

# BOLETIN DE PEDIATRIA

SOCIEDAD DE PEDIATRIA DE ASTURIAS, CANTABRIA, CASTILLA Y LEON

Miembro de la Asociación Española de Pediatría

---

PUBLICACION TRIMESTRAL

---



Vol. XXXII

enero - marzo, 1991

Núm. 139

# BOLETIN DE PEDIATRIA

SOCIEDAD DE PEDIATRIA DE ASTURIAS, CANTABRIA, CASTILLA Y LEON

PUBLICACION TRIMESTRAL

DIRECCION

REDACCION

ADMINISTRACION

Pro. de Pediatría. Facultad de Medicina. VALLADOLID

SUSCRIPCION

ANUAL

España: 350 ptas.

Extranjero: 7 \$ U.S.A.

Vol. XXXII

enero - marzo 1991

Núm. 139

## 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. DIEZ RUMAYOR (Burgos)

Dr. E. SÁNCHEZ VILLARES (Valladolid)

Dr. E. CASADO DE FRÍAS (Madrid)

Dr. J. L. SOLÍS CAGIGAL (Oviedo) (†)

Dr. M. CRESPO HERNÁNDEZ (Oviedo)

Dr. V. SALAZAR A. VILLOBOS (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. FONTAO GARCÍA (Palencia), A. CORTÉS GABAUDÁN (Zamora), M. GARCÍA FUENTES (Cantabria), J. TEIXIDOR DE OTTO (Asturias), A. SORDO JUEZ (Valladolid).

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

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

# SUMARIO

Páginas

## Editorial

- RIVAS CRESPO M. F.: *La valoración social de la talla y su repercusión asistencial* ..... 7

## Revisiones

- RIVAS CRESPO M. F., CRESPO HERNÁNDEZ M., RAMOS APARICIO A.: *Hormona del crecimiento. Otras perspectivas terapéuticas* ..... 9
- EIROS J. M., REGUERA J. I., BACHILLER M. R., BAYÓN E., LEJARAZU R. O., RODRÍGUEZ TORRES A.: *Infección por parvovirus B19* ..... 19

## Pediatría Primaria

- RUIZ MIGUEL C., SÁNCHEZ DÍAZ D., RUIZ BOBILLO M., NIETO OBISPO A.: *Educación individualizada a padres y cuidadores como medio para modificar los hábitos dietéticos del primer año de vida* ..... 33

## Originales

- SÁNCHEZ M. L., MADERUELO J. A., MASA J., LARDELLI P., DEL MOLINO A., RUBINOS O., NAVARRO M. M.: *La mortalidad infantil y sus submortalidades en Castilla y León (1975-1986)* ..... 39
- BLANCO A., BLANCO C., HERMOSO F., GUIASOLA F. J.: *Estudio de la fibronectina plasmática en niños diabéticos insulino-dependientes* ..... 45

## Caso Radiológico

- HENALES V., HERVÁS J., JANE M., OLIVA E., PALMER M., HERRERA M.: *Inestabilidad occipito-Atlanto-Axoidea en el síndrome de Down* ..... 55

## Casos Clínicos

- HERNANDO MAYOR J. C., ALVAREZ BERCIANO F., SUÁREZ MÉNDEZ E., HARO MONTEROS N., DOMÍNGUEZ GONZÁLEZ J.: *Encefalopatía multiquística en gestación gemelar* ..... 59
- REIG DEL MORAL C., GARCÍA JIMÉNEZ E., BURGUILLO JIMÉNEZ N., GARCÍA VELÁZQUEZ J., HERRERA MARTÍN M.: *Síndrome de Evans. Presentación de un caso con pancitopenia* ..... 63
- GONZÁLEZ H., VILLAR A., MOUSSALLEN G.: *Síndrome de Guillain-Barre como primera manifestación de mononucleosis infecciosa* ..... 69
- SÁNCHEZ MARTÍN J., RODRIGO PALACIOS J., GARCÍA PARDO J. G., GARCÍA FARIA C., GARCÍA NIETO G., ARNEMAN REYES C., CARRETERO ALBIÑANA L.: *Alveolitis alérgica extrínseca en una niña de 5 años* ..... 73

## Hace XXV años

- CALLÍS L. M., CASTELLÓ F., GARCÍA L.: *Algunos aspectos del metabolismo fosfo-cálcico en el niño normal* ..... 79

## Normas de Publicación

- Normas de Publicación ..... 81

## Noticario

- Reunión Científica ..... 85

# S U M M A R Y

Páginas

## Editorial

- RIVAS CRESPO M. F.: *The social appraisal of height and its influence on health assistance* ..... 7

## Reviews

- RIVAS CRESPO M. F., CRESPO HERNÁNDEZ M., RAMOS APARICIO A.: *Recombinant growth hormone. Other therapeutic scopes* ..... 9
- EIROS J. M., REGUERA J. I., BACHILLER M. R., BAYÓN E., LEJARAZU R. O., RODRÍGUEZ TORRES A.: *Parvovirus B19 infection* ..... 19

## Primary Pediatrics

- RUIZ MIGUEL C., SÁNCHEZ DÍAZ D., RUIZ BOBILLO M., NIETO OBISPO A.: *Individual education to parents and nursemaids as a way to modify the dietetic habits during the first year of life* ..... 33

## Originals

- SÁNCHEZ M. L., MADERUELO J. A., MASA J., LARDELLI P., DEL MOLINO A., RUBINOS O., NAVARRO M. M.: *Infant mortality and other mortality ratios in Castilla y León (1975-1986)* ..... 39
- BLANCO A., BLANCO C., HERMOSO F., GUIASOLA F. J.: *Plasma fibronectin study in insulin-dependent diabetic children* ..... 45

## Radiological case

- HENALES V., HERVÁS J., JANE M., OLIVA E., PALMER M., HERRERA M.: *Atlantooccipital instability in Down Syndrome* ..... 55

## Clinical cases

- HERNANDO MAYOR J. C., ALVAREZ BERCIANO F., SUÁREZ MÉNDEZ E., HARO MONTE-ROS N., DOMÍNGUEZ GONZÁLEZ J.: *Multicystic encephalomalacia in twin pregnancy* ..... 59
- REIG DEL MORAL C., GARCÍA JIMÉNEZ E., BURGUILLO JIMÉNEZ N., GARCÍA VELÁZQUEZ J., HERRERA MARTÍN M.: *Evans syndrome. A case report with pancytopenia* ..... 63
- GONZÁLEZ H., VILLAR A., MOUSSALLEN G.: *Guillain-Barre syndrome as the first manifestation in a case of infectious mononucleosis* ..... 69
- SÁNCHEZ MARTÍN J., RODRIGO PALACIOS J., GARCÍA PARDO J. G., GARCÍA FARIA C., GARCÍA NIETO G., ARNEMAN REYES C., CARRETERO ALBIÑANA L.: *Extrinsic allergic alveolitis in a 5 years old girl* ..... 73

## XXV Years ago

- CALLÍS L. M., CASTELLÓ F., GARCÍA L.: *Algunos aspectos del metabolismo fosfo-cálcico en el niño normal* ..... 79

- NOTICIARY ..... 85

## EDITORIAL

### LA VALORACIÓN SOCIAL DE LA TALLA Y SU REPERCUSIÓN ASISTENCIAL

*La obtención industrial de moléculas orgánicas complejas mediante ingeniería genética, ha modificado completamente el planteamiento asistencial de distintas situaciones clínicas. Este recurso, no solamente logra resolver problemas inherentes a los medios disponibles previamente, como la aparición de anticuerpos frente a la insulina extractiva, la insuficiente provisión de hormona de crecimiento de origen hipofisario (hGH) o la eventual inoculación del virus del SIDA con la vacuna contra la hepatitis B. Pone además a nuestra disposición elementos terapéuticos que, como la eritropoyetina, o el interferón alfa, no estarían disponibles de otra forma. Se ofrece con él, por tanto, un innegable balance positivo que, según se nos anuncia, se ampliará progresivamente.*

*Como contrapunto, una de las sustancias de este origen, la hormona de crecimiento recombinante (rGH), ha planteado ya ciertos problemas, que involucran al pediatra en cuanto encargado de la salud humana en su época de crecimiento.*

*Hasta los años 80, la escasa disponibilidad de hGH, no permitía mantener un tratamiento adecuado ni en los pacientes completamente deficitarios. Así, por lo común, no se administraba a aquellos cuya GH sérica superase los 7 ng/ml en alguna de las dos pruebas dinámicas requeridas. La carestía, que de esta forma planteada afectaba a un número muy limitado de pacientes, tenía escasa repercusión en un contexto pediátrico asistencial aún dominado por otro tipo de patologías (infecciosas, carenciales...).*

*En los últimos años, varias circunstancias han planteado una situación polarmente distinta. Por una parte, la sociedad, descargada de la mayoría de las enfermedades antes referidas, incluye entre sus necesidades sanitarias unas metas de crecimiento en talla que sus distintos referentes, los medios visuales de comunicación en especial, han asociado a la representatividad y el éxito. La asociación de los individuos altos con la fortuna personal, social y profesional es innegable para buena parte de la misma. De otra, la referida tecnología ha hecho desaparecer, desde 1985, cualquier limitación en la provisión de rGH. De esta suerte, las indicaciones terapéuticas actuales no solamente alcanzan a los déficits parciales, funcionales o por inactividad biológica hormonal. Se plantean además otras muchas, entre ellas las conocidas como tallas bajas «variantes de la normalidad»: talla baja familiar y retraso constitucional de la pubertad y el crecimiento. Todo ello, sustancialmente favorecido por la enorme actividad promotora de las compañías farmacéuticas «capitalizadoras» de la rGH y por nuestra persistente*

*incapacidad de definir cuales de estos chicos tienen algún tipo de déficit de GH. A pesar del gran atractivo social y económico del tema y de los muchos estudios dedicados al mismo, ni los estímulos farmacológicos de la secreción de GH, ni la investigación de su secreción fisiológica —tal como se realizan hoy— son procedimientos definitivos cuando la evolución auxológica es de interpretación problemática.*

*Se nos ha suscitado, por tanto, el problema de la oportunidad inoportunidad de tratar a este amplísimo grupo de pacientes, que evolucionando muchos de ellos por encima del límite del 3<sup>er</sup> percentil, podrían incluirse en la población normal, si no fuese por las exigencias planteadas desde la esfera psico-social y por la sensibilidad en el mismo tono —con distintas motivaciones— de distintos medios científicos. Es ocioso afirmar que cualquier actuación apriorística es inadecuada.*

*Si se acepta genéricamente la rGH como una solución posible para los hipocrecimientos no complicados, la mera proporción estadística nos dice que, esta causa, hará pasar por la consulta no menos de 5-10 % de la población infantil. La presión familiar o la actitud inexperta o timorata del médico propondrán como candidatos a este tratamiento a muchos pacientes con retraso madurativo simple, olvidando otras alternativas terapéuticas perfectamente válidas. Esta demanda, probablemente rechazada en su mayoría por el filtro implantado por el Ministerio, el «Comité Asesor para la GH», desvirtuará las consultas de la especialidad, que definitivamente quedarán transformadas en la más simple aceptación de «la consulta del crecimiento», como ya apunta la voz popular.*

*Una actitud contraria, privaría de la oportunidad de tratamiento a ciertos casos que, aunque de mucha menor importancia numérica, tienen la trascendencia personal suficiente y mas que cumplir el laxo concepto de «beneficiarse del tratamiento con rGH», lo necesitan.*

*Aún cuando no se dispone de solución única válida en todos los casos, es obligatorio recordar que la actuación regular del pediatra en asistencia primaria, con la preceptiva visita anual preventiva, es el mejor medio diagnóstico. Con muy elementales medios de asistencia a la clínica, como la medición de la edad ósea, puede identificar a los netamente normales, con adecuada canalización auxológica a lo largo de sucesivas visitas, apoyándolos con el necesario sustento psicológico que supone la información. Los dudosos o de evolución patológica, pueden ser estudiados más minuciosamente en centros de referencia, partiendo de la valiosa información que su seguimiento previo puede aportar.*

*Se trata de una situación, probablemente transitoria, solamente posible en un contexto social desarrollado pero con una defraudante actuación de la sociedad adulta, que la posibilita y magnifica. La pobreza cultural de los mayores, no es capaz de compensar la prevalencia en esta edad, de los valores físicos que, siendo útil en las primeras fases del desarrollo del autoconcepto puberal, debe superarse con la adolescencia en beneficio de otros más estables. Para ello la acción familiar es insustituible.*

## REVISIONES

### Hormona del crecimiento. Otras perspectivas terapéuticas\*

M. FCO. RIVAS CRESPO, M. CRESPO HERNÁNDEZ y A. RAMOS APARICIO\*\*

RESUMEN: La disponibilidad actual de hormona de crecimiento recombinante (rGH), solo condicionada por criterios financieros, permite que se piense en otras posibles utilidades terapéuticas para este nuevo medio terapéutico. Se revisan sus posibles indicaciones en la baja talla constitucional, hipocrecimiento de origen prenatal y en el fracaso renal.

Las tallas bajas «variantes de la normalidad» o constitucionales, son las situaciones más frecuentes y las menos beneficiadas del recurso. Responden de forma muy escasa las variantes familiares, haciéndolo en mucho mayor grado los retrasos madurativos simples. En este último caso, el desvanecimiento de la respuesta es muy intenso y es difícil saber si, en último término, habrá diferencias significativas con otras terapéuticas más cómodas.

Hay poca experiencia acerca de las formas connatales, fuera del Síndrome de Turner. Las niñas con este diagnóstico, sufren un déficit somatotropo creciente, al que se suma una relativa resistencia del cartílago en su respuesta. Deben recibir rGH desde la edad escolar, junto con un esteroide, como la oxandrolona, mejorando notablemente su talla final. Tampoco es suficiente la experiencia en enfermedades crónicas orgánicas. La situación mejor estudiada es el fracaso renal. Adicionalmente al dramatismo de la situación, el crecimiento de los pacientes es catastrófico, debido a la resistencia a la GH que padecen. Precisan tratamiento con rGH, en el rango alto de la dosificación habitual. PALABRAS CLAVE: HORMONA DE CRECIMIENTO RECOMBINANTE. FRACASO RENAL CRÓNICO. SÍNDROME DE TURNER. RETRASO CONSTITUCIONAL DEL CRECIMIENTO Y PUBERTAD. HIPOCRECIMIENTO INTRAUTERINO. SÍNDROME DE RUSSEL-SILVER.

RECOMBINANT GROWTH HORMONE. OTHER THERAPEUTIC SCOPES. (SUMMARY): The fact that nowadays the availability of the recombinant GH (rGH) is solely conditioned by financial criteria, permits a research of her further therapeutic indications. Thus, its possible usefulness dealing with constitutional short stature, prenatal dwarfisms and chronic renal failure is being reviewed.

Those cases of constitutional short stature are the most frequent cases but yet the least benefited from this recourse. Familial forms have a scanty response, whereas constitutional delays of growth and puberty have a more positive one. However, in the latter, the vaning effect is very strong, so the existence in the long run of remarkable differences between this therapeutic treatment and the classic ones is difficult to know in advance.

\* Parte del presente texto corresponde a la ponencia «Otras indicaciones de la GH» que el primer firmante aportó a la Mesa Redonda «Hipocrecimientos: Análisis crítico de la utilización terapéutica de la Hormona de Crecimiento», de la Reunión Científica de la Sociedad, celebrada en León el 15 de febrero de 1991.

\*\* Cátedra de Pediatría de la Universidad de Oviedo y Departamento de Pediatría del Hospital Central Universitario de Oviedo.

There is not enough experience about connatal undergrowth, apart from that of the Turner syndrome. Girls in such a case suffer from a progressive GH-deficiency with a moderate metaphysal plate resistance. From their school-age, they must be treated both with rGH and with an steroid (such as oxandrolone), thus improving their final adult height. Neither is there enough knowledge of organic chronic diseases. In the terminal renal stage, the situation best studied, the plight of the patients is coupled with their catastrophic growth, due to their proved resistance to the GH. They need rGH treatment at a higher dose than usual. KEY WORDS: RECOMBINANT GROWTH HORMONE. CHRONIC RENAL FAILURE. TURNER SYNDROME. CONSTITUTIONAL DELAY OF GROWTH AND PUBERTY. INTRAUTERINE UNDERGROWTH. RUSSELL-SILVER SYNDROME.

En la actualidad se aceptan como indicación absoluta de tratamiento con hormona de crecimiento tanto los déficits (DGH) primarios (genéticos o no, completos o parciales) como los secundarios a lesión anatómica hipotálamo-hipofisaria (por tumor, radiación, exéresis, quimioterapia...), la disfunción neuroendocrina y los pacientes con GH circulante bioinactiva. Junto a las anteriores se invocan, con frecuencia creciente, otras situaciones clínicas problemáticas por cuanto, tratándose de hipocrecimientos sin déficit neto de GH, «pueden beneficiarse» del tratamiento con la forma recombinante de esta hormona (rGH). Sucintamente pueden delimitarse tres: Hipocrecimientos constitucionales o «variantes de talla normal», diversos hipocrecimientos de origen prenatal y determinados procesos orgánicos crónicos.

El primer grupo, de «*Tallas bajas, variantes de la normalidad*» o «hipocrecimientos no complicados», son los denominados con igual ambigüedad «constitutional short stature» en la literatura anglosajona. Son hipocrecidos, normales al nacimiento, sin patología orgánica ni trastornos afectivos, y con pruebas hormonales normales. Se trata de niños con baja talla familiar (BTF) (con maduración ósea adecuada a la edad) o bien retraso madurativo (retraso constitucional del crecimiento y pubertad) (RCCP) con maduración ósea retrasada característicamente.

En algunos de estos chicos, prepúberes o púberes, el hipocrecimiento repercute de forma evidente sobre una identidad psicológica en maduración. La situación será adecuadamente considerada pero sin perder la necesaria proporción entre el objetivo buscado y los medios dispuestos para el mismo. Tratar a un niño con rGH actualmente (una inyección diaria durante varios años), en estas edades, lastrará un autoconcepto en configuración, en lugar de facilitararlo. Así, en chicos con RCCP, la rGH no tiene su mejor indicación y otras alternativas terapéuticas (enantato de testosterona p. ej.) tienen menor coste personal y obtienen excelentes resultados. La experiencia clínica indica además, que la afectación psicológica no es proporcional al déficit estatural que soporta el paciente. Para mejorar su autoestima deben investigarse otros factores psicológicos que actúen magnificando esta sensibilidad.

La eventual administración de rGH a los mismos sin un criterio razonablemente estricto, —aún con la deseable reducción drástica de su precio— generaría no pocos problemas deontológicos (1, 2, 3), desbalanceando definitivamente el ya excesivo costo de este tratamiento en la escala de prioridades sociales.

Salvadas las consideraciones anteriores, la prescripción de rGH a un hipocrecido con mal pronóstico de talla final, debe enmarcarse en los siguientes elementos de juicio: 1.º La magnitud de la respuesta de

estos pacientes a la rGH no es predecible en la actualidad. 2.º La indicación universalmente reconocida es el DGH en sus diferentes formas. No se ha comprobado aún que la rGH mejore la talla final de los no deficientes. 3.º La repercusión metabólica de la rGH a corto plazo es insignificante; pero no se conoce su trascendencia en administración prolongada, invocándose el riesgo de diabetes y sus complicaciones asociadas (4).

La indicación terapéutica de rGH a estos pacientes se apoya en la observación de que la limitada liberación espontánea de buena parte de ellos (5), que los sitúa entre los deficitarios y la población de talla normal, configurando un continuum entre ambos. Un tratamiento con rGH puede ser procedente si el paciente mantiene su velocidad de crecimiento (v.c.) en rangos inferiores al percentil 25 siendo la talla inferior al límite de -2 DS (ambas en referencia a su edad y sexo). Se entenderá respuesta favorable toda aceleración de más de 2 cm/año, aunque es más adecuado considerarla en relación a la edad del niño. Por lo común, el tratamiento es tanto más eficaz cuanto más lenta la velocidad previa.

La Tabla I refiere algunos estudios, en los que se aprecian dos tipos de respuesta.

En las formas de BTF la magnitud de la respuesta es mucho menor que las observadas en los DGH, situándose en los 2 cm. de aceleración por año (6-16). En los casos de RCCP, con edad ósea retrasada, es mucho más brillante, comparable a los DHC, al menos en el primer año de tratamiento (16). Se dispone de pocas referencias sobre la evolución de estos pacientes a largo plazo. Albertsson-Wikland (17) mantuvo a 24 prepúberes con 0.7U/k/semana, durante 4 años. Partiendo de 4.2 cm/año, la v.c. se aceleró a 8.1 cm. en el primer año. La eficacia resulta, sin embargo, transitoria («vanning effect»): la v.c. en el 4.º año se queda en 4.9 cm/a., apenas diferenciable de la inicial. Puesto que la maduración ósea es equivalente al tiempo transcurrido, hay que esperar que los 9 cm. de talla teóricamente ganados de promedio, se mantendrán finalmente.

Diversos hipocrecimientos primordiales pueden verse beneficiados por la administración de rGH. Cabe identificar, por una parte, a los niños que padeciendo un *Retraso intrauterino del crecimiento (RIUC)*, no son incluibles en síndrome ge-

TABLA I. RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON rGH A CORTO PLAZO, DE HIPOCRECIDOS SANOS CON MADURACIÓN ÓSEA NORMAL (EO = EC) O RETRASADA (>2 DS)

AUTOR (ref.)	DOSIS	N	ACELERAN > 2 cm/a	ACELERACIÓN MEDIA (cm/a)	RETRASO EDAD ÓSEA
RUDMAN (6)	0.5UI/K/S	11	0	1.02	EO = EC
LENKO (7)	14U/M <sup>2</sup> /S	11	9	2.7	≥2 DS
VAN VLIET (8)	0.3U/K/S	15	6	2.0	EO = EC
GERTNER (9)	0.3U/K/S	10	8	2.9	≥2 DS
GRUNT (10)	7U/S	7	5		
COSTIN (11)	0.3U/K/S	17	15	4.4	≥2 DS
CHALEW (12)	0.3U/K/S	11	10	3.2	≥2 DS
RAITI (13)	0.3U/K/S	48	45	3.5	≥2 DS
HINDMARSH (14)	12U/S	16	16	2.1	EO = EC
BOZZOLA (15)	0.3U/K/S	8	0	1.52	EO = EC
Tsu-HUI (16)	0.3U/K/S	28	26	4.3	≥2 DS

nético alguno. Por otra, diversos *Síndromes Genéticos Específicos*, con o sin anomalía cariotípica, se asocian con distinta frecuencia con variables formas de déficit de GH (18).

El contexto clínico del paciente resulta aquí un condicionante absoluto para la administración de rGH, independientemente de la eficacia que pueda tener la misma. Todos aquellos casos con anomalías orgánicas importantes y pronóstico comprometido deben ser excluidos de tal indicación.

Buena parte de los niños con RIUC tienen una rápida recuperación del déficit de peso y longitud en los primeros meses de su vida. Superada la lactancia, entre el 30 y 45 % persisten con somatometría inferior a -2DS.

La mayor parte de los niños con RIUC tienen inadecuada liberación de su propia GH. La administración de rGH a estos niños (0,1U/kg/semana) (19, 20) ha logrado una excelente respuesta en la mayoría de ellos, cifrable entre +1.2 y +2.8 DS en su v.c. anual. No conocemos la evolución que han de seguir a largo plazo ni si la respuesta se mantendrá en las referidas magnitudes. Sospecha Stanhope (20) que la talla final no se mejora, pues la maduración ósea se muestra excesivamente rápida.

*El Síndrome de Russell Silver* es un hipocrecimiento primordial en el que se han encontrado diversos tipos de trastornos funcionales hipotálamo-hipofisarios. Algunos muestran una situación patentemente deficitaria en GH (17). En otros se aprecian disfunciones en la regulación de su GH, con picos de liberación anormalmente frecuentes o línea basal excesivamente alta. Su curva estatural evoluciona entre -3 y -4 DS, paralela a la población normal, alcanzando una talla final próxima a -3,6DS, después de una pubertad normal (17, 21, 22). Cuando han sido tratados con rGH,

la respuesta es en la mayoría de ellos susceptible a los RIUC (19, 20).

Otros síndromes específicos en los que se ha utilizado este tratamiento son los de Turner, Noonan, Prader-Willi y diversas osteocondrodisplasias (17, 23, 24). Excepto el primero, la experiencia es muy limitada y los datos disponibles no permiten generalización alguna.

*El Síndrome de Turner* (ST), asociado con una talla final media de 143 cm., es el de mayor relevancia clínica. A esta situación se llega tras una evolución de la curva estatural totalmente específica, anómala, en la que deben diferenciarse 4 fases (25). Las niñas con ST nacen con retraso intrauterino del crecimiento que se cifra en -1DS en el peso y longitud neonatales. Hasta los 3 a. de edad la evolución estatural de la niña es normal, aunque la maduración ósea comienza a retratarse. Desde los 3 a los 10 años, la v.c. va declinando hasta límites bajos de la normalidad, en tanto que la maduración ósea es comparable al tiempo transcurrido. Llegada la edad de la pubertad, ésta no aparece, ni por tanto su estirón. La maduración ósea progresará lentamente hasta un cierre epifisario tardío. Se trata, por tanto, de un trastorno debido a distintos factores, entre los que poco parece participar la displasia ósea del síndrome, que ya es apreciable en el recién nacido y es cada vez más notable a lo largo de la edad escolar.

La respuesta de la GH al estímulo con insulina, ofrece resultados dispares, según los grupos de estudio. Rappaport (26) encontró deficiente al 6 %, frente al 22 % de un grupo belga (27). Se trata de un proceso progresivo, a lo largo de la edad escolar, en el que la secreción hormonal. Los pulsos, cada vez menos significativos y más esporádicos, al final de esta edad remedian un DGH. Como reflejo de ello, la somatomedina C (SMC) plasmática, que mantuvo valores normales en la escolar, no experimenta la elevación fisiológica

(27), Llegada la edad prepuberal, estas pacientes presentan una situación parecida a los deficientes «clásicos» de GH. La morfología del cartílago de crecimiento (con las zonas proliferativa e hipertrófica reducidas) es, no obstante, diferente a la del DGH. Su sensibilidad a la acción de la SMC es menor, presentándose como una anomalía primaria del mismo.

Estamos, pues, ante pacientes con producción progresivamente limitada de GH a la que se suma una resistencia parcial del cartílago a la SMC. La rGH puede reconocer su lugar terapéutico en las niñas Turner, sobre todo a partir de mediada la edad escolar, a dosis farmacológicas.

Hay que recordar, por último, que buena parte de la escasa talla final, se debe al hipogonadismo, a la ausencia de estirón puberal. Es preciso, por tanto, inducir el mismo para aproximar la talla de estas niñas a la normalidad.

u/kg/sem.). Con las últimas, no obstante, el efecto es más uniforme entre los pacientes y más amplia la respuesta.

Los resultados se vieron mejorados en todos los casos en que la rGH se completó con oxandrolona. La combinación de ambas adolece de provocar moderada intolerancia a la glucosa, que no aparece con la hormona sola. La alternativa del etinilestradiol, de abundantes inconvenientes galénicos y escaso margen terapéutico (frecuente estrogenización con aceleración de la maduración ósea, indeseable en edades tempranas) tiene resultados menos satisfactorios (31, 32).

Resumiendo lo anterior y según una de las experiencias más amplias (33), el tratamiento adecuado podría hacerse actualmente con 1U/kg/sem. de rGH subcutánea y 0.125 mg/kg/día de oxandrolona oral, descendiendo a partir del 2.º año és-

TABLA II. RESPUESTA DE LA V.C. (cm/a) EN EL TRATAMIENTO DEL S. DE TURNER

AUTOR (CITA)	CASOS	BASAL	rGH	rGH + Ox	rGH + EE2
ROSENFELD (28)	67	3.8	6.6** 5.4** 4.6**	9.8 7.4 6.1	
TAKANO (29)	80	3.7	6.(39)* 7.2(41)*		
FERRANDEZ (30)	48	3.7	8.7(18)*	10.2(15)	8.2(15)*
VANDERSCHUEREN (31)	40	3.8	7*		8.1**

Dosificación: rGH: \*: 1 UI/kg/sem. \*\*: 0.5 UI/kg/sem.

Oxandrolona (Ox): 0.125 mg/kg/día.

Etinilestradiol (EE2): \*: 100 ng/kg/día, \*\*: 25 ng/kg/día.

Decenas de estudios ha aplicado este tratamiento a niñas con ST. La Tabla 2 recoge algunos de los más significativos (28, 29, 30, 31). En todos se aprecia buena respuesta, bien con dosis «fisiológicas» (0,5u/kg/sem.), como «farmacológicas» (1

ta última dosis a la mitad para no inducir aceleración madurativa.

También se ha estudiado la administración de rGH en diversas *Enfermedades orgánicas crónicas* como la enteritis regional de Crohn, hepatopatías crónicas, pa-

cientes con Enfermedad de Still, mantenidos frecuentemente con corticoidoterapia, y nefrópatas.

El problema estatural de los niños que sufren una *Nefro-uropatía* importante, con bajo filtrado glomerular (FG), tiene una relevancia clínica justificada. Los niños en la situación de «insuficiencia renal» (FG inferior al 50 % de lo esperado para él), excepto en su baja tolerancia digestiva, suelen permanecer asintomáticos. El tratamiento combatirá la progresión de la enfermedad en lo posible y con ello prevendrá el crecimiento adecuado. Se habla de «fracaso renal crónico» cuando el FG se reduce al menos al 25 %. Estos pacientes sí son sintomáticos: padecen raquitismo, acidosis metabólica, pérdida hidrosalina, desnutrición y consecuentemente hipocrecimiento. Al compensar estos trastornos metabólicos, actuamos sobre el crecimiento, si bien insuficientemente, como luego se verá. Los niños con FG de 10 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> o menos están en «estado terminal» y precisan sostén con diálisis artificial. Sufren, ampliados si cabe, los problemas del fracaso y los derivados del sistema de diálisis (peritonitis, anemia, intolerancia psicológica...).

Puesto que, desde la perspectiva del crecimiento, las primeras épocas de la vida son las más sensibles, conviene recordar que más del 60 % de las nefropatías terminales son connatales. Excepto en las formas obstructivas y en las displásicas, responsables de neonatos prematuros y/o pequeños para la edad de gestación, el peso y longitud del *neonato nefrópata* son indiferenciables de los propios de un sano. Importantes dificultades nutricionales, ampliadas por la acidosis y la pérdida de ClNa, se harán que en pocos meses sus referencias somáticas estén en -2 DE. Es indispensable el tratamiento de estos problemas (gastroclisis nocturna, compensación del equilibrio H/OH y electrolítico e inclu-

so la diálisis peritoneal) para mejorar su pronóstico. El crecimiento de estos niños, por tanto, tiene los mismos determinantes que los del tratamiento. A saber: motivación y cultura de los padres, capacidad económica, posibilidad de transporte adecuado...

Superadas estas edades, el *nefrópata escolar* se manifiesta más estable en su crecimiento, con menor influencia del persistente factor nutricional pero creciendo 3-4 cm/año. Es decir, con descanalización progresiva que, aun con diálisis «eficaz», hará que pierda 0.3-0.5 DS de talla cada año. A esta edad, el hipocrecimiento tiene tres factores patogénicos: nutricional, metabólico y hormonal. En el suero de estos pacientes se detecta la existencia de una molécula proteica no dializable, que es eliminada en la orina de los sanos, y actúa como inhibidor de la actividad somatomédica (la SM-C tiene rango normal cuando se determina por RIA, pero su actividad biológica es deficiente) (34). Dicha sustancia actuaría como una proteína transportadora en exceso, en relación con el número de moléculas de SM-C a transportar (35). Consecuentemente la GH, con menor retrocontrol negativo, puede estar elevada, al igual que la insulinemia (figura 1).

La situación se complicará al llegar a la *edad puberal*, pues el eje hipotálamo-hipófiso-gonadal no se activa, manifestándose como un retraso madurativo en el que no aparece la secreción pulsátil de gonadotropinas ni, por tanto, el incremento en magnitud de los pulsos de GH (34, 36). Con el tiempo, el hipogonadismo secundario se transformará en primario y el perfil se caracterizará por una tasa de gonadotropinas persistentemente elevada, sin pulsos, con insuficiencia gonadal. La trascendencia clínica es evidente: estos chicos (2/3 de ellas y 3/4 de ellos) no solamente tienen un notable retraso en la aparición

de los caracteres secundarios, sino que se quedan sin estirón puberal y se mantienen en un crecimiento enlentecido -de 2-3 cm/año- y prolongado, hasta los 19-20 años de edad.

La figura 2 refleja en conjunto, la evolución estatural de un nefrópata de debut neonatal. Considerando el conjunto de los pacientes pediátricos en fase terminal, connatales y adquiridos, en edad prepube-ral, el 34 % de ellos tiene un retraso esta-tural superior a 2DS (37).

Parte de los pacientes en diálisis peri-tonéal ambulatoria (CAPD) mejoran su v.c. si su nutrición es adecuada. En cualquier caso sin catch-up growth recuperador (38).

En los *transplantados*, los inexcusables esteroides subsiguientes son, probable-mente, menos lesivos administrados a días alternos; aunque hay discrepancias (37, 38). En los casos tempranos (menores de 5 años) se asistirá a la aceleración del cre-cimiento con buen catch-up. En los mayo-res, sobre todo en edad prepube-ral, no se producirá la adecuada pulsatilidad de GH y gonadotropinas, por lo que el estirón puberal se reducirá notablemente (pico máximo de 6,5 cm/año) (37, 38, 39). La talla final de estos pacientes sigue siendo deficitaria, probablemente, por el efecto depresor que ejercen los esteroides admi-nistrados de forma prolongada (38, 39).

Al administrar rGH en el fracaso renal crónico, la dosis de 0.25 U/kg, 3 días a la semana (40, 41) aceleró el crecimiento desde 4.9 a 8.9 cm/año, sin trastorno me-tabólico alguno y con adecuada madura-ción ósea. Una dosificación mayor (4u/m2/día = 1 U/kg/sem) hizo pasar a los receptores de 4.4 cm/a. a 8 cm/a. (35) ó 10 cm/a. (42). Este tratamiento puede verse muy mejorado (43) si se complemen-ta con eritropoyetina recombinante.

En los transplantados con crecimiento lento (menor de 4 cm/a, aun cuando es-tén en edad puberal) mejora la v.c. a 6,2 (prepúberes) ó 6,7 cm/a (púberes) duran-te el primer año que lo reciben (42).

La administración de esta hormona a pacientes renales terminales no genera acumulación alguna de la misma. En otro

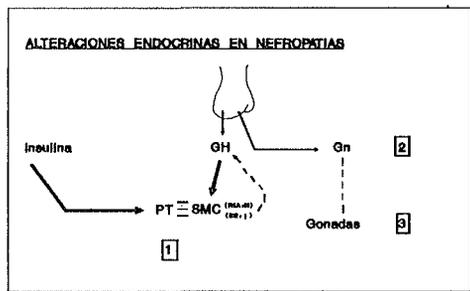


FIG. 1. Patogenia del hipocrecimiento en los niños con enfermedades renales

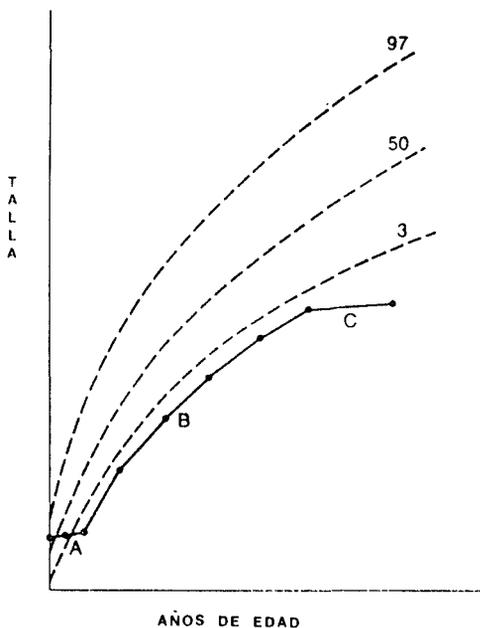


FIG. 2. Ritmo de crecimiento de un niño afecto de nefropatía desde el nacimiento (A = Lactante; B = Niño; C = Adolescente)

sentido, dado que la rGH aumenta el filtrado glomerular, se tratarán con cautela aquellos cuya patología esté inducida por hiperfiltración así como a los niños en uremia preterminal (44). Estas manifestaciones, no obstante, no fueron detectadas en un grupo de 22 niños en fracaso, tratados

durante 1 año (42). Se trata de un recurso terapéutico cuya aplicación debe ser adecuadamente valorada en cada caso, dadas las características de los pacientes a tratar. Su utilidad en los mismos, no obstante, parece certificada.

## BIBLIOGRAFÍA

1. UNDERWOOD, L. E.; RIESER, P. A.: *It is ethical to treat healthy children with growth hormone?*. Acta Paediatr. Scand (Suppl) 1989; 362: 18-23.
2. BISCHOFBERGER, E.; DAHLSTRÖM, G.: *Ethical aspects on growth hormone therapy*. Acta Paediatr. Scand (Suppl) 1989; 362: 14-17.
3. ALBERTSSON-WIKLAND, K.; BISCHOFBERGER, E.; BROOK, C. G. D. *et als.*: *Growth hormone treatment of short stature*. Acta Paediatr. Scand (Suppl) 1989; 362: 9-13.
4. DAVIDSON, M. B.: *Effect of growth hormone on carbohydrate and lipid metabolism*. Endocrine Reviews 1987; 8: 115-31.
5. KELNAR, C. J. H.: *Pride and prejudice - Stature in perspective*. Acta Paediatr. Scand (Suppl) 1990; 370: 5-15.
6. RUDMAN, D.; KUTNER, M. H.; BLACKSTON, R. D. *et als.*: *Children with normal - variant short stature: treatment with human growth hormone for six months*. N. Engl J. Med. 1981; 305: 123-31.
7. LENKO, H.; LEISTI, S.; PERHEENTUPA, J.: *The efficacy of growth hormone in different types of growth failure. An analysis of 101 cases*. Eur J. Pediatr. 1982; 138: 241-9.
8. VAN VLIET, G.; STYNE, D. M.; KAPLAN, S. L.; GRUMBACH, M. M.: *Growth hormone treatment for short stature*. N. Eng. J. Med. 1983; 309: 1016-22.
9. GERTNER, J.; GENEL, M.; GIANFREDI, S.: *Prospective clinical trial of human growth hormone in short children without growth hormone deficiency*. J. Pediatr. 1984; 104: 172-6.
10. GRUNT, J.; HOWARD, C.; DAUGHADAY, W.: *Comparison of growth and somatomedin C responses following growth hormone treatment in children with small-for-date short stature, significant idiopathic short stature and hypopituitarism*. Acta Endocrinol 1984; 106: 168-74.
11. COSTIN, G.; KAUFMAN, F.: *Growth hormone secretory patterns in children with short stature*. J. Pediatr. 1987; 110: 362-8.
12. CHALEW, S.; RAITI, S.; ARMOUR, K.; KOWARSKI, A.: *Therapy in short children with subnormal integrated concentrations of growth hormone*. AJDC 1987; 141: 1195-8.
13. RAITI, S.; KAPLAN, S.; VAN VLIET, G.; MOORE, W.: *Short-term treatment of short stature and subnormal growth rate with human growth hormone*. J. Pediatr. 1987; 110: 357-61.
14. HINDMARSH, P. C.; BROOK, C. G. D.: *Effect of growth hormone on short normal children*. Br. Med. J. 1987; 295: 573-7.
15. BOZZOLA, M.; CISTERNINO, M.; BISCALDI, I. *et als.*: *Effectiveness of growth hormone (GH) therapy in GH-deficient children and non-GH-deficient short children*. Eur J. Pediatr. 1988; 147: 248-51.
16. TSU-HUI L.; KIRKLAND, R. T.; SHERMAN, B. M.; KIRKLAND, J. L.: *Growth hormone testing in short children and their response to growth hormone therapy*. J. Pediatr. 1989; 115: 57-63.
17. ALBERTSSON-WIKLAND, K.: *Growth hormone treatment in short children short-term and long-term effects on growth*. Acta Paediatr. Scand (Suppl) 1988; 343: 77-84.
18. RIMOIN, D. L.; GRAHAM, J. M.: *Syndromes associated with growth deficiency*. Acta Paediatr. Scand (Suppl) 1989; 349: 3-10.
19. ALBERTSSON-WIKLAND, K. and The Swedish Paediatric Study Group for Growth Hormone Treatment: *Growth hormone secretion and growth hormone treatment in children with intrauterine growth retardation*. Acta Paediatr. Scand (Suppl) 1989; 349: 35-41.
20. STANHOPE, R.; ACKLAND, F.; HAMILL, G.; CLAYTON, J.; JONES, J.; PREECE, M. A.: *Physiological growth hormone secretion and response to growth hormone treatment in children with short stature and intrauterine growth retardation*. Acta Paediatr. Scand (Suppl) 1989; 349: 47-52.
21. CASSIDY, S. B.; BLONDER, O.; COURTNEY, V. W.; RATZAN, S. K.; CAREY, D. E.: *Russell-Silver syndrome and hypopituitarism*. AJDC 1986; 140: 155-9.

22. DAVIES, P. S. W.; VALLEY, R.; PREECE, M. A.: *Adolescent growth and pubertal progression in the Silver-Russell syndrome*. Arch Dis Child 1988; 63: 130-5.
23. ANNERÉN, G.; SARA, V. R.; HALL, K.; TÜVEMO, T.: *Growth and somatomedin responses to growth hormone in Down's syndrome*. Arch Dis Child 1986; 61: 48-52.
24. NILSSON, K. L.: *What is the value of growth hormone treatment in short children with specified syndrome?* Acta Paediatr. Scand (Suppl) 1989; 362: 61-8.
25. RANKE M. B.; STUBBE, P.; MAJEWSKI, F.; BIERICH, J. R.: *Spontaneous growth in Turner's Syndrome*. Acta Paediatr. Scand (Suppl) 1988; 343: 22-30.
26. RAPPAPORT, R.; SAUVION, S.: *Possible mechanism for the growth retardation in Turner's syndrome*. Acta Paediatr. Scand (Suppl) 1989; 356: 82-6.
27. VAN VLIET, G.: *Hormonal changes during development in Turner's Syndrome*. Acta Paediatr. Scand (Suppl) 1988; 343: 31-7.
28. ROSENFELD, R. G.: *Acceleration on growth in Turner Syndrome patients treated with growth hormone: summary of three-year results*. J. Endocrinol Invest. 1989; 12 (Suppl. 3): 49-51.
29. TAKANO, K.: *Treatment of 80 patients with Turner's syndrome*. Endocrinol Jpn 1989; 36: 253-60.
30. FERRÁNDEZ, A.; MAYAYO, E.; ARNAL, J. M. *et al.*: *Effect of recombinant human growth hormone therapy on bone and clinical parameters in girls with Turner's syndrome*. Acta Paediatr. Scand (Suppl) 1989; 356: 87-91.
31. VANDERSCHUEREN-LODEWEYCKX, M.; MASSA, G.; MAES, M.: *Growth-promoting effect of growth hormone and low dose ethinyl estradiol in girls with Turner's syndrome*. J. Clin. Endocrinol Metab. 1990; 70: 122-6.
32. MAURAS, N.; ROGOL, A. D.; VELDHUIS, J. D.: *Specific time-dependent actions of low-dose ethinylestradiol administration on the episodic release of growth hormone, follicle-stimulating hormone, and luteinizing hormone in prepubertal girls with Turner's syndrome*. J. Clin. Endocrinol Metab 1989; 69: 1053-8.
33. ROSENFELD, R. G.: *Update on growth hormone therapy for Turner's syndrome*. Acta Paediatr. Scand (Suppl). 1989; 356: 103-8.
34. FRENCH, C. B.; GENEL, M.: *Pathophysiology of growth failure in chronic renal insufficiency*. Kidney Int 1986; 30: S-59-S-64.
35. TOENSHOFF, B.; MEHIS, O.; HEINRICH, U.; BLUM, W. F.; RANKE, M. B.; SCHAUER, A.: *Growth-stimulating effects of recombinant growth hormone in children with end-stage renal disease*. J. Pediatr. 1990; 116: 561-6.
36. HOLLIDAY, M. A.; KULIN, H. E.; LOCKWOOD, D. H.; ROSENFELD, R. G.: *The endocrine control of growth in children with chronic renal failure*. Am. J. Kidney Dis 1986; 7: 262-7.
37. VAN DIEMEN-STEENVOORDE, R.; DONCKERWOLCKE, R. A.: *Growth and sexual maturation in paediatric patients treated by dialysis and following kidney transplantation*. Acta Paediatr. Scand (Suppl) 1988; 343: 109-16.
38. RIGDEN SPA, REES, L.; CHANTLER, C.: *Growth and endocrine function in children with chronic renal failure*. Acta Paediatr. Scand (Suppl) 1990; 370: 20-6.
39. REES, L.; GREENE, S. A.; ADLARD, P.: *Growth and endocrine function after renal transplantation*. Arch Dis Child 1988; 63: 1326-32.
40. KOCH, V. H.; LIPPE, B. M.; NELSON, P. A.; BOECHAT, M. N.; SHERMAN, B. M.; FINE, R. N.: *Accelerated growth after recombinant human growth hormone treatment of children with chronic renal failure*. J. Pediatr. 1989; 115: 365-71.
41. FINE, R. N.; KOCH, V. H.; NELSON, P. A. *et al.*: *Recombinant human growth hormone (rh-GH) treatment of children with renal insufficiency*. Adv Nephrol 1990; 19: 187-07.
42. JOHANSSON, G.; SIETNIEKS, A.; JANSSENS, F. *et al.*: *Recombinant human growth hormone treatment in short children with chronic renal disease, before transplantation or with functioning renal transplants: an interim report on five european studies*. Acta Paediatr. Scand (Suppl) 1990; 370: 36-42.
43. FINE, R. N.: *Recombinant human growth hormone treatment of children with chronic renal failure: Update 1990*. Acta Paediatr. Scand (Suppl) 1990; 370: 44-8.
44. MEHLS, O.; RITZ, E.; HUNZIKER, E. B.; TÖNSHOFF, B.; HEINRICH, U.: *Role of growth hormone in growth failure of uremia. Perspectives for application of recombinant growth hormone*. Acta Paediatr. Scand (Suppl) 1988; 343: 109-16.

*Petición de Separatas:*

Dr. M. F. RIVAS CRESPO  
Hospital Covadonga  
Departamento de Pediatría  
C/ Celestino Villamil, s/n. 33006 OVIEDO



## Infección por parvovirus B19

J. M. EIROS\*, J. I. REGUERA\*, M. R. BACHILLER\*\*,  
E. BAYÓN\*\*\*, R. O. DE LEJARAZU\* y A. RODRÍGUEZ TORRES\*

RESUMEN: El parvovirus humano B19 se aisló originariamente a partir de sueros de donantes de sangre. Se ha descrito como patógeno primario en las crisis aplásicas transitorias y eritema infeccioso (EI), asociándose además con hidrops fetalis, artritis y anemia crónica en pacientes inmunodeprimidos. El diagnóstico de laboratorio de la infección reciente o pasada se realiza habitualmente mediante la detección de anticuerpos específicos de tipo IgM o IgG. Los estudios de prevalencia han puesto de manifiesto que se trata de una infección común en la infancia. Se conocen tres tipos de exposición en los que se ha establecido un alto riesgo de infección: mantener contactos en las escuelas durante los brotes epidémicos de EI, convivencia de tipo familiar con enfermos que desarrollan EI y cuidar o atender a pacientes con crisis aplásicas. PALABRAS CLAVE: PARVOVIRUS B19. ERITEMA INFECCIOSO.

PARVOVIRUS B19 INFECTION. (SUMMARY): Parvovirus B19 was originally discovered in the sera of blood donors. It has been shown to be the primary pathogen of transient aplastic crisis and erythema infectiosum (EI), and is associated with hydrops fetalis, arthritis and chronic anemia in immunodeficient patients. Laboratory diagnosis of recent or past B19 infection usually relies on the demonstration of virus-specific IgM or IgG antibodies in a patient's serum. Prevalence studies have shown it to be a common infection among school age children. Three types of exposure have been shown to produce high risk of infection: schools during extensive outbreaks of EI, homes in which a household member develops EI, and hospitals that care for patients with aplastic crisis. KEY WORDS: PARVOVIRUS B19. ERYTHEMA INFECTIONOSUM.

### INTRODUCCIÓN Y CLASIFICACIÓN

La familia Parvoviridae está constituida por virus con ADN monocatenario (ADN<sub>mc</sub>), de forma esférica y de pequeño tamaño (del latín «parvus»: pequeño), entre 18 y 24 nm. de diámetro. Son virus desnudos, sin membrana de envoltura, con un cápside de simetría icosaédrica, de 32 capsómeros (1-4). Se han descrito hasta

el momento actual tres géneros: Parvovirus, Dependovirus y Densovirus (2, 5, 6), cuya clasificación se expone en la Tabla I. Entre sus características estructurales y funcionales destacan, en primer lugar, el bajo peso molecular de su dotación genómica (1,4 a 1,7 Megadalton), que puede explicar su elevada especificidad por el tipo de huésped al que infectan (7-9). En segundo término, su mecanismo de replicación que

\* Microbiología. Facultad de Medicina. Valladolid.  
\*\* Pediatría. CS «Pintor Oliva». Palencia.  
\*\*\* Ginecología. Hospital «Santos Reyes». Aranda de Duero.

permite establecer diferencias entre ellos (5).

Parvovirus y densovirus se multiplican en el núcleo de las células en división activa, sin necesidad de un virus auxiliar, por ello se denominan «autónomos» (6, 10). Su replicación depende estrecha y exclusivamente de las funciones celulares generadas durante la síntesis del DNA celular (final de la fase S). Lo cual explica su afinidad «in vivo» por células en crecimiento de los órganos en desarrollo durante el período intrauterino (11, 12) o por aquellos con un gradiente de diferenciación importante, como las células hematopoyéticas o linfopoyéticas de los organismos adultos (13-15).

Dependovirus (también denominados virus adenoasociados) que se comportan como virus «defectivos», y necesitan para poder completar su ciclo de replicación la coinfección con otros virus auxiliares tales como los adenovirus o herpesvirus (2, 16).

En el hombre se han aislado virus adenoasociados de diferentes serotipos y tres especies de Parvovirus: parvovirus B19 (objeto de revisión en el presente trabajo), parvovirus fecales (que algunos autores incluyen en los «small round virus» (SRV) o pequeños virus redondos) (3, 17, 18) y parvovirus RA-1 (denominado así por su relación con la Artritis Reumatoide) (19, 20).

TABLA I. CLASIFICACIÓN DE LOS VIRUS PERTENECIENTES A LA FAMILIA PARVOVIRIDAE

	GÉNEROS		MECANISMO DE REPLICACIÓN	ESPECIES (Subespecies)
	Internacional	Común		
Parvovirus		Grupo parvovirus de los vertebrados	Autónomos	Parvovirus humanos: B19 Fecal RA-1  Parvovirus felino: Virus de la panleucopenia felina Virus de las enteritis del visón Parvovirus canino  Parvovirus bovino Parvovirus del conejo Parvovirus del ganso Parvovirus porcino
Dependovirus		Virus Adenoasociados (VAA)	Defectivos	VAA humanos VAA aviares VAA bovinos VAA caninos
Densovirus		Grupo parvovirus de los insectos	Autónomos	Numerosas especies que afectan a lepidópteros

PARVOVIRUS B-19

*Características generales*

Su denominación se debe a la muestra de suero (B-19) a partir de la cual fue descubierto por COSSART y cols. en 1975 (21), cuando investigaban un panel de sueros de donantes de sangre, para la detección de antígeno del virus de la hepatitis B. Comparte las propiedades estructurales de la familia Parvoviridae (4, 6), ya comentadas. Es un virus desnudo, de simetría icosaédrica, con 22 nm. de diámetro. Forma una banda de densidad de 1,39-1,42 gr/cm<sup>3</sup> en CsCl (8, 22). Mediante electroforesis en gel de poliacrilamida se han identificado tres bandas correspondientes a proteínas cuyo Pm es 58 Kd, 77 Kd y 84 Kd (23-25). Su ácido nucleico es DNAmc de 5,5 Kilobases de

Pm (8). La partícula infecciosa es estable en un pH 3-9, a 56°C durante 60 minutos, así como frente a la acción de los solventes lipídicos. Se inactiva por el formol, betapropiolactona, agentes oxidantes, hidroxilamina e irradiación ultravioleta (2, 3, 22).

Hasta el momento actual se ha establecido una relación entre el parvovirus B19 y diversas manifestaciones clínicas, que se exponen en la Tabla II. En huéspedes normales origina el Eritema Infeccioso (EI) en la infancia (26-28) y artropatía con o sin rash en los adultos (20, 29-31). Es responsable de las crisis aplásicas transitorias (CAT) en pacientes con anemias hemolíticas crónicas, ya sean hereditarias (esferocitosis hereditaria, déficit de piruvatoquinasa, drepanocitosis, talasemias y otras hemoglobinopatías) o adquiridas por me-

TABLA II. MANIFESTACIONES CLÍNICAS RELACIONADAS CON LA INFECCIÓN POR PARVOVIRUS B19

HUÉSPED	CUADROS CLÍNICOS (Referencias)
Inmunocompetente	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Eritema infeccioso (26-28)</li> <li>— Artritis y rash ocasional (20, 29-31)</li> <li>— Infecciones Gestacionales (11, 43-55):                             <ul style="list-style-type: none"> <li>— Aborto</li> <li>— Hidrops fetal grave</li> <li>— Anemia fetal severa</li> </ul> </li> <li>— Crisis aplásicas transitorias en pacientes con anemias hemolíticas crónicas (32-36, 78-85):                             <ul style="list-style-type: none"> <li>— Esferocitosis hereditaria</li> <li>— Déficit de piruvato quinasa</li> <li>— Drepanocitosis</li> <li>— Talasemias</li> <li>— Otras hemoglobinopatías</li> </ul> </li> </ul>
Inmunodeprimido	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Anemia crónica en pacientes con (37-42):                             <ul style="list-style-type: none"> <li>— Inmunodeficiencias congénitas</li> <li>— Leucemias con quimioterapia mantenida</li> <li>— Periodo «postransplante»</li> <li>— Infección por Virus de la Inmunodeficiencia Humana</li> </ul> </li> </ul>

canismo autoinmune (32-36). En enfermos con algún tipo de inmunodeficiencia la infección persistente da lugar a una anemia crónica; habiéndose descrito ésta en pacientes leucémicos con quimioterapia mantenida, inmunodeficiencias congénitas, infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana y tras el trasplante de médula ósea (37-42). En las mujeres embarazadas la infección puede cursar desde formas asintomáticas hasta cuadros de anemia severa del feto (43-48), hidrops fetal grave (11, 49-52) e incluso aborto (53-55). Están en estudio otros cuadros como la producción de anomalías congénitas.

### Patogénesis

Trabajos recientes han mostrado que en la patogénesis se implican dos componentes. El primero debido a la infección lítica en células susceptibles en período de división (6, 36, 56) y el segundo probablemente dependiente de la interacción con la respuesta inmunitaria mediante la formación de inmunocomplejos (57, 58).

Los estudios de la infección por parvovirus B19 en cultivos de médula ósea han demostrado su replicación en el núcleo de las células precursoras de la serie eritroide (13, 14, 56, 59, 60). Su efecto es la lisis y la interrupción de la producción de la serie roja que tras el nacimiento origina anemia severa y crisis aplásicas. Se ha documentado la presencia del virus en leucocitos de sangre periférica (61) y leucopenia con trombopenia transitorias (57).

En el feto, la persistencia de la infección unida a la inmadurez de la respuesta inmune puede condicionar además la producción de un hidrops fetal (49-52), habiéndose demostrado la presencia del virus en células miocárdicas fetales (51, 52) y en líneas de eritrocitos del hígado fetal (62).

La respuesta inmunitaria, mediante la producción de anticuerpos (Ac) específicos

podría jugar un papel en la formación de inmunocomplejos y la aparición de rash y artropatía, aunque su papel no está por el momento esclarecido (63).

### Cuadros clínicos

*Infección en voluntarios.* El curso de la infección primaria por parvovirus B19 ha sido descrito por ANDERSON y cols (64) mediante el seguimiento de un pequeño grupo de voluntarios a los que se les efectuó una inoculación experimental por vía intranasal de suero humano con parvovirus B19 (Figura 1). Tras un período de incubación de unos 5 días aparece una fase prodrómica con fiebre y síntomas inespe-

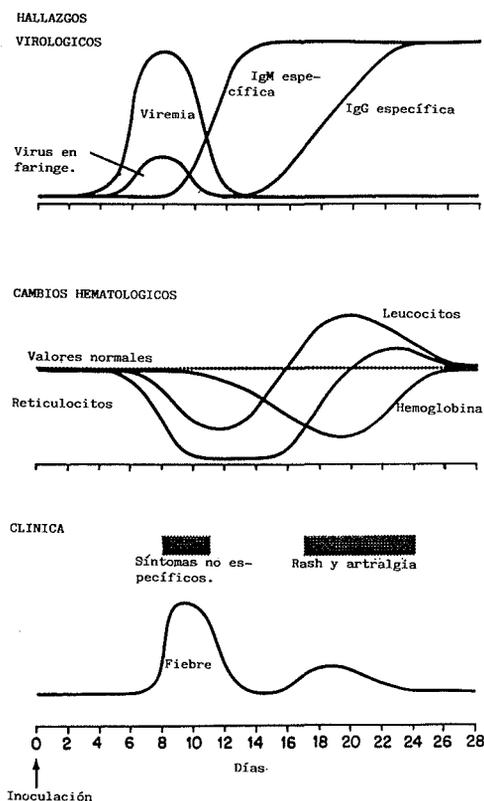


FIG. 1. Representación esquemática de los hallazgos virológicos, hematológicos y clínicos en la infección por parvovirus B19. (Tomando de referencia 6).

cíficos como malestar general, cefaleas, mialgias y estornudos; coincidiendo con una fase de viremia, que persiste hasta los 10-15 días (con un pico máximo entre los días 7 y 12). Durante esta fase el virus puede aislarse en las secreciones respiratorias. Los cambios hematológicos observados consisten en la parcial o completa desaparición de los reticulocitos de sangre periférica, con disminución en la producción de hemoglobina. También pueden descender los neutrófilos, linfocitos y plaquetas. La producción de Ac específicos del tipo IgM se detecta entre los días 10 y 13, elevándose a continuación las IgG.

En una segunda fase, a los 17-18 días de la inoculación (y de 2 a 5 días después de la resolución de la viremia) aparece la sintomatología típica, consistente en rash facial de intensidad variable, que ocasionalmente se extiende a las extremidades y ocasionalmente al tronco. De manera concomitante puede aparecer artralgias y artritis, afectando fundamentalmente a las pequeñas articulaciones de las manos y los pies y a las rodillas.

*Eritema infeccioso de la infancia.* El EI de la infancia ocupa una posición central en el espectro de las manifestaciones clínicas de la infección por parvovirus B19.

Una lectura de los textos de enfermedades infecciosas y de Pediatría refleja la ausencia de sintomatología prodrómica en el EI (1, 3, 65-73). Sin embargo, a partir de la descripción de la infección experimental por parvovirus B19 (64) crece el número de trabajos en los que se documentan entre los hallazgos precoces un episodio febril con sintomatología inespecífica consistente en cefalea, escalofríos, mialgias y malestar general, coincidiendo con una fase virémica (6, 28, 74). Durante esta fase, el virus se puede detectar en las secreciones del tracto respiratorio (28, 58).

Tras el periodo prodrómico los niños permanecen asintomáticos durante aproximadamente una semana, al cabo de la cual aparece la fase exantemática, en la que se pueden distinguir 3 estadios (65, 75). El primero comienza a los 18 días de la adquisición de la infección y se caracteriza por la aparición de una erupción de color rojo brillante en ambas mejillas que presenta unos bordes ligeramente elevados. El segundo estadio del exantema ocurre al cabo de 1 a 4 días y consiste en la aparición de una erupción maculopapular en el tronco y en las extremidades, que al principio es discreto, pero a continuación puede abarcar grandes áreas. Hacia el final de este estadio comienza a observarse un aclaramiento en la región central de la zona del rash que da un patrón de tipo reticular. El tercer estadio es altamente variable en cuanto a su duración, pudiendo oscilar entre 1 y 3 semanas. Consiste en cambios de intensidad del rash con periodos completos de evanescencia y recrudescencia. Esta fluctuación se ha relacionado con factores ambientales tales como la temperatura y la exposición a la luz del sol.

*Afectación articular.* Su rango de afectación oscila desde la aparición de artralgias moderadas hasta artritis franca (20, 29, 76). En los niños se suele documentar una afectación leve en menos del 10 % de los casos de EI (74); siendo mucho más frecuente en los adultos, sólo o sobre todo asociada a cuadros de rash (29, 30, 77). En éstos el cuadro más constante es una poliartropatía periférica simétrica autolimitada que afecta fundamentalmente a las pequeñas articulaciones de las manos, muñecas, tobillos y rodillas, más frecuente en mujeres. En las dos terceras partes de los casos se resuelve entre 2 a 4 semanas (20, 29, 30).

*Crisis Aplásica Transitoria (CAT) y Anemia severa.* El cuadro más grave aso-

ciado a la infección por parvovirus B19 es la crisis aplásica en pacientes con alguna variedad de anemia hemolítica crónica (32-36, 78-85). Clínicamente, va precedida durante los primeros días de palidez, debilidad, somnolencia y otros síntomas inespecíficos (34, 80, 84). La recuperación se manifiesta por una nueva elevación de los reticulocitos en sangre periférica, a los 7-10 días después de su desaparición. La CAT puede requerir transfusión, pudiendo ser fatal si no se trata rápidamente (79, 80). En estos pacientes en los que está acortado el tiempo de supervivencia de los hematíes, se produce además una profunda reticulopenia, que condiciona la caída de la concentración de hemoglobina a niveles críticos.

Como ya hemos señalado, en pacientes con una amplia gama de inmunodeficiencias (37-42) se ha descrito anemia crónica severa asociada a la infección por parvovirus. Entre este tipo de enfermos, los métodos de laboratorio resultan poco sensibles para detectar los niveles de Ac frente al virus, y la infección no siempre puede ser controlada por la respuesta de Ac del huésped, pudiendo controlarse mediante terapia con inmunoglobulinas (35).

*Infección en la mujer embarazada.* La mayoría de los autores establecen que las mujeres infectadas por parvovirus B-19 durante el embarazo tienen gestaciones normales con recién nacidos sanos (48, 86), aunque existe un riesgo mayor de aborto en el 2.º trimestre de la gestación (87). El riesgo de muerte fetal atribuible a la infección por parvovirus B19 se sitúa en el 9 % (87, 88). En el estudio realizado por KINNEY y cols. (54) en mujeres embarazadas con recién nacidos vivos y con abortos espontáneos, se encontró que la tasa de infección por parvovirus B19 fue del 1 %, idéntica en los casos y en los controles.

El parvovirus B19 posee una particular afinidad por los eritroblastos fetales a los que lisa, condicionando anemia aguda con insuficiencia cardíaca congestiva y aparición de edemas generalizados (43, 45, 46, 49-50, 89-91). En este sentido se han comunicado más de una veintena de casos en la literatura en los que se establece una asociación entre hidrops fetal y fetos muertos con la presencia de DNA del parvovirus B19 en las células fetales de varios tejidos (11, 44, 45, 47, 51, 92). Aisladamente se han asociado con esta infección malformaciones como microftalmia con ausencia de cristalino (53). Si bien, debido a la teratogenicidad demostrada de algunos parvovirus animales (10, 93) se especula con la posibilidad de que el espectro de anomalías en el hombre pueda ampliarse y no ser bien conocidas en el momento actual.

#### *Diagnóstico*

El diagnóstico de la infección producida por parvovirus B19 se basa en los hallazgos clínicos, el contexto epidemiológico y la disponibilidad de técnicas de laboratorio. Desde el punto de vista virológico se puede efectuar mediante la detección de partículas víricas, antígenos virales, ácidos nucleicos o determinación de anticuerpos frente a él.

Para demostrar la presencia del virus se han empleado métodos tales como detección de Ag virales mediante radioinmunoanálisis (RIA), enzoinmunoanálisis (EIA) en inmunofluorescencia (33, 94, 95), visualización de viriones mediante microscopía electrónica (21, 41, 96), detección de DNA mediante hibridación de ácidos nucleicos (52, 77, 97-100), y reacción en cadena de la polimerasa (100-104). De especial utilidad ha resultado la aplicación de las técnicas de Southern blot, para demostrar formas replicativas de DNA (13, 33) y de Western blot para detectar pro-

teínas no estructurales (105), contribuyendo a aclarar aspectos de la patogénesis de la infección.

La determinación de Ac frente a parvovirus B19 constituye la técnica más empleada en el momento actual. Se han desarrollado métodos de detección de Ac mediante RIA y EIA, siendo estos últimos los de mayor difusión (96, 106-109). Ya hemos señalado que las IgM están presentes a los pocos días del comienzo de la infección, detectándose en el 90 % de los brotes de EI o crisis aplásica (97-104). Resulta de utilidad el documentar una infección aguda por el hallazgo de síntomas clínicos con la presencia de IgM específica; que en ocasiones se completa con la detección del virus o hallazgos histológicos típicos en las células de la serie roja (33, 50, 75). Las IgG específicas aparecen más tardíamente y permanecen detectables durante años (75, 110). La elevación significativa de su título en dos muestras de suero obtenidas con un intervalo de dos semanas resulta útil para documentar una infección reciente. Un título aislado puede orientar acerca de una infección pasada y se emplea como marcador serológico en estudios epidemiológicos (111-119).

Las pruebas de EIA comercializadas en nuestro medio poseen una sensibilidad del 89 % para detectar IgM, y del 98 % para IgG, siendo su especificidad del 100 % (75).

El principal problema técnico para su estandarización deriva del hecho de que el suministro de Ag mediante sistemas de cultivo celular a partir de explantes de médula ósea es limitado. La fuente de Ag la constituyen individuos infectados en fase aguda (14, 59, 120). Estas limitaciones pueden ser obviadas gracias al reciente desarrollo de sistemas celulares de ovario de hámster chino que posibilitan la expresión de proteínas estructurales del virus utilizables como Ag (121).

#### *Características epidemiológicas y prevención.*

La distribución de la infección por parvovirus B19 es mundial (111-119). Aunque pueden ocurrir casos esporádicos de EI durante cualquier época del año, se han comunicado brotes en niños de edad escolar, que se producen a finales del invierno o en la primavera (112, 119). Se ha revelado un patrón cíclico de aparición de EI, en el que a unos años con alta infección suceden otros con tasas de infección más bajas (117).

Mediante estudios de prevalencia de IgG frente a parvovirus B19 se ha documentado que la tasa de positividad se incrementa desde un 2-10 % en niños menores de 5 años, hasta un 40-60 % en jóvenes de más de 20 años (74, 112, 114, 122).

La transmisión parece efectuarse fundamentalmente por secreciones respiratorias de los pacientes virémicos (64) habiéndose documentado la infección en personal que atiende a niños durante los brotes de EI y también en el personal de enfermería que atiende a pacientes inmunodeprimidos o con anemia aplásica (123, 124). Se ha comunicado, además, la transmisión horizontal por transfusiones de sangre o hemoderivados y verticalmente de la madre al feto (50, 90, 125).

Se conocen tres tipos de exposición en los que se ha establecido un alto riesgo de infección: mantener contactos en las guarderías o escuelas durante los brotes epidémicos de EI, convivencia de tipo familiar con enfermos que desarrollan EI y cuidar y atender pacientes con crisis aplásicas (63, 75, 117, 123). Se consideran grupos de personal con especial riesgo de complicaciones tras la infección a las mujeres embarazadas, individuos con anemia hemolítica crónica y enfermos con algún tipo de inmunodeficiencia (32-42, 50, 54, 126, 127).

Como medidas adecuadas de prevención se establecen aquellas destinadas a evitar el contacto con el parvovirus B19 en personas de grupos con alto riesgo de infección (75, 126). Aunque no existen indicaciones definitivas, sobre la población susceptible se puede actuar mediante la administración de inmunoglobulinas hipe-

rinnunes (35, 128) y se está trabajando en el desarrollo de vacunas. Finalmente, se deben establecer programas de educación sanitaria para difundir los aspectos relacionados con la infección por parvovirus B19 entre los grupos con mayor riesgo para adquirirla (129-130).

#### AGRADECIMIENTO

Queremos agradecer a D.<sup>a</sup> Isabel Heredero de Pedro la esmerada mecanografía de este artículo, así como su magnífica disposición en todos nuestros trabajos.

#### BIBLIOGRAFIA

1. KURSTAK, E.; TIJSEN, P.: *Parvoviruses and human infections*. En: Kurstak, E., Kurstak, C. (Ed.). *Comparative diagnosis of viral diseases*. New York. Academic Press. 1977; pp. 25-39.
2. MATHEWS, R. E. F.: *Clasificación y nomenclatura de los virus. Cuarto Informe del Comité Internacional de Taxonomía de Virus*. Grupo de Virología. S.E.M. Madrid. Artes Gráficas Gala, S.L. 1984.
3. CHAMPSAUR, H.: *Les parvovirus récemment décrits chez l'homme*. En: Maurin J. (Ed.). *Virologie Médicale*. Paris. Flammarion Medicine-Sciences. 1985; pp. 843-845.
4. ANDERSON, M. J.: *Human Parvoviruses*. En: Zuckerman, A. J.; Banatvala, J. E.; Pattison, J. R. (Ed.). *Principles and Practice of Clinical Virology*. Chichester. Jhon Wiley & Sons Ltd. 1987; pp. 507-516.
5. SIEGL, G.; BATES, R. C.; BERNS, K. I. y cols.: *Characteristics and taxonomy of Parvoviridae*. *Intervirology* 1985; 23: 61-73.
6. ANDERSON, M. J.: *Parvoviridae*. En: Parker, M. T.; Collier, L. H. (Ed.). *Topley & Wilson's. Principles of Bacteriology, Virology and Immunity*. Londres. Edward Arnold. 1990; Vol. 4, *Virology*; pp. 547-557.
7. COTMORE, S. F.; TATTERSALL, P.: *Characterization and molecular cloning of a human parvovirus genome*. *Science* 1984; 226: 1161-1165.
8. CLEWLEY, J. P.: *Biochemical characterization of a human parvovirus*. *J. Gen Virol* 1984; 64: 241-245.
9. SIEGL, G.; TRATSCHIN, J. D.: *Parvoviruses: agents of distinct pathogenic and molecular potential*. *FEMS Microbiol. Rev.* 1987; 46: 433-450.
10. SIEGL, G.: *Patterns of parvovirus disease in animals*. En: Pattison, J. R. (Ed.). *Parvovirus and human disease*. Boca Raton, Florida. CRC. Press. 1988; pp. 43-68.
11. FRANCIOSI, R. A.; TATTERSALL, P.: *Fetal infection with human parvovirus B19*. *Hum Pathol* 1988; 19: 489-491.
12. TOROK, T. J.: *Human parvovirus infections in pregnancy*. *Pedit. Inf. Dis. J.* 1990; 9: 772-775.
13. OZAWA, K.; KURTZMAN, G.; YOUNG, G.: *Replication of the B19 parvovirus in human bone marrow cell cultures*. *Science* 1986; 233: 883-886.
14. BERNS, K. I.: *Parvoviridae and their replication*. En: Fields, B. N.; Knipe, D. M. (Ed.). *Fundamental Virology* (2.<sup>a</sup> ed.). New York. Raven Press. 1991; pp. 817-840.
15. DEMAYOLO, J. A.; TEMPLE, J. D.: *Pure red cell aplasia due to Parvovirus B19 infection in a man with HIV infection*. *South Med. J.* 1990; 83: 1480-1482.
16. BLACKLOW, N. R.: *Adeno-associated viruses of humans*. En: Pattison, J. R. (Ed.). *Parvoviruses and human disease*. Boca Raton, Florida. CRC Press. 1988; pp. 165-174.
17. PAVER, W. K.; CAUL, E. O.; ASHLEY, C. R.; CLARKE, S. K. R.: *A small virus in human faeces*. *Lancet* 1973; 1: 664-665.
18. PAVER, W. K.; CLARKE, S. K. R.: *Comparison of human fecal and serum parvo-like viruses*. *J. Clin. Microbiol.* 1976; 4: 67-70.
19. SIMPSON, R. W.; MCGINTY, L.; SIMÓN, L.; SMITH, C. A.; GODZESKI, C. W.; BOYD, R. J.: *Association of parvoviruses with rheumatoid arthritis of humans*. *Science* 1984; 223: 1425-1428.
20. REID, D. M.; BROWN, T.; REID, T. M.S.; RENNIE, J. A. N.; EASTMOND, C. J.: *Human parvovirus-associated arthritis: a clinical and laboratory description*. *Lancet* 1985; 1: 422-425.
21. COSSART, Y. E.; FIELD, A. M.; CANT, WID-DOWS, D.: *Parvovirus-like particles in human sera*. *Lancet* 1975; 1: 72-73.

22. ANDERSON, M. J.: *Human parvovirus infection*. J. Virol Methods 1987; 17: 175-181.
23. SUMMERS, J.; JONES, S. E.; ANDERSON, M. J.: *Characterization of the genome of the agent of erythrocyte aplasia permits its classification as a human parvovirus*. J. Gen. Virol. 1983; 64: 2527-2532.
24. OZAWA, K.; ATUB, J.; YU-SHU, H. KURTZMAN, G.; SHIMADA, T.; YOUNG, N.: *Novel transcription map. for the B19 (human) pathogenic parvovirus*. J. Virol 1987; 61: 2395-2406.
25. OZAWA, K.; AYUB, J.; KAJIGAYA, S.; SHIMADA, T.; YOUNG, N.: *The gene encoding the non-structural protein of the B19 (human) parvovirus may be lethal in transfected cells*. J. Virol 1988; 62: 2884-2889.
26. ANDERSON, M. J.; JONES, S. E.; FISHER-HOCH, S. P. y cols.: *Human parvovirus, the cause of erythema infectiosum (fifth disease)?* Lancet 1983; 1: 1378.
27. ANDERSON, M. J.; LEWIS, E.; KIDD, I. M.; HALL, S. M.; COHEN, B. J.: *An outbreak of erythema infectiosum associated with human parvovirus infection*. J. Hyg. (Lond) 1984; 93: 85-93.
28. PLUMMER, F. A.; HAMMOND, G. W.; FORWARD, K. y cols.: *An erythema infectiosum-like illness caused by human parvovirus infection*. N. Engl. J. Med. 1985; 313: 74-79.
29. WHITE, D. G.; WOOLF, A. D.; MORTIMER, P. P.; COHEN, B. J.; BLAKE, D. R.; BACON, P. A.: *Human parvovirus arthropathy*. Lancet 1985; 1: 419-421.
30. WOOLF, A. D.; CAMPION, G. V.; CHISCHISK, A. y cols.: *Clinical manifestations of parvovirus B19 in adults*. Arch. Intern. Med. 1989; 149: 1153-1156.
31. FOTO, F.; SCHAROSCH, L. L.; HOWARD, E. J.; NAIDES, S. J.: *Parvovirus B-19-specific DNA sequences in bone marrow (BM) aspirates from chronic B19 arthropaty patients*. VIIIth International Congress of Virology. Berlín, 26-31. Agosto, 1990. Libro de Abstracts n.º p20-028. pág. 242.
32. SAARINEN, U. A.; CHORBA, T. L.; TATTERSALL, P. y cols.: *Human parvovirus B19-induced epidemic red cell aplasia in patients with hereditary hemolytic anemia*. Blood 1986; 67: 1411-1417.
33. KURTZMAN, G. J.; OZAWA, K.; COHEN, B.; HANSON, G.; OSEAS, R.; YOUNG, N. S.: *Chronic bone marrow failure due to persistent B19 parvovirus infection*. N. Engl. J. Med. 1987; 317: 287-294.
34. SERJEANT, G. R.; GOLDSTEIN, A. R.: *B19 virus infection and aplastic crisis*. En: Pattison, J. R. (Ed.). Parvoviruses and human disease. Boca Raton, Florida. CRC Press. 1988; 85-92.
35. KURTZMAN, G.; FRICKHOFEN, N.; KIMBALL, J.; JENKINS, D. W.; NIENHUIS, A. W., YOUNG, N. S.: *Pure red-cell aplasia of ten years duration due to persistent parvovirus B19 infection and its cure with immunoglobulin therapy*. N. Engl. J. Med. 1989; 321: 519-523.
36. YOUNG, N.: *Hematologic and hematopoietic consequences of B19 parvovirus infection*. Semin Hematol. 1988; 25: 159-172.
37. KURTZMAN, G. J.; COHEN, B.; MEYERS, P.; AMUNULLAH, A.; YOUNG, N. S.: *Persistent B19 parvovirus infection as a cause of severe chronic anaemia in children with acute, lymphocytic leukaemia*. Lancet 1988; 2: 1159-1162.
38. SMITH, M. A.; SHAH, N. R.; LOBEL, J. S.; CERA, P. J.; GARY, G. W.; ANDERSON, L. J.: *Severe anemia caused by human parvovirus in a leukemia patient on maintenance chemotherapy*. Clin. Pediatr. 1988; 27: 383-386.
39. WEILAND, H. T.; SALIMANS, M. M. M.; FIBRE, W. E.; KLUIN, P. M.; COHEN, B. J.: *Prolonged parvovirus B19 infection with severe anaemia in a bone marrow transplant recipient*. Br. J. Haematol. 1989; 71: 300.
40. COULOMBEL, L.; MORINET, F.; MIELOT, F.; TCHERNIA, G.: *Parvovirus infection, leukaemia, and immunodeficiency*. Lancet 1989; 1: 101-102.
41. CHRYSTIE, I. L.; ALMEIDA, J. D.; WELCH, J.: *Case report: Electron Microscopy detection of Human Parvovirus (B19) in a patient with HIV Infection*. J. Med. Virol 1990; 30: 249-252.
42. FRICKHOFEN, N.; ABKOWITZ, J. L.; SAFFORD, M. y cols.: *Persistent B19 Parvovirus infection in patients with Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1). A treatable cause of anemia in AIDS*. Ann Intern Med. 1990; 113: 926-933.
43. KNOTT, P. D.; WELPLY, G. A.C.; ANDERSON, M. J.: *Serologically proved intrauterine infection with parvovirus*. Br. Med. J. 1984; 289: 1660.
44. BOND, P. R.; CAUL, E. O.; USHER, J.; COHEN, B. J.; CLEWLY, J. P.; FIELD, A. M.: *Intrauterine infection with human parvovirus*. Lancet 1986; 1: 448-449.
45. WOERNLE, C. H.; ANDERSON, L. J.; TATTERSALL, P.; DAVINSON, J. M.: *Human parvovirus B19 Infection during pregnancy*. J. Infect. Dis. 1987; 156: 17-20.
46. CAUL, E. O.; USHER, M. J.; BURTON, P. A.: *Intrauterine infection with human parvovirus B19: a light and electron microscopy study*. J. Med. Virol 1988; 24: 55-66.
47. RODIS, J. F.; HOVICK, T. J.; QUINN, D. L.; ROSENGREN, S. S.; TATTERSALL, P.: *Human parvovirus infection in pregnancy*. Obstet Gynecol 1988; 72: 733-738.

48. ANDERSON, L. J.; HURWITZ, E. S.: *Human parvovirus B19 and pregnancy*. Clin Perinatol 1988; 15: 273-286.
49. BROWN, T.; ANAND, A.; RITCHIE, L. D.; CLEWLEY, J. P.; REID, T. M. S.: *Intrauterine parvovirus infection associated with hydrops fetalis*. Lancet 1984; 2: 1033-1034.
50. ANAND, A.; GRAY, E. S.; BROWN, T.; CLEWLEY, J. P.; COHEN, B. J.: *Human parvovirus infection in pregnancy and hydrops fetalis*. N. Engl. J. Med. 1987; 316: 183-186.
51. ANDERSON, M. J.; KHOSAM, M. N.; MAXWELL, D. J.; GOULD, S. J.; HAPPERFIELD, L. C.; SMITH, W. J.: *Human parvovirus B19 and Hydrops fetalis*. Lancet 1988; 1: 535.
52. PORTER, H. J.; KHONG, T. Y.; EVANS, M. F.; CHAN, V. T. W.; FLEMING, K. A.: *Parvovirus as a cause of hydrops fetalis: detection by in situ DNA hybridisation*. J. Clin. Pathol 1988; 41: 381-383.
53. WEILAND, H. T.; VERMEY-KEERS, C.; SALIMANS, M. M. M.; FLEUREN, G. J.; VERWEY, R. A.; ANDERSON, M. J.: *Parvovirus B19 associated with fetal abnormality*. Lancet 1987; 1: 682-683.
54. KINNEY, J. S.; ANDERSON, L. J.; FARRAR, J. y cols.: *Risk of adverse outcomes of pregnancy after human parvovirus B19 infection*. J. Infect. Dis. 1988; 157: 663-667.
55. BRUU, A. L.; FLUGSRUD, L. B.: *Follow-up of erythema infectiosum in pregnancy*. VIIIth International Congress of Virology. Berlin, 26-31 de agosto, 1990. Libro de Abstracts n.º p20-023, pág. 241.
56. YOUNG, N.; HARRISON, M.; MOORE, J.; MORTIMER, P.; HUMPHRIES, R. K.: *Direct demonstration of the human parvovirus in erythroid progenitor cells infected in vitro*. J. Clin. Invest. 1984; 74: 2024-2032.
57. POTTER, C. G.; POTTER, A. C.; HATTON, C. S. R. y cols.: *Variation of erythroid and myeloid precursors in the marrow and peripheral blood of volunteer subjects infected with human parvovirus (B19)*. J. Clin. Invest. 1987; 79: 1486-1492.
58. CHORBA, T.; COCCIA, P.; HOLMAN, R. C. y cols.: *The role of parvovirus B19 in aplastic crisis and erythema infectiosum (fifth disease)*. J. Infect. Dis. 1986; 154: 383-393.
59. OZAWA, K.; KURTZMAN, G.; YOUNG, N.: *Productive infection by B19 parvovirus of human erythroid bone marrow cells in vitro*. Blood 1987; 70: 384-391.
60. SRIVASTAVA, A.; LU, L.: *Replication of B19 parvovirus in highly enriched hematopoietic progenitor cells from normal human bone marrow*. J. Virol 1988; 62: 3059-3963.
61. KURTZMAN, G. J.; GASCÓN, P.; CARAS, M.; COHEN, B.; YOUNG, N. S.: *B19 parvovirus replicates in circulating cells of acutely infected patients*. Blood 1988; 71: 1448-1454.
62. YAEGASHI, N.; SHIRAIISHI, H.; TAKESHITA, T.; NAKAMURA, M.; YAJIMA, A.; SUGAMURA, K.: *Propagation of human parvovirus B19 in primary culture of erythroid lineage cells derived from fetal liver*. J. Virol 1989; 63: 2422-2426.
63. CORMIER, D. P.; MAYO, D. R.: *Parvovirus B19 infections*. Clin. Microbiol. Newsletter 1988; 10: 49-52.
64. ANDERSON, M. J.; HIGGINS, P. G.; DAVIS, L. R. y cols.: *Experimental parvoviral infection in humans*. J. Infect. Dis. 1985; 152: 257-265.
65. ANDERSON, M. J.; CHERRY, J. D.: *Parvoviruses*. En: Feigin, R. D.; Cherry, J. D. (Edit.). Textbook of Pediatric Infectious Diseases (2.ª Ed.). Filadelfia. W. B. Saunders 1987; pp. 1646-1653.
66. CASANOVA, M.: *Enfermedades exantemáticas máculo-papulosas. Sarampión. Rubéola*. En: Cruz, M. (Edit.). Tratado de Pediatría (6.ª Ed.). Barcelona. Espaxis 1988; pp. 351-368.
67. COLLADO OTERO, F.: *Diagnóstico clínico de los exantemas infecciosos (EI)*. En: Sánchez Villares, E. (Edit.). Pediatría Básica. Madrid. Idepsa 1980; pp. 676-685.
68. PHILLIPS, C. F.: *Infecciones virales y otras supuestamente ocasionadas por virus*. En: Behrman, R. E.; Vaughan, V. C. (Edit.). Nelson. Tratado de Pediatría (13.ª Ed.). Madrid. Interamericana-McGraw-Hill 1989; pp. 703-717.
69. PLATA RUEDA, E.: *Diagnóstico diferencial de los exantemas*. En: Fanta, E.; Macaya, J.; Soriano, H. (Edit.). Pediatría J. Meneghello (3.ª ed.). Barcelona. Doyma 1985; pp. 597-602.
70. DOLIN, R.: *Parvoviruses (Erythema infectiosum, aplastic crisis)*. En: Mandell, G. L.; Douglas, R. G.; Bennett, J. E. (Edit.). Principles and practice of Infectious Diseases (3.ª ed.). New York. Churchill Livingstone 1990; pp. 1231-1233.
71. HURAU, J. M.; NICOLÁS, J. C.; AGUT, H.: *Les parvovirus*. En: Hurau, J. M.; Nicolás, J. C.; Agut, H. (Edit.). Virologie. Paris. Flammarion 1985; pp. 145-147.
72. DE LA ROSA FRAILE, M.; HERRUZO NALDA, A.: *Infecciones obstétricas y perinatales*. En: Perea Pérez, E. J. (Edit.). Enfermedades Infecciosas. Barcelona. Doyma 1991; pp. 422-446.
73. RAY, C. G.: *Rubeola («Sarampión alemán») y otros exantemas virales*. En: Braunwald, E.; Isselbacher, K. J.; Petersdorf, R. G.; Wilson, J. D.; Martin, J. B.; Fauci, A. S. (Edit.) Harrison: Principios de Medicina Interna (7.ª Ed. español). México. Interamericana-McGraw-Hill 1989; pp. 840-843.

74. ANDERSON, L. J.: *Role of parvovirus B19 in human disease*. *Pediatr. Infect. Dis.* 1987; 6: 711-718.
75. ANDERSON, L. J.: *Human Parvoviruses*. *J. Infect. Dis.* 1990; 161: 603-608.
76. MAYO, D. R.; VANCE, D. W.: *Parvovirus B19 as the cause of a Syndrome resembling Lyme arthritis in adults*. *N. Engl. J. Med.* 1991; 324: 419-420.
77. DIJKMANS, B. A. C.; VAN ELSACKER-NIELE, A. M. W.; SALIMANS, M. M. M.; VAN ALDABA-KUIPERS, G. A.; DE VRIES, E.; WEILAND, H. T.: *Human parvovirus B19 DNA in synovial fluid*. *Arthritis Rheumat* 1988; 31: 278-281.
78. PATTISON, J. R.; JONES, S. E.; HODGSON, J. y cols.: *Parvovirus infections and hypoplastic crises in sickle-cell anaemia*. *Lancet* 1981; 1: 664-665.
79. SERJEANT, G. R.; TOPLEY, J. M.; MASON, K. y cols.: *Outbreak of aplastic crisis in sickle cell anaemia associated with parvovirus-like agent*. *Lancet* 1981; 2: 595-597.
80. RAO, K. R. P.; PATEL, A. R.; ANDERSON, M. J.; HODGSON, J.; JONES, S. E.; PATTISON, J. R.: *Infection with a parvovirus-like virus and aplastic crisis in chronic haemolytic anaemia*. *Ann. Intern. Med.* 1983; 98: 930-932.
81. DUNCAN, J. R.; POTTER, C. G.; CAPPELLINI, M. D.; KURTZ, J. B.; ANDERSON, M. J.; WEATHERALL, D. J.: *Aplastic crisis due to parvovirus infection in pyruvate kinase deficiency*. *Lancet* 1983; 2: 14-16.
82. KELLEHER, J. H.; LUBAN, N. L. C.; MORTIMER, P. P. y cols.: *The human serum parvovirus. A specific cause of aplastic crisis in hereditary spherocytosis*. *J. Pediatr.* 1983; 102: 720-722.
83. GREEN, D. H.; BELLINGHAM, A. J.; ANDERSON, M. J.: *Parvovirus infection in a family associated with aplastic crisis in an affected sibling pair with hereditary spherocytosis*. *J. Clin. Pathol.* 1984; 37: 1144-1146.
84. CHITNAVIS, V. N.; PATOU, G.; MAKAR, Y. F.; KENDRA, J. R.: *B19 Parvovirus induced red cell aplasia complicating acute cold antibody mediated haemolytic anaemia*. *Br. J. Haematol.* 1990; 76: 433-434.
85. SRIVASTAVA, A.; BRUNO, E.; BRIDDELL, R. y cols.: *Parvovirus B-19 induced perturbation of human megakaryocytopoiesis in vitro*. *Blood* 1990; 76: 1997-2004.
86. ANDERSON, L. J.: *B19 Human Parvovirus in Pregnancy*. *Sand J. Infect. Dis.* 1990; 22 S71: 71-72.
87. PUBLIC HEALTH LABORATORY SERVICE WORKING PARTY ON FIFTH DISEASE: *Prospective study of Human Parvovirus (B19) infection in pregnancy*. *Br. Med. J.* 1990; 300: 1166-1170.
88. RODIS, J. F.; QUINN, D. L.; GARY, G. W. y cols.: *Management and outcomes of pregnancies complicated by Human B19 Parvovirus infection. A prospective study*. *Am. J. Obstet Gynecol.* 1990; 163: 1168-1171.
89. GRAY, E.; ANAND, A.; BROWN, T.: *Parvovirus infection in pregnancy*. *Lancet* 1986; 1: 208.
90. MORTIMER, P. P.; COHEN, B. J.; BUCKLEY, M. M. y cols.: *Human parvovirus and the fetus*. *Lancet* 1985; 2: 1012.
91. PATTISON, J. R.: *Human parvovirus B19: Biology and Pathological consequences*. II Congreso Nacional de Virología. Valladolid, 17-20 de abril, 1990. Libro de Resúmenes pág. 30.
92. PORTER, H. J.; QUANTRILL, A. M.; FLEMING, K. A.: *B19 parvovirus infection of myocardial cells*. *Lancet* 1988; 1: 535-536.
93. SIEGL, G.: *Biology and pathogenicity of autonomous parvoviruses*. En: Berns, K. I. (Edit.). *The parvoviruses*. New York. Plenum Press 1984; pp. 297-362.
94. ANDERSON, L. J.; TSOU, C.; PARKER, R. A. y cols.: *Detection of antibodies and antigens of human parvovirus B19 by enzyme-linked immunosorbent assay*. *J. Clin. Microbiol.* 1986; 24: 522-526.
95. YUWABARA, Y.; MATSUNAGA, Y.; SATOH, S.; MOTODA, S.; MORITSUGU, Y.; YAMAZAKI, S.: *Elisa system for detection of human B19 antigen*. VIIIth International Congress of Virology. Berlin, 26-31 de agosto, 1990. Libro de Abstracts p20-013, pág. 239.
96. CHRYSTIE, I. L.; ALMEIDA, J. D.: *Electron Microscopic detection of Human Parvovirus (B19) in a patient with HIV infection*. VIIIth International Congress of Virology. Berlin 26-31 de agosto, 1990. Libro de Abstracts p20-007, pág. 238.
97. ANDERSON, M. J.; JONES, S. E.; MINSON, A. C.: *Diagnosis of human parvovirus infection by dot-blot hybridization using cloned viral DNA*. *J. Med. Virol.* 1985; 15: 163-172.
98. ZERBINI, M.; MUSIANI, M.; VENTUROLI, S. y cols.: *Rapid screening for B19 Parvovirus DNA in clinical specimens with a digoxigenin-labeled DNA hybridization probe*. *J. Clin. Microbiol.* 1990; 28: 2496-2499.
99. NASCIMENTO, J. P.; HALLAM, N.; MORI, J. y cols.: *«In situ» hybridisation for B19 virus in fetal tissues as compared to other diagnostic techniques*. VIIIth International Congress of Virology. Berlin 26-31 de agosto, 1990. Libro de Abstracts p20-002, pág. 237.
100. MORI, J.; FIELD, A. M.; CLEWLEY, J. P.; COHEN, B. J.: *Dot blot hybridization assay of B19 virus DNA in clinical specimens*. *J. Clin. Microbiol.* 1989; 27: 459-464.

101. CLEWLEY, J. P.: *Detection of human parvovirus using a molecular cloned probe*. J. Med. Virol 1985; 15: 173-181.
102. SALIMANS, M. M. M.; HOLSAPPEL, S.; VAN DE RIJKE, F. M.; JIWA, N. M.; RAPP, A. K.; WEILAND, T. H.: *Rapid detection of human parvovirus B19 DNA by dot-hybridization and the polymerase chain reaction*. J. Virol Methods, 1989; 23: 19-28.
103. KOCH, W. C.; ADLER, S. P.: *Detection of human parvovirus B19 DNA by using the polymerase chain reaction*. J. Clin. Microbiol. 1990; 28: 65-69.
104. PATOU, G.; AYLIFFE, U. R.; PATTISON, J. R.: *Detection of B19 virus in experimentally infected volunteers by the polymerase chain reaction*. VIIIth International Congress of Virology. Berlin 26-31 de agosto, 1990. Libro de Abstracts p20-003, pág. 238.
105. COTMORE, S. F.; MCKIE, V. C.; ANDERSON, L. J.; ASTELL, C. R.; TATTERSALL, P.: *Identification of the major structural and nonstructural proteins encoded by human parvovirus B19 and mapping of their genes by prokaryotic expression of isolated fragments*. J. Virol 1986; 60: 548-557.
106. ANDERSON, M. J.; DAVIS, L. R.; JONES, S. E. y cols.: *The development of use of an antibody capture assay for specific IgM to a human parvovirus-like agent*. J. Hyg (Lond) 1982; 83: 309-324.
107. COHEN, B. J.; MORTIMER, P. P.; PEREIRA, M. S.: *Diagnostic assays with monoclonal antibodies for the human serum parvovirus-like virus (SPLV)*. J. Hyg (Lond) 1983; 91: 113-130.
108. MOST, J.; HONLINGER, M.; LARCHER, C.; BHADURI, C. R.; DIERICH, M. P.: *Detection of antibodies against Human Parvovirus B19 by a new enzyme-linked immunosorbent assay based on recombinant derived proteins*. VIIIth International Congress of Virology. Berlin 26-31 de agosto, 1990. Libro de Abstracts p20-027, pág. 242.
109. SCHWARZ, T. F.; HOTTENTRAGER, B.; SOUTSCHEK, E.; MOTZ, M.: *Recombinant antigens for detection of antibodies to the human parvovirus B19*. VIIIth International Congress of Virology. Berlin 26-31 de agosto. Libro de Abstracts p20-030, pág. 242.
110. TRATSCHIN, J. D.; SIEGL, G.: *Clinical manifestation and laboratory diagnosis of Human Parvovirus B19 infection*. Biotest Bulletin 1990; 4: 147-152.
111. COUROUCE, A. M.; FERCHALL, F.; MORINET, F. y cols.: *Human parvovirus infection in France*. Lancet 1984; 1: 160.
112. ANDERSON, M. J.; COHEN, B. J.: *Human parvovirus infections in United Kingdom 1984-86*. Lancet 1987; 1: 738-739.
113. KOCH, W. C.; ADLER, S. P.: *Human parvovirus B19 infections in women of childbearing age and within families*. Ped. Infect. Dis. J. 1989; 8: 83-87.
114. COHEN, B. J.; BUCKLEY, M. M.: *The prevalence of antibody to human parvovirus B19 in England and Wales*. J. Med. Microbiol. 1988; 25: 151-153.
115. YAMASHITA, K.; MATSUNAGA, Y.; TAYLOR-WIEDEMAN, J.; YAMAZAKI, S.: *Human parvovirus B19 antibody prevalence in Japan: A significant change in a decade*. VIIIth International Congress of Virology. Berlin 26-31 de agosto, 1990. Libro de Abstracts p20-017, pág. 240.
116. HALL, S. M.; COHEN, B. J.; MORTIMER, P. P. y cols.: *Prospective study of human parvovirus (B19) infection in pregnancy*. Br. Med. J. 1990; 300: 1166-1170.
117. GILLESPIE, S. M.; CARTTER, M. L.; ASCH, S. y cols.: *Occupational risk of human parvovirus B19 infection for School and Day-care personnel during an erythema infectiosum*. JAMA 1990; 263: 2061-2065.
118. COHEN, B. J.; FIELD, A. M.; GUDNADOTTIR, S.; BEARD, S.; BÄRBARA, J. A. J.: *Blood donor screening for Parvovirus B19*. J. Virol Methods 1990; 30: 233-238.
119. DEFREITAS, R. B.; WONG, D.; BOSWELL, F. y cols.: *Prevalence of human parvovirus (B19) and rubellavirus infections in urban and remote rural areas in northern Brazil*. J. Med. Virol, 1990; 32: 203-208.
120. WESTMORELAND, D.; COHEN, B. J.: *Human parvovirus B19 infected fetal liver as a source of antigen for radioimmunoassay for B19 specific IgM in clinical samples*. J. Med. Virol 1991; 33: 1-5.
121. KAJIGAYA, S.; SHIMADA, T.; FUJITA, S.; YOUNG, N. S.: *A genetically engineered cell line that produces empty capsids of B19 (human) parvovirus*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1989; 86: 7601-7605.
122. SCHWARZ, T. F.; ROGGENDORF, M.; DEINHARDT, F.: *Human parvovirus B19 infections in United Kingdom 1984-86*. Lancet 1987; 1: 739.
123. BELL, L. M.; NAIDES, S. J.; STOFFMAN, P.; HODINKA, R. L.; PLOTKIN, S. A.: *Human parvovirus B19 infection among hospital staff members after contact with infected patients*. N. Engl. J. Med. 1989; 321: 485-491.
124. BROOK, G.: *Parvovirus, RSV and CMV infections*. The practitioner 1990; 234: 918-921.

125. BARTOLOMEI CORSI, O.; ASSI, A.; MORFINI, M.; FANCI, R.; ROSSI FERRINI, P.: *Human parvovirus infection in haemophiliacs first infused with treated clotting factor concentrates*. J. Med. Virol 1988; 25: 165-170.
126. ANÓNIMO: *Riesgo asociado a la infección por parvovirus B19*. B. M. S. 1989, Sem. 21/22 pp. 1-4.
127. ANDERSON, L. J.; TOROK, T. J.: *Human parvovirus B19*. N. Engl. J. Med. 1989; 321: 536-538.
128. SCHWARZ, T. F.; ROGGENDORF, M.; HOTTEN-TRAGER, B.; MODROW, S.; DEINHARDT, F.; MIDDELDORP, J.: *Immunoglobulins in the prophylaxis of Parvovirus B19 Infection*. J. Infect. Dis. 1990; 162: 1214.
129. DE PRÖST, Y.: *Le parvovirus B-19 en pathologie humaine*. Ann Dermatol Venereol 1988; 115: 217-220.
130. ANDERSON, M. J.: *Parvovirus as agent of human disease*. Prog. Med. Virol. 1987; 34: 55-69.

*Petición de Separatas:*

Dr. J. M. EIROS BOUZA  
*Microbiología*  
Facultad de Medicina  
C/ Ramón y Cajal, 7  
47005 VALLADOLID



## PEDIATRIA PRIMARIA

### Educación individualizada a padres y cuidadores como medio para modificar los hábitos dietéticos del primer año de vida

C. RUIZ MIGUEL, D. SÁNCHEZ DÍAZ, M. RUIZ BOBILLO y A. NIETO OBISPO

RESUMEN: Los autores establecieron un programa de salud basado en un sistema de información individualizado y valoraron las modificaciones sobre la alimentación del niño durante el primer año de vida. Los consejos se dieron durante las consultas sistemáticas de los niños normales y fue el único método de promoción de salud llevado a cabo.

El programa causó una mejora de las líneas generales de la alimentación y de la introducción de la alimentación complementaria. Sin embargo, la prevalencia de la alimentación materna no se incrementó. Este resultado parece indicar la necesidad de una relación más cercana con las mujeres durante el embarazo y una mayor colaboración con el personal hospitalario. PALABRAS CLAVE: LACTANCIA MATERNA. ALIMENTACIÓN DEL PRIMER AÑO DE LA VIDA. EDUCACIÓN PARA LA SALUD.

INDIVIDUAL EDUCATION TO PARENTS AND NURSEMAIDS AS A WAY TO MODIFY THE DIETETIC HABITS DURING THE FIRST YEAR OF LIFE. (SUMMARY): The authors established a health program based on a person to person information and they evaluated the modification of child feeding during the first year of life. The advises were gave during the systematic visits of normal infants and it was the only kind of health promotion that they carried out.

This program caused an improvement of feeding guidelines and solid foods introduction. Nevertheless the breast-feeding prevalence was not increased. This result suggest that may be needed a closer relationship with wives during the pregnant and a higher collaboration with the hospital staff. KEY WORDS: BREAST-FEEDING. INFANT FEEDING. HEALTH EDUCATION.

#### INTRODUCCIÓN

Una de las funciones más importantes del pediatra de atención primaria, consiste en vigilar la alimentación del niño durante el primer año de vida, controlando su equilibrada composición, correcta preparación y adecuada introducción de alimentos nuevos (1). En general, existe unanimidad en las medidas dietéticas consideradas más adecuadas (2, 3, 4, 5, 6), pero las actividades encaminadas a conseguir que los pa-

dres las acepten y cumplan, parecen con frecuencia demasiado imaginativas, difícilmente realizables y de eficacia dudosa y/o poco valorable (7).

Las revisiones periódicas en salud, que los pediatras, con arreglo a sus posibilidades, han venido realizando siempre, pueden resultar el marco ideal, para el mismo tiempo que se controla el desarrollo físico y psicomotor del niño, promover su correcta alimentación, mediante la información directa y personalizada a los pa-

dres o cuidadores de las medidas dietéticas más adecuadas hasta la próxima revisión.

Tras dos años de desarrollo en el Centro de Salud de un Programa del Lactante, en el que la única actividad para promover la correcta alimentación del niño, es la información individualizada a quienes le acompañan en las revisiones periódicas, se estudian las modificaciones de los hábitos dietéticos del primer año de vida en la Zona Básica, con la intención de comprobar si la misma fue suficiente o sería conveniente incluir en el Programa otras actividades tendentes a que la alimentación del lactante siga las pautas que se creen más adecuadas.

#### MATERIAL Y MÉTODOS

Se revisaron la duración media de lactancia materna y edad de introducción de harina sin gluten, gluten, frutas, verduras y leche de vaca en los niños de 1 a 3 años, dividiéndolos en cuatro grupos de edad (Tabla I).

TABLA I. GRUPOS DE EDAD ESTUDIADOS

GRUPO	EDAD	VARONES	HEMBRAS	TOTAL
I	2a 6m - 3a	61	47	108
II	2a - 2a 6m	40	33	73
III	1a 6m - 2a	46	52	98
IV	1a - 1a 6m	38	36	74
TOTAL	1a - 3a	185	168	353

El Programa del Lactante que se realiza en el Centro, comprende revisiones mensuales el primer año y a los 15, 18 y 24 meses. Potencia la lactancia materna exclusiva, o en su defecto leche adaptada de inicio, hasta los seis meses, introduc-

ción de harina sin gluten y fruta a los seis, verdura a los siete, gluten a los ocho y leche de vaca a los doce. En cada revisión, se comenta y entrega por escrito la alimentación que creemos más conveniente, controlando en la visita siguiente su cumplimiento.

Al iniciar el desarrollo del Programa con la apertura del Centro, hace dos años, es obvio que en el grupo I no influimos en los parámetros estudiados, mientras el control desde el nacimiento, sólo fue completo en los grupos III y IV.

El registro de datos, ha mejorado de forma considerable, paralelamente al cumplimiento del Programa, y con ello el porcentaje de historias en que los parámetros estudiados, estaban correctamente anotados (Tabla II).

TABLA II. REGISTRO DE LA INTRODUCCIÓN DE DIVERSOS ALIMENTOS Y DURACIÓN DE LACTANCIA MATERNA EN DISTINTOS GRUPOS

DATO VALORADO	GRUPOS I y II	GRUPOS III y IV
LACTANCIA MATERNA	97	99
HARINA SIN GLUTEN	89	92
GLUTEN	81	91
FRUTAS	77	92
VERDURA	79	92
LECHE DE VACA	79	95

(Expresado en % correctamente registrado).

No realizamos ningún otro tipo de información (carteles, folletos, reuniones con grupos de riesgo, etc.), salvo la indicada educación personalizada a padres y cuidadores en el momento de las revisiones; si

bien, todos los niños de la ciudad, reciben al nacer, folletos que envían por correo diversos Organismos (Ayuntamiento de Valladolid, Junta de Castilla y León) y casas comerciales, con medidas higiénico-dietéticas sobre el cuidado del lactante, incluyendo, en todos los casos, información sobre los beneficios y ventajas de la lactancia materna.

No se excluyen del estudio, niños que acuden al Centro esporádicamente y/o abandonaron el Programa, sean o no revisados por otros profesionales, ya que se pretende valorar los cambios de hábitos alimenticios, originados por nuestra actividad en la Zona de Salud que atendemos, y a que su escaso número (1,4 % del total) y distribución porcentual similar en los distintos grupos no iba a alterar los resultados. En estos casos, se contactó telefónicamente con la familia, para la obtención de datos. Al valorar la duración de lactancia materna, se consideró cero todos los casos en que no se inició, o duró menos de 10 días y se realizaba lactancia mixta desde el alumbramiento, debiendo tener presente, que apenas influimos en la decisión de la madre a dar el pecho, pues

fracasaron los intentos de contactar con ella durante la gestación, y el primer contacto con el niño, y en consecuencia con sus padres, se produce habitualmente pasada la primera semana de vida.

## RESULTADOS

Se encontró un progresivo retraso en la introducción de todos los alimentos estudiados, con paulatino acercamiento al momento recomendado en el Programa (Tabla III), incluso entre los integrantes de los grupos III y IV, que controlamos desde el nacimiento. Especialmente llamativos, son los cambios en la introducción de harinas, frutas, gluten y leche de vaca (más de un mes en cada caso). Por el contrario, la duración media de la lactancia materna, es similar a la de hace dos años, y en ambos casos, muy por debajo de las cifras ideales. A pesar de que las madres que deciden dar el pecho, lo mantienen ahora (3,2 m.) ligeramente más que antes (2,8 m.), el porcentaje de madres que la inician, es ahora incluso menor (73,3 % frente a 76,8 %). Las causas de esta negativa, obedecen fundamentalmente (70 %

TABLA III. DURACIÓN DE LACTANCIA MATERNA E INTRODUCCIÓN DE ALIMENTACIÓN COMPLEMENTARIA EN LOS DISTINTOS GRUPOS

ALIMENTO	GRUPO I	GRUPO II	GRUPO III	GRUPO IV	RECOMENDADO
LACTANCIA MATERNA	2,2	2,1	2,5	2,1	6
HARINA SIN GLUTEN	4,3	4,6	4,7	5,3	6
FRUTA	4,6	5,0	5,2	5,6	6
VERDURA	6,0	6,2	6,2	6,2	7
GLUTEN	7,0	7,4	7,8	8	8
LECHE DE VACA	11,0	11,4	11,3	12	12

(Expresado en meses).

de casos) a: supuestas hipogalactias desde el nacimiento, que las madres solventan suplementando y muy pronto sustituyendo por lactancia artificial, lo que en general ocurre antes de los diez días de vida; falta de motivación para la lactancia materna, pensando que es más cómodo y mejor para su estética no dar el pecho; y conceptos erróneos e incomprensibles (el niño no lo cogía, la leche era mala, es mejor la lactancia artificial, por la leche se pueden transmitir enfermedades, etc.). Sólo en el 30 % de casos, la negativa parece justificada, en base a enfermedades materno-infantiles o defectos morfológicos del pezón (Tabla IV).

TABLA IV. CAUSAS DE LA NEGATIVA A REALIZAR LACTANCIA MATERNA

JUSTIFICADAS: 30 %	
— Anomalías del pezón	7,8 %
— Enfermedad materna	5,4 %
— Enfermedad del niño	5,4 %
— Cesárea	3,3 %
— Mastitis	2,0 %
— Adopción	2,0 %
EVITABLES: 69,7 %	
— Falta de motivación	26,1 %
— Mala técnica de lact. mixta	21,5 %
— Conceptos erróneos	18,1 %

## DISCUSIÓN

El progresivo retraso en la introducción de alimentación complementaria, con tendencia a ajustarse al calendario recomendado, parece demostrar la utilidad de la educación sanitaria individualizada y personal, a padres y cuidadores, por los profesionales encargados de velar por la salud del niño.

Los mejores resultados del grupo IV, respecto al III, pueden indicar un efecto

propagandístico sobre las nuevas madres por la comunidad, a medida que las nuevas pautas se van conociendo y aceptando como adecuadas por la población de la Zona de Salud.

Admitida la necesidad de controlar el desarrollo físico y psicomotor del lactante, estableciendo un calendario de revisiones en salud para esta etapa de la vida (8), parece lógico aprovechar estos contactos, cuya periodicidad dependerá de los recursos de cada centro, para aconsejar las medidas higiénicas y pauta alimenticia más adecuadas a cada edad.

La simple programación de estas visitas, mejora el registro de datos, confección de la Historia Clínica, y en consecuencia la calidad de la asistencia; si bien es preciso aceptar, que programas de este tipo, serían difícilmente realizables en Atención Primaria, sin los recursos humanos y materiales que proporciona la nueva estructura de los centros de salud.

Utilizando hojas, previamente impresas, para las distintas edades, no llega a cinco minutos el tiempo empleado en las revisiones, para suministrar a los padres una información completa al respecto, demostrándose aquí su comprensión y eficacia, al igual que se comprobó la de actividades similares realizadas en las primeras semanas postparto (9).

Por el contrario, las campañas institucionales, que potenciaban la lactancia materna, consistentes, sobre todo, en carteles, folletos informativos que distintos Organismos (Ayuntamiento de Valladolid, Junta de Castilla y León) envían por correo a los recién nacidos, programas radiofónicos, e incluso su apoyo en la propaganda televisiva de alimentos infantiles, realizada por diferentes casas comerciales de leches adaptadas, no tuvieron efecto positivo, manteniéndose una prevalencia de alimentación al pecho demasiado pe-

queña y similar a lo publicado últimamente (10, 11, 12).

Aunque las fórmulas lácteas actuales, han simplificado notablemente la alimentación, siguen planteándose problemas, que obligan a que la misma sea dirigida directamente por profesionales de la salud y no por la televisión o el correo (13). Parece, en consecuencia, que los recursos empleados por Instituciones, revistas, casas comerciales, etc., para informar a los padres sobre la alimentación adecuada el primer año, serían (si de verdad persiguen mejorarla) más útiles, si se gastaran en favorecer o aconsejar el contacto regular con el pediatra, o incrementar los medios materiales de que este dispone.

Parece, por otro lado, difícil mejorar la proporción de madres que realizan lactancia materna, sin mayor colaboración con los encargados de controlar el embarazo y atender al recién nacido en el hospital. Diversos estudios demuestran, que los programas educativos prenatales (14, 15) y postnatales (15, 16), ayudan a incrementar tanto la frecuencia como la duración de la lactancia materna. En nuestro caso, si la mayoría de abandonos se producen en los días subsiguientes al parto, y por ello en la fase de inicio fisiológico de la producción de leche, sin duda alterado por la disminución del estímulo de succión, al sustituir, o en el mejor de los casos suplementar, las tomas, tras pocos minutos de amamantamiento, por biberones; y las negativas obedecen fundamentalmente al desconocimiento de las ventajas de la leche materna, mecanismo, estímulos y calendario de producción, errores de técnica, falta de apoyo en las pequeñas molestias que origina y técnicas inadecuadas de lactancia mixta; poco podremos hacer, si al

primer contacto con el niño, la madre ya suprimió el pecho.

Situaciones similares están descritas (17, 18), y hasta se apuntó la posibilidad de que exista distinta distribución del comportamiento llanto/inquietud a través del día en niños que han cambiado su alimentación de materna a artificial, o a otros aspectos de la práctica alimentaria, que explicarían la aparente popularidad del cambio, como remedio para los problemas del llanto (19).

Sería, sin embargo, conveniente imaginar medios, a semejanza de otros países (20), para evitar en lo sucesivo creencias como la de la madre que defendía la conveniencia de la lactancia artificial, porque «es lo que dan en el Hospital». En base a ello nos unimos a los que piden una coordinación institucionalizada entre las maternidades y los centros de atención primaria (21), convencidos que contribuiría a incrementar la salud materno-infantil.

## CONCLUSIONES

1. La educación sanitaria individualizada, realizada periódicamente, en el curso de las revisiones en salud, es útil para modificar los hábitos alimenticios en el primer año de vida.
2. La información mediante folletos, carteles, incluso apoyada radiofónica y televisivamente, no aumentó el porcentaje de lactancia materna ni la duración de la misma.
3. Es necesaria la colaboración del personal implicado en la atención al embarazo, parto lactancia, para mejorar la prevalencia de alimentación al pecho.

## BIBLIOGRAFIA

1. RIBOVICH, R. E.; MAIMAN, L. A.: *Los consejos a las madres sobre la alimentación infantil durante las visitas de niños sanos*. MTA-Pediatria 1984; 5: 440-441.
2. TORMO, R.: *Alimentación en el primer año de vida*. MTA-Pediatria 1983; 5: 223-225.
3. TORMO, R.: *Alimentación del lactante a partir de los cuatro meses de vida. Fórmula de continuación; comentarios sobre su composición*. MTA-Pediatria 1985; 6: 169-214.
4. ESPGAN COMMITTEE ON NUTRITION: *Guidelines on infant nutrition I*. Acta Paediatr. Scand. 1977; Suppl. 262.
5. ESPGAN COMMITTEE ON NUTRITION: *Guidelines on infant nutrition II*. Acta Paediatr. Scand. 1981; Suppl. 287.
6. ESPGAN COMMITTEE ON NUTRITION: *Guidelines on infant nutrition III*. Acta Paediatr. Scand. 1982; Suppl. 302.
7. FEEDING YOUR BABY: *A Word to the TV-Wise*. Parents Currents 1990; 4: 1.
8. MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO: *Guía para la elaboración del programa del lactante y preescolar en Atención Primaria de Salud*. Colección Atención Primaria. Madrid 1985; 6: 1-55.
9. SERWINT, J. R.; WILSON, M.; DUGGAN, A. K.; MELLITS, D. E.; DEANGELIS, C.: *Efectos de la comunicación precoz entre el pediatra la madre en el periodo neonatal*. MTA-Pediatria 1989; 10: 515.
10. SORIANO, A.; MELIVEO, A.; URIS, J.; SERRAMIÓ, A.; IBÁÑEZ, M.; ORTIZ, A.: *Valoración de algunos indicadores de funcionamiento del programa de salud del lactante*. An Esp. Pediatr. 1990; 33 (Suppl 41) 123-124.
11. MONZÓN, M. C.; DE MUGA, E.; PUENTE, S. M.; PERICAS, J.; BALLESCÁ, M.; CLOFENT, R.: *Evaluación del programa del niño sano, primer año de vida*. An Esp. Pediatr. 1990; 33 (Suppl. 41) 126.
12. DUQUE, G.; RODRÍGUEZ, F.; FORERO, M. L.; CHAGACEDA, R.; BOHORQUEZ, L.: *Evolución del programa de control del niño sano en un centro de salud rural*. An Esp. Pediatr. 1990; 33 (Suppl 41) 133-135.
13. CONE, T. E.: *Alimentación infantil*. Pediatrics (Ed. esp.) 1990; 30: 117-118.
14. PALTÍ, H.; VALDERAMA, C.; POGRUND, R. *et al.*: *Evaluation of the effectiveness of a structured breast-feeding promotion program integrated into a maternal and child health service in Jerusalem*. Isr J. Med. Sci. 1988; 24: 342-348.
15. AVOA, A.; FISCHER, P. R.: *Influencia de la instrucción perinatal sobre la lactancia materna en la pérdida de peso neonatal*. Pediatrics (ed. esp.) 1990; 30: 104-106.
16. FRANK, D. A.; WIRTZ, S. J.; SORENSON, J. R. *et al.*: *Commercial discharge packs and breast-feeding counseling: effects on infant-feeding practices in a randomized trial*. Pediatrics 1987; 80: 845-854.
17. FORSYTH, S. W. C.; MC CARTHY, P. L.; LEVENTHAL, J. M.: *Problems of early infancy, formula changes, and mothers' beliefs about their infants*. J. Pediatr. 1985; 106: 1012-1017.
18. LAUGHLIN, H. H.; CLAPP-CHANNING, N. E.; GEHLBACH, S. H.; POLLARD, J. C.; MC CUTCHEON, T. M.: *Early termination of breast-feeding: identifying those at risk*. Pediatrics 1985; 75: 508-513.
19. BARR, R. G.; KRAMER, M. S.; PLESS, I. B.; BOISJOLY, C.; LEDUC, D.: *Alimentación y temperamento como determinantes de la conducta de llanto inquietud precoz del lactante*. Pediatrics (ed. esp.) 1989; 28: 141-148.
20. HELSING, E.; KJAERNES, V.: *Una revolución silenciosa. Cambios en las rutinas de las plantas de maternidad en lo referente a la alimentación de los lactantes en Noruega en 1973-1982*. Acta Paediatr Scand 1985; 2: 359-365.
21. GARCÍA, A.; GATELL, A.; PUJIBET, A.; GARCÍA, A.; MARTÍNEZ, A.: *Relaciones entre los pediatras extrahospitalarios y el Hospital*. An Esp. Pediatr. 1990; 33: 105.

*Petición de Separatas:*

Dr. C. RUIZ MIGUEL  
 Centro de Salud Arturo Eyries  
 C/ Puerto Rico, s/n  
 47014 VALLADOLID  
 Teléfono: 22 22 50

## ORIGINALES

### La mortalidad infantil y sus submortalidades en Castilla y León (1975-1986)

M. L. SÁNCHEZ\*, J. A. MADERUELO\*, J. MASA\*\*, P. LARDELLI\*\*,  
A. DEL MOLINO\*, O. RUBINOS\* y M. M. NAVARRO\*\*

RESUMEN: En el presente estudio se analizan las diferencias de las tasas de mortalidad infantil (TMI), neonatal (TMN), postneonatal (TMPN) y perinatal (TMP) existentes, entre las provincias de Castilla y León, correspondientes al período 1975-1986. Asimismo estudiamos cómo se ha producido la evolución de dichas tasas durante el período estudiado. Nuestros resultados revelan la existencia de un grupo de provincias situadas en la región noroccidental de nuestra comunidad autónoma, que presentan las más elevadas tasas de mortalidad infantil y perinatal, diferenciándose del resto de provincias ( $p < 0,001$  en ambas tasas). No se observan diferencias significativas entre las medias provinciales de las tasas de mortalidad posneonatal ( $p > 0,70$ ). Respecto a la evolución de las medias de las cuatro tasas, se observa un descenso progresivo ( $p < 0,001$ ) a lo largo del período excepto en el año 1984. PALABRAS CLAVE: MORTALIDAD INFANTIL. MORTALIDAD PERINATAL.

INFANT MORTALITY AND OTHER MORTALITY RATIOS IN CASTILLA AND LEON. 1975-1986. (SUMMARY): The differences among infant, neonatal, post-neonatal and perinatal mortality of the different provinces of Castilla and Leon were evaluated from 1975 to 1986. Besides, the authors analyzed the follow-up of these levels during this period. The results point out the existence of several provinces located in the north-west area of the Autonomous Community that show the high rates of infant and perinatal mortality ( $p < 0.001$ ). There was no significant differences about the post-neonatal mortality ( $p > 0.70$ ). The four studied rates decreased throughout the 1975-86 period, except during 1984. KEY WORDS: INFANT MORTALITY. PERINATAL MORTALITY.

#### INTRODUCCIÓN

La mortalidad infantil ha sido considerada como uno de los mejores indicadores, no sólo, del estado sanitario de un país, y del nivel de salud de una población, sino también de su nivel de desarrollo económico y social. Constituye un importante problema de salud pública en los países subdesarrollados; en cambio en los países desarrollados ha experimentado tal des-

censo en el último siglo, que en la actualidad presenta unos valores casi irreducibles. Ello es debido a que la mortalidad infantil de estos países, a expensas sobre todo de la mortalidad neonatal, responde a causas difícilmente atacables. Este fenómeno ha hecho que, en la actualidad se preste mayor atención a la tasa de mortalidad perinatal, constituyéndose, de esta forma, en uno de los indicadores sanitarios más importantes en los países industrializados (1, 2, 3).

\* Unidad Docente de Medicina Familiar Comunitaria de Salamanca.

\*\* Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública. Facultad de Medicina. Granada.

No obstante, el estudio de las tasas de mortalidad infantil y sus submortalidades sigue teniendo interés, incluso en los países desarrollados como el nuestro, donde los estudios a nivel nacional tienden a enmascarar la situación real de las distintas regiones.

Al efectuar un análisis geográfico en nuestro país, se observan grandes diferencias entre las tasas de mortalidad infantil de las distintas Comunidades Autónomas y, en cada una de ellas, entre las provincias integrantes (4). Por otra parte, el estudio de las diferencias interprovinciales mediante el coeficiente de variación muestra un distanciamiento progresivo a partir de 1980. Este aumento de las diferencias interprovinciales, que es más pronunciado en el ámbito de nuestra comunidad que en el nacional, se produce después de un largo período de aproximación entre las distintas provincias.

Por todo ello nos hemos propuesto analizar las posibles diferencias, respecto a las tasas de mortalidad infantil neonatal, postneonatal y perinatal, existentes en nuestra región, construyendo, si ello es posible grupos de provincias entre los que se puedan establecer diferencias patentes con el fin de situar geográficamente esas posibles diferencias. De igual manera estudiamos la evolución de las tasas indicadas a lo largo del período comprendido entre 1975 y 1986.

#### MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha utilizado como fuente de datos los registros de el Movimiento Natural de la Población (publicación del Instituto Nacional de Estadística) (5). Se obtuvo la siguiente información relativa a las 9 provincias castellanoleonesas correspondientes al período comprendido entre 1975 y 1986 (ambos inclusive): número de nacimien-

tos, muertes fetales tardías, (ambos según residencia de la madre), defunciones de menores de un año, defunciones desde el nacimiento hasta el vigésimo séptimo día, y defunciones desde el vigésimo octavo día hasta el undécimo mes.

Han sido calculadas las tasas de mortalidad infantil, mortalidad neonatal, mortalidad posneonatal y mortalidad perinatal, para cada provincia en los diferentes años del período estudiado.

En primer lugar se estudia si existen diferencias significativas, entre las medias de las tasas de cada provincia, para el período considerado. En segundo lugar se comparan las tasas medias anuales del total de provincias castellanoleonesas. Para ello hemos realizado un Análisis de la varianza de doble vía, ANOVA II, en cada una de las mortalidades estudiadas, debido a que el interés se centra en el efecto de dos factores (provincias y años) sobre las diferentes tasas estudiadas.

Una vez efectuado el análisis global rechazada la hipótesis de igualdad entre las medias de cada provincia, por un lado, entre las de los distintos años, por otro, hemos utilizado el test de Duncan de rango múltiple (6), con el fin de especificar donde se producen las diferencias entre las medias anuales provinciales de cada una de las cuatro tasas estudiadas. Se ha aplicado sobre las nueve provincias castellanoleonesas y para los 11 años de estudio. Los resultados se presentan agrupando cualquier subconjunto de medias adyacentes que no se consideran significativamente diferentes al nivel de  $\alpha = 0,05$ .

#### RESULTADOS

*Análisis global.* Los resultados del ANOVA II indican que respecto a la tasa de mortalidad infantil existen diferencias significativas en ambos factores, esto es,

entre las provincias y los años (Fexp de 4,30 y 23,38,  $p < 0,001$  en los dos casos). Igualmente son estadísticamente significativas las diferencias encontradas entre las medias por provincias y años de las tasas de mortalidad neonatal, con unos valores experimentales de 6,18 de 19,13 ( $p < 0,001$  en los dos). En la mortalidad posneonatal existe significación en lo que se refiere a las medias anuales (Fexp de 10,16,  $p < 0,001$ ), mientras que no hay diferencias significativas entre las medias provinciales (Fexp de 0,65,  $p > 0,70$ ). En relación con la mortalidad perinatal también se constatan diferencias entre las medias para los dos factores estudiados: Fexp de 11,39 para provincias de 20,49 para los años,  $p < 0,001$  en ambos casos.

*Análisis de las diferencias interanuales.*  
La aplicación del test de Duncan para comparaciones múltiples no permite establecer grupos excluyentes de años entre

los que existan diferencias significativas relativas a las cuatro tasas estudiadas, sino que se forman grupos que se solapan con los adyacentes (Tabla I). Teniendo en cuenta esta consideración, se pueden establecer los siguientes grupos de años:

— Mortalidad infantil. 1975-1976, 1977-1978, 1979-1981 y un grupo formado por los años 1982, 1983, 1985 y 1986;

— Mortalidad neonatal. Se pueden establecer dos grupos extremos (1975-1978 y el formado por los años 1982, 1985, 1983 y 1986), y varios intermedios que se solapan con los primeros.

— Mortalidad posneonatal. Al igual que en la mortalidad neonatal se observan dos grandes grupos (1976-1979 y 1980-1985) que estarían conectados por grupos intermedios.

— Mortalidad perinatal. Podemos diferenciar tres grupos: 1975-1977, 1978-

TABLA I. AGRUPACIÓN DE LAS MEDIAS ANUALES DE CADA UNA DE LAS TASAS ESTUDIADAS DE LAS PROVINCIAS DE CASTILLA Y LEÓN DESPUÉS DE APLICAR EL TEST DE DUNCAN

MORTALIDAD INFANTIL			MORTALIDAD NEONATAL			MORTALIDAD POSNEONATAL			MORTALIDAD PERINATAL						
AGRUPACIONES DE DUNCAN	MEDIA	AÑO	AGRUPACIONES DE DUNCAN	MEDIA	AÑO	AGRUPACIONES DE DUNCAN	MEDIA	AÑO	AGRUPACIONES DE DUNCAN	MEDIA	AÑO				
A	24,65	75	A	15,41	75	A	9,24	75	A	24,89	76				
B	A	22,00	76	B	A	14,50	76	B	A	7,57	76				
B	C	20,86	77	B	A	14,43	77	B	C	6,36	77				
D	C	18,41	78	B	C	12,59	78	B D C	5,85	78	B	C	18,86	78	
D	E	16,03	79	D	C	10,42	79	E D C	5,61	79	D	C	16,53	79	
F	E	13,95	80	D		9,69	80	E D F	4,27	80	D	C	15,42	80	
F	E	13,31	81	D		9,14	81	E D F	4,15	81	D	E	14,41	81	
F	G	12,33	84	D	E	8,45	84	E	F	3,89	84	F	E	11,28	84
H	G	10,00	82	F	E	6,32	82	F	F	3,61	82	F	E	11,01	82
H		8,92	83	F	E	6,15	85	F	F	3,10	86	F	E	10,96	85
H		8,77	85	F	E	6,12	83	F	F	2,81	83	F		10,44	83
H		8,51	86	F		5,40	86	F	F	2,62	85	F		8,71	86

Los años que tienen la misma letra forman un grupo cuyas medias no son significativamente diferentes. Alfa = 0,05.

1980 y el constituido por los años siguientes a 1981.

En las cuatro tasas el año 1984 estaría situado entre los años 1981 y 1982 debido al aumento que experimentó la mortalidad infantil ese año en todas las provincias, excepto en León y Valladolid.

*Análisis de las diferencias interprovinciales.* Las comparaciones de las tasas medias provinciales de mortalidad infantil y neonatal deparan resultados similares. Podemos establecer tres grupos de provincias diferentes entre sí: el primero, con las peores tasas, constituido por Zamora, León y Palencia; el segundo, con las tasas más bajas, integrado por Valladolid, Soria, Segovia y Burgos. El grupo intermedio, que estaría integrado por Salamanca y Avila, puede considerarse como bisagra (Figura 1).

En la Figura 2 se presenta el mapa correspondiente a las tasas medias provinciales de mortalidad perinatal. Se mantienen los dos grupos extremos desaparece el grupo intermedio, integrándose Salamanca en el grupo de provincias con peores tasas y ocurriendo lo contrario con Avila.

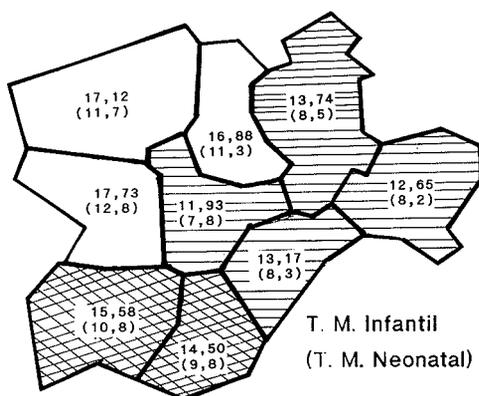


FIG. 1. Tasas medias de mortalidad infantil neonatal de las provincias de Castilla y León. Periodo 1975-1986. Agrupación simplificada de aquellas provincias entre las que no existen diferencias significativas ( $\alpha = 0,05$ )

En las tasas de mortalidad postneonatal no se han apreciado diferencias interprovinciales.

## DISCUSIÓN

Los resultados del análisis de la varianza confirman la hipótesis inicial de que existen diferencias significativas entre las tasas medias de mortalidad infantil, neonatal y perinatal correspondientes a los años y provincias estudiadas. Observación, ya descrita por otros autores (2, 4). Resultados similares se obtienen para las comparaciones relativas a la mortalidad postneonatal, excepto las realizadas entre las tasas medias de las provincias de Castilla y León, donde no se obtienen diferencias significativas. Esta homogeneidad de la mortalidad postneonatal en nuestra región indica que las diferencias interprovinciales encontradas en la mortalidad infantil se deben fundamentalmente al componente neonatal, que clásicamente traduce los riesgos genéticos, gestacionales y obstétricos.

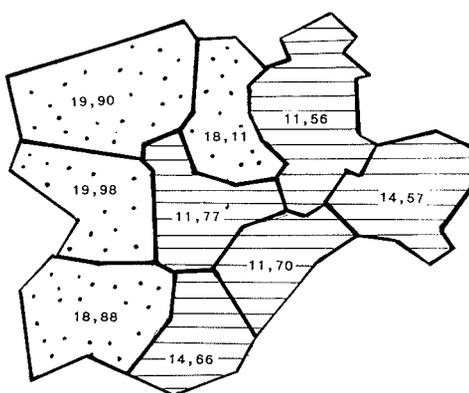


FIG. 2. Tasas medias de mortalidad perinatal de las provincias de Castilla y León. Periodo 1975-1986. Agrupación simplificada de aquellas provincias entre las que no existen diferencias significativas ( $\alpha = 0,05$ )

cos. De esta manera las diferencias entre las distintas provincias habría que buscarlas en la intervención médica, centrada alrededor del momento del nacimiento, y la educación y atención prenatal de la gestante; ya que estos son los factores más importantes para la reducción de la tasa de mortalidad neonatal (4, 7, 8).

El estudio de la evolución de las tasas a lo largo del período nos revela un comportamiento semejante entre las tasas de mortalidad infantil y neonatal en las provincias de Castilla y León (Figura 3). Es sorprendente el aumento que sufrieron las cuatro tasas en 1984 en toda la comunidad con excepción de Valladolid y León. Este incremento no se presenta en las tasas brutas nacionales. Con esta excepción, de las tasas de 1984, la evolución de la mortalidad infantil de la comunidad de Castilla y León es semejante a la del resto del Estado, si bien los descensos producidos en 1980 y, sobre todo en 1982 son más acentuados en nuestra región, donde la

meseta que se produce en 1981 es menos acentuada.

En cuanto a la mortalidad postneonatal, se observa, un comportamiento más regular que en las otras tres tasas, aunque manteniendo el descenso de 1980 y el aumento de 1984 en Castilla y León.

Respecto a la distribución de las provincias castellanoleonésas según las tasas, y como ya apuntamos en los resultados, se pueden establecer tres grupos, excepto en lo referente a las tasas de mortalidad postneonatal, donde no se pueden delimitar divisiones. El grupo con mejores tasas estaría formado por Valladolid, Soria, Segovia y Burgos; el más desfavorecido se constituiría por Zamora, Palencia y León. Posiciones intermedias ocuparían Avila y Salamanca, aunque proyectándose la primera hacia el grupo de cabecera y al contrario Salamanca, tendencia que se confirma en el estudio de la mortalidad perinatal. Es interesante señalar que las diferencias entre los dos grupos extremos son más notables en la mortalidad neonatal que en la infantil. Estos resultados concuerdan con otros trabajos sobre diferencias interprovinciales en España (4, 7) en los que se señala a las provincias de León, Lugo, Orense, Palencia y Zamora como las últimas del ranking nacional.

Para esclarecer el origen de estas diferencias geográficas, deberíamos empezar por analizar las diferencias que existen entre estas regiones en cuanto a su desarrollo socioeconómico, tecnológico, cultural, características demográficas (especialmente la densidad de población y topografía), asistencia sanitaria, etc., que influyen notablemente en el origen de la mortalidad infantil (9, 10).

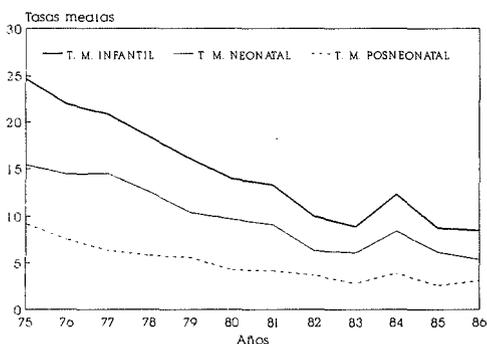


FIG. 3. Evolución de las tasas medias de mortalidad infantil, neonatal y postneonatal de las provincias de Castilla y León.

#### BIBLIOGRAFIA

1. KLEIMAN, J. C.: *State trends in infant mortality*. Am. J. Public. Health, 1980, 76: 681-687.
2. SALLERAS, L.: *Análisis de los indicadores de mortalidad maternal, perinatal e infantil*. Resumen tesis doctoral. Barcelona, 1980.

3. ORTIZ, F.; BORREL, C.; PLASENCIA, A. y cols.: *Enquesta confidencial de mortalitat perinatal a Barcelona*. Ajuntament de Barcelona. Institut Municipal de la Salut. Barcelona, julio 1988.
4. BOLUMAR, F.; GARRUCHO, G. y MEGÍA, M. J.: *La mortalidad infantil en España 1900-1976*. Rev. San. Hig. Publ., 1981, 55: 1205-1219.
5. INSTITUTO NACIONAL DE ESTADÍSTICA: *Movimiento Natural de la Población, años 1975-1986*. Madrid.
6. MILTON, J. S. y TSOKOS, J. O.: *Estadística para biología y ciencias de la salud*. 1.<sup>a</sup> ed. Madrid. Interamericana McGraw-Hill, 1987.
7. PIEDROLA, G.; DOMÍNGUEZ, M.; CORTINA, P. y cols.: *Medicina preventiva y salud pública*. 8.<sup>a</sup> ed. Barcelona: Salvat Ed., 1988.
8. SHAPIRO, S.: *New reductions in infant mortality: The challenge of low birthweight*. Am. J. Public. Health, 1981, 71: 365-366.
9. WEST, R. R.: *Perinatal and infant mortality in Wales: Interdistrict variations and associations with socio-environmental characteristics*. Int. J. Epidem., 1988, 17: 392-396.
10. ROSERO, L.: *Determinantes del descenso de la mortalidad infantil en Costa Rica*. Bol. of Sanit. Panam., 1985, 99: 510-526.

*Petición de Separatas:*

Dra. ANA M.<sup>a</sup> DEL MOLINO ANTA  
Centro de Salud «La Alamedilla»  
Avda. Comuneros, 29-31  
37003 SALAMANCA

## Estudio de la fibronectina plasmática en niños diabéticos insulino dependientes

A. BLANCO, C. BLANCO, F. HERMOSO y F. J. GUIASOLA

RESUMEN: En los adultos diabéticos de larga evolución que presentan complicaciones vasculares se han descrito tasas elevadas de fibronectina (FN) plasmática. Nosotros estudiamos 35 niños diabéticos con edades entre 3-15 años (media  $9,6 \pm 2,2$ ), de los que 10 se hallan al comienzo de la enfermedad y los otros 25 tenían una evolución de 1-11 años. La FN plasmática en los enfermos fue de  $24,0 \pm 9,4$  mg/dl, similar a la del grupo control ( $27,5 \pm 5,9$  mg/dl). El grupo estudiado al comienzo de la enfermedad tenía una FN ligeramente mas alta ( $26,5 \pm 8,3$  mg/dl) que los niños con más de 4 años de evolución ( $21,6 \pm 8,5$  mg/dl), pero la diferencia no fue significativa ( $p > 0.2$ ). Únicamente dos enfermos tenían una leve microangiopatía por lo que no se pudieron obtener conclusiones. Se compararon dos técnicas distintas para determinar FN, electroinmunodifusión de Laurell y inmunodifusión radial, que mostraron unos resultados globales similares ( $r: 0.520$ ,  $p < 0.0001$ ) pero con un coeficiente de variabilidad del 14,78 % y un rango de + 45-50 %. En la diabetes infantil todavía no hay modificaciones de la FN, aunque es posible que su determinación sea útil en el adulto joven para el diagnóstico precoz del daño vascular y renal. PALABRAS CLAVE: DIABETES, FIBRONECTINA, MICROANGIOPATÍA, NEFROPATÍA DIABÉTICA.

PLASMA FIBRONECTIN STUDY IN INSULIN-DEPENDENT DIABETIC CHILDREN. (SUMMARY): Elevated plasma levels of fibronectin (FN) have been reported in adult diabetics with a long follow-up. We studied 35 diabetic children 3-15 years old (mean  $9,6 \pm 2,2$ ), 10 of them at the onset and the other 25 with a evolution from 1-11 years. The plasma FN was  $24,0 \pm 9,4$  mg/dl in patients, similar to normal group ( $27,5 \pm 5,9$  mg/dl). The group of patients studied at onset has a higher plasma FN ( $26,5 \pm 8,3$  mg/dl) than patients with more than 4 years follow-up ( $21,6 \pm 8,5$  mg/dl), although this difference was not significant ( $p > 0.2$ ). Only two patients have microangiopathy, so no conclusions could be obtained. Two different techniques for measuring FN, Laurell's electroimmunoassay and radial immunodiffusion, were compared and although total results were similar ( $r: 0.520$ ,  $p < 0.0001$ ) the variability coefficient was 14,78 % with a range from + 45 to-50 %. The results suggest that in the infantile diabetes there was not plasma FN modifications yet, but its determination was probably useful in young adult for establishing an early diagnosis of vascular and renal damage. KEY WORDS: DIABETES, FIBRONECTIN, MICROANGIOPATHY, DIABETIC NEPHROPATHY.

### INTRODUCCIÓN

La fibronectina (FN) se conocía desde hace años, aunque con otros nombres, co-

mo el de «globulina insoluble en frío». Se encuentra tanto en los tejidos unida a la superficie celular, como en forma soluble en el plasma (1, 2). Es sintetizada funda-

mentalmente en el hígado y en las células endoteliales, por lo que las lesiones vasculares podrían alterar sus niveles plasmáticos, sin embargo también es fabricada por otras muchas células, especialmente en situaciones de agresión (3). Una revisión más detallada de la FN fue anteriormente publicada por nosotros en esta revista (4).

Aunque las funciones biológicas de la FN no son totalmente conocidas, se sabe que actúa como ligando de numerosas moléculas plasmáticas (fibrina, colágeno, actina, heparina, ADN, etc.) y de diferentes células (polinucleares, plaquetas, etc.). Participa en la respuesta inmunológica, uniéndose al Clq e inmunocomplejos, y facilitando la adhesión, opsonización y fagocitosis (5, 6).

A nivel tisular es fundamental en la cicatrización de las heridas reorganizando los fibroblastos. Individuos con déficit congénito heterocigoto de FN presentaron cicatrices queloides (7). Se cree que también desempeña un importante papel en los fenómenos de infiltración y metástasis tumoral, al menos en los estadios precoces; estando presente en la superficie de algunas células cancerosas y no de otras.

A nivel vascular su principal función consiste en fijarse a la fibrina y a las plaquetas, participando en el cierre de las heridas y luego en la cicatrización de los vasos. Además al activar la fagocitosis de los restos trombóticos contribuye a mantener la permeabilidad y la integridad microvascular. Fuera del período neonatal, la FN plasmática está descendida principalmente en sepsis y graves traumatismos (8).

En diabéticos adultos se comunicaron niveles normales o elevados en los enfermos bien controlados y disminuciones durante las fases de cetoacidosis. Al contrario, se publicaron elevaciones de la FN en los enfermos con microangiopatía.

En este artículo estudiamos los niveles de FN plasmática en niños diabéticos, comparando los resultados de acuerdo al momento evolutivo y a la dosis de insulina necesaria para su control.

## MÉTODOS

*Pacientes.* Fueron estudiados 35 diabéticos tipo I (15 niños y 20 niñas) con edades entre 3-15 años, siendo la media  $9,6 \pm 2,2$  años; 10 casos fueron estudiados en el momento del diagnóstico, antes de comenzar la administración de insulina, mientras que los 25 restantes llevaban de 1-11 años de evolución. La cantidad de insulina que necesitaban para su control, fue de  $0,48 \pm 0,35$  uu/kg/día. En el momento del estudio ninguno de los pacientes estaba recibiendo ninguna otra medicación. Así mismo, todos los estudios se realizaron fuera de situaciones cetoacidóticas. Sólo 2 casos (n.º 33 y 35) sufrían lesiones microvasculares, retinopatías simples de muy escasa intensidad.

Los resultados de la FN hallados en los enfermos diabéticos se compararon a los obtenidos en un grupo control compuesto por 26 niños normales con edades comprendidas entre 1 y 8 años, cuyos plasmas fueron también recogidos de forma similar con citrato.

*Determinación de fibronectina.* La FN se midió por la técnica de electroinmuno-difusión (EID) descrita por Laurell (9). Se utilizó antisuero anti-FN humana obtenido en oveja (Serotec) con una concentración de 500 mg de anticuerpo/l., conteniendo 0,1 % de azida sódica y 0,01 % de tiomersal y se usaron patrones de FN 25 mg/dl (Serotec). Se hicieron varios ensayos hasta conseguir las condiciones óptimas, que fueron las siguientes.

— Antisuero, 65  $\mu$ l/7,5 ml de agarosa (0.86 % v.v.)

- Plasmas: diluidos al 1/3
- Patrones: 12,50; 6,25 3,12 mg/dl

Se tomó como referencia una muestra que se determinó en 6 placas distintas, obteniéndose un coeficiente de variabilidad interensayo de 13,7 %. Las diluciones de los plasmas se hicieron en buffer veronal pH 8.6 justo antes de la prueba.

La agarosa se preparó al 1 % en buffer veronal, fundiéndose a 56°C 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.

Una vez terminada la electroforesis las placas se lavaron 24-36 h. en suero salino para eliminar las proteínas no precipitadas. Generalmente las líneas eran visibles sin necesidad de tinción, pero se tiñeron para medirlas con más exactitud y poder conservarlas. Después del lavado, se prensaron con un peso de 2-3 kg y se terminaron de secar con un secador de mano eléctrico. Se tiñeron 10 min. con azul coomasia y se destiñeron 12-24 h. con una solución de lavado compuesta por metanol, acético y agua.

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 por interpolación se obtuvo el valor en mg/dl que era multiplicado por el factor de dilución (x3).

En 26 enfermos en 42 controles se repitió la determinación de FN plasmática mediante un test comercial de inmunodi-

fusión radial con el fin de hacer una comparación entre los dos métodos.

Para los estudios estadísticos se utilizaron las pruebas no-paramétricas de Spearman y de Mann-Whitney, para valorar, respectivamente, la correlación y la diferencia entre grupos con datos no apareados.

## RESULTADOS

*Estudio de los enfermos.* Los niveles de FN plasmática en los diabéticos fue de  $24,0 \pm 9,4$  mg/dl (Tabla I) y no diferían de los hallados en el grupo control:  $27,3 \pm 5,9$  (Tabla II). En el grupo estudiado en el momento del diagnóstico la cifra de FN fue ligeramente más alta ( $26,5 \pm 8,3$  mg/dl) que en los diabéticos con más de 4 años de evolución y que ya recibían insulina ( $21,6 \pm 8,5$  mg/dl), pero sin que esta diferencia tuviera tampoco valor estadístico ( $p > 0.2$ ). Por otra parte, tampoco hallamos correlación de la FN con el tiempo de evolución de la enfermedad ( $r: 307$ ;  $p > 0.05$ ) (Fig. 1) ni con las necesidades de insulina ( $r: 0.348$ ;  $p > 0.05$ ) (Fig. 2). Un enfermo con retinopatía tenía una cifra de FN de 12 mg/dl, muy inferior a la media, con uno de los valores más bajos de toda la serie. Sin embargo por el escaso número de casos con lesión vascular no se sacaron conclusiones.

*Comparación de las dos técnicas.* La cifra media de las 68 determinaciones fue casi exactamente igual ( $19,42 \pm 8,65$  mg/dl con EID y  $19,01 \pm 6,13$  con IDR) con una correlación positiva ( $r: 0.520$  y  $p < 0.0001$ ) (Fig. 3 y Tabla III). La coincidencia de los valores individuales fue muy inferior a la que mostró la media del grupo, con un coeficiente de variabilidad de 14,78 % y rangos de  $\pm 45-50$  % (Fig. 4); no obstante este coeficiente fue aproximadamente el mismo que ya habíamos determinado para la variabilidad interensayo en la prueba de EID (13,7 %).

TABLA I. FIBRONECTINA (FN) PLASMÁTICA EN NIÑOS DIABÉTICOS

CASO n.º	EVOLUCIÓN años	INSULINA uu/kg/día	FN (EID) mg/dl	FN (IDR) mg/dl
1	0	0	38	23,2
2	0	0	14	15
3	0	0	17	13
4	0	0	28	13,5
5	0	0	28	18,8
6	0	0	27	25,2
7	0	0	19	11,5
8	0	0	33	N.R.
9	0	0	35	18,5
10	0	0	24	20,2
11	1	0,50	22	34,6
12	1	0,53	10	12,2
13	1	0,70	16	N.R.
14	1	0,70	26	N.R.
15	1	0,85	14	12,5
16	2	0,55	29	27,2
17	2	0,57	19	N.R.
18	2	0,60	24	N.R.
19	2	0,70	21	19,8
20	3	0,50	22	14
21	3	0,53	30	N.R.
22	3	0,60	38	N.R.
23	3	0,70	54	20,3
24	3	0,74	26	N.R.
25	3	0,78	13	18,8
26	4	0,66	36	32,6
27	4	0,67	18	16,8
28	4	0,82	14	31
29	4	0,85	16	12,1
30	5		13	22
31	6	0,75	30	19,2
32	8	0,50	24	24
33	9	0,70	21	N.R.
34	9	0,80	32	29,2
35	11	0,95	12	13
<b>Media</b>	<b>2,71</b>	<b>0,48</b>	<b>24,09</b>	<b>19,93</b>
<b>Desv. St.</b>	<b>2,92</b>	<b>0,33</b>	<b>9,42</b>	<b>6,80</b>

\* N.R.: No realizado.

\*\* Técnicas: Electroinmunodifusión (EID), inmunodifusión radial (IDR).

TABLA II. FIBRONECTINA EN DIABÉTICOS SEGÚN TIEMPO DE EVOLUCIÓN

GRUPO	n.º	FN (EID)*
Al diagnóstico	10	26,5 ± 8,3
Evolución > 4 años	10	21,6 ± 8,5
Controles normales	26	27,3 ± 5,9

\* Diferencias no significativa ( $p > 0.05$ ).

TABLA III. COMPARACIÓN DE 2 TÉCNICAS PARA DETERMINAR FIBRONECTINA UTILIZADAS EN LOS MISMOS 68 PLASMAS

TÉCNICA	MEDIA ± DESV. St.
Electroinmunodifusión	19,42 ± 8,65 mg/dl
Inmunodifusión radial	19,01 ± 6,13 mg/dl

\*  $r: 0.520 = p < 0.0001$

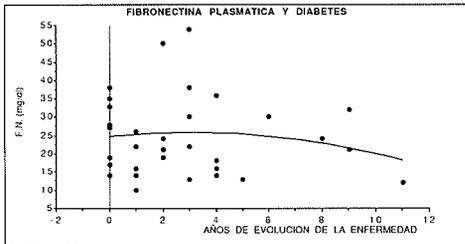


FIG. 1. La fibronectina plasmática es mayor al diagnóstico que en los diabéticos con más de 4 años de evolución, pero ni la diferencia ni la correlación es significativa ( $p > 0.2$ )

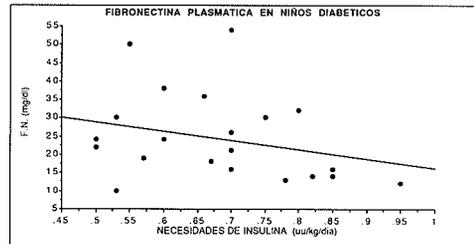


FIG. 2. Al aumentar las necesidades de insulina disminuye la fibronectina plasmática pero esta correlación no alcanza la significación estadística ( $r: 0.348, p > 0.05$ )

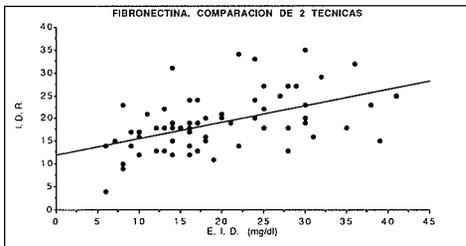


FIG. 3. La determinación de fibronectina en 68 plasmas (26 diabéticos y 42 normales) simultáneamente con las técnicas de Laurell y de inmunodifusión radial mostró una clara correlación ( $r: 0.520, p < 0.0001$ ), aunque con una variabilidad del 14,78 % y un rango entre -17 y +24 mg/dl.

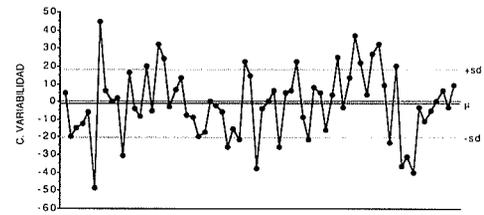


FIG. 4. La comparación de las dos técnicas para determinar fibronectina tuvo un coeficiente de variabilidad del 14,78 %, con un rango superior a ± 45 %

DISCUSIÓN

La diferencias entre las dos técnicas comparadas son explicables. La FN puede sufrir degradaciones enzimáticas tanto na-

turales, por enzimas liberadas en las situaciones patológicas, como artificiales por contaminación de los plasmas almacenados. Además la molécula puede unirse a la fibrina y a otras moléculas, formando

complejos FN-ligando de tamaño muy variable (10). Dependiendo de que la FN se halle en forma de grandes complejos de emigración lenta, o pequeños fragmentos, su difusión en la agarosa variará. En el caso de la IDR la principal variante será el peso molecular, pero en la EID de Laurell también influirá mucho la carga eléctrica. Por estas razones es normal que los resultados con ambas técnicas no coincidan. Mayor sería la diferencia si se hubieran comparado técnicas distintas de la difusión, como el ELISA o la turbidometría. Rompiendo la FN con enzimas proteolíticas se vió que los niveles de FN medidos por EID aumentaban progresivamente, mientras que disminuía en turbidometría, por lo que el uso simultáneo de estas técnicas sirve para conocer el grado de proteólisis de la FN en un determinado proceso (11). Algo similar fue propuesto usando dos sistemas distintos de ELISA para distinguir la degradación nativa artificial (12). Gracias a las antiproteasas plasmáticas, la degradación de la FN en condiciones normales, es menor en el plasma que en otros líquidos, como calostro, orina, etc., pero en procesos patológicos, como una sepsis, las antiproteasas pueden disminuir mucho.

En un artículo presentado en forma de abstract. Schwarz y col. (13) comunicaron cifras normales de FN plasmática en diabéticos adultos insulino-dependientes adecuadamente tratados y con HbA1 dentro de límites normales; sin embargo, aumentaba en los enfermos mal controlados y con HbA1 elevada. Elevaciones de FN también se hallaron en los pacientes con retinopatía (14) o con nefropatía (15), lo que apoya la relación entre microangiopatía diabética y aumento de FN.

Por el contrario, en situaciones de hiperglicemia con cetoacidosis desciende la FN en el plasma, para normalizarse pronto cuando la situación metabólica se compen-

sa (16); esto coincide con el ya conocido descenso transitorio de FN durante el ayuno.

El ejercicio físico mantenido durante 12-14 semanas ocasiona en los diabéticos un descenso del fibrinógeno y la FN aunque no se modifiquen otros parámetros como el peso corporal, colesterol, triglicéridos, plasminógeno, hematocrito antiplasma. Por consiguiente este ejercicio pudiera tener un efecto antitrombótico en los diabéticos y aunque el significado de la caída de la FN todavía está oscuro, la reducción del fibrinógeno justifica que se recomiende el ejercicio físico en los diabéticos (17).

Skrha y col. (18) estudiaron más recientemente las variaciones plasmáticas de un fragmento de la molécula de la FN que se localiza en el extremo N-terminal y tiene un PM de 30kD; demostrando su correlación con las tasas de factor von Willebrand. Quizás las variaciones de este fragmento tengan mayor significación que las de la molécula completa de FN.

Los diabéticos de larga evolución y especialmente si han sido mal controlados desarrollan con frecuencia alteraciones vasculares, origen de graves problemas en distintos órganos. Las lesiones incluyen un engrosamiento de la membrana basal con depósitos de FN, además de material PAS-positivo, laminina y colágeno tipo IV, pero con una llamativa ausencia de mucopolisacáridos (19, 20). Esta histología indica que las vasculopatías diabéticas son independientes de la aterosclerosis (19). Teniendo en cuenta las frecuentes alteraciones vasculares de los diabéticos y que gran parte de la FN se forma en el endotelio vascular, se pensó que las elevaciones plasmáticas se debería al aumento de la producción endotelial y también de su liberación plaquetaria (13, 21).

El papel de la FN en las microangiopatías diabéticas es complejo y varios autores

lo estudiaron. Rasmussen y col. (22) trataron las aortas de 23 diabéticos necropsiados con anticuerpos marcados con fluoresceína y apareció aumento de FN depositada en la túnica media, pero no en la íntima. Kolbe y col. (20) hallaron en células cutáneas de diabéticos una disminución del RNAm que codifica la síntesis de FN, actina y colágeno tipo IV. Este hallazgo, contrario a lo esperado, sugeriría que los depósitos de aquellos componentes se deben más a una reducción de la degradación que a un aumento de la síntesis. No obstante, son hallazgos que todavía precisan ser confirmados, ya que aparentemente no concuerdan con los de otros autores. Roy y col. (23) en ratones diabéticos inducidos mediante estreptozotocina encontraron un significativo aumento del RNAm que codifica la síntesis de FN en las células de la corteza renal y del corazón, mientras que nos se modifica el RNAm para actina. En los tejidos más susceptibles a padecer complicaciones diabéticas estas variaciones del RNAm persistían semanas después de normalizarse los niveles de glucosa, lo que podría ser de gran interés patogénico. Parece que el fenómeno presenta memoria funcional y que la anómala expresión genética podría acabar perpetuándose (23). Cultivando células endoteliales humanas con 30 mmol/l de glucosa también se demostró un selectivo aumento de RNAm para FN y para colágeno IV, pero no para colágeno tipo I. El efecto tardaba en aparecer, pero luego se mantenía a lo largo de múltiples pasajes celulares (24).

Los altos niveles de glucosa son necesarios y suficientes para reproducir *in vitro* las lesiones que se producen en los vasos de los enfermos diabéticos y sus efectos se realizan a través de modificaciones de la información genética (23, 24). Varios autores, en diferentes laboratorios, confirmaron que la glucosa es el estímulo concreto que hace incrementar la FN, tanto para cé-

lulas endoteliales como mesangiales. Ayo y col. (25) cultivaron células del mesangio en presencia de 10 nmol/l de glucosa y al cabo de 1 semana la FN era la proteína pericelular más abundante seguida de laminina y colágeno tipo IV. Al subir la glucosa hasta 30 nmol/l aumenta un 60 % la FN y laminina y aproximadamente un 50 % el colágeno tipo IV, por lo que aparece que la glucosa per se es la causa de los depósitos producidos alrededor de las células mensajiales (25).

La adhesión de los leucocitos al endotelio vascular es el primer paso de la emigración leucocitaria y es un fenómeno dramáticamente aumentado en las inflamaciones vasculares, como ocurre en la diabetes. En el endotelio hay receptores específicos que facilitan esta adhesión, principalmente el CD1/CD18 y la IL-1 es una citoquina que estimula su aparición (26). Precisamente se propuso modular esta interacción leucocito/endotelio como terapéutica anti-trombótica y antiateroesclerótica en los diabéticos (26). Además de los sistemas específicos de adhesión celular hay otras moléculas como los receptores de FN también implicados en el sistema. Sin embargo el incremento de adhesividad no se debe a alteraciones de los propios neutrófilos, porque si se utiliza la aorta de vaca como sustrato, la adhesividad está disminuida (27), pero añadiendo plasma de diabéticos se incrementa, lo que demuestra que el factor favorecedor de la adhesividad leuco-endotelial en los diabéticos se halla en el plasma o en el endotelio, pero no en los leucocitos (27).

Las plaquetas también son importantes en relación a la angiopatía diabética y la FN; igual que el endotelio, pueden formar FN. En los diabéticos, la agregación leucocitaria es normal (27) pero no la de las plaquetas que está incrementada y Ejim y col. (28) observaron que al estimularlas con trombina liberan mucha FN, aunque

la técnica de fluorescencia que utilizan no es muy adecuada para cuantificarla.

En los diabéticos complicados con neuropatía también se demostró el aumento plasmático del factor von Willebrand antigénico, fibrinógeno y FN, con una correlación negativa entre los niveles de esta última y la velocidad de conducción de los nervios sural y peroneal (29). Sin embargo la presencia concomitante de retinopatía y/o nefropatía en los 17 pacientes incluidos en el estudio sugiere que la causa primera de las variaciones de la FN sea la enfermedad microvascular.

En los diabéticos con microalbuminuria persistente la FN plasmática es más alta que en los que no la tienen (15). El aumento es independiente de la existencia de retinopatía y la correlación FN/albuminuria se mantiene después de corregir variantes como edad, sexo, duración de la diabetes, peso, HbA<sub>1c</sub>, dosis de insulina, lo que demuestra su relación con la nefropatía (15). La FN plasmática podría ser un marcador precoz de la aparición de nefropatía en los diabéticos; pudiendo incluso mejorarse su utilidad si se añade la determinación de FN urinaria, lo que es detectable con técnica de ELISA, ya que existe una correlación negativa entre el aclaramiento de creatinina y FN urinaria (30).

La adhesividad de los neutrófilos al endotelio vascular puede estar implicada en la patogenia de las angiopatías del diabético, pero algunos autores apuntan que también es un mecanismo facilitante de las infecciones, al impedir la salida de los neutrófilos a los tejidos (27).

Los estudios llevados a cabo en enfermos diabéticos durante la edad pediátrica son más escasos. Muhar y col. (31) midieron la FN plasmática en 28 pacientes de 11-14 años y los resultados fueron similares a los de controles de la misma edad.

Tampoco había diferencias cuando los pacientes eran divididos en 3 grupos de acuerdo a que tuvieran una HbA<sub>1c</sub> <8 %, entre 8-10 % o >10 %. El tiempo de evolución de la enfermedad no influyó en los resultados, aunque pudo haber sido poco prolongado. Además en su serie no había ningún caso que presentase microangiopatía o cetoacidosis, las dos condiciones que parecen condicionar principalmente las anomalías de la FN plasmática. Los resultados de Chiarelli y col. (32) con 38 diabéticos de 2-18 años, no complicados con cetoacidosis o retinopatía, fue similar a la nuestra. Además estos autores ni siquiera hallaron alteraciones de la FN plasmática en 5 pacientes con albuminuria.

En un estudio más reciente, realizado en Rusia con 42 niños diabéticos insulín-dependientes, el aumento de FN se observó únicamente entre los pacientes que tenían más de 5 años de evolución, estaban descompensados y eran portadores de microangiopatía (33).

En un estudio realizado por Vergara y col. (34, 35) en nuestro laboratorio se vio que en niños diabéticos con más de 5 años de evolución descendía la producción vascular del factor plasmático estimulante de la prostaciclina (PSPF). Este defecto dependía más de la duración de la enfermedad que de su gravedad porque no se correlacionó ni con los niveles de HbA<sub>1c</sub>, ni con la dosis necesaria de insulina, ni con otros parámetros bioquímicos como glucemia, triglicéridos o colesterol. Probablemente la disminución de PSPF en los diabéticos se deba al agotamiento de las células endoteliales del diabético para responder a los continuos estímulos recibidos. Sin embargo, el comportamiento de la FN en los mismos enfermos no parece ser semejante al del PSPF y no descendió en relación al tiempo de evolución.

Nuestros resultados confirman los de otros autores y destacan que en los diabé-

tics infantiles, no complicados, habitualmente la FN plasmática es normal. La diferencia con resultados obtenidos en adultos con angiopatías severas o con albuminuria, sugiere que el niño todavía no ha tenido el tiempo suficiente de evolución para que aparezcan las anomalía vasculares y las

variaciones plasmáticas de FN. Es probable que un seguimiento longitudinal de la FN plasmática y urinaria, sea útil como marcador precoz de complicaciones en el diabético adulto, pero quizás todavía no en el niño.

## BIBLIOGRAFIA

1. MOSESSON, M. W.; AMRANI, D. L.: *The structure and Biologic Activities of plasma fibronectin*. Blood 1980; 56: 145-158.
2. PORTUGAL, J.: *Fibronectina: Concepto y utilidad*. An. Med. Intern. 1987; 4: 317-319.
3. QUAISSI, M. A.; CAPRÓN, A.: *Fibronectines: Structures et fonctions*. Ann. Inst. Pasteur Immunol 1985; 136 C: 169-185.
4. BLANCO, A.; SOLÍS, P.; PONCE, A.: *Importancia de la fibronectina en Pediatría*. Bol. Pediatr. 1988; 29: 135-143.
5. GOUEMAND, M.: *La fibronectine plasmatique*. Rev. Frac. Trans. Immuno Hematol. 1983; 26: 279-298.
6. KURKI, P.; VARTIO, T.; VIRTANEN, I.: *Mitogen stimulation promotes human T lymphocyte adhesion to fibronectin*. Scand. J. Immunol. 1987; 26: 645-652.
7. SHIRAKAMI, A.; SHIGEKIYO, T.; HIRAI, Y.; TAKEICHI, T.; KAWAUCHI, S.; SAITO, S.; MIYOSHI, K.: *Plasma fibronectin deficiency in eight members of one family*. Lancet 1986; 1: 473-474.
8. MOSHER, D. F.: *Cross-Linking of cold insoluble globulin by fibri-stabilizing factor*. J. Biol. Chem. 1975; 250: 6614-6621.
9. LAURELL, C. B.: *Quantitative estimation of proteins by electrophoresis in agarose gel containing antibodies*. Anal. Biochem 1966; 15: 45-52.
10. REILLY, J. T.; MACKIE, M. J.; McVERRY, B. A.: *Observations on heterogeneity of fibronectin*. Thromb. Res 1984; 33: 289-295.
11. BYKOWSKA, K.; WERGYNOWICZ, Z.; LOPACIUK, S.; KOPEC, M.: *Effect of proteolysis on quantification of plasma fibronectin concentration by two immunoassays (Electroimmunoassay and immunoturbidimetric technique)*. Thromb Haemost 1985; 53: 377-380.
12. SELMER, J.; ERIKSEN, H.; CLEMMENSEN, I.: *Native and degraded fibronectin: new immunological methods for distinction*. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 1983; 44: 57-63.
13. SCHWARZ, H. P.; SCHERNTHANER, G.: *Influence of metabolic long-term control (HbA1) on plasma fibronectin in insulin-dependent diabetics*. Diabetes 1982; 31 suppl. 2: 24 .
14. SEGHERI, G.; DE GIORGIO, L. A.; GIRONI, A. y col.: *Diabetic retinopathy is associated with raised concentrations of plasma fibronectin*. Diabetología 1983; 25: 193 .
15. DE GIORGIO, L. A.; BARTOLOMEI, G.; GIRONI, A.; CASELLI, P.; SEGHERI, G.: *Increased plasma fibronectin concentration in diabetic patients with microalbuminuria*. Diabetes Care 1988; 11: 527-30.
16. ALEXANDER, C. M.; LUM, S. M. C.; RHODES, J.; BOARMAN, C.; NOKOLOFF, J. T.; KUMAR, T.: *Rapid increase in both plasma fibronectin and serum triiodothyronine associated with treatment of diabetic ketoacidosis*. J. Clin. Endocrinol Metab. 1983; 56: 279-282.
17. HORNSBY, W. G.; BOGESS, K. A.; LYONS, T. J.; BARNWELL, W. H.; LAZARCHICK, J.; COLWELL, J. A.: *Hemostatic alterations with exercise conditioning in niddm*. Diabetes Care 1990; 13: 87-92.
18. SKRHA, J.; VACKOVA, I.; KVASNICKA, J.; STIBOR, V.; STOLBA, P.; RICHTER, H.; HORMANN, H.: *Plasma free-terminial fibronectin 30-Kda domain as a marker of endothelial dysfunction in type 1 diabetes mellitus*. Eur. J. Clin. Invest. 1990; 20: 171-6.
19. LEDET, T.; HEICKENDORFF, L.; RASMUSSEN, L. M.: *Pathology of macrovascular disease*. Baillieres Clin. Endocrinol Metab. 1988; 2: 391-405.
20. KOLBE, M.; KAUFMAN, J. L.; FRIEDMAN, J.; DINERSTEIN, C.; MACKENZIE, J. W.; BOYD, C. D.: *Changes in steady-state levels of mras coding for type IV collagen, laminin and fibronectin following capillary basement membrane thickening in human adult onset diabetes*. Connect. Tissue Res. 1990; 25: 77-85.

21. MUSSO, R.; LONGO, A.; CACCIOLA, R. R.; LOMBARDO, A.; GIUSTOLISI, R.; CACCIOLA, E.: *Elevated fibronectin plasma levels in diabetes mellitus are expression of increased synthesis and release by vascular endothelium*. Thromb Haemost. 1989; 61: 150-1.
22. RASMUSSEN, L. M.; HEICKENDORFF, L.: *Accumulation of fibronectin in aortas from diabetic patients. A quantitative immunohistochemical and biochemical study*. Lab. Invest. 1989; 61: 440-6.
23. ROY, S.; SALA, R.; CAGLIERO, E.; LORENZI, M.: *Overexpression of fibronectin induced by diabetes or high glucose: phenomenon with a memory*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1990; 87: 404-8.
24. CAGLIERO, E.; MAIELLO, M.; BOERI, D.; ROY, S.; LORENZI, M.: *Increased expression of basement membrane components in human endothelial cells cultured in high glucose*. J. Clin. Invest. 1988; 82: 735-8.
25. AYO, S. H.; RADNIK, R. A.; GARONI, J. A.; GLASS, W. F.; KREISBERG, J. I.: *High glucose causes an increase in extracellular matrix proteins in cultured mesangial cells*. Am. J. Pathol. 1990; 136: 1339-48.
26. WAUTIER, J. L.; SETIADI, H.; VILETTE, D.; WEILL, D.; WAUTIER, M. P.: *Leukocyte adhesion to endothelial cells*. Biochemistry 1990; 27: 425-32.
27. ANDERSEN, B.; GOLDSMITH, G. H.; SPAGNUOLO, P. J.: *Neutrophil adhesive dysfunction in diabetes mellitus; the role of cellular and plasma factors*. J. Lab. Clin. Med. 1988; 111: 275-85.
28. EJIM, O. S.; BARRADAS, M. A.; MIKHAILIDIS, D. P.; POULTER, L. W.; COUMAR, A.; DANDONA, P.: *A study of platelet fibronectin immunofluorescence in peripheral vascular disease and diabetes mellitus*. Microcirc Endothelium Lymphatics 1989; 5: 373-90.
29. SOLERTE, S. B.; FIORAVANTI, M.; SCHIFINO, N.; PATTI, A. L.; GAMBA, G.; FERRARI, E.: *Hemorheologic and hemostatic changes in long-standing insulin-dependent (type 1) diabetic patients with peripheral and autonomic cardiovascular neuropathy*. Acta Diabetol Lat. 1988; 25: 235-42.
30. TAKAHASHI, M.; MIZUNO, K.; HAYASHI, A.; NIIMURA, S.; FUKUCHI, S.: *Increased urinary fibronectin excretion in diabetic patients with microalbuminuria*. Diabetes 1991; 40 (supl. 1): 326.
31. MUHAR, V.; GRANINGER, W.; SCHOBER, E.; SCHUSTER, E.: *Fibronectin in children with diabetes mellitus*. Arch Dis. Child. 1984; 59: 992-994.
32. CHIARELLI, F.; VERROTTI, A.; TUMINI, S.; MORGESE, G.: *Valutazione dei livelli di fibronectina plasmatica nel diabete mellito di tipo I*. Minerva Pediatr. 1988; 40: 141-3.
33. POPOVA, V. A.; OSTASHEVKAIA, M. I.; AFONIN, A. A.; BRYSKINA, A. E.: *The fibronectin levels in children with diabetes mellitus*. Probl. Endokrinol. Mosk. 1989; 35: 43-44.
34. VERGARA, M.; ALVAREZ GUIASOLA, J.; BLANCO ALFREDO; BLANCA 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.
35. VERGARA, M.; FABRA, A.; HERMOSO F.; GUIASOLA, F. J. A.; BLANCO, A.: *Deficiencia del factor estimulante de la prostaciclina en la diabetes tipo I. Correlación con la duración e la enfermedad*. Med. Clin. 1990; 94: 490-493.

*Petición de Separatas:*

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

## CASO RADIOLOGICO

### Inestabilidad occipito-Atlanto-Axoidea en el síndrome de Down

V. HENALES VILLATE\*, J. HERVÁS PALAZÓN\*\*, M. JANÉ SANTAMARÍA\*\*,  
R SANS\*\*\* y M. HERRERA SAVALL\*

#### MOTIVO DE CONSULTA Y ANTECEDENTES

*Caso n.º 1.* Niña de 3 años, afecta de síndrome de Down, que ingresa por presentar dolor a la movilización del cuello tras caída desde una silla. A la exploración no se apreció contractura muscular aparente, ni otras lesiones objetivales. Se practicó estudio radiológico del cuello que demostró los hallazgos reseñados en la Fig. 1.

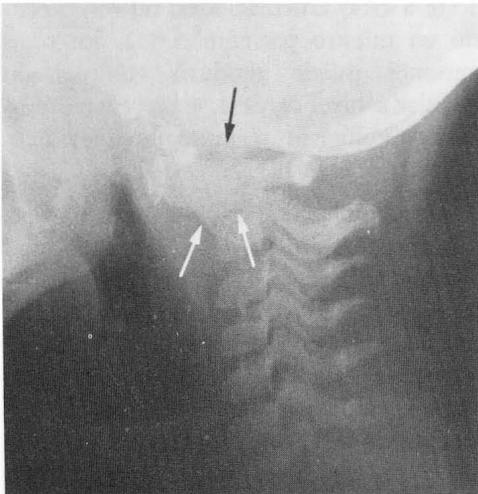


FIG. 1. Radiografía lateral de columna cervical que muestra un marcado desplazamiento anterior de C<sub>1</sub> sobre C<sub>2</sub>

*Caso n.º 2.* Niño de 13 años, afecto de síndrome de Down, con deficiencia mental severa y cardiopatía congénita (comunicación interventricular), que fue remitido para estudio y por apreciarse una limitación para las miradas laterales.

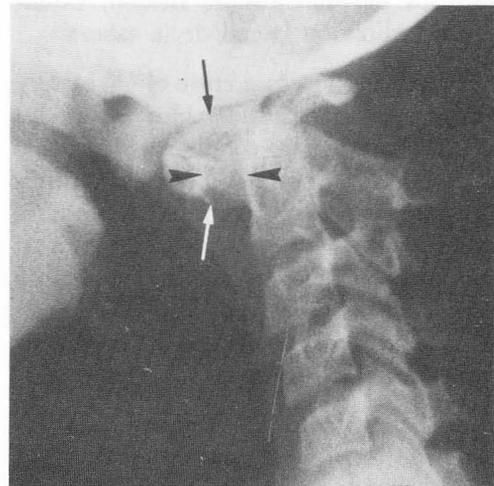


FIG. 2. Radiografía lateral de columna cervical, en ligera flexión, que demuestra subluxación a nivel C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> aumento patológico (6 mm) de la separación entre el arco anterior del Atlas y la apófisis Odontoides (flechas cortas). En el resto de radiografías funcionales practicadas se apreció también subluxación Atlanto-Occipital

\* Sección de Radiología Infantil.

\*\* Servicio de Pediatría.

\*\*\* Residentes Servicio de Radiología. Hospital Materno-Infantil Son Dureta. Palma de Mallorca.

A la exploración tenía una hipotonía axial moderada, hiperreflexia en extremidades inferiores y clonus aquileo. También se observó una limitación a la dorsiflexión plantar, piés valgus y tendencia a andar de puntillas. Se realizó estudio radiológico simple a nivel cervical (Fig. 2) y T.A.C. craneal y cervical alto.

**DIAGNÓSTICO:** Inestabilidad Occípito-Atlanto-Axoidea en el síndrome de Down.

#### COMENTARIOS

Desde el punto de vista embriológico, anatómico y biomecánico, la región Occípito-Atlanto-Axoidea se considera como una entidad diferenciada del resto de la columna cervical. Funcionalmente, permite los movimientos de flexión, extensión e inclinación lateral de la cabeza.

La articulación ósea entre el Occipital y Atlas tiene unas considerables variaciones en el tamaño de los cóndilos occipitales y la profundidad de los procesos articulares superiores de C<sub>1</sub>. La apófisis Odontoides también puede presentar variaciones en su configuración. Las articulaciones óseas se consideran inestables, por lo que la estabilidad articular va a depender fundamentalmente de los ligamentos (1).

La inestabilidad Occípito-Atlanto-Axoidea (IOAA) suele estar en relación con la presencia de un trauma previo. Aunque menos común, otras entidades como: artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, síndrome de Morquio, pseudocondroplasia, displasia espóndilo-epifisaria, algunas displasias metafisarias, condrodysplasia punctata, enanismo diastrófico, síndrome de Grisel, y síndrome Winchester-Grosman, pueden asociar anomalías e inestabilidad articular a este nivel. Aunque excepcional, también ha sido descrito un ca-

so de adenoma pituitario con erosión del clivus e inestabilidad secundaria a nivel Atlanto-Occipital (1-4).

Desde que TISHLER y MARTEL en 1965 describieron el primer caso de síndrome de Down con IOAA, se conoce bien esta anomalía. Se considera que entre un 10-20 % de todos los pacientes afectados de síndrome de Down presentan IOAA, si bien la mayoría son asintomáticos.

La causa de esta anomalía se atribuye fundamentalmente a la laxitud ligamentosa propia de estos pacientes (1-7). Algunos autores han descrito una configuración displásica a nivel de las superficies articulares de los cóndilos Occipitales, el Atlas y la apófisis Odontoides, que sería más frecuente en el síndrome de Down y facilitaría aún más la inestabilidad articular a este nivel (4).

La IOAA puede ponerse de manifiesto con motivo de un accidente banal, o por la práctica de alguna actividad física que afecte a estas articulaciones, tal como ocurrió en nuestro paciente n.º 1. En otras ocasiones puede producir compresión medular a nivel cervical, y presentar síntomas neurológicos o músculoesqueléticos, como en el caso n.º 2.

Las manifestaciones clínicas pueden ser muy variables en cuanto a la especificidad e intensidad de las mismas. Ante la presencia de signos, o síntomas, como: cuadriparesia, dolor de cabeza severo, hiperreflexia, Babinski positivo, tortícolis, fatiga al caminar, alteración del paso, torpeza e incoordinación progresiva de los movimientos, espasticidad, ladeo de la cabeza, alteraciones de la mirada, clonus, etc. en un paciente afecto de síndrome de Down, debe descartarse la existencia de IOAA y eventual compresión medular (1-7).

El diagnóstico es radiológico, mediante exploración radiográfica de la columna

cervical en posiciones neutra y funcionales, que pondrán de manifiesto posibles desplazamientos patológicos del occipital sobre  $C_1$ ,  $C_1$  sobre  $C_2$ , o el aumento de la distancia, por encima de 4,5 mm. entre la apófisis Odontoides y el arco anterior de  $C_1$  (Figs. 1 y 2). En algunos casos, sobre todo en aquellos pacientes con signos de compresión medular, la T.A.C. sola, o tras la administración de contraste intratecal, puede aportarnos información mas detallada sobre la inestabilidad articular y el grado de compresión medular que ocasiona (4, 6).

Existe controversia en cuanto al tratamiento a seguir en estos casos. Teniendo en cuenta que solo alrededor del 40 % de los pacientes con inestabilidad radiológica desarrollan manifestaciones clínicas, muchos autores prefieren seguir una pauta conservadora. Aunque también ha sido postulada la fusión quirúrgica posterior del occipital con la columna cervical superior, de forma profiláctica, la mayoría de los autores prefieren reservarla a los casos con manifestaciones clínicas intensas, recidivantes, o cuando los hallazgos radiológicos presupongan un riesgo de la integridad medular a este nivel (1, 2, 4, 7).

En cualquier caso, lo fundamental es la adopción de medidas de diagnóstico precoz, seguimiento y prevención, que eviten la aparición de manifestaciones clínicas o accidentes de consecuencias irreparables. A este respecto, el Comité de Medicina Deportiva de la Academia Americana de Pediatría, tras consultar con las secciones de Neurología, Ortopedia, y Radiología, hace las siguientes recomendaciones (7):

1. A todos los niños con síndrome de Down que deseen participar en actividades

deportivas que conlleven la posibilidad de traumatismos de cabeza y cuello, se les debe de practicar radiografías laterales de la región cervical en posiciones neutra, flexión y extensión, según la tolerancia del paciente, antes de comenzar entrenamientos o competiciones. Esta recomendación se extiende a todos los participantes en deportes de alto riesgo, a los que no se haya comprobado radiológicamente una normalidad cervical.

Algunos médicos prefieren explorar a todos los pacientes con síndrome de Down a la edad de 5 ó 6 años con el fin de descartar una IOAA.

2. Se deben restringir los deportes que puedan conllevar traumatismos de cabeza y cuello en aquellos casos en los que se observe una distancia entre la apófisis Odontoides del Axis y el arco anterior del Atlas superior a 4,5 mm. o cuando la Odontoides es anormal; y estos pacientes serán revisados regularmente.

3. En el momento actual las radiografías seriadas no están indicadas en los casos en los que se haya apreciado previamente una normalidad radiológica.

4. A aquellas personas con subluxación Atlanto-Axial o dislocación, que presenten signos o síntomas neurológicos, se les debe restringir las actividades de esfuerzo, y se considerará una estabilización operatoria de la columna cervical.

5. Los pacientes con síndrome de Down que no presenten evidencia de IOAA pueden participar en todo tipo de deportes. No precisan, asimismo, de un seguimiento especial, excepto si desarrollan signos o síntomas musculoesqueléticos o neurológicos.

## BIBLIOGRAFIA

1. ROSENBAUM, D. M.; BLUMHAGEN, J. D.; KING, H. A.: *Atlantooccipital instability in Down syndrome*. AJR, 146: 1269-1272, 1986.
2. PUESCHEL, S. M.; SCOLA, F. H.; PERRY, C. D.; PEZZULLO, J. C.: *Atlanto-axial instability in children with Down syndrome*. *Pediatr. Radiol.* 10: 129-132, 1981.
3. EL-KHOURY, G. Y.; CLARK, C. R.; DIETZ, F. R.; HARRE, R. G.; TOZZI, J. E.; KATHOL, M. H.: *Posterior atlantooccipital subluxation in Down syndrome*. *Radiology*, 159: 507-509, 1986.
4. HUNGERFORD, G. D.; AKKARAJU, V.; RAWE, S. E.; YOUNG, G. F.: *Atlanto-occipital and atlantoaxial dislocations with spinal cord compression in Down's syndrome: a case report and review of the literature*. *British Journal of Radiology*, 54: 758-761, 1981.
5. KLEINMAN, P. K.: *Case report 244*. *Skeletal Radiol.* 10: 192-195, 1983.
6. MILLER, J. D.; GRACE, G. A.; LAMPARD, R.: *Computed tomography of the upper cervical spine in Down syndrome*. *Journal of Computer Assisted Tomography*, 10: 589-592, 1986.
7. COMMITTEE ON SPORTS MEDICINE: *Atlantoaxial instability in Down syndrome*. *Pediatrics*, 74: 152-154, 1984.

*Petición de Separatas:*

Dr. V. HENALES VILLATE  
 Sección de Radiología Infantil  
 Hospital Son Dureta  
 C/ Andrea Doria, 55  
 07014 PALMA DE MALLORCA

## CASO CLINICO

### Encefalomalacia multiquística en gestación gemelar

J. C. HERNANDO MAYOR, F. ALVAREZ BERCIANO, E. SUÁREZ MENÉNDEZ,  
N. HARO MONTEROS y J. DOMÍNGUEZ GONZÁLEZ

RESUMEN: Se presenta un nuevo caso de Encefalomalacia Multiquística en un neonato varón procedente de gestación gemelar con hermano gemelo muerto intraútero. Esta entidad, poco frecuente, consiste en la sustitución del parénquima cerebral por cavidades quísticas de tamaño variable. Aunque las causas pueden ser muy diversas, la asfixia y las alteraciones circulatorias son los factores más importantes en su etiopatogenia. La clínica es variable, desde totalmente inexpressiva a la existencia de un deterioro neurológico importante. El diagnóstico es ultrasonográfico aconsejándose ecografía cerebral transfontanelar, sistemática, en todos los recién nacidos procedentes de gestaciones gemelares con un feto muerto intraútero o con un síndrome de transfusión fetofetal. PALABRAS CLAVE: ENCEFALOMALACIA MULTIQUEÍSTICA, ECOGRAFÍA CEREBRAL.

MULTICYSTIC ENCEPHALOMALACIA IN TWIN PREGNANCY. (SUMMARY): We report a new case of Multicystic Encephalomalacia in a male newborn coming from a pregnancy with a stillborn co-twin. In this unfrequent entity, the cerebral parenchyma is replaced by cystic cavities of variable size. Although the etiology may be diverse, asphyxia and circulatory disturbances are the most important etiopathogenic factors. Clinical findings are variable, from unexpressive to severe neurological troubles. Diagnostics is ultrasonographic. A cerebral ecography is advised in all neonates coming from twin pregnancies, both with stillborn co-twin or feto-fetal transfusion syndrome. KEY WORDS: MULTICYSTIC ENCEPHALOMALACIA, BRAIN ECOGRAPHY.

#### INTRODUCCIÓN

La encefalomalacia Multiquística puede ser secundaria a distintas agresiones sobre el sistema nervioso central: anoxia, traumatismos, infecciones, hemorragia, isquemia, fenómenos tromboembólicos y síndrome de transfusión fetofetal. En los embarazos gemelares con uno de los fetos muertos intraútero se han descrito distintas complicaciones en el feto superviviente como resultado del paso de tromboplasti-

na a la circulación, produciéndose una coagulación intravascular diseminada, o bien por la llegada de émbolos procedentes del feto muerto a la circulación del superviviente (1, 2). El cuadro histológico es el de un reblandecimiento del tejido cerebral con reabsorción posterior de las áreas necróticas, pudiendo afectar a todo el parénquima cerebral (3). La clínica puede ser muy inexpressiva en su inicio, evolucionando hacia un deterioro neurológico severo (4).

## CASO CLÍNICO

Corresponde a un varón procedente de gestación gemelar de 36 semanas de generación, monocorial biaminiótico, con gemelo muerto a las 32 semanas. Cesárea electiva con Apgar de 9/10, con un peso al nacimiento de 2.400 gramos un P.C. de 34 cm. A la exploración, como único dato objetivable, destaca irritabilidad y tremulaciones que se atribuyen a una hipocalcemia.

Se le practicó una ecografía cerebral más que por la clínica, por los antecedentes prenatales, revelándonos dicha ecografía la existencia de lesiones cavitadas, multifocales, afectando a ambos hemisferios cerebrales (Fig. 1).

En el TAC cerebral observamos las lesiones multiquísticas en ambos hemisferios, muy extensas, con práctica desaparición de la sustancia cerebral. Están conservados los núcleos diencefálicos y las lesiones afectan a la práctica totalidad de los hemisferios cerebrales (Fig. 2).

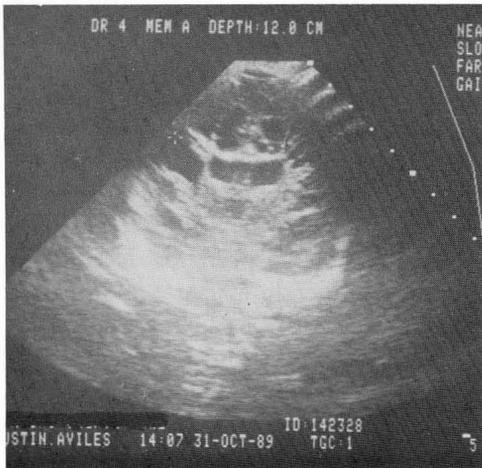


FIG. 1. *Ecografía cerebral*

La evolución posterior fue hacia una tetraparesia espástica severa, nulo contacto con el entorno y microcefalia.

## COMENTARIOS:

Actualmente se acepta que la encefalomalacia multiquística constituye la respuesta de un cerebro inmaduro a distintas causas pre, peri y postnatales: anoxia, traumatismos, infecciones hemorragia, isquemia y fenómenos tromboembólicos, siendo la asfixia y las alteraciones circulatorias, los factores etiológicos más importantes (5, 6).

Es conocida la mayor incidencia de defectos estructurales que se presentan en gemelos monocigotos comparado con los dicigotos o las gestaciones de feto único.



FIG. 2. *TAC cerebral*

La mayoría de gemelos monocigotos tiene una placenta monocoriónica en la que existen interconexiones del tipo vena/vena, arteria/arteria o arteria/vena, y como consecuencia de esto pueden producirse distintos problemas en uno o en los dos gemelos y la muerte de uno o ambos fetos (7).

Hay también casos descritos, en gemelos monocigotos, sin el antecedente de un feto muerto intraútero (7). Las anastomosis arteria/vena pueden ser causa de un síndrome de transfusión fetofetal. Han sido descritas también la mayor incidencia de encefalomalacia multicística en gemelos monocigotos con síndrome de transfusión fetofetal (3, 8).

Los criterios diagnósticos expuestos por Aicardi y colaboradores (3) consisten en:

1. Existencia de múltiples cavidades ocupando gran parte del parénquima cerebral.
2. Afectación no limitada a un solo territorio vascular.
3. Afectación bilateral más o menos simétrica.

4. Sustancia blanca siempre afectada, predominantemente o en igual grado que el córtex cerebral.

El cuadro clínico en los primeros días de vida es poco específico, oscilando desde unos signos neurológicos mínimos hasta síntomas severos de disfunción neurológica.

La evolución es hacia un retraso psicomotor con signos piramidales y con frecuencia convulsiones. La mortalidad es elevada durante el primer año de vida; en otros casos se produce un deterioro gradual o bien un estacionamiento en el desarrollo (1, 3).

Dado el mal pronóstico de esta entidad hay que resaltar la importancia de un diagnóstico precoz, recomendándose la realización de la ecografía cerebral transfontanelar, sistemática, en todos los recién nacidos procedentes de gestaciones gemelares con un feto muerto intraútero o con un síndrome de transfusión fetofetal, para efectuar un diagnóstico, dar un pronóstico e iniciar una atención precoz.

#### BIBLIOGRAFIA

1. SANS FITO, A.; CAMPISTOL, PLANA, J.; POO ARGUELLES, P.: *Encefalomalacia multicística en gestaciones gemelares*. An. Esp. Pediatr. 1990; 32: (163-166).
2. SMITH, D.: *Recognizable patterns of human malformation*. 3.<sup>a</sup> Ed. W. B. Saunders Co. 1982, pp. 514-516.
3. AICARDI, J.; GOUTIERES, F. y HODEBURG, A.: *Multicystic encephalomalacia of infants and its relation to abnormal gestation and Hydranencephaly*, J. Neurol. Sci., 1972; 15: 357-373.
4. FERRER, I. y NAVARRO, C.: *Multicystic encephalomalacia of infancy*. J. Neurol. Sci., 1978; 57: 785-787.
5. CAPITSTOL, J.; ROIG, M.; ROYO, C. y FERNÁNDEZ ALVAREZ, E.: *Encefalomalacia multicística como posible secuela de meningitis neonatal*. Rev. Esp. Pediatr., 1982; 38: 459-463.
6. ERASMUS, C.; BLANCK EOOD, W. y WILSON, J.: *Infantile multicystic encephalomalacia after maternal bee sting anaphylaxis during pregnancy*. Arch. Dis. Child., 1982; 57: 459-787.

7. SCHINZEL, A.; SMITH, D. y MILLER, J. R.: *Monozygotic twinning and structural defects*. J. Pediatr., 1979; 95: 921-930.
8. MANTEROLA, A.; TOWBIN, A. y YACOLEV, P.: *Cerebral infarction in the human fetus near term*. J. Neuropath Exp. Neurol. 1966; 25: 470-488.

*Petición de Separatas:*

J. C. HERNANDO MAYOR  
Servicio de Pediatría  
Hospital San Agustín  
Avilés (ASTURIAS)

## Síndrome de Evans. Presentación de un caso con pancitopenia

C. REIG DEL MORAL, E. GARCÍA JIMÉNEZ, N. BURGUILLO JIMÉNEZ,  
J. GARCÍA VELÁZQUEZ y M. HERRERA MARTÍN

RESUMEN: Se presenta un caso de pancitopenia de origen autoinmune, sin enfermedad desencadenante conocida, en un varón de 3 años. El curso de la enfermedad fue prolongado, presentando remisiones globales de las citopenias con tratamiento esteroideo y recaídas. Se discute la posibilidad de que los procesos infecciosos orales ocasionen las recaídas. PALABRAS CLAVE: PANCITOPENIA AUTOINMUNE, EVANS, ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOINMUNE, PÚRPURA TROMBOPÉNICIA IDIOPÁTICA, NEUTROPENIA AUTOINMUNE.

EVANS SYNDROME. A CASE REPORT WITH PANCYTOPENIA. (SUMMARY): The authors report a case of a three years old boy with pancytopenia autoimmune, without identifiable underlying disease. The course of the disease was prolonged, with remissions of the cytopenias obtained with steroid treatment, and relapses. A correlation was found between relapses and oral infections. KEY WORDS: AUTOIMMUNE PANCYTOPENIA, EVANS SYNDROME, AUTOIMMUNE HEMOLYTIC ANEMIA, IDIOPATHIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA, AUTOIMMUNE NEUTROPENIA.

### INTRODUCCIÓN

La asociación de trombopenia y anemia hemolítica autoinmunes de origen idiopático (Síndrome de Evans) (1), es un proceso infrecuente en la infancia de curso habitualmente crónico, presentando remisiones y recaídas, con respuesta variable y generalmente transitoria al tratamiento esteroideoinmunosupresor (2, 3, 4, 5). A lo largo de la evolución, pueden aparecer enfermedades autoinmunes, siendo preciso un seguimiento prolongado. Describimos los rasgos clínicos y el seguimiento a lo largo de dos años y medio de un niño con pancitopenia inmunológica, de etiología desconocida.

### CASO CLÍNICO

Varón de 3 años y 8 meses que consulta en el Servicio de Pediatría en septiembre de 1988 por presentar equimosis con golpes mínimos y epistaxis recurrentes en los últimos tres meses.

Sin antecedentes personales de interés, salvo haber padecido durante los meses de invierno y primavera previos, varios episodios infecciosos de vías respiratorias superiores, en los que recibió tratamiento antibiótico (cefalexina, amoxicilina, clotrimoxazol). En dos de éstos procesos presentó edema parpebral, indicándose un antihistamínico oral.

*Exploración.* Presentaba un buen estado general, coloración y nutrición normales. Hematomas residuales en espalda y glúteos y petequias en tronco. Adenopatías axilares bilaterales no dolorosas de 1,5 cm. de diámetro. Hepatoesplenomegalia moderada (hígado palpable a 3 cm. bajo reborde costal dcho. y bazo palpable a 3 cm. bajo reborde costal izqdo.). Auscultación cardiopulmonar normal. Faringe normal. Caries en varias piezas y flemón en un molar.

*Exámenes complementarios.* Los hallazgos analíticos más significativos se exponen en la tabla 1.

El test de Coombs directo fue positivo a 37°C y negativo a 4°C. Presentaba un autoanticuerpo IgG, que no fijaba complemento y que se comportaba como una panaglutinina, sin especificidad de grupo y sin producir hemólisis intravascular importante.

La médula ósea mostraba hiperplasia global; megacariocitos abundantes con predominio de formas basófilas aunque bien segmentadas y trombopoyesis prácticamente ausente. Serie granulocítica con buen gradiente madurativo y ausencia casi total de formas segmentadas. Relación mielo-eritroide normal; serie roja con leves rasgos megaloides. Serie reticular normal. Fenómenos aislados de hemofagocitosis. No se demostró la presencia de parásitos, metástasis ni células tesaurismóticas. La biopsia por punción de adenopatía, mostraba linfadenitis reactiva con marcada hiperplasia folicular.

Los exámenes bacteriológicos, serológicos (Salmonella, Brucella, Toxoplasma, Mononucleosis, Citomegalovirus, Leishmania, VHB) y prueba de Mantoux fueron negativos y la bioquímica sanguínea normal.

La radiología (ósea, tórax, abdomen y ecografía abdominal) fue así mismo, normal.

*Evolución.* Ante la sospecha diagnóstica de pancitopenia de origen autoinmune, se instauró tratamiento con prednisona a dosis de 2 mg/Kg/día fraccionada, obteniéndose remisión precoz, con normalización de las tres series hematológicas, e iniciando descanso gradual de la dosis a las dos semanas. Se mantuvo con «dosis fisiológica» (10 mg a días alternos) durante 9 meses, manteniendo la remisión, tras suspender el tratamiento, durante otros 9 meses.

La segunda recaída se produjo en febrero de 1990, con una evolución de un mes, con astenia, anorexia, lesiones aftosas recidivantes, flemones dentarios y hematomas con golpes mínimos, que se objetivaron en la exploración, junto con adenomegalias axilares. Los hallazgos analíticos se exponen en la tabla I. Se detectaron anticuerpos antiplaquetas, isotipo IgG en test directo, siendo el test de Coombs directo positivo.

Nuevamente, se obtuvo remisión precoz con dosis única de 1 mg/Kg/día de prednisona, iniciándose descenso gradual de la dosis a las cuatro semanas y suspendiendo el tratamiento a los dos meses.

Tras ocho meses de remisión sin tratamiento, ha presentado una tercera recaída, coincidente con un proceso febril de 15 días de duración, acompañado de astenia, anorexia y epístaxis recurrentes, hallándose en la exploración adenomegalias axilares e hígado y bazo palpables 1 cm. bajo el reborde costal.

Los hallazgos analíticos se exponen en la tabla 1. Otra vez se ha obtenido remisión precoz con prednisona en dosis única de 1 mg/Kg/día.

#### DISCUSIÓN

La anemia hemolítica autoinmune (AHAI), es un raro desorden inmunológico.

TABLA I. HALLAZGOS ANALÍTICOS

	1.º EPISODIO	2.º EPOSOIO	3.º EPISODIO
Hb/Hto (g/dl)	10,2/31	12,3/41,5	11,8/37
Hierro (mcg/dl)	63	51	
VCM/CHCM	75/33	77/34	77/32
Reticulocitos	23/mil	12/mil	46/mil
Leucos/Neutrof.	2430/590	3290/198	3090/525
Plaquetas	39.000	44.000	79.000
A. Antiplaquetas	—	+ (IgG)	—
Coombs D	+ (IgG)	+	—
Coombs I	negativo	—	negativo
IgG/A/M (mg/dl)	1313/230/63	1300/168/66	—
IgE (UI/ml)	40	31	—
C <sub>3</sub> /C <sub>4</sub> (mg/dl)	192/39	134/25	—
VSG/PCR	-/12 mg/l	10/negativa	—
Haptoglobina (gr/l)	4,66	2,58	—
Hemopexina (mg/l)	1,36	1,59	—
ANA	negativos	negativos	—
Linfos T <sub>4</sub> /T <sub>8</sub>	—	34/37,5 %	—

co, que se presenta en 1/80.000 personas de la población general, con frecuencia máxima de aparición después de los 40 años de edad, frecuentemente asociada a enfermedad subyacente (6). En la infancia, su evolución es, con frecuencia, aguda y autolimitada, presentándose, en la mayor parte de los casos, en el curso de infecciones, en ausencia de etiología conocida, o bien asociada a inmunodeficiencias, lupus eritematoso o enfermedades linfoproliferativas, siendo rara la etiología maligna (7, 8).

La asociación de AHAI y trombopenia autoinmune en el curso de un mismo proceso, bien simultáneamente o en sucesión, es frecuente (2, 7, 8).

En ausencia de enfermedad subyacente conocida, se conoce como «Síndrome de Evans», desde su descripción en 1951 (1), pudiendo hallarse granulocitopenia o linfopenia de igual origen (1, 2, 3, 5, 9).

El proceso es causado por la aparición de anticuerpos dirigidos contra antígenos

específicos celulares, más que contra un antígeno común, de la superficie de plaquetas, granulocitos y hematíes (3, 9), con posterior opsonización e ingestión de las células recubiertas de anticuerpos, por los macrófagos, en el sistema retículoendotelial, principalmente en el bazo (6, 9).

El caso que presentamos, reúne los criterios diagnósticos de «Síndrome de Evans», hallándose a lo largo de su evolución: trombopenia, anticuerpos antiplaquetarios y hemólisis con anticuerpos antieritrocitarios en el test de Coombs directo. No se investigaron anticuerpos leucocitarios, pero la granulocitopenia se supuso de origen inmunológico, por su coincidencia durante las recaídas y la respuesta favorable al tratamiento corticoideo.

La hiperplasia de precursores en médula ósea, era indicativa de la destrucción periférica, pero la práctica ausencia de trombopoyesis y de formas segmentadas granulocitarias, pudieran indicar reacción cruzada de autoanticuerpos con precurso-

res intramedulares maduros, hecho que ya ha sido descrito en la literatura (6), e igualmente, podría estar incrementada la destrucción de reticulocitos. Los rasgos megaloides, estarían originados por una falta relativa de ácido fólico, causada por el aumento de actividad eritropoyética, concomitante con la hemólisis parcialmente compensada.

Se descartaron inmunodeficiencias y patología inmunológica desencadenante, a lo largo de su evolución, aunque el paciente presentaba hepatoesplenomegalia y adenopatías axilares con hiperplasia linfocítica, como manifestaciones generales de un desorden de regulación inmune, que desaparecieron con la terapéutica corticoidea junto con el resto de manifestaciones hematológicas, reapareciendo durante las recaídas. Estas manifestaciones clínicas y otras indicativas de disregulación inmunológica, han sido descritas en pacientes con «Síndrome de Evans» (3) junto con manifestaciones analíticas, como déficits de inmunoglobulinas y complemento (2, 3, 5), presencia de otros autoanticuerpos (3) y descenso de linfocitos T supresores, que a su vez, permitirían la aparición de autoanticuerpos que en condiciones

normales estarían inhibidos (5). En nuestro paciente no se constató ninguna de éstas alteraciones analíticas. La frecuente constatación de enfermedades autoinmunes y alteraciones inmunológicas en familiares de pacientes con «Síndrome de Evans», habla a favor de una predisposición genética (10). A favor de ésta predisposición genética, se hallaba el hecho de que un tío de nuestro paciente, padecía una glomerulonefritis crónica, sin otra evidencia de patología autoinmune en la familia.

La presencia, muy frecuente, de abscesos dentarios, durante los períodos de recaída, que persistían después de obtener la remisión de la pancitopenia con tratamiento corticoideo, podría interpretarse como un factor desencadenante infeccioso, actuando sobre una predisposición genética individual.

El curso de su enfermedad ha sido crónico, con remisiones globales de las citopenias con corticoides y exacerbaciones, descartándose a lo largo de su evolución la presencia de enfermedad subyacente y permaneciendo la naturaleza del defecto inmune, hasta el momento, desconocida.

#### BIBLIOGRAFIA

1. EVANS, R. S.; TAKAHASHI, K.; DUANE, R. T.; PAYNE, R.; LIE, C. K.: *Primary thrombocytopenic purpura and acquired hemolytic anemia: Evidence for a common etiology*. Arch. Intern. Med., 1951; 87: 48.
2. PUI, C.-H.; WILIMAS, J.; WANG, W.: *Evans syndrome in childhood*. J. Pediatr., 1980; 97: 754.
3. MILLER, B. A.; SCHULTZ BEARDSLEY, D.: *Autoimmune pancytopenia of childhood associated with multisystem disease manifestations*. J. Pediatr., 1983; 103: 877.
4. ODA, H.; HONDA, A.; SUGITA, K.; NAKAMURA, A.; NAKAJIMA, H.: *High-dose intravenous intact IgG infusion in refractory autoimmune hemolytic anemia (Evans syndrome)*. J. Pediatr., 1985, 107: 744.
5. MUÑOZ VILLA, A.; MADERO LOPEZ, L.: *Síndrome de Evans y pancitopenia inmunológica en la infancia*. Sangre, 1988, 33: 383.
6. SCHREIBER, A. D.: *Anemia hemolítica autoinmunitaria*. Clin. Pediatr. Nort. Amer. (Ed. Esp.), 1980, vol. 2.
7. BUCHANAN, G. R.; BOXER, L. A.; NATHAN, D. G.: *The acute and transient nature of idiopathic immune hemolytic anemia in childhood*. J. Pediatr., 1976, 88: 780.
8. LEVERGER, C.; FISCHER, A.; REVILLON, Y.; GRISCELLI, C.: *Anémies hémolytiques auto-immunes de l'enfant. A propos de 14 obser-*

- vations*. Arch. Fr. Pediatr., 1984, 41: 665.
9. PEGELS, J. G.; HELMERHORST, F. M. V.; LEEUWEN, E. F. C. V.; DE PLAS-VAN DALEN; ENGELFRIET, C. P. V.; DEM BORNE, E. G. Kt.: *The Evans syndrome: characterization of the respon-*
- sible autoantibodies*. Brit. J. Haemat., 1982, 51: 445.
10. MUÑOZ VILLA, A.: *Síndrome de Evans pancitopenias inmunológicas*. An. Esp. Pediatr., 1985, 23: 151.

*Petición de Separatas:*

CELIA REIG DEL MORAL  
C/ Ramón y Cajal, 1  
40002 SEGOVIA



## Síndrome de Guillain-Barre como primera manifestación de mononucleosis infecciosa

H. GONZÁLEZ, A. VILLAR y G. MOUSSALLEN

RESUMEN: Se estudia un caso de Síndrome de Guillain-Barre en una niña de 2 años y 6 meses de edad. Presentó inseguridad e inestabilidad en la marcha, hiporreflexia tendinosa en extremidades inferiores y disociación albumino-citológica en el líquido cefalorraquídeo. Simultáneamente sufría infección aguda por virus de Epstein-Barr (VEB). El diagnóstico se realizó al demostrarse anticuerpos heterófilos (Paul-Bunnell positivo) y anticuerpos IgM ante el VEB en el suero. Destaca el desarrollo de una complicación neurológica como primer síntoma de Mononucleosis Infecciosa, así como la poca expresividad de la enfermedad en su forma clásica. Solamente se evidenció amigdalitis membranosa y exantema ampicilínico. PALABRAS CLAVE: MONONUCLEOSIS INFECCIOSA, VIRUS DE EPSTEIN-BARR, SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ, POLIRRADICULONEURITIS, POLINEURITIS POSTINFECCIOSA.

GUILLAIN-BARRE SYNDROME AS THE FIRST CLINICAL MANIFESTATION IN A CASE OF INFECTIOUS MONONUCLEOSIS. (SUMMARY): A 2 y 6 m. old girl with Guillain-Barre syndrome was studied. She had an unstable ambulation, tendinous hyporeflexia in low extremities and cytoalbuminous dissociation in cerebrospinal fluid. She suffered a simultaneous acute infection by Epstein-Barr virus (EBV). This diagnosis was carried out heterophil antibodies (positive Paul-Bunnell test) and IgM seric antibodies to EBV. The onset of a mononucleosis with a neurologic complications stands out, and likewise the mild expressivity of the classical symptoms; only a membranous amygdalitis and a rash secondary to ampicillin treatment were apparent. KEY WORDS: INFECTIOUS MONONUCLEOSIS, EPSTEIN-BARR VIRUS, GUILLAIN-BARRE SYNDROME, POLYRRADICULONEURITIS, POSTINFECTIVE POLYNEURITIS.

### INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Guillain-Barre es una entidad caracterizada por un trastorno motor deficitario, preferentemente de las extremidades inferiores, hiporreflexia tendinosa, profunda y disociación albúmino-citológica en el líquido cefalorraquídeo (LCR). Generalmente existe un proceso infeccioso viral (sarampión, parotiditis, mononucleosis infecciosa, anterovirus, gripe)

o vacunación reciente, aunque son numerosos los casos sin antecedentes previos (1).

Su etiopatogenia no está definitivamente aclarada. La similitud clínica y anatomopatológica con la neuritis alérgica experimental apoyan la hipótesis de que la destrucción de la mielina periférica es producto de una respuesta inmunitaria celular, desencadenada por la interacción con un agente infeccioso (2) (3).

La gravedad en la expresividad clínica es muy variable. Se describen formas leves que cursan con debilidad muscular de extremidades inferiores condicionando inseguridad en la marcha como única manifestación. Las formas graves asocian afectación de la musculatura respiratoria (parálisis ascendente de Landry).

#### CASO CLÍNICO

Niña de 2 años y 6 meses de edad, hija única, sin antecedentes familiares destacables. Embarazo controlado, cursó con normalidad. Cesárea a las 40 semanas de gestación por placenta previa. Preciso reanimación superficial. Somatometría neonatal adecuada a la edad gestacional. Desarrollo psicomotor normal. Calendario vacunal completo para su edad. Varicela a los 14 meses de edad como único antecedente patológico.

Consulta en la Unidad de Urgencias de nuestro Hospital por inestabilidad e inseguridad en la marcha de cuatro días de evolución e instauración progresiva. Como único síntoma asociado refieren aumento del tiempo de sueño durante las horas del día. No había presentado fiebre, vómitos, tos o alteración del tránsito intestinal. Entre los antecedentes cercanos al proceso destaca un cuadro catarral afebril de vías altas diez días previos al inicio de la sintomatología que motivó la consulta.

*Exploración al ingreso:* Peso: 13.200 gr (Pc. = 25-50 %), talla: 91 cm. (Pc = 50 %). Tensión arterial: 90/60 mmHg. Afebril, sin afectación del estado general. Adenopatías subangulomandibulares bilaterales, rodaderas, de pequeño tamaño y no dolorosas. No existían adenomegalias en otras cadenas ganglionares. Orofaringe sin alteraciones. Auscultación cardiopulmonar normal. Ausencia de visceromegalias. Exploración de articulaciones normal. Entre los hallazgos neurológicos destacan

la inseguridad en la marcha, con aumento de la base de sustentación búsqueda de apoyo, e hiporreflexia tendinosa de ambas extremidades inferiores. Tono muscular normal. Babinski negativo. La exploración de pares craneales no mostró datos patológicos. No existía temblor, nistagmus ni palabra escandida.

*Exploraciones complementarias y evolución clínico analítica:* En el hemograma al ingreso se aprecia leucocitosis (15.000/mm<sup>3</sup>), linfocitosis (10.800/mm<sup>3</sup>), monocitosis (1.050/mm<sup>3</sup>), y granulocitos dentro de la normalidad (3.150/mm<sup>3</sup>), siendo los parámetros de las series rojas y plaquetaria normales. Estos hallazgos permanecieron invariables en sucesivos controles durante su estancia. VSG de 20/53 y proteína C reactiva aumentada (30 mg/dl). Título de ASLO inferior a 200 U. Prueba de tuberculina (PPD) negativa. La bioquímica sanguínea, metabolismo del hierro, pruebas de funcionalismo hepático y renal, enzimas musculares y cuantificación de inmunoglobulinas y complemento se encontró dentro de límites normales. El estudio del líquido cefalorraquídeo al ingreso mostró leve proteinorraquia con celularidad normal: Células: 5 leucocitos/mm<sup>3</sup>, glucosa: 61 mg/dl, proteínas: 60 mg/dl, cloruros: 130 mEq/l y Pandy negativo.

La radiología de tórax, caderas y columna dorsolumbar no reveló datos patológicos. TAC craneal normal. Electroencefalograma sin alteraciones. La exploración ocular de fondo de ojo, otorrinolaringológica y pruebas vestibulares, fueron normales.

Los cultivos microbiológicos de orina, heces y LCR para bacterias fueron negativos. Se procesaron muestras de heces, LCR, frotis faríngeo y suero para estudio virológico que resultó negativo.

Permaneció ingresada durante 18 días manteniéndose afebril en todo momento. Al 5.º día presenta amigdalitis pultácea

afebril, instaurándose tratamiento con amoxicilina oral durante seis días. En la 24 horas siguientes al inicio del tratamiento desarrolla exantema maculopapuloso generalizado, de predominio en raíz de muslos y brazos, que desaparece coincidiendo con la retirada de la amoxicilina. Se determinan anticuerpos heterófilos ante el VEB mediante el método de aglutinación rápida (MONOSTICON®) que resultaron negativos. La prueba de Paul-Bunnell fue positiva y la cuantificación de anticuerpos específicos (IgM) anti VEB: positivos 1/80. Pasados 13 días desde el inicio de la sintomatología se comprueba mejoría progresiva tanto clínica como en la exploración de los reflejos de extremidades inferiores y normalidad completa a los 18 días. Coincidiendo con la mejoría se constata negatividad de la proteína C reactiva, disminución de la VSG (10/20) y normalidad absoluta en el control analítico del líquido cefalorraquídeo (células: 4 leucocitos/mm<sup>3</sup>, glucosa: 55 mg/dl, proteínas: 30 mg/dl, cloruros: 130 mEq/l, Pandy: negativo). Se practicó estudio neurográfico, a los 18 días de evolución, sobre los nervios peroneal y tibial posterior siendo la latencia, amplitud, duración y velocidad de conducción nerviosa normales. La paciente se mantiene asintomática después de cuatro meses, permaneciendo el aumento del número de horas de sueño durante el día, aunque menos intensamente que en el inicio.

#### COMENTARIOS

El diagnóstico de síndrome de Guillain-Barré es fundamentalmente clínico. Se basa en el hallazgo de debilidad muscular simétrica, que se desarrolla en un plazo de una a tres semanas, comenzando frecuentemente por las piernas y extendiéndose eventualmente hacia brazos y musculatura respiratoria. Los reflejos osteotendinosos se encuentran muy disminuidos, pe-

ro las respuestas plantares están conservadas. Las alteraciones del líquido cefalorraquídeo apoyan el diagnóstico. En el 75 % de los casos la concentración de proteínas se encuentra aumentada, siendo constante la ausencia de células. Durante la fase aguda puede evidenciarse enlentecimiento de la velocidad de conducción motora, habiéndose comprobado que los pacientes con velocidad de conducción disminuida son los que presentan secuelas posteriores (4).

El curso clínico de nuestra paciente fue característico y su evolución muy favorable. La debilidad muscular solo afectó a las extremidades inferiores simétricamente. Apreciamos una rápida normalización de la proteinorraquia en la fase de recuperación clínica, aunque más frecuentemente la concentración de proteínas en el LCR permanece elevada durante varios meses. La velocidad de conducción nerviosa no se determinó en la fase aguda y fue normal después de 18 días de evolución, lo que hacía predecir un rápido restablecimiento sin secuelas como se confirmó en varias revisiones y tras cuatro meses desde el inicio.

Los síntomas y signos característicos de Mononucleosis Infecciosa son la fiebre, odinofagia, amigdalitis membranosa, linfadenopatía y hepatoesplenomegalia. El exantema maculopapuloso es frecuente si los pacientes son tratados con ampicilina. En nuestro caso solamente dos de estos signos estuvieron presentes, circunstancia que se explica por la edad de la paciente. Así cuanto más joven sea el niño, menos típicos serán los síntomas, en particular la hepatoesplenomegalia y la linfadenopatía. Por debajo de los dos años, la mayoría de las infecciones por VEB son silentes (5).

Las complicaciones son variadas. La más conocida y temida es la ruptura del bazo. Otras posibles incluyen la obstrucción respiratoria, miocarditis, neumonía intersticial, hepatitis, síndrome de Reye, anemia hemolítica, púrpura trombocitopé-

nica y anemia aplásica. La afectación neurológica, aunque rara, es más frecuente de lo que habitualmente se aprecia. Puede existir meningitis, encefalitis, parálisis de Bell, mielitis transversa, ataxia cerebelosa o síndrome de Guillain-Barré (6). Si bien el desarrollo de estas complicaciones están ampliamente documentadas, no son frecuentes las aportaciones de complicaciones neurológicas como forma de presentación de la enfermedad.

La somnolencia diurna de larga evolución que presentó nuestra paciente, aunque no es un síntoma clásico de Mono-

nucleosis, si parece una manifestación frecuente cuando se efectúa la anamnesis dirigida (7). Su presencia no está ligada a complicación neurológica. Es habitual encontrarla junto a astenia y leve malestar general durante meses después de la enfermedad.

Como conclusión pensamos que debe de tenerse en cuenta la Mononucleosis Infecciosa como causa de diversas manifestaciones neurológicas, incluso en ausencia de síntomas clásicos de la misma sobre todo en el lactante y niño pequeño.

#### BIBLIOGRAFIA

1. PALENCIA, R.: *Síndrome de Guillain-Barré*. En *Infecciones del Sistema Nervioso en la Infancia*. Universidad de Valladolid edit. 1986; 125-133.
2. ASTRON, K. E.; WAKSMAN, B. H.: *The passive transfer of experimental allergic encephalomyelitis and neuritis living lymphoid cells*. J. Pathol. Bacteriol. 1962; 83: 89-106.
3. WINKLER, G. F.: *In vitro desmyelination of peripheral nerve induced with sensitized cells*. Ann. N. Y. Acad. Sci. 1965; 122: 287-296.
4. TAKEUCHI, H.; TAHAHASSHI, M.; KANG, J.; UENO, S.; YAMADA, A.; MIKI, H.; TARUI, S.: *The Guillain-Barré syndrome: clinical and electroneuromyographic studies*. J. Neurol. 1984; 231: 6-10.
5. STANLEY, A. P.; WERNER, H.: *Mononucleosis Infecciosa*. En *Nelson. Tratado de Pediatría*. R. E. Behrman, V. C. Vaughan. 13.<sup>a</sup> Edición. 1989; 719-722.
6. ALPERT, G.; FLEISHER, G. R.: *Complications of infection with Epstein-Barr virus during childhood: a study of children admitted to the hospital*. *Pediatr. Infect. Dis.* 1984; 4: 304-307.
7. GUILLEMINAULT, C.; MONDINI, S.: *Mononucleosis and chronic daytime sleepiness. A long term follow-up study*. *Arch. Intern. Med.* 1986; 7: 1333-1335.

#### Petición de Separatas:

HERMENEGILDO GONZÁLEZ GARCÍA  
Paseo del Cauce, 56, 6-D  
VALLADOLID

## Alveolitis alérgica extrínseca en una niña de 5 años

J. SÁNCHEZ MARTÍN\*, J. RODRIGO PALACIOS\*, J. G. GARCÍA-PARDO\*, C. GARCÍA FARIA\*,  
G. GARCÍA NIETO\*, C. ARNEMAN REYES\* y L. CARRETERO ALBIÑANA\*\*

RESUMEN: Se presenta un caso de una niña de 5 años, afecta de un síndrome de disnea progresiva, pérdida de peso, anorexia y cianosis marcada. La radiografía de tórax muestra un patrón compatible con una neumonitis intersticial. Los estudios inmunológicos, epidemiológicos e histopatológicos orientan hacia una alveolitis extrínseca a antígenos de paloma. La respuesta al aislamiento y a la corticoterapia ha sido rápida y completa. PALABRAS CLAVE: ALVEOLITIS EXTRÍNSECA. ANTÍGENOS DE PALOMA.

EXTRINSEEC ALLERGIC ALVEOLITIS IN A 5 YEARS OLD GIRL. (SUMMARY): We present a girl (5 years) with a progressive distress syndrome, loss weight, anorexia and severe cyanosis. Torax X-ray show alveolar pattern compatible with interstitial pneumonitis. The immunologic, epidemiologic and histopathologic studies conduce to the diagnosis of extrinsec allergic alveolitis to the pigeon antigens. The cessation of contact with pigeon antigens and corticotherapy have been succesful. KEY WORDS: EXTRINSEEC ALLERGIC ALVEOLITIS. PIGEON ANTIGENS.

### INTRODUCCIÓN

La patología pulmonar intersticial crónica es poco frecuente en la edad infantil. Han sido identificados más de un centenar de agentes ambientales como causa de neumonitis o alveolitis extrínsecas, sin embargo más de la mitad de los casos se consideran como neumopatías idiopáticas.

El pronóstico de las formas idiopáticas es sombrío (1), a pesar del uso de los inmunosupresores y de la corticoterapia, con respuestas muy variables. Las formas de neumonitis por hipersensibilidad o alveolitis extrínsecas pueden evolucionar muy bien si su diagnóstico se realiza precozmente y se suprime el agente que las pro-

duce. Suelen tratarse de alveolitis alérgicas por hipersensibilidad a antígenos inhalados, con respuesta inmunológica muy compleja, tanto humoral como celular, prototipo de las cuales es la enfermedad del criador de aves (periquitos, palomas).

Aunque las alveolitis extrínsecas son más frecuentes en los adultos y en los niños mayores (2), el caso que presentamos corresponde a una niña de 5 años portadora de una alveolitis por antígenos de paloma.

### CASO CLÍNICO

Niña de 5 años que ingresa en el Servicio por presentar desde hace 15 días dis-

\* Servicio de Pediatría.

\*\* Servicio de Anatomía Patológica del Hospital General Yagüe de Burgos.

nea con el ejercicio moderado, fatigabilidad precoz, tos seca febrícula, así como desde hace 7 días anorexia, astenia, pérdida de peso y epigastralgias.

*Antecedentes personales:* Ingreso hospitalario a los 2 años por convulsión febril de larga duración, varicela hace 6 meses.

*Antecedentes familiares:* Dos abuelos diagnosticados de tuberculosis pulmonar, ambos tratados y dados de alta.

*Exploración física al ingreso:* Regular estado general. Cianosis labial y acra. Hábito asténico. Deficiente nutrición. Taquipnea de 50-60 resp./m. A.P. murmullo vesicular disminuido. A.C. taquicardia, tonos puros y rítmicos. Peso: 15,800 Kg. Talla: 110 cm. T.A.: 90/65. Temperatura 36,7°C.

*Exámenes complementarios:* S. de sangre: 16.900 leucocitos (s. 67, 1.27, m. 4), serie roja y plaquetas normales.

Glucosa, urea, sodio, potasio: Normales.

Gasometría arterial: PH 7,40; PCO<sub>2</sub> 39; PO 250; sat O<sub>2</sub> 86 %.

R.X. de tórax: Patrón alveolar bilateral y extenso, sin cardiomegalia (Fig. 1).

En este momento se plantean diagnósticos diferenciales diversos, neumonía atípica, tuberculosis pulmonar, proteinosis alveolar, neumonía intersticial.

*Evolución:* A pesar de la oxigenoterapia y de las medidas de apoyo, se instaura una terapia antituberculosa, dado el ambiente familiar de la paciente, persistiendo la situación clínica con pocos cambios. La radiología no mejora la situación clínica es similar al ingreso. Se reciben nuevos datos analíticos: Perfil general normal; Proteinograma: Incremento de la fracción gamma; P.C.R., ASLO y V.S.G.: Normales.

Cultivos centrales y periféricos negativos, incluidos hongos.

Serología a Mycoplasma y virus (influenzae, VSR, adenovirus, citomegalovirus): Negativa. Legionella, grupo psitacosis y fiebre Q: Negativos. Ecografía cardíaca normal. Test de hiperoxia: Importante defecto de difusión (Fig. 2). Insistiendo en recogida de datos epidemioló-

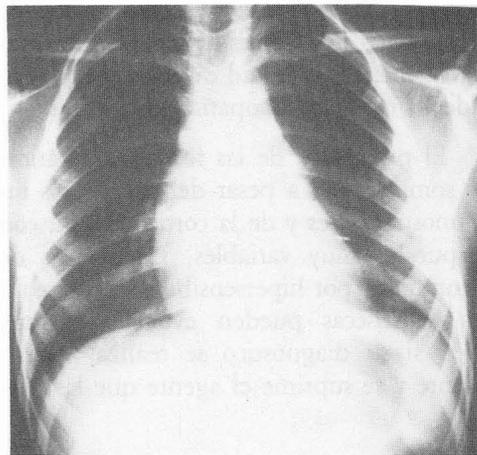
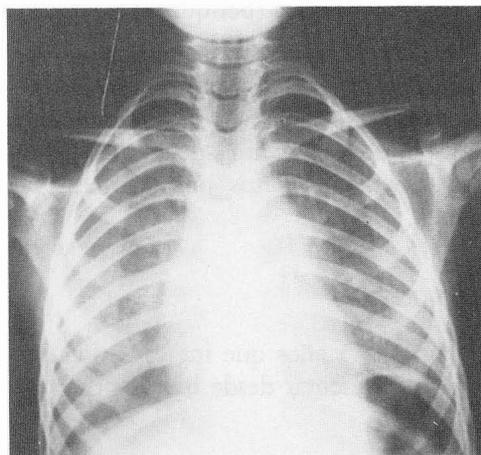


FIG. 1. Aspecto radiográfico al ingreso y al alta

gicos, se descubre contacto en el domicilio con una paloma y algún canario.

dyecciones de paloma y resultan negativas a las de canario y periquitos.

### TEST DE HIPEROXIA

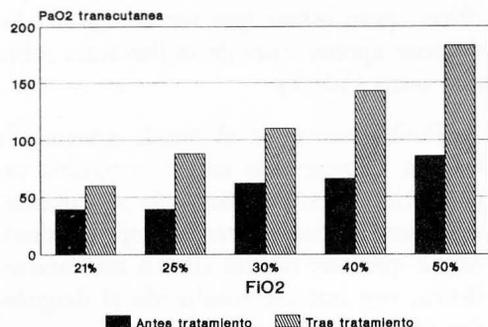


FIG. 2. Test de Hiperoxia, al inicio y después del tratamiento.

Dada la evolución progresiva, se decide iniciar una corticoterapia y biopsia pulmonar a las 24 horas de iniciada aquella. La intervención cursa sin incidencias y desde ese día la evolución es claramente favorable, con desaparición de los episodios de disnea y cianosis, mejoría del patrón radiológico muy rápidamente.

Nuevos test de hiperoxia, demuestra la mejora de la difusión de la gasometría, como se puede ver en la gráfica.

*Informe anatomopatológico:* Cuña pulmonar periférica de  $1 \times 0,5 \times 0,3$  cm. de eje mayor, que histológicamente se caracteriza por imagen de neumonitis intersticial con extensos infiltrados inflamatorios linfohistiocíticos de distribución difusa; el epitelio alveolar es cúbico simple (neumocitos tipo II hiperplásicos) y los espacios aéreos están ocupados por elementos aislados de aspecto histiocitario, que en ocasiones forman acúmulos polipoides laxos (bronquiolitis obliterante). Fig. 3.

*Informe alergológico:* Se notifica el hallazgo de precipitinas positivas frente a

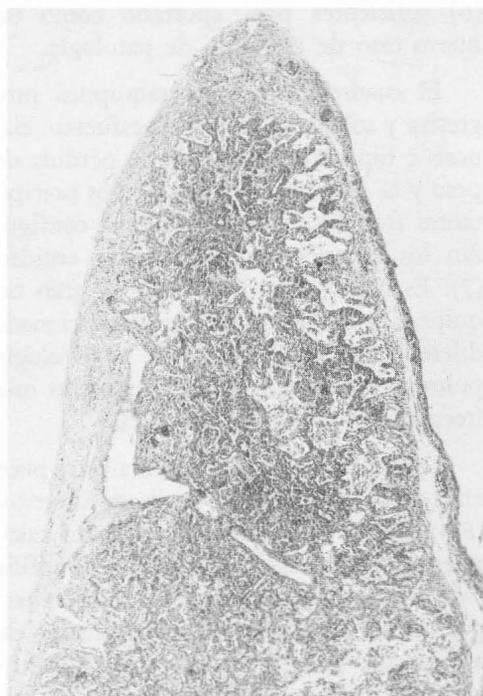


FIG. 3. Denso infiltrado inflamatorio mononuclear intersticial y acúmulos polipoides laxos intra alveolares. (Hematoxilina-Eosina)

La enferma fue dada de alta a los 20 días de su ingreso, en perfecto estado general y normalidad de las imágenes radiológicas. Fig. 1.

### DISCUSIÓN

Existen pocas aportaciones sobre alveolitis extrínsecas al antígeno de paloma en la edad pediátrica por debajo de los 10 años. Resulta obligado comentar el caso de GONZÁLEZ AZPEITIA y colaboradores (3) en nuestro País, y el caso de WOLF y colaboradores (2) en la literatura america-

na, en niños de 9 años y de 3 años respectivamente.

Nuestra paciente consideramos que reúne los criterios clínicos, epidemiológicos (4), radiológicos (5) e inmunológicos (6) suficientes para aportarlo como un nuevo caso de este tipo de patología.

El cuadro clínico con taquipnea progresiva y solapada, disnea de esfuerzo, cianosis e hipocratismo digital, la pérdida de peso y la detección de anticuerpos precipitantes frente al suero de paloma configuran los criterios clínicos de esta entidad (7). Es necesario recordar que la gran taquipnea y la hipoxemia desproporcionada diferencian a esta entidad de la patología pulmonar obstructiva que es mucho más frecuente en la edad pediátrica.

La analítica rutinaria orienta muy poco en todos los casos hasta ahora descritos (8-9), como ha ocurrido en nuestro caso, pues es casi constante la falta de eosinofilia y de hipergammaglobulinemia. Sin embargo, los test cutáneos y la demostración de anticuerpos precipitantes frente a los antígenos de paloma, junto a una clínica concordante, constituyen una prueba suficiente para apoyar el diagnóstico. No se ha podido realizar el test de provocación.

Anatómicamente destaca un abundante infiltrado linfoplasmocitario de predo-

minio peribronquial, con espacios alveolares ocupados por histiocitos microvacuolados y alguna célula gigante multinucleada, el revestimiento de los espacios alveolares por neumocitos tipo II hiperplásicos completa el cuadro, estos datos sin inespecíficos, pero vemos que son similares a los de otras aportaciones de la literatura sobre este tema (10-11).

Posiblemente, si el estado general de la niña hubiese sido mejor, y nuestra experiencia en estos temas más actualizada, se hubiese podido evitar la biopsia pulmonar, a que este cuadro clínico tan característico, nos hubiese conducido al diagnóstico precoz y a la terapéutica relativamente sencilla y agradecida de la gran mayoría de estos pacientes.

La separación de la fuente de antígenos y una corta tanda de corticoterapia, ha sido suficiente para la curación completa de esta enfermedad tan dramática, evitando la progresión hacia la fibrosis pulmonar.

Destacar finalmente que no siempre el aislamiento simple de estos enfermos resuelve el problema, pues en los estadios avanzados la respuesta inmunológica puede ser determinante de la evolución posterior.

#### BIBLIOGRAFIA

1. SÁNCHEZ MARTÍN, J.; GARCÍA NIETO, G. y col.: *Neumonía intersticial en la infancia*. Bol. Cast. Ast. Leon. Ped. 1978; 190: 453-461.
2. WOLF, S. J.; WEIMBERGER, M.; SMITH, W.: *Neumonitis intersticial crónica en una niña de tres años por hipersensibilidad a antígenos de paloma*. Pediatrics (Ed. Esp.), 1987; 23: 392.
3. GONZÁLEZ AZPEITIA, G.; ORMAZABAL AGUADO, P.; DE LA CRUZ MORENO, J.; RODRÍGUEZ LUIS, J. C.; DOMENECH MARTÍNEZ, E.: *Alveolitis alérgica extrínseca: A propósito de un caso en edad pediátrica*. An. Esp. Pediatr. 1989; 30: 131-133.
4. GRANT, I. W.; BLYTH, W.; WARDROP, V.; GORDON, R.; PEARSON, J.; MAIR, A.: *Prevalence of farmers lung in Scotland. A pilot Survey*. Br. Med. J. 1972; 1: 150-1534.
5. HARGREAVE, F.; HINSON, K. F.; REID, L.; SIMÓN, G.; MAC CARTHYDS: *The radiological appearances of allergic alveolitis due to bird sen-*

- sivity (bird fanciers lung)*. Clin. Cardiol. 1972; 23: 1-10.
6. EDWARDS, J. M.; BARBORIARK, J. J.; FINK, J. N.: *Antigens in pigeon breeders disease*. Immunology, 1970; 19: 729-734.
  7. FINK, J. M.; SOSMAN, A. J.: *Enfermedades pulmonares alérgicas, no mediadas por IgE*. Clin. Med. Nort. Am. 1974; 157-163.
  8. MORELL, F.; ORRIOL, J. M.; BERNADO, L. L.; BOFILL, J. M.<sup>a</sup>: *El pulmón del criador de aves, estudio clínico de 25 casos*. Arch. Bronconeumol. 1985; 21: 109-117.
  9. SELMAN LAMA, L.; CHAPELA MENDOZA; MARTINES CORDERO, E. y col.: *Alveolitis alérgica extrínseca. Retrospectiva y prospectiva*. Arch. Bronconeumol. 1985; 21, 3: 38-45.
  10. HENSLEY, G. T.; GARANCIS, J. C.; CHERAYIL, G. D.; FINK, J. M.: *Lung biopsy of pigeon breeders disease*. Arch. Psth. 1969; 87: 572-579.
  11. COLEMAN, A. and COLBY, T. V.: *Histologic diagnosis os extrinsic allergic alveolitis*. Am. J. Surg. Pathol. 1988; 12: 514-518.

*Petición de Separatas:*

Dr. J. SÁNCHEZ MARTÍN  
Hospital General Yagüe  
Servicio de Pediatría  
09005 BURGOS



## HACE 25 AÑOS

### Algunos aspectos del metabolismo fosfo-cálcico en el niño normal

L. M. CALLÍS, F. CASTELLÓ y L. GARCÍA <sup>1</sup>

El estudio fue realizado en 146 niños normales con edades comprendidas entre el nacimiento y los 15 años. Durante los 5 días previos se les sometió a una dieta estable y controlada. Las determinaciones de calcio se hicieron por la técnica de complexometría y la del fósforo por la de Fiske-Subbarov.

El estudio estático consistió en la determinación basal de calcemia, fosfatemia, calciuria, fosfatúria, creatinina sérica y urinaria, lo que permitía el cálculo de clearance de creatinina y reabsorción tubular de fósforo. Los valores medios fueron: calcemia 95 mg/l (rango 80-114); calciuria 1,8 mg/k/24 h. (rango 0,2-1,8); fosfatemia 45,3 mg/l (rango 34-56); fosfatúria 12,1 mg/k/l (rango 1,6-48,6). A partir de estos datos se obtuvo la reabsorción tubular de fósforo que mostró un valor medio de 91,6 % (rango 67-98,7). Sin embargo con los datos basales no siempre se resuelven los problemas diagnósticos y fisiopatológicos, por lo que se llevaron a cabo también determinaciones dinámicas.

El estudio dinámico se hizo en 15 niños normales que tenían edades entre los 8 meses y 12 años. Siguiendo la técnica aconsejada por Royer se perfundieron 1.500 mg. de calcio/m<sup>2</sup> de superficie corporal a lo largo de 12 horas. Las determinaciones se hicieron inmediatamente antes

de la administración de calcio y posteriormente cada 12 horas. En todos los niños la calcemia aumentó entre el 15-30 % y la fosfatemia entre el 30-50 %. Con estos datos se pudo determinar «el porcentaje de fijación cálcica» o «calcio no eliminado» y que tuvo un valor medio del 76 %, más elevados que los que previamente había obtenido Royer. Durante la perfusión la reabsorción tubular de fosfato tuvo un valor medio del 97,1 %.

#### Comentario

El presente trabajo fue realizado por el Dr. L. M. Callís y sus colaboradores en la Cátedra de Pediatría de la Facultad de Medicina de Barcelona, poco tiempo antes de que se trasladara al Hospital Valle Hebrón donde luego desarrollaría la encomiable labor profesional conocida por todos en el área de la Nefrología Infantil. Se trata de una investigación que en aquellos momentos era muy actual y que comenzaba a ponerse en marcha en importantes hospitales pediátricos europeos, especialmente en París. Los hallazgos sirvieron para confirmar los valores de la población infantil normal, pero además estas determinaciones fueron especialmente útiles para desarrollar una técnica que luego sería aplicada al estudio del niño con alteraciones fosfo-cálcicas.

No podemos olvidar la elevada frecuencia de estos problemas en aquella época. Precisa-

<sup>1</sup> Bol. Soc. Cast. Ast. Leon. Pediatr. 1966; 7: 13-16.

mente debido a la preocupación que entonces existía por el tema, se eligió como tema monográfico de la IV Reunión Anual de la Asociación de Pediatras Españoles que tuvo lugar en Gijón y que organizó la Sociedad Castellano-Astur-Leonesa de Pediatría. El presente ar-

tículo del Dr. Callís y col. es una de las comunicaciones que fueron presentadas en la citada reunión científica y que junto con otras aportaciones constituyó una monografía muy utilizada durante años por las personas interesadas en el metabolismo calcio-fosfórico. 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 multicéntricos, casos clínicos, imágenes radiológicas, artículos sobre sanidad pública y sobre pediatría extrahospitalaria, protocolos diagnósticos o terapéuticos, cartas al editor y editoriales acerca de temas de actualidad. Habitualmente estos últimos serán solicitados por la dirección del BOLETÍN de acuerdo al contenido de cada número, pero también se recibirán aportaciones espontáneas.

### PREPARACIÓN DE LOS MANUSCRITOS:

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

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

### RESUMEN Y PALABRAS CLAVE:

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

Se debe cuidar con esmero la redacción de este apartado, ya que será el primer foco de atención de un lector con interés marginal en el tema y de él dependerá que decida la lectura íntegra del artículo.

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

El título, resumen y palabras clave llevarán una copia en inglés, aunque la redacción de la revista puede hacérselo al autor, si fuera necesario.

### ARTÍCULOS:

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

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

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

Los *casos clínicos* tendrán una extensión máxima de 5-6 folios y la bibliografía no deberá superar las 8-10 citas, salvo artículos especiales que se acompañen de revisiones. Constará de una breve introducción, presentando el artículo y definiendo conceptos: la observación clínica con los datos semiológicos, analíticos, radiológicos y, en su caso, evolutivos. Finalmente se discutirá el caso, comparándolo a otros publicados y resaltando las enseñanzas que aporta. Si se estima oportuno se acompañará de una revisión o resumen de los casos publicados en la literatura mundial hasta el momento.

#### BIBLIOGRAFÍA:

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

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

b) *Autor corporativo*: ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD. Recommended method for the treatment of tuberculosis. Lancet 1979; 1: 264-267.

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

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

#### TABLAS:

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

#### FIGURAS:

Pueden aceptarse los dibujos originales o fotografías de adecuada calidad. Se cuidará que

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

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

### REUNIÓN CIENTÍFICA

Segovia, 31 de mayo y 1 de junio de 1991

Viernes, día 31 de mayo de 1991

16:00 h.: ACTO INAUGURAL.

16:15 h.: COMUNICACIONES.

#### A) SALON DE ACTOS.

1. **Quiste de ovario congénito. Aportación de un caso.**  
Hernanz Sanz, J. L.; Martín Sanz, A.; Pérez Pérez, M.; Lema Garret, T.; De Carlos Campos, A. M.<sup>a</sup>.  
*Hospital «Nuestra Señora de Sonsoles». Avila. Servicio de Pediatría.*
2. **Un caso de angiodisplasia de Colon en la edad pediátrica.**  
Diego Núñez, M. A.; De Manueles Jiménez, J.; González Carvajal, I.; Martín Sanz, A. J.  
*Hospital Clínico. Salamanca. Servicio de Gastroenterología. Infantil. Departamento de Pediatría.*
3. **Conducto onfalo-mesentérico persistente: presentación de un caso.**  
Piñeiro Fernández, C.; López Pacios, D.; Fidalgo Alvarez, I.  
*Hospital «Camino de Santiago». Ponferrada (León).*
4. **Apendicitis aguda en niños. Revisión de 197 casos.**  
Piñeiro Fernández, C.; Fidalgo Alvarez, I.; López Pacios, D.; Cabrera Sánchez, A.  
*Hospital «Camino de Santiago». Ponferrada (León).*
5. **Estudio epidemiológico de la apendicitis.**  
Herederó, G.; Aldana, J.; Redondo, M.<sup>a</sup> J.; Izquierdo, B.; Marbán, M.; Alvarez, C.  
*Hospital Clínico Universitario. Valladolid.*
6. **Apendicitis aguda en la infancia. Revisión de nuestra casuística.**  
García Jiménez, E.; Martín Díaz, M.; Reig del Moral, C.; Herrera Martín, M.; García Velázquez, J.; Cuadrado Bello, P.  
*Hospital General de Segovia. Servicio de Pediatría.*
7. **Estudio preoperatorio en cirugía programada.**  
Martín Díaz, M.; García Jiménez, E.; Reig del Moral, C.; Burguillo Jiménez, N.; Herrera Martín, M.  
*Hospital General de Segovia. Servicio de Pediatría.*

#### B) AULA NUMERO 17

8. **Síndrome de Gelineau.**  
Diego Núñez, M. A.; Prieto Veiga, J.; Martín Ruano, A.; Cedeño Montano, J.; Alvarez Aparicio, E.  
*Hospital Clínico de Salamanca. Unidad de Endocrinología Infantil. Departamento de Pediatría.*
9. **Hiperfosfatemia transitoria de la infancia. Aportación de un nuevo caso.**  
Riaño Galán, I.; Rey Galán, C.; Blanco Joglar, J.; Humayor Yáñez, J.; Vargas Zúñiga de Juanes, F.  
*Hospital «Carmen y Severo Ochoa». Sección de Pediatría. Cangas del Narcea (Asturias).*

10. Resistencia periférica a hormonas tiroideas.

Martín Ruano, A.; Prieto Veiga, J.; Diego Núñez, M. A.; Alvarez Aparicio, E.; Cedefío Montano, J.

*Hospital Clínico de Salamanca. Unidad de Endocrinología Infantil. Departamento de Pediatría.*

11. Lupus eritematoso disseminado asociado a enfermedad de Graves-Basedow en edad pediátrica.

Asensio, D.; Conde, F.; Gómez, S.; Solís, P.

*Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Servicio de Pediatría.*

12. Pubertad precoz central de carácter familiar.

Aldana, J.; Martín Sopena, M. J.; Villamañán, I.; Redondo, U.

*Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Sección de Endocrinología Pediátrica.*

13. Hipoparatiroidismo primario. A propósito de un caso.

Fernández López, F. J.; Cepeda Martínez, M. A.; Fernández Colomer, B.; Rivas Crespo, M. F.; Crespo Hernández, M.

*Hospital Central de Asturias (Oviedo). Sección de Endocrinología Pediátrica.*

14. Nódulo tiroideo infantil. A propósito de un caso.

Cepeda Martínez, M. A.; Fernández Colomer, B.; Fernández Cuesta, L. M.; Rivas Crespo, M. F.; Crespo Hernández, M.

*Hospital Central de Asturias (Oviedo). Sección de Endocrinología Pediátrica.*

15. Hiperplasia suprarrenal por déficit de 11-beta-hidroxilasa asociado a Síndrome Pierde Sal.

Hermoso, F.; Gómez, I.; López, R.; Rodríguez, M.; Aldana, J.

*Hospital Clínico de Valladolid. Departamento de Pediatría.*

- 17:30 h. Mesa Redonda: «ABDOMEN AGUDO EN LA INFANCIA».

**Moderador:** DR. J. TOVAR (Salón de Actos).

- Abdomen agudo en el recién nacido. Dr. F. Viñals.

- Abdomen agudo en el lactante. Dr. F. Sandoval.

- Abdomen agudo en el preescolar y niño mayor. Dr. J. Domínguez.

- Técnicas quirúrgicas más habituales. Dr. J. M. García Crespo.

19:15 h. DESCANSO.

19:45 h. ASAMBLEA GENERAL (Salón de Actos).

Sábado, día 1 de junio

9:30 h. COMUNICACIONES.

A) SALON DE ACTOS

16. Tetania. Primera manifestación de insuficiencia renal crónica.

Menau Martín, G.; Abdallah, I. M.; Rodríguez Fernández, L. M.; González Aparicio, H.

*Servicio de Pediatría Complejo Hospitalario de León.*

17. Síndrome de Bartter asociado a pseudohipoparatiroidismo en un niño.

Martínez Martínez, M.; Moreno Belzúe, C.; Alvarez Granda, L.; García Fuentes, M.

*Hospital Universitario «Marqués de Valdecilla». Santander. Departamento de Pediatría.*

18. Tumor pardo asociado a osteodistrofia renal. A propósito de un caso.

Orejas, G.; Rey, C.; Vicente, S. G.; Fernández, L.; Santos, F.; Málaga, S.

*Hospital General de Asturias. Sección de Nefrología Pediátrica. Facultad de Medicina. Oviedo.*

19. Pseudoxantoma elástico asociado a nefrocalcinosis.

Rodríguez Alvarez, J. A.; Vicente, S. G.; Orejas, G.; Galbe, M.; Santos, F.; Málaga, S.

*Hospital General de Asturias. Sección de Nefrología Pediátrica. Facultad de Medicina. Oviedo.*

20. **Utilidad de la informatización de Nefrología. Automatización de los cálculos de función renal.**  
Ochoa, C.; Morales, A.; Monforte, J. A.  
*Hospital Provincial de Zamora.*
21. **Abdomen agudo de etiología poco frecuente.**  
García, J. M.; Hidalgo, F.; De Celis, L.; Viñals, F.  
*Hospital «Virgen de la Vega» de Salamanca. Servicio de Cirugía Infantil.*
22. **Hernia diafragmática congénita. Presentación de un caso de aparición tardía.**  
Mohades, H.; Cabero Pérez, J. M.; Bakedano Echanojauregui, E.; Martínez Martínez, M.; Menéndez García, C.; Sandoval, F.; Lobo San Martín, G.  
*Hospital Universitario «Marqués de Valdecilla». Santander. Servicio de Neonatología.*
23. **Enterocolitis necrotizante en el recién nacido.**  
Marugán, V. M.; González, I.; Pedraz, C.; García, P.; Heras, M. I.; Salazar, V.  
*Hospital Clínico Universitario de Salamanca. Unidad de Neonatología. Departamento de Pediatría.*
24. **Lesiones abdominales traumáticas. Revisión.**  
Torres Hinojal, M. C.; Gutiérrez Hernández, M.; Lapeña López de Armentia, S.; Marugán de Miguelsanz, J. M.; Alvaro Iglesia, E.  
*Complejo Hospitalario de León. Servicio de Pediatría.*
25. **Defectos de pared abdominal. Revisión de 30 casos.**  
Pérez García, I.; Cano Garci-Nuño, A.; De Castro Córdova, J. M.; Ramos Aparicio, A.; Moro Bayón, C.; López Sastre, J. B.  
*Hospital Central de Asturias. Oviedo. Servicio de Neonatología. Departamento de Pediatría.*
26. **Pericarditis Recidivante.**  
Rodríguez Suárez, J.; Alonso Bernardo, L. M.; Díaz Martín, J. J.; Crespo Hernández, M.; Ramos Pérez, A.; Barreiro Daviña, J.; Díez Tomás, J. J.; Crespo Hernández, M.  
*Hospital Central de Asturias. Facultad de Medicina. Oviedo. Sección de Cardiología Infantil. Departamento de Pediatría.*
27. **Pericarditis aguda como manifestación inicial de la coartación de aorta severa del lactante.**  
Vallés, P.; Caviedes, B.; Bakedano, E.; Vallés-Urriza, P.; García, L. V.; Quevedo, C.; Gómez-Ullate, J.; Arce, J. L.  
*Hospital de Valdecilla. Santander.*
- B) AULA NUMERO 17
28. **Rabdomiosarcoma de localización parameningea. Problemática diagnóstica.**  
Fernández, D.; Muriel, M.; González, M.; Arias-Camisión, J. M.; Mateos, G.; Salazar, V.  
*Hospital Clínico Universitario. Salamanca. Departamento de Pediatría.*
29. **Leishmaniosis visceral.**  
Ramila La Torre, E.; González de la Rosa, J.; García-Pardo, J.; Pinto Cebrián, M.; Avellanosa Arnáiz, A.; Sánchez Martín, J.  
*Hospital «General Yagüe». Burgos.*
30. **Bebé Colodión: a propósito de un caso.**  
Benito Martín, M. T.; Coto Cotallo, D.; Rodríguez Alvarez, J. A.; Pérez Vaquero, A.; Menéndez Nieves, L.  
*Servicio de Neonatología. Departamento de Pediatría. Hospital Central de Asturias. Centro Universitario. Oviedo.*
31. **Artrogriposis distal múltiple.**  
Aragón, M. P.; Asensio, D.; De la Serna, P. M.; Fernández Calvo, J. L.; Martínez Robles, J. V.  
*Hospital Clínico Universitario. Valladolid.*
32. **Eliptocitosis hereditaria.**  
Asensio, D.; Blanco, A.; Guisasaola, F. J.; Serna, P.; Valbuena, C.  
*Servicio de Pediatría. Hospital Clínico Universitario de Valladolid.*
33. **Utilidad del coprocultivo en Atención Primaria.**  
Ruiz, C.; Pere, J. A.; Nieto, A. I.; Ruiz, M.; Sánchez, D.; Pacheco, C.

- Centro de Salud «Arturo Eyries». Valladolid.*
34. **Análítica sistemática de orina en los exámenes de salud.**  
Hontoria, M.; Calvo, Y.; García, I.; Pacheco, C.; Ruiz, M.; Ruiz, C.  
*Centro de Salud «Arturo Eyries». Valladolid.*
35. **Salud escolar. Estudio de una población rural de 6 años.**  
Alberola, S.; Fernández Nieto, A.; Casadevall, A.; Díez, M.; Gutiérrez, M. M.; Paredes, E.; Piélagos, H.  
*Centro de Salud. Saldaña (Palencia).*
36. **Tuberculosis (TB) en la primera infancia, un problema que retorna.**  
Villamañán, I.; Aldana, J.; Arenas, P.; Ardura, J.  
*Servicio de Lactantes. Departamento de Pediatría. Hospital Clínico Universitario. Valladolid.*
37. **Fenómeno de Raynaud. A propósito de una observación pediátrica.**  
Fernández Cuesta, L. M.; De Juan Frigola, J.; Cobo Ruisánchez, A.; Fernández González, P.; Rodríguez, Suárez, J.; Crespo Hernández, M.  
*Universidad de Neuropediatría. Departamento de Pediatría. Hospital Central de Asturias. Centro Universitario. Oviedo.*
38. **Patología del cuerpo caloso. A propósito de una casuística.**  
Palencia, R.; Aldana, J.  
*Hospital Universitario. Facultad de Medicina. Valladolid.*
39. **Deficiencia mental y extracromosoma 15.**  
Palencia, R.; Valbuena, C.; Gómez, S.  
*Hospital Universitario. Facultad de Medicina. Valladolid.*
40. **Hipertensión endocraneal benigna. Mastoiditis. A propósito de una observación pediátrica.**  
Ramos Pérez, A.; De Juan Frigola, J.; Cobo Ruisánchez, A.; Alonso Bernardo, L.; Díaz Martín, J.; Barreiro Daviña, J.; Crespo Hernández, M.  
*Unidad de Neuropediatría. Departamento de Pediatría. Hospital Central de Asturias. Centro Universitario. Oviedo.*
41. **Valoración neurológica de la hipertrofia de un miembro.**  
Pérez Bermejo, R.; Santos Borbujo, J.; Rubinos Cuadrado, O.; Monzón Corral, L.  
*Hospital Clínico Universitario de Salamanca.*
- 12:00 h. DESCANSO.
- 12:15 h. CONFERENCIA DE CLAUSURA: Progreso en el tratamiento quirúrgico de las malformaciones congénitas. (Dr. J. Tovar).



ESTA REVISTA SE EDITA CON LA COLABORACION DE

**LA JUNTA DE CASTILLA Y LEON**

Y

**EL GOBIERNO AUTONOMICO DE CANTABRIA**