacientes) y mala para el 2,8 % (el paciente que abandonó el tratamiento por vómitos). En 2 pacientes, con tolerabilidad calificada como buena, aparecieron efectos indeseables de tipo gastrointestinal con posible relación con el tratamiento: dolor abdominal y diarrea (1 paciente) y dolor abdominal y vómitos (1 paciente). Ambos enfermos eran tratados paralelamente con paracetamol y uno de ellos además con isoniacida; en ningún caso las molestias fueron graves ni indujeron a modificar la pauta posológica ni a interrumpir el tratamiento.

En el grupo II (EES) la tolerabilidad gastrointestinal fue óptima en el 74,3 % (26 pacientes), buena en el 17,1 % (6 pacientes) y mala en el 8,6 % de los casos (3 pacientes, de los que 2 abandonaron el tratamiento). En 6 pacientes, con tolerabilidad calificada como buena, aparecieron efectos secundarios gastrointestinales: dolor abdominal (2 casos), vómitos y diarrea (1 caso) y dolor abdominal y vómitos (3 casos). También estos pacientes asociaron paracetamol al tratamiento antibiótico, y

podieron concluir éste sin modificar la posología.

DISCUSIÓN

En más de la mitad de nuestros pacientes se aisló *Streptococcus beta-hemolítico grupo A* (*S. pyogenes*), que es el germen causante de la mayor parte de las faringoamigdalitis bacterianas (1, 2). Con mucha menor frecuencia se aislaron *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* y *Staphylococcus aureus*, microorganismos a los que en estos últimos años se concede una mayor importancia como contribuyentes o causantes de la amigdalitis aguda (3).

Desde un punto de vista práctico no es factible hacer cultivos de exudado faríngeo a todos los niños afectos de faringoamigdalitis, por lo que con frecuencia se aplica un tratamiento empírico que cubra el mayor número de posibilidades etiológicas. Hasta ahora, la penicilina ha sido el antibiótico recomendado para el tratamiento de la amigdalitis estreptocócica (4), pero algunos estudios recientes revelan la persistencia faríngea del *S. pyogenes* hasta en el 21 % de los pacientes tratados con este antibiótico (5, 6). Este fracaso bacteriológico puede deberse bien a la presencia simultánea de bacterias productoras de beta-lactamasas, como bacteroides, que inactivarían la penicilina, o bien a una baja sensibilidad penicilínica del germen; al respecto, Kim y Kaplan (7) han aislado estas cepas relativamente resistentes a la penicilina hasta en el 25 % de los pacientes, mientras que la resistencia a macrólidos es rara en los estreptococos beta-hemolíticos (8). En nuestro estudio no realizamos test de sensibilidad antibiótica pero cuando aplicamos DMC observamos la persistencia de *S. pyogenes* en la faringe de sólo 2 de nuestros pacientes (10,5 %), mientras que

en el segundo grupo, tratado con EES, no se consiguió la erradicación del *S. pyogenes* en el 19 % de los pacientes, porcentaje superior al observado por Herron (9) y Melcher y col. (10) en pacientes afectados de faringoamigdalitis estreptocócicas tratados con EES administrada en dosis más fraccionadas (cada 6 horas), durante 10 días, y que fue del 8 % y 10 %, respectivamente. Por otra parte, estudiando su actividad in vitro, se ha señalado una tasa de resistencia inferior al 6 % de cepas de *S. pyogenes* resistentes a eritromicina (11, 12), lo que parece indicar la necesidad de dosificar la eritromicina en 4 dosis para conseguir una mayor eficacia terapéutica. Aunque se admite que la resistencia frente a un antibiótico del grupo de los macrólidos es una resistencia cruzada, se han descrito algunas cepas de estafilococos que eran resistentes a eritromicina y josamicina, y que sin embargo eran sensibles a midecamicina (13), si bien este resultado no ha sido confirmado por otros autores (14).

Respecto a la tolerabilidad, DMC fue el fármaco mejor tolerado, pues no observamos ningún signo de intolerancia general y sólo 3 pacientes (8,3 %) presentaron algún tipo de intolerancia gastrointestinal: en 2 de ellos fueron tan leves que no precisaron modificar la terapéutica, mientras que el paciente restante abandonó el tratamiento. En el grupo tratado con EES aparecieron signos de intolerancia digestiva en 9 pacientes (25,7 %), que conduje-

ron al abandono del tratamiento en 2 de ellos. La diferencia respecto a la tolerabilidad gastrointestinal entre ambos grupos fue significativa ($p < 0,05$).

CONCLUSIONES

1. Ambos antibióticos han demostrado una buena eficacia terapéutica. Con diacetilmidecamicina se consiguió la curación clínica del 97,2 % de los pacientes y una erradicación bacteriológica en el 83,3 % de los casos. Con eritromicina ES se consiguió la curación clínica del 91,4 % de los enfermos y una erradicación bacteriológica en el 77,1 % de los casos.

2. Ambos macrólidos son antibióticos de acción rápida. El tiempo medio de desaparición de los signos y síntomas clínicos evaluados fue de 2,3 días, y la duración media del tratamiento de 7,4 días.

3. Entre ambos, diacetilmidecamicina es el antibiótico de mejor tolerabilidad. La tolerancia general fue óptima en el 100 % de los pacientes. La tolerabilidad gastrointestinal fue óptima en el 91,7 % de los pacientes tratados con diacetilmidecamicina y en el 74,3 % de los enfermos tratados con eritromicina ES.

4. Ambos son antibióticos de fácil posología y cómoda administración, lo que facilita el cumplimiento terapéutico por parte de los padres del paciente.

AGRADECIMIENTO

Queremos expresar nuestro reconocimiento a la Dra. Henar Rebollo por el análisis estadístico de los datos.

BIBLIOGRAFIA

1. BRODSKY, L.: *Valoración actual de amígdalas y adenoides*. Clin. Ped. N. Amer. 1989, 6: 1649-1667.
2. GOBERNADO, M.; OTERO, M.: *Etiología microbiana de las infecciones pediátricas más frecuentes*. MTA.-Pediatría 1990, 11 (Supl. 1): 5-16.

3. STJERNQUIST-DESATNIK, A.; PRELLNER, K.; CHRISTENSEN, P.: *Clinical and laboratory findings in patients with acute tonsillitis*. Acta Otolaryngol (Stock) 1987, 104: 351-355.
4. BASS, J. W.: *Treatment of streptococcal pharyngitis revisited*. JAMA 1986, 256: 740-743.
5. SMITH, T. D.; HUSKINS, W. C.; KIM, K. S.; KAPLAN, E. L.: *Efficacy of B-lactamase resistant penicillin and influence of penicillin tolerance in eradicating streptococci from the pharynx after failure of penicillin therapy for group A streptococcal pharyngitis*. J. Pediatr. 1987, 110: 777-782.
6. FELDMAN, S.; BISNO, A. L.; LOTT, L.; DODGE, R.; JACKSON, R. E.: *Efficacy of benzathine penicillin G in group A streptococcal pharyngitis: reevaluation*. J. Pediatr. 1987, 110: 783-787.
7. KIM, K. S.; KAPLAN, E. L.: *Association of penicillin tolerance with failure to eradicate group A streptococci from patients with pharyngitis*. J. Pediatr. 1985, 107: 681-684.
8. BUU-HOI, A.; HORAUD, T.: *Streptococcaceae: sensibilité et résistance aux antibiotiques*. En Infections dues aux Streptocoques non A. Vildé J. L. Régner B et Vacho F. edit. Arnette, Paris 1986; pp. 65-75.
9. HERRON, J. M.: *Roxithromycin in the therapy of Streptococcus pyogenes throat infections*. J. Antimicrob Chemother 1987, 20 (Suppl B): 139-144.
10. MELCHER, G. P.; WINN, R. E.; HADFIELD, T. L.: *Comparative efficacy, toxicity and compliance of RU 965 versus erythromycin ethylsuccinate (EES) for streptococcal pharyngitis (SP)*. ASM annual meeting. Atlanta. March. 1987.
11. WITTLER, R. R.; YAMADA, S. M.; BASS, J. W.; HAMILL, R.; WIEBE, R. A.; ASCHER, D. P.: *Penicillin tolerance and erythromycin resistance of group A B-hemolytic streptococci in Hawaii and the Philippines*. AJDC 1990, 144: 587-589.
12. ARTHUR, J. D.; KEISER, J. F.; HIGBEE, J.: *Erythromycin-resistant group A beta-hemolytic streptococci: prevalence at four medical centers*. Pediatr. Infect. Dis. J. 1984, 3: 489.
13. KAWAJARJO, K.; SEKIZAWA, Y.; MATSHUHISA, I.: *The in vitro and in vivo antibacterial activity of 9,3 «di-O-acetylmidecamycin» (MOM), a new macrolide antibiotic*. Antibiotics 1981, 34: 436-442.
14. NEU, H. C.: *In vitro activity of midecamycin, a new macrolide antibiotic*. Antimicrob Agents Chemother 1983, 24: 443-444.

Petición de Separatas:

J. ALONSO PALACIO
 Departamento de Pediatría
 Hospital Universitario «Marqués de Valdecilla»
 39010 SANTANDER. CANTABRIA

Litotricia extracorpórea en el tratamiento de la urolitiasis pediátrica. Experiencia en nuestro Centro.

S. G. VICENTE, G. OREJAS, C. REY, M. GALBE, F. SANTOS, y S. MÁLAGA

RESUMEN: La litotricia extracorpórea mediante ondas de choque ha cambiado de forma radical el tratamiento de la urolitiasis pediátrica. Este procedimiento es válido para cálculos de cualquier localización (renales o ureterales altos) y tamaño, independientemente de la edad del niño. Es capaz de eliminar el cálculo por completo en más del 70 % de los casos, no presenta complicaciones significativas y aunque sus efectos a largo plazo sobre la función y el crecimiento renal están por determinar, la experiencia hasta el momento, tras casi 11 años de empleo en adultos y 5 en niños, es muy satisfactoria. Puede ser, pues, el tratamiento de elección para todos los cálculos urinarios en la infancia. Presentamos nuestra experiencia en el manejo de estos niños mediante litotricia extracorpórea en tres casos, en los que obtuvimos buenos resultados, similares a los referidos en la bibliografía. PALABRAS CLAVE: UROLITIASIS, LITOTRICIA EXTRACORPÓREA.

EXTRACORPOREAL SHOCK WAVE LITHOTRIPSY IN THE TREATMENT OF PEDIATRIC LITHIASIS. THE EXPERIENCE IN OUR HOSPITAL. (SUMMARY): Extracorporeal shockwave lithotripsy (ESWL) has changed the treatment of urinary calculous disease. It is a non-invasive method of managing even complex stones in children, irrespective of both calculous size or location. Stone clearance rates of up to 70 % are achieved with minimal morbidity, although the long-term effects on the kidney are unknown. Therefore, lithotripsy is probably the treatment of choice for nephrolithiasis in children. Successful ESWL was performed in three children between 11 and 14 years old with calculi of the upper urinary tract. No major complications were found. KEY WORDS: NEPHROLITHIASIS. EXTRACORPOREAL SHOCK WAVE LITHOTRIPSY.

INTRODUCCIÓN

La prevalencia de la urolitiasis pediátrica en las sociedades industrializadas es significativamente menor que en los adultos (1), si tenemos en cuenta que sólo un 1-2 % de los cálculos asientan en menores de 10 años (2).

Los mecanismos fisiopatológicos que conducen a la formación de los cálculos son muy variables y, en la actualidad, al-

teraciones metabólicas tales como cistinuria o hipercalciuria, transgresiones dietéticas, malformaciones causantes de estasis urinario como uropatías obstructivas o reflujo vésicoureteral e infección urinaria, pueden detectarse en la mayoría de los niños afectados (1). En una gran parte de estos niños (6.5-44 %) la enfermedad recurre si no se ponen en marcha medidas terapéuticas, que incluyen en todos los casos una alta ingesta de líquidos y que va-

rían según el tipo de proceso subyacente (restricciones dietéticas, alcalinización o acidificación de la orina, fármacos como las tiazidas y el alopurinol, antibióticos y/o antisépticos urinarios) (1).

Excluida la uropatía obstructiva y una vez diagnosticada y tratada la enfermedad de base, se impone con frecuencia la erradicación del cálculo (3,4). Clásicamente la única medida posible era la cirugía convencional (pielolitotomía, pielonefrolitotomía...).

Sin embargo los recientes avances en el manejo de estos enfermos mediante nefrolitotomía percutánea y litotricia por ondas de choque extracorpóreas (LE), ampliamente experimentados en adultos, permite en la actualidad evitar la cirugía abierta, como se demuestra en los enfermos que se presentan a continuación.

CASUÍSTICA

CASO 1

Varón de 11 años portador de un cálculo coraliforme en pelvis renal derecha

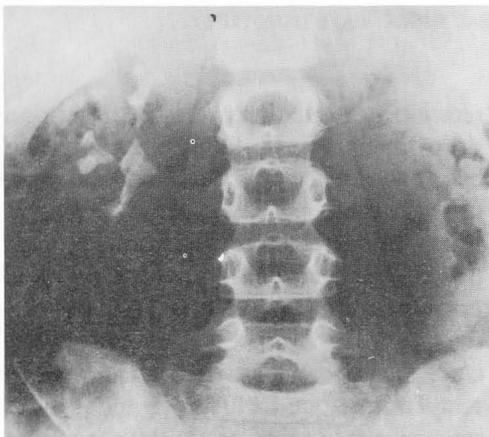


FIG. 1. a) Radiografía simple de abdomen previa a la litotricia mostrando cálculo coraliforme en pelvis renal derecha

(figura 1. a). Cinco años antes había sido sometido a una pielonefrolitotomía derecha extrayéndose un cálculo de urato amónico y carbonato cálcico. Previamente a las sesiones de LE se le coloca un catéter ureteral en J para evitar la obstrucción brusca del uréter por alguno de los fragmentos liberados. Después de tres sesiones de LE de baja intensidad, con buena tolerancia y tras tres meses de seguimiento no hemos constatado recidivas ni complicaciones (figura 1. b).

CASO 2

Hembra de 14 años, encefalópata, diagnosticada de enfermedad renal poli-quística autosómica dominante, nefrolitiasis e hipercalciuria, que padece durante su infancia repetidos episodios de cólicos nefríticos e infecciones urinarias. Presenta un cálculo único a nivel del grupo calicial superior izquierdo. Recibe dos sesiones de LE, previa sedación superficial. A los 17 meses de seguimiento sigue asintomática aunque se ha detectado un nuevo cálculo en riñón derecho.

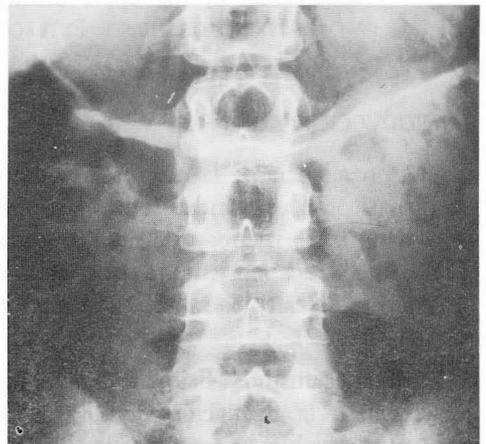


FIG. 1. b) Radiografía simple de abdomen tras litotricia mostrando la desaparición del cálculo

CASO 3

Varón de 13 años portador de una estenosis vesicoureteral izquierda intervenida quirúrgicamente a los 2 años y medio de vida y diagnosticado de nefrolitiasis derecha con hidronefrosis secundaria desde los 4 años. Padece repetidos episodios de infección urinaria y microhematuria. Se le realiza una sola sesión de LE con muy buena tolerancia y controles normales a los 18 meses de seguimiento.

COMENTARIOS

El tratamiento de la urolitiasis ha experimentado un cambio sustancial durante la última década. Desde su introducción por Chaussy y cols. en 1980 (5), la LE ha ganado amplia aceptación, llegando a ser en el adulto el tratamiento de elección de la mayoría de los cálculos renales y ureterales altos (3, 4, 6, 7, 8). Es un método muy eficaz que logra la erradicación completa de los cálculos en más del 70 % de los casos (3-6). La utilización de esta nueva arma terapéutica durante la infancia ha sido más gradual, siendo todavía escasas las referencias sobre su empleo en pacientes pediátricos. (3, 4, 6-9). Sin embargo puede utilizarse en niños con las mismas limitaciones que en los adultos: obstrucción distal al cálculo, infección urinaria, alteraciones de la coagulación y, según algunos autores, cálculos radiolucentes y de gran tamaño (3, 4). Además otros factores como la edad del paciente y las posibles dificultades de paso de los fragmentos del cálculo por los uréteres de pequeño calibre característicos del niño, han hecho que el papel de la LE en Pediatría continúe siendo difícil de definir (3).

Las últimas innovaciones técnicas han permitido la aplicación de este tratamiento a niños pequeños (3) o con problemas ortopédicos o mielodisplásicos (4), que en

el pasado habían sido considerados factores limitantes para la aplicación de la LE. Actualmente algunos autores refieren mejores resultados en niños que en adultos, ofreciendo para ello razones como la más reciente formación de los cálculos en los niños o la diferente disposición de los cristales. Su inocuidad y buena tolerancia es un hecho común en todas las series publicadas (3, 4, 6, 7), siendo muy baja la incidencia de complicaciones graves aunque son frecuentes los pequeños hematomas subcutáneos (3) y están descritos hematomas subcapsulares que suelen desaparecer espontáneamente (6). Otros cambios inmediatos en la morfología renal, reseñados preferentemente en el adulto, son, en general transitorios.

El seguimiento a largo plazo es esencial para determinar los efectos de la LE en los riñones en desarrollo, aspecto particularmente importante en los niños que requieren múltiples tratamientos (3, 6, 7, 10, 11). Complicaciones como hipertensión arterial, pérdida de función renal y aumento en la frecuencia de formación de nuevos cálculos han sido descritos en el adulto como complicaciones a largo plazo (6). La exposición a la radiación se considera menor que la recibida durante otros procedimientos radiológicos, como el enema de bario o la cistografía miccional seriada.

Con los litotriptores de las últimas generaciones el tamaño del cálculo no constituye en la actualidad ningún tipo de obstáculo para sentar la indicación terapéutica mediante LE pero no es infrecuente la obstrucción ureteral por fragmentos del cálculo, por lo que ante cálculos voluminosos se recomienda la implantación de un catete ureteral antes de iniciar las sesiones de LE (6, 7). En otras ocasiones estará todavía indicada la cirugía abierta. Respecto al empleo de anestesia parece aconsejable recurrir a ella en los niños pequeños.

Considerando estos hechos las ventajas de la LE sobre la cirugía convencional parecen obvias, puesto que se trata de un método menos agresivo que conlleva menor estancia hospitalaria, acorta la convale-

ncia, puede utilizarse varias veces si recidiva la enfermedad calculosa y evita la obstrucción causada por cicatrices quirúrgicas (4).

BIBLIOGRAFIA

1. LAUFER, J.; BOICHIS, H.: *Urolithiasis in children: current medical management*. *Pediat. Nephrol.* 1989, 3: 317-331.
2. GARCÍA, L.; PÉREZ PRADO, C.: *Nefrocalcinosis y litiasis urinaria*. En: Cruz M. (ed.) *Tratado de Pediatría Vol. II* 6.ª ed. 1989, pág. 1.492-1.498.
3. THORNHILL, J. A.; MORÁN, K.; MOONEY, E. E.; SHEEHAN, S.; SMITH, J. M.; FITZPATRICK, J. M.: *Extracorporeal shock wave lithotripsy monotherapy for paediatric urinary tract calculi*. *Br. J. Urol.* 1990, 65: 638-640.
4. WILBERT, D. M.; SCHOEFER, O.; RIEDMILLER, H.: *Treatment of paediatric urolithiasis by extracorporeal shock wave lithotripsy*. *Eur. J. Pediatr.* 1988, 147: 579-581.
5. CHAUSSY, C.; SCHMIEDT, E.; JOCHAAM, D.; BRENDL, W.; FORSSMANN, B.; WALTHER, U.: *First clinical experience with extracorporeally induced destruction of kidney stones by shock waves*. *J. Urol.* 1982, 127: 417-420.
6. ABARA, E.; MERGUERIAN, P., MCLORIE, G. A.; PSIHRAMIS, K. E.; JEWETT, M. A. S.; CHURCHILL, B. M.: *Lithostar extracorporeal shock wave lithotripsy in children*. *J. Urol.* 1990, 144: 489-491.
7. NEWMAN, D. M.; COURY, T.; LINGEMAN, J. E.; MERTZ, J. H. O.; MOSBAUGH, P. G.; STEELE, R. E.; KNAPP, P. M.: *Extracorporeal shock wave lithotripsy experience in children*. *J. Urol.* 1986, 136: 238-240.
8. KROOVAND, R.; HARRISON, L.; MCCULLOUGH, D.: *Extracorporeal shock wave lithotripsy in childhood*. *J. Urol.* 1987, 138: 1.106-1.108.
9. TOLON, M.; EROL, H.; TOLON, J.; BAZMANGLU, E.; ERKAN, A.; AMATO, S.: *Lithotripsy in children*. *Lancet* 1990, 335: 165-166.
10. KARLSEN, S. J.; BERG, K. J.: *Acute changes in kidney function following extracorporeal shock wave lithotripsy for renal stones*. *Br. J. Urol.* 1991, 67: 241-245.
11. CORBALLY, M. T.; FITZ PATRICK, J. R.; FITZGERALD, R. J.: *Renal function following extracorporeal lithotripsy in children*. *J. Pediatr. Surg.* 1991, 26: 539-540.

Petición de Separatas:

Dr. S. MÁLAGA
 Sección Nefrología Pediátrica.
 Hospital Central de Asturias
 C/ Celestino Villamil, sn
 33006 OVIEDO

CASO RADIOLÓGICO

Diagnóstico: Distrofia miotónica congénita

V. HENALES VILLATE*, C. GALIANA**, R. BIESA***, A. ALOMAR**, A. GRANER***, y M. HERRERA*

MOTIVO DE CONSULTA Y ANTECEDENTES

Recién nacido a término, hembra, remitido a los dos días de vida de Hospital Comarcal por sospecha de cromosomopatía y afectación neurológica. Embarazo controlado de evolución normal, parto espon-

táneo. Precisó reanimación superficial por cianosis transitoria.

En la anamnesis familiar se recogen los siguientes datos: Madre de 25 años que no refiere antecedentes de interés. Hermano de 7 años, presentó durante el período neonatal depresión neurológica similar, siendo los diagnósticos posteriores de hidrocefalia y retraso mental.

A la exploración física destaca un peso de: 2.970 grs., talla: 50 cm. Hipotonía marcada de predominio en extremidades

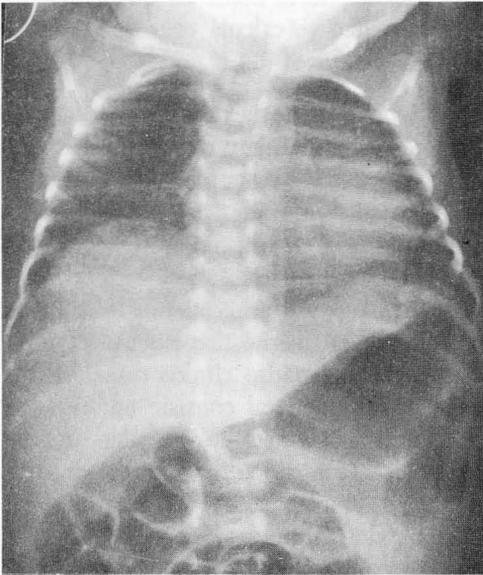


FIG. 1. Radiografía de tórax en la que se evidencia elevación de ambos hemidiafragmas de forma más acusada en el lado derecho y costillas finas

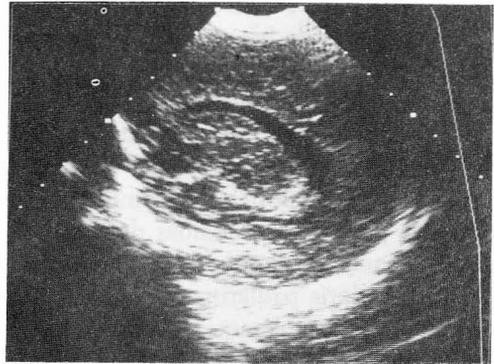


FIG. 2. Ecografía cerebral que muestra ligera dilatación de los ventrículos laterales

* Sección de Radiología Infantil.

** Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.

*** Residentes Servicio de Radiología.

Hospital Son Dureta (Materno-Infantil). Palma de Mallorca.

inferiores. Arreflexia osteo-tendinosa. Expresión facial característica con boca en posición de «acento circunflejo», raíz nasal ancha. Piés equinovaros. Luxación de ambas caderas.

Exploraciones complementarias: Bioquímica de sangre y orina normal. Inmunoglobulinas: IgG 536 mgs/l. Ecocardiografía, normal. Estudio oftalmológico, normal. Cariotipo, normal (46 XX). Estudio electromiográfico, normal. Enzimas musculares, normales. Estudio TORCHS (fiax), presencia de anticuerpos residuales. Aminoacidemia, normal.

La radiología esquelética mostraba los huesos largos finos y algo desmineralizados. Piés equinovaros. Luxación de ambas caderas. Las sucesivas radiografías de tórax (fig. 1) mostraron elevación importante de ambos hemidiafragmas, mas acentuada en el lado derecho, costillas finas y algo desmineralizadas.

La ecografía cerebral (fig. 2) mostraba ligero aumento del sistema ventricular sin otros hallazgos reseñables. Ecografía abdominal normal.

La evolución se caracterizó inicialmente por persistencia de hipotonía severa, respiración superficial con incrementos ocasionales de la dificultad respiratoria e intolerancia digestiva. Preciso períodos intercurrentes de alimentación parenteral y alimentación transpilórica posterior por intolerancia digestiva persistente. Medidas de fisioterapia y drenaje bronquial. Posteriormente presentó mejoría paulatina de la hipotonía así como de la intolerancia digestiva.

DIAGNÓSTICO: Distrofia miotónica congénita.

COMENTARIOS

A los 6 días del ingreso y ante la sospecha clínica de Distrofia Miotónica Con-

génita (DMC), se refirió a la madre al servicio de neurología de adultos que confirmó tras exploración clínica, la presencia de la enfermedad en ella y en otros miembros de la familia (hermano de 7 años, abuelo y tío maternos) no reconocida hasta el momento.

La DMC (enfermedad de Steiner) es un trastorno caracterizado por debilidad muscular, atrofia y miotonía. Frecuentemente asocia otras anomalías como: miocardiopatía, catarata, retraso mental, hipogonadismo y otras disfunciones endocrinas. Aunque la transmisión es autosómica dominante, sobre todo en los casos neonatales, esta condición ocurre exclusivamente en los hijos de madres que tienen DMC, por lo que se ha postulado que la DMC puede resultar de un factor materno que actúe sobre el feto intrauterinamente y afecte al gen causante de la DMC. La incidencia de la enfermedad se calcula en torno a 6×100.000 R.N. vivos (1).

El momento de la aparición de la enfermedad. Las manifestaciones clínicas y la intensidad de las mismas son muy variables en su intensidad y especificidad. Cuando, como en el presente caso, la enfermedad se manifiesta en el período neonatal y no existen antecedentes familiares reconocidos el diagnóstico puede ser muy dificultoso. El cuadro clínico característico de la forma neonatal consiste en: hipotonía generalizada, atrofia muscular, debilidad facial con dificultad en la succión, problemas respiratorios y frecuentemente asocian deformidades esqueléticas. El diagnóstico diferencial incluye entidades como: otras formas de hipotonía infantil, varias miopatías congénitas, cromosomopatías, y sobre todo con la hipotonía secundaria a axfisia perinatal, que es el error diagnóstico más frecuente (2).

En los últimos años se ha detectado una mayor incidencia de diagnósticos rea-

lizados en el período neonatal, enfatizándose el valor de algunos signos radiológicos cuyo análisis minucioso y su correcta interpretación pueden ser fundamentales para establecer la sospecha diagnóstica, que deberá confirmarse, sobre todo, por el estudio familiar, ya que desafortunadamente no existen pruebas bioquímicas o electromiográficas específicas que confirmen el diagnóstico en el período neonatal.

La afectación diafragmática en pacientes afectos de DMC es bien conocida, pero sólo en los últimos 20 años este hallazgo radiológico ha sido reconocido y considerado de gran valor diagnóstico en el período neonatal. Frecuentemente la afectación, aunque bilateral, es más acusada en el lado derecho. El diagnóstico diferencial radiológico incluye entidades como: eventración diafragmática, hernia, lesión del nervio frenético, hipoplasia pulmonar etc. (1, 3).

El aumento de tamaño de los ventrículos cerebrales es otro hallazgo que, aunque ya reconocido en pacientes adultos, recientemente ha sido reportado en el neonato (1, 4). En nuestro paciente este aumento era muy ligero y en un principio no fue adecuadamente valorado ni relacionado con su proceso.

En conclusión: Ante una elevación diafragmática persistente, sobre todo en el lado derecho, asociada a hipotonía en el período neonatal, debe considerarse el diagnóstico de DMC, incluso en ausencia de historia familiar conocida. La presencia de otros hallazgos radiológicos o ecográficos como: costillas finas, diversas anomalías esqueléticas o aumento de tamaño de los ventrículos cerebrales, refuerzan esta hipótesis diagnóstica que debe confirmarse sobre todo por el estudio familiar.

BIBLIOGRAFIA

1. KAZIM CAGLAR, M.; GEVEN, W. B.: *Radiology corner - Imaging case of the month*. American Journal of Perinatology, 1990, 7: pp. 198-199.
2. WESTROM, G.; BENSCH, J.; SCHOLLIN, J.: *Congenital myotonic dystrophy*. Acta Paediatr. Scand. 1986, 75: 849-854.
3. CHUDLEY, A. E.; BARMADA, M. A.: *Diaphragmatic elevation in neonatal myotonic dystrophy*, Am. J. Dis. Child. 1979, 133: 1.182-1.185.
4. REGEV, R.; DE VRIES, L. S.; HECKMATT, J. Z.; DUBOWITZ, V.: *Cerebral ventricular dilation in congenital myotonic dystrophy*, The Journal of Pediatrics., 1987, 11: 372-376.

Petición de Separatas:

Dr. V. HENALES VILLATE
 Sección de Radiología Infantil
 Hospital Materno-Infantil Son Dureta
 C/ Andrea Doria, s/n
 07014 PALMA DE MALLORCA



CASOS CLÍNICOS

Incontinentia pigmenti en período neonatal

J. G. GARCÍA-PARDO RECIO, C. ARNEMANN REYES, E. RAMILA DE LA TORRE,
P. APARICIO LOZANO, V. DÍEZ SÁNCHEZ, E. SASTRE HUERTA,
B. ALONSO ALVAREZ y J. SÁNCHEZ MARTÍN

RESUMEN: Se presenta un caso de Incontinentia pigmenti que ya tenía anomalías durante el período neonatal. La niña mostraba vesículas preferentemente localizadas en las extremidades y en la cara. El diagnóstico fue confirmado mediante la biopsia cutánea. Cuando tenía 3 meses de edad aparecieron nuevas lesiones en la piel, pero no parecía existir ninguna alteración oftalmológica o neurológica. **PALABRAS CLAVE:** INCONTINENTIA PIGMENTI, RECIÉN NACIDO.

A CASE OF INCONTINENTIA PIGMENTI AT THE NEONATAL PERIOD. (SUMMARY): A case of Incontinentia pigmenti which had abnormalities already at the neonatal period is reported. The girl showed vesicles mainly located at extremities and face. The diagnosis was confirmed by the skin biopsy. New skin lesions had appeared when she was 3 months old, but no ophthalmological or neurological disturbs seems to be present. **KEY WORDS:** INCONTINENTIA PIGMENTI, NEWBORN.

La Incontinentia Pigmenti o enfermedad de Bloch-Sulzberger es una rara genodermatosis que afecta exclusivamente al sexo femenino; fue observada por primera vez por Garrod en 1906 en una niña de 2 a. que presentaba una pigmentación reticular asociada a un Sind. de Down y paraplejía espástica. Se hereda con carácter dominante asociado al cromosoma X. Se han descrito muy pocos casos en varones, y carecen de antecedentes familiares por lo que pueden responder a mutaciones; hay algún caso descrito en la literatura asociado a Sind. de Klinefelter, lo cual viene a confirmar el tipo de herencia (1, 2, 3).

Clásicamente se describen tres fases en las lesiones cutáneas, una primera que consiste en vesículas o bullas inflamatorias

que se desarrollan de forma agrupada en tronco y extremidades; posteriormente aparecen lesiones hiperqueratósicas y verrucosas, de mayor predominio en extremidades, y por último un tercer estadio que se caracteriza por manchas a modo de remolinos o arabescos, siendo éstas las más características puesto que aparecen en el 100 % de los casos.

En el 80 % de los enfermos informados se asocian alteraciones sistémicas, destacando anomalías en S.N.C., ojos, pelo, dientes y del sistema esquelético.

Presentamos un caso que fue diagnosticado en etapa neonatal y en el que no se encontró ninguna anomalía sistémica.

CASO CLÍNICO

R.N. hembra, hija de madre primípara, ambos padres jóvenes y sanos y sin

otros antecedentes familiares de interés. El embarazo fue controlado y cursó con normalidad. Parto a las 41 semanas por cesárea por sufrimiento fetal. Apgar 9/10.



FIG. 1. *Aspecto general del paciente*

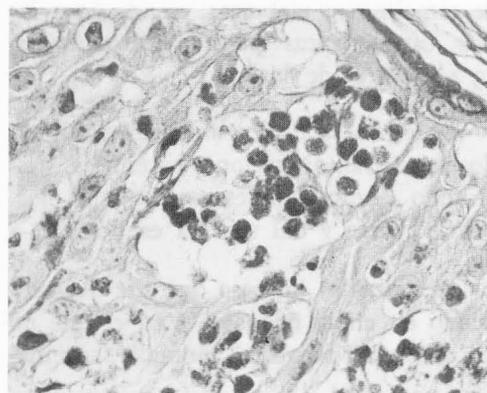


FIG. 3. *Hematoxilina-eosina. 40x. Vesículas espongióticas intraepidérmicas con eosinófilos en su interior. Capa córnea normal*

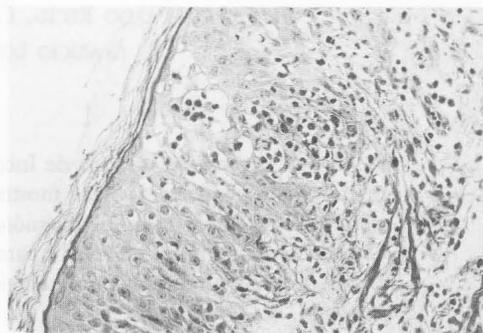


FIG. 2. *Hematoxilina-Eosina 10x. Infiltrado superficial difuso de eosinófilos; exorcitosis de eosinófilos en la epidermis con espongiosis*

PRN: 2.640. Ya en las exploración al nacimiento presenta lesiones dérmicas vesiculocrostosas que afectan fundamentalmente a las cuatro extremidades y cara, siendo el resto de la exploración normal. (Fig. 1). Exp. Complementarias: Sistemático de sangre: Leucocitos: 16.000 (S: 33, C: 2, L: 54, M: 8, E: 3), serie roja y plaquetas normales, Equilibrio ácido-base: normal.

Se realiza citología de suelo de base de una vesícula siendo informado como frotis inflamatorio con abundantes eosinófilos, negativo para células tumorales malignas. Se realiza así mismo biopsia cutánea recibiendo el siguiente informe: En epidermis se observan zonas de espongiosis llegándose a formar vesículas espongióticas intraepidérmicas, con presencia de eosinófilos en la luz.

En dermis superficial infiltrado inflamatorio perivascular con predominio de eosinófilos y presencia de algunos histiocitos (Fig. 2, 3).

Estudio oftalmológico: Compatible con la normalidad.

Rx: Mapa óseo completo: Sin hallazgos de interés.

Eco intracraneal: Normal.

En la actualidad la niña tiene tres meses y presenta un aceptable desarrollo estatura-ponderal persistiendo lesiones eritematosas en piernas y han aparecido nuevas lesiones hiperqueratósicas también de predominio en piernas.

COMENTARIO

La incontinentia Pigmenti, como se dijo más arriba, es una rara dermatosis que se hereda con carácter dominante ligado al cromosoma X_p 11, 21 (4) por lo que el 97 % de los casos descritos son hembras y los pocos casos masculinos no tienen antecedentes familiares y son probablemente en resultado de una mutación (5, 6, 7). Así parece ser también en nuestro caso descrito, ya que, a pesar de la búsqueda, no se hallaron antecedentes familiares ni siquiera compatibles con formas oligosintomáticas o frustrens (8, 9). Esta niña fue diagnosticada en la primera fase caracterizada por lesiones vesiculosas o bullosas de distribución lineal, que no siguen el recorrido de los nervios y que pueden persistir durante semanas o meses. En el 70 % de los casos aparece eosinofilia marcada en sangre periférica durante las dos primeras semanas de vida, este dato no se encontró en nuestra paciente. La biopsia en esta fase revela una dermatitis inflamatoria con vesículas epidérmicas que incluyen eosinófilos en su interior. Esta fase se sigue de una segunda con lesiones verrucosas de predominio en las superficies de extensión de las extremidades. Este estadio aparece en el 70 % de los enfermos y se resuelve espontáneamente. En nuestro caso y en la última revisión ya se insinuaban este tipo

de lesiones. Por último y también en un plazo variable de meses, aparecen cambios en la pigmentación, fase muy característica de la enfermedad y que se manifiesta en la práctica totalidad de los casos informados. Las lesiones son de un color marronado o gris azulado y describen formas chinescas, arebescos o remolinos sobre todo en la espalda. Pueden ser considerados como un fenómeno postinflamatorio de la fase vesiculosa o verrucosa. Sin embargo recientes estudios de microscopía electrónica concluyen que este tercer estadio de la incontinentia pigmentaria puede ser explicado como un fenómeno fagocítico. Las lesiones pueden persistir durante años, pero habitualmente desaparecen en el adulto, aunque algunos autores describen una cuarta fase de lesiones despigmentadas con características histológicas y patogénesis mal explicadas; sin embargo si pueden ayudar a incluir a antecesoros en el diagnóstico. En cuanto al diagnóstico diferencial en etapa neonatal, se podría plantear con cuadros como:

- Melanosis pustulosa del recién nacido.
- Sífilis congénita.
- Impétigo bulloso.
- Eritema multiforme.
- Dermatitis herpética.
- Epidermolisis bullosa etc.

y vendría dado fundamentalmente por la persistencia del cuadro, con un relativo buen estado general del niño, y por supuesto, el informe del patólogo que será concluyente. El pronóstico viene dado por la aparición de otras anomalías de carácter sistemático que, como ya dijimos, aparecen en el 80 % de los casos (5, 10) En el nuestro no encontramos ningún dato sugestivo en este sentido aunque es recomendable llevar un seguimiento continuado para descartar manifestaciones tardías. Hasta un tercio de estos enfermos presentan afectación del sistema nervioso central,

de ellos un 3,3 % convulsiones, un 16 % retraso del desarrollo intelectual y un 13 % espasticidad. Se encuentran alteraciones oftalmológicas hasta en el 35 %, destacando estrabismo, cataratas, atrofia óptica, fibroplasia retrolental y/o uveítis. También alrededor de un tercio pueden presentar alopecia o anomalías en uñas. Más frecuentes aún son las malformaciones dentarias que pueden ir desde el retraso en la aparición de los primeros dientes hasta la anodoncia parcial o los dientes có-

nicos. De forma ocasional pueden aparecer malformaciones cardíacas o esqueléticas tales como microcefalia, hemiatrofia o acortamiento de brazos o piernas.

Todo ello hace que este cuadro adquiera especial relevancia para el neonatólogo que es el llamado a diagnosticar la presencia de estas posibles alteraciones sistémicas, fundamentalmente oftalmológicas y del sistema nervioso central dadas su alta incidencia.

BIBLIOGRAFIA

1. GARCÍA-DORADO, J.; UNAMUNO, P.; FERNÁNDEZ LÓPEZ, E.; SALAZAR VELOZ, J. y ARMUJO, M.: *Incontinentia Pigmenti: XXV male whit a family history*. Clin. Genet. 1990; 38: 128-138.
2. PRENDVILLE, J. S.; GORSKI, J. L.; STEIN, C. K.; ESTERLY, N. B.: *Incontinentia Pigmenti in a male infant whit Klinefelter syndrome*. J. Am. Acad. Dermatol. 1989; 20: 937-940.
3. ORMEROD, A. D.; WHITE, M. I.; MCKAY, E.; JOHNSTON, A.: *A body whit the cutaneous lesions of incontinentia pigmenti is described*. J. Med. Genet. 1987; 24: 439-41.
4. GORSKI, J. L.; BURRIGHT, E. N.; HARDEN, C. E.; STEIN, C. K.; GLOVERT, W.; REYNER, E. L.: *Localization of DNA secuencia to a region within X_p 11, 21 between incontinentia pigmenti X chromosomal traslocation breakpoints*. Am. J. Hum. Genet. 1991, 48: 53-64.
5. CARNEY, R. E.: *Incontinentia pigmenti: a world statistical analysis*. Arch. Dermatol. 1976; 112: 535-542.
6. LUCKY, A. W.: *Pygmentary abnormalities in genetics disorders*. Dermatol. Clon. 1988; 6: 193-203.
7. GUTIÉRREZ BENJUMEA, A.; CRUZ GUERRERO, G.; FERNÁNDEZ VALVERDE, A.; ESCUDERO ORDÓÑEZ, J. y CONDE ZURITA, J.: *Incontinentia pigmenti en el periodo neonatal*. A propósito de dos casos. An. Esp. Pediatr. 1990; 33: 275-77.
8. GARCÍA PÉREZ, A.: *Formas oligosintomáticas o frustrans de algunas genodermatosis*. Dermatología Mexicana. 1981; 25: 229-308.
9. MARTÍN URDA, M. T.; GONZÁLEZ, B.; LUELMO, J.; MIERAS, C. y VIDAL, J.: *Incontinentia Pigmenti*. Actas Dermo-Sif. 1989; 80: 441-442.
10. MARTÍNEZ MIRAVETE, M. T.; FRÍAS INIESTA, J.; JIMÉNEZ MARTÍNEZ, A.; CASTRO, G.; GARCÍA, F.; MULA GARCÍA, A.; PERIS-MENCHETA, M. D.: *Incontinentia Pigmenti*. 1990; 33: 271-272.

Petición de Separatas:

Dr. J. SÁNCHEZ MARTÍN
Hospital Gral Yagüe.
Avda. del Cid, s/n
09005 BURGOS

Síndrome de Ellis van Creveld con afectación cardíaca

I. SINOVAS*, E. J. MENA*, L. R. MOLINERO**,
J. M. MURO*, I. PADRONES*, y F. F. DE LAS HERAS*

RESUMEN: Se presenta un caso de Síndrome de Ellis van Creveld diagnosticado en el período neonatal con hallazgos clínicos y radiológicos típicos de esta entidad. Los autores realizan el diagnóstico diferencial con otros síndromes de costilla-corta congénita y poli-dactilia. PALABRAS CLAVE: SÍNDROME DE ELLIS VAN CREVELD. DISPLASIA CONDROECTODÉRMICA. SÍNDROME DE COSTILLA-CORTA.

ELLIS VAN CREVELD SYNDROME WITH CARDIAC AFFECTATION. (SUMMARY): A case of Ellis van Creveld syndrome, which was diagnosed in the newborn period is presented here. This case showed the typical clinical and radiological features in this syndrome. The authors make the differential diagnosis with other syndromes of congenital short rib. KEY WORDS: ELLIS VAN CREVELD SYNDROME. CHONDROECTODERMAL DYSPLASIA. CONGENITAL SHORT RIB SYNDROME.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Ellis van Creveld (SEVC) también conocido como displasia condroectodérmica, fue descrito por Ellis y van Creveld en 1940 (1). Se trata de un síndrome polimalformativo caracterizado por micromelia acromélica, displasia ósea y ectodérmica con asociación frecuente de cardiopatía congénita (1, 2, 3). No es un síndrome de presentación frecuente y en nuestro país, según datos obtenidos del E.C.E.M.C. (6), la frecuencia del SEVC es de 0.84 por 100.000 recién nacidos vivos. El número de casos publicados en España de los que tenemos referencia, no supera la decena (1, 2, 3, 4, 5), a los que habría que añadir el paciente motivo de esta publicación.

Nuestro propósito al realizar esta publicación es aportar un caso más a la literatura y contribuir al diagnóstico diferencial de lo que algunos han denominado, síndrome de costilla corta congénita (2, 5, 6, 7, 8).

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Se trata de una paciente que ingresa en nuestro Servicio a la edad de 15 días, con el diagnóstico de síndrome polimalformativo y probable cardiopatía congénita.

Antecedentes familiares: Primera de una serie de uno. Edad de la madre, 36 años. Edad del padre, 37 años. No consanguinidad ni antecedentes familiares relacionados con el caso.

* Servicio de Pediatría. Hospital «Del Río Hortega». Valladolid.

** Centro de Atención Primaria «Huerta del Rey». Valladolid.

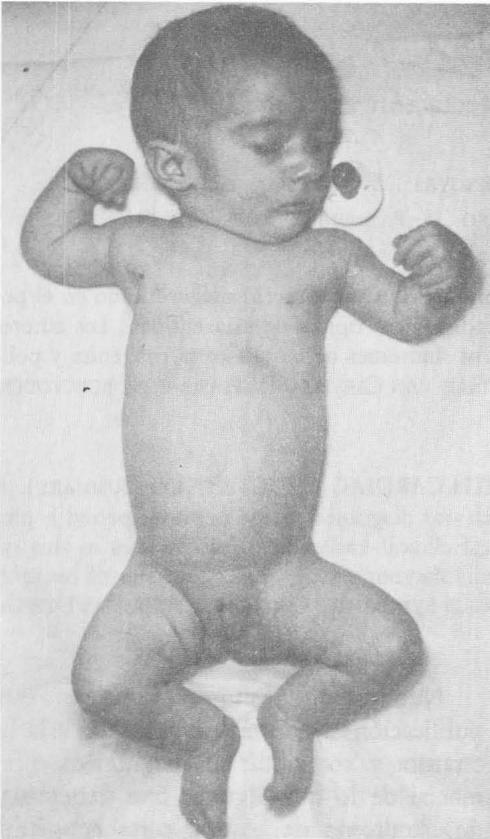


FIG. 1. *Aspecto general de la paciente*

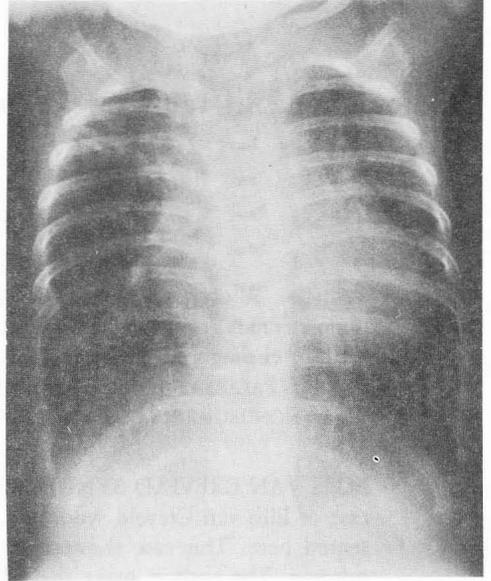


FIG. 3. *Tórax no excesivamente estrecho, con cardiomegalia y circulación pulmonar aumentada*

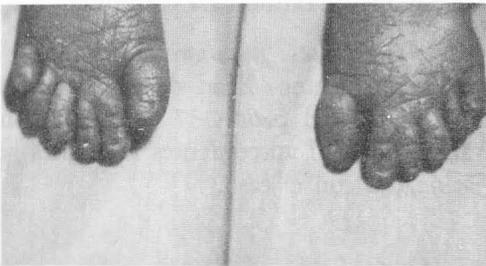


FIG. 2. *Se observa polidactilia post-axial en ambos pies (también estaba presente en las manos)*



FIG. 4. *Radiografía de pelvis, donde se observa el acetábulo en «tridente»*

Antecedentes personales: Embarazo: Amenaza de aborto al mes y medio de gestación; duración 41 semanas. *Parto:* Cesárea por falta de progresión (nació fuera de nuestro Hospital). *Periodo neonatal inmediato:* Peso al nacimiento, 3.000 grs. Polidactilia. Soplo sistólico.

Exploración física al ingreso: Peso: 3.070 gr. (P 3-10). Talla: 48 cm (P 3-10). PC: 35 cm. (P 25).

Aspecto tosco. Cabeza normal. Frenillo lingual y sinequias de labio superior y maxilar superior. Tórax ligeramente estrechado (Fig. 1 y 3). Soplo sistólico de intensidad 3/6, que se ausculta de forma más intensa en zona paraesternal izquierda, con refuerzo del 2.º tono. Taquicardia de 150 latidos/minuto. Taquipnea de 60 respiraciones/minuto. Tiraje. Hepatomegalia de 2½ cm. Se palpan bien pulsos periféricos en las cuatro extremidades y no hay tensiones diferenciales significativas entre las mismas. Extremidades cortas, micromelia acromélica, hexadactilia post-axial en manos y pies (fig. 2). Sindactilia entre 2.º y 3.º dedo del pie derecho. Uñas hipoplásicas. Pelo fino y escaso.

Datos complementarios

Sangre. Sistemático. Hematíes: 4.200.000/cc. Hb.: 15.5 gr %. Hematocrito: 45 %. Leucocitos: 9.600/cc. Cayados: 0 %. Segmentados: 30 %. Linfocitos: 60 %. Monocitos: 7 %. Eosinófilos: 1 %. Basófilos: 2 %. Plaquetas: 472.000/cc.

Análítica: Proteína C reactiva: Negativa. Ca: 10 mg %. P: 5 mg %. Fosfatasas alcalinas: 410 UI/l.

Orina: Densidad: 1010. Glucosa: Negativa. Proteínas: Negativas. Urocultivo: Negativo.

Radiología

Cráneo: Normal. *Columna:* Normal.

Tórax: No excesivamente estrecho, con clavículas elevadas en «manillas de bicicleta». Cardiomegalia. ICT: 0.65. Aumento circulación pulmonar (Fig. 3).

Pelvis: Acetábulo en «tridente» (Fig. 4).

Extremidades: Metáfisis ensanchadas y mal modeladas. Acortamiento acromélico, fundamentalmente en extremidades inferiores (mayor acortamiento del peroné). Fusión del 5.º y 6.º metacarpiano de mano derecha. Dos falanges en los dedos supernumerarios de las manos y una falange en los dedos supernumerarios de los pies. Luxación de la cabeza del radio.

Electrocardiograma. Eje de ORS hacia arriba (—90º). Hipertrofia biventricular, con predominio derecho. Imagen de qR en V1.

Cariotipo. 46, XX (técnica de bandas G).

Evolución. Con respecto a la cardiopatía, se realizó el diagnóstico a la cabecera del enfermo de CIV con eje izquierdo o defecto de cojines endocárdicos. Estudios posteriores pusieron de manifiesto la existencia de canal atrioventricular y ductus permeable. Fue necesario realizar tratamiento con digoxina desde el mes de edad, sin mejoría, siendo intervenida quirúrgicamente a los 9 meses de edad, falleciendo en el post-operatorio. No fue posible realizar estudio necrópsico.

COMENTARIOS

Es un síndrome polimalformativo genético, con herencia autosómica recesiva, aunque se han descrito también casos esporádicos (1, 2). Se supone que existe un defecto metabólico de la función condrocitaria y del tejido ectodérmico (1). No se han encontrado habitualmente anomalías cromosómicas (1, 2, 4), sin embargo, hay

un caso descrito por Christian y cols. (9), que presentaba anomalías en el brazo largo del cromosoma 9 en la madre y en el hijo afecto de SEVC; nuestro caso presentó un cariotipo normal.

Se incluye dentro del grupo de las condrodisplasias con afectación más o menos intensa del tamaño de las costillas, mostrando tórax estrecho, alteraciones de los huesos tubulares en crecimiento y afectación ectodérmica (1, 3, 4). Existe acortamiento mesomélico de los miembros en su porción distal (3).

La talla final es corta, aunque la talla al nacimiento, en algunos casos, no está muy afectada, dato que recogemos también en nuestro paciente. La polidactilia post-axial en manos se presenta prácticamente en el 100 % de los casos, existiendo en algunos pacientes, más de seis dedos. La polidactilia de los pies se recoge en un 20 % de los pacientes (1). Las alteraciones ectodérmicas se describen fundamentalmente en dientes (connatales e hipoplásicos) y uñas (pequeñas y friables) (1, 9, 10, 11).

Estos pacientes presentan cardiopatías congénitas asociada con una frecuencia superior al 50 % (12, 13). Los tipos de cardiopatía congénita más frecuentemente encontrada (80 %) son defectos septales (CIV o CIA) (5), aunque también se han descrito Transposición de Grandes Vasos (1, 12), Drenaje Venoso Anómalo (12) y Canal Atrioventricular Común (12). Nuestro paciente presentaba esta última anomalía junto con un Ductus Permeable.

Otras alteraciones, como sinequias en labio superior e inferior, malformaciones genitourinarias o genu valgo, se describen de forma esporádica (1, 13). Se han descrito también, malformaciones del sistema nervioso central, tipo Dandy Walker (14).

Los hallazgos radiológicos óseos, muestran como más característico, la malformación de la pelvis en «tridente», huesos tubulares cortos y mal moldeados; acortamiento distal de extremidades, más marcado a nivel del peroné; luxación de cabeza de radio y fusión de metacarpianos (1); hechos que fueron también recogidos en nuestra paciente.

El diagnóstico diferencial debe hacerse fundamentalmente con la distrofia torácica asfixiante (DTA) (7); como ella, presenta tórax estrecho, aunque en el SEVC no suele ser tan intenso como en la DTA; la pelvis en «tridente» está presente en los dos síndromes (1, 7); la polidactilia y cardiopatía congénita son menos frecuentes en la DTA que en el SEVC (7). Orienta también el diagnóstico de SEVC el componente ectodérmico de la displasia (5). Algunos autores (1) consideran que la DTA sería una variante de SEVC, ya que presentan un cuadro clínico y radiológico bastante parecido.

El SEVC es englobado por algunos a.a. (1, 7, 8) en lo que se ha dado en denominar, síndrome de costilla corta congénita, caracterizado por costillas cortas y horizontalizadas, tórax estrecho con hipoplasia pulmonar y acortamiento acusado de los miembros, asociado en ocasiones con polidactilia y malformaciones viscerables, presentando generalmente una letalidad temprana alta.

El pronóstico del SEVC vendrá dado fundamentalmente por dos factores: por un lado el distinto grado de estrechez torácica y por el otro la gravedad derivada de las malformaciones cardíacas (1). En nuestro caso, la malformación cardíaca fue determinante en la evolución, ya que el grado de estrechez torácica no era intensa.

Agradecimiento: Demos las gracias a la Srta. Rocío Vicente Sánchez, por su inestimable ayuda mecanográfica.

BIBLIOGRAFÍA

1. SANTAOLAYA, J. M.; DELGADO, A.: *Displasia condroectodérmica*. En: *Displasias óseas*. Salvat Editores, S.A. Barcelona, 1988.
2. SALVADOR AMORES, A. M.; GRANDE BAOS, C.; BLANCO CANEDA, M. L.; ALONSO ORTIZ, T.; MORO SERRANO, M.; ARRABAL TERÁN, M. C.: *Síndrome de Ellis van Creveld*. An. Esp. Pediatr. 1990; 32: 445-450.
3. CASTAÑO GARCÍA, M. T.; CARRASCAL TEJADO, A.; PLAZA ROMO, F.: *Síndrome de Ellis van Creveld*. Bol. Soc. Ast. Leon. de Pediatría, 1985; 26: 431-437.
4. MARTÍNEZ FRÍAS, M. L.; SÁNCHEZ CASCOS, A.: *Síndrome de Ellis van Creveld*. Rev. Clin. Esp. 1974; 133: 311.
5. PÉREZ ALVAREZ, F.; MARTÍNEZ SANTANA, S.; RODRÍGUEZ, C.: *Síndrome de Ellis van Creveld*. An. Esp. Pediatr. 1982; 17: 223-228.
6. ESTUDIO CORPORATIVO ESPAÑOL DE MALFORMACIONES CONGÉNITAS: *Epidemiological Aspect of Mendelian Syndromes in Spanish Population Sample: II Autosomal recessive Malformation Syndromes*. Am. J. Med. Genet. (Pendiente de publicación).
7. RODRÍGUEZ MOLINERO, L.; JIMÉNEZ MENA, E.; MURO TUDELLA, J. M.; GONZÁLEZ PÉREZ, A.; RODRÍGUEZ SÁNCHEZ, C.; FERNÁNDEZ DE LAS HERAS, F.: *Distrofia torácica asfixiante o Enfermedad de Jeune*. Bol. Pediatr. 1990; 31: 135-139.
8. GILBERT, E. F.; YANG, J. S.; LANGER, L.; OPITX, J. M.; ROSKAMP, J. O.; HEIDELBERGER: *Osteochondrodysplasia in infancy*. In: *Pathology Annual*. 2: 22. Rosen P. P. and Fechner. S. Mateo. California. 1973.
9. CHRISTIAN, J. C.; DEXTER, R. N.; PALMER, C. G.; MULLER, J.: *A family with three recessive traits and homozygosity for a long 9qb + chromosome segment*. Am. J. Med. Genet. 1980; 6: 301.
10. CAFFEY, J.: *Displasia condroectodérmica*. En: *Diagnóstico Radiológico en Pediatría*. Salvat Editores, S.A., 2.ª Ed. Barcelona, 1980.
11. SILENCE, D. O.: *S. Ellis van Creveld*. En: *Tratado de Pediatría*. Nelson. Mc. Graw Hill Editores. 13.ª Ed. Madrid. 1989.
12. HAWES, K.; ALLEM, M.: *Enfermedades cardíacas en los Síndromes hereditarios*. En: *Cardiología Pediátrica*. Watson H. Salvat Editores S.A., Barcelona, 1970.
13. ROSEMBERG, A.; CARNEIRO, P. C.; ZEBINI, M. C.; GONZÁLEZ, C. H.: *Brief Clinical Report: Chondroectodermal dysplasia (Ellis-van Creveld) with anomalies of CNS and urinary tract*. Am. J. Med. Genet. 1983; 15: 291.
14. ZANGWILL, K. M.; BOAL, D. K. B.; LADDA, R. L.: *Dandy-Walker Malformation in Ellis-van Creveld Syndrome*. Am. J. Med. Genet. 1988; 31: 123.

Petición de Separatas:

Dr. ELADIO JIMÉNEZ MENA
 Servicio de Pediatría
 Hospital «Del Río Hortega»
 C/ Cardenal Torquemada, s/n
 47010 VALLADOLID

HACE 25 AÑOS

Importancia de la enfermedad neurológica previa como factor favorecedor de la poliomiелitis. Estudio de 100 casos en el curso de dos epidemias (1961 y 1962)

E. RODRÍGUEZ VIGIL y F. L. LAGUNILLA MARTÍNEZ ¹

En anteriores publicaciones ya comentaron los autores la elevada incidencia de poliomiелitis entre los pacientes que previamente habían padecido alguna alteración neurológica. Sin embargo resultaba sorprendente la escasez de antecedentes bibliográficos sobre la cuestión. En base a las observaciones previas los autores consideran justificado realizar un estudio epidemiológico sobre la cuestión.

Material. Entre 1961 y 1962 se recogieron oficialmente en Asturias 153 poliomiелitis de los que se consiguieron suficientes datos en 100 niños.

Métodos. Se investigaron los antecedentes de predisposición familiar, traumatismos, intervenciones quirúrgicas, inmunizaciones, inyecciones, fatiga física y enfermedades neurológicas anteriores.

Resultados. No aparecieron antecedentes valorables de fatiga física, traumatismos o intervenciones quirúrgicas. Sólo 2 casos habían recibido una única vacuna tipo Salk. A más del 50 % de los niños se les había inyectado durante el período febril pre-paralítico alguna inyección intramuscular, generalmente penicilina de depósito. En 2 casos había antecedentes de poliomiелitis en primos y en otros 2 de enfermedad neurológica. En 5 pacientes, cu-

yas historias son resumidas, se recogen antecedentes claros de daño cerebral previo a la poliomiелitis.

Consistieron en prematuridad y anoxia neonatal (2 casos), meningitis meningocócica, hemiplejia e hidrocefalia.

Comentarios: Aunque no se dispone de estadísticas exactas parece que un 5 % de anomalías neurológicas es un porcentaje claramente elevado y no debido al simple azar. Hay una publicación que contradice estos resultados, ya que sólo encuentra un 0,3 % de neuropatías previas en un total de 3.055 casos de poliomiелitis. Por el contrario el presente artículo sugiere que la existencia de cualquier enfermedad neurológica, sea congénita o adquirida; antenatal, connatal o postnatal; tóxica o infecciosa, determinaría una fragilidad del neuroeje ante nuevas agresiones. Lo que nos lleva a sufrir enfermedades del sistema nervioso central.

Comentario

La poliomiелitis fue un problema sanitario muy grave que preocupó intensamente a los pediatras y que no fue solucionada hasta hace unos 25-30 años con motivo de la aplicación masiva de la vacuna. La enfermedad, en sus múltiples vertientes, quedó reseñada con fre-

¹ Bol. Soc. Cast. Ast. Leon. Pediat. 1966; 7: 229-240.

cuencia en las páginas del Boletín de Pediatría, siendo motivo incluso de un número monográfico. Los Dres. P. V. Alvarez, J. L. Solís Cagigal, E. Borrajo, J. Colomer, son algunos de los pediatras que realizaron trabajos sobre la poliomielitis.

En el presente artículo, los Dres. Rodríguez Vigil y Lagunilla, que desarrollaron sus intensas y fructíferas vidas profesionales en Oviedo y en Gijón respectivamente, se pusieron de acuerdo para intentar probar una hipótesis científica basada en observaciones previas. En el presente

modelo de investigación epidemiológica intentan comprobar si la existencia de alteraciones neurológicas previas es un dato facilitante de la aparición de una forma paralítica de infección poliomiélica. Tras el repaso de 100 historias clínicas, se reafirman en su hipótesis previa.

Independientemente de la validez de sus conclusiones, este artículo, realizado hace 25 años se muestra como un excelente modelo de planteamiento científico, con un interés sanitario y una calidad intrínseca digna de ser copiada todavía hoy en día (A.B.Q.).

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 multicasiísticos, 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. Clín 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.



NOTICARIO

PLAN DE SALUD DE CASTILLA Y LEÓN OBJETIVOS

La consejería de Cultura y Bienestar Social de Castilla y León acaba de editar una monografía que contiene los Objetivos del Plan de Salud, a conseguir desde el año 1992 hasta el 2.000. Es un ambicioso, pero realista programa que incluye 20 áreas sanitarias, como enfermedades infecciosas, vacunaciones, salud bucodental, accidentes, etc. Entre ellos está incluida la PROTECCIÓN INFANTIL.

Como escribe en la presentación, el anterior Consejero Dr. Javier León de la Riva «Castilla y León es una de las primeras Comunidades Autónomas en cumplir el mandato impuesto por la ley General de Sanidad de 1986 en cuanto a la elaboración de Planes de Salud regionales que, con la acción coordinadora del Ministerio Central, habrán de conformar en el futuro el Plan integrado de Salud de nuestro país».

Nos parece oportuno contribuir a la difusión de los Objetivos de Protección Infantil que a continuación reproducimos íntegramente:

OBJETIVOS PROTECCIÓN INFANTIL

DE DISMINUCIÓN DE RIESGO*

1) En 1992, los exámenes de salud escolar tendrán una cobertura mayor del 90 % en todas las provincias de nuestra Comunidad.

2) En 1992, se alcanzará en cada provincia una cobertura de detección neonatal de hipotiroidismo congénito y fenilcetonuria, mayor del 90 %.

3) En 1995, se habrán erradicado la oftalmía, el tétanos neonatales y la rubeola congénita.

4) En 1995, se reducirá un 5 % cada año la tasa de mortalidad de los recién nacidos de menos de 1.500 gr.

5) En 1995, se disminuirán en un 25 % las infecciones hospitalarias neonatales y postquirúrgicas.

6) En 1995, se disminuirá en un 10 % la estancia media de los niños hospitalizados.

7) En 2000, se conseguirá la detección precoz del 98 % de minusvalías perinatales.

DE EDUCACIÓN PARA LA SALUD

1) En 1995, el 85 % de las familias de la Comunidad estarán informadas acerca de los principales aspectos de la Pediatría Preventiva.

2) En 1995, se dispondrá de un sistema de formación continuada que recoja aspectos asistenciales sobre las enfermedades pediátricas con alta frecuencia de hospitalización y de la atención al niño y al adolescente.

3) En 1995, los padres de niños con enfermedades crónicas, recibirán información sobre los problemas que plantea su asistencia, posibilidades de rehabilitación y reinserción social, así como sobre la posible evolución clínica del enfermo.

DE MEJORA DE SERVICIOS

1) En 1992, habrá una coordinación adecuada entre los médicos que realizan los reco-

* Ver objetivo de disminución de riesgos en Tabaco y Protección Maternal.

nocimientos escolares y los Pediatras de sus Centros Sanitarios de referencia.

2) en 1992, se planificarán las urgencias ambulatorias, con participación de todos los pediatras del área de salud y coordinarán los servicios de atención pediátrica especializada.

3) En 1992, habrá unidades de referencia de Cuidados Intensivos Pediátricos en Castilla y León.

4) En 1992, se estudiarán y corregirán las causas concurrentes en los Servicios de Pediatría con peores estadísticas de infección hospitalaria y de estancia media.

5) En 1995, habrá Unidades Pediátricas de «Hospital de Día» en todos los Hospitales.

6) En 1995, todos los recién nacidos deberán ser reconocidos por un pediatra antes de su alta en el centro hospitalario correspondiente.

7) En 2000, funcionarán unidades específicas para adolescentes, con consulta ambulatoria y camas de hospitalización.

8) En 2000, mejorará en Castilla y León el índice de aparatos de alta tecnología por cada millón de habitantes.

DE VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA E INVESTIGACIÓN*

1) En 1992, se conseguirán datos epidemiológicos fiables sobre las enfermedades congénitas, crónicas y otras de interés pediátrico en la región.

2) en 1995, se conocerá permanentemente el porcentaje de cobertura vacunal en todas las provincias; el grado de inmunización de la población infantil a los 6 y los 14 años y el de embarazadas.

3) En 1995, se investigarán nuevas pruebas para la detección neonatal de minusvalías.

4) En 1995, habrá información periódica sobre los índices de lactancia natural y las razones de la no-lactación por parte de las madres.

OBJETIVOS GENERALES**

1) En 2000, disminuirá en un 15 % la mortalidad neonatal.

2) En 2000, se corregirán las diferencias sanitarias interprovinciales en lo que se refiere a los indicadores de salud infantil.

CIRIACO VILLAR GOMEZ (1925-1991).

IN MEMORIAM

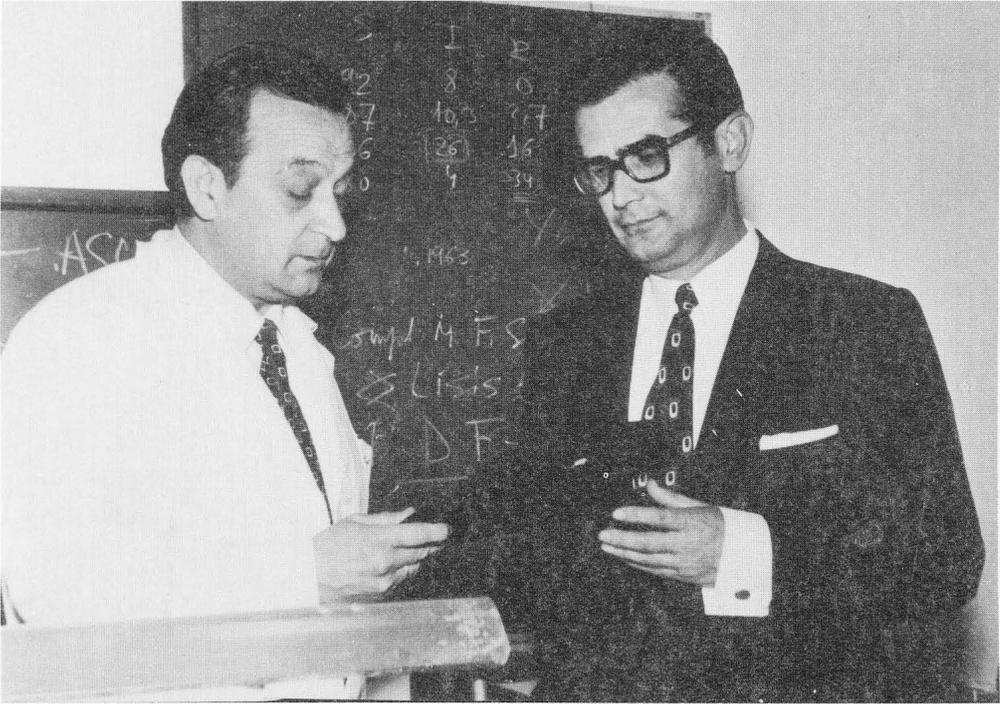
En los últimos días del pasado mes de agosto, cuando muchos de nosotros disfrutábamos las habituales vacaciones veraniegas, fallecía Ciriaco. Se marchó de forma discreta sin llamar la atención, porque todo el mundo muere de la misma forma que vive. El vivió siempre rodeado de tranquilidad, en armonía consigo mismo y pendiente de sus amigos, para los que estoy seguro que dedicó sus últimos momentos de vigilia.

La desaparición de Ciriaco trae consigo algunas reflexiones que van algo más lejos del limitado ámbito personal y existencial, propio de estas dolorosas circunstancias.

Profesional y científicamente no fue una persona que destacara especialmente y siempre recibió de sus conocidos y clientes más cariño que admiración. Sin embargo, tanto en su primera etapa en la Cátedra de Pediatría como en la posterior, desarrolló una tarea muy importante para la que desgraciadamente cada vez hay menos aspirantes. Siempre sirvió de aglutinante entre las gentes que trabajaban juntos, contribuyendo a la existencia de un equipo real y homogéneo. Quizás la veracidad de su función radicase en que siempre se sintió excepcionalmente orgullosos de su equipo, tanto que en ocasiones, más bien parecía constituir su familia. Entre sus ocupaciones estaban presentes todas aquellas, no científicas, que facilitan el trato personal y la convivencia; ésas que apresuradamente todos rechazamos o devaluamos. Sólo

* Ver objetivos de vigilancia epidemiológica en Alimentación y Nutrición.

** Ver objetivos generales en Accidentes.

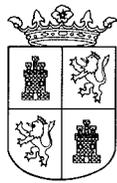


Prof. E. Sánchez Villares y Dr. Ciriaco Villar Gómez

la perspectiva lejana y tranquila, que la muerte periódicamente nos trae consigo, permite valorar con justicia determinadas vidas como la de Ciriaco.

En momentos como los actuales en los que el sentimiento de equipo, aunque únicamente

sea profesional, se encuentra descompuesto y desprestigiado, surge vigoroso el recuerdo de Ciriaco, porque su laboriosa tarea sería ahora totalmente inútil en estas circunstancias. Quizás se haya ido porque en este mundo ya no quedan empleos para personas como él.



ESTA REVISTA SE EDITA CON LA COLABORACION DE

LA JUNTA DE CASTILLA Y LEON

Y

EL GOBIERNO AUTONOMICO DE CANTABRIA