

BOLETIN DE PEDIATRIA

SOCIEDAD DE PEDIATRIA DE ASTURIAS, CANTABRIA, CASTILLA Y LEON

Miembro de la Asociación Española de Pediatría

PUBLICACION TRIMESTRAL



Vol. XXXI

julio - septiembre, 1990

Núm. 137

BOLETIN DE PEDIATRIA

SOCIEDAD DE PEDIATRIA DE ASTURIAS, CANTABRIA, CASTILLA Y LEON

PUBLICACION TRIMESTRAL

DIRECCION

REDACCION

ADMINISTRACION

Dpto. de Pediatría. Facultad de Medicina. VALLADOLID

SUSCRIPCION

ANUAL

España: 350 ptas.

Extranjero: 7 \$ U.S.A.

Vol. XXXI

julio - septiembre 1990

Núm. 137

JUNTA DIRECTIVA DE LA SOCIEDAD DE PEDIATRIA

Presidente: Dr. MIGUEL GARCÍA FUENTES (Santander)

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

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

Secretario: Dr. JESÚS LINO ALVAREZ GRANDA (Santander)

Tesorero: Dr. RAMÓN ANDIÓN DAPENA (Valladolid)

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

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

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

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

Vocales: Ex-presidentes:

Dr. J. Díez RUMAYOR (Burgos)

Dr. E. SÁNCHEZ VILLARES (Valladolid)

Dr. E. CASADO DE FRÍAS (Madrid)

Dr. J. L. SOLÍS CAGIGAL (Oviedo) (†)

Dr. M. CRESPO HERNÁNDEZ (Oviedo)

Dr. V. SALAZAR A. VILLALOBOS (Salamanca)

Dr. A. BLANCO QUIRÓS (Valladolid)

Dr. J. BLAS LÓPEZ SASTRE (Oviedo)

Asturias: Dr. JUAN AZCONA DE ARRIBA

Ávila: Dr. JOSÉ LUIS HERNÁNZ SANZ

Burgos: Dr. PAULINO APARICIO LOZANO

León: Dr. INDALECIO FIDALGO ALVAREZ

Palencia: Dra. ISABEL ROJO FERNÁNDEZ

Salamanca: Dra. CARMEN PEDRAZ GARCÍA

Cantabria: Dr. JOSÉ MIGUEL Díez SANTOS

Segovia: Dr. JOSÉ GARCÍA VELÁZQUEZ

Valladolid: Dr. LUIS RODRÍGUEZ MOLINERO

Zamora: Dr. ANDRÉS CARRASCAL TEJADO

BOLETIN DE LA SOCIEDAD DE PEDIATRIA

Director Fundador:

Prof. Dr. E. SÁNCHEZ VILLARES

Director:

Prof. A. BLANCO QUIRÓS

Subdirectores:

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

Comité de Redacción:

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

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

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

SUMARIO

Páginas

Originales

SÁNCHEZ VILLARES E.: <i>De chuparse el dedo a la búsqueda del elixir de la eterna juventud</i>	183
LÓPEZ LINARES M.: <i>Retraso constitucional del crecimiento y de la pubertad</i>	199
CASADO FLORES J.: <i>Algunos aspectos de la patología social en la infancia</i>	205
GARCÍA NOVO D.: <i>Fibrosis quística. Aspectos sociales</i>	211
ESCORIHUELA ESTEBAN R.; SÁNCHEZ PÉREZ V.: <i>Neumopatías agudas virales. Estudio epidemiológico en niños hospitalizados</i>	215
RUIZ MORENO M.: <i>Tratamiento de la hepatitis crónica por el virus de la hepatitis B</i> ..	219
RUIZ CONTRERAS J.: <i>Avances en vacunaciones infantiles</i>	229
SANDIUMENGE BECH, J.: <i>Tratamiento de las convulsiones febriles</i>	237
BEZANILLA REGATO J. L.; NAVAJAS GUTIÉRREZ A.: <i>Relevancia del cáncer en la actual patología pediátrica</i>	243
NAVAJAS GUTIÉRREZ A.; BEZANILLA REGATO J. L.: <i>Tumores cerebrales infantiles, estado actual y perspectivas futuras</i>	247
BEZANILLAS REGATO J. L.: <i>El pediatra general en la prevención del cáncer del niño y del adulto</i>	255
BERNACER BORJA M.: <i>El niño con antecedentes de cáncer. Reflexiones sobre su calidad de vida</i>	265
GUISASOLA F. J. A.; MEDRANO M.; ASENSIO D.; BLANCO ANA; VALBUENA C.: <i>Avances en la leucemia aguda linfoblástica infantil</i>	267

Normas de Publicación

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

Noticario

Entrega al C. Oficial de Médicos de Cantabria de la placa conmemorativa del prof. Guillermo Arce	279
--	-----

S U M M A R Y

Páginas

Originals

SÁNCHEZ VILLARES E.: <i>Around de growth. From licking the figer to look for the elixir of eternal youthfulness</i>	183
LÓPEZ LINARES M.: <i>Constitutional dealy of growth and puberty</i>	199
CASADO FLORES J.: <i>Some aspects of Social Patology in Childhood</i>	205
GARCÍA NOVO D.: <i>Cystic fibrosis. Social aspects</i>	211
ESCORIHUELA ESTEBAN R.; SÁNCHEZ PÉREZ V.: <i>Acute viral neumopathies. Epidemiological study in hospitalized children</i>	215
RUIZ MORENO M.: <i>Treatment of chronic hepatitis by HB virus</i>	219
RUIZ CONTRERAS J.: <i>Advances in children immunizations</i>	229
SANDIUMENGE BECH, J.: <i>Treatment of febrile seizures</i>	237
BEZANILLA REGATO J. L.; NAVAJAS GUTIÉRREZ A.: <i>outstanding cancer in the present Pediatric Pathology</i>	243
NAVAJAS GUTIÉRREZ A.; BEZANILA REGATO J. L.: <i>Children brain tumors, present state and future perspectives</i>	247
BEZANILLAS REGATO J. L.: <i>The general pediatrician in the prevention of cancer in children and adults</i>	255
BERNACER BORJA M.: <i>Children with cancer, relection about their cuality of life</i>	265
GUISASOLA F. J. A.; MEDRANO M.; ASENSIO D.; BLANCO ANA; VALBUENA C.: <i>Advances in acute lymphoblastick leukemia in children</i>	267

Noticario

Handing over of prof. Guillermo Arce memorial plate to Official College of Physicians of Cantabria	279
--	-----

De chuparse el dedo a la búsqueda del elixir de la eterna juventud

E. SANCHEZ VILLARES*

El crecimiento somático es un proceso biológico de naturaleza fundamentalmente cuantitativa y carácter continuo, desde la fecundación hasta el fin de la adolescencia. Su ritmo es cambiante en los diferentes períodos de la infancia: etapas de extraordinaria velocidad, aceleración, estabilidad, lentificación y final detención. Cuando concluye, da lugar a amplias variaciones dentro de la normalidad.

La longitud y talla son indicadores útiles para valorar la interacción entre la herencia, medio ambiente y conducta. Hasta hace algo más de un siglo, en los países industrializados, el ciclo vital de los que alcanzaban los 75 años –los menos–, se podía descomponer en tres períodos de igual duración. La talla definitiva no se alcanzaba hasta los 25 años –juventud–. Se mantenía de los 25 a los 50 años –adultez o madurez–. De los 50 a los 75 descendía, con pérdida de 10 cm. por término medio –vejez o ancianía–.

En la actualidad, la talla adulta supera en 10-15 cm. a la de nuestros antepasados, y se alcanza a los 18 años. Se conserva hasta los 60. A partir de esta edad disminuye, con pérdida más escasa. En otras palabras: la maduración es más precoz e intensa, la talla se mantiene más de la mitad de la vida, el envejecimiento es más tardío y de menor grado (1).

Estos logros son paralelos a los del incremento de esperanza media de vida y mejor calidad de la misma. Pero no

han bastado –ni bastarán– para cejar en la búsqueda del elixir de la eterna juventud, de *algo* que demore y reduzca los efectos del envejecimiento.

En estas consideraciones en torno a la juventud sumario algunos aspectos, de los que deseo tratar con mayor amplitud en otro trabajo. Las materias a tener en cuenta ahora son estas: 1. Las hormonas gastrointestinales en el crecimiento feto-neonatal y del lactante. 2. Aceleración secular del crecimiento en el niño y joven adulto. 3. Efectos de la hormona de crecimiento humano en el anciano varón.

LAS HORMONAS GASTROINTESTINALES EN EL CRECIMIENTO FETO-NEONATAL Y DEL LACTANTE

El organismo humano alcanza su ritmo más intenso de crecimiento en el período intrauterino. Un recién nacido varón –con 3.500 gr. de peso y 50 cm. de longitud– es 3.000 veces mayor y 800 millones de veces más pesado que el huevo del que procede. Está compuesto de unos 25 billones de células (2). De ellas, unos 10 billones son el número de neuronas post-mitóticas con que venimos al mundo (3).

Después del nacimiento, se pierde esta velocidad de crecimiento, pero, aún así, es muy intensa en el lactante: en doce meses triplica el peso y gana 25 cm. Para subvenir a este ritmo se requiere un aporte de calorías y nutrientes

*Catedrático Emérito. F. de Medicina. Universidad de Valladolid.
Conferencia pronunciada en el III Memorial Profesor «Guillermo Arce».

muy superior al de otras edades y que el tracto gastrointestinal (t.g.i.) realice en adecuadas condiciones sus funciones digestivas, absorptivas y endocrinas. Centramos la atención en las últimas.

Las hormonas secretadas en el t.g.i. ejercen efectos importantes en la digestión, metabolismo de los nutrientes ingeridos y en las emociones y conducta. La *gastrina* (*G*), producida en la porción distal del estómago, activa la digestión estimulando la motilidad y la secreción del jugo gástrico. La *colecistocinina* (*CCC*) se secreta en la porción proximal del intestino delgado. Inhibe la evacuación gástrica favoreciendo así la digestión y absorción, estimula la liberación de la bilis almacenada en la vesícula biliar y la secreción de enzimas pancreáticos. La *secretina* (*S*), producida en el mismo área, estimula la secreción pancreática de bicarbonato, que neutraliza el jugo gástrico.

Se ha demostrado en los últimos años que estos polipéptidos funcionan además como hormonas del crecimiento del t.g.i., favoreciendo el aumento en grosor de la mucosa del tubo digestivo.

La *somatostatina* (*SM*), originariamente identificada en el hipotálamo, se secreta también en células del estómago y porción proximal del intestino delgado. Ejerce efecto inhibitorio sobre las funciones digestivas: disminuye la motilidad, bloquea la secreción de ácido clorhídrico, la evacuación biliar de la vesícula y la absorción de nutrientes. Incluso inhibe la liberación de la *G* y *CCC*, por lo que contrarresta la acción de las mismas sobre el crecimiento del t.g.i.

El sistema nervioso vegetativo controla esta actividad endocrina. El parasimpático promueve la liberación de las hormonas que refuerzan la digestión. El simpático ejerce el efecto contrario.

Los estímulos que desencadenan la producción de estas hormonas proceden de la ingesta de alimentos: distensión de

la pared, presencia de nutrientes, acidez, etc., que elevan también la glicemia, promueven la actividad del parasimpático —y la secreción de *G*, *CCC* y *S*, que incrementan a su vez la secreción de insulina—, facilitando los mecanismos anabólicos que contribuyen al crecimiento y almacenamiento de nutrientes para su utilización posterior. La *SM* inhibe tanto la captación de nutrientes como su almacenamiento.

La sensación de bienestar y somnolencia durante la digestión tienen parcial origen en el t.g.i. La inyección de *CCC* a ratas inhibe la ingestión y promueve el patrón electroencefalográfico del sueño. La sección del vago elimina este efecto, por lo que se sugiere que la información se transmite por vía neural del tubo digestivo al cerebro.

En el período de crecimiento rápido del lactante, la mayoría de los nutrientes se utilizan en los procesos anabólicos y la función de las hormonas del t.g.i. es fundamental. A su conocimiento, en esta y otras situaciones, han contribuido los trabajos de K. Uvhäs-Moberg, A. Lucas y A. Aynsly-Green. Seguimos de cerca a la primera de estas autoras (4).

En los recién nacidos, los valores de *G* son de cinco a diez veces superiores a los del adulto. No se justifican por la alimentación, que en los primeros días es escasa. Dichas tasas revelan que el t.g.i. del neonato se halla suficientemente desarrollado y que dispone de mecanismos endocrinos activos para propiciar su intenso anabolismo. Estos mecanismos pueden ser de dos tipos: 1. Estimulación en el feto de la función g.i. 2. Efectos de la succión.

1. La ecografía revela que durante el primer trimestre de la gestación hay movimientos ocasionales de deglución e ingesta de líquido amniótico (l.a.). Contiene, entre otras sustancias, factor de crecimiento epidérmico (FCE) y *G*, que estimulan la maduración del t.g.i. del feto.

J. Mulvihill ha demostrado en conejos que la ligadura del esófago bloquea el desarrollo del tubo digestivo. La introducción de l.a. establece el crecimiento (5).

Widström, Winberg y Uvnäs-Moberg (6) detectaron que la ingesta de l.a. va seguida de la secreción de *G* fetal, *SM* y ácido gástrico. Todo hace pensar que su liberación en la vida intrauterina tiene cronología parecida a la del período postprandial del neonato.

2. En el recién nacido, la succión eleva las tasas de *G* y de otras hormonas del t.g.i., a través de estímulos sensoriales de origen bucal que activan el vago. La determinación simultánea de los niveles plasmáticos de *G*, *CCC* e insulina permite apreciar que en el curso de su liberación hay dos picos. El primero parece depender del vago. El segundo, de la presencia de alimentos en estómago e intestino, por probable aumento de la actividad vagal inducida por el refuerzo de la succión.

Se ha comprobado que el primer pico tiene lugar de igual forma por el chupeteo. Es decir, que los efectos fisiológicos y psicológicos de la succión son

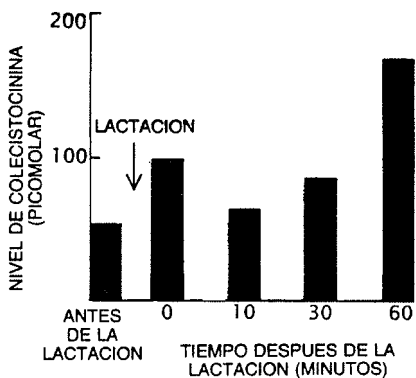


FIG. 1. Niveles de colecistocinina (*CCC*) en un lactante, antes de la lactación a los 10, 30 y 60 minutos (Tomado de Uvnäs-Moberg, 4).

equiparables al chupeteo. En los lactantes alimentados por catéter nasal, con igual aporte calórico, crecen más rápidamente los que usan chupete.

La activación de la *CCC* facilita el efecto sedante y la somnolencia (Fig. 1), al que contribuyen los movimientos repetidos y sincrónicos.

Aquí se halla la justificación del subtítulo de esta revisión. Chuparse el dedo es una actividad natural inherente al ser humano. Se inicia en el feto y prosigue después del parto. Durante el primer año de vida, se calcula que el tiempo de succión es de alrededor de cuatro horas. Así se practicaba en los pueblos primitivos, que succionaban cada hora de día y de noche. La reducción que en los horarios imprime la sociedad actual, la compensa el lactante chupando el dedo.

Por estas razones, si se guardan los debidos cuidados higiénicos, el chupete —sustituto del dedo—, no ha de proscribirse, sino fomentarse. Los que lo rechazan puede que, desde que nacen, sean «naturalistas» (7). La prolongación de su uso más allá de lo deseable, se debe casi siempre a carencia o escasa receptibilidad a estímulos psico-afectivos que originen sensaciones tan placenteras como las de origen bucal en el primer año.

La succión y el chupeteo elevan las tasas de *G*. Los efectos de esta hormona sobre el crecimiento de la mucosa intestinal se demuestran por las manifestaciones opuestas de la antrectomía —atrofia— y el síndrome de Zöllinger-Ellison —hipertrofia— (8,9) (Fig. 2). Este efecto tiene lugar sobre todo el t.g.i. (excepto esófago y el propio antro pilórico), la vesícula biliar y el páncreas, y no actúa sobre el hígado ni otros órganos extraintestinales. Se debe a la interacción con su receptor en el órgano diana, y no a factores secundarios liberados en respuesta a la *G* (10).

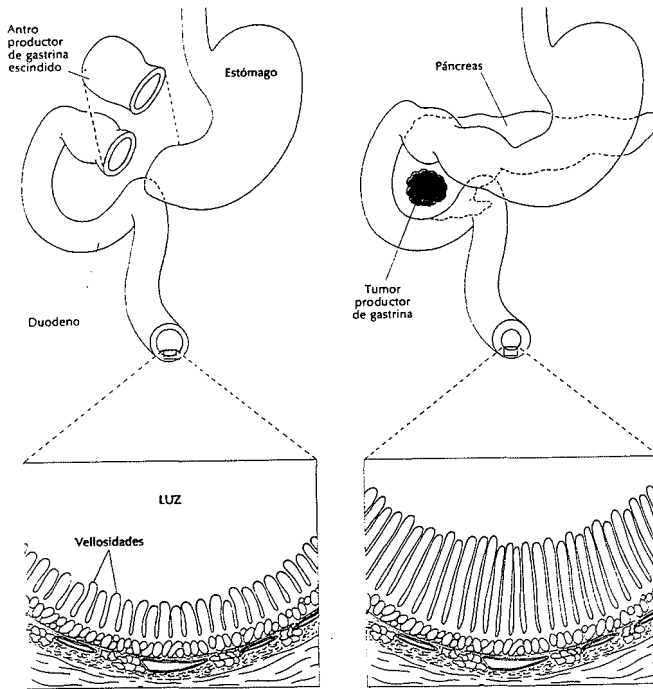


FIG. 2. Efecto trófico de la gastrina (G) en la mucosa intestinal. A la izquierda: atrofia del intestino en toda su longitud después de una antrectomía. A la derecha: hipertrofia de la mucosa por exceso de G en un tumor pancreático (8,9).

Se necesitan investigaciones posteriores para aclarar el efecto trófico y anti-trófico de otras hormonas: CCC, S, SM, enteroglucagón y glucagón, polipéptido intestinal vasoactivo y bombesina. Igual se puede decir de la influencia en la regulación del crecimiento intestinal normal de las poliaminas de los alimentos: putrescina, espermina y espermidina. Y de la denominada «nutrición local» —efecto de la presencia de nutrientes en el intestino y su absorción que se sospecha induzca un efecto hormonal indirecto, que a su vez daría lugar al efecto trófico (9).

Al margen de lo anecdótico, es indudable que en los últimos años se ha abierto un campo de investigación fascinante para los pediatras. ¡Que no se chupen el dedo!

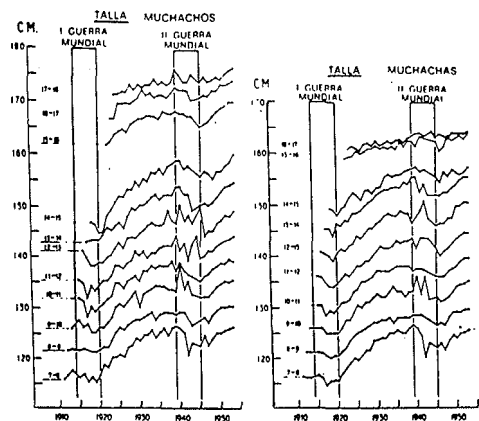


FIG. 3. Inflexión en el crecimiento en los escolares de Stuttgart durante la I y II Guerra Mundial y recuperación posterior.

ACELERACION SECULAR DEL CRECIMIENTO EN EL NIÑO Y JOVEN ADULTO

El fenómeno de la aceleración secular del crecimiento —*secular trend*—, se observa en los países industrializados desde finales del S. XIX —quizá antes—, y prosigue en la actualidad en algunos. Se evidencia en el niño, adolescente y adulto por cambios en la cronología del crecimiento en forma, tamaño y composición corporal, lo que comporta modificaciones en peso (P), talla (T), perímetro torácico (Pt), maduración ósea (MO) y edad de menarquía (EM).

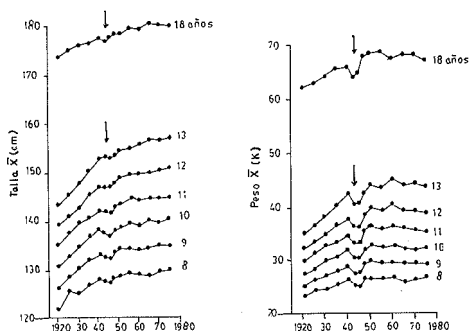


Fig. 4. A la izquierda: inflexión de la II Guerra Mundial en la talla de los niños de Oslo, de 8 a 13 años. A la derecha: influencia sobre el peso en las mismas circunstancias y período de tiempo.

Para cada país hay diferencias de expresión en su inicio, intensidad, logros y límites. No es continuo ni reversible. Se detectan etapas de retroceso y desaceleración en circunstancias adversas: guerras, hambres colectivas, grandes calamidades, etc., con recuperación cuando cesan las causas originarias. A este respecto, son demostrativas las gráficas de crecimiento en talla de los niños de Stuttgart (11), de 1910 a 1955 (Fig. 3) y Oslo (12), de 1920 a 1980 (fig. 4), en donde se observa la tendencia, ritmo e inflexiones de la I y II Guerra Mundial.

TABLA I.
DATOS COMPARATIVOS DE LOS NIÑOS TALLADOS EN BÉLGICA (1842) Y EN CASTILLA Y LEÓN (1985).

SEXO	EDAD (AÑOS)	INCREMENTO 1842-1985 (CM)	ACELERACION POR DÉCADA (CM)
Niños	3	+ 11,7	+ 0,84
	3,5	+ 13,8	+ 0,98
	12	+ 10,3	+ 0,73
	12,5	+ 12,1	+ 0,86
Niñas	3	+ 10,5	+ 0,75
	3,5	+ 14,9	+ 1,08
	12	+ 16,3	+ 1,15
	12,5	+19,6	+ 1,40

En colaboración con M. Alexandre (13), estudiamos la aceleración del crecimiento en el período de 1965 a 1984, de los niños de ambos sexos, entre 3 a 18 años, de Castilla y León (C. y L.). Los niños de C. y L. de 3 a 12 años, con respecto a los estudiados en Bélgica por Quetelet en 1842 (14), crecieron en la

TABLA II.
EVOLUCION DEL PESO EN LOS RECLUTAS DE CASTILLA Y LEÓN, PAIS VASCO, GALICIA Y ESPAÑA EN EL PERIODO 1965-1984. (MEDIA ARITMÉTICA EN KG.)

AÑO	CASTILLA Y LEÓN	PAIS VASCO	GALICIA	ESPAÑA
1965	65,2	69,4	66,5	65,1
1966	65,4	69,5	66,7	65,3
1967	65,4	69,8	66,7	65,5
1968	65,5	69,7	66,5	65,7
1969	65,6	70,0	66,7	65,8
1970	65,2	69,4	66,4	65,4
1971	63,8	67,8	64,9	64,2
1972	63,7	68,0	64,9	64,3
1973	65,6	69,9	66,7	65,8
1974	65,2	69,0	66,4	65,7
1975	65,4	68,8	66,6	65,8
1976	65,5	68,9	66,8	66,0
1977	65,5	68,6	67,0	66,0
1978	65,7	68,8*	67,0	66,5
1979	65,9	68,6	67,3	66,3
1980	66,0	68,6	67,0	66,5
1981	68,5*	68,0	66,9	66,5
1982	65,9	67,6	67,0	66,4
1983	65,8	67,6	67,0	66,4
1984	66,2	67,8	67,0	66,7

TABLA III.
EVOLUCION DE LA TALLA EN LOS RECLUTAS DE
CASTILLA Y LEON, PAIS VASCO, GALICIA Y ESPA-
ÑA EN EL PERIODO 1965-1984. (MEDIA ARITMÉ-
TICA EN CM.)

Año	Castilla y León	País Vasco	Galicia	España
1965	166,9	170,7	166,6	167,7
1966	167,1	170,8	168,2*	167,8
1967	167,2	171,7	166,9	168,1
1968	167,4	171,1	167,2	168,2
1969	167,6	171,0	167,1	168,3
1970	167,4	170,7	167,1	168,1
1971	166,7	169,8	166,8	167,4
1972	167,3	170,1	166,7	167,9
1973	168,8	171,4	168,2	169,3
1974	168,9	171,6	168,1	169,4
1975	169,3	171,7	168,6	169,8
1976	169,7	171,9	169,0	170,1
1977	170	172,1	169,3	170,4
1978	170,3	172,3	169,7	170,8
1979	170,6	172,4	169,8	170,9
1980	170,9	172,7	170,2	171,3
1981	171,0	172,9	170,3	171,4
1982	171,3	173,0	170,6	171,7
1983	171,4	172,8	170,9	171,9
1984	171,7	173,4	171,3	172

forma que se recoge en la Tabla I, refiriendo sólo las edades extremas (Fig. 5).

En el período de quince años, de 1970 a 1985, el incremento para los niños en edad escolar de nuestro medio fue de 3,01 cm.; en niñas, de 3,52 cm. En peso, respectivamente, de 3,66 kg. y 3,39 kg.

En 1984, los niños de C. y L., entre 6 y 12 años, mostraban mínimas diferencias en peso cuando se compararon con la muestra de PAIDOS'84 (15). La media aritmética de la talla de nuestros niños/as era ligeramente superior a partir de los 7 años.

Nuestros datos recogidos en estudio transversal, comparados con los de M. Hernández y col. (Fundación B. Orbe-gozo, Bilbao) (16), que se obtuvieron por método longitudinal mixto, mostraban los siguientes resultados. Práctica superpo-

sición en varones de la media aritmética de la talla integrada y ± 2 DS, con los percentiles 50, 3 y 97. Con el peso sucedía igual hasta los diez años; a partir de esta edad, había diferencias sobre todo en los percentiles extremos. En niñas, los resultados eran muy parecidos. Estos hallazgos han sido corroborados por A. Arranz, en una muestra de 3.100 niños/as de C. y L., con un error de 0,9% para la prevalencia del percentil 50 (17).

En el referido trabajo valoramos el P.T. y Pt. de los mozos de los reemplazos de 1965 a 1984 de todas las regiones antropodemográficas (18). Incluimos aquí los de P. y T. de Castilla y León, País Vasco, Galicia y media de España (Tab. II y III). Y para el mismo período de tiempo, los porcentajes por subgrupos de P. y T. de España (Tabs. IV y V).

1. En España, la aceleración del crecimiento en la población recluta (Tabla VI) comienza más tarde que en los países del noroeste de Europa (19). En 1860 tenían una media de 165,0 cm. En 1980, los reclutas de Francia tallaban 174,0 cm. y los de Suecia y Holanda, 180 cm (1).

2. De 1965 a 1984, en todas las regiones antropodemográficas se aprecia un claro incremento de la talla (Fig. 6), con aumento del porcentaje de las tallas altas y disminución de las bajas (Fig. 7). Se mantienen las diferencias con algunos países. En Holanda, en 1860, el porcentaje de reclutas de menos de 165,0 cm. era de un 50%; en 1970, de menos del 1% (1). En España, en el mismo año era del 28,9%. En 1988, del 9%.

3. Existen diferencias regionales. En 1965 y 1985, los reclutas con talla media más alta son los del País Vasco. Los más bajos, los de Galicia. Pero la distancia se ha acortado. La aceleración en el País Vasco, en este período, fue de 2,8 cm. y en Galicia de 4,7 cm. Para España, la media fue de 4,8 cm. En la Tabla VII figuran los valores absolutos de estas tallas y el último conocido de España.

TABLA IV.
DISTRIBUCION PORCENTUAL DEL PESO EN LOS RECLUTAS DE ESPAÑA EN EL PERIODO DE 1965-1984.
INTERVALO DE 5 KG. EN LA MEDIA ARITMÉTICA DE MENOS 50 KG. A 80 KG. O MAS.

AÑO	X	<50	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-90	80 O MAS
1965	65,1	1,6	6,5	17,2	27,4	22,2	14,4	6,3	4,7
1966	65,3	1,4	6,2	17,4	27,6	21,5	14,3	6,5	5,1
1967	65,5	1,4	6,2	16,3	26,8	22,4	14,5	6,7	5,7
1968	65,7	1,1	6,4	16,1	26,6	22,0	14,8	7,0	6,0
1969	65,8	1,2	5,7	15,5	27,2	22,8	14,7	6,9	6,0
1970	65,4	1,1	6,1	15,2	26,6	22,6	14,9	7,0	6,5
1971	64,2	1,9	7,6	19,6	26,0	21,3	12,4	6,0	5,2
1972	64,3	1,9	7,8	19,3	26,2	21,1	12,5	6,1	5,1
1973	65,8	0,7	5,4	14,6	26,2	23,1	16,0	7,5	6,7
1974	65,7	1,0	5,9	14,8	25,8	22,7	15,7	7,2	6,9
1975	65,8	1,0	5,6	14,9	25,4	22,7	15,8	7,4	7,2
1976	66,0	0,9	5,4	14,6	25,1	22,8	15,9	7,8	7,5
1977	66,0	1,0	5,6	14,5	24,8	22,4	15,8	8,1	7,8
1978	66,5	0,7	5,0	13,9	24,9	22,5	16,2	8,5	8,3
1979	66,3	1,0	5,4	13,7	24,4	22,4	16,1	8,3	8,7
1980	66,5	2,0	5,4	13,6	24,0	22,1	16,1	9,0	8,9
1981	68,3	1,0	5,6	13,8	24,3	22,1	16,3	8,2	8,7
1982	66,4	1,0	5,6	13,7	24,2	21,9	16,3	8,2	9,1
1983	66,4	1,1	5,7	13,6	23,5	21,5	17,1	8,3	9,2
1984	66,7	1,5	5,5	13,2	22,6	21,9	17,3	8,6	9,8

TABLA V.
DISTRIBUCION PORCENTUAL DE LA TALLA EN LOS RECLUTAS DE ESPAÑA EN EL PERIODO DE 1965-1984. INTERVALO DE 5 CM. EN LA MEDIA ARITMÉTICA DE MENOS 150 CM. A 185 CM. O MAS.

AÑO	X	<150	150-154	155-159	160-164	165-169	170-174	175-190	180-184	185 Y MAS
1965	167,7	0,4	1,8	8,4	22,8	31,1	22,8	9,5	2,7	0,5
1966	167,8	0,4	1,7	8,2	23,4	29,9	23,3	9,9	2,7	0,5
1967	168,1	0,4	1,6	7,7	21,9	30,9	23,5	10,5	2,9	0,6
1968	168,2	0,3	1,6	7,4	21,5	30,5	24,5	10,7	3,2	0,3
1969	168,3	0,3	1,5	7,3	21,4	30,4	24,2	11,1	3,3	0,5
1970	168,1	0,4	1,3	6,8	20,4	30,3	24,9	11,6	3,5	0,8
1971	167,4	0,4	1,8	8,2	22,0	31,5	22,7	10,1	2,7	0,6
1972	167,9	0,3	1,5	5,0	24,0	31,2	23,5	10,8	3,0	0,7
1973	169,3	-	0,1	4,4	18,3	30,1	27,4	14,0	4,5	1,2
1974	169,4	0,2	0,8	4,6	16,7	29,2	27,7	14,6	4,9	1,3
1975	169,8	0,2	0,7	4,1	15,5	28,5	28,5	15,7	5,3	1,5
1976	170,1	0,1	0,6	3,8	14,5	28,1	28,7	16,6	6,0	1,6
1977	170,4	0,1	0,5	3,5	13,8	27,4	29,2	17,4	6,3	1,8
1978	170,8	0,0	0,1	3,1	13,0	26,8	29,7	18,4	6,9	2,0
1979	170,9	0,1	0,4	2,9	12,3	26,0	30,1	18,9	7,2	2,1
1980	171,3	0,1	0,4	2,6	11,3	24,9	30,4	20,1	7,8	2,4
1981	171,4	0,1	0,4	2,5	10,8	24,5	30,8	20,2	8,2	2,5
1982	171,7	0,1	0,3	2,2	10,0	23,7	31,2	21,0	8,8	2,7
1983	171,9	0,1	0,2	2,3	9,5	23,0	31,8	21,3	9,0	2,8
1984	172,1	0,1	0,3	2,0	9,1	22,4	31,7	21,8	9,4	3,2

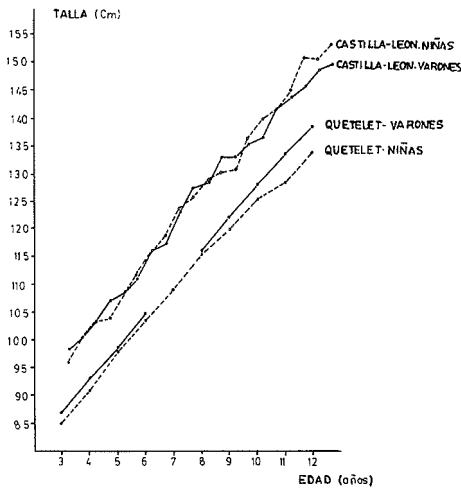


FIG. 5. Comparación de las tallas medias de Quetelet en niños/as en 1842, con las de niños/as de Castilla y León, en 1884.

4. De seguir este ritmo, es previsible que la talla media de los reclutas españoles hacia el año 2010 sea de 178 cm. Los de 1988 –último publicado por el INE–, fue de 173,1 cm. a los 18 años. A la misma edad, los jóvenes en percentil 50 de las Tablas de M. Hernández y col. (15) medían 175,6 cm.

5. El peso medio de los reclutas de 1965 a 1984 se incrementó en 1,6 Kg. Cifra que, en igual cuantía, perdieron los del País Vasco. Los de Galicia ganaron 0,5 kg. La media de España, de 1984 a 1988 –último dato publicado– bajó de

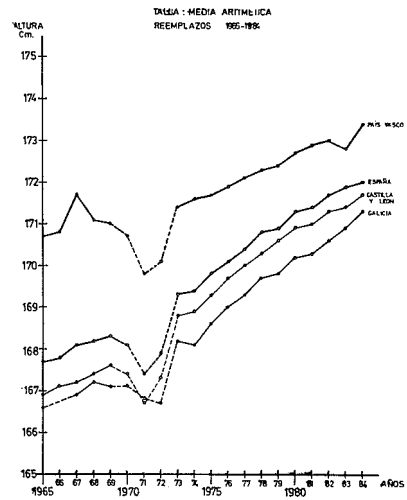


FIG. 6. Evolución en el País Vasco, España, Castilla y León y Galicia de la talla de los mozos de los reemplazos de 1965 a 1984.

66,7 a 66,0 kg. Es posible que el joven español de 2010 sea más esbelto, pesando alrededor de los 65 kg.

6. En las gráficas de los reclutas de 1965 a 1984, se aprecia un hecho llamativo (Fig. 6). La tendencia ascendente de talla se interrumpe en 1969, con una inflexión negativa que alcanza su máximo en 1971. Recuperada en 1973, prosiguen los incrementos hasta donde tenemos datos, 1988. La muesca o hendidura –gap– afecta a todos los parámetros y regiones. Su morfología es parecida a la que se observó en niños y jóvenes de

TABLA VI.
ACELERACION DEL CRECIMIENTO ESTADURAL DEL RECLUTA DE ESPAÑA (1903-1988)

PERIODO	INTERVALO (años)	TALLAS (cm.)	VARIACION (cm.)	DÉCADA (cm.)
1903-30	27	163,6-163,2	-0,4	-0,01
1930-55	25	163,2-165,3	+2,1	+0,84
1955-65	10	165,3-167,7	+2,4	+2,4
1965-75	10	167,7-169,8	+2,1	+2,1
1975-85	10	169,8-172,3	+2,5	+2,5
1985-88	3	172,3-173,1	+0,8	

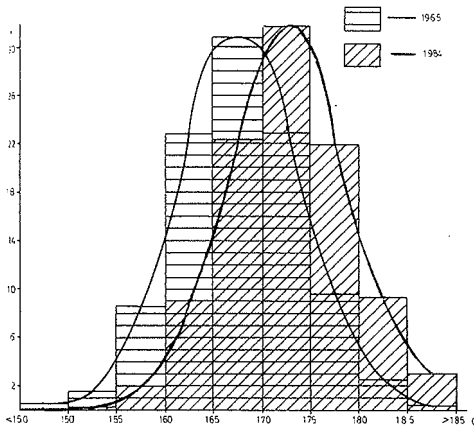


FIG. 7. Evolución en España, de 1965 a 1984, de los grupos porcentuales de talla. De menos de 150,0 cm. a más de 185,0 cm. a intervalos de 4 cm.

de algún efecto retardado que se hubiera producido 19 años antes —explosiones nucleares, radiaciones atómicas, etc—. La morfología del *gap* es análoga a la que se registra en todas las edades en los años de restricciones bélicas.

Seguimos sin saber interpretarlo. Nos preguntamos si el fenómeno fue circunscrito a España, o pudo tener extensión más amplia.

En un trabajo anterior (19), expresamos nuestra disconformidad con la nueva reglamentación sobre alistamiento. De acuerdo con la Ley 19/1984, del 8 de junio, del Servicio Militar (BOE nº 140/84) y el Reglamento de la Ley de Servicio Militar (R.D. 611/86, de 21 de marzo, BOE nº 79/86), la inscripción tiene lugar a los 17 años. A esa edad, los

TABLA VII.
ACELERACION DEL CRECIMIENTO ESTADURAL EN EL PERIODO 1965-1985 EN ESPAÑA Y EN LAS REGIONES CON MAS ALTA Y BAJA TALLA (MEDIA ARITMÉTICA EN CM.)

	ESPAÑA	PAIS VASCO	GALICIA
1965	167,7	170,7	166,6
1985	172,5	173,5	171,3
Diferencias	+4,8	+2,8	+4,7
1988	173,1		

Stuttgart y Oslo, en las dos guerras mundiales. Desde que notificamos este hallazgo, en 1985, seguimos sin encontrarle explicación. Hemos discutido su existencia y características con demógrafos, estadísticos, economistas, sociólogos, biólogos y funcionarios de las Cajas de Reclutas y del INE. Se pensó en algún error de método, en cambio temporal de la edad de medición de los reclutas o en circunstancias ambientales adversas. Pero nada de ello se evidenció. Los jóvenes españoles de 1961 a 1971, se tallaban a los 19 años, tenían nutrición y condiciones de vida favorables y con algún retraso seguían los cambios culturales del Mayo parisino de 1968. No parece plausible, la hipótesis

interesados deben anotar en las fichas que les proporcionan, el P.T. y Pt. —en inspiración y espiración—. El alistamiento tiene lugar a los 18 y la incorporación a los 19 años. Sólo se talla a los que aduzcan como motivo de exclusión tallas inferiores a 1,55 cm. o más de 2,0 m. El INE no publicó datos de 1986. De 1987 y 1988 sólo recogió las medias de España, obtenidas para P.T. y Pt. a partir de un 75% de los datos del reemplazo en la Estadística del Reclutamiento y Reemplazo de los Ejércitos.

La falta de fiabilidad de los datos aportados por los inscritos puede que de lugar a la pérdida de un indicador valiosísimo de salud, que permitía obtener información a lo largo del tiempo y



FIG. 8. *Medición de los reclutas de Weimar (1779): El anotador es J.W. Goethe. Original en el Goethe Museum, Weimar (20).*

su comparación con los de otros países. He aquí tres muestras de lo que ha significado.

En este grabado se recoge la medición de los reclutas de Weimar de 1779, al servicio del Duque Karl August (Fig. 8). El anotador es J.W. Goethe que llegó a ser Director del Departamento de Guerra y Caminos (20).

Willerme, en su *Mémoire sur la taille de l'homme en France* (21), señala que

hasta los 25-27 años no se alcanzaba la talla definitiva, dato confirmado por Quetelet (22).

En Villavieja de Yeltes (Salamanca), el pueblo donde nació, fueron publicadas las tallas de los mozos de los reemplazos de 1890 a 1904, en una obra de su médico titular (23). La media para ese período de edad, a la edad de 19-20 años, era de 158,7 cm. La talla definitiva se alcanzaba hacia los 22 años, con ganancia de 1,5 cm. por año. La talla media de mis paisanos de principios de siglo sobrepasaba en poco a 163 cm. Gracias a la recogida de estos datos de 1905 a 1985, labor llevada a cabo por D. Manuel Santos Calderero (24), con la colaboración del alcalde D. Tomás Marchán Vaquero, se puede conocer el importante cambio que ha tenido lugar (Tabla VIII).

Se evidencia que los mozos de 1985 han ganado 12,9 cm. con respecto a los de 1895 (Fig. 9) y que todavía en talla media nos llevan 2,5 cm. los reclutas de España. Esperemos seguir acortando distancias. En ello influyen la compleja y multifactorial etiología del *secular trend*, proceso al que definió R. Tojo de microevolución genética y adaptación fenotípica (25).

TABLA VIII.
TALLA DE LOS MOZOS DE LOS REEMPLAZOS DE 1895 A 1985 DE VILLAVIEJA DE YELTES (CM.)

AÑOS	MOZOS	TALLA MINIMA	TALLA MAXIMA	TALLA MEDIA	DIFERENCIA
1895	17	136,5	164,1	156,9	
1905				160,6	+3,7
1915	14	149,5	170,0	160,8	+0,2
1924*	25	147,6	168,6	160,4	-0,4
1935	19	152,5	172,8	164,4	+4,0
1945	26	151,5	172,8	163,5	-0,9
1955	26	156,0	171,0	163,8	+0,3
1965	12	154,4	175,0	163,7	-0,1
1975	23	160,0	179,0	168,8	+5,1
1985	15	153,5	178,0	169,8	+1,0

* Figura el año 1924 porque se carece en el Ayuntamiento de datos de 1925 a 1932.

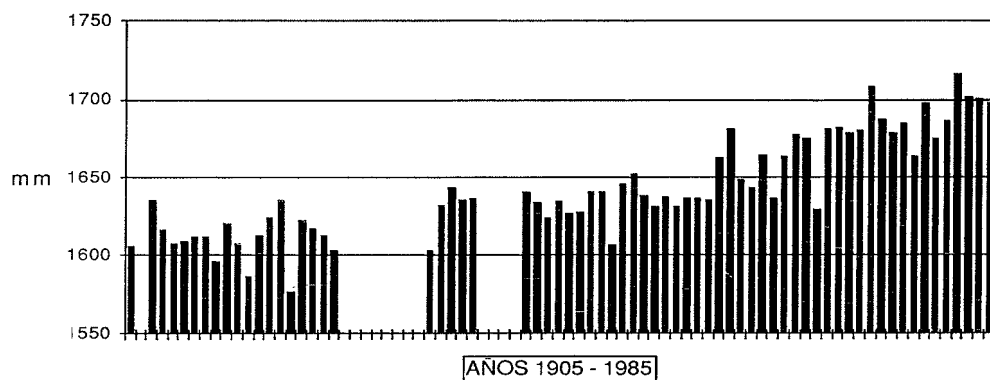


FIG. 9. Aceleración del crecimiento en los mozos de los reemplazos de 1895 a 1985, de Villavieja de Yeltes. Por diversos motivos, no se dispone de los datos de 1906, 1925-32 y 1939-1941.

EFFECTOS DE LA HORMONA DE CRECIMIENTO HUMANO EN EL ANCIANO VARON

Hay varias razones que hacen que me interese por el período involutivo del crecimiento. Soy un pediatra de «edad avanzada». La población infantil ha descendido a expensas de los mayores, que pueden representar, en el año 2001, el 15% de la población total. La relación entre la organización infantil y la desintegración del envejecimiento abren horizontes al diagnóstico y tratamiento (26). Suscitó en mí algunas reflexiones la lectura de un trabajo, al que nos referiremos enseguida.

La terminología es confusa, sobre todo si se le ponen límites cronológicos. El Diccionario de la Real Academia de la Lengua (27) hace sinónima la vejez de la senectud, a la que define como «el período de la vida que comunmente empieza a los 60 años». Esto, cuando ya en 1934, S. Ramón y Cajal escribía: «si la vida media ha llegado a los 40 ó 45 años, no parece temerario fijar en los 70 ó 75 la iniciación de la senectud» (28). ¿Qué límites pondríamos ahora, en que la vida media de la mujer española es de 78 años o más? ¿Y cuando hay gerontólogos que prevén que la vida media alcanzará pronto los 100 años, e incluso llegará a los 200? (29).

Para evitar ambigüedades y eufemismos compasivos, Grande Covián habla a partir de los 65 años de «edad avanzada» (30). Vejez y ancianía expresan adecuadamente el fenómeno fisiológico del envejecimiento. Conviene reservar el término de senilidad, para cuando se suman procesos patológicos. No me gusta el de «tercera edad» por artificioso y cierto tufillo administrativo-burocrático.

J. Marías dice que en la edad avanzada se es la misma persona, pero instalada de una manera nueva en la vida, con nuevos enfoques y carencias y con nuevas perfecciones y descubrimientos (31). También ha escrito, refiriéndose a ciertas profesiones, sobre todo superiores con algún elemento creador, que se pasa la raya de los setenta años como un estímulo para intensificar la actividad y, en muchos casos, se cruza la de los ochenta sin pestañear (32).

Este preámbulo viene a cuenta del trabajo de Rudman y col., *Effects of Human Growth Hormone In Man Over 60 Years Old* (33). Resumo su contenido. Se determinaron los valores de IGF-I a un conjunto de 21 varones sanos, de 61 a 81 años. A un grupo de 12, con tasas inferiores a 350 U/l, durante seis meses, se les administró durante medio año, tres días por semana, por vía sub-

cutánea, una dosis aproximada de 0,03 mg/kg. de GH humana biosintética.

Se obtuvieron los siguientes resultados: elevación de la IGF-I a valores de 500 a 1500 U/I, ganancia de un 8,8% de masa magra, descenso del 14,4% de la masa grasa, incremento de la densidad de las vértebras lumbares en una media del 1,6%, aumento en un 7,1% del engrosamiento de la piel. No hubo ningún cambio significativo en el grupo de 8 ancianos sin tratar.

Los autores se hacen interesantes preguntas que no podemos recoger aquí, y sugieren seguir investigando sobre los efectos de la GH, en personas de edad avanzada. En la misma revista, aparece un editorial de M. Lee Vance (34), que discute aspectos éticos, calidad de la mejoría alcanzada, elevados costes financieros y eventuales efectos secundarios. Mantiene que el uso de GH, en personas sanas adultas o de edad avanzada, con déficit de esta hormona, no está indicada ni ahora ni en un futuro inmediato.

Resumidos los aspectos técnicos, deseo referirme al revuelo despertado por este riguroso trabajo y lo que el mismo revela. Publicado el 5 de julio de 1990, tres días más tarde, el correspondiente de *ABC* en N. York (35), titulaba así una crónica, «*Comoción por los efectos rejuvenecedores de una hormona*». Las personas tratadas manifiestan haber experimentado un cambio espectacular, tanto en la vitalidad física, como en la euforia psicológica. Uno de ellos, R. Bensing, de 72 años, protesta de que la gente camina demasiado despacio por la calle. La revista *Time* del 16 de julio (36), en su reportaje *Getting a shot of Youth*, proporciona una rigurosa información. Alude a la posibilidad de riesgos: diabetes, artritis, hipertensión arterial y otros efectos colaterales en caso de sobredosis. La avalancha de referencias en la prensa fue abrumadora. Cito sólo tres más.

El *Independiente* del 22 de julio (37), inserta el punto de vista de J.L. Sainz de los Terreros, con esta cabecera: «*El elixir de la eterna juventud*».

J.M. Carrascal, en *ABC* del 24 de julio (38), alude a que todos los tratados se sentían mucho más ágiles y dinámicos, llegando a compararse con un *superman*; piensa que muy malos tendrían que ser los efectos secundarios para contrarrestar el deseo de rejuvenecer en seis o quince años. Y aunque fueran graves, algunos/as pensarían que merecería la pena.

En el número del 6 de agosto de 1990, *Tiempo* (39) dedicaba la portada a una pareja de jóvenes muy agradecidos, con este título, en un gran alarde tipográfico: «*La hormona que rejuvenece ya está en España*». En letras algo más pequeñas —sólo algo— dice *cómo actúa, qué efectos tiene, cuánto cuesta* e incluye el testimonio en exclusiva de los protagonistas y médicos. Rudman comenta «me llaman voluntarios de todo el mundo». Se incluyen fotografías de los envases comerciales, marcas, costos, etc. Algunos de los encuestados (J.L. Sampeiro, J.L. Villalonga) manifiestan su radical oposición al uso en sí mismos.

La historia viene de muy atrás. La búsqueda de la piedra filosofal y del elixir de la eterna juventud es tan antigua como la historia del hombre. Goethe inmortalizó el viejo mito de Fausto. Metchnikof, Nobel de Medicina, defendió una teoría de la senilidad, que sirvió de base para proponer a los mayores que tomaran grandes cantidades de *leche agria, kéfir y yogurth*. Sergio Voronoff (1866-1951) transplantó a personas mayores de ambos sexos, testes y ovarios de chimpancé. Los tratados afirmaban sentirse más ágiles, briosos y robustos, con aumento de la retentiva, capacidad de trabajo mental y físico. S. Ramón y Cajal (28), de quien son estas palabras, escribía: «representa un progreso positi-

vo, si no para evitar el naufragio total, para prolongar algunos años una senectud activa y socialmente útil». Pasó el tiempo. Se desvanecieron las esperanzas. Surgieron otras: el *Gerovital* y los efectos beneficiosos de un balneario rumano. Y así... hasta Rudman.

Las expectativas que originaron Voronoff y Aslaan no van a ser nada comparadas con las que pueden ponerse en marcha a propósito de la GH. Basta fijarse con lo sucedido en la infancia. Las indicaciones rigurosas en el tratamiento de la talla baja patológica de los niños y autorizadas para su uso en España, las han concretado en forma impecable C. Luzuriaga y J. Freijanes, en un reciente trabajo (40). También se refieren las indicaciones no autorizadas, pero que la Comisión creada al efecto, puede estudiar individualizadamente. Son cuatro las primeras y seis las segundas.

¿Se siguieron criterios científicos para su utilización médica? Rotundamente, no; salvo por los endocrinólogos competentes. Martínez López y col. (41) revisan los 1.388 niños en que estaba en vigor su dispensación en Ambulatorios de la Comunidad de Madrid. Los diagnósticos formulados eran 63; algunos disparatados: *límites bajos basales, crecimiento standard menor P.3, percentil menor/igual 1*. La tasa interrogacional varía de 7,2 a 32,6 por 10.000 h.

Este deprimente análisis revela profunda ignorancia, ausencia de rigor, proclividad a dejarse llevar por las modas, consumismo y presiones de una sociedad en donde están enfrentadas la biología y la cultura (19).

¿Cuál ha sido la respuesta de la sociedad, ante el obligado reajuste que intenta reducir el abuso? He aquí un titular de prensa (42): *El Ministerio de Salud suspende tratamientos con hormona de crecimiento*. Un padre manifiesta

que para costear el tratamiento de su hijo tendría que vender el piso y el coche. ¿Cuál era su problema, cuando la Comisión denegó seguir con GH?: «déficit pondero-estatural inespecífico».

Pensemos en lo que sería abrir la mano en los mayores de 65 años. En España eran, en 1981, 4.300.000. En el 2001, superarán los 6.000.000. Se hace necesario informar con objetividad. El envejecimiento es un proceso muy complejo. La masa magra, grasa, piel y huesos son sólo parte de lo que en el organismo involuciona con los años. A partir de cierta edad, tiene lugar la pérdida de alrededor de 50.000 neuronas por día, del conjunto de los 10 billones que tenemos al nacer. El descenso en número significa mucho menos que el mantenimiento de las miles de sinapsis, que están activamente implicadas en el proceso de integración central. Sucede igual en el niño, que puede compensar la reducción cuantitativa neuronal con la estimulación psicoafectiva y sensorial.

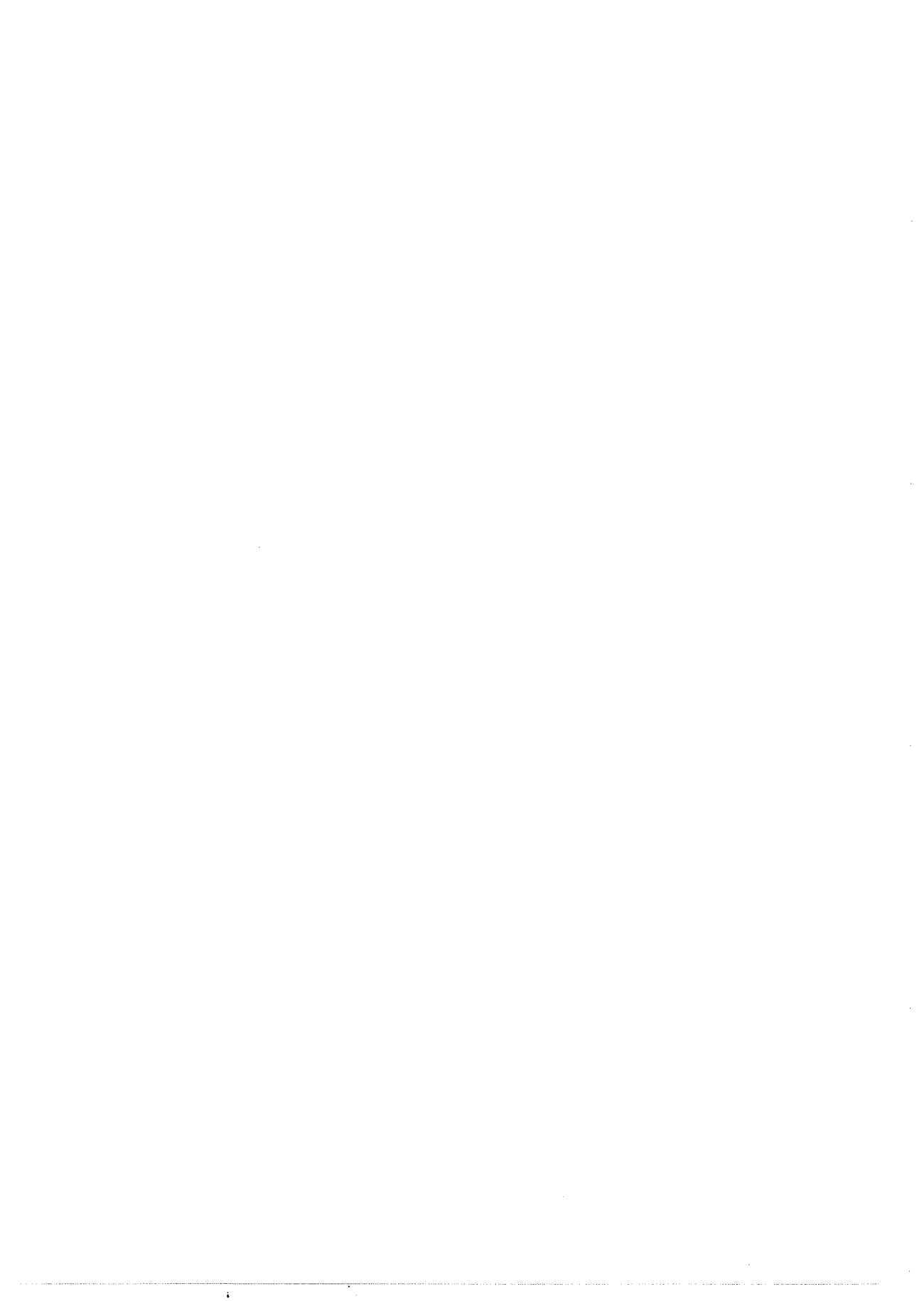
Paul Casals ha escrito: «En mi último cumpleaños, cumplí 93 años. Desde luego, esto no es ser joven. Pero la edad es algo relativo. Si continúas trabajando y te abstraes en la belleza del mundo que te rodea, la edad no necesita necesariamente envejecer. Al menos en sentido ordinario» (43).

El elixir de la juventud lo lleva –o no– cada uno dentro. La herencia, el medio ambiente y la conducta condicionan la mayor o menor longevidad. Si de lo que se trata es de añadir vida a los años y no años a la vida, su disfrute a edad avanzada –como en la juventud o madurez–, depende de nosotros mismos. Los demás pueden contribuir a reducirlo o aumentarlo. Para esto último, nada mejor que pensar, sentir y actuar como P. Picasso, cuando dijo «no se es joven, se llega a ser joven con los años».

BIBLIOGRAFIA

1. CHESNAIS, J.C.: *La revancha del tercer mundo*. Ed. Planeta, S.A. Barcelona, 1988; 7.
2. ROSTAND, J.: *El hombre*. Alianza Editorial, S.A., 4ª ed. Madrid, 1974; 36.
3. BARRAQUER BORDAS, L.L.: *El envejecimiento estructural y funcional del sistema nervioso central. Envejecimiento biológico y salud*. Caja de Ahorros de Madrid. Einea, Madrid, 1986; 56.
4. UVNAS-MOBERG, K.: *El tracto gastrointestinal durante el crecimiento y la reproducción*. Investigación y Ciencia. Prensa Científica, S.A. Barcelona, 1989; 48-54.
5. MULVIHILL, S.E.: Citado por Uvnäs-Moberg (4).
6. WIDSTROM, Ann-M.; WINBERG, J.; UVNAS-MOBERG, K.: Citado por Uvnäs Moberg (4).
7. PLATA RUEDA, E.: *Preguntas de Madres*. Ed. Médica Panamericana, Ltda. Bogotá, 3ª ed. 1989; 146.
8. JOHNSON, L.R.: *Regulation of gastrointestinal growth*. *Physiol. Rev.* 1988; 68:45.
9. POTTER, G.D.: *Desarrollo y regeneración intestinal*. Hospital Practice (Ed. española), 1990; 5: 279-286.
10. VALENZUELA, M.: *Mecanismos celulares de la secreción gástrica*. *Rev. Esp. Enf. Digest.* 1990; 77,4: 278-286.
11. HOWWEW y SCHILLER. De ellos toma los datos Tanner, J.M. Citado por Hernández, M.: *Crecimiento y nutrición*. Alimentación infantil. CEA, S.A., Madrid, 1985; 13-19.
12. BRUNDTLAND, G.H.; LIESTOL, K.; WALLOW, L.: *Height, weight and menarque age of Oslo School children during last 60 years*. *Ann. Human. Biol.* 1980; 7; 307-322.
13. ALEXANDRE, M.: *Crecimiento físico y aceleración secular en Castilla y León*. F. Medicina, Valladolid, 1986.
14. QUETELET, A. Datos recogidos y elaborados por Tanner, J.M. de la ed. inglesa de *Treatise of Man* (1842). En *A concise history of growth from Buffon to Boas*. En *Human Growth*, vol 3. Ed. Falkner, F. y Tanner, J.M. Bailliere Tindall, London, Plenum Press. New York, 1979; 530.
15. PAIDOS'84. *Estudios epidemiológicos sobre nutrición y obesidad infantil*. Coordinado por Bueno, M. Gráficas Jogamar. Móstoles, Madrid, 1985.
16. HERNANDEZ, M. y col. *Curvas y Tablas de crecimiento*. Fundación F. Orbeagozo. Bilbao, Ed. Garsí, Madrid, 1988.
17. ARRANZ, A.: *Obesidad infantil. Encuesta epidemiológica de la Comunidad de Castilla y León. Estudio longitudinal clínico*. Tesis Doctoral, F. Medicina, Valladolid, 1990.
18. Anuario Estadístico de España. INE. Clasificaciones antropométricas de los españoles varones de 1965 a 1989. Las regiones antropodemográficas están confeccionadas con el criterio de Luis del Hoyo en su trabajo *Antropodemografía española. Regiones y razas*. Real Soc. Geográfica, 1942.
19. SANCHEZ-VILLARES, E.: *El adolescente en la sociedad actual*. *An. Esp. Pediat.* 1988, 29 (Supl. 32): 291-299.
20. TANNER, J.M.: *Reproduce este grabado en Concise history of growth studies from Buffon to Boas*. En *Human Growth*, vol. 3. Ed. Falkner, F. y Tanner, J.M. Bailliere Tindall, London, Plenum Press. New York, 1979; 525.
21. VILLARME, L.R.: *Mémoire sur la taille de l'homme en France*. *Ann Hyg. Publique*. 1829, 1: 551-559.
22. QUETELET, A.: *Sur la taille moyenne de l'homme dans les campagnes et sur l'age que le croissence est completment achevés*. *Ann. Hyg. Publique*. 1830, 3: 24-36.
23. GARCIA, D.: *Villavieja. Geografía médica de este pueblo y de las alquerías*. Imp. Almaraz y Cia. Salamanca, 1909.
24. SANTOS, M.: *Recopilador de los datos de los mozos de Villavieja de Yeltes de los reemplazos de 1905 a 1985*. Agosto 1990.
25. TOJO, R.: *Evolución del crecimiento, maduración y desarrollo humano en Galicia, 1900-1980*. Academia Galega de Ciencias. Santiago de Compostela, 1984; 7-8.
26. AJURIAGUERRA, J.; REY, M.; TISET, R.: *Desintegración operativa en el envejecimiento*. Envejecimiento biológico y salud. Caja de Ahorros de Madrid. Einea. Madrid, 1986; 133-157.
27. *Diccionario de la Lengua Española*. Real Academia Española. 20 ed. Ed. Espasa Calpe, S.A., Madrid, 1986.
28. RAMON Y CAJAL, S.: *El mundo visto a los ochenta años. Impresiones de un arterioesclerótico*, 3 ed. Librería Beltrán. Madrid, 1939; 15.

29. LAIN, P. *Antropología Médica*, Ed. Salvat. Barcelona, 1985; 489.
30. GRANDE COVIAN, F.: *Dietética del envejecimiento: necesidades nutritivas de la edad avanzada*. Envejecimiento biológico y salud. Caja de Ahorros de Madrid. Einea, Madrid, 1986; 159.
31. MARIAS, J. Citado por Yela, M. en *Psicología del envejecer*. Envejecimiento biológico y salud. Caja de Ahorros de Madrid. Einsa, 1986; 204.
32. MARIAS, J.: *Edades*. ABC, 21-8-1987;3.
33. RUDMAN, D.; FELLER, A.G.; NAGRAJ, H.S. et al.: *Effects of human growth hormone in men over 60 years old*. N.Eng. J. Med. 1990, 323; 1-6.
34. LEE, M.: *Growth hormone for the elderly?*. N.Eng. J. Med. 1990, 323; 52.
35. VICENTE, J.: *Conmoción por los efectos rejuvenecedores de una hormona*. ABC, 8-7-1990; 74-75.
36. DORFMAN, N.: *Getting a shot of Youth*. TIME, 16-7-1990.
37. SAINZ DE LOS TERREROS, J.: *El elixir de la eterna juventud*. El Independiente, 22-7-1990.
38. CARRASCAL, J.M.: *Rejuvenecer*. ABC, 24-7-1990; 7.
39. IRITIA, D. y otros: *La hormona que rejuvenece ya está en España*. TIEMPO, portada, 6-8-1990; 8-12.
40. LUZURIAGA, T. y FREIJANES, J.: *Utilización terapéutica de la hormona de crecimiento*. Inf. Ter. Segur. Soc. 1990; 14; 78-84.
41. MARTINEZ, F.J.; ALVAREZ, R.; ALASTRUAY, M. y col.: *El coste de las nuevas tecnologías: análisis de la utilización de la hormona del crecimiento*. INSALUD, Madrid, 1990, 14: 87-96.
42. JIMENEZ, F.: *El Ministerio de Sanidad suspende tratamientos con hormona de crecimiento*. ABC, 6-8-1990; 60.
43. KAHN, A.: Reflexiones sobre Pablo Casals.



Retraso constitucional del crecimiento y de la pubertad

M. LOPEZ LINARES*

En la literatura médica se emplean indistintamente los términos talla baja idiopática o constitucional, variantes normales de talla baja, niños bajos con crecimiento lento, niños bajos normales, para designar a un grupo heterogéneo de niños con talla alrededor de -2 DS en relación a la media para la edad y el sexo, no atribuible a insuficiencia de hormona de crecimiento (HC), de probable origen multifactorial y con frecuente familiaridad (1-4). Este colectivo está formado básicamente por dos grupos generalmente bien definidos, que se denominan talla baja familiar o genética y retraso constitucional del crecimiento y de la pubertad (RCCP).

CARACTERISTICAS CLINICAS

Historia natural del RCCP

a) Nacimiento con peso y talla normales. b) Lentificación del crecimiento a veces desde los 3-6 meses de edad, sobre todo durante los dos primeros años (5). Hacia los tres años, el crecimiento longitudinal se estabiliza debajo del P 10, para progresar con una velocidad de crecimiento inferior al P 25 (3). La talla media para la edad cronológica es aproximadamente de -2 DS (3) y referida a la edad ósea es en general normal. El crecimiento que precede al estirón puberal se desacelera clara y en ocasiones intensamente y, cuando aquél es muy tardío, su velocidad se atenúa

(6). c) Retraso constante del comienzo de la pubertad que aparece entre los 14 y 18 años en los varones y entre los 13,4 y 16 en las niñas. El curso puberal es normal en ambos sexos en el 95% de los casos. d) Logro habitual de una talla definitiva correspondiente al potencial genético de estatura, merced a la prolongación de la duración del crecimiento. e) Edad ósea retrasada una media de 2,5 años durante la fase de crecimiento estable (3). f) Ausencia de alteraciones con influencia causal. g) Frecuente historia de RCCP en los padres y hermanos.

Talla baja familiar

a) Tallas bajas aunque normales para las de sus padres. b) Velocidad de crecimiento superior al P 25 para la edad y sexo (3). c) Comienzo de la pubertad antes de los 14 años en el varón y de los 13,4 en la niña. d) Talla final concordante con la talla diana, pero inferior al P 10 general. e) Edad ósea igual a la cronológica. f) Ausencia de retraso del crecimiento y de la pubertad en la familia.

RCCP y talla baja familiar

Es frecuente que estos dos colectivos de niños no sean separables porque se solapan en proporción diversa, debido a que la edad ósea esté solo ligeramente retrasada, el comienzo de la pubertad se retarde discretamente o puedan ser algo bajos unos padres que tuvieron RCCP

*Servicio de Pediatría. Fundación Jiménez Díaz. Universidad Autónoma. Madrid
Conferencia pronunciada en el III Memorial Profesor «Guillermo Arce».

(figura 1). Esto explica que en publicaciones actuales no se intente separar ambos subgrupos y se empleen los términos indicados al comienzo.

Frecuencia

La mayoría de las consultas por supuesta talla baja se deben a las variantes normales de crecimiento: 69,4% en una determinada unidad especializada (7). A pesar de que en teoría el RCCP debiera ser igualmente frecuente en varones que en hembras, consultan más los primeros, quizás por motivos socio-culturales o porque el umbral hipofisario al estímulo de RH-Gn para segregar gonadotropinas sea más bajo en chicas que en varones (8).

ETIOPATOGENIA

El RCCP es probablemente un grupo heterogéneo de variantes extremas de la curva de distribución normal, no un trastorno clínico (8,9). Se admite una influencia genética en su aparición, pues se registran antecedentes familiares de retraso puberal en dos tercios de los casos y a menudo en ambos padres, por lo que la herencia pudiera ser multifactorial (3). Se desconoce el motivo de la desaceleración del crecimiento durante los dos o tres primeros años de edad, no compensada hasta activarse espontánea y tardíamente el eje hipotálamo-hipófisis-gonadal. Las maduraciones somática y neuroendocrina, responsables de la pubertad, parecen tener determinantes comunes, pues los mismos trastornos que retrasan la maduración ósea retardan la pubertad (ésta se presenta a una edad ósea concreta, en situaciones normales y patológicas) (10).

El parecido clínico entre el RCCP y el déficit de HC y los resultados obtenidos con pruebas de estimulación y secreción espontánea han llevado a inferir que el

RCCP fuera un estado de insuficiencia de HC, del tipo de la disfunción neurosecretora (11), supuesto generalmente no aceptado (3,4). En ocasiones, durante el período de lentificación del crecimiento que precede al estirón puberal, se observa déficit parcial y transitorio de HC (12), patogénicamente no explicado. De algunos datos se deduce que existe correlación entre cantidad de HC segregada y crecimiento en niños sanos, es decir, parece haber relación inversa entre cuantía de HC producida y velocidad de crecimiento o talla relativa en una determinada edad (2). Dado que la metodología actual de estudio de la HC sólo permite precisar estados secretorios extremos y no los límites entre variación biológicamente normal y patológica (13), es razonable aceptar que algunos niños bajos normales no segreguen suficiente HC para un crecimiento óptimo (14).

DIAGNOSTICO

Se plantea en términos de evaluar una talla baja en niños hasta los 14 y en niñas hasta los 13,4 años o un retraso puberal acompañado de talla baja en edades superiores.

Talla baja

Por ser el RCCP un diagnóstico de exclusión, es requisito imprescindible la diferenciación con los trastornos referidos en la tabla I, especialmente con el grupo de enfermedades crónicas, los malos tratos y, en las niñas, el síndrome de Turner. Sin embargo, a veces es obligado descartar una deficiencia de HC mediante pruebas farmacológicas o de secreción espontánea durante 24 horas. Las indicaciones para valorar la secreción de HC en niños con diagnóstico de posible RCCP pueden ser: a) talla debajo de -2 DS para la edad y el sexo, b) velo-

cidad de crecimiento inferior al P 25, c) retraso de la edad ósea superior a 2 años, d) proporciones armónicas, e) pene pequeño, alteraciones de la línea media, parto de nalgas, sufrimiento perinatal, episodios de hipoglucemia y tumores, infecciones y radiación del sistema nervioso central. Si las pruebas farmacológicas muestran resultados subnormales en niños o niñas mayores de 11 y 10 años respectivamente, deben repetirse previa sensibilización o preparación con etinilestradiol u oxandrolona antes de aceptar definitivamente un déficit parcial de HC (15,16).

TABLA I.
CAUSAS MAS FRECUENTES DE TALLA BAJA.

- Talla baja idiopática.
 - . RCCP.
 - . Talla baja familiar o genética.
- Enfermedades crónicas.
 - . Malnutrición, celiaca, nefropatías...
- Síndrome de malos tratos.
- Trastornos endocrinos.
 - . Tratamiento con corticoides.
 - . Déficit de HC, hipotiroidismo...
- Defectos congénitos o genéticos.
 - . Síndrome de Turner.
 - . Retraso del crecimiento intrauterino.
 - . Displasias óseas.

Retraso puberal

De nuevo, el retraso puberal simple es un diagnóstico por exclusión y son a tener en cuenta para el diagnóstico diferencial las variedades enunciadas en la tabla II. En el varón, el RCCP es la mayoría de las veces un diagnóstico de probabilidad por ser la causa más común del retraso puberal, circunstancias que no siempre se dan en las chicas (17).

La diferenciación más importante es frente al hipogonadismo hipogonadotrópico, cuyo diagnóstico antes de 16 años en hembras y 18 en varones, es muy difícil. Se basa, con las matizaciones derivadas del sexo, en los datos siguientes (6,9): historia clínica (talla normal,

TABLA II.
CAUSAS DESTACADAS DE PUBERTAD RETRASADA.

- RCCP.
- Hipogonadismo hipogonadotrópico.
- Hipogonadismo hipergonadotrópico.
- Alteraciones de la nutrición.
 - . Anorexia mental.
 - . Competición deportiva en niñas.
 - . Temor a la obesidad.
- Otras causas.
 - . Prolactinoma.

edad ósea detenida en 13 años, anosmia, ceguera, convulsiones), estudios hormonales (secreción nocturna espontánea de Gn, respuesta de FSH y LH al análogo del RH-Gn nafarelina, secreción de testosterona con HCG), ecografía pelviana y estudio neurorradiológico.

El síndrome de Turner, causa principal de hipogonadismo hipergonadotrópico, se identifica mediante la clínica, la elevación de Gn en mayores de 10 años, el cariotipo y la ecografía pelviana. Aunque el prolactinoma sea una rara causa de retraso puberal debe dosificarse la prolactina habitualmente.

PRONOSTICO

Escasea la información acerca de la talla definitiva de estos individuos y más aún la de su correlación con las estaturas paternas. La talla alcanzada de adulto suele estar dentro de los límites normales de la población general (3,18). Se ha señalado que entre el 10 y 20% de los miembros de ciertas poblaciones tienen una talla inferior al P 3 (3). En algunas series publicadas, la talla media era -0,6 DS respecto a la media de la población general (3). Los individuos con tallas diana o con predicción de talla

menor que -3 DS es improbable que alcancen tallas normales (3).

TRATAMIENTO

La intervención puede realizarse en el periodo prepuberal, de crecimiento exclusivo, o en el puberal, que integra crecimiento y desarrollo sexual. El objetivo en el primer caso es incrementar la talla definitiva (figura 1) y, en el segundo, acelerar el crecimiento y la aparición de la pubertad, ya que probablemente no se pueda aumentar la estatura final de adulto.

Etapa prepuberal

Actualmente se utiliza HC, que en muchos ensayos clínicos ha hecho subir la talla de los niños tratados, sobre todo durante los dos primeros años (12), a pesar de no reunir criterios de deficiencia de HC (19). Se ignora si la HC aumentará la talla final de los tratados, estando por tal motivo plenamente justificado su empleo (19).

No se dispone de predictores de respuesta a la administración de HC, por lo que se aceptan al menos las siguientes indicaciones para emplear HC, basadas en criterios auxológicos (19): talla inferior a $-2,5$ DS para la edad y el sexo, velocidad de crecimiento debajo del P 25 para la edad, controlada durante un año, y predicción de talla definitiva menor que el P 3 general o desviada más de cinco cm. de la talla diana (4). No estaría justificado establecer indicaciones terapéuticas en función de respuestas subnormales o alteradas de las pruebas farmacológicas o de 24 horas, sin base auxológica. Aparentemente, motivos económicos y éticos condicionan determinadas indicaciones. El RCCP no es indicación aceptada a veces para tratar con HC (tabla III).

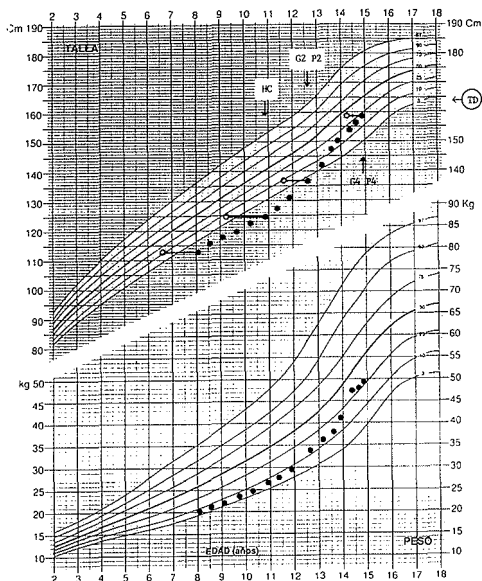


FIG. 1. — Niño diagnosticado de RCCP, talla baja familiar y probable disfunción neurosecretora de HC (valor integrado = 2,1 ng/ml de la prueba de secreción espontánea durante 24 horas con determinaciones cada 30 minutos, y pruebas farmacológicas normales). Biopsia yeyunal normal. Respuesta positiva a la administración de HC y comienzo de la pubertad a los 2 años de haber iniciado el tratamiento (¿aceleración puberal por la HC exógena?). TD = talla diana, • = tallas, o = edades óseas. (Curvas de crecimiento de Hernández M. et al. 1989).

Las dosis de HC no están definidas. Quizás los niños sin características de déficit de HC (edad ósea poco retrasada, velocidad de crecimiento escasamente afectada...) deban recibir dosis más elevadas. Se ha propuesto como dosis estándar 0,7 UI/kg/semana, en administración diaria, que pudiera ser necesario variar individualmente y resultar insuficiente en la pubertad (14). Para evitar la caída de respuesta pasado el segundo año, habría que aumentar la dosificación (20). La continuidad del tratamiento se justifica al incrementarse la talla del año anterior más de 2 cm. (19).

TABLA III.
INDICACIONES TERAPEUTICAS DE LA HC*.

- Déficit clásico o defecto de HC.
- Disfunción neurosecretora o secreción insuficiente de HC.
- HC inactiva.
- Se contempla la futura ampliación al síndrome de Turner y a otros trastornos.

* Comité asesor del INSALUD para la utilización de la HC y sustancias relacionadas (1989).

Período puberal

Los trastornos psíquicos de adolescentes debidos al RCCP hacen necesarias medidas terapéuticas que el RCCP no precisa «per se». La influencia de la talla baja y del retraso puberal en el psiquismo del adolescente y de su vida posterior no está bien documentada, pero en algunos puede determinar inadaptación social, alteraciones de conducta, pobre autoestima, etc. (21), tributarias de cuidados de tres tipos: información adecuada, soporte psicológico y farmacoterapia. Las quejas son más frecuentes en los chicos y atañen sobre todo a la talla, menos al retraso puberal o a ambos, que condicionan en gran medida la clase de producto hormonal a utilizar: HC, oxandrolona, esteroides sexuales y RH-Gn pulsátil aún en fase de ensayo clínico.

La HC se emplea poco; puede aumentar el crecimiento (22) y sólo parece indicada cuando haya déficit de HC. Al ser el estirón puberal dependiente del aumento de secreción de HC por los esteroides gonadales, los anabolizantes son un tratamiento más fisiológico. La aceleración del crecimiento producida por oxandrolona y esteroides sexuales

no depende de las dosis utilizadas, de ahí que, dosificadas adecuadamente, carecen de influencia negativa en la talla final; por el contrario, la maduración ósea y la aparición de los caracteres sexuales sí son dosis-dependientes. Los datos actuales no permiten inclinarse por uno u otro fármaco para acelerar exclusivamente la talla; con la finalidad de promover o acelerar la pubertad se emplean los esteroides gonadales.

Varones

Es aconsejable demorar al máximo la medicación (9,18), precisa sólo en el 20-25% de estos chicos (17), que puede mejorarles psicológicamente (21). a) Talla baja. Se recomienda oxandrolona a dosis de 2,5 mg/día (6,17) o testosterona depot en dosis de 50 mg/mes i.m. (9,17,21). Se comienza a los 12-14 años y se mantienen durante 6 meses, prorrogables, que pueden reducirse a 3 meses si el testículo tiene más de 4 ml. al empezar, porque durante el tratamiento a veces se inicia la pubertad (6). b) Retraso puberal. Se aconseja testosterona depot a dosis de 100 mg/mes i.m. durante 6 meses, que se pueden prolongar hasta el estadio puberal G3-G4 (9,17,21), debiendo empezar a los 14-15 años de edad.

Niñas

a) Hipocrecimiento: oxandrolona 2,5 mg/día o testosterona depot 30 mg/mes i.m. desde los 12 años durante 6 meses (9). b) Falta de feminización: estradiol depot 0,5 mg/mes i.m. o etinil estradiol 5 µg/día e incluso a dosis de 1-2 µg/día (6) desde los 13 años, por periodos de 6 meses o más hasta la fase S3-S4 del desarrollo puberal (9,17).

BIBLIOGRAFIA

1. RUDMAN, D.; KURTNER, M.H.; BLACKSTON, R.D. et al.: *Normal variant short-stature: subclassification based on responses to exogenous*

human growth hormone. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1979; 49: 92-99.

2. ALBERTSSON-WIKLAND, K.; BISCHOFBERGER, E.; BROOK, C.G.D et al.: *Growth hormone treatment of short stature*. Acta Paediatr. Scand. (suppl. 1989; 362: 9-13.
3. RANKE, M.B.; ARONSON, S.: *Adult height in children with constitutional delay of growth*. Acta Paediatr Scand (suppl) 1989; 362: 27-31.
4. HERNANDEZ, M.: *Criterios actuales de tratamiento con hormona de crecimiento*. Rev. Esp. Pediatr. 1990; 46: 1-16.
5. HORNER, J.M.; THORSSON, A.V.; HINTZ, R.L.: *Growth deceleration patterns in children with constitutional short stature: an aid to diagnosis*. Pediatrics 1978; 62: 529-534.
6. STANHOPE, R.; BROOK, C. G. D. *Trastornos de la pubertad*. En Brook CGD (dir). Endocrinología clínica pediátrica. Traducción de la 2ª ed. Barcelona: Ancora, S.A., 1989; 195-218.
7. LOPEZ SIGUERO, J.P.; PEÑAS, M.D. de las; MARTINEZ-AEDO, M.J. et al.: *La talla baja en una consulta hospitalaria de endocrinología pediátrica*. Un estudio epidemiológico. An. Esp. Pediatr. 1988; 29 (supl. 35): 37.
8. STANHOPE, R.; BUCHANAN, C.R.; FENN, G.C. et al.: *Double blind placebo controlled trial of low dose oxandrolone in the treatment of boys with constitutional delay of growth and puberty*. Arch. Dis. Child. 1988; 63: 501-505.
9. ROSENFELD, R.L.: *Diagnosis and management of delayed puberty*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1990; 70: 559-562.
10. BURSTEIN, S.; ROSENFELD R.L.: *Retardo constitucional del crecimiento y desarrollo*. En HINTZ, R.L. y ROSENFELD, R.G. (dir). *Trastornos del crecimiento*. Traducción de la 1ª ed. Barcelona: Ancora, S.A. 197: 181-200.
11. BIERICH, J.R.: *Therapy with growth hormone old and new indications*. Horm. Res. 1989; 32: 153-165.
12. GOURMELEN, M.; PHAM-HUU-TRUNG, T.; GIRARD F.: *Transient partial bGH deficiency in pre-pubertal children with delay of growth*. Pediatr. Res. 1979; 13: 221-224.
13. ALBERTSON-WIKLAND, K.: *Endocrine basis for growth-promoting therapy*. Acta Paediatr. Scand. (Suppl.) 1990; 367: 11-13.
14. VANDERSCHUUREN-LODEWEYCKX, M.: *Treatment with human GH: who, how, when and why?* Acta Paediatr. Scand. (Suppl.) 1990; 367: 23-28.
15. RODRIGUEZ ARNAO, M.D.; CASO, E.; GOMEZ-PAN, A.: *Diagnóstico del déficit de HC en los retrasos de talla*. En MORENO, B. (dir): *Retrasos del crecimiento*. Madrid: Jarpyo Editores, S.A. 1988: 63-72.
16. SHALET, S.M.: *Growth and puberty (CDGP)*. Clin. Endocrinol. 1989; 31: 81-86.
17. JOB, J.C.: *Pubertad precoz y pubertad retrasada*. Monografías de Pediatría, 1985; tomo I: 38-444.
18. PEECE, M.A.; GRECO, L.; SAVAGE, M.O. et al.: *The auxology of growth delay*. Pediatr. Res. 1981; 15: 76.
19. ROSENFELD, R., HOCHBERG, Z., ALBERTSSON-WIKLAND, K. et al.: *Conclusions: a consensus statement on growth hormone therapy*. Acta Paediatr. Scand. (Suppl.) 1990; 367: 177-178.
20. WITT, J.M.; FOKKER, M.A.; DE MUIJK KEIZER-SCHRAMA, SMPF et al.: *Effects of two years of methyonyl growth hormone therapy in two dosage regimens in prepupertal children with short stature, subnormal growth rate, and normal growth hormone response to secretagogous*. J. Pediatr. 1989; 115: 720-725.
21. RICHMAN, R.A., KIRSCH, L.R.: *Testosterone treatment in adolescents with constitutional delay of growth and development*. New Engl. J. Med. 1988; 319: 1563-1567.
22. BUYUKGEBIZ, A.; HINDMARSH, P.C.; BROOK, C.G.D.: *Oxandrolone versus growth hormone treatment of constitutional delay of growth and puberty*. Horm. Res. 1989/31/S1:44.

Algunos aspectos de la patología social en la infancia

J. CASADO FLORES*

La patología social forma hoy uno de los capítulos más importantes y extensos de la pediatría en los países occidentales, una vez superada la epidemia de enfermedades infecciosas y carencias.

En el mundo occidental nunca los niños habían tenido la oportunidad de gozar de tanta salud como ahora y, sin embargo, un grupo de ellos, niños pobres, hijos de toxicómanos, niños abusados sexualmente, abandonados o físicamente maltratados, hijos de madres adolescentes o niños de ciertas etnias, sectas y grupos marginales carentes de recursos, viven pegando a la abundancia pero soportando carencias afectivas, nutritivas, sanitarias cuando no la explotación.

Vamos a desarrollar aquí tres aspectos del gran capítulo de la pediatría social: la repercusión de la pobreza sobre el desarrollo de los niños, el síndrome del niño maltratado y abusado sexualmente y, por último, los problemas de los hijos de padres adictos a la heroína, aspectos todos ellos que, en ocasiones, sufren las mismas familias y los mismos niños.

EL EFECTO DE LA POBREZA SOBRE LA SALUD INFANTIL

La pobreza constituye por sí sola un riesgo para la salud. Los hijos de ambientes sin recursos económicos, los hijos de padres pobres, o de sociedades

pobres, tienen más problemas de salud, mayor morbilidad y mayor mortalidad que los niños que viven en ambientes no pobres. En los países más ricos existen familias muy pobres. En Estados Unidos 1 de cada 5 niños vive en la pobreza y, en España, un número indeterminado de hijos de familias inmigrantes, ciertas etnias, hijos de heroinómanos, alcohólicos y niños pertenecientes a familias constituidas por un sólo miembro y/o cónyuge, viven en ocasiones sin tener cubiertas sus necesidades alimenticias, sanitarias, ni educativas.

Efectivamente, los niños pobres reciben peor alimentación, insuficiente o mal equilibrada, incidiendo en ellos con más frecuencia la falta de crecimiento, las enfermedades, carencias tales como anemia ferropénica (1,2) y probablemente otras carencias de minerales y oligoelementos. También están más expuestos a sufrir accidentes e intoxicaciones y ello por dos razones, mayor exposición y menor prevención (intoxicación por monóxido de carbono, incendio de la vivienda-chabola, quemaduras de cocina, ingestión de cáusticos), de forma que algunas intoxicaciones son casi exclusivas de las familias pobres (monóxido de carbono, plomo).

Además, estas familias utilizan escasamente los sistemas de prevención de enfermedades. Así, las mujeres pobres tienen mayor posibilidad de tener recién nacidos de bajo peso (3) por insuficientes cuidados obstétricos, mala nutrición, mayor estrés, tabaquismo o etilismo.

*Hospital del Niño Jesús. Universidad Autónoma. Madrid
Conferencia pronunciada en el III Memorial Profesor «Guillermo Arce».

Estos neonatos pobres tienen mayor mortalidad postnatal, menor cociente intelectual y mayor probabilidad de tener problemas escolares futuros (4). El menor acceso de los niños pobres a los métodos de intervención primaria (inmunizaciones), secundaria (despistajes de errores congénitos del metabolismo) o terciaria (utilización de los servicios hospitalarios especializados) hacen que la prevención en la aparición de ciertas enfermedades o en sus secuelas sean inferiores a las de los niños con recursos económicos suficientes.

El mayor absentismo escolar y el poco estímulo hacen que estos niños tengan un elevado índice de fracaso escolar. De 158 variables estudiadas, los factores que permitieron predecir a los 4 años de edad el rendimiento intelectual de un grupo numeroso de neonatos, fueron el estado socioeconómico de los padres y la educación de la madre (5).

Resumiendo, los niños pobres existen dentro de las sociedades ricas; tienen peor estado de nutrición, mayor número de accidentes, más infecciones, más absentismo escolar y menos posibilidades por tanto de desarrollarse intelectualmente, sufriendo un índice mayor de mortalidad y morbilidad que los niños no pobres del mismo entorno. Los niños pobres pagan por su pobreza un alto precio en salud y en posibilidad de desarrollo. Esto podría ser paliado, en parte, si los médicos pediatras asumieran un mayor compromiso en la defensa de estos niños, denunciando y obligando a las instituciones públicas y privadas a realizar intervenciones eficaces.

EL MALTRATO EN LA INFANCIA

Aunque se conoce desde siempre la existencia de abuso y maltrato a los niños, el término «Síndrome del Niño Maltratado» fue acuñado por un pediatra

norteamericano tan sólo hace unas décadas (6) para describir a los niños que habían sido víctimas de maltratos físicos. Actualmente, se utiliza más ampliamente y el término abarca también a los niños que sufren privaciones alimenticias y emocionales provocadas, abuso sexual, agresiones químicas, administración innecesaria de medicamentos o sustancias que alteran el normal funcionamiento orgánico provocando o simulando enfermedades (síndrome de Munchhausen) así como aquellas situaciones de negligencia de las que el abandono infantil es la forma más extrema. Cuando hoy hablamos de niños maltratados, nos referimos a los abusos físicos, psicológicos, sexuales, químicos así como a aquellas situaciones de negligencias.

La *detección del maltrato*, excepto en las formas del niño apaleado y abandonado, es difícil y por ello se requiere una formación específica (7), que permita a los profesionales de la salud (pediatras, médicos de familia, traumatólogos, ginecólogos, radiólogos y enfermeras), profesionales de la educación (maestros y cuidadores de niños) y trabajadores sociales, el conocimiento de los factores personales, familiares y sociales, de riesgo, así como las formas de presentación que permitan la detección de casos y el correcto enfoque para la solución del problema.

Debe sospecharse la existencia de maltrato ante toda lesión física no explicada, sobre todo cuando el paciente es menor de tres años (8) y concurren una o más de las siguientes características: múltiples visitas realizadas por traumatismos o intoxicación al mismo o diferente centro asistencial; discordancia entre la historia relatada por los padres y los hallazgos encontrados en la exploración física; disputa familiar o acusaciones mutuas de negligencia previa durante la admisión del paciente; consulta no justificada y actitud temerosa de los padres;

intervalo excesivo entre la producción de la lesión y la realización de la consulta; signos de abandono y suciedad en los padres y/o en los niños, existencia de datos que hagan pensar en alcoholismo u otra drogodependencia de los padres (9).

Los médicos practicarán una exploración física minuciosa buscando pequeños signos de maltrato. El aspecto del niño puede ser de abandono, suciedad y signos de malcuidado (8). Algunos, sin embargo, aparecen limpios y recién aseo, pero presentan lesiones difíciles de explicar y una historia contradictoria. Algunos niños padecen deshidratación sin causa aparente, otros, signos de malnutrición sin enfermedad digestiva ni general que lo justifique y algunos presentan enfermedades crónicas descompensadas, abandonados o no tratados. Los hallazgos más frecuentes encontrados en los niños maltratados físicamente son: equimosis, escoriaciones, hematomas, quemaduras, cicatrices (10), pudiéndose conocer el tiempo transcurrido desde que se produjo la lesión por el color de las contusiones y hematomas (11).

Las *fracturas* de los huesos de la cara, del cráneo o de los huesos largos de las extremidades son frecuentes (12, 13) y aparecen en uno de cada tres niños menores de 3 años. Son características las fracturas múltiples y en especial de los huesos largos. En ocasiones, las fracturas de los huesos del cráneo se asocian a hematoma subdural, aunque éste también puede aparecer sin fractura cuando el niño es bruscamente zarandeado, lo que produce contusión del encéfalo al chocar contra los huesos del cráneo (14).

Los niños con fractura de cráneo y/o hematoma subdural presentan un cuadro clínico de hipertensión intracraneal y síntomas tales como vómitos en escopeta, disminución del estado de conciencia o coma, convulsiones, alteración

de la marcha o del tono muscular, dislopia, pudiendo producir la muerte. La Rx de cráneo, ecografía cerebral transfontanelar en los lactantes pequeños y el TAC permitirán realizar el diagnóstico.

A los lactantes y preescolares golpeados se les examinará radiográficamente todo el esqueleto. En ocasiones, aparecen callos de fracturas óseas antiguas, a veces no detectadas en diferentes estadios de resolución. Es característico del maltrato físico los desprendimientos epifisarios; las hemorragias subperiósticas que más tarde se calcificarán, producidas por la fuerza de torsión que la mano del adulto genera al agarrar y girar bruscamente sobre las extremidades del pequeño paciente (12, 13). Estas últimas lesiones radiográficas son similares a las encontradas en los déficits de vitaminas C y D, por lo que es necesario hacer el diagnóstico diferencial entre el síndrome del niño maltratado y el escorbuto y raquitismo.

Una buena parte de los maltratos físicos no son detectados (6), unas veces porque se ocultan a servicios sanitarios, educativos, servicios sociales o policía; otras porque no son detectados como tales, ya que la formación específica para la detección del maltrato, especialmente en nuestro medio, es insuficiente. Los niños físicamente maltratados son etiquetados con frecuencia con otra patología.

Los padres o tutores de los niños de cualquier edad, especialmente los de edad escolar, pueden referir que éstos padecen síntomas o signos que simulan graves y raras enfermedades, lo que obliga a realizar exploraciones médicas innecesarias, peligrosas y costosas. Esta nueva forma de maltrato denominada *Síndrome de Munchhausen* por poderes (15), debe ser sospechada cuando la enfermedad del niño recidiva inexplicablemente, con la hospitalización desaparecen los síntomas, el cuadro clínico no corresponde a ninguna enfermedad

conocida, así como cuando el responsable de la simulación está tranquilo y no demanda un diagnóstico concreto.

El *abuso sexual* es una forma de maltrato, con alta frecuencia en aquellos países donde ha sido investigado. En Estados Unidos, algunos estudios (16) señalan que el 29% de las mujeres y el 10% de los hombres sufrieron abusos sexuales antes de llegar a la edad adulta. Otros indican que el 7% de los casos de los niños maltratados fueron por abuso sexual y que el 5,6% de los niños son víctimas de abuso sexual. En Holanda, desde el año 1988, constituyen el 7,2% de todos los maltratos (17). En algunas investigaciones recientes, los abusos sexuales constituyen la principal forma de maltrato en la infancia (18).

Los abusos sexuales a los niños pueden estar producidos por cualquier adulto, incluso por sus padres o madres biológicos (19, 20). El diagnóstico es difícil ya que el abuso sexual generalmente es ocultado. Cuando es denunciado o se sospecha, el médico, con frecuencia, carece de experiencia para la realización del diagnóstico. Los niños y niñas pueden tener dificultad para caminar o para sentarse, requieren haber sido abusados por adultos generalmente familiares o cercanos, y en la exploración física se encuentran lesiones del esfínter anal o del himen (hemorragia vaginal o anal), signos de inflamación o flujo vaginal. En ocasiones se encuentran cuerpos extraños, signos de enfermedad sexual crónica y positividad de algunos test, tales como fosfatasa ácida, gonorrea o esperma en vagina y recto. Pueden encontrarse espermatozoides móviles durante las primeras seis horas tras el abuso y espermatozoides inmóviles durante los siguientes tres días. Los médicos pediatras deben aprender a explorar la anatomía normal de los genitales femeninos y del ano del niño y niña (21) para poder así conocer los genitales y anos violados (22).

PROBLEMAS SANITARIOS DE LOS HIJOS DE PADRES ADICTOS A LA HEROÍNA

Los recién nacidos de madre adicta a la heroína presentan retraso en el crecimiento intrauterino, incremento de las infecciones prenatales, bajo peso al nacimiento, síndrome de abstinencia neonatal a la droga, patrones anormales del sueño así como infecciones neonatales, todo lo que se traduce en aumento de la mortalidad de este grupo de niños (23).

Las repercusiones de la adicción a la heroína de la madre sobre el niño, fuera del periodo neonatal, así como las consecuencias de la dependencia a la droga del padre, son poco conocidas.

Nosotros (24) hemos investigado en 75 niños, hijos de padres adictos a la heroína (uno o ambos padres), de edades comprendidas entre 4 días y 14½ años, qué problemas médicos y sociales presentaban y hemos encontrado que este grupo de pacientes son hospitalizados frecuentemente por: 1) patología infecciosa facilitada por el hacinamiento, falta de higiene, inmunodeficiencia por malnutrición, e infecciones de transmisión vertical, 2) patología carencial (malnutrición, anemia ferropénica, hipovitaminosis D y 3) patología relacionada con el abandono y la negligencia en el cuidado (niño maltratado, accidentes de repetición) (24).

En el mundo occidental y en nuestro país el consumo de heroína se ha incrementado especialmente entre adultos jóvenes y adolescentes y, en consecuencia, cada año hay más niños cuyos padres son heroínómanos. En un estudio realizado en Madrid (25) sobre 202 heroínómanos con hijos en edad escolar y preescolar, se encontró que 4 de cada 5 tenían hijos menores de 6 años, uno de cada cuatro niños vivían sin familia estructurada, con uno sólo de los progenitores y más de la mitad de los padres padecían o habían padecido enfermedada-

des infecciosas (82% hepatitis, 10% enfermos de transmisión sexual).

Por tanto, los niños cuyos padres, uno o ambos, son adictos a la heroína, presentan problemas neonatales por enfermedades infecciosas, carenciales y derivadas de la negligencia y el abandono y además tienen un riesgo aumenta-

do para padecer inadaptabilidad social, marginalidad y delincuencia.

Por ello, consideramos que los hijos de padres adictos a la heroína representan un grupo de riesgo que debe ser especialmente controlado por los pediatras y por trabajadores sociales (24).

BIBLIOGRAFIA

1. EGBUONU, L.; STARFIELD, B.: *Child health and social status*. Pediatrics 1982; 69: 550-57.
2. YIP, R.; BINKIN, N.J.; FLESHOOD, L. et al.: *Declining prevalence of anemia among low-income children in the United States*. JAMA, 1987; 258:1619-1623.
3. KLEINMAN, J.C.; KESSEL, S.S.: *Racial differences in low birth weight: Trends and risk factors*. N. Engl. J. Med. 1987; 317: 749-754.
4. ESCALONA, S.K.: *Babies at double hazard: Early development of infants and biological and social risk*. Pediatrics 1982; 70: 670-676.
5. BROMAN, S.; NICHOLS, R.; KENNEDY, W.: *Preschool IQ: Prenatal and early developmental correlates*. Hillsdale, New Jersey, Laurence Erlbaum, 1975.
6. KEMPE, C.H.; SILVERMAN, F.N.; STEELE, B.F. y cols.: *The Battered Child Syndrome*, JAMA, 1982; 181: 17-24.
7. MORROJ, G.: *Residency training in management of child abuse*. Pediatrics 1988; 4: 513-4.
8. ELLERSTEIN, N.S.: *The cutaneous manifestations of child abuse and neglect*. AJDC 1979; 133: 906-909.
9. FONTANA, V.J.: *The diagnosis of the maltreatment syndrome in children*. Pediatrics 1973; 51:780-782.
10. AMA. *Diagnosis and treatment guidelines on child abuse and neglect*. Ama Council on Scientific Affairs. Report 1, 1984.
11. WILSON, E.F.: *Estimation of the age of cutaneous contusion in child abuse*. Pediatrics 1977; 4: 750-753.
12. RADKOWSKI, M.A.; MERTEN, D.F.; LEONIDAS, J.C.: *The abused child: Critere for radiological diagnosis*. Radiographics 1983; 3: 262.
13. HOBBS, C.J.: *Skull fracture and the diagnosis of abuse*. Arch. Dis. Child. 1984; 59: 246-252.
14. ZIMMERMAN, R.A.; BILANIUK, L.P.; BRUCE, D. y cols.: *Computed tomography in craniocerebral injury in the abused child*. Radiology 1979. 130: 687-690.
15. MEADOW, R.: *Munchhausen Syndrome by proxy*. Arch. Dis. Child. 1982; 57: 92-98.
16. FINKLEHOR, D.: *A sourcebook on child sexual abuse*. Beverly Hills, Calif. Sage Publications Inc. 1986.
17. PIETERSE, J.J.; VAN URK, H.: *Maltreatment of children in the Wetherlands: an update after ten years*. Child Abuse and Neglect 1989; 13:263-269.
18. MARSHALL, W.N.; PULS, T.; DAVIDSON, C.: *New Child abuse spectrum in an era of increased Awareness*, AJDC, 1989; 142:664-667.
19. GORDON, M.: *The family environment of sexual abuse: a comparison of natal and stepfather abuse..* Child Abuse and Neglect, 1989; 13:121-130.
20. KRUG, R.S.: *Adult male report of childhood sexual abuse by mothers: case descriptions, motivations and long-term consequences*. Child Abuse and Neglect, 1989. 13: 111-119.
21. MCCANN, J.; VORIS, J.; SIMON, M. and WELLS, R.: *Perianal findings in prepubertal children selected for nonabuse: a descriptive study*. Child Abuse and neglect, 1989; 13:179-193.
22. HOBBS, C.J.; WYNNE, J.M.: *Sexual abuse of English boys and girls: the importance of anal examinations*. Child Abuse and Neglect, 1989; 13:195-210.
23. ZELSON, C.; RUBIO, E.; WASERMAN, E.: *Neonatal narcotic addiction: 10 years observation*. Pediatrics, 1971; 48: 178-189.
24. CASADO FLORES, J.; BAÑO RODRIGO, A.; ROMERO, E.: *Social an medical problems in children of heroin-addicted parents: a study of 75 cases*. AJDC en prensa.
25. LAZCANO HERNANDEZ, J.L.; DANADEU LUENGO, J.: *Estudio de 202 heroinómanos con hijos en edad escolar y preescolar: Influencias familiares y sanitarias sobre éstos*. Estudio no publicado.



Fibrosis quística. Aspectos sociales

D. GARCIA NOVO*

RESUMEN CLINICO

La fibrosis quística (F.Q.) es la enfermedad genética letal más frecuente en la raza blanca. El tipo de herencia es autosómica recesiva y su incidencia se estima en 1/2.500 R.N. vivos. La enfermedad consiste en un trastorno generalizado de las glándulas exocrinas, que se caracteriza por niveles altos de cloro en el sudor y secreciones muy espesas que producen obstrucción intestinal neonatal (ileo meconial), insuficiencia pancreática, azoospermia en los varones y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, así como otras manifestaciones menos frecuentes, que se observan en el transcurso de la enfermedad, como son la cirrosis hepática, diabetes mellitus, cor pulmonale... (1).

Actualmente se ha descubierto el gen que transporta la mutación de la FQ y es posible realizar diagnóstico prenatal y de heterocigosidad en los hermanos (2).

Aunque el defecto básico no está bien precisado, los estudios fisiopatológicos realizados sugieren que la anomalía reside en una alteración de la regulación de los canales del cloro en las células epiteliales (3). Gracias al mejor conocimiento de la fisiopatología, al desarrollo de la nutrición, que permite disponer de alimentos más adecuados para estos enfermos, y de la farmacología que facilita la utilización de fermentos pancreáticos resistentes al jugo gástrico y antibióticos más activos frente a pseudomona, la esperanza y calidad de vida de estos en-

fermos ha mejorado considerablemente. Mientras en los años 40-50, estos niños morían en la primera infancia, actualmente, en los países desarrollados, donde se les proporciona una atención especializada, la supervivencia media es de 20 años, y un gran número de enfermos de F.Q. llegan a la edad adulta con diferentes grados de afectación física (4).

PROBLEMAS SOCIO-SANITARIOS

Por tratarse de una enfermedad relativamente frecuente, crónica e invalidante, la FQ supone un problema sanitario y social de primera magnitud, que sobrepasa las posibilidades del enfermo y su familia y plantea claras demandas del sistema sanitario y de los sistemas sociales de la comunidad.

La primera de ellas es la necesidad de una atención médica especializada y de alta calidad. La afectación multisistémica de la FQ precisa ser tratada por un equipo de profesionales de distintas especialidades: pediatras gastroenterólogos, neumólogos, fisioterapeutas especializados en rehabilitación respiratoria, microbiólogos familiarizados con el procesamiento del cultivo de esputo, nutricionistas, peditricas y genetistas. Así han surgido los Centros o Unidades de FQ, que llevan muchos años funcionando en EEUU y Europa y que han contribuido de manera decisiva al incremento de longevidad de estos pacientes.

* Hospital del Niño Jesús. Universidad Autónoma. Madrid.

Conferencia pronunciada en el III Memorial Profesor «Guillermo Arce».

Otro grave problema social es el derivado del alto costo económico del tratamiento médico. En pacientes ambulatorios, el coste medio es de 30.000 ptas/mes, en muchas ocasiones superior a las posibilidades de la familia. A través de las Asociaciones de Padres de FQ, se hizo llegar esta preocupación a la Administración, la cual autorizó en 1988 a dispensar desde las farmacias hospitalarias, los medicamentos precisos para el tratamiento ambulatorio de los pacientes. Sin embargo, al no haber dispuesto de una previsión de fondos destinados a este fin, en algunos hospitales con presupuesto ajustado no se está llevando a efecto. Por otra parte, esta medida no llega a los pacientes de FQ tratados en hospitales no dependientes del Insalud.

Tan importante como los aspectos anteriores es proporcionar a las familias y enfermos un adecuado apoyo psicológico. Numerosos estudios realizados en las familias de FQ han demostrado que viven bajo una situación de stress emocional permanente, que se incrementa en determinadas situaciones y se traduce en incapacidad para aceptar la enfermedad del niño, ansiedad, hostilidad hacia el mismo, depresión subclínica o sobreprotección. Como en cualquier otra enfermedad crónica, la atención preferente al hijo enfermo puede desarrollar problemas emocionales y de conducta en los hijos sanos (5, 6).

Por parte del paciente con FQ, factores como separaciones de la madre en etapas precoces por hospitalización, la conciencia de cronicidad de la enfermedad, la pérdida de autoestima por las limitaciones físicas inherentes a la enfermedad crónica, además de las anomalías corporales propias de la FQ (acropaquias, talla baja, retraso puberal...) o la gran dependencia de los cuidados de sus padres, pueden alterar el desarrollo psicológico y dar lugar a diversos mecanismos de adaptación en forma de sentimiento de culpabilidad, minusvalía, inhi-

bición intelectual o dependencia física, que contribuyen a su aislamiento y le impiden integrarse en el grupo social de la escuela o el trabajo. En otras ocasiones, surgen actitudes de rebeldía, negación de la enfermedad y abandono del tratamiento médico (esta situación es muy frecuente en la etapa de la adolescencia y representa un grave riesgo para la vida del enfermo) (7).

ORGANIZACIONES

En respuesta a estas demandas sanitarias y sociales, se han creado en países desarrollados organizaciones encargadas de promover la lucha contra la FQ. En EEUU existe la Fundación de la Fibrosis Quística cuyas misiones son:

1) Subvencionar e impulsar la investigación de todas las áreas referentes a la enfermedad.

2) Acreditación de los Centros de Fibrosis Quística.

3) Contribuir a la divulgación y educación de los enfermos mediante la publicación de folletos orientados a los padres, pacientes, profesores y sociedad en general. Esta organización obtiene sus fondos de donaciones privadas, estatales y campañas nacionales de cuestación. Existen además los Centros de Fibrosis Quística, en un total de 125 en Norteamérica, localizados habitualmente en hospitales universitarios que les proporcionan apoyo logístico. En estos centros se realiza la terapéutica de los enfermos y se promueve su cuidado en base a equipos de salud, de atención domiciliaria y es donde está centrada la investigación (1).

PROBLEMATICA DE LA FQ EN NUESTRO PAIS

Distra mucho de ser la situación descrita anteriormente. Uno de los problemas más importantes es el escaso cono-

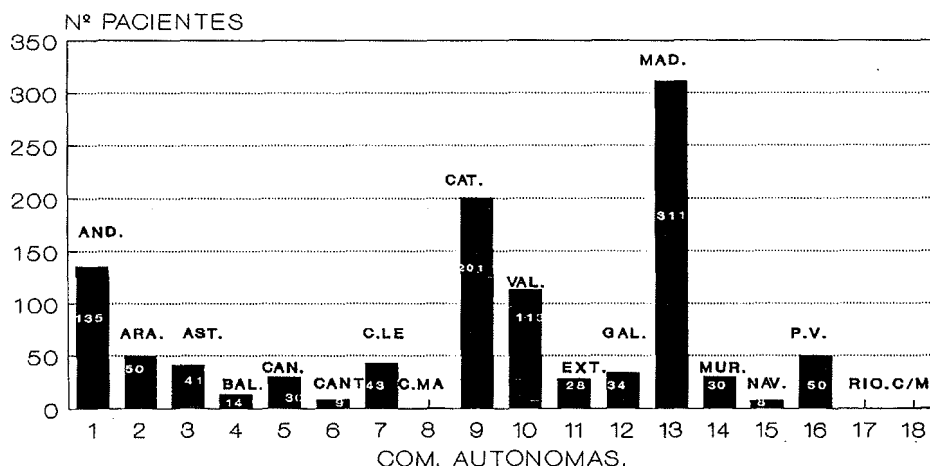


FIG. 1. - Número de enfermos de FQ en las diversas comunidades autónomas (encuesta nacional de 1989).

cimiento que se tiene de la enfermedad por las autoridades sanitarias, en lo que hay que reconocer que los médicos no estamos libres de culpa, al no haber sabido difundir adecuadamente los problemas y posibles soluciones.

Las consecuencias de esta falta de información las padecen los enfermos, que se han visto privados de prestaciones que se dan en otras enfermedades crónicas: medicamentos gratuitos, creación de unidades especializadas, cuidados especiales, exenciones familiares fiscales, prioridad para acceder a un empleo...

No existe un plan nacional de detección precoz durante el periodo neonatal, ni tampoco se conoce la incidencia real de esta enfermedad en la población española. En una encuesta nacional realizada en 1989 (fig. 1) se registraron 1.042 pacientes de FQ, número a todas luces inferior a lo esperado (1/6.000 R.N. vivos). Es seguro que existen enfermos con diagnósticos erróneos, tales como asma, malabsorción, etc., que padecen en realidad FQ.

La asistencia reglada de los pacientes se ha iniciado en algunos hospitales pe-

diátricos desde el advenimiento de las especialidades de Gastroenterología y Neumología y, aunque funcionan como unidades de FQ, la cantidad de enfermos que se controlan en ellas es todavía pequeña. La desconexión existente entre hospitales y asistencia primaria hace que los pacientes se vean obligados a depender del hospital para cualquier eventualidad, lo que les acarrea numerosos viajes, molestias y absentismo laboral de los padres. Por razones idénticas, la transferencia del paciente del hospital pediátrico al de adultos suele ser traumática, ya que el enfermo se siente obligado a recibir atención médica en hospitales donde su problemática no es bien conocida.

Tampoco hay un plan nacional de investigación y la sociedad en general desconoce las implicaciones de esta enfermedad. En junio de 1988, se fundó la Asociación Científica Española de Lucha contra la FQ, en la que se han integrado profesionales de diversas especialidades que atienden a estos enfermos. Desde entonces se vienen realizando reuniones monográficas anuales sobre la enfermedad. También existen diversas asociaciones autonómicas de padres de FQ, que

se han reunido en la Federación Española contra la Fibrosis Quística. Estas asociaciones han demostrado ser activas ante la Administración, y las mejoras obtenidas se deben en gran parte a ellas, pero siguen siendo a todas luces insuficientes. Un informe, con propuestas

concretas de actuación, ha sido elaborado por el Presidente de la Asociación Científica Española para el Ministerio de Sanidad, y es de esperar que se obtenga una respuesta favorable en breve plazo (8).

BIBLIOGRAFIA

1. LLOYD STILL, D.M.; LLOYD-STILL, J.D.: *Textbook of Cystic Fibrosis*. Ed. John Wright. Boston, Bristol, London, 1983.
2. CASALS SENENT, T.; NUNES MARTINEZ, V.; GIMENEZ GASCO, J. y cols. *Diagnóstico prenatal de fibrosis quística en familias españolas utilizando arcadores de DNA: Nuestra experiencia en 1987-89*. An. Esp. Pediatr. 1990; 32: 287-292.
3. STERN, R.C.: *Cystic Fibrosis: Recent developments in diagnosis and treatment*. Pediatrics. Review, 1986; 7: 276-286.
4. PENKETH, A.; WISE, A.; MEARN, M.R. y cols.: *Cystic Fibrosis in Adolescents and Adults*. Thorax 1987; 42: 526-532.
5. WALKER, L.S.; FORD, M.B.; DONALD, W.B.: *Cystic Fibrosis and Family Stress: Effects of age and severity of illness*. Pediatrics. 1987; 79: 239-241.
6. EIGEN, H.; CLARK, N.M.; J.M.: *NHLBI Workshop Summary. Clinical Behavioral Aspects of Cystic Fibrosis: Directions for Future Research*. J. Respir. Dis. 1987, 136: 1509-1513.
7. MEARN, M.B.: *Special Problems for the Teenager with Cystic Fibrosis*. J. Royal Soc. Med. 1987; (Supp. 12) 79: 51-54.
8. ESCOBAR CASTRO, H.: *Informe sobre Fibrosis Quística*. 1ª Reunión Federación Nacional Asociación de Fibrosis Quística. Madrid, 1987.

Neumopatías agudas virales. Estudio epidemiológico en niños hospitalizados

R. ESCORIHUELA ESTEBAN Y V. SANCHEZ PEREZ*

Las infecciones respiratorias agudas son la causa más frecuente de consulta en pediatría ambulatoria y de urgencias; también son el motivo fundamental de ingreso en niños menores de 2 años y del 5% de todos los fallecimientos.

La importancia del problema se recoge en los planes de la OMS que hace de este tema uno de los objetivos de estudio prioritario. Los estudios epidemiológicos ayudan a conocer aspectos relacionados con el problema y a tratar con más efectividad a estos pacientes.

Desde el punto de vista clínico, las infecciones respiratorias agudas se clasifican en cinco categorías: Rinofaringitis, laringitis, bronquitis, bronquiolitis y neumonías. La delimitación del cuadro clínico en una de las formas expuestas, se hace en base a la sintomatología predominante, dado que la infección puede afectar a varios lugares del tracto respiratorio.

Los virus son los agentes etiológicos más frecuentemente implicados en las infecciones respiratorias agudas; para demostrarlo se dispone de técnicas de detección directa y estudios de seroconversión.

Se presenta un grupo de pacientes que ingresaron por infección respiratoria aguda viral comprobada mediante sero-

conversión, y se muestra la incidencia etiológica y otros aspectos epidemiológicos y clínicos.

PACIENTES Y METODOS

El periodo de estudio fue de 4 años (1985-88); durante el mismo se practicaron estudios serológicos en 301 pacientes ingresados, siendo los resultados positivos, para alguno de los patógenos estudiados, en 164 (54%). El presente estudio analiza los datos de 108 pacientes, no seleccionados, con seroconversión.

La información fue recogida de la documentación clínica de los pacientes, incluida en una base de datos (Sigma 87) y procesada en un ordenador personal.

Para el diagnóstico de las diferentes formas clínicas se atendió a criterios clínicos y radiológicos, seleccionándose, en todos los casos, uno de ellos en base al cuadro predominante y/o a la gravedad.

Los estudios serológicos fueron realizados en el departamento de Microbiología de la FJD por la Dra. P. Gómez e incluyen los siguientes agentes: Virus respiratorio sincitial (VRS), Adenovirus, Influenzae, Parainfluenzae, Mycoplasma

** Servicio de Pediatría. Fundación Jiménez Díaz. Universidad Autónoma. Madrid
Conferencia pronunciada en el III Memorial Profesor «Guillermo Arce».*

pneumoniae, *Coxiella burnetii*, *Chlamydia psittaci* y *trachomatis*, Herpes, Citomegalovirus, Ebstein Barr, sarampión y rubeola. Las muestras fueron recogidas con diez días de margen entre la fase aguda y convaleciente.

RESULTADOS

Los agentes etiológicos implicados fueron los siguientes: VRS 34%, Adenovirus 10%, Parainfluenzae 8%, Influenzae 1%, *Mycoplasma* 32% y otros 15% (fig. 1).

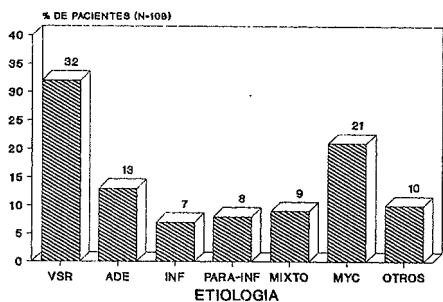


FIG. 1. — *Neumopatías agudas virales.*
Agentes etiológicos

En relación a los meses de presentación se ve que, respecto al VRS, fueron entre octubre–marzo con máxima incidencia en diciembre y enero (fig. 2). Similar distribución se halla para el Adenovirus, aunque en éste la máxima incidencia fue en febrero. La importancia epidemiológica de *Mycoplasma pneumoniae* se reparte a lo largo de todo el año.

Los diferentes cuadros clínicos encontrados en los 180 pacientes hospitalizados fueron: Rinofaringitis 9%, laringitis 3%, bronquitis 17%, bronquiolitis 7% y neumonías 64% (fig. 3).

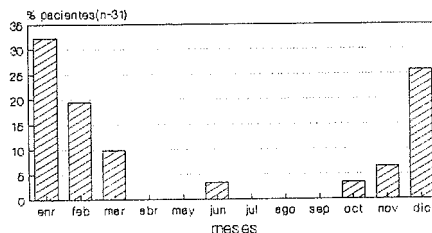


FIG. 2. — *Neumopatías agudas virales por virus sincitial respiratorio por mes de ingreso*

La distribución por edades muestra un predominio entre los 6 meses y los dos años. La edad media en relación con los diagnósticos clínicos fueron las siguientes: rinofaringitis 3 años, laringitis 2 años, bronquitis 2,8 años, bronquiolitis 7,5 meses y neumonías 4 años.

Cuando se relaciona el agente etiológico y el diagnóstico clínico se comprueba que los virus son capaces de producir cualquiera de ellos. *Mycoplasma* solo fue implicado en cuadros de neumonia (Tabla I).

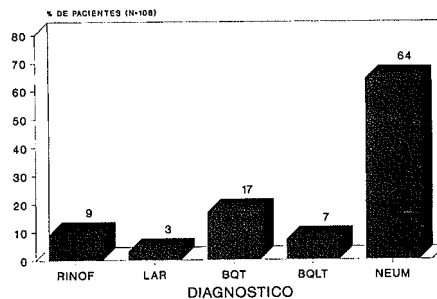


FIG. 3. — *Neumopatías agudas virales.*
Diagnóstico clínico

Entre los datos clínicos de presentación destacan la tos, presente en el 93% de los casos, fiebre (86%) y dificultad respiratoria en 49%. En cuanto a los datos de exploración física resalta la pre-

TABLA I.—NEUMOPATIAS AGUDAS VIRALES.
AGENTE ETIOLOGICO Y DIAGNOSTICO CLINICO

	VRS	AD	PI	I	MYC	Otros
Rinofaringitis	1	1		1		6
Laringitis	1	1				1
Bronquitis	4	5	2	2		4
Bronquiolitis	6	1	1			
Neumonía	23	7	6		22	8

VRS = V. respiratorio sincitial

AD = Adenovirus PI = Parainfluenza

I = Influenza MYC = Micoplasma neumonial

sencia de sibilancias en casi el 66% de los casos, dato de gran interés por las implicaciones terapéuticas, en cuanto al uso de broncodilatadores que conlleva.

En cuanto a las pruebas complementarias solo vamos a referirnos a dos: el recuento leucocitario, en que se aprecia que el 80% de los pacientes mostraron valores inferiores a 15000, siendo menor de 12000 el 56%, y el estudio radiológico, no siempre fácil de interpretar, cuyos resultados exponemos a continuación: estudio normal o sin alteraciones relevantes 15%, imágenes de atrapamiento aéreo 26%, refuerzo hilar bilateral 46% e imágenes de condensación parenquimatosas en 41%.

Por último se muestra el análisis del tratamiento efectuado durante la estancia hospitalaria, destacando que el 59% recibieron antibioterapia y el 36% broncodilatadores. En el 4% de los pacientes se emplearon medidas de asistencia respiratoria, siendo en todos los casos presión positiva continua en faringe.

COMENTARIOS

Una de las limitaciones del estudio serológico es los falsos negativos en pacientes menores de 6 meses: por este

motivo sólo 8 pacientes figuran con el diagnóstico de bronquiolitis aún cuando la incidencia de ingreso hospitalario es mucho mayor. Este dato, repetidamente comprobado, orienta hacia la práctica de métodos de diagnóstico directo en estos pacientes.

Otra limitación es el tiempo que transcurre hasta la obtención de los resultados. A pesar de que en ocasiones no influyen los datos de seroconversión en el tratamiento, creemos que llegar al conocimiento etiológico de un proceso, con la enseñanza que ello supone, justifica el pequeño esfuerzo económico y las molestias causadas al paciente.

El VRS es el agente etiológico más frecuentemente hallado, como ocurre en todos los trabajos consultados. Destaca su participación en la producción de neumonías (23 pacientes) aunque su presencia se asoció a todas las formas clínicas descritas. Mycoplasma fue el segundo agente por orden de importancia, relacionado en todos los casos con el cuadro clínico de neumonía.

Las pruebas complementarias sirven de ayuda para la orientación etiológica viral, siendo habitual que el recuento leucocitario no sobrepase los 15000 x mm³. Las imágenes radiológicas de condensación suelen ser de bordes irregulares y difusos, distintas a lo que es habitual encontrar en las neumonías bacterianas. Teniendo en cuenta que el 59% de los pacientes recibieron antibiótico, es obligado, si se pretende hacer un uso más racional de los mismos, mejorar los métodos diagnósticos tanto directos como indirectos.

En cuanto a la evolución de los pacientes fue favorable y solamente el 4% de ellos requirieron asistencia respiratoria con presión positiva continua en faringe.

BIBLIOGRAFIA

- BROUGHTON, R.A.: *Infecciones debidas a Mycoplasma pneumoniae en la infancia*. MTA, Pediatría, 1987; 8: 439-476.
- COBOS BARROSO, N.: *Protocolos terapéuticos de las neumonías en la infancia*. An. Espa. Pediatr. 1989; 29: s33: 22-232.
- CORRETGER, J.M.: *Nuevos aspectos etiológicos de las infecciones respiratorias*. An. Esp. Pediatr. 1989; 31: s38: 11-14.
- ISAACS, R.: *Problems in determining the etiology of community-acquired childhood pneumonia*. Pediatr. Infect. Dis. J. 1989; 8: 143-148.
- TARDIO TORIO, E.; SANCHEZ SANCHEZ, E.; RIVAS FERNANDEZ, M.: *Protocolo diagnóstico clínico-radiológico de la neumonia*. An. Esp. Pediatr. 1988; 29: s33: 206-232.
- GONZALEZ FERNANDEZ, P.; ESCORIHUELA, R.; LILLO LILLO, M.; GOMEZ SANCHEZ, P.; LOPEZ-LINARES, M.; SORIANO GARCIA, F.: *Estudio serológico etiológico de 261 niños hospitalizados con enfermedades respiratorias agudas*. Rev. Esp. Pediatr. 1984; 40: 251-256.
- SANCHEZ VILLARES, E.; MARTIN CALAMA, J.; MARTINEZ RUBIO, A.; RODRIGUEZ TORRES, A.: *Viriasis respiratorias graves*. An. Esp. Pediatr. 1986; 24: s25 97-107.

Tratamiento de la hepatitis crónica por el virus de la hepatitis B

M. RUIZ MORENO*

INTRODUCCION

El virus de la hepatitis B (VBH) es un hepadnavirus, tipo DNA, que presenta una envoltura glucoproteica o antígeno de superficie (AgHBs) y la nucleocápside. En ésta se diferencia el antígeno del núcleo o core (AgHBc), el DNA, de 3,2Kb y doble hélice parcial, y la DNA polimerasa (DNA-p), además del AgHBe, fracción derivada del AgHBc al perder éste 34 aminoácidos. Cuando existe infección puede detectarse en suero: el antígeno de superficie, el virión completo o partícula de Dane, el AgHBc, una vez tratado por detergente el virión completo, el AgHBe, el DNA (DNA-VBH) y la DNA-p. La presencia de estos marcadores del VBH en el suero del paciente traduce la replicación activa del virus, y se corresponde con la primera fase de infección por el virus B, asociándose con actividad inflamatoria y necrótica hepática. La duración de esta primera etapa de la infección es impredecible, pudiendo variar de meses a años y se relaciona con edad, sexo, vía de contagio y capacidad inmunitaria del huésped frente al VBH.

Generalmente, cuando los marcadores anteriores desaparecen del suero, comienza a detectarse en éste la presencia de antiHBe (seroconversión) (1), que se corresponde con el cese de replicación del virus y suele asociarse con la desaparición en la célula hepática del AgHBc y de las formas replicativas, libres o episomales, del DNA-VBH (2).

La seroconversión traduce el previo reconocimiento inmunológico por los linfocitos de los antígenos diana en la membrana del hepatocito, así como la lisis celular, necesaria para erradicar el virus del organismo. Esta situación se evidencia por el incremento agudo de transaminasas, que es predictivo de seroconversión posterior. Después de esta primera fase mejora la morfología hepática al ceder la necrosis y desaparecer la actividad inflamatoria. Únicamente persisten en hígado las lesiones que son irreversibles, como cirrosis hepática, y las formas ya integradas del DNA-VBH que son precursoras de carcinoma hepatocelular (3). Finalmente, desaparece del suero el AgHBs y aparece su anticuerpo, (antiHBs), lo cual traduce clínicamente el estado de curación de la infección por el VBH y la erradicación total del mismo (1).

Sin embargo, existen algunos casos en los que es indetectable el DNA-VBH por las técnicas habituales, (dot blot), hay antiHBe y AgHBs en suero y las transaminasas o pueden estar normales o seguir alteradas. Estos casos suelen relacionarse con persistencia de daño necrótico en hígado y, en ocasiones, con DNA-VBH integrado en el genoma del huésped. Como se ha comprobado recientemente (4), en estos pacientes existe, la mayoría de las veces, DNA-VBH en suero y tejido, pero en concentraciones tales que sólo la aplicación técnica de la reacción de la polimerasa en cadena (PCR), para su detección,

* Servicio de Pediatría. Fundación Jiménez Díaz. Universidad Autónoma. Madrid.
Conferencia pronunciada en el III Memorial Profesor «Guillermo Arce».

puede ponerlo de manifiesto (detecta de 10 a 100 partículas de VBH por ml, frente a 10^5 - 10^6 detectadas por dot blot) (5).

La edad del paciente al contagiarse por el VBH influye en el grado de tolerancia inmunológica al virus. Si el contagio se produce en el periodo neonatal la tolerancia es mayor y persiste la replicación activa viral en porcentaje significativamente más alto que cuando la infección se produce en el adulto (6). La prolongación de la fase de multiplicación viral traduce el estado crónico de infección del virus B y, como se ha comprobado (7), se correlaciona con una progresión de la patología hepática a mayor actividad necrótica y/o cirrosis (8), carcinoma hepático (9) e incluso muerte (10).

La tasa anual de pacientes que seroconvierten espontáneamente a AntiHBe está entre 5 y 15% (7,11), por lo que parece imprescindible encontrar una terapia eficaz que ayude al paciente a erradicar el VBH de su organismo antes de que se produzca la integración del DNA-VBH en el genoma de sus células y de que la lesión hepática sea irreversible.

El tratamiento debe ir dirigido a la primera fase de la infección del virus B, la de replicación activa y con ello podrá controlarse el contagio, la progresión de la enfermedad, y la aparición posterior del carcinoma hepático (12). Así, en los enfermos candidatos al tratamiento deberán detectarse, durante un periodo superior a seis meses, los marcadores de replicación viral: DNA-VBH, DNA-p y AgHBe en suero y AgHBc y las formas episomales del DNA-VBH (12) en tejido. El incremento de los niveles séricos de alaninaminotransferasa (ALAT) expresa el daño necrótico hepático que, según se debe apreciar en la biopsia, podrá variar entre hepatitis lobular, persistente y activa, con o sin cirrosis (7,11).

Los tratamientos ensayados hasta ahora frente al VBH son de dos tipos: inmunomoduladores y antivirales.

TRATAMIENTO INMUNOMODULADORES

Entre los moduladores de la respuesta inmune están los inmunoestimulantes (levamisol, interleukina 2, BCG) y los inmunodepresores (esteroides, azatioprina).

Levamisol

Aumenta el número de células T y estimula a los macrófagos. Fattovich y col. comprobaron su eficacia frente a la hepatitis crónica (HC) por VBH (13). Sin embargo, se precisa de estudios más amplios, controlados y bien randomizados, para poderlo asegurar.

Interleukina 2 (IL-2)

Es un factor de crecimiento de células T, producido al ser éstas estimuladas por mitógenos o antígenos específicos. También actúa sobre las células «Natural Killer» e induce la formación de interferón gamma. Kakumu y col. realizaron un estudio piloto de tratamiento con interleukina-2 en pacientes con hepatitis crónica, cuyo resultado no mostró eficacia del fármaco (14). Se precisa de más estudios, con otras dosis y pautas de tratamiento y quizás en asociación con otros antivirales, ya que desde un punto de vista teórico esta medicación cumple los objetivos que se persiguen, al estimular la respuesta inmunológica del paciente.

BCG.

En 1978, Brzosko y col. utilizaron esta vacuna como inmunoestimulante humoral y celular en 20 niños con HC activa, observando resultados prometedores (15) aunque no fueron comprobados en 1980 por Bassendine y col. en otro estudio piloto (16).

Otros inmunomoduladores empleados en el tratamiento de HC por VBH (17) han sido el antiHBs y el factor de

transferencia. El *anti-HBs* se administró con objeto de bloquear las partículas de Dane circulantes. Aunque fue bien tolerada, la formación de inmunocomplejos complicó el resultado de esta terapia. El *factor de transferencia*, obtenido de leucocitos de sujetos que habían superado la hepatitis B aguda, fue ineficaz (18).

Retirada de esteroides

Así como el tratamiento convencional con esteroides está contraindicado en HC por virus B, su retirada provoca inmunestimulación. En suero se observa entonces disminución transitoria de los niveles de DNA-p, DNA-VBH y AgHBe incremento de transaminasas (19), factores todos ellos que predisponen a una buena respuesta al tratamiento con antivirales (12,20). Es importante tener en cuenta que su retirada brusca puede originar necrosis hepatocelular aguda y dar lugar a una hepatitis fulminante, que entraña riesgo de mortalidad (12).

Inmunodepresores

La inhibición de la actividad de las células T permite mantener el estado de tolerancia al VBH y potencia su replicación activa. El tratamiento con esteroides a dosis habituales y/o en pauta prolongada de administración, retrasa la seroconversión a antiHBe, la remisión histológica y la erradicación del virus y potencia su posibilidad de contagio. Diversos trabajos (21,22) han demostrado su peligrosidad en el tratamiento de HC por VBH, por lo que actualmente no se contempla su administración aislada (12). Por otra parte, el VBH tiene un receptor glucocorticoide (23) que podría actuar como un «enhancer» aumentando la replicación viral. Esta es la explicación hipotética que se ha invocado para explicar la reactivación de la replicación del VBH en pacientes que ya tenían en suero antiHBe y en los que quizás existiera el DNA-VBH en forma superenrollada e inactiva en el citoplasma de sus hepatocitos.

Finalmente, como es bien sabido, el incremento y mayor duración de la replicación del VBH puede dar lugar a la integración del DNA-VBH en el genoma de las células del huésped favoreciendo, en circunstancias especiales, la posterior aparición del carcinoma hepatocelular (3,10).

TRATAMIENTOS ANTIVIRALES

Puede ser sintéticos (arabinósido de adenina, su derivado monofosfato, aciclovir, foscarnet y suramina) y naturales (interferones).

Arabinósido de adenina (ARA-A)

Es la vidarabina o 9-beta-D-arabinofuranosil adenina. Fue el primer antiviral admitido por la FDA. Debido a su insolubilidad y corta vida media, entre 3 y 5 horas se debe administrar en infusión continua, por vía intravenosa. Es activo frente a diversos virus inhibiendo la síntesis del DNA-VBH por bloqueo de la DNA-p. Su grado de eficacia oscila entre 17 y 43% (24,25), pero por su delicada utilización ha sido sustituido, con ventaja, por su derivado 5' monofosfato.

Arabinósido de adenina 5' monofosfato (ARA-AMP)

Puede administrarse por vía intramuscular con buena tolerancia. La dosis recomendada es la de 10 mg/kg/d, durante 3 ó 5 días y después 45 mg/kg/d, hasta completar el mes de tratamiento. De los diversos ensayos terapéuticos con este fármaco se han obtenido resultados muy variables, desde ineficacia total (26) hasta conseguir el 55% de inhibición de la replicación viral (27). Esta divergencia evidencia la diversidad de criterios utilizados para la inclusión de enfermos en las diferentes pautas de tratamiento. Por otra parte, son importantes los efectos secundarios que provoca.

Aciclovir

La acicloguanosina (9-2 hidroxietoxi-metilguanina) actúa únicamente al ser fosforilado a su principio activo (aciclovir trifosfato) para lo cual precisa de la actividad de la timidinkinasa viral, enzima que no existe en el VBH. El aciclovir tiene una vida media de 3 horas y se elimina por riñón. Su acción es sobre todo frente a los virus varicela-zóster y su administración aislada a pacientes con HC por VBH no ha demostrado eficacia alguna (28).

Foscarnet.

Es el fosfonoformato trisódico. Inhibe la DNA-p, con lo que disminuye la concentración de DNA-VBH. Son precisos más estudios, randomizados y controlados, con esta medicación puesto que únicamente se ha podido mostrar su eficacia en un caso de hepatitis fulminante (29).

Antivirales naturales: interferones

Son glucoproteínas producidas en cada especie animal como parte de la defensa natural frente a las infecciones virales. Existen tres tipos diferentes de interferones: alfa, beta y gamma. El alfa procede de leucocitos y linfoblastos. El beta, de los fibroblastos tratados con ácidos nucleicos de doble cadena y el gamma, de linfocitos expuestos a mitógenos o a antígenos específicos. Difieren en su composición de aminoácidos, propiedades físico-químicas y en el receptor celular específico, que es común para el alfa y beta y diferente para el gamma (30).

Como resultado de la aplicación de la tecnología de DNA recombinante se ha podido conseguir gran producción industrial de interferones (recombinantes), por clonación de los genes responsables en *Escherichia coli* (30).

Los interferones tienen tres funciones, antiproliferativa, antiviral e inmuno-

moduladora, estas dos últimas de interés por su acción beneficiosa en la HC por VBH, (30).

En síntesis, el interferón se une al receptor específico de membrana y se cree que puede ejercer su función antiviral sin necesidad de interiorizarse en la célula. Por un lado, su presencia activa la enzima 2'-5' oligoadenilato sintetasa (2'-5'AS) y ésta a una ribonucleasa que degrada al RNA mensajero viral, inhibiendo la síntesis de proteínas virales. La otra función antiviral la consigue al activar una proteinquinasa, que se encarga de fosforilar, inactivándolo, al factor de iniciación de la síntesis proteica viral (elf2) (30).

La función inmunológica consiste en, por una parte, aumentar la expresión en membrana de los antígenos de histocompatibilidad (HLA) clases 1 (interferón alfa) y 2 (interferón gamma), permitiendo su identificación por los linfocitos T citotóxicos. También aumenta la población de las células «natural Killer» (NK) y el cociente CD4/CD8, (30).

Los resultados del tratamiento con IFN alfa recombinante en adultos oscilan entre 40 y 60% (31), aunque el aclaramiento del AgHBe llega al 34% en los tratados entre 1 y 6 meses (32). La mejor dosis y pauta parece ser la de 10 μm^2 de superficie corporal (SC), 3 veces por semana y de 4 a 6 meses (12).

En niños existen estudios contradictorios. Lai y cols. (33), en niños chinos, no lograron demostrar su eficacia. Sin embargo, Labanda y cols. (34) observaron efecto antiviral, aunque éste no era significativo. Ruiz Moreno y cols (20), en un estudio controlado y randomizado, observaron negativización significativa del DNA-VBH de los tratados frente a los controles, pero los resultados se igualaron al finalizar el periodo de seguimiento. El tratamiento fue de 10 μm^2 SC 3 veces por semana durante

3 meses. Al retirar la terapia se observó nuevo incremento de la concentración de DNA-VBH en suero en los pacientes que aún no habían negativizado este marcador. Otro estudio del mismo grupo de autores en el que mantenían la dosis y la pauta anterior pero prolongando el periodo de tratamiento a 6 meses, logró demostrar la eficacia del IFN alfa recombinante en niños con HC, ya que un 58% ($p < 0.005$) negativizaron el DNA-VBH y en la mayoría de ellos se observó seroconversión a antiHBe, normalidad de las transaminasas y mejoría de la morfología hepática en la biopsia obtenida al final del seguimiento (15 meses) (35). No se observaron reactivaciones. En todos los pacientes que habían respondido al tratamiento persistió el AgHBs en suero, hecho que aunque es importante, no excluye la eficacia del IFN, ya que se precisa el transcurso de algunos años después de la serconversión a antiHBe para que desaparezca el AgHBs y se tenga así la seguridad de la erradicación total del virus B(36).

Los diferentes resultados en niños pueden explicarse por diversos motivos: pueden responder al tratamiento observada en general en sujetos de raza china (37), menor edad media de los pacientes incluidos en el estudio de Lai y cols. que 22 de sus 24 pacientes tuvieran basalmente normales las transaminasas (33), y, finalmente, que el 80% de ellos presentaran anticuerpos antiIFN neutralizantes, que, como se sabe, pueden evitar la eficacia del tratamiento (39).

Tanto en adultos como en niños con HC por VBH (12,20) existen factores predictivos de respuesta a la terapia. Responden mejor los pacientes con mayor actividad hepática basal (mayor nivel de ALAT, mayor índice de Knodell) y menor grado de replicación viral (menor concentración de DNAp-VBH, y de DNA-VBH en suero, y menor núme-

ro de hepatocitos con AgHBc). Ambos aspectos indican la mejor capacidad inmunitaria del organismo para reconocer y destruir a los hepatocitos infectados con el VBH.

Aunque el interferón alfa recombinante es bien tolerado, se suelen observar ciertos efectos secundarios a su administración (12,20). Consisten en un síndrome seudogripal, que cursa con fiebre, mialgias, cefaleas, escalofríos y persiste una media de 2 semanas. Además, los pacientes tratados presentan astenia, anorexia y caída difusa de pelo, todo ello poco significativo aunque se prolongue durante todo el tiempo que dura el tratamiento. También se ha comprobado cierto grado de leucopenia y trombopenia (20). En algunas ocasiones el tratamiento va seguido de formación de anticuerpos anti-interferón, hecho que aparece con mayor frecuencia en adultos (38). Si los anticuerpos son neutralizantes y se desarrollan cuando el paciente está aún con marcadores de replicación activa viral, éste no responderá al tratamiento (39).

Interferón gamma

Existen pocos estudios con esta medicación pero, tanto en adultos como en niños, los resultados no parecen mejorar a los obtenidos con interferón alfa y las complicaciones parecen mayores (12,40,41).

Terapia combinada

Con objeto de mejorar el grado de respuesta al tratamiento obtenido con los antivirales, se procedió a realizar ensayos terapéuticos utilizando combinaciones de antivirales y entre éstos e inmunomoduladores (estimuladores y supresores). Hasta ahora no parece que el grado de eficacia obtenido con estas combinaciones sea más eficaz que el logrado con el interferón solo, sobre

todo teniendo en cuenta la potenciación observada de los efectos colaterales.

Retirada esteroidea y antivirales

El objeto de esta combinación terapéutica fue aprovechar el efecto de la disminución de la replicación viral observada al retirar los esteroides, dados durante un corto periodo de tiempo (12), con el subsiguiente tratamiento de un antiviral (ARA-A; ARA-AMP o interferones). Se administra el fármaco antiviral cuando el organismo experimenta un estímulo inmunológico, conseguido al retirar los esteroides, efecto cuyo mecanismo aun no se ha dilucidado.

En 1985 Perrillo y col. (26) observaron el aclaramiento del AgHBe en el 73% de pacientes con HC por VBH tratados con prednisolona seguida de ARA-AMP y el resultado fue significativamente superior al obtenido con cada agente terapéutico por separado. El mismo año, a Yokosuka y cols. (42) les respondieron, aclarando el AgHBe, el 67% de los tratados con prednisolona seguida de ARA-A frente al 17% de los que recibieron sólo ARA-A. Sin embargo, aunque la mayoría de los pacientes no tienen complicaciones hay descritos casos de descompensación cirrótica (43) e incluso muerte (44), lo cual obliga a indicar esta terapia con precaución y seleccionando previamente los pacientes para que la retirada de esteroides no produzca necrosis hepatocelular aguda (12).

El mismo esquema de tratamiento y persiguiendo similares objetivos fue seguido por Omata y col. en 1985 al utilizar prednisolona seguida de interferón alfa. Al igual que Perrillo y col. en 1986 (45) obtuvieron mejores resultados que los que se lograban con interferón solo en relación a la pérdida de la DNA-p y del DNA-VBH en suero (6%). Sin embargo, no observaron diferencias con respecto al aclaramiento del AgHBe. En

1989, Perrillo y col. dieron a conocer resultados similares con los dos tipos de tratamiento, (esteroides seguido de alfa interferón versus interferón solo), obtenidos de un estudio multicéntrico (46).

Lai y col. (47) han realizado en niños chinos un estudio randomizado y controlado, utilizando un ciclo corto de predmisona (dosis entre 0.6-0.2 mg/kg/d, 6 semanas) seguido de interferón alfa recombinante (alfa 2b: 5 μ m², tres veces en semana, 16 semanas). Obtuvieron un aclaramiento del AgHBe en el 13% de los tratados con la terapia combinada versus 3% con placebo e IFN solo y 0% en los controles (pns). Observaron peor respuesta en los niños con edad menor en 10 años. En conclusión, parece que este tipo de terapia tampoco mejora significativamente en niños chinos los resultados obtenidos con el exclusivo tratamiento de interferón alfa. Quizás sean precisas otras pautas de tratamiento y otras dosis para extraer una conclusión definitiva.

Otros tratamientos combinados

La asociación entre antivirales también ha sido ensayada como tratamiento del HC por VBH y, en algunos casos, los resultados fueron prometedores. En 1985, Schalm y col. (48) utilizaron aciclovir e interferón alfa recombinante en un estudio piloto, obteniendo un grado de respuesta del 60% y en 1988 De Man y col. (49) utilizaron desciclovir (derivado del aciclovir) con resultados similares. La combinación de interferón alfa y gamma no ha mejorado el grado de eficacia en adultos (40) como en niños (41) obtenido con el interferón alfa exclusivamente. Caselmann et al. (50) utilizan una combinación de interferones beta y gamma durante 28 días, con importantes efectos colaterales y pérdida del AgHBe en el 50% de los pacientes.

BIBLIOGRAFIA

1. HOOFNAGLE, J.H.; DUSHEIKO, G.M.; SEFF, L.B. et al.: *Seroconversión from hepatitis B e antigen to antibody in chronic type B hepatitis*. Ann. Inter. Med. 1981; 94: 744-748.
2. BARTOLOME, J.; MORALES, G.; RUIZ MORENO, M.; et al.: *Hepatitis B virus DNA patterns in the liver of children with chronic hepatitis B*. J. Med. Virol. 1990; 31: 195-199.
3. IMAZEKI, F.; OMATA, M.; YOKOSUKA, O.; OKUDA, K.: *Integration of hepatitis B virus DNA in hepatocellular carcinoma*. Cancer 1986; 58: 1055-1060.
4. MORALEDA, G.; BARTOLOME, J.; MOLINA, J. y col.: *Estudio de la causa de la lesión histológica en pacientes anti-HBe positivo*. Gastroenterol. Hepatol. 1990; 13: 178.
5. SUMAZAKI, R.; MOTZ, M.; WOLF, H.; et al.: *Detection of hepatitis B virus in serum using amplification of viral DNA by means of the polymerase chain reaction*. J. Med. Virol. 1989; 27: 304-308.
6. LOK, A.S.F.; LAI, C.L.; WU, P.C.; et al.: *Spontaneous hepatitis B e antigen to antibody seroconversion and reversion in Chinese patients with chronic hepatitis B virus infection*. Gastroenterology 1987; 92: 1839-1843.
7. RUIZ MORENO, M.; CAMPS, T.; GARCIA AGUADO, J.; y col.: *A Serological and histological follow-up of chronic hepatitis B infection*. Arch. Dis. Child 1989; 64: 1165-1169.
8. WEISSBERG, J.; ANDRES, L.L.; SMIT, C.L.; et al.: *Survival in chronic hepatitis B*. An analysis of 379 patients. Ann. Intern. Med. 1984; 101: 613-616.
9. WU, T.C.; TONG, M.J.; HWANG, B.; et al.: *Primary hepatocellular carcinoma and hepatitis B infection during childhood*. Hepatology 1987; 7: 46-48.
10. BEASLEY, R.P.: *Hepatitis B virus as the etiologic agent in hepatocellular carcinoma epidemiologic considerations*. Hepatology 1982; 2: 215-265.
11. VIOLA, L.A.; BARRISON, I.G.; COLEMAN, J.C.; et al.: *Natural history of liver disease in chronic hepatitis B surface antigen carriers*. Survey of 100 patients from Great Britain. Lancet, 1981; 2: 1156-1159.
12. PERRILLO, R.P.: *Treatment of chronic hepatitis B with interferon: experience in Western Countries*. Seminars in Liver Disease 1989; 9: 240-248.
13. FATTOVICH, G.; CADROBBI, F.; CRIVELLARO, C.; et al.: *Virological changes in chronic hepatitis type B treated with levamisole*. Gastroenterology 1986; 91: 692-696.
14. KAKUMU, S.; FUJI, A.; YOSHIOKA, K.; et al.: *Pilot study of recombinant human interleukin 2 for chronic type B hepatitis*. Hepatology 1988; 8: 487-492.
15. BRZOSKO, W.J.; DEBSKI, R.; DERECKA, K.: *Immunoestimulation for chronic active hepatitis*. Lancet, 1978; 2: 311.
16. BASSENDINE, M.F.; WELLER, I.V.D.; MURRAY, A.; et al.: *Treatment of HBsAg positive chronic liver disease with Bacillus Calmette Guerin (BCG)*. Gut. 1980; 81: A915.
17. REED, W.D.; EDELSTON, A.L.W.F.; CULLENS, H.: *Infusion of hepatitis-B antibody in antigen-positive active chronic hepatitis*. Lancet, 1973; 2: 1347-1351.
18. TONG, M.J.; NYSTROM, J.S.; REDEKER, A.G.; MARSHALL, G.J.: *Failure of transfer-factor therapy in chronic active type B hepatitis*. N. Engl. J. Med. 1976; 295: 209-211.
19. SCULLARD, G.H.; SMITH, C.I.; MERIGAN, T.C.; et al.: *Effects of immunosuppressive therapy on viral markers in chronic viral hepatitis B*. Gastroenterology 1981; 81: 978-991.
20. RUIZ MORENO, M.; JIMENEZ, J.; PORRES, J.C.; et al.: *A controlled trial of recombinant interferon-alpha in Caucasian children with chronic hepatitis B*. Digestion 1990; 45: 26-33.
21. LAM, K.C.; LAI, C.L.; TREPO, C.; WU, P.C.: *Deleterious effect of prednisolone in HBsAg-positive chronic active hepatitis*. N. Engl. J. Med. 1981; 304: 380-386.
22. WU, P.C.; LAU, C.I.; LAM, K.C.; HO, J.: *Prednisolone in HBsAg-positive chronic active hepatitis: histologic evaluation in a controlled prospective study*. Hepatology 1982; 2: 777-783.
23. TUR-KASPA, R.; BURK, R.D.; SHAUL, Y.; SHAFRITZ, D.A.: *Hepatitis B virus DNA contains a glucocorticoid-responsive element*. Proc. Natl. Acad. Sci. 1986; 83: 1627-1631.
24. SCULLARD, G.H.; ANDRES, L.; GREENBERG, J.L.; et al.: *Antiviral treatment of chronic hepatitis B virus infection: improvement in liver disease with interferon and adenine arabinoside*. Hepatology 1981; 1: 228-232.
25. BASSENDINE, M.F.; CHADWICK, R.G.; SALMERON, J.; et al.: *Adenine arabinoside therapy in HBsAg-positive chronic liver disease: a controlled study*. Gastroenterology 1981; 80: 1016-1022.

26. PERRILLO, R.F.; REGENSTEIN, F.G.; BODICKY, C.J.; et al.: *Comparative efficacy of adenine arabinoside 5' monophosphate and predmisonone withdrawal followed by adenine arabinoside 5' monophosphate in the treatment of chronic active hepatitis type B*. Gastroenterology 1985; 88: 780-786.
27. TREPO, C.; HANTZ, O.; OUZAN, D.; et al.: *Therapeutic efficacy of ARA-AMP in symptomatic HBeAg positive CAH: a randomized, placebo control study*. Hepatology 1984; 4: 1055.
28. ALEXANDER, G.J.M.; HEGARTY, J.E.; FAGAN, E.; et al.: *Controlled trial of acyclovir in chronic HBsAg, HBeAg positive carriers*. J. Hepatol. 1985; S1-S3.
29. PRICE, J.S.; FRANCE, A.J.; MOAVEN, L.D.; WELSBY, P.D.: *Foscarnet in fulminant hepatitis B*. Lancet 1986; 2: 1273.
30. PETERS, M.: *Mechanisms of action of Interferons*. Seminars in Liver Disease, 1989; 9: 235-239.
31. PORRES, J.C.; CARREÑO, V.; MORA, I.; et al.: *Different doses of recombinant interferon alpha in the treatment of chronic hepatitis B patients without antibodies against the human immunodeficiency virus*. Hepatol. Gastroenterol. 1988; 35: 300-303.
32. DAVIS, G.L.; HOOFNAGLE, J.H.: *Interferon in viral hepatitis: role in pathogenesis and treatment*. Hepatology 1986; 6: 1038-1041.
33. LAI, C.L.; LOK, A.S.F.; LIN, H.J.; et al.: *Placebo-controlled trial of recombinant alpha 2-interferon in Chinese HBsAg-carrier children*. Lancet, 1987; 2: 877-880.
34. LABANDA, F.; RUIZ MORENO, M.; CARREÑO, V.; et al.: *Recombinant alpha 2-interferon treatment in children with chronic hepatitis B*. Lancet 1988; 1: 250.
35. RUIZ MORENO, M.; RUA, M.J.; GARCIA AGUADO, J.: *Eficacia del interferón en el tratamiento de la hepatitis crónica por VHB en la infancia: estudio controlado*. Gastroenterol. Hepatol. 1990; 13: 170.
36. KORENMAN, J.C.; DIS BISCEGLIE, A.M.; BAKER, B.L.; et al.: *Loss of hepatitis B surface antigen following treatment of chronic hepatitis B with alpha interferon*. Abstracts of the 1990 International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease, Houston (Texas), p. 127.
37. LOK, A.S.F.; LAI, C.L.; WU, P.C.: *Treatment of chronic hepatitis B with interferon: experience in Asian patients*. Seminars in Liver Disease 1989; 9: 249-253.
38. PORRES, J.C.; CARREÑO, V.; RUIZ MORENO, M.; et al.: *Interferon antibodies in patients with chronic HBV infection treated with recombinant interferon*. J. Hepatol 1989; 8: 351-357.
39. VALLBRACHT, A.; TREUNER, T.; FLECHMIG, B.; et al.: *Interferon neutralizing antibodies in a patient treated with human fibroblast interferon*. Nature 1981; 287: 496-498.
40. ZAMORA, L.; PORRES, J.C.; PEON, A.; y col.: *Terapia antiviral combinada de la hepatitis crónica por virus B con interferón recombinante alfa y gamma*. Gastroenterol. Hepatol. 1989; 12: 255.
41. RUIZ MORENO, M.; GUARDIA, L.; PORRES, J.C.; et al.: *Combined antiviral therapy in chronic hepatitis B in childhood*. J. Hepatol. 1989; 9: S194.
42. YOKOSUKA, O.; OMATA, M.; IMAZeki, F.; et al.: *Combination of short-term prednisolone and adenine arabinoside in the treatment of chronic hepatitis B: a controlled study*. Gastroenterology 1985; 89: 246-251.
43. NAIR, P.V.; TONG, M.J.; STEVENSON, D.; et al.: *Effects of short-term, high-dose prednisone treatment of patients with HBsAg-positive chronic active hepatitis*. Liver 1985; 5: 8-12.
44. BUTI, M.; ESTEBAN, R.; ESTEBAN, J.I.; et al.: *Severe hepatic failure after ARA-A-prednisolone for chronic type B hepatitis*. Gastroenterology 1987; 92: 274-275.
45. PERRILLO, R.P.; REGENSTEIN, F.G.; PETERS, M.G.; et al.: *Predmisonone withdrawal followed by recombinant alpha interferon in the treatment of chronic type B hepatitis. A randomized, controlled trial*. Ann. Intern. Med. 1988; 109: 95-100.
46. PERRILLO, R.P.; SCHILL, E.R.; DAVIS, G.L.; et al.: *A randomized controlled trial of interferon alpha 2b alone and after prednisone withdrawal for the treatment of chronic hepatitis B*. N Engl. J. Med. 1990; 323: 295-301.
47. LAI, C.L.; LOK, A.S.F.; LIN, H.J.; et al.: *Use of recombinant alpha 2 interferon (r-IFN) with or without steroid in Chinese HBsAg carrier children: A prospective doubleblind controlled trial*. Gastroenterology 1989; 96 (Suppl.): A618.
48. SCHALM, S.W.; HEYTINK, R.A.; VAN BUIJEN, H.R.; DE MAN, R.A.: *Acyclovir enhances the antiviral effects of interferon in chronic hepatitis B*. Lancet 1985; 2: 358-360.
49. DE MAN, R.A.; SCHALM, S.W.; HEIJTINK, R.A.; et al.: *Interferon plus descyclovir in chronic hepatitis type B: Incidence of virus marker elimination and reactivation*. In: ZUCKERMAN,

- A.J., (ed): *Viral Hepatitis and Liver Disease*. New York, Alan R. Liss 1988, pp. 913-916.
50. CASELMAN, W.H.; EISENBURG, J.; HOFSCHEIDER, P.H.; KOSHY, R.: *Beta and gamma interferon in chronic active hepatitis B. A pilot trial of short-term combination therapy*. *Gastroenterology* 1989; 96: 449-455.



Avances en vacunaciones infantiles

J. RUIZ CONTRERAS*

Algunos acontecimientos recientes han conducido a plantearse si el calendario vacunal actual es el más idóneo. Ciertas vacunas no han impedido que aparezcan brotes de la enfermedad frente a la que están dirigidas, mientras que la introducción de otras no ha supuesto una clara disminución de la infección por el correspondiente virus salvaje como sería de esperar.

Por otra parte, cada vez se obtienen vacunas más inmunógenas y seguras que obligan a cuestionarse esquemas de vacunación que hasta ahora habían tenido una eficacia extrema.

A continuación comentaremos algunos de estos aspectos.

VACUNACION FRENTE A LA POLIOMIELITIS

La inmunización frente a la poliomielitis ha sido objeto de revisiones recientes que plantean el dilema del uso de vacuna oral de virus vivos atenuados (VOP) *vs* vacuna parenteral de virus inactivados (VIP) (1-4).

Este hecho obedece a dos causas: 1) la mayoría de los casos de poliomielitis parálitica de los países desarrollados son producidos por el virus atenuado de la vacuna (un caso por 5-7 millones de dosis) (1,4,5); 2) en los últimos años se han logrado vacunas de poliovirus inactivados mucho más inmunógenas (1,4,6). Estas vacunas producen seroconversión en el 90 y 100% de los recepto-

res después de una y dos dosis respectivamente, superando en inmunogenicidad a las vacunas de virus vivos atenuados (4,6).

La elección es obviamente difícil, toda vez que ambas vacunas son muy eficaces y seguras. La utilización de la vacuna oral de virus atenuados ha conseguido el control de la enfermedad en muchos países. La VIP también ha sido muy eficaz consiguiendo la erradicación no sólo de la enfermedad sino del virus salvaje en Finlandia y Suecia (1).

Como ventajas principales de la VOP se han esgrimido su capacidad para inducir inmunidad intestinal y la eliminación del virus por heces contagiando -y, por tanto, inmunizando- a las personas susceptibles. La protección frente a la infección por ambos mecanismos no está, sin embargo, definitivamente probada (4).

Algunos autores proponen la utilización secuencial de una o más dosis de VIP seguidas de varias dosis de VOP. Con estas pautas disminuirían los casos de enfermedad parálitica -cuando el niño recibiera la VOP tendría anticuerpos inducidos por la VIP que limitarían la replicación y excreción de los virus atenuados- y se obtendrían las ventajas de la VOP (4).

VACUNACION FRENTE AL SARAMPION

Desde 1976 se recomienda, en los países desarrollados, la administración

* Departamento de Pediatría. Hospital 12 de octubre. Universidad Complutense. Madrid.
Conferencia pronunciada en el III Memorial Profesor «Guillermo Arce».

de la vacuna del sarampión a los 15 meses de edad; antes de esta edad el niño puede tener anticuerpos transferidos desde la madre que disminuyan la eficacia de la vacuna (7).

La vacuna elaborada con la cepa Edmonston-Zagreb ofrece la posibilidad de una inmunización más precoz ya que produce una respuesta adecuada en lactantes de seis meses de edad (8-10). Podrían así evitarse muchas de los 2 millones de muertes por sarampión que ocurren, cada año, en los países subdesarrollados, donde la enfermedad tiene una alta incidencia en el primer año de vida.

Desde 1985 se han producido en Estados Unidos varios brotes de sarampión que han afectado a miles de niños (11-13) a pesar de que la enfermedad parecía controlada. Algunos de estos brotes afectaron preferentemente a niños menores de 5 años, mientras que otros lo hicieron a niños de edad escolar, de 10-19 años. Más del 60% de los niños de este segundo grupo estaba vacunado (11). El fallo de la vacuna puede haber sido por incapacidad para inducir respuesta en el receptor (*fallo primario*) o por pérdida de inmunidad vacunal a lo largo de los años (*fallo secundario*). Los fallos primarios ocurren, sobre todo, en niños vacunados antes de los 12 meses. Los fallos secundarios son muy raros (12,14), encontrándose protección, en la mayoría de las personas que han recibido la vacuna, más de 20 años después (15). Es posible, sin embargo, que los casos esporádicos de sarampión hayan contribuido a mantener unos niveles adecuados de inmunidad en las poblaciones con altas tasas de vacunación. La desaparición de estos casos originaría un descenso de protección que podría dar lugar a brotes cuando el virus salvaje se introdujera en estas poblaciones. Por otra parte, el menor título de anticuerpos de las madres vacunadas, en comparación con

las que han padecido la infección natural, aumentaría la susceptibilidad a la infección en lactantes menores de un año (16).

Por todas estas razones, se recomienda, en Estados Unidos, la administración de dos dosis de vacuna (12,13) como viene haciéndose en algunos países nórdicos desde hace años (17). La segunda dosis puede darse a los 4-6 años (12) o a los 11-12 años (13) y se administra como vacuna triple vírica, ya que se han visto casos de parotiditis en poblaciones con altas tasas de vacunación (12,13).

Se establece que para considerar a un niño inmunizado frente al sarampión debe recibir dos dosis después de los 12 meses. Si por cualquier causa recibe la primera dosis antes de esta edad, habrá que administrar dos dosis posteriormente. La primera dosis se mantiene a los 15 meses, pero se aconseja adelantarla a los 12 meses en las zonas de alto riesgo. En los brotes de grupos de edad preescolar, con afectación de niños menores de un año, se puede dar una vacuna monovalente de sarampión a los 6 meses, siguiendo después las pautas expuestas. En los brotes que ocurren en la escuela se vacunará a todos los niños que no tengan las dos dosis. En los contactos con sarampión (*profilaxis de postexposición*) los niños mayores de 1 año deben recibir la vacuna en las 72 horas siguientes al contagio; si el niño es menor de esta edad, es preferible administrar gamma-globulina revacunando 4-6 meses después (12,13).

VACUNACION FRENTE A VARICELA

Aunque la varicela es considerada una enfermedad benigna, lo cierto es que en pacientes inmunodeprimidos, adultos y neonatos expuestos *in útero* puede cursar como una enfermedad diseminada de elevada morbimortalidad

(18,19). En niños sanos tampoco está exenta de complicaciones, pero además supone un gasto económico importante ya que la mayoría de ellos padecerá la enfermedad (19,20).

En 1974, Takahashi y cols. publicaron su primer ensayo clínico con su vacuna de varicela de virus vivos atenuados (cepa Oka) (21). Desde entonces, la vacuna se ha estudiado intensamente, demostrándose una alta eficacia y seguridad.

Muchos pacientes inmunodeprimidos, especialmente niños con leucemia, han recibido la vacuna (22-24). La capacidad inmunizante es alta, induciendo anticuerpos en la mayoría de los niños. La eficacia protectora frente a la enfermedad, que es también muy elevada, no parece depender exclusivamente de la inmunidad humoral ya que las personas en las que se negativizan los anticuerpos pueden estar protegidos (22,23). Cuando los niños vacunados adquieren la enfermedad es, casi siempre, leve. Las reacciones más frecuentes son fiebre moderada y exantema con pocas lesiones (22-24).

En niños sanos, la inmunogenicidad es todavía mayor, desarrollando una respuesta específica, humoral y celular, el 95-100% de los receptores. Su eficacia protectora es muy alta y los efectos secundarios carecen de relevancia (5-10% de los niños tienen exantema maculopapulosos y vesiculosos y fiebre baja) (22,25-28).

Una preocupación constante ha sido la posibilidad de que el virus pudiera quedar en estado latente, produciendo reactivaciones posteriores (herpes zóster), pero la experiencia ha demostrado que esta complicación es menos frecuente que tras la infección natural, tanto en pacientes inmunodeprimidos (22,29) como sanos (25,30).

En resumen, estamos ante una vacuna cuya eficacia y seguridad están avala-

das por numerosos estudios. En los pacientes inmunodeprimidos debiera evitar las graves complicaciones que pueden seguir a la varicela y en los niños sanos el costo económico de una enfermedad que afectará a la gran mayoría de ellos.

Los niños inmunodeprimidos deben recibir la vacuna durante la fase de remisión de su enfermedad, suspendiendo la quimioterapia una semana antes y una después de la administración de la vacuna, aunque varios autores mantienen la 6-mercaptopurina sin que aumenten significativamente los efectos secundarios o disminuya la capacidad inmunógena de la vacuna (22,24). Los pacientes que no tengan seroconversión pueden recibir una segunda dosis. Como quiera que la inmunidad en los niños con quimioterapia disminuye más rápidamente, se recomienda una segunda dosis como refuerzo. El momento de administración de esta segunda dosis podría ser, como en otras vacunas de virus vivos, tres meses después de finalizado el tratamiento inmunosupresor.

No parecen existir razones de peso para retrasar más la administración de la vacuna VZ a todos los niños. Lo más adecuado podría ser administrarla incorporada a la triple vírica, como una vacuna tetravalente, a los 15 meses de edad, ya que no se afecta la inmunogenicidad de los distintos componentes ni aumenta la incidencia de efectos secundarios (26,28,31).

VACUNACION FRENTE A HAEMOPHILUS INFLUENZAE

En el año 1987, se aprobó en Estados Unidos la primera vacuna frente a *Haemophilus influenzae* tipo b, compuesta del polisacárido capsular (polirribosa fosfato o PRP) del germen. Como todos los polisacáridos esta vacuna induce una

respuesta inmunitaria T-independiente lo que supone dos inconvenientes: 1) no se forman células de la memoria y no se produce, por tanto, una respuesta inmunitaria secundaria (aumento rápido e intenso de IgG) al administrar dosis de recuerdo; y 2) es poco inmunógena en los niños menores de dos años que son, precisamente, los que más riesgo tienen de padecer enfermedad invasiva por *H. influenzae* tipo b (32).

Posteriormente se han desarrollado *vacunas conjugadas* uniendo covalentemente una proteína (toxoides diftérico, toxoide tetánico, complejo proteico de la membrana externa meningocócica y la toxina diftérica mutante no patógena llamada CRM₁₉₇ con el polisacárido u oligosacáridos capsulares del *H. influenzae* tipo b. La conjugación con la proteína condiciona que la vacuna se comporte como un antígeno proteico (T-dependiente) con mejor inmunogenicidad y producción de células de la memoria capaces de dar lugar a un aumento rápido e intenso de anticuerpos IgG1 al administrar una dosis de recuerdo (32-36).

La administración de dos dosis de *vacuna conjugada* a lactantes menores de 6 meses de edad produce unos niveles protectores de anticuerpos en más del 80% de los niños. Con tres dosis responden virtualmente todos ellos, multiplicándose además el título de anticuerpos con cada una de ellas (36-37). La duración de los niveles apropiados parece ser duradera (36,37) y la eficacia protectora es muy alta aunque no parece depender exclusivamente de los anticuerpos. Los efectos secundarios son irrelevantes, limitándose a febrícula o fiebre moderada y reacciones locales leves (32,34-37).

Desde 1988 hay tres vacunas conjugadas aprobadas en Estados Unidos (5,32,35). Se recomienda su administración a los 18 meses de edad, aunque es

posible que, con las nuevas vacunas, pueda realizarse en edades más precoces.

En nuestro país, donde la incidencia de enfermedad invasiva por *H. influenzae* parece aumentar, debe plantearse la administración de esta vacuna como parte del calendario vacunal normal. En los niños con infección sintomática por VIH, la administración debe ser obligada, toda vez que tienen un riesgo muy elevado de padecer infecciones graves por gérmenes capsulados (5). Los pacientes con leucemia tienen también un riesgo aumentado de enfermedad por *H. influenzae*. Aunque sólo el 50% responden a estas vacunas y los niveles de anticuerpos son menores que los de los niños sanos no hay razón para privar de los posibles beneficios de la vacunación a este grupo (38).

INMUNIZACION FRENTE A LA HEPATITIS A Y B

Aunque la hepatitis A es una enfermedad habitualmente benigna que no produce enfermedad hepática crónica, en una proporción no despreciable de adultos puede llevar un curso prolongado. Además, ocasionalmente, puede producir una hepatitis fulminante.

La elaboración de vacunas frente a esta infección no ha sido posible hasta muy recientemente por la imposibilidad de cultivar el virus. Hace poco más de un año se han obtenido dos vacunas frente a la hepatitis A (39). Una de ellas está compuesta de virus inactivados (40,41) y la otra de virus vivos atenuados por varios países en cultivos celulares (42). Ambas son inmunógenas en prácticamente todas las personas que la reciben y muy seguras, no habiéndose demostrado alteraciones hepáticas en los sujetos vacunados. La vacuna de virus atenuados se administra por vía subcutánea en una sola dosis (42). La vacuna de

virus muertos contiene hidróxido de aluminio por lo que debe administrarse por vía intramuscular. La inmunización se realiza con tres dosis separadas por un intervalo de 1 mes cada una de ellas (0, 4 y 8 semanas) (40,41). La administración conjunta con la vacuna recombinante de la hepatitis B no causa interferencia entre ambas (41).

El progreso en la inmunización frente a la hepatitis B ha sido rápido. En 1981 se consiguió la primera vacuna compuesta de Ag-HBs purificado e inactivado obtenido del plasma de sujetos portadores crónicos. En 1984, se obtuvo la vacuna recombinante por ingeniería genética con la consiguiente mayor disponibilidad. Pese a estos logros, la incidencia de la enfermedad no ha disminuido notablemente, quizás, como se ha señalado, por falta de cumplimiento de los programas de vacunación en los grupos considerados de riesgo (43). La vacunación universal, incorporando esta vacuna al calendario vacunal normal, en las zonas o países endémicos podría ayudar al control de esta infección (43). La pauta de inmunización más difundida de la hepatitis B consiste en administrar tres dosis los meses 0, 1 y 6. Este esquema puede no ser el óptimo, ya que se ha demostrado que un alargamiento del intervalo entre la 2ª y la 3ª dosis (pauta de 0, 1 y 12 meses) triplica los títulos de anti-HBs (44).

En el sur de Italia, se han detectado algunos sujetos en contacto con hepatitis B que han sufrido la infección por el

virus a pesar de tener títulos adecuados de anti-HBs, inducidos por la vacuna. El fenómeno parece ser debido a una mutación puntual, probablemente inducida por la presión selectiva de la vacuna, de una sola base del DNA viral que condiciona el cambio de un aminoácido en el determinante antigénico a del Ag-HBs. Este determinante, frente al cual se dirige una gran parte de la inmunidad de la vacuna, no sería reconocido por los anti-HBs posibilitando la infección (45).

VACUNACION FRENTE AL VIH1

La vacuna frente al VIH1 supone uno de los retos más importantes de este siglo. El problema más difícil de resolver se deriva de la gran variación antigénica del virus, especialmente en las proteínas de la envoltura, que pueden cambiar incluso en los aislados obtenidos en un mismo individuo.

Otro problema a resolver es el tipo de vacuna ideal. Indudablemente una vacuna de virus atenuados no parece deseable en esta enfermedad por la posibilidad de que el virus de la vacuna revierta al estado salvaje. Quedan, por tanto, las vacunas de virus muertos y especialmente las vacunas recombinantes, pero la elaboración de estas últimas pasa por identificar las regiones de la envoltura viral que, siendo suficientemente inmunógenas, estén altamente conservadas (46).

BIBLIOGRAFIA

1. BEALE, A.J.: *Modern Vaccines. Polio Vaccines: time for a change in immunization policy?*. Lancet 1990; 335: 839-842.
2. SABIN, A.B.: *Commentary: is there a need for a change in poliomyelitis immunization policy?* Pediatr. Infect. Dis. J. 1987; 6: 887-889.
3. SALK, J.: *Commentary: Poliomyelitis vaccination-choosing a wise policy*. Pediatr. Infect. Dis. J. 1987; 6: 889-893.
4. McBEAN, M.A.; MODLIN, J.F.: *Rationale for the sequential use of inactivated poliovirus vaccine and live attenuated poliovirus vaccine for*

- routine poliomyelitis immunization in the United States.* *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1987; 6: 881-887.
5. Committee on Infectious Diseases. American Academy of Pediatrics: *Report of the Committee on Infectious Diseases*. Twenty-first Edition. Elk Grove Village, Illinois, 1988.
 6. BERNIER, R.H.: *Improved inactivated poliovirus vaccine: an update.* *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1986; 5: 289-292.
 7. ISAACS, D., MENSER, M.: *Modern vaccines. Measles, mumps, rubella and varicella.* *Lancet* 1990; 335: 1384-1387.
 8. MARKOWITZ, L.E.; BERNIER, R.H.: *Immunization of young infants with Edmonston-Zagreb measles vaccine.* *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1987; 6: 809-812.
 9. WHITTLE, H.; HANLON, P.; O'NEILL, K.; et al.: *Trial of high dose Edmonston-Zagreb measles vaccine in the Gambia: antibody response and side-effects.* *Lancet* 1988; 2: 811-814.
 10. MARKOWITZ, L.E.; SEPULVEDA, J.; DIAZ-ORTEGA, J.L.; et al.: *Immunization of six-month-old infants with different doses of Edmonston-Zagreb and Schwarz vaccines.* *N. Engl. J. Med.* 1990; 322: 580-587.
 11. MARKOWITZ, L.E.; PREBLUD, S.R.; ORENSTEIN, W.A.; et al.: *Patterns of transmission in measles outbreaks in the United States, 1985-1986.* *N. Engl. J. Med.* 1989; 320: 75-81.
 12. ACIP. *Measles prevention.* *MMWR* 1989; 38 (S-9): 1-18.
 13. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. *Measles: Reassessment of the Current Immunization Policy.* *Pediatrics* 1989; 84: 1110-1113.
 14. MARKOWITZ, L.E.; PREBLUD, S.R.; FINE, P.E.; ORENSTEIN, M.D.: *Duration of live measles vaccine-induced immunity.* *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 1990; 9: 101-110.
 15. MILLER, C.: *Live measles vaccine: a 21 year follow up.* *Br Med J* 1987; 295: 22-24.
 16. LENNON, J.L.; BLACK, F.L.: *Maternally derived measles immunity in era of vaccine-protected mothers.* *J. Pediatr.* 1986; 108 (1): 671-676.
 17. HINMAN, A.R.; ORENSTEIN, W.A.: *Modern vaccines. Immunisation practice in developed countries.* *Lancet* 1990; 335: 707-710.
 18. FELDMAN, S., LOTT, L.: *Varicella in children with cancer: impact of antiviral therapy and prophylaxis.* *Pediatrics* 1987; 80: 465-472.
 19. PREBLUD, S.R.: *Varicella: Complications and Costs.* *Pediatrics* 1986; 78 (suppl.): 728-735.
 20. GUESS, H.A.; BROUGHTON, D.D.; MELTON, L.J.; KURLAND, L.T.: *Population-Based Studies of Varicella Complications.* *Pediatrics* 1986; 78 (suppl): 723-727.
 21. TAKAHASHI, M.; OTSUKO, T.; OKUNO, Y.; et al.: *Live vaccine used to prevent the spread of varicella in children in hospital.* *Lancet* 1974; 2: 1288-1290.
 22. TAKAHASHI, M.: *Clinical Overview of varicella Vaccine: Development and Early Studies.* *Pediatrics* 1986; 78 (suppl): 736-741.
 23. GERSHON, A.; STEINBERG, S.P.; and The Varicella Vaccine Collaborative Study Group of the National Institute of Allergy and Infectious Disease. *Persistence of immunity to varicella in children with leukemia immunized with live attenuated varicella vaccine.* *N. Engl. J. Med.* 1989; 320: 892-7.
 24. ARBETER, A.M.; GRANOWETTER, L.; STARR, S.E.; LANGE, B.; WIMMER, R.; PLOTKIN, S.A.: *Immunization of Children with Acute Lymphoblastic Leukemia with Live Attenuated Varicella Vaccine Without Complete Suspension of Chemotherapy.* *Pediatrics* 1990; 85: 338-344.
 25. ARBETER, A.M.; STARR, S.E.; PLOTKIN, S.A.: *Varicella Vaccine Studies in Healthy Children and Adults.* *Pediatrics* 1986; 78 (suppl): 748-756.
 26. ARBETER, A.M.; BAKER, L.; STARR, S.E.; LEVINE, B.L.; BOOKS, E.; PLOTKIN, S.A.: *Combination Measles, Mumps, Rubella, and Varicella Vaccine.* *Pediatrics* 1986; 78 (suppl): 742-747.
 27. JOHNSON, C.E.; SHURIN, P.A.; FATTLAR, D.; ROME, L.P.; KUMAR, L.M.: *Live Attenuated Varicella Vaccine in Healthy 12-to-24 Month-Old Children.* *Pediatrics* 1988; 81: 512-518.
 28. BRUNELL, P.A.; NOVELLI, V.M.; LIPTON, S.V.; POLLOCK, B.: *Combined Vaccine Against Measles, Mumps, Rubella and Varicella.* *Pediatrics* 1988; 81: 779-784.
 29. LAWRENCE, R.; GERSHON, A.A.; HOLZMAN, R.; STEINBERG, S.P.; and The Niaid Varicella Vaccine Collaborative Study Group.: *The risk of zoster after varicella vaccination in children with leukemia.* *N. Engl. J. Med.* 1988; 318: 543-548.
 30. PLOTKIN, S.A.; SATRR, S.E.; CONNER, K.; et al.: *Zoster in normal children after varicella vaccine.* *J. Infect. Dis.* 1989; 159: 1000.
 31. ENGLUND, J.A.; SUAREZ, C.S.; KELLY, J.; TATE, D.Y.; BALFOUR, H.H.: *Placebo-controlled trial of varicella vaccine given with or after measles-mumps-rubella vaccine.* *J. Pediatr.* 1989; 114: 37-44.
 32. WEINBERG, G.A.; GRANOFF, D.M.: *Polysaccharide-protein conjugate vaccines for the prevention of Haemophilus influenzae type b disease.* *J. Pediatr.* 1988; 113: 621-631.
 33. ROBBINS, J.B.; SCHNEERSON.: *Polysaccharide-protein conjugates: a new generations of vaccines.* *J. Infect. Dis.* 1990; 161: 821-832.

34. BERKOWITZ, C.D.; WARD, J.I.; CHIU, C.E.; et al.: *Persistence of antibody and booster responses to reinmunization with Haemophilus influenzae type b polysaccharide and polysaccharide diphteria toxoid conjugate vaccines in children initially immunized at 15 to 24 months of age.* Pediatrics 1990; 85: 288-293.
35. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases.: *Haemophilus influenzae type b conjugate vaccines: update.* Pediatrics 1989; 84: 386-387.
36. KAYHTY, H.; PELTOLA, H.; ESKOLA, J.; et al.: *Immunogenicity of Haemophilus influenzae oligosaccharide-protein and polysaccharide-protein conjugate vaccination of children at 4, 6 and 14 months of age.* Pediatrics 1989; 84: 995-999.
37. MADORE, D.V.; JOHNSON, C.L.; PHIPPS, D.C.; et al.: *Safety and immunologic response to Haemophilus influenzae type b oligosaccharide-CRM₁₉₇ conjugate vaccine in 1-10-6 month-old infants.* Pediatrics 1990; 85: 331-337.
38. FELDMAN, S.; GIGLIOTTI, F.; SHENEP, J.L.; ROBERSON, P.K.; LOTT, L.: *Risk of Haemophilus influenzae type b disease in children with cancer and response of immunocompromised leukemic children to a conjugate vaccine.* J. Infect. Dis. 1990; 161: 926-931.
39. ZUCKERMAN, A.J.: *Currents developments and issues in immunization against hepatitis A y B.* Cur. Op. Infect. Dis. 1989; 2: 760-764.
40. FLEHMIG, B.; HEINRICY, U.; PFISTERER, M.: *Immunogenicity of a killed hepatitis A vaccine in seronegative human volunteers.* Lancet 1989; 1: 1039-1041.
41. FLEHMIG, B.; HEINRICY, U.; PFISTERER, M.: *Simultaneous vaccination for hepatitis A and B.* J Infect. Dis. 1990; 161: 865-868.
42. MAO, J.S.; DONG, D.X.; ZHANG, H.Y.; et al.: *Primary study of attenuated live hepatitis A vaccine (H2 strain) in humans.* J. Infect. Dis. 1989; 159: 621-624.
43. HOOFNAGLE, J.H.: *Toward universal vaccination against hepatitis B virus.* N. Engl. J. Med. 1989; 19: 1333-1334
44. JILG, W.; SCHMIDT, M.; DEINHARDT, F.: *Vaccination against hepatitis B: comparison of three different vaccination schedules.* J. Infect. Dis. 1989; 160: 766-769.
45. CARMAN, W.J.; ZANETTI, A.R.; KARAYIANNIS, P.; et al.: *Vaccine-induced escape mutant of hepatitis B virus.* Lancet 1990; 336: 325-329.
46. SCHILD, G.C.; MINOR, P.D.: *Human immunodeficiency virus and AIDS: challenges and progress.* Lancet 1990; 335: 1081-1084.

Tratamiento de las convulsiones febriles

J. SANDIUMENGE BECH*

Las convulsiones febriles son crisis que surgen en el curso de un ascenso térmico en niños menores de 5 años, sin evidencia de infección intracraneal o existencia de una causa específica que condicione su aparición. Afectan del 2 al 5% de la población infantil (1,7,11,14).

El diferente riesgo que plantean ha motivado que se acepten *dos tipos de crisis* (11,20): a) Simples, cuando son generalizadas, clónicas o tónicas, duran entre 2 y 15 minutos, no repiten en el mismo proceso infeccioso y el paciente se recupera de forma rápida y sin secuelas neurológicas permanentes o transitorias después de la crisis. b) Complejas, si son focales o duran más de 15 minutos, repiten en el mismo proceso infeccioso y quedan secuelas neurológicas transitorias o permanentes después de la convulsión.

Se heredan con carácter dominante, recesivo o poligénico y alrededor del 25% de los familiares han padecido este trastorno (19). También se señala un incremento de crisis afebriles en familiares de primer grado, aunque no siempre se ha demostrado esta relación (1,9).

CLINICA

Las crisis surgen a las primeras horas de iniciarse el ascenso térmico y se admite que la velocidad de este cambio es decisiva para desencadenar la convulsión (4,11). No son frecuentes antes de

los 6 meses y después de los 5 años; el segundo año de la vida es el período de máxima incidencia tanto en varones como en hembras (Fig. 1) (1,9,14,20).

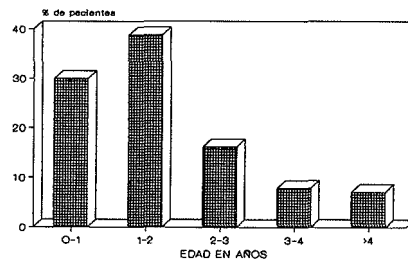


FIG. 1. - *Edad de presentación de la primera convulsión en nuestra serie (17).*

Las crisis son generalizadas y breves el 85% de las veces, la mayoría (80%) son tónicas o clónicas y sólo el 15% son focales (1,8,12). Durante el período posictal en contadas ocasiones (5%) surge una hemiparesia transitoria (fenómeno de Todd), que excepcionalmente se hace permanente cursando con retraso psíquico y convulsiones (Síndrome HHE) (1,3,17).

La valoración de una convulsión febril debe incluir una historia clínica completa, con una exploración pediátrica y neurológica correctas, incluyendo las características de la crisis, grado término, circunstancias acompañantes, etc. Si se sospecha una infección del sistema nervioso debe realizarse una punción lumbar: su práctica se considera imprescindible en menores de 6 meses y aconsejable cuando los niños tienen menos de 18 meses (1,9,11).

La radiografía de cráneo, TAC cerebral, etc., son de poca utilidad si se trata de una convulsión febril simple. La utilidad del EEG está controvertida (9) y en nuestra experiencia sólo los pacientes con anomalías focales o paroxismos centroencefálicos de ondas agudas predicen la aparición de crisis no febriles.

EVOLUCION

Los pacientes con convulsiones febriles constituyen un grupo heterogéneo de enfermos en el que se pueden distinguir *tres subgrupos* (1): el primero, el más numeroso, está formado por niños que tienen susceptibilidad genética a sufrir crisis ante una elevación térmica; el segundo lo forman pacientes que convulsionan como resultado de una pequeña lesión neurológica no reconocida clínicamente antes de la crisis; el tercero, el menos numeroso, son enfermos genéticamente epilépticos donde la fiebre actúa como desencadenante de una epilepsia asintomática que se hará evidente más tarde.

Estudios prospectivos (4,5,14,20) indican que del 30 al 40% experimentan una *segunda crisis*, de los cuales la mitad convulsionan dos o más veces y sólo el 9% lo hace más de tres ocasiones. Alrededor del 8% de las crisis complejas son precedidas de una o más recurrencias (14,16). La posibilidad de recidivar está significativamente incrementada en los niños que tuvieron su primera crisis antes del año o tienen antecedentes familiares de crisis febriles o afebriles (4,11,12,14,15,17,18 y 19).

Un pequeño grupo pueden desarrollar *convulsiones afebriles* y estudios prospectivos señalan que su frecuencia oscila entre el 1,4% y el 7% (9,14). Estas cifras aumentan de forma significativa (1,6% a 64%) cuando la población se selecciona con criterios muy específicos

o aumenta el período de observación (3). De los factores de riesgo conocidos, la existencia de anormalidad neurológica previa, haber sufrido crisis complejas o convulsionar por primera vez durante el primer año de vida y tener antecedentes familiares de crisis afebriles, son los que con más frecuencia se relacionan con la evolución epiléptica. Es dudosa una asociación significativa entre el número de recurrencias y epilepsia, sobre todo en niños previamente normales (3,11,14,17,20).

El *desarrollo intelectual* no se ha visto modificado en estudios prospectivos de amplios sectores de población, incluso en niños con recurrencias (14,21) aunque algunas investigaciones señalan una correlación negativa entre el número de recurrencias y el coeficiente intelectual (2,23,24).

PRONOSTICO

En general, es benigno y es poco probable que se produzca daño neurológico. Si se presenta, posiblemente es fruto de una convulsión prolongada o secundario a una lesión preexistente y asintomática, puesta de manifiesto por una mayor demanda metabólica durante la crisis (1,3,17).

TRATAMIENTO

Es preciso *controlar una convulsión febril prolongada* (1) y se aconseja utilizar de 0,2 a 0,5 mg/kg de diazepam i.v. Como segunda opción se puede emplear fenitoína o fenobarbital i.v. La fiebre se rebajará destapando al paciente o mediante esponjas empapadas de agua tibia. Como antitérmicos se emplean el ácido acetil salicílico o paracetamol. En medio familiar o si el paciente queda alejado de un centro hospitalario se

administrará diazepam en solución (0,5 a 0,8 mg/kg) por vía rectal, dado que esta mucosa facilita la absorción rápida del fármaco (1,12).

El tratamiento profiláctico reduce entre un 60 y un 75% el número de recurrencias, pero no hay prueba de que prevenga el desarrollo de epilepsia (4,9,11,16,24). Sin embargo, la posible asociación de una recidiva grave y daño cerebral o de recurrencias múltiples y retraso mental e incluso la ansiedad de muchos padres ante una posible recidiva, son algunas de las razones que se podrían considerar para tratar a ciertos pacientes (1,5,11). El Instituto Nacional de la Salud de los Estados Unidos (5) recomendó la profilaxis en los siguientes casos: niños con desarrollo neurológico anormal; cuando la primera convulsión febril es focal, tiene una duración superior a 15 minutos o se sigue de anomalías neurológicas persistentes o transitorias; si existen antecedentes de primer grado con crisis afebriles y, circunstancialmente, si la primera convulsión febril se produjo antes del año o el paciente ha recidivado en más de una ocasión. Estas recomendaciones, en ocasiones, no distinguen los factores asociados a recurrencias de los relacionados con crisis afebriles y, como el principal objetivo de la profilaxis es reducir el número de recidivas, la decisión de realizarla debe tomarse en función del riesgo que afecta a cada paciente, los efectos colaterales de la medicación y el nivel de riesgo que quiera asumirse (4,11). El comienzo precoz de las crisis y la existencia de familiares de primer grado con convulsiones febriles o afebriles son los factores más predictivos de recurrencias, aunque la magnitud de esta relación es menor cuando los antecedentes son de convulsiones afebriles; las crisis focales, prolongadas, múltiples y con secuelas neurológicas son factores de dudosa predictibilidad pero no puede descartarse cierta asociación con alguno de

ellos; la presencia de un desarrollo neurológico anómalo no suele augurar recurrencias múltiples, y el número de infecciones, tipo de enfermedad y entorno social del paciente no han sido suficientemente investigados (4,11,12,14,17).

TABLA I. RIESGOS ASOCIADOS A RECURRENCIAS

-
- Asociación constante.
 - . Primera crisis antes del año.
 - . Antecedentes de crisis febriles.
 - . Antecedentes de crisis afebriles.
 - . Coincidencia de varios factores.
 - Asociación dudosa.
 - . Convulsión > 15 minutos.
 - . Crisis focales.
 - . Repetición antes de 24 horas.
 - . Secuela neurológica transitoria o permanente.
 - Asociación improbable.
 - . Desarrollo neurológico anormal.
-

La mayoría de niños que sufren convulsiones febriles no suelen tener factores de riesgo asociados y, por tanto, no son el objetivo adecuado para establecer profilaxis. En los que presentan sólo un riesgo, aunque les hace más vulnerables, tampoco se justifica iniciar ningún tratamiento, al menos continuado, sobre todo si no está fuertemente vinculado a recurrencias. Y, finalmente, cuando varios factores concurren en un determinado paciente, éste adquiere una especial susceptibilidad para recidivar (12,18,20) y, en este caso, debe considerarse la posibilidad de iniciar tratamiento profiláctico valorando siempre la morbilidad que pueda derivarse de las crisis y de la medicación (4,10,11, 12,22).

TABLA II. INDICACIONES DEL TRATAMIENTO DE LAS CONVULSIONES FEBRILES

-
- Inicio precoz de la crisis y antecedentes de convulsiones.
 - Crisis prolongadas, repetidas y con secuelas neurológicas.
 - Recurrencias múltiples asociadas a angustia familiar.
-

- Asociaciones, distintas de las mencionadas, de varios factores predictivos de recurrencias.

El régimen más común de tratamiento ha sido la administración continuada de fenobarbital o valproato y el uso intermitente de diazepam en el momento del ascenso término (4,10).

El fenobarbital se administra a dosis de 3 a 5 mg/kg/día, en una o dos tomas para alcanzar niveles terapéuticos (15-40 µg/ml). Con frecuencia (30 al 40%) se ha asociado a trastornos del comportamiento y se discute si interfiere en el desarrollo de las funciones cognitivas de estos niños (5,6,8,17,22).

El ácido valpróico demuestra la misma efectividad que el fenobarbital si los niveles séricos alcanzan de 50 a 100 µg/ml, lo que se consigue proporcionando este fármaco a razón de 20 ó 30 mg/kg/día en dos tomas (Fig. 2). Se han observado trastornos gastrointestinales, pancreatitis, caída de pelo y, excepcionalmente, efectos hepatotóxicos graves; la acción sobre el comportamiento es escasa y no altera el desarrollo intelectual (5,8,13,17,22).

Como alternativa, el diazepam es efectivo utilizado de forma intermitente

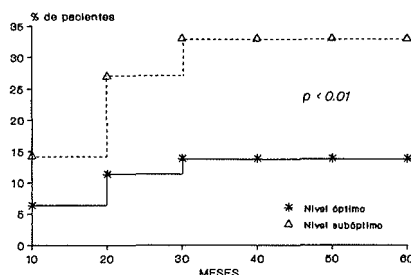


FIG. 2. - Evolución de la incidencia de recurrencias en nuestra población en función de niveles séricos y de fenobarbital y valproato (17).

por vía rectal. Estos niños no precisan controles séricos y alivia a la familia de la sensación de desprotección frente a una futura crisis. Como efectos secundarios se observan sedación, ataxia y somnolencia pero no afecta el desarrollo de la inteligencia (5,12,13).

La profilaxis puede prolongarse 1 ó 2 años después de la primera crisis, coincidiendo con el período de máxima susceptibilidad. Otras veces, se condiciona a los factores de riesgo, evolución clínica y hallazgos del EEG (1,5,11).

BIBLIOGRAFIA

1. AICARDI, J.: *Epilepsy in children: International Review of Child Neurology Series*. New York: Raven Press, 1986; 212-232.
2. ALDRIDGE-SMITH, J.; WALLACE, S.J.: *Febrile convulsions: intellectual progress in relation to anticonvulsant therapy and to recurrence of fits*. Arch. Dis. Child. 1982; 57: 104-107.
3. ANNIGERS, J.F.; HAUSER, W.A.; SHIRTS, S.B.; KURLAND, L.T.: *Factors pronostic of unprovoked seizures after febrile convulsions*. N. Engl. J. Med. 1987; 316: 493-498.
4. BERG, A.T.; SHINNAR, S.; HAUSER, W.A.; LEVENTHAL, J.M.: *Predictors of recurrent febrile seizure: a metaanalytic review*. J. Pediatr. 1990; 116: 329-337.
5. Consensus Statement. *Febrile Sizures: long-term menagement of children with fever-associated seizures*. Pediatrics 1980; 66: 1009-1012.
6. FARWELL, J.R.; LEE, Y.J.; HIRZ, D.G.; SULZBACHER, S.I.; ELLEMBERG, J.H.; NELSON, K.B.: *Phenobarbital for febrile seizures-effects on intelligence and on seizure recurrence*. N. Engl. J. Med. 1990; 322: 364-369.

7. FORSGREN, L.; SIDENVALL, H.; BLOMQUIT, K.S.; HEJBEL, J.: *A prospective incidence study of febrile convulsions*. Acta Paediatr. Scand. 1990; 79: 550-557.
8. HERRANZ, J.L.; ARMIJO, J.A.; ARTEAGA, R.: *Effectiveness and toxicity of phenobarbital, primidone and sodium valproate in the prevention of febrile convulsions, controlled by plasma levels*. Epilepsia 1984; 25: 89-95.
9. HIRTZ, D.G.; NELSON, K.B.: *The natural history of febrile seizures*. Ann. Rev. Med. 1983; 34: 455-461.
10. HIRTZ, D.G.; LEE, Y.J.; ELLEMBERG, J.H.; NELSON, K.B.: *Survey on the management of febrile seizures*. Ann. J. Dis. Child. 1986; 140: 909-914.
11. KAPLAN, R.E.: *Febrile seizures. When is treatment justified?* Posgrad. Med. 1987; 82: 63-69 y 69-71
12. KNUDSEN, F.U.: *Recurrence risk after first febrile seizure and effect of short term diazepam prophylaxis*. Arch. Dis. Child. 1985; 60: 1045-1059.
13. LEE, K.; TAUDORF, K.; HVORSLEV, V.: *Prophylactic treatment with valproic acid or diazepam in children with febrile convulsions*. Acta Paediatr. Scand. 1986; 75: 593-597.
14. NELSON, K.B.; ELLEMBERG, J.H.: *Prognosis in children with febrile seizures*. Pediatrics 1978; 61: 720-727.
15. NELSON, K.B.; ELLEMBERG, J.H.: *Prenatal and perinatal antecedents of febrile seizures*. Ann. Neurol. 1990; 27: 127-131.
16. NELSON, K.B.: *Can the treatment of febrile seizures prevent subsequent epilepsy?* In: Nelson, K.B.; ElleMBERG, J.H.; eds. «Febrile seizures». New York: Raven Press 1981; 143-145.
17. SANDIUMENGE, J.: *Convulsiones febriles: influencia del tratamiento y evolución*. Tesis doctoral. Universidad Autónoma, Madrid, 1988.
18. SHIRTS, S.B.; HAUSER, W.A.; ANNEGERS, J.F.; KURLAND, L.T.: *Risk of recurrence of febrile seizure in a population-based cohort of children, Rochester, Minnesota*. Neurology 1987; 37 (suppl. 1): 149.
19. TSUBOI, T.: *Genetic analysis of febrile convulsions: Twins and family studies*. Hum. Genet., 1987; 75: 7-14.
20. VERITY, C.M.; BUTLER, N.R.; FOLDINY, J.: *Febrile convulsions in a national cohort followed up from birth*. I. Prevalence and recurrence in the first five years of life. Br. Med. J. 1985; 290: 1307-1310.
21. VERITY, C.M.; BUTLER, N.R.; GOLDING, J.: *Febrile convulsions in a national cohort followed up from birth*. II. Medical history and intellectual ability at 5 years of age. Br. Med. J. 1985; 290: 1311-1315.
22. VINING, E.P.G.; MELLITS, E.D.; DORSEN, M.M.; CATALDO, M.F.; QUASKEY, S.A.; SPIELBERG, S.P.; FREEMAN, J.M.: *Psychologic and behavioral side effects of antiepileptic drugs in children: a double-blind comparison between phenobarbital and valproic acid*. Pediatrics 1987; 80: 165-174.
23. WALLACE, S.J.: *Febrile convulsions: their significance for later intellectual development and behavior*. J. Child. Psychol. Psychiat. 1984; 25: 15-21.
24. WOLF, S.M.; FORSYTHE, A.: *Epilepsy and mental retardation following febrile seizure in childhood*. Acta Paediatr. Scand. 1989; 78: 291-295.

Relevancia del cáncer en la actual patología pediátrica

J.L.BEZANILLA REGATO*

A. NAVAJAS GUTIERREZ*

Hasta no hace muchos años, el cáncer infantil era considerado una rareza por los médicos generales e incluso por los pediatras que ejercían su profesión a nivel primario. Por entonces, las principales causas de mortalidad infantil eran muy diferentes de las actuales. Las enfermedades infecciosas, las gastroenteritis severas con deshidratación, la patología neonatal, la prematuridad, las malformaciones congénitas, etc., ocupaban los primeros puestos como causas de muerte en la edad infantil (1).

Los avances sanitarios, sociales, económicos y culturales de nuestro país han hecho que la mortalidad por muchas de estas causas haya disminuido extraordinariamente (2), haciendo que otras causas de mortalidad pediátrica pasen a relevarlas en los primeros puestos. La primera causa de mortalidad infantil, después del primer año de vida (para algunos después del primer mes), en los países desarrollados, son los accidentes, considerados en un sentido amplio, y el cáncer le sigue como segunda causa de muerte en la edad pediátrica (3,4).

Esto, aunque sabemos que los tumores infantiles son poco frecuentes. Pero no raros. El mejor diagnóstico de estos procesos malignos, la creciente hospitalización de todos los pacientes infantiles, entre ellos los afectos de cáncer, agrupando patologías antes dispersas, etc., han permitido la detección de casos que antes habrían pasado desapercibidos y ha hecho concienciarse a los pediatras

de que el cáncer infantil es una realidad que deben tener presente en su quehacer diario.

La incidencia anual en U.S.A. para todos los tumores malignos en niños por debajo de los 15 años, es 12,45 por cien mil niños (3). En España la incidencia de tumores infantiles no es bien conocida. Desde 1980 funciona en nuestro país el Registro Nacional de Tumores Infantiles (RNTI), creado bajo los auspicios de la Sección de Oncología Pediátrica de la Asociación Española de Pediatría y el Centro de Documentación e Informática Biomédica de la Universidad de Valencia (5). Durante 10 años (1980-89), se han registrado 5.094 casos y en 1988 se registraron 617 nuevos tumores malignos infantiles (6). El número de casos registrados se ha ido incrementando cada año al incorporarse nuevos Centros Hospitalarios al Registro. Aún así, todavía hoy, probablemente no se recogen nada más que el 60% de los tumores infantiles que se originan en España.

La distribución de los tumores por Comunidades Autónomas es variable (6) y está en relación, por un lado, con la población de cada una de ellas y, por otro, con el número de Centros que envían sus casos al Registro en cada Comunidad. La distribución de la incidencia de los tumores infantiles según el tipo de tumor, en nuestro país, guarda un paralelismo muy estrecho con la distribución observada en otros países, como por ejemplo en U.S.A. (3,4). Esta misma distribución se observa dentro de

*Unidad de Oncología Pediátrica. Hospital de Cruces. 48903 Baracaldo, Vizcaya.
Conferencia pronunciada en el III Memorial Profesor «Guillermo Arce».

la patología recogida en distintos centros hospitalarios como ocurre en el nuestro (Tabla I). Existen, sin embargo, variaciones en cuanto a la incidencia de los distintos tumores, según las razas o según las edades (4,7,8).

TABLA I.
PRINCIPALES GRUPOS DE TUMORES PERIODO 1980-89.
HOSPITAL INFANTIL DE CRUCES. VIZCAYA.

Leucemias	71	(27,3%)
Tum. S.N.C.	57	(21,3%)
Linf. No. Hodgkin	37	(14,2%)
Neuroblastoma	22	(8,5%)
Linf. Hodgkin	14	(5,4%)
Nefroblastomas	12	(4,6%)
Tum. Tej. Blandos	11	(4,2%)
Tum. Oseos	9	(3,5%)
Retinoblastomas	8	(3,1%)
Tu. Cel. Germina	6	(2,3%)
Otros	13	(5,0%)
Total	260	(100,0%)

Por otra parte, hasta hace sólo unos años, era bien poco lo que se podía hacer por aquellos niños a los que se diagnosticaba una enfermedad maligna. Hace 30 años, la leucemia aguda era considerada incurable. Se podían conseguir remisiones temporales que luego no podían mantenerse. La mitad de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda fallecían dentro de los 6 meses siguientes al diagnóstico. Con los tumores sólidos ocurría algo semejante. En los últimos lustros la situación ha cambiado drásticamente (9,10). Algunos tumores como el neuroblastoma (11), el linfoma de Hodgkin (12,13) y la leucemia (14), entre otros, han mejorado notablemente en su supervivencia. En otros, como el neuroblastoma (15) y el meduloblastoma (16), el progreso ha sido menos notable. Una idea bastante aproximada del buen nivel de la Oncología Pediátrica en nuestro país podemos obtenerla a partir de las curvas de supervivencia para los distintos tumores de nuestro RNTI (6), que comparan dignamente con las obtenidas en otros

estudios.

Todo esto se ha conseguido merced a una serie de hechos que se han producido en los últimos años, como por ejemplo un diagnóstico cada vez más precoz, la referencia de los pacientes a Unidades Oncológicas Pediátricas donde existen Comités de Tumores y personal especializado que aplican protocolos nacionales o internacionales para el tratamiento, así como los nuevos avances en la Cirugía, la Radioterapia y, sobre todo, la Quimioterapia. La llegada de nuevos procedimientos, como el trasplante de médula ósea, también ha contribuido a mejorar la supervivencia de los niños con cáncer.

Los tratamientos intensivos que se les aplican a estos pacientes y las complicaciones inmediatas que estos tratamientos producen, son motivo de las múltiples hospitalizaciones que estos niños requieren y que les lleva a ocupar un volumen cada vez mayor dentro de la

TABLA II.
HOSPITAL INFANTIL DE CRUCES. AÑO 1989
INGRESOS Y ESTANCIAS POR ESPECIALIDADES PEDIÁTRICAS PLANTA DE PREESCOLAR Y ESCOLARES.

	INGRESOS	ESTANCIAS
Pediatría General	414	2.716
Endocrino	117	321
Respiratorio	30	82
Cardiología	84	677
Nefrología	143	991
Neurología	193	1.139
Oncología	310	1.695
- Urgentes	95	
- Programadas	215	

patología hospitalaria. En la Tabla II puede apreciarse como la Oncología Pediátrica ocupó el segundo lugar en número de ingresos y estancias de una

unidad de asistencia a escolares y preescolares en nuestro hospital durante el pasado año 1989, por detrás sólo de la miscelánea que constituye la pediatría general y por delante de todas las restantes especialidades pediátricas reconocidas. Algo semejante ocurre en las restantes unidades oncológicas pediátricas de nuestro país que van requiriendo ampliación del área asistencial y del personal especializado. Pero no es sólo eso. La correcta asistencia de estos pacientes con patología a veces muy compleja exige la cooperación de múltiples servicios y secciones especializadas del hospital, coordinada por el oncólogo pediatra responsable del paciente, contribuyendo así a la sobrecarga asistencial de todo el hospital.

De todo lo expuesto hasta el momento, fácilmente se deduce que la importancia de la oncología en la patología pediátrica actual es notable y creciente. De un lado, la constatación por parte de los médicos de familia y de los pediatras generales de que los tumores infantiles son poco frecuentes, pero no una rareza, les ha llevado a desarrollar un creciente índice de sospecha para establecer el diagnóstico de estos procesos.

El resultado es que el diagnóstico de los tumores infantiles se realiza cada vez más precozmente, en estadios más favorables para el tratamiento, con el consiguiente mejor pronóstico. Si a esto añadimos la administración de los actuales protocolos de tratamiento intensivo, cada vez un mayor número de estos pacientes pueden ser recuperados y los porcentajes de sobrevivencia van aumentando progresivamente. Ello contribuye a ir rompiendo el fatalismo resignado que se tenía a veces frente a estos procesos y sirve de estímulo para redoblar los esfuerzos de todos en favor de un diagnóstico más precoz.

Es cierto también que muchas veces los logros obtenidos conllevan aparejados largos y dolorosos tratamientos con su cortejo de complicaciones inmediatas y secuelas tardías que contribuyen a la sobrecarga asistencial de las áreas de hospitalización oncológica y, por extensión, del resto de las unidades asistenciales especializadas. Pero a medida que vamos conociendo mejor los efectos secundarios desfavorables de la quimioterapia y de las radiaciones, y en cuanto los diagnósticos en estadios más precoces nos permitan utilizar tratamientos menos agresivos, una buena parte de estos efectos secundarios podrán ser evitados y los niños que consigan la curación podrán llevar una vida esencialmente normal.

A pesar de todos los esfuerzos realizados y de los indudables avances conseguidos hasta el momento, las enfermedades malignas infantiles siguen constituyendo la segunda causa de mortalidad pediátrica en los países desarrollados después del primer año (mes) de vida.

Si queremos ir reduciendo las tasas de mortalidad infantil, uno de los caminos a seguir habría de ser a expensas de aumentar las curaciones de los pacientes con cáncer. Los esfuerzos de todos, y en especial de las autoridades sanitarias, deben dirigirse a potenciar la lucha contra el cáncer en sus aspectos preventivo y curativo, de la misma manera que en el pasado, orientamos nuestros esfuerzos a la lucha contra la malnutrición, las enfermedades infecciosas, las hipovitaminosis, etc., con los resultados de todos conocidos, y del mismo modo que dirigimos nuestros esfuerzos a combatir otras patologías actuales predominantes como pueden ser los accidentes, la subnormalidad o el SIDA.

BIBLIOGRAFIA

1. CRUZ HERNANDEZ, M.: *Tratado de Pediatría*, 5ª Ed. T/1, pág. 20. Editorial Espaxs, Barcelona, 1983.
2. ARBELO CURBELO, A.; ARBELO LOPEZ DE LETONA, A.: *Demografía sanitaria infantil*. 3ª Ed. Editorial Paz Montalvo, Madrid. 1980.
3. YOUNG, J.L. Jr.; RIES, L.G.; SILVERBERG, E.; et al.: *Cancer incidence, survival and mortality for children younger than 15 year*. Cancer, 1986, 58: 598.
4. PRATT, C.B.: *Some aspects of childhood cancer epidemiology*. Ped. Clin N. Am. 1985; 32: 541.
5. Estadísticas básicas del Registro Nacional de Tumores Infantiles (1980-84). Secc. Oncol. Pediat. de la AEP y CEDIB. Edita Conselleria de Sanitat i Consum. Generalitat Valenciana. 1986
6. Registro Nacional de Tumores Infantiles. Estadísticas Básicas, 1989, Secc. Oncol. Pediat. de la AEP y CEDIB, Valencia, 1990.
7. BURBANK, F.: *Age distribution of mortality from cancer of the testis, us whites compared with blacks*. Natl. Cancer Inst. Monogr. 1971; 33: 216.
8. MILLER, R.W.: *Childhood cancer mortality in USA and Japan*. Tohoku J. Exp. Med., 1967; 91: 103.
9. MILLER, R.W.; MCKAY, F.W.: *Decline in US childhood cancer mortality*. Jama, 1984; 251: 1567.
10. HAMMOND, G.D.: *The cure of childhood cancers*. Cancer, 1986; 58: 407.
11. VOUTE, P.A.; TOURNADE, M.F.; DELEMARRE, J.F.M.; et al.: *Preoperative chemotherapy as first treatment in children with Wilm's tumor. Results of nephroblastoma trial and studies*. Abstrac SIOF XIX meeting, Jerusalem, 1987.
12. GILCHRIST, J.S and EVANS, R.G.: *Contemporary issues in Pediatric Hoodkin's disease*. Ped. Cl. N. Am., 1985; 32: 721.
13. SCHELLONG, G.I.; HÖRNIG, J.H.; BRÄMSWIG, E.W.; et al.: *Favourable outcome of childhood stage IV Hodgkin's Disease with OPPAACOPP chemotherapy and additional radio therapy*. (Abstract). XIX. Meeting of the International Society of Paediatric Oncology (SIOF), Jerusalem, 1987.
14. MOYA, E.; BEZANILLA, J.L.; NAVAJAS, A.; y cols.: *Factores, pronósticos y evolución de 92 niños con leucemia linfoblasta aguda*. An. Esp. Ped., 1988; 29: 26.
15. LOPEZ-IBOR, B. and SCHWARTZ, A.D.: *Neuroblastoma*. Ped. Cl. Of. Na., 1985; 32: 755.
16. BLOOM HJG: *SIOF Medulloblastoma I*. Manuscript London, 1963.

Tumores cerebrales infantiles, estado actual y perspectivas futuras

A.NAVAJAS GUTIERREZ*

J.L.BEZANILLA REGATO*

Los tumores cerebrales constituyen el grupo más común de tumores sólidos en la infancia y ocupan el segundo lugar en incidencia entre las neoplasias infantiles, por detrás sólo de las leucemias (1,2,3,4). Los avances en las técnicas de radiodiagnóstico han permitido un diagnóstico más precoz de estos procesos en los niños que presentan trastornos neurológicos.

La creación de los registros de tumores, la confección de protocolos de tratamiento multicéntricos y el hecho de que estos pacientes sean atendidos cada vez en mayor número en unidades de oncología pediátrica, han contribuido, como en otros tumores pediátricos, a un mejor conocimiento de los factores de riesgo y a una mejoría de la sobrevivencia de estos pacientes, si bien los avances obtenidos no han sido tan notables como en otro tipo de tumores (5,6).

Si revisamos los datos del registro de cáncer infantil en U.S.A. para niños menores de 15 años, vemos que se diagnostican 6.550 nuevos casos por año, de los cuales unos 2.000 son leucemias y 1.230 son tumores cerebrales. De estos, mueren 550 por año, lo que representa un 40% (Tabla I). Al revisar las tablas de nuestro Registro Nacional de Tumores Infantiles (RNTI), observamos que en la década 1980-89 se diagnosticaron 907 nuevos casos de tumores cerebrales, en niños menores de 15 años, de los cuales sólo el 38,5% permanecen vivos, siendo la cifra acumulada de mortalidad alrededor del 75% (7).

TABLA I.
CANCER: INCIDENCIA Y MORTALIDAD EN > 15 AÑOS.

Localización	nº nuevos casos	nº muertos
Todos	6.550	2.175
Leucemias	2.000	850
Cerebro y snc	1.230	550
Linfomas	780	160
Sn. Simpático	525	250
Tej. Blandos	420	110
Riñón	410	75
Hueso	320	85
Retinoblastoma	200	20
Otros sitios	665	75

Tomado de Young JI. Cáncer 58: 598-602, 1986.

Analizando nuestros casos registrados en dicho período, obtenemos 57 casos de tumores cerebrales que representan el 22% de las neoplasias registradas en menores de 14 años. En el mismo período ingresaron 71 leucemias. Si corregimos los datos incompletos del primer año del registro y actualizamos nuestros ingresos a septiembre de 1990, vemos que han ingresado en nuestro centro 70 tumores cerebrales de los que sobreviven 43 (61%), datos que no difieren de los ofrecidos por otros registros infantiles (1,2). Estos datos de sobrevivencia global son mucho peores para tumores más agresivos como los meduloblastomas y los tumores de tronco cerebral.

La mayoría de los tumores cerebrales infantiles son de origen glial, como astrocitomas, glioblastomas y ependimomas, seguidos de los tumores neuroectodérmicos primitivos (PNET) que incluye meduloblastomas, pinealomas, oligodendrogliomas e indiferenciados.

*Unidad de Oncología Pediátrica. Hospital de Cruces. 48903 Baracaldo. Vizcaya.
Conferencia pronunciada en el III Memorial Profesor «Guillermo Arce».

Existe un predominio de varones sobre las hembras, siendo en nuestro RNTI la relación V/H = 1,3. Se describen diferencias étnico-geográficas por ejemplo, la incidencia de pinealomas en los japoneses que es doce veces mayor que en otras razas, aún entre aquellos que emigran a otras zonas.

Existen factores carcinogénicos cerebrales y uno de ellos es la radioterapia craneal previa, como se comprueba por la mayor incidencia de meningiomas en los niños que se radiaron por tinea capitis en Israel y por la aparición de gliomas cerebrales en los niños con leucemia que recibieron previamente radioterapia craneal como profilaxis. La exposición materna a drogas durante el embarazo y los tratamientos quimioterápicos o inmunosupresores en niños con neoplasias o receptores de trasplantes, potencian la aparición de tumores cerebrales (2). Ciertas enfermedades como las facomatosis, neurofibromatosis e inmunodeficiencias, como la ataxia-telangiectasia, presentan una incidencia mayor (9-50%) de ependimomas, gliomas y meduloblastomas (2,4).

Aunque muchos de los tumores cerebrales infantiles parecen tener un claro origen embrionario, no se conoce su patogenia, pero sí se han observado cambios citogenéticos, hiperdiploidias y aberraciones cromosómicas en estos tumores cerebrales, y existen oncogenes asociados a la transformación tumoral (2,6).

La localización de los tumores cerebrales en los niños es preferentemente infratentorial (50-60%), siendo esta localización en los adultos de sólo el 25%. Los tumores supratentoriales son más frecuentes en los menores de 2 años y en los adolescentes.

De acuerdo con la histología y según datos del RNTI, vemos que los niños españoles presentan astrocitomas como el tumor más frecuente (34,5%), segui-

dos de meduloblastomas (22,8%) y ependimomas (7,8%). Un 59% de estos tumores se presentaron en forma localizada, un 35% tenían extensión directa y sólo un 0,4% presentaban metástasis remotas al diagnóstico (Tabla II).

TABLA II.
DISTRIBUCION DE LOS TUMORES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL POR MORFOLOGIA. TOTAL PERIODO 1980-1989.

	Frecuencia	% Total	%Acumulado
Astrocitomas	313	34,5	34,5
Meduloblastoma	207	22,8	57,3
No consta morfol.	178	19,6	77,0
Miscelánea	73	8,0	85,0
Ependimoma	71	7,8	92,0
Otros gliomas	60	6,6	99,0
Meningioma	5	0,6	100,0
	<u>907</u>	<u>100,0</u>	

Tomado de RNTI. Estadísticas 1989.

TABLA III.
TUMORES CEREBRALES. ONCOLOGIA PEDIATRICA.
CRUCES - VIZCAYA (1981-1990).

	Frecuencia	% total
Meduloblastomas	17	24
Astrocitomas	14	20
Tumores tronco	13	18,5
Ependimomas	8	11
Alto Grado	3	
Bajo Grado	5	
Craneofaringiomas	4	5,7
Carcinoma Plexos	3	4,2
Pinealomas	2	2,8
Otros	9	12,8
Total	<u>70</u>	<u>100,0</u>

En nuestra casuística de 70 tumores cerebrales, la distribución de acuerdo con la histología mostraba cierto predominio de meduloblastomas, 17 (24%), sobre astrocitomas, 14 (20%) y siguiéndoles, los tumores de tronco, 13 (18%), ependimomas, 8 (11%), craneofaringiomas, 4 (5,7%), carcinoma de plexos, 3 (4,2%), pinealomas, 2 (2,8%) y, finalmente, otros tipos representados sólo por un caso. (Tabla III).

El término «alto grado» de malignidad se utiliza para los tumores anaplásicos, glioblastoma multiforme, glioma y epen-

dimoma maligno por su conducta citológica más agresiva. El término «*bajo grado*», o benigno, se refiere a tumores más diferenciados y menos agresivos citológicamente. Ambos grados pueden ser letales ya que la malignidad puede venir dada por la localización que interfiere con la función cerebral normal (4).

Los signos y síntomas de presentación de los tumores cerebrales dependen más de la localización del tumor que de su tipo histológico. Pueden ser inespecíficos y debidos a la hipertensión intracraneal (HIC), como cefalea difusa, frontal u occipital, siempre sospechosa si es recurrente, matutina o durante el sueño, y que frecuentemente se acompaña de vómitos, sean o no en proyectil. Existe irritabilidad, letargia y cambios de conducta. Otros signos HIC incluyen el papiledema, aumento del perímetro cefálico, dehiscencia de suturas, diplopia, estrabismo y parálisis del III y VI par que son debidos a la propia masa tumoral o a la obstrucción ventricular con hidrocefalia.

Los específicos de fosa posterior son ataxia, nistagmus y lateralización de la marcha. Si se afecta el tronco cerebral hay afectación de pares craneales, tortícolis y alteraciones de la marcha. Los tumores hemisféricos cursan con convulsiones y déficits motores y sensitivos. Los gliomas ópticos, con hemianopsia y pérdida de agudeza visual. Los hipotalámicos, con síndrome diencefálico, emaciación, anorexia, hiperactividad, euforia y nistagmus. Los tumores pituitarios, con déficits hormonales, retraso del crecimiento, diabetes insípida, retraso puberal y déficit visual.

Ante la sospecha de un tumor cerebral debe comenzarse por la obtención de una historia clínica detallada y una exploración física completa, sobre todo neurológica. La radiografía de craneo convencional, en proyección lateral, exploración hoy asequible a cualquier

nivel asistencial, nos podrá ya confirmar el diagnóstico si nos muestra la presencia de impresiones digitiformes y dehiscencia de suturas causadas por la hidrocefalia, la erosión de la silla turca, o la alteración de su forma en los craneofaringiomas, o las calcificaciones de la pineal.

Hoy en día, la Tomografía Axial Computerizada (TAC) y/o la Resonancia Nuclear Magnética (RNM) han desplazado a otras exploraciones más agresivas empleadas en el pasado. Sólo la arteriografía conserva su importancia en el diagnóstico diferencial de ciertos tumores con procesos angiomasos. Ventajas de la TAC son su mayor accesibilidad, menor costo, mejor calidad para detectar calcificaciones y quistes y un tiempo menor de exposición. La RNM detecta mejor las localizaciones en tronco y médula y evita las radiaciones ionizantes, pero es más cara y necesita mayor tiempo de exposición. La mielografía sigue siendo superior a la RNM para detectar lesiones intraespinales, pero la aparición de la RNM con gadolinium como contraste (9) puede desplazarla en el futuro.

El análisis del líquido cefalorraquídeo preoperatoriamente es peligroso por el riesgo de herniación. La citología en el postoperatorio puede ser descamativa y no indicadora de metástasis como puede demostrarse por la presencia de RNM negativas.

Los marcadores tumorales cerebrales del LCR, como las poliaminas, están elevados en los meduloblastomas. La Alfa fetoproteína en los tumores germinales, los teratomas y los pinealomas y la enolasa en los tumores neurosecretorios. Actualmente existen paneles de anticuerpos monoclonales para diferenciar algunos tumores.

Aunque raras, las metástasis extramedulares deben buscarse mediante el estudio de la médula ósea y gammagra-

fías ósea y pulmonar, especialmente si existe una derivación ventrículo peritoneal.

El tratamiento de los tumores cerebrales infantiles comprende la utilización de cirugía, radioterapia y quimioterapia, reservándose esta tercera para los tumores de «alto grado», con el fin de mejorar su pronóstico y supervivencia (8). La cirugía del tumor debe ser completa sin poner en riesgo la vida del niño. Las resecciones totales en los astrocitomas, ependimomas de bajo grado y craneofaringiomas, cursan con menor número de recaídas locales que las resecciones parciales, aunque éstas vayan seguidas de radioterapia (9,10). El abordaje tumoral puede hacerse de entrada o una vez controlada la hidrocefalia mediante un shunt. En los meduloblastomas también su pudo comprobar que con exéresis totales se produce un menor número de recaídas locales y una mayor supervivencia libre de enfermedad. Los tumores de tronco cerebral suelen ser inabordables y la intervención quirúrgica, cuando se practica, se acompaña de gran mortalidad o secuelas importantes (11,12,13). La mejoría de las técnicas neuroquirúrgicas y de la anestesia, el uso del láser y el mejor control del edema cerebral, son otros factores que han contribuido a la mejoría de los resultados quirúrgicos.

La radioterapia con las actuales técnicas de fraccionamiento ocasiona una menor toxicidad. La mayoría de los tumores cerebrales son radiosensibles: los astrocitomas, pinealomas, gliomas ópticos, tumores supratentoriales y craneofaringiomas, se tratan con radioterapia local. En los meduloblastomas y ependimomas de alto grado deberá hacerse radioterapia craneoespinal por el mayor riesgo de diseminación del tumor a lo largo del neuroeje. Cuanto mayor es el intervalo de tiempo transcurrido entre la cirugía y la radioterapia, tanto peor es el pronóstico (14,15,16).

Dada la alta toxicidad y las importantes secuelas que la radioterapia produce en los niños menores de 3 años, como talla corta, déficits hormonales, aparición de segundos tumores, etc (17,18,19), cada día se generaliza más la idea de tratar a estos pacientes con quimioterapia después de la cirugía, posponiendo la radioterapia hasta una posible recaída. Utilizando sólo quimioterapia en estos casos, algunos autores han logrado sobrevivencias del 55% a los 5 años (18).

A pesar de la cirugía y la radioterapia, del 40 al 50% de los pacientes con meduloblastoma u otros tumores neuroectodérmicos primitivos, presentarán recaídas de su enfermedad (20).

La quimioterapia comenzó a utilizarse en los pacientes en recaída y, ante los favorables resultados obtenidos, se extendió su uso, después de la cirugía y la radioterapia, a los tumores de «alto grado» de malignidad. El protocolo SIOP-1 para meduloblastomas y ependimomas de «alto grado», utilizado desde 1974, administraba después de la radioterapia ocho ciclos de vincristina (VCR) y cis-cloroetil-nitrosourea (CCNU). A los cinco años los resultados observados del análisis de 286 casos de meduloblastoma demostraban una supervivencia libre de enfermedad del 42% en el grupo control, sólo radiado, frente al 53% del grupo que recibió quimioterapia. Esta diferencia no era significativa y la tendencia a favor del grupo tratado con quimioterapia se fue reduciendo en años posteriores. Sin embargo, la adición de quimioterapia aumentó significativamente la supervivencia en aquellos grupos de pacientes en que la resección fue parcial o subtotal, cuando el tumor se extendía al tronco y en los estadios T₃ y T₄. Este mismo protocolo fue utilizado por nosotros y los resultados han sido publicados (21). Simultáneamente, el Children's Cancer Study Group, con ciclos de VCR, CCNU y Prednisona postra-

dioterapia, obtuvo resultados muy semejantes al no mejorar la sobrevivencia en los tumores de bajo riesgo pero sí en los de alto riesgo.

La quimioterapia empezó a utilizarse antes de la radioterapia basándose en la hipótesis de que cuanto menos tratado estuviera el tumor más sensible sería a la quimioterapia y además en que, al estar la barrera hematoencefálica destruida por la cirugía, el lecho tumoral sería más accesible al quimioterápico. Así surgió el protocolo SIOP-2 que desde 1983 utiliza, entre la cirugía y la radioterapia, la quimioterapia llamada de sandwich, consistente en VCR, procarbazona y metotrexato a dos g/m². Después de la radioterapia craneoespinal, los pacientes de alto riesgo reciben 6 ciclos de mantenimiento con VCR y CCNU.

Nuestra casuística, aplicando el SIOP-2, incluye 16 pacientes con meduloblastoma de los que sobreviven 12 (75%). De ellos, 5 (30%) están actualmente sin tratamiento y libres de enfermedad por períodos de 28 a 101 meses y una media de 55 meses. Han fallecido 4 pacientes (25%) y permanecen en tratamiento 7 pacientes, 3 después de haber sufrido una recaída y los 4 restantes en tratamiento inicial, por períodos de tiempo de 3 a 12 meses con una media de 8 meses.

En las recaídas de los tumores de alto riesgo se han utilizado otros protocolos de quimioterapia como el denominado «8 en 1» (22) que utiliza 8 drogas secuenciales en un sólo día. Con este protocolo algunos autores obtienen buenos resultados. Otros quimioterápicos de comprobada eficacia y acción sinérgica, utilizados también en las recaídas de pacientes de alto riesgo, es la combinación de derivados del platino y el VP-16. Se utilizan según diversas pautas, solos o en ciclos alternantes con CCNU

(16,20,23,24,25,26). Los resultados son muy alentadores y se están activando muchos protocolos en que estas combinaciones pasan a terapia de primera línea.

Hemos utilizado Cisplatino hasta alcanzar la dosis de 600 mg/m² y a continuación Carboplatino, asociados ambos a VP-16 en 5 casos, 4 recaídas y un caso que se presentó al diagnóstico con metástasis medulares extensas. En los 5 casos hemos alternado estos ciclos con otros de CCNU y VCR. Hemos conseguido el control de la enfermedad en los 5 casos, pero en uno la mejoría fue de corta duración y falleció poco tiempo después. Otros 3 pacientes continúan en remisión completa continuada y el cuarto presentó una segunda recaída a los dos años de la primera. En los tumores de tronco que con anteriores protocolos de radioterapia más VCR y CCNU obteníamos una sobrevivencia media de sólo 6 meses, con la adición de los derivados del platino y VP-16 la sobrevivencia media ha aumentado a 18 meses.

El pronóstico de los tumores cerebrales que recidivan sigue siendo poco esperanzador. Las perspectivas futuras pueden estar en la utilización de quimioterapia a altas dosis seguido de trasplante autólogo de médula ósea. También cabe tener algunas esperanzas en la inmunoterapia inespecífica con Interferon B y con linkofinas activadas celulares obtenidos del propio enfermo (28,29). Pero la experiencia con estos tratamientos es escasa y los resultados, hasta ahora, poco alentadores.

Al hablar de los tratamientos con radioterapia y quimioterapia no debemos olvidar hacer mención de los efectos secundarios inevitables (15,17,27,30) que son motivo de frecuentes complicaciones inmediatas y de secuelas tardías.

BIBLIOGRAFIA

1. YOUNG, J.L.; RIES, L.G.; SILVERBERG, E.; HORM, J.W.; MILLER, R.N.: *Cancer incidence, survival and mortality for children younger than age 15 years*. CANCER 1986; 58: 598-602.
2. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. Edited by Pizzo, P.A., Poplack, D.G., JB Lippincott Company Philadelphia 1989.
3. ERTEL, I.J.: *Brain Tumors in children*. CANCER 1980; 30: 306-321.
4. KADOTA, R.P., ALLEN, J.B.; HARTMAN, G.A.; SPRUCE, W.E.: *Brain Tumors in children*. J. Pediatr. 1989; 114: 511-519.
5. DUFFNER, P.K.; COHEN, M.E.; MYERS, M.H.; HEISE, H.W.: *Survival of children with brain tumors*. SEER programs 1973-1980.
6. ZELTZER, P.M.; FRIEDMAN, H.S.; NORRIS, D.G.; RAGAB, A.H.: *Criteria and Definitions for Response and Relapse in children with brain tumors*. CANCER 1985; 56: 1824-1826.
7. Registro Nacional de Tumores Infantiles (RNTI). Estadísticas Básicas 1989. Sección de Oncología de la AEP.
8. NESBIT, M.E.: *Advances and Management of solid tumors in childhood*. CANCER, 1990; 65: 696-702.
9. TOMITA, T.; MC LONE, D.G.; DAS, L.; BRAND, W.N.: *Benign ependymomas of the posterior fossa in childhood*. Pediatr. Neurosci. 1988; 14: 277-285.
10. TOMITA, T.: *Management of craneopharyngomas in children*. Pediatr. Neurosci. 1988; 14: 204-211.
11. EPSTEIN, F.; MC CLEARY, L.: *Intrinsic Brain. Stem tumors of childhood: surgical indications*. J. Neurosurg. 1986; 64: 11-15.
12. NEIDHART, M.K.; BAILEY, C.C.; MICHAELIS, J.: *SIOP/GPO medulloblastoma Trial II-Status Report*, 1988.
13. ALLEN, J.C.: *Childhood brain tumors: Current status of clinical trials in newly diagnosed and recurrent disease*. Pediatr. Clin. North. Am. 1985; 32: 633-651.
14. PIERCE, S.; BARNES, P.; LOEFTLES, J. et al.: *Definite Radiation Therapy in the management of symptomatic patients with optic glioma. Survival and Long-Term Effects*. CANCER 1990; 65: 45-52.
15. DANOFF, B.; COWCHOCK, F.S.; MARGUETTE, C.; MULGREN, L.; KRAMER, S.: *Assessment of the Long Term Effects of Primary radiation Therapy for Brain Tumors in Children*. CANCER 1982; 49: 1580-1586.
16. DIEZ, B.; RICHARD, L.; BUSTAMANTE, M.S., et al.: *International Symposium on Pediatric Neuro-oncology*. Published in Pediatr. Neurosci., 1988; 14: 149-167.
17. DUFFNER, P.; COHEN, M.; THOMAS, P.: *Late effects of treatment on the Intelligence of children with posterior fossa tumors*. CANCER 1983; 51: 233-237.
18. BARAM, T.Z.; VAN EGS, J.; DOWELL, R.E.; CANGIR, A.; PACK, B.; BRUNER, J.M.: *Survival and Neurologic Outcome of Infants with medulloblastoma treated with surgery and MOPP chemotherapy*. CANCER 1987; 60: 173-180.
19. LEVIN, V.A.: *Chemotherapy of primary brain tumors* Neurol. Clin. 1985; 3: 855-866.
20. LEFKOWITZ, I.; PACKER, R.; SIEGEL, K.; SUTTON, L. et al.: *Results of treatment of childhood with Recurrent Medulloblastoma Primitive Neuroectodermal Tumors with Lomustine (CCNU, Cisplatin and Vincristine)* CANCER, 1990; 65: 412-417.
21. BEZANILLA, J.L.; ZORRILLA, J.; MARCOS, F.; VILANOVA, J.; GONZALEZ PRATS, J.M.; NAVAJAS, A.: *Quimioterapia de los Medulloblastomas y Ependimomas de alto grado: Revisión de nuestra casuística*. Bol. S Vasco-Nav. Ped. 1981; 63: 99-108.
22. PENDERGRASS, T.W.; MILSTEIN, J.M.; GEYER, R.J. et al.: *Eight drugs in one day chemotherapy for brain tumors: Experience in 107 children and rationale for preradiation chemotherapy*. J. Clin. Oncol. 1987; 5: 1221-1231.
23. VAN EGS, J.; BARAM, T.Z.; CANGI, A. et al.: *Salvage chemotherapy for recurrent primary brain tumors in children*. J. Pediatr. 1988; 113: 601-606.
24. SEXAUER, C.H.; KHAN, A.; BURGER, P.C.; et al.: *Cisplatin in Recurrent Pediatric Brain Tumors. A POG. Phase II Study*. CANCER 1985; 56: 1497-1501.
25. ALLEN, J.C.; WALKER, R.; LUKS, E.; JENNINGS, M. et al.: *Carboplatin an Recurrent Childhood Brain Tumors*. J. Clin. Oncol. 1987; 5: 459-463.
26. KOVNAK, E.H.; KELLIE, S.J.; HOROWITZ, M.E. et al.: *Pre irradiation Cisplatin and Etoposide in the treatment of High-Risk Medulloblastoma and other Malignant Embryonal Tumors of the Central Nervous System. A Phase II Study*. J. Clin. Oncol. 1990; 8: 330-336.
27. COHEN, B.H.; ZWEIFLER, P.; GOLDWEIN, J.; PACKER, R.: *Hearing effects of CISPLATIN (CDDP) and cranial irradiation in children with*

- brain tumors*. Proceedings of ASCO 1989; 8: 296.
28. ZAIZOV, R.; LURIA, D.; SCHWARTZMYER, S. et al.: *Interleukin-2 activated killer (LAK) cell activity in children with solid tumors*. Proceedings of ASCO, 1989; 8: 309.
29. NIREMBERG, A.; ALLEN, J.; PACKER, R.; BLEYER, A. et al.: *Phase I/II study of IV Recombinant Beta-Interferon (Betaseron^R) in children with recurrent primary brain tumor*. Proceedings of ASCO, 1989; 8: 305.
30. SCHWARTZ, A.; GHATAK, N.R.: *Malignant Transformation of Benign Cerebellar Astrocytoma*. CANCER 1990; 65: 333-336.

El pediatra general en la prevención del cáncer del niño y del adulto

J.L.BEZANILLA REGATO*

El cáncer es la segunda causa de mortalidad tanto en niños como en adultos. En los niños, la primera causa de mortalidad son los accidentes en general, mientras que en el adulto lo son las enfermedades cardiovasculares. En España fallecieron de cáncer, en 1983, 63.000 personas (20,8% de las muertes) (1,2) y en U.S.A., en 1986, fallecieron 472.000 (3,4). De estas muertes, menos del 1% corresponde a los niños con cáncer. Esto se correspondería con la incidencia observada para los tumores infantiles. Pero el 99% restante de las muertes por cáncer se produce en adultos que fueron niños y estuvieron bajo los cuidados sanitarios del pediatra. Por eso el pediatra, que siempre ha sido un sanitario que ha mirado a la población infantil con proyección de futuro, debe preocuparse no sólo de los niños que adquieren el cáncer durante la edad pediátrica, sino también de cómo influir en la prevención del cáncer en el resto de los niños de hoy que tienen grandes probabilidades de adquirir el cáncer mañana, cuando sean adultos.

Los tipos de cáncer en los niños en un gran porcentaje son de origen embrionario y sólo el 5% corresponde a carcinomas (colorectal, nasofaríngeo, hepatocelular, etc.). En los adultos, el 87% de los tumores corresponden a carcinomas (5). El número total de tumores malignos diagnosticados está aumentando en todos los países desarrollados (1,3). A ello contribuyen, por una parte, el crecimiento vegetativo de la pobla-

ción y, por otra parte, el envejecimiento de dicha población, ya que la mayoría de los carcinomas se presentan en mayores de cincuenta años.

En Euskadi, en 1986, se registraron 4.791 nuevos casos (6). En España, en 1986, se estimaron 105.432 nuevos casos (2) y la estimación para 1990 fue de 131.000 nuevos casos (1). En U.S.A., en 1986, se registraron 930.000 nuevos casos (4). En 1988 se registraron en España 617 nuevos tumores infantiles (7).

Ante estas cifras no cabe duda que las autoridades sanitarias deben tomar, y de hecho toman, medidas en la lucha contra el cáncer. De tres maneras podemos enfrentarnos en esta lucha contra el cáncer: En primer lugar, mediante *la prevención primaria* que se refiere a los pasos que deben tomarse para evitar aquellos factores que pueden conducir al desarrollo del cáncer. La prevención primaria compete, más allá del puro campo médico y científico, a los campos social, económico y político. En segundo lugar, tenemos la *prevención secundaria*, que se refiere a las medidas que deben adoptarse para diagnosticar un cáncer tan pronto como sea posible una vez que se ha iniciado, es decir, el diagnóstico o detección precoz. Por último, tenemos los progresos de la *terapéutica* que nos ha llevado de tener una supervivencia de uno cada cinco pacientes en los años 1930, a tener ahora una supervivencia en los 80 de uno cada dos pacientes (3,4).

* Servicio de Pediatría Unidad de Oncología. Hospital de Cruces. 48903 Baracaldo, Vizcaya.
Conferencia pronunciada en el III Memorial Profesor «Guillermo Arce».

La prevención primaria del cáncer parece un objetivo muy claro cuando tratamos de prevenir el cáncer de los adultos, puesto que según Doll y Peto (8) el 80% de los cánceres de los adultos son debidos a factores ambientales o están relacionados con una manera o estilo de vida. La mayoría de estos cánceres son diagnosticados décadas después de que se iniciase la exposición al agente causal y este inicio tiene muchas veces su origen en la edad pediátrica o en la adolescencia.

Sin embargo, estos conceptos no parecen aplicables cuando nos referimos, o tratamos de prevenir, las enfermedades malignas que aparecen antes de los 14 años de edad. El porqué un niño desarrolla cáncer es algo habitualmente inexplicable. No siempre, sin embargo. Los onco-biólogos saben que a nivel celular el cáncer es siempre una enfermedad genética. Esto probablemente no significa que exista una contradicción entre factores ambientales y genéticos en el origen del cáncer, sino que siguiendo la teoría de Mulvihill (9) debemos considerar incluso un tumor infantil como debido a múltiples determinantes, genéticos y ambientales. Acuña así el concepto de «*Ecogenética*»: Es el estudio de las variaciones genéticas en respuesta a un agente ambiental. El prototipo de enfermedad maligna que se adapta al concepto de enfermedad ecogenética sería la ataxia-telangiectasia.

La ataxia-telangiectasia es una enfermedad que se transmite con carácter autosómico recesivo, que se presenta con dilataciones telangiectásicas en las escleróticas, disfunción cerebelosa progresiva, inmunodeficiencia y un riesgo aumentado de leucemia y linfoma. También se la incluye entre los síndromes que presentan roturas cromosómicas en exceso in vitro (como la anemia de Fanconi y el Síndrome de Bloom), y que además tiene una sensibilidad aumentada a las radiaciones gammas. Aunque el

defecto molecular exacto de la ataxia-telangiectasia no está claro aún, puede que esté relacionado con la carcinogénesis en general, aun en ausencia de ataxia-telangiectasia. Esta enfermedad es rara y está presente, quizás, en uno de cada 100.000 individuos. Pero esto supondría una frecuencia de portadores de uno en 70 individuos que son clínicamente normales, aunque pudieran tener una mayor propensión al cáncer.

De los estudios genéticos y epidemiológicos que se han venido realizando, han surgido una serie de subgrupos de individuos que tienen un extremado riesgo de desarrollar una enfermedad maligna, bien sea por una predisposición constitucional, bien sea por la exposición a cancerígenos ambientales.

Entre los grupos que presentan riesgo aumentado de padecer cáncer sobre una base constitucional o hereditaria están los niños afectados de ciertos síndromes cutáneos o neurocutáneos (Tabla I), los portadores de ciertos síndromes cromosómicos (Tabla II), los que presentan ciertas malformaciones congénitas esporádicas (Tabla III), los que padecen síndromes de inmunodeficiencia congénita o adquirida (Tabla IV), los afectados de

TABLA I. RIESGO AUMENTADO DE CÁNCER. SÍNDROMES CUTÁNEOS Y NEUROCUTÁNEOS.

Xeroderma pigmentosum:	Ca basocelular. Ca epidermoide.
S. del Ca basocelular nevoide (Gorlin):	Meduloblastoma. Ca basocelular. Melanoma.
S. de nevus displásico:	Melanoma (400 veces).
Neurofibromatosis:	Gliomas ópticos y cerebrales. Neurinoma acústico. Feocromocitoma Ca. de tiroides.
Esclerosis tuberosa:	Hamartomas. T. cerebrales.
Von Hippel-Lindau:	Feocromocitoma. Ependimoma. Hipofisoma.

el retinoblastoma (20) y cabe esperar que en breve tiempo sea posible establecer el diagnóstico prenatal de otros tumores de base genética.

La vigilancia de los casos de alto riesgo es imprescindible, como para detectar precozmente el tumor de Wilms en casos de hemihipertrofia, aniridia, o S. de Beckwith, en los que se deberá practicar examen del abdomen, quizás análisis de orina y UIV de base y ecografía en meses alternos durante los 2 primeros años de vida y luego 3-4 veces por año hasta los 6 años de edad.

La actuación precoz, tan pronto como se realiza el diagnóstico, puede ser fundamental en algunas circunstancias, como en los casos de poliposis coli, que requiere cirugía precoz antes de que se instaure el carcinoma de colon, que por otra parte, sobre todo en la forma familiar, puede estar ya presente al diagnóstico en el 40% de los casos. También requiere una intervención rápida la presencia del síndrome del nevus displásico para evitar el melanoma.

Se están utilizando marcadores para la detección precoz del neuroblastoma a partir de los estudios pilotos realizados en Japón (21) y posteriormente en U.S.A. (22). Asimismo, se puede utilizar la calcitonina como marcador del carcinoma medular de tiroides familiar (23).

Hay que evitar los factores ambientales específicos como pueden ser los rayos ultravioleta en los niños con xeroderma pigmentosum, o el estilbestrol en las madres gestantes y en el Síndrome de Turner. Asimismo debemos, sobre todo los Oncólogos, evitar o reducir al máximo el uso de la radioterapia y los agentes alquilantes, principales agentes carcinogénicos, responsables de gran parte de los segundos tumores de niños tratados de un primer cáncer.

Utilizando estas medidas, junto con un alto índice de sospecha, sobre todo en los casos de riesgo, por parte del

Pediatra, podemos mejorar las cifras actuales de sobrevivencia.

Hasta aquí la prevención del cáncer en el niño. Vamos ahora a valorar la importancia de los factores cancerígenos ambientales y su contribución a la aparición del cáncer en el adulto. Que los cánceres más comunes ocurren en gran parte como resultado de un estilo de vida o de factores ambientales y son en principio evitables, fue reconocido por un comité de expertos de la OMS ya en 1964.

Posteriormente, Doll y Peto (8) en 1981 hicieron una estimación del porcentaje de las muertes por cáncer que podrían ser atribuidas a diversos factores ambientales. Entre ellos estaba el tabaco, con una mejor estimación que le atribuía ser la causa del 30% de las muertes por cáncer en USA, y con un rango entre el 25 y el 40%. La mejor estimación para la dieta le atribuía un porcentaje de muertes por cáncer del 35% con un rango del 10 al 70%. Le seguían a distancia otros factores ambientales como el alcohol, las infecciones, la conducta sexual y reproductora, los factores geofísicos, la ocupación, la polución, etc.

La epidemia de cáncer de pulmón atribuido al tabaco comenzó en el hombre y se extendió, con el hábito de fumar, a las mujeres, en las cuales, por primera vez en 1986, en USA, el carcinoma de pulmón ha pasado a ser el primer causante de muerte por cáncer, junto al carcinoma de mama. La incidencia de cáncer de pulmón es directamente proporcional al número de cigarrillos fumados y es 10 veces mayor en el fumador habitual que en el no fumador. En 1978 fallecieron de cáncer de pulmón en USA 95.000 personas, cuando la estimación es que si no hubiera habido fumadores, sólo hubieran fallecido 12.000. El número de muertes por cáncer no permanece estacionario sino que va creciendo a razón de 4.000 casos por año. Así en

1986 fallecieron de cáncer de pulmón en USA 125.500 (3). En España hubo, en 1986, 14.000 defunciones por cáncer de pulmón (1,2).

El consumo de tabaco tiene también un efecto desfavorable, aunque no tan importante, en la incidencia del cáncer de boca, faringe, laringe y esófago. En 1978, en USA, fallecieron estimativamente de cáncer del aparato respiratorio, del aparato digestivo superior, de vejiga y de páncreas 155.000 individuos, cuando la estimación sería de sólo 40.000 muertes por este tipo de cánceres si no hubiera habido fumadores. El consumo medio de cigarrillos aproximadamente dobla la incidencia de cáncer de vejiga y de páncreas.

El consumo de alcohol aumenta la incidencia de cáncer de boca, faringe, laringe y esófago. Pero sobre todo interesa conocer la interacción que tiene con el tabaco, de forma que cada uno de ellos potencia la acción cancerígena del otro. En los no fumadores, el aumento del consumo de alcohol aumenta la incidencia de cáncer de boca y faringe hasta 2-3 veces, pero en fumadores, el consumo de la misma cantidad de alcohol parece que multiplica el efecto cancerígeno del humo del tabaco en la boca, faringe, laringe y esófago. Por otra parte, la ingestión de una determinada cantidad de alcohol, suficiente para producir cirrosis de hígado, aumentará la incidencia de cáncer hepático.

El papel de la dieta en la producción del cáncer ha sido ampliamente estudiado (8, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32).

Una ingesta calórica excesiva que se manifieste por obesidad está asociada con un riesgo aumentado de cáncer de endometrio y cáncer de vesícula. También hay que considerar que la sobrenutrición adelanta la edad de la menarquia y existe una asociación entre la menarquia precoz y el riesgo de cáncer de mama. La incidencia de cáncer de estó-

magó, colon y riñón también parece estar aumentada en las personas obesas.

Existe evidencia de que dietas altas en grasa aumentan el riesgo de cáncer del intestino grueso y es posible que ingestas altas en grasa y bajas en fibra le aumenten de manera sinérgica. En Japón, el aumento del consumo de grasa ha estado asociado con un sorprendente aumento en la tasa de carcinoma de colon. Burkitt fue el primero en llamar la atención sobre la baja incidencia de cáncer de colon en áreas de África donde el consumo de fibra es alto y el volumen de las heces es grande. Esto despertó el interés entre la relación de la ingestión de fibra y el cáncer de colon. Los países occidentales tienen una incidencia de carcinoma de colon que es hasta 8 veces más alta que en muchos países en vías de desarrollo y se ha visto que, emigrantes de áreas con alta incidencia a otras áreas de baja incidencia, generalmente llegan a alcanzar incidencias de cáncer de colon similares a los de su nuevo medio ambiente. Se ha sugerido que la relación inversa entre la ingesta de fibra y la incidencia de cáncer de colon es secundaria al más elevado consumo de colesterol en las naciones de incidencia más alta. En Nueva York una ingesta más alta de vegetales y frutas estuvo asociada con un más bajo riesgo de cáncer de colon.

Japón y otros países de Extremo Oriente, así como la mayor parte de los países subdesarrollados, tienen tasas de cáncer de mama que son hasta una quinta parte de las de Estados Unidos y Norte de Europa y existe una correlación muy fuerte entre el consumo nacional de grasa per cápita y la tasa de carcinoma de mama ajustada a la edad. También una dieta alta en grasa aumenta el riesgo de carcinoma de páncreas y próstata.

Respecto al papel que juegan las infecciones virales como carcinogénicas,

Doll y Peto (8) hicieron una estimación según la cual el 10% de las muertes por cáncer podrían ser atribuidas a algún tipo de infección viral. La infección por el virus de la hepatitis B (HBV) parece jugar un papel importante ya que se estima que más de 200 millones de personas en el mundo son portadores crónicos, con una prevalencia muy elevada en ciertas regiones de Asia y Africa y una prevalencia intermedia en América Latina, Oriente Medio y parte Suroriental de Europa. Dos millones fallecen al año como consecuencia de la infección por HBV y, de ellos, 300.000 mueren de carcinoma hepático. La infección por el virus causante del Síndrome Leucemia-Linfoma de células T en el adulto (HTLV-I) tiene alta incidencia en áreas de Japón y del Caribe y podría ser adquirida en la infancia y llevar a la enfermedad neoplásica hematológica años después. De la misma familia es el VIH (HTLV-III) causante del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida y que produce Linfomas y Sarcoma de Kaposi. El virus de Epstein Barr produce Linfoma de Burkitt y carcinoma nasofaríngeo.

En este mismo capítulo de infecciones, está la que produce el PHV (papiloma herpes virus), tipo 6, que parece estar implicado en la aparición del carcinoma de cuello de útero. Doll y Peto atribuyen el 7% de los cánceres a conducta sexual y reproductora. Estudios epidemiológicos sugieren que el carcinoma de cuello de útero es una neoplasia de transmisión sexual que puede adquirirse inicialmente en la adolescencia. La edad de comienzo del cáncer cervical ha estado disminuyendo en algunos países como Canadá, USA y el Reino Unido (33). Esto puede deberse al cambio en las prácticas sexuales, tales como el uso de contraceptivos, como la píldora, en perjuicio de otros contraceptivos de barrera. El principal factor de riesgo para el carcinoma de cuello uterino es la edad del primer coito, sobre todo si ocurre entre las edades de 15 y

17 años, porque el mayor cambio biológico en el epitelio cervical ocurre en la adolescencia, de forma que este grupo de edad es especialmente susceptible a agentes carcinogénicos. Además de la edad del primer coito existe un riesgo aumentado de padecer cáncer de cuello uterino con la promiscuidad sexual, con historia de enfermedad venérea y trabajando como prostituta.

El 3% de los cánceres puede ser atribuido a factores geofísicos. La luz solar es la causa más frecuente de carcinoma en el adulto. La incidencia y la mortalidad por cáncer de piel se correlaciona bien con la latitud en ambos hemisferios, Norte y Sur; el carcinoma de piel disminuye a medida que aumenta la distancia del Ecuador. El riesgo de cáncer es mayor entre los individuos de piel blanca y en grupos susceptibles como los que padecen xeroderma pigmentosum y el Síndrome del nevus displásico; los negros tiene sólo el 10% del cáncer de piel que tienen los blancos en USA. La incidencia del melanoma también aumenta con la exposición a los rayos ultravioleta.

A no ser que tengan alguna predisposición genética, los niños no tienen cáncer de piel. Sin embargo, el riesgo de tener cáncer de piel comienza en la infancia, sobre todo ahora que se ha popularizado la toma de baños de sol y la vida al aire libre entre los adolescentes y adultos jóvenes.

Ningún carcinógeno humano ha sido mejor estudiado que las radiaciones ionizantes. Se ha demostrado un aumento de todo tipo de enfermedades malignas durante la primera década de la vida en aquellos niños cuyas madres fueron expuestas a radiaciones médicas durante el embarazo. Dada la larga latencia para la mayor parte de los cánceres radiogénicos, pocos tumores que aparecen en los niños pueden ser atribuidos a la radiación. La única excepción es la leu-

emia, según se vio en Japón, de 3 a 10 años, después de la explosión atómica en que apareció un exceso de leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica y leucemia linfoblástica aguda. Los niños son, en general, más susceptibles que los adultos a los tumores radiogénicos, incluyéndose entre los más frecuentes los tumores de tiroides malignos y benignos, los tumores de glándulas salivares, tumores óseos, otros sarcomas y los tumores cerebrales.

Estos tumores pueden aparecer después del tratamiento radioterápico para un primer cáncer. El riesgo de una segunda neoplasia puede ser tan alto como el 0,5% por año, acumulativo, hasta un 15% en los 30 años después del tratamiento. Pueden aparecer también estos tumores secundariamente a radiaciones ionizantes por otros motivos: por procedimientos diagnósticos, secundarios a radiaciones por procesos benignos (tiñas, hipertrofia de timo y adenoides), por el uso de isótopos como el I^{131} para el diagnóstico de procesos tiroideos o secundarios a lluvia radiactiva en ciertas áreas del globo como en el Estado de Utah en USA, y en otras islas del Pacífico por test nucleares y, quizás próximamente, por accidentes en centrales nucleares (Chernobil).

En los cánceres de los adultos es donde se puede realizar una prevención primaria más eficaz, a partir de la edad pediátrica, puesto que los factores ambientales que originan el cáncer del adulto comienzan a actuar cada vez más precozmente en la edad pediátrica o prepuberal.

Aunque, como ya hemos dicho, la tarea de este tipo de prevención primaria desborda el ámbito médico y científico y atañe fundamentalmente a una planificación sanitaria global y a los campos social, educativo, económico y político, los médicos en general y los pediatras en particular, no nos podemos inhibir.

Sobre todo en el campo de la educación sanitaria de los niños y sus familias, así como en lo que a cada uno nos concierne de la educación de las generaciones de médicos en formación, presentes y futuras.

Esta labor de educación a nivel escolar, aunque a veces no bien conocida, ya está en marcha y la Asociación Española de la Lucha contra el Cáncer, de la Unión Internacional Contra el Cáncer ya tiene su plan de educación escolar (34) que contiene lecciones elementales sobre lo que es el cáncer, sus causas, su prevención primaria, e incluso sobre la detección precoz de los cánceres más frecuentes. En nuestras Universidades y en los programas de formación de postgraduados cada vez se dedica más tiempo al estudio y tratamiento del cáncer.

Se ha dicho, y con razón, que el mejor legado que podemos dejar a nuestros hijos, que la mejor inversión que podemos hacer para su futuro es darles una buena educación. Pues bien, esta educación debemos hacerla extensiva a la educación sanitaria, de forma que nuestros hijos sepan vivir con un estilo de vida lo más alejado posible de los factores cancerígenos ambientales evitables.

Por lo que respecta al tabaco, sabemos que ninguna medida conocida tendría tan gran impacto en la reducción del número de muertes atribuibles al cáncer como una reducción en el consumo del tabaco.

Se ha demostrado que las experiencias de los niños con el tabaco conducen frecuentemente al uso crónico del tabaco en los adultos (33,35). Por tanto, si queremos instituir medidas preventivas deben comenzar en la edad pediátrica. Se ha visto que cada vez se adelanta más la edad de comienzo de fumar y que si se establecen programas para niños de 14 a 18 años, para esas fechas, muchos han comenzado ya a fumar.

Los programas que se instauren deben ir dirigidos a ayudar a los adolescentes a resistir las influencias y presiones sociales para convertirlos en fumadores de cigarrillos. La influencia de los compañeros es crucial porque es un hecho bien conocido que aprender a fumar es un proceso desagradable y existe la impresión de que la mayoría de los muchachos no continuarían fumando a menos que se les incite a hacerlo.

La prevención psico-sociológica en la escuela debe incluir el dar una información adecuada a los jóvenes. Algunos estudios han demostrado que muchos chicos creen que el tabaco es perjudicial, pero carecen de la evidencia o información que soporte o justifique su postura de no fumar, frente a los que fuman. También se debe delimitar el papel que deben jugar los propios niños para ver cómo resistir las presiones sociales para fumar, vengan de su familia o de sus compañeros. Por último, debemos conseguir que el niño tome la decisión y el compromiso público de no fumar.

Estudios sobre la edad en que se comienza a beber alcohol muestran que los varones tienden a comenzar más temprano y que las tasas de bebedores son más altas en los chicos que en las chicas (33,36). Algunos estudios han demostrado que el comienzo de la ingestión de alcohol es debido a presiones de los compañeros. Lo mismo que hemos dicho con relación al tabaco, podemos decir que el Pediatra debe reforzar tanto los aspectos negativos de la bebida como la preocupación de iniciar un hábito que tiene potencialmente serias implicaciones de por vida.

La Sociedad Americana del Cáncer (37), atendiendo a la demanda de la profesión médica, de los medios de comunicación y de la sociedad en general, emitió unas recomendaciones basadas en los conocimientos disponibles

sobre la influencia de la dieta en el origen del cáncer. Las recomendaciones dietéticas fueron las siguientes: 1) Evitar la obesidad. 2) Disminuir la ingesta de grasas. 3) Ingerir más alimentos ricos en fibra. 4) Incluir en la dieta alimentos ricos en vitamina C y vitamina A. 5) Ingerir vegetales como: berza, hortalizas, coliflor, coles de Bruselas, etc. 6) Ser moderados en el consumo de bebidas alcohólicas. 7) Ser moderados en el consumo de alimentos curados con sal o nitritos, o ahumados.

Estas recomendaciones, aunque no tengan una sólida base científica, tienen la ventaja de que son compatibles con una buena nutrición, no requieren cambios dietéticos drásticos y sirven de orientación frente a charlatanes y promotores de modas alimentarias que utilizan la buena fe y la ansiedad de un público no informado para obtener beneficios económicos (4).

La utilización de la vacuna contra la hepatitis B y de otras de las que podemos disponer en el futuro, nos servirán para prevenir la enfermedad cancerosa que tenga su origen en infecciones virales. En cuanto a la profilaxis del carcinoma de cuello de útero, ciertamente el Pediatra puede jugar un papel preventivo importante, aconsejando a sus pacientes adolescentes en relación con la actividad sexual. Podría obtenerse una historia sexual confidencial y para las jóvenes que sean sexualmente activas se puede discutir, con todas las reservas religiosas y morales, la utilización de contraceptivos de barrera. Asimismo, puede aconsejarse un screening cervical en aquellas jóvenes que sean sexualmente muy activas y promiscuas.

Respecto a los agentes físicos, a mi juicio, nada tendríamos que añadir a lo ya bien conocido por los profesionales, ni incluso a la población en general, muy mentalizada por las asociaciones ecologistas respecto a la importancia de

evitar todo tipo de radiaciones, incluyendo las solares.

Con la instauración de estas medidas elementales y en general fáciles de lle-

var a cabo, estaremos haciendo una labor inestimable, como Pediatras, en la prevención del cáncer de futuras generaciones.

BIBLIOGRAFIA

1. *Programa especial de la lucha contra el cáncer en la Comunidad Valenciana*. Generalitat Valenciana. Conselleria de Sanitat y Consum. Epidemiología, 1989, pág. 17.
2. *Libro blanco de la Oncología en España*. Comisión de Sociedades Oncológicas. Editorial JIMS. Barcelona, 1988.
3. SILVERBERG, E.; BORING, C.C.; and SQUIRES, T.S.: *Cancer statistics, 1990*. CA- a cancer J. for Clin. 1990, 40: 9.
4. HUTTER, R.V.P.: *Cancer prevention and detection. Status report and future prospects*. Cancer, 1988, 61: 2372.
5. MILLER, R.W.; MYERS, M.H.: *Age distribution of epithelial cancer*. Lancet. 1983, 2: 1250.
6. Registro de cáncer en Euskadi. Informe preliminar, 1989.
7. Registro Nacional de Tumores Infantiles. Estadísticas básicas 1989. Sec. de Onco. Ped. de la AEP y CEDIB, Valencia, 1990.
8. DOLL, R. and PETO, R.: *The causes of cancer. Quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States Today*. J. Natl. cancer Inst. 1981, 66: 1192.
9. MULVIHILL, J.J.: *Ecogenetic origins of cancer in the young: Environmental and genetic de terminants*. In Levine A.S. (ed.), cancer in the young, New York, Masson 1982, pp. 13-27.
10. PRATT, C.B.: *Some aspects of childhood cancer epidemiology*. Ped. Cl. N. Am. 1985, 32: 541.
11. SORENSEN, S.A.; MULVHILL, J.J. and NIELSEN, A.: *Long-term follow-up of von Recklinghausen neurofibromatosis. Survival and malignant neoplasmas*. N. Engl. J. Med. 1986, 314: 1010.
12. RICARDI, V.M.; SUJANSKY, E.; SMITH, A.C. et al.: *Chromosomal mibalance in The aniridia-Wilms tumor association: 11p interstitial delation*. Pediatrics, 1978; 61: 604.
13. YUNIS, J.J. and RAMSAY, N.K.: *Retinoblastoma and deletion of chromosome 13*. Am. J. Dis. Child. 1978, 132: 161.
14. SPENCER, J.O.; MAC DONALD, T.T.; DISS, T.C.; et al.: *Changes in traepithelial lymphocyte subpopulations in coeliac disease and enterophaty associated T cell lymphoma (Malignant Histiocytosis of the intestine)*. Gut. 1989; 30: 339.
15. HOLMES, G.K.T.; PRIOR, P.; LANE, M.R. et al.: *Malignancy in coeliac disease effect of a gluten free diet*. GUT. 1989, 30: 333.
16. DRAPER, G.J.; HEAF, M.M. and KINNIER NILSON, L.M.: *Ocurrence of childhood cancer among sibs and estimation of familial risk*. J. Med. Genet. 1977, 14: 81.
17. LI, F.P.; TUCKER, M.A. and FRAUMENI, J.F. Jr.: *Childhood cancer in Sibs*. J. Pediatr. 1976; 88: 419.
18. BYRD, R.: *Late effects of treatment of cancer in children*. Ped. Clin. NA. 1985, 32: 835.
19. MEADOWS, A.T.; BAUM, E.; FOSSATI-BELLANI, F. et al.: *Seconda malignant neoplasms in children. An update from late effects study group*. J. Clin. Oncol. 1985, 3: 532.
20. CAVENEE, W.K.; MURPHREE, A.L.; SHULL, M.M. et al.: *Prediction of familialpredisposition to retinoblastoma*. N. Engl. J. Med. 1986, 314: 1201.
21. SWADA, T.; KIDOWAKI, T.; SAKAMOTO, I. et al.: *Neuroblastoma mas screening for early detection and its prognosis*. Cancer, 1984, 53: 2731.
22. WOODS, W.G. and TUCHMAN, M.: *La cuestion del screening de los lactantes para la detección del neuroblastoma en Norteamérica*. Pediatrics, (Ed. Esp.), 1987, 23: 363.
23. GRAZE, K.; SPILER, I.J.; TASHJIAN, A.H. et al.: *Natural history of famiialmedullary thyroid carcinoma. Effect of a program for early diagnosis*. N. Engl. J. Med. 1978, 299: 980.
24. WILLET, W.C. and MAC MAHON, B.: *Diet and cancer-an over view (First of two parts)*. N. Engl. J. Med. 1984, 310: 633.
25. WILLET, W.C. and MAC MAHON, B.: *Diet and cancer-an over view (Second of two parts)*. N. Engl. J. Med. 1984; 310: 697.

26. WYNDER, E.L.; ROSE, D.P. and COHEN, L.A.: *Diet and breast cancer in causation and therapy*. Cancer, 1986; 58: 1804.
27. KRITCHEVSKY, D.: *Diet, Nutrition and Cancer. The role of fiber*. Cancer, 1986; 58: 1830.
28. WEINHOUSE, S.: *The role of diet and nutrition in cancer*. Cancer, 1986; 58: 1791.
29. HENNEKENS, C.H.; MAYRENT, S.L. and WILLETT, W.C.: *Vitamin A. Carotenoids and Retinoids*. Cancer, 1986, 58: 1837.
30. NEWBERNE, P.M. and CONNER, M.W.: *Food additives and contaminants. An update*. Cancer, 1986; 58: 1851.
31. MIRWISH, S.S.: *Effects of vitamins C and E on N-Nitroso compound formation, carcinogenesis and cancer*. Cancer, 1986, 58: 1842.
32. CARROLL, K.K.; BRADEN, L.M.; BELL, J.A. and KALAMEGHAM, R.: *Fat and cancer*. Cancer, 1986; 58: 1818.
33. MARINO, L.B. and LEVY, S.M.: *Primary and secondary prevention of cancer in children and adolescents: Current status and issues*. Ped. Cl. N. Am. 1986, 33: 975.
34. Asociación Española contra el Cáncer. UICC. *Educación sobre el cáncer en las escuelas. Libro del Profesor*. Editorial Planeta, Madrid, 1986.
35. MAS, A.; PALOMO, M.L.; FRENCK, A. y col.: *Estudio de opinión y consumo de tabaco en una población de escolares en Majadahonda*. Pediatría, 1990, 10/86.
36. RUIZ JIMENEZ, M.A.; ALMENARA, J.; RODRIGUEZ MARTIN, A. y col.: *Consumo de alcohol en población juvenil gaditana*. An. Esp. Pediatr. 1990; 32: 438.
37. American Cancer Society. *Nutrition and cancer: cause and prevention*. CA- A cancer J. for Clin. 1984, 34:1.

El niño con antecedentes de cáncer. Reflexiones sobre su calidad de vida

M. BERNACER BORJA*

Tras largos años de investigación y esfuerzos terapéuticos, hemos conseguido que más de la mitad de los niños con cáncer consigan supervivencias prolongadas. En algunos tipos de tumores el índice de curación llega a alcanzar hasta el 90%. Como consecuencia del éxito terapéutico, en la actualidad, uno de cada mil jóvenes menores de 20 años ha padecido cáncer. Cada vez con mayor frecuencia, el pediatra extrahospitalario o el internista tiene que atender a uno de estos niños o adolescentes lo que le plantea nuevos interrogantes: ¿Precisan controles especiales? ¿Cuáles son las secuelas más frecuentes que deja en ellos la enfermedad? ¿Les ha influido la terapéutica en la adquisición de las estrategias intelectuales? ¿Precisa la familia un asesoramiento profesional? ¿Justifica la calidad de vida del superviviente la agresividad de los tratamientos?

El objetivo fundamental que determinó nuestra elección del tema de esta charla para el Memorial Guillermo Arce ha sido acercar estos niños al pediatra general, a quien queremos otorgar el papel de coordinador durante el proceso terapéutico ya que, una vez finalizado el mismo, debe ser el responsable del control médico de estos pacientes.

Dividimos la siguiente exposición en dos apartados:

a) Las secuelas debidas a las diferentes modalidades terapéuticas: cirugía, radioterapia y quimioterapia.

b) La influencia de la enfermedad oncológica sobre el desarrollo psicológico, emocional e intelectual.

LAS SECUELAS PRODUCIDAS POR LAS DIFERENTES MODALIDADES TERAPEUTICAS

En este apartado revisamos ciertos aspectos esencialmente médicos y claramente yatrógenos dentro de los que incluimos:

1) Las secuelas ortopédicas y morfológicas: se analizará el grado de la limitación y su repercusión en las actividades físicas y en la práctica del deporte.

2) Las disfunciones neuroendocrinas. Repercusiones sobre la talla definitiva y el desarrollo puberal. Sexualidad y consejo genético.

3) El momento de la recuperación del sistema inmunocompetente: indicaciones de la inmunoprofilaxis.

4) El temor a las segundas neoplasias. Imbricación entre los tipos de tratamiento y la predisposición individual.

LA INFLUENCIA DE LA ENFERMEDAD ONCOLÓGICA SOBRE EL DESARROLLO PSICOLÓGICO, EMOCIONAL E INTELECTUAL

En este apartado se analizan los impactos psíquicos que pueden dificultar

* Servicio de Pediatría. Fundación Jiménez Díaz. Madrid.

Conferencia pronunciada en el III Memorial Profesor «Guillermo Arce».

tar o alterar la adaptación del paciente a la sociedad. Asimismo, discutiremos la influencia de los tratamientos sobre su capacidad intelectual. A este fin, estructuraremos la exposición en las siguientes secciones:

1) La aceptación de la propia imagen. Los problemas especiales durante la adolescencia.

2) La adaptación familiar y social.

3) La integración escolar: capacidad intelectual.

4) El contacto con el mundo laboral.

Al finalizar las reflexiones sobre la calidad de vida de estos pacientes, queremos transmitir una conclusión positiva y animar al pediatra general a participar con el oncólogo infantil en la carrera hacia el éxito. Evocamos el mensaje del Dr. Komp, de la Universidad de Yale: «a los ciudadanos se nos ha enseñado a temer al cáncer, pero la primera batalla de la guerra contra el cáncer ha de librarse contra nuestras propias actitudes...» (1979).

Avances en la leucemia aguda linfoblástica infantil

F. J. A. GUIASOLA, M. MEDRANO, D. ASENSIO, ANA BLANCO y C. VALBUENA

INTRODUCCIÓN

Las leucemias, agudas constituyen el grupo de enfermedades neoplásicas más frecuente en la edad infantil y aproximadamente suponen el 40 % del total de cánceres en menores de 14 años. Se calcula que la incidencia anual de nuevos casos es de 4 por cada 100.000 niños menores de 14 años (1). Dentro de las leucemias, la linfoblástica aguda (L.A.L.) representa el 80 % del total de leucemias infantiles y han sido éstas, afortunadamente, las que mejor han evolucionado en relación con la moderna terapéutica.

Antes de la época de los tratamientos quimioterápicos, las leucemias agudas en cualquiera de sus formas eran enfermedades de evolución rápidamente fatal. Desde el descubrimiento por SIDNEY FARBER (1948) de la acción antileucémica de un antifólico, la aminopterina, se inicia un lento pero constante avance en la lucha contra esta enfermedad. En éste, han jugado un papel importante por una parte el descubrimiento de todo un arsenal de drogas antileucémicas del tipo de antimetabólicos (metotrexate, mercaptopurina, citarabina, tioguanina), esteroides (prednisona, dexametaxona), alquilantes (ciclofosfamida), antibióticos antraciclínicos (daunorrubicina) y enzimas (asparaginasa) y por otra, la elaboración de protocolos tera-

péuticos combinando de forma científica dichas drogas y evaluando los resultados en estudios cooperativos a nivel nacional e internacional (2).

Ello ha hecho que en la L.A.L. se obtengan en el momento actual remisiones completas en casi el 100 % de los casos y que la supervivencia libre de enfermedad a los 30 meses sea del 86 % (TEHEMA 17/84) (3). Si comparamos estos resultados con los obtenidos hace no más de 20 años sólo el 34 % de los pacientes alcanzaban remisiones libres de enfermedad de larga duración (4). Estos avances en el pronóstico de la L.A.L. hacen considerar al pasado como histórico y al futuro como esperanzador en la obtención de la total curación de los casos.

Los factores que han condicionado la favorable evolución de la L.A.L. en los últimos años los podemos concretar en:

1. Individualización del proceso
2. Establecimiento de factores pronósticos
3. Tiempo en el que se obtiene la remisión completa
4. Nuevas medidas terapéuticas.

INDIVIDUALIZACIÓN DEL PROCESO LEUCÉMICO

Desde el inicio de la aplicación de medidas terapéuticas con bases científicas, se

observó, que las L.A.L. no constituía un grupo homogéneo, existiendo diferencias significativas en cuanto a la respuesta terapéutica y al pronóstico. Por una parte existían L.A.L. en los que la remisión completa se obtenía con gran dificultad o incluso no se lograba, o bien en otros casos, a ésta se llegaba con facilidad pero las recidivas eran la regla. Se establecía pues un grupo de L.A.L. de mal pronóstico en los estudios retrospectivos. Estos hechos condicionaron que se dirigieran las investigaciones a tratar de diferenciar dentro de las L.A.L. al diagnóstico, aquellas que iban a responder mal a la terapia, de las que se comportarían de forma favorable.

La individualización del proceso leucémico se basa en la actualidad en la valoración de criterios clínicos, morfológicos, citoquímicos, inmunológicos, inmunológicos y citogenéticos.

Criterios clínicos. La evaluación clínica constituye un dato importante para establecer el pronóstico de la L.A.L. Los factores reconocidos como influyentes en éste, son:

Edad. Los niños con edades inferiores al año y superiores a los 10 años evolucionan de forma desfavorable en relación con los del grupo de edad entre 1 y 10 años. En el primer grupo, que constituye entre el 1 a 5 % del total, el mal pronóstico se encuentra ligado a una mayor infiltración del SNC al diagnóstico y una mayor frecuencia de el fenotipo inmunológico «null» (5).

Raza. Los negros evolucionan de forma más desfavorable en relación con los blancos, debido quizás, a una mayor frecuencia de L.A.L.-T (6).

Sexo. Los varones tienen un menor tiempo de supervivencia libre de enfermedad en relación con las hembras. Ello es debido a la incidencia de varios factores

entre ellos la mayor frecuencia de formas T y la posibilidad de infiltración testicular (7).

Visceromegalia y adenomegalia. Las esplenomegalias superiores a 5 cm. así como las nefromegalias bilaterales o poliadenopatías superiores en diámetro a los 3 cm. se asocian a mal pronóstico, ya que ello es expresión de un mayor índice mitótico asociándose generalmente a una hiperleucocitosis (8). La existencia de masa mediastínica asocia más frecuentemente leucemias tipo T.

Infiltración de S.N.C. La infiltración de este órgano al inicio de la enfermedad, eventualidad que ocurre en un 5-10 % de los casos, entraña un mal pronóstico (9).

Número de leucocitos. Cifras superiores a 50.000/mm³ entrañan un mal pronóstico. Ello ocurre en el 20 % de los casos (10).

Citomorfoloía. Atendiendo a la clasificación FAB se pueden diferenciar tres tipos morfológicos de L.A.L.: L-1, L-2 y L-3. De ellas la de mejor pronóstico es la L-1 y la de peor la L-3 pues esta última se asocia a la leucemia B. La L-2 es más frecuente por encima de los 10 años de edad (11).

Citoquímica. De utilidad para el diagnóstico diferencial entre leucemias linfoblásticas y no linfoblásticas, ha influido poco como factor pronóstico. Quizás la excepción lo constituye la fosfatasa ácida propia de las células T.

Fenotipo inmunológico. La utilización de anticuerpos monoclonales para caracterizar inmunológicamente a las L.A.L. a su puesto un avance importante en la catalogación de la estirpe celular y establecer el pronóstico de cada tipo (12). Podemos en la actualidad establecer el siguiente orden pronóstico de mejor a peor: células B inmaduras - células «null» - células T - células pre-B - células B. (13) (Tabla I).

TABLA I. FENOTIPO INMUNOLÓGICO DE LAS L.L.A. INFANTILES

TIPO DE LEUCEMIA	MARCADORES
L.L.A. a células T	CD-2; CD-5; CD-7
L.L.A. a células B	IsSuper
L.L.A. a células pre-B	IgCito
L.L.A. a células B inmaduras (early pre-B)	Ia; CD-10; CD-19; CD-20; TdT +
L.L.A. a células nulas	TdT +; Ia $\bar{\bar{}}$

Citogenética. Los estudios genéticos pueden realizarse o bien mediante el cariotipo en el momento del diagnóstico o mediante la identificación de secuencias de DNA (Tabla II). El cariotipo es en la actualidad considerado como un importante factor pronóstico. Se ha visto que las hiperploidias y número diploide tienen un mejor pronóstico que las pseudodiploidias e hipoploidias. Dentro de las anomalías cromosómicas son las translocaciones las que entrañan un peor pronóstico. Además de ello los estudios cromosómicos son útiles para identificar ciertos clones celulares, pues algunas anomalías son específicas de fenotipos inmunológicos (13, 14, 15). Así tenemos que:

- Leucemia B . . . t (8, 14); t (2, 8); t (8, 22)
- Leucemia T . . . t (10, 14); t (11, 14); t (14, 14); t (12, 14); t (1, 14)
- Leucemia «null» t (4; 11)6q-
- Stem cells t (9, 22)
- Leucemia mieloblástica secundaria . . - 5

Los estudios de análisis de DNA mediante la técnica de PCR o hibridación permiten avanzar en el diagnóstico y pronóstico de la L.A.L. (16, 17). Merced a la identificación de los fragmentos resultantes del reordenamiento genético podemos determinar:

1. El fenotipo de la célula leucémica antes de que esta exprese ningún marcador inmunológico.
2. Establecer el carácter mono o policlonal del proceso.
3. Determinar la existencia de oncogenes como factor pronóstico.
4. Diagnosticar con gran precisión la existencia de leucemias residuales.

TABLA II. ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS EN LA L.A.L.

HIPERPLOIDIAS (> de 50 cromosomas)
DIPLOIDIAS (46 cromosomas normales)
SEUDODIPLOIDIAS (46 cromosomas anormales)
HIPERDIPLOIDIA MARGINAL (47-49 cromosomas)
HIPOPLOIDIA (< 45 cromosomas)

ESTABLECIMIENTO DE FACTORES PRONÓSTICOS

Con la finalidad de diferenciar los grupos de riesgo dentro de las L.A.L. se adopta el sistema de puntuación o «score» en base a determinar la influencia que tiene cada factor pronóstico de forma individual. (Tabla III).

Existen múltiples scores pronósticos en los que con ligeras diferencias los factores

a evaluar son muy similares. Las Secciones de Hematología y Oncología de la AEP en su Grupo Cooperativo para el tratamiento de la L.A.L. han establecido el valorar los siguientes factores: Edad, número de leucocitos, masas tumorales, infiltración de sistema nervioso central, fenotipo inmunológico y anomalías cromosómicas. Se considera enfermo de *alto riesgo* cuando la puntuación final es igual o superior a 3 y de *bajo riesgo* cuando ésta es inferior.

OBTENCIÓN DE LA REMISIÓN COMPLETA.
RESPUESTA AL TRATAMIENTO

Recientemente y como resultado de los estudios del Berlin-Frankfurt-Munster Group (BFM) se ha considerado la respuesta inicial al tratamiento como un factor pronóstico en la evolución de la L.A.L. infantil. Según este grupo de estudio la disminución de la blastemia (menos 1.000 blastos mm³ en sangre periférica) tras un

TABLA III. VALORACIÓN DE FACTORES RIESGO

FACTOR		PUNTUACIÓN
EDAD	De 1 a 9 años	0
	De 10 a 14 años	1
	Mayores de 14 años	2
NÚMERO DE LEUCOCITOS	Igual o superior a 50.10 ⁹ /L	3
	Entre 20-50.10 ⁹ /L	1
	Entre 0-20.10 ⁹ /L	0
MASA TUMORAL	Bazo mayor 5 cm	1
	Hígado mayor 5 cm	1
	Masa mediastínica	1
	Adenomegalia mayor de 3 cm o paquete adiabopático mayor de 5 cm	1
	Otras masas tumorales	1
INFILTRACIÓN S.N.C.		3
FENOTIPO INMUNOLÓGICO	Marcadores T más 50 % células	2
	Marcadores pre-B mas de 10 % cels	2
	Marcadores B inmaduros más 20 %	0
	Células nulas	3
ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS	Translocaciones (9; 22); (4; 11); (1; 19)	3
RESPUESTA TRATAMIENTO	Cifra de blastos en M.O igual o superior al 25 % en el día 14	3

ALTO RIESGO 3 puntos o más

BAJO RIESGO menos de 3

tratamiento de con prednisona de 7 días imprime un mejor pronóstico (largo período libre de enfermedad en el 80 % de los casos) que aquellos casos con cifras superiores (43 % de largo período libre de enfermedad). Dicha respuesta a los corticoides no guarda correlación con el número de receptores celulares a dicho fármaco (18).

Otros grupos valoran como factor pronóstico el número de blastos en médula ósea tras el tratamiento de inducción al 15 día de este. En los casos en que la infiltración sea superior al 25 % se les considera de mal pronóstico e inferior de bueno o riesgo estandar (8). Se considera igualmente de alto riesgo los que tras 30 días de tratamiento de inducción no han alcanzado la remisión completa.

MEDIDAS TERAPÉUTICAS

Tras el establecimiento de los factores de riesgo y una vez individualizados los casos de L.A.L. de alto riesgo, el siguiente paso es el utilizar tratamientos diferenciados para alto y bajo riesgo.

Junto a los tratamientos diferenciados para los distintos grupos de riesgo el empleo de *tratamientos iniciales más intensivos* con la finalidad de conseguir remisiones iniciales más rápidas fue uno de los primeros avances en el tratamiento de la leucemia. Fue el grupo cooperativo alemán BFM quien inició esta terapéutica con resultados espectaculares ya que se obtenía una remisión a largo plazo libre de enfermedad entre el 65-70 %. Estos resultados iniciales han sido confirmados por otros grupos en Austria, Polonia, Estados Unidos y España llegándose a índices de remisión a largo plazo del 86 %. Por otro lado las recidivas acaecidas dentro del primer año tras la supresión del tratamiento se reducen de forma significativa con dichos tratamientos (19, 20).

La intensificación terapéutica de la inducción se basa por una parte en el empleo de consolidaciones de la remisión en las que se utilizan fármacos como la citarabina, asparriginasa o metotrexate a altas dosis con la finalidad de alcanzar concentraciones intracelulares en las células blásticas letales.

Últimamente se está evaluando la utilidad de los tratamientos con dosis elevadas en la profilaxis de la infiltración testicular.

Podemos decir que si bien la terapéutica intensiva de inducción es crucial en el tratamiento de la L.A.L., no obstante los fracasos cosechados por algunos estudios, ligados fundamentalmente a la toxicidad obligan a perfeccionar estas terapéuticas en lo que se refiere a la dosis, intervalos y secuencia.

En relación al *tratamiento preventivo de la recaída del sistema nervioso central* tras la eficacia terapéutica de la combinación de radioterapia (24 Gy) y metotrexate intratecal inicial se comprobó la toxicidad de dicho tratamiento al aparecer lesiones cerebrales que van desde las más graves (leucoencefalitis necrotizante) a las más leves como transtornos psicointelectivos (21, 22). Para evitar estos problemas se han por una parte reducido las dosis de radioterapia (18 Gy) y por otra a la introducción de metotrexate a altas dosis se asocia la poliquimioterapia intratecal con metotrexate, arabinósido de citosina e hidrocortisona consiguiéndose los mismos resultados terapéuticos con mínimos efectos tóxicos (23). La tendencia actual es eliminar la radioterapia craneal de los protocolos de bajo riesgo, reservando esta para los de riesgo elevado y una vez completada la fase de inducción y consolidación.

Dos han sido las modificaciones introducidas en los *tratamientos de mantenimiento*, por una parte se demostró la ine-

ficacia de las reinducciones y por otra se acortó el tiempo de estos de 32 a 18 meses siempre que la inducción se realice de forma intensiva. Ultimamente se está ensayando el realizar una fase de inducción igual que la primera al final del tratamiento de mantenimiento para de esta forma reducir las recaídas tardías.

Para las recidivas precoces tanto medulares como extramedulares, el *trasplante de médula ósea* HLA compatible constituye el tratamiento de elección en la actualidad, con la probabilidad de rescatar del

30-40 % de los pacientes. El trasplante de médula ósea en primera remisión solo debe de considerarse en casos con muy mal pronóstico: infiltración de SNC inicial, leucemias B o la existencia de t (9; 22). (23).

En los casos en que no sea posible el trasplante alogénico por falta de donante se está utilizando con éxito creciente el autotrasplante tras limpieza de la médula ósea con anticuerpos monoclonales o citostáticos con resultados esperanzadores.

BIBLIOGRAFIA

1. IVERSEN, T.: *Leukemia in infancy and childhood*. A material of 570 Danish cases. Acta. Paediatr. Scand. 1976; 177 (Suppl) 55.
2. ORTEGA, J. J.: *Tratamiento de las leucemias agudas del niño y enfermedades afines*. Anales Nestlé. 1983; 60: 1-30.
3. ORTEGA, J. J.; on BEHALF OF PETHEMA: *Intensive induction-consolidation therapy in childhood and adult acute lymphoblastic leukemia* (protocol LAL 17/84), 4.º th International Symposium on Therapy of Acute Leukemias. Roma 1987, 7-12 (abstract): 583, p. 439.
4. ORTEGA, J. J.; JAVIER, G.; MONTAGUT, J. M.; TORAN, N.: *Leucemias agudas linfoblásticas en niños. Largas supervivencias obtenidas con los protocolos C₂-72 y D-74. 1972-1977*; An. Esp. Pediatr. 1986; 2: 87-97.
5. SATHER, H.: *Age at diagnosis in childhood acute lymphoblastic leukemia*. Med. Pediatr. Oncol. 1986; 14: 166-172.
6. SIMONE, J. V.; VERZOSA, M. S.; RUDY, J. A.: *Initial features and prognosis in 363 childrens with acute lymphocytic leukemia* Cáncer 1975; 36: 2099.
7. SATHER, H.; MILLER, D.; NESBIT, M.; HEYN, R.; HAMMOND, D.: *Differences in prognosis for boys and girls with acute lymphoblastic leukemia*. Lancet 1981; 1: 739-743.
8. DONFRANCESCO, A.: *Prognostic factors in acute lymphoblastic leukemia of childhood*. An. Esp. Pediatr. 1988; (Suppl. 29) 5-12.
9. NESBIT, M. E.; D'ANGIO, G. J.; SATHER, H. N.; ROBISON, L.; ORTEGA, J.; DONALDSON, M.; HAMMOND, G. D.: *Effect of isolated central nervous system leukemia on bone marrow remission and survival in childhood acute lymphoblastic leukemia*. Lancet. 1981; 1: 1386-1389.
10. MASTRANGELO, R.; POPLACK, D.; BLEYER, A.; RICCARDI, R.; SATHER, H.; D'ANGIO, G.: *Report and recommendations of the Rome Workshop Concerning Poor-Prognosis Acute Lymphoblastic Leukemia in Children: Biologic Bases for Staging, Stratification and Treatment*. Med. Pediatr. Oncol. 1986; 14: 1041-1049.
11. BENNET, J. M.; CATOVSKY, D.; DANIEL, M. T.; FLANDRIN, G.; DALTON, D. A. G.; GRALNICK, H. R.; SULTAN, C.: *The French-American-British (FAB) Co-operative Group. The morphological classification of acute lymphoblastic leukemia: concordance among observers and clinical correlations*.
12. CRIST, W.; BOYETT, J.; ROPER, M.; PULLEN, J.; METZGAR, R.; VAN EYES, J.; RAGAB, A.; STARLING, K.; VIETTL, T.; COPPER, M.: *Pre B cell leukemia responds poorly to treatment: a Pediatric Oncology Group study*. Blood. 1984; 63: 407-414.
13. CRIST, W.; FIRMAN, W.; ROBERTS, M.; PUI, C.-H.: *Clinical and biological features predict relapse hazard in childhood acute lymphoid leukemia*. An. Esp. Pediatr. 1987; (Suppl. 34) 29: 12-19.
14. BLOOMFIELD, C. D.; GOLDMAN, A. y COLS.: *Chromosomal abnormalities identify high-risk and low-risk patients with acute lymphoblastic leukemia*. Blood 1986; 67: 415-420.

15. LOOK, A. T.: *The emerging genetics of acute lymphoblastic leukemia: clinical and biological implications*. Seminars in Oncology 1985; 12: 92.
16. GRIESSER, H.; TKACHUK, D.; REIS, M. D.; MAK, T. W.: *Gene rearrangements and translocations in lymphoproliferative diseases*. Blood 1989; 73: 1402-1415.
17. LEE, M. S.; CHANG, K. S.; CABANILLAS, F.; FREIREICH, E. J.; TRUJILLO, J. M.; STASS, S. A.: *Detection of minimal residual cells carrying the t(14:18) by DNA sequence amplification*. Science 1987; 237: 175-180.
18. SCHRAPPE, M.; HENZE, G.; LUDWIG, R.; REITER, A.; RITTER, J.; WEHINGER, H.; RIEHM, H.: *The in vivo corticosteroid response and its prediction for early therapy failure in childhood ALL: areport from the BFM Study Group. 4th International Symposium on therapy of acute leukemias*. Rome 1987.
19. RIEHM, M.; FEICKERT, H. J.; LAMPERT, F.: *Acute lymphoblastic leukemia*. En Voute, P. A.; Barret, A.; Bloom, H. J. G.; Lemerle, J. y Neidhardt, M. K. (eds.) 2.º ed. Springer Verlag Berlin 1986; pp. 101-118.
20. RACIL SANTOS, F. J.; BERNACER, M. B.; LÓPEZ, J. P.; MELERO, C. M.; VALVERDE, F.; GIL, G.; CONTRA, G.; MARTÍN, R.: *Tratamiento de la leucemia aguda linfoblástica infantil con el protocolo ALL-BFM 83*. An. Esp. Pediatr. 1989; 31: 362-367.
21. MOE, P. J.; SEIP, M.; FINNE, P. H.; KOLMANN-SKOG, S.: *Intermediate dose methotrexate in childhood acute lymphocitic leukemia*. Eur. Paediatr. Hematiol. Oncol. 1984; 1: 113-118.
22. NESBIT, M. E.; SATHER, H. N.; ROBINSON, L.; ORTEGA, J.; LITTMAN, P.; D'ANGIO, G.; HAMMOND, D.: *Presymptomatic central nervous system therapy in previously untreated childhood lymphoblastic leukemia*. Comparison of 1.800 rad: A report for Children's Cancer Study Group. Lancet. 1981; 1: 461-466.
23. ORTEGA, J. J. A.: *Tratamiento de las leucemias agudas*. Estado actual y perspectivas. An. Esp. Pediatr. 1987; 27: 319-322.

Petición de Separatas:

Prof. F. J. ALVAREZ GUIASOLA
 Departamento de Pediatría
 Facultad de Medicina.
 C/ Ramón y Cajal, 5
 47005 VALLADOLID

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 multicasuísticos, 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 hacerse al autor, si fuera necesario.

ARTÍCULOS:

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

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

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

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

BIBLIOGRAFÍA:

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

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

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

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

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

TABLAS:

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

FIGURAS:

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

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

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

ENVÍO DE LOS ORIGINALES:

Se enviará por duplicado todo el texto, salvo las fotografías, al Director del Boletín; Dept. de Pediatría; Facultad de Medicina; c/Ramón y Cajal 7, 47007-Valladolid.

Antes de enviar el artículo se recomienda cuidar los siguientes puntos:

- Releer el texto y corregir los errores mecanográficos.
- Comprobar que se incluyen todas las tablas y figuras y que están «colgadas» en el texto.
- Comprobar que se envían 2 copias y que se guarda 1 copia más.
- Asegurarse que las figuras están bien protegidas.

NOTICARIO

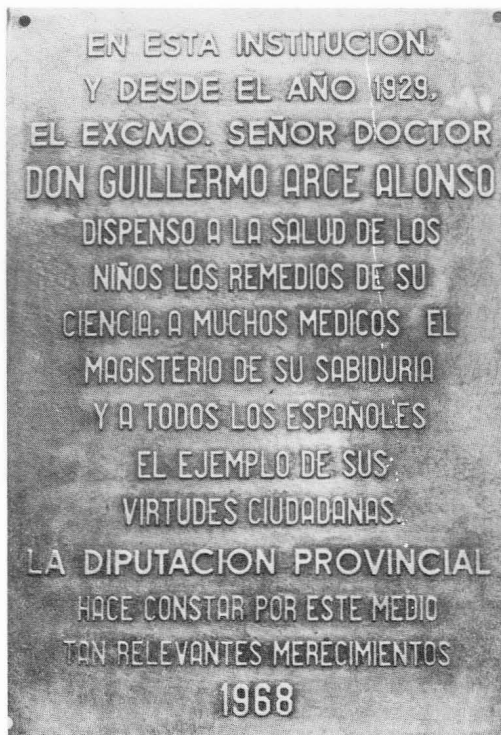
ENTREGADA AL COM LA PLACA HOMENAJE AL DOCTOR GUILLERMO ARCE, RESCATADA DEL ANTIGUO EDIFICIO DE MATERNIDAD

Santander (Redacción). El día del Perpetuo Socorro, festividad de los médicos, se celebró en el Colegio de Médicos de Cantabria un acto emotivo, consistente en la entrega, por parte de la Diputación Regional, de la placa que, en homenaje al doctor Guillermo Arce Alonso, se instaló en el antiguo edificio de Maternidad, hoy derruido. El Colegio de Médicos, gracias al interés demostrado por el doctor Mercilla, médico jubilado, realizó las gestiones para rescatar la placa con la que el pueblo cántabro y sus instituciones homenajearon en su día al gran maestro de la pediatría española, doctor Arce.

Al acto asistieron el consejero de Sanidad y ex presidente del COM, Ricardo Conde, acompañado del doctor Martínez Sampedro, y por parte del Colegio de Médicos su presidente, José Ramón de Berrazueta; el secretario, Joaquín Diego; vocal de médicos en paro, Juan José Alonso Santamaría, y José Luis Arce, sobrino del recordado doctor homenajeado, Jefe del Departamento de Pediatría de la Residencia Cantabria. En el transcurso del mismo, el doctor Mercilla glosó en unas emocionadas palabras la brillantez profesional médica y docente de Guillermo Arce.

El Colegio de Médicos de Cantabria, tras este acto, estudiará el definitivo destino de la histórica placa de homenaje al doctor Guillermo Arce. A juicio del presidente, José Ramón de Berrazueta, bien puede colocarse en la sede colegial cuando se amplíen sus instalaciones o se realizarán gestiones ante el Ayuntamiento de

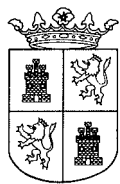
Santander para que un futuro parque de la ciudad lleve el nombre del prestigioso doctor y en su recinto se intale esta placa de bronce, que durante más de un cuarto de siglo figuró en la entrada de la principal instalación del Maternidad, centro en el que el doctor Arce trabajó con tanto entusiasmo y devoción en favor del desarrollo de la pediatría en la región.



Nota de la Redacción

La placa conmemorativa a la que se hace referencia en esta noticia se colocó en recuerdo permanente de la labor realizada por el prof. Guillermo Arce en el Jardín de la Infancia de Valdecilla. Actualmente la Institución Sanitaria cambió su aspecto y se modernizó, pero esta circunstancia no deber servir de motivo para que la placa se retire y se guarde. Nos parece obligado que vuelva a ser situada, de forma ya

definitiva, en el lugar que los propios médicos cántabros consideren más adecuado. Entre estas posibles opciones, la del Dr. M. Mercilla, defendiendo que se ponga en el parque que el Ayuntamiento piensa construir en el solar donde estaba situado el antiguo edificio, nos parece la más adecuada. Únicamente falta que la idea sea llevada a la práctica y para ello tiene el máximo apoyo de todos los pediatras de esta Sociedad.



ESTA REVISTA SE EDITA CON LA COLABORACION DE

LA JUNTA DE CASTILLA Y LEON

Y

EL GOBIERNO AUTONOMICO DE CANTABRIA