

BOLETIN DE PEDIATRIA

SOCIEDAD DE PEDIATRIA DE ASTURIAS, CANTABRIA, CASTILLA Y LEON

Miembro de la Asociación Española de Pediatría

PUBLICACION TRIMESTRAL



Vol. XXX

julio-septiembre, 1989

Núm. 133

BOLETIN DE PEDIATRIA

SOCIEDAD DE PEDIATRIA DE ASTURIAS, CANTABRIA, CASTILLA Y LEON

PUBLICACION TRIMESTRAL

DIRECCION
REDACCION
ADMINISTRACION

Dpto. de Pediatría. Facultad de Medicina. VALLADOLID

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

Vol. XXX

julio - septiembre 1989

Núm. 133

JUNTA DIRECTIVA DE LA SOCIEDAD DE PEDIATRIA

Presidente: Prof. Dr. JOSÉ BLAS LÓPEZ SASTRE (Oviedo)
Vicepresidente por Cantabria: Dr. JOSÉ RICARDO GALVÁN ROBLES (Santander)
Vicepresidente por Castilla y León: Dr. JAVIER ALVAREZ GUIASOLA (Valladolid)
Secretario: Dr. MAXIMILIANO ERCO. RIVAS CRESPO (Oviedo)
Tesorero: Dr. PABLO GONZÁLEZ HERNÁNDEZ (Salamanca)
Director del Boletín: Dr. ALFREDO BLANCO QUIRÓS (Valladolid)
Vocal de la Sección Profesional: Dr. FÉLIX LORENTE TOLEDANO (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)
Prof. E. SÁNCHEZ VILLARES (Valladolid)
Prof. E. CASADO DE FRÍAS (Madrid)
Dr. J. L. SOLÍS CAGIGAL (Oviedo)
Prof. M. CRESPO HERNÁNDEZ (Oviedo)
Prof. V. SALAZAR A. VILLALOBOS (Salamanca)
Prof. A. BLANCO QUIRÓS (Valladolid)

Asturias: Dr. SERAFÍN MÁLAGA GUERRERO
Avila: Dr. JOSÉ MARÍA MAÍLLO CASTILLO
Burgos: Dr. PAULINO APARICIO LOZANO
León: Dr. INDALECIO FIDALGO ALVAREZ
Palencia: Dr. RAMÓN MILLÁN DÍAZ

Salamanca: Dr. JOSÉ V. PEREÑA PRIETO
Cantabria: Dr. JOSÉ MIGUEL DÍEZ SANTOS
Segovia: Dr. JOSÉ GARCÍA VELÁZQUEZ
Valladolid: Dr. ANGEL SÁNCHEZ MARTÍN
Zamora: Dr. FRANCISCO PLAZA ROMO

BOLETIN DE LA SOCIEDAD DE PEDIATRIA

Director Fundador:

Prof. Dr. E. SÁNCHEZ VILLARES

Director:

Prof. A. BLANCO QUIRÓS

Subdirectores:

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

Comité de Redacción:

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

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

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

SUMARIO

	Páginas
Editorial	
II Memorial Profesor «Guillermo Arce»	187
Revisiones	
DEL AGUILA C. M., CASTILLO J. L., ACUÑA D.: <i>La glándula pineal en el niño. II. Mecanismos de regulación y función neuroendocrina. Fisiopatología tumoral</i>	191
FAJARDO A., DELGADO A. E.: <i>Anemia de Fanconi: Aspectos más actuales de su patogenia, clínica, diagnóstico y tratamiento</i>	205
Originales	
SÁNCHEZ MARTÍN M., PEDRAZ M. C., GIL SÁNCHEZ A., SALAZAR A.: <i>Participación cardíaca en la hipoxia perinatal</i>	213
DIEZ SANTOS J. M., ALVAREZ ALDUÁN F., PÉREZ SANTOS C.: <i>Agua corriente o agua embotellada en la preparación de los biberones</i>	225
MILANO G., CALVO C., TRIGO J., MARTÍNEZ FERRIZ M. C., MARTÍNEZ VALVERDE, A.: <i>Epiglotitis aguda en la infancia</i>	233
POLANCO ALLUÉ I.: <i>Diagnóstico de la enfermedad celíaca</i>	239
CARRASCO GANDÍA S.: <i>Incorporaciones recientes en el tratamiento nutricional y digestivo de la fibrosis quística</i>	243
LAMA MORE R.: <i>Reflujo gastroesofágico en la infancia. Problemática actual</i>	247
PRJETO BOZANO G.: <i>Enfermedad inflamatoria intestinal en el niño</i>	251
VÁZQUEZ C.: <i>La intolerancia a los azúcares 30 años después</i>	255
BLANCO QUIRÓS A.: <i>Inmunología del tracto digestivo</i>	259
Casos Clínicos	
ALVAREZ BERCIANO F., VÁZQUEZ J., HERNANDO J. C., RODRÍGUEZ MONZÓN D., DOMÍNGUEZ J.: <i>Anemia de Blackfan-Diamond. A propósito de un caso</i>	267
LASTRA MARTÍNEZ L. A., HERRANZ FERNÁNDEZ J. L., ARTEAGA R.: <i>Síndrome de Rett. A propósito de dos nuevos casos</i>	275
Informe	
TEIXIDOR DE OTTO J. L.: <i>V Curso de Avances en Cirugía Pediátrica</i>	281
Hace 25 años	
S. GRANJEL L.: <i>Pediatría medieval española</i>	283
Cartas al Editor	
<i>Hiperfosfataseemia transitoria del lactante</i>	285
Normas de Publicación	
Normas de Publicación	287
Noticario	
XV Jornadas de Formación Pediátrica Continuada	291
Avances en Nefrología Pediátrica	291
XVI Reunión Nacional de Nefrología Pediátrica	292
II Memorial Profesor «Guillermo Arce»	296
Fundación Heinz Koch	297
Convocatoria Premio Ordesa	298

S U M M A R Y

Páginas

Editorial

II Memorial Professor «Guillermo Arce»	187
--	-----

Reviews

DEL AGUILA C. M., CASTILLO J. L., ACUÑA D.: <i>The pineal gland in the child. II. Regulation mechanisms and neuroendocrine function. Tumoral physiopathology</i>	191
FAJARDO A., DELGADO A. E.: <i>Fanconi's anemia. Current questions about its pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis and treatment</i>	205

Originals

SÁNCHEZ MARTÍN M., PEDRAZ M. C., GIL SÁNCHEZ A., SALAZAR A.: <i>Cardiacal participation in perinatal hypoxia</i>	213
DIEZ SANTOS J. M., ALVAREZ ALDUÁN F., PÉREZ SANTOS C.: <i>Tap water or bottled water for preparing milk formulas</i>	225
MILANO G., CALVO C., TRIGO J., MARTÍNEZ FERRIZ M. C., MARTÍNEZ VALVERDE, A.: <i>Acute epiglottitis in childhood</i>	233
POLANCO ALLUÉ I.: <i>Diagnosis of Celiac disease</i>	239
CARRASCO GANDÍA S.: <i>Advances in the nutritional treatment of Fibrocystic disease</i>	243
LAMA MORE R.: <i>Gastroesophageal reflux in childrens. Problematical current</i>	247
PRIETO BOZANO G.: <i>Inflammatory disorders of the digestive tract</i>	251
VÁZQUEZ C.: <i>Disaccharidases deficiency 30 years later</i>	255
BLANCO QUIRÓS A.: <i>Immunology the digestive tract</i>	259

Case Reports

ALVAREZ BERCIANO F., VÁZQUEZ J., HERNANDO J. C., RODRÍGUEZ MONZÓN D., DOMÍNGUEZ J.: <i>Blackfan-Diamond's anemia. Apropos of a case</i>	267
LASTRA MARTÍNEZ L. A., HERRANZ FERNÁNDEZ J. L., ARTEAGA R.: <i>Rett's syndrome. Apropos of two new cases</i>	275

Report

TEIXIDOR DE OTTO J. L.: <i>V Course of the Cirurgy Pediatrics advance</i>	281
---	-----

Twenty five years ago

S. GRANJEL L.: <i>Spanich medieval pediatrics</i>	283
---	-----

Letters to Editor

<i>Transient hyperphosphatasemia of infancy</i>	285
NOTICIARY	291

La biografía, bibliografía de Guillermo Arce así como la historia de su Escuela, ha sido tratada múltiples veces, pero ninguna lo ha hecho mejor y más ampliamente que Ernesto Sánchez Villares continuador fecundo de su Escuela. Justamente hace 1 año, en el primer Memorial exponía su Curriculum y rememoraba en dos Conferencias «La Escuela de Pediatría del Prof. G. Arce» y la «Generación Pediátrica de G. Arce», todo lo que se puede saber de nuestro común Maestro.

Enfrentado ante la tesitura de abrir esta reunión y después de escribir y romper algunas cuartillas, he llegado a la conclusión que no podía mejorar lo anteriormente escrito, por lo que voy a repetir lo que escribí en Anales de C. S. Valdecilla en 1974; con el título de Semblanza del Prof. G. Arce y que con pequeñas variantes dependientes de los años, vamos a reproducir casi integralmente.

Con la perspectiva que nos dan tantísimos años de conocimiento y admiración, bien podemos decir hoy, que GUILLERMO ARCE ALONSO fue un elegido de los dioses.

Elegido porque, como él quería, pasó prácticamente toda su existencia en la tierra que tanto amaba y que le vio nacer y morir. Elegido porque fue el primero entre los primeros de una ilustre familia que ha dado nombres beneméritos a la Montaña.

Elegido porque, como también él deseaba, sus restos reposan en el aroma, el calor y el recuerdo de su querido Santander. Elegido en fin, porque su memoria se ha perpetuado y perpetuará a través de los tiempos, ya que vive siempre en el recuerdo de los que le conocieron, y en el ejemplo para los que no le conocieron y ahora nos oyen hablar de él.

Es pues, normal que un hombre así, estuviese dotado de los atributos de los elegidos. Era una de las mentes más poderosas y clarividentes que he conocido, con gran capacidad de expresión para transmitir sus conocimientos y una permanente inquietud para buscar y abrir nuevos caminos. Trabajador al máximo, con una entrega total a su labor asistencial y docente.

Creó una escuela a su imagen y semejanza, si bien estimulaba y fomentaba las personales características de sus discípulos. Escuela de carácter fundamentalmente clínico-asistencial, como lo exigían las características socio-económicas y científicas de la época que le tocó vivir entre las décadas del 30 y del 50.

GUILLERMO ARCE, con los medios de que disponía, fue uno de los pioneros de la docencia e investigación clínica en nuestro país, como tendremos ocasión de demostrar.

Pero sobre todo era GUILLERMO ARCE, el arquetipo del hombre bueno, esencialmente bueno, honesto y justo, un verdadero amigo, cualidades que siempre trató de inculcar a sus discípulos.

Hace años, cuando le dedicamos nuestra monografía sobre «La terapéutica hidrosalina dirigida», decíamos textualmente en la dedicatoria: «Nacimos a la pediatría al calor de un gran maestro, de un hombre nacido para enseñar, que ha dedicado toda su vida y todas sus energías a la enseñanza y cuyas cualidades humanas son tan admirables como las del maestro».

Y aunque en los tiempos que vivimos para algunos no tengan sentido las palabras que vamos a pronunciar, he de decir que era además el prototipo de un gran patriota, dotado de todas las virtudes tradicionales del código de la caballerosidad y el honor.

Resultó pues normal que un hombre dotado de tales atributos alcanzase las más altas cotas, como puede verse por los datos que vamos a dar a continuación, datos que a la par de ser rigurosamente históricos hacen la historia de la Pediatría Española, historia de la que GUILLERMO ARCE fue artífice máximo.

Formó una escuela de Pediatría, que aun después de su desaparición tiene vigencia, ocupando un primer plano en nuestra Pediatría.

Forman parte de ella profesores universitarios, jefes de Servicio y profesionales aventajados, distribuidos por todo el país. No podemos enumerarlos a todos, y pedimos disculpas por las omisiones, pero no podemos sustraernos a dar algunos nombres. Sánchez Villares, Profesor de Pediatría de la Facultad de Medicina de Valladolid, donde continúa brillantemente su escuela; Vázquez y Collado, Jefes de Servicio y Profesores de Pediatría en La Paz y en la Universidad Autónoma de Madrid; Jefes de Servicio en Residencias de la Seguridad Social: Alvarez, en Gijón; López Collado, en Santander; Berges, en Salamanca; De las Heras, en Valladolid; Pérez, en Córdoba; Jefes de Servicio en Instituciones provinciales o Nacionales: Hernández, en Bilbao; Linares, en Madrid; Vigil, en Oviedo; Arce, en Santander; Gangoiti, en Bilbao; Puericultores del Estado, aparte la mayoría de los anteriores: Solís, en Oviedo; Sayagüés, en Zamora, Vergara, en El Ferrol; Morante, en Vigo; hasta un total de más de veinte.

Por fortuna para Santander, una gran parte de su escuela, dedicó sus actividades profesionales a los niños de esta provincia, tal como Ortiz de la Torre, Calzada, Parra, De la Casa, Pereda, Montes, entre otros, pero especialmente queremos destacar a Antonio Gómez Ortiz, que ha sido siempre el principal motor espiritual de la continuidad de la Escuela.

Arce escribió siete libros y monografías, de los que algunos como «La Patología del Recién Nacido», ha servido de texto en Universidades de Hispanoamérica. Además publicó 38 trabajos científicos y de investigación clínica. Para valorar estos datos y toda su obra es preciso recordar que por las circuns-

tancias de la guerra y de su enfermedad, todo fue hecho en menos de quince años.

Ponente oficial, secretario general, vicepresidente y presidente de honor en congresos nacionales a los que presentó treinta y cinco trabajos. Conferencias requerido en todo el país y en los países extranjeros, a los que dada la situación española era posible acudir en aquella época, como Portugal, Alemania y Suiza. Distinguido por nombramientos de la Sanidad Nacional, Colegio de Médicos, Asociaciones de Pediatría nacionales e internacionales, y sobre todo y sin duda para ARCE el más querido, de Hijo Ilustre de Santander, junto con la Medalla de Oro de la Provincia.

Sus títulos y cargos profesionales y académicos exigiría una larga lista, por ello sólo queremos destacar el de Catedrático de Pediatría de Salamanca y especialmente el de Jefe de los Servicios de Pediatría y Puericultura en el Jardín de Infancia, Casa de Salud Valdecilla y Jefatura Provincial de Sanidad de Santander, que sin duda alguna él apreciaba más que cualquier otra distinción universitaria o extrauniversitaria.

Pero si GUILLERMO ARCE ALONSO alcanzó las más altas cotas a los más diversos niveles profesionales, académicos, universitarios, científicos, y humanos, también alcanzó las más altas cotas en la sublimación del dolor en su larga y penosa enfermedad y muerte, que soportó con espíritu ejemplar del que muchos de sus alumnos fuimos testigos de excepción. Su vida y muerte fue un ejemplo para todos. Estamos seguros que finalmente alcanzó también la última altura y fue recogido en el seno de los elegidos.

En su recuerdo fundamentalmente, pero también en el recuerdo de todos los miembros de la Escuela de GUILLERMO ARCE que nos han abandonado, dediquemos esta sesión de trabajo, porque estamos seguros de que esto será lo que más agrade a nuestro Maestro.



REVISIONES

La glándula pineal en el niño. II. Mecanismos de regulación y función neuroendocrina. Fisiopatología tumoral

C. M. DEL AGUILA, J. L. CASTILLO y D. ACUÑA

RESUMEN: La pineal, es una glándula endocrina cuyos procesos metabólicos y de síntesis hormonal no presentan una actividad constante a lo largo del día, sino que exhiben un perfecto ritmo circadiano derivado de una precisa regulación dependiente del fotoperíodo ambiental y de otras hormonas del sistema endocrino. Su función, muy estudiada y bastante dilucidada en diferentes especies animales, está todavía iniciándose en el hombre. Su característica más importante es que está en relación con aquellos cambios endocrinos, sobre todo del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal, que se producen en momentos cruciales del desarrollo (diferenciación sexual fetal, pubertad, ciclo ovárico, embarazo, etc.). De forma que las alteraciones de la glándula pineal, principalmente las de origen tumoral, pueden afectar seriamente, y alterar patológicamente, las funciones del sistema reproductor, así como de otras funciones del sistema nervioso central. **PALABRAS CLAVE:** GLÁNDULA PINEAL. INFANCIA. REGULACIÓN NEUROHUMORAL. FISIOPATOLOGÍA TUMORAL.

THE PINEAL GLAND IN THE CHILD. II. REGULATION MECHANISMS AND NEUROENDOCRINE FUNCTION. TUMORAL PHYSIOPATHOLOGY (SUMMARY): The pineal is an endocrine gland whose metabolic and hormonal synthesis exhibiting an typical circadian rhythm linked to the environmental photoperiod and other endocrine hormones. Pineal gland function is being elucidated in most animal species, but it is still poorly known in man. An important feature of this gland is its relationship with several endocrine changes such as those of the hypothalamic-hypophyseal-gonadal axis, which are produced in critical moments of development (fetal sexual differentiation, puberty, ovarian cycle, pregnancy, etc.). Thus, pineal gland alterations, mainly those of tumoral origin, can seriously affect and pathologically alter the reproductive functions, as well as other central nervous system functions. **KEY WORDS:** PINEAL GLAND. CHILDHOOD. NEURO-HORMONAL REGULATION. TUMORAL PHYSIOPATHOLOGY.

I. FISIOLÓGIA DE LA GLÁNDULA PINEAL

Los mecanismos bioquímicos que permiten los procesos metabólicos y de síntesis hormonal en la glándula pineal, y que hemos visto en la primera parte de es-

ta revisión, no presentan una actividad constante a lo largo de las 24 horas del día, sino que sufren una serie de variaciones cíclicas, debidas algunas de ellas al estar sometida la pineal a una precisa regulación dependiente del fotoperíodo

ambiental, y otras debidas al propio efecto regulador que determinadas hormonas ejercen sobre dicha glándula.

A. Regulación nerviosa y lumínica

Se ha descrito un ritmo circadiano de melatonina en la mayoría de los animales estudiados: hombres, mamíferos, pájaros, etc. Lo más destacable de este ritmo es la presencia de altos niveles nocturnos de melatonina y bajos niveles diurnos (Figura 1) (52). Este ritmo presente en los fluidos orgánicos (orina, plasma, y LCR) es la expresión del que tiene lugar a nivel de la glándula pineal, que a su vez está en relación con la actividad de sus enzimas y productos de síntesis y que está regulado por el fotoperíodo.

El fotoperíodo va a ejercer sobre la pineal un efecto importante a través de las terminaciones nerviosas simpáticas que llegan a la glándula (Figura 2). A este nivel el neurotransmisor más importante es la

noradrenalina, que actúa sobre β -receptores (β_1) presentes en la membrana del pinealocito, variando su número y/o sensibilidad a lo largo del día (52, 53). Como resultado de la interacción noradrenalina-receptor β_1 , se va a producir un aumento brusco en la producción de AMPc debido al incremento en la actividad de la adenilclasa. Esta elevación del AMPc media todos los efectos de la noradrenalina incluyendo el aumento de la actividad de la N-acetiltransferasa (NAT), disminución de serotonina y aumento de la N-acetil-serotonina (NAS) y melatonina durante la noche.

Este aumento del AMPc induce una elevación de NAT a través de dos mecanismos fundamentales:

- Determina un incremento del ARNm necesario para la síntesis de NAT.
- Podría inducir la síntesis de una proteína necesaria para que la NAT aumente su actividad (52, 54).

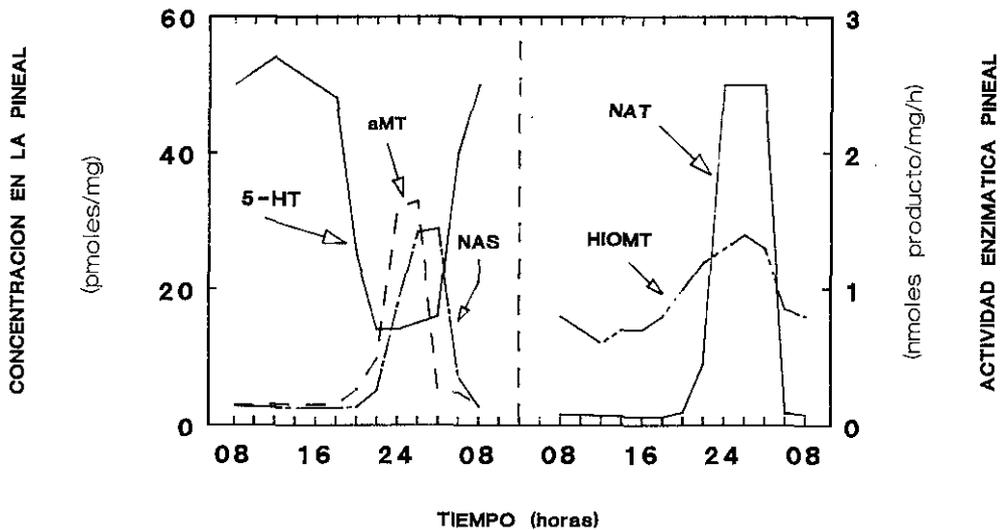


FIG. 1. Ritmos circadianos en la glándula pineal. Izquierda: niveles de melatonina (aMT), N-acetilserotonina (NAS) y 5-Hidroxitriptamina (5-HT). En el caso de la 5-HT los valores estarían expresados como 10^3 pmoles/mg. Derecha: actividad de la N-acetiltransferasa (NAT) e Hidroxiindol-O-metiltransferasa (HIOMT)

Durante el día la luz va a provocar que a nivel de las terminaciones simpáticas no se libere noradrenalina; por tanto, durante el día hay una caída en los niveles de AMPc y una inactivación de la actividad NAT. Esto permite que se recuperen las provisiones de serotonina y que se bloquee la formación de NAS y melatonina; como resultado, la secreción de esta última disminuye. Por tanto, durante el día, los niveles de serotonina estarían altos mientras que los NAS y melatonina estarían bajos.

En la oscuridad ocurre lo contrario: aumenta la liberación de noradrenalina en las terminaciones simpáticas y, como consecuencia, hay un aumento en la producción de melatonina, consecuencia de un aumento en la actividad NAT e HIOMT (Hidroxiindol-O-metiltransferasa) de la pineal, si bien esta última responde peor a los cambios de iluminación, por lo que sus variaciones son menos acentuadas (52, 55).

Todo este control puede ser más complejo de lo que hoy se piensa si se tiene en cuenta que cada día existen más datos a favor de la participación de otros neurotransmisores distintos de la noradrenalina: serotonina (56, 57), prostaglandinas, taurina (56), octopamina (52); y de otros receptores de membrana distintos de los β_1 : alfa-pre- y postsinápticos (58).

Se ha postulado la existencia de un reloj endógeno que estaría localizado principalmente en el núcleo supraquiasmático (NSQ). Este reloj biológico marcaría el ritmo al cual la pineal funcionaría, y de esta forma la glándula pineal a su vez sincronizaría el resto de los ritmos endocrinos (y quizás de los no endocrinos). A favor de esto habla el que la destrucción de este núcleo hace desaparecer los ritmos circadianos de NAT y serotonina. Además, la pineal también se regula por la intensidad luminosa que incide sobre la retina; este

último factor parece que va a controlar el período y amplitud de los ritmos pineales (59).

B. Regulación humoral

Además del control lumínico anteriormente expuesto, existe otro de tipo hormonal. La conjunción entre uno y otro va a ser quizá el mecanismo más importante que determine el correcto funcionamiento de la glándula pineal (Figura 2).

Parece claro que la pineal es una glándula en la que se desarrollan a la vez mecanismos de transducción neuroendocrina y endocrina-endocrina: es un órgano al que llegan señales neuronales y endocrinas que portan información del medio interno ante la que reacciona la pineal dando una respuesta de carácter hormonal.

Desde el principio, se enfocó el estudio de la pineal sospechándose que se trataba de una glándula decisiva en la modulación del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal en animales, poniéndose de manifiesto la existencia de un eje pineal-gonadal. Hoy en día se dispone también de información sobre otras señales hormonales que afectan a la función pineal y viceversa, describiéndose otros ejes endocrinos importantes, como el eje pineal-suprarrenal (60).

Con respecto al eje hipotálamo-hipofisario-gonadal, la mayoría de los conocimientos actuales se han obtenido estudiando la actividad de dos enzimas importantes en el metabolismo de los indoles de la pineal como son el HIOMT y la NAT. Los estudios realizados en relación a la actividad de la NAT, han indicado que si bien este enzima era fuertemente dependiente del período de luz, apenas se modificaba en función de la fase del ciclo estrogénico (61, 62, 63). Respecto al HIOMT, aunque se encontraron modificaciones del pico nocturno de secreción en distintos mo-

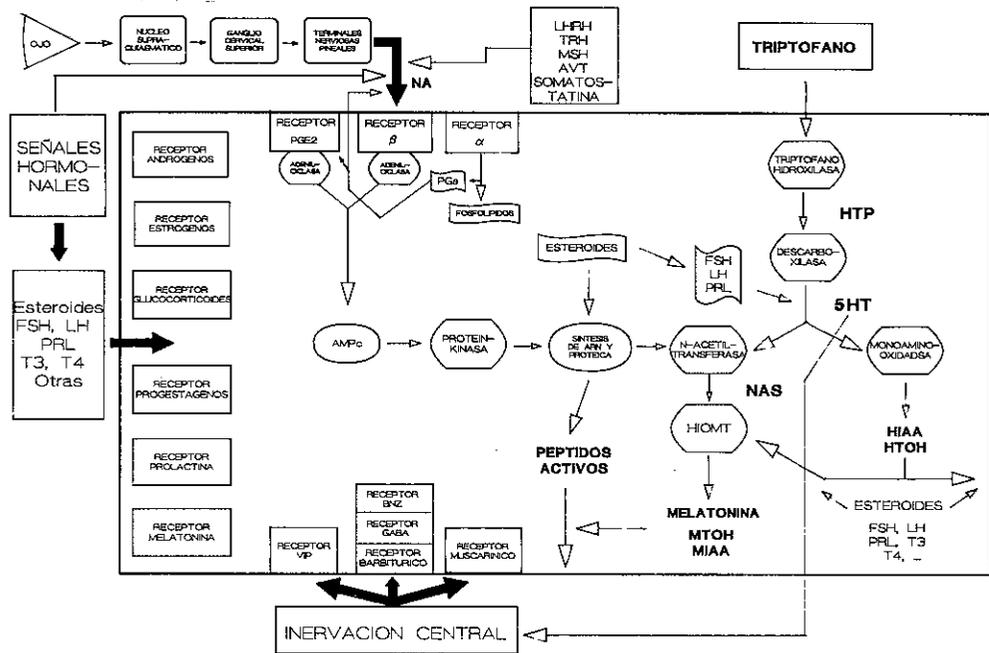


FIG. 2. Esquema general de los factores (neurales y endocrinos) que afectan a la glándula pineal. NA: noradrenalina; HTP: hidroxitriptófano; 5HT: serotonina; NAS: N-acetilserotonina; HIAA: hidroxindolacético; HTOH: hidroxitriptofol; MTOH: metoxitriptofol; MIAA: metoxindolacético

mentos del ciclo, la actividad media que presenta a lo largo del mismo no varía demasiado (64). En las mujeres hay que señalar que la melatonina sérica y urinaria (medidas por RIA) varían en función del ciclo reproductivo (65): los niveles matinales de melatonina sanguínea aparecen bajos en los días anteriores a la ovulación y altos en la menstruación (65, 66). Por otro lado, la concentración de 5-hidroxitriptofol en la fase lútea era la mitad de la que había en la fase folicular (66). Además, los niveles de melatonina descienden en la menopausia: se ha postulado que los cambios tanto de melatonina como de gonadotropinas que ocurren en este período no dependen solamente de alteraciones en su secreción, sino también, y de forma significativa, de variaciones en su aclaramiento renal (67).

Se han descrito receptores en la glándula pineal para: estradiol, testosterona, dihidrotestosterona, progesterona y prolactina (61, 68) (Figura 2). Un hecho importante del control de las hormonas reproductoras sobre la pineal es el que se lleva a cabo a través de los cambios en la actividad neural de los nervios aferentes: teóricamente, la hormona puede actuar a cualquier nivel de la vía neural, desde el núcleo supraquiasmático (NSQ), pasando por el ganglio cervical superior (GCS), hasta la vía postganglionar simpática de la pineal (57, 68). Otro mecanismo por el que las hormonas sexuales pueden controlar la actividad pineal sería por la inducción de una segunda hormona: por ejemplo, la vasotocina (68).

El esteroide más estudiado hasta ahora ha sido el estradiol, que actúa a nivel del

metabolismo pineal regulando el contenido de HIOMT (63, 64) y la liberación de melatonina (69). La integridad de la conexión simpática pineal es necesaria para mantener un adecuado nivel de receptores pineales para el estradiol: ello sería una indicación de la existencia en el sistema neuroendocrino de un receptor hormonal controlado por un neurotransmisor, a través de eventos iniciados por la interacción de moléculas transmisoras con los receptores β -adrenérgicos (61, 67).

El estradiol afecta a la actividad de la HIOMT pineal de tal manera que su descenso provoca una estimulación de la enzima, y un aumento del estradiol provoca su inhibición (70). Ello lo hace de forma directa, si bien algunas evidencias hacen pensar que estos efectos sean mediados por cambios en los niveles de FSH o LH (que aumentan la actividad de la HIOMT) o bien a través de cambios en los impulsos nerviosos aferentes que llegan a la glándula (61). Por el contrario, la actividad pineal de la NAT no parece ser sensible a los efectos del estradiol (71).

Se ha visto que la actividad metabólica de la pineal se modifica en diversas formas ante la administración de testosterona. Existen receptores para testosterona y dihidrotestosterona tanto en el núcleo como en el citosol de los pinealocitos (68). Se piensa que el efecto de la testosterona sobre la pineal podría tener lugar a través de su paso a estradiol, lo cual es posible ya que existe en la pineal la vía metabólica por la cual los andrógenos se aromatan a estrógenos (72).

Existen receptores específicos para la progesterona que parecen localizarse a nivel del citosol de los pinealocitos. La glándula pineal puede ser la única estructura neuroendocrina en la que la progesterona tendría la capacidad de producir cambios en su función en ausencia de la adminis-

tración de estradiol (61). En cuanto a la prolactina, hay evidencias de la existencia de receptores de alta afinidad para esta hormona en la pineal (61), con función estimulante de la actividad de la HIOMT (57).

Algunas funciones metabólicas se alteran tras el tratamiento con FSH y LH: la velocidad de recambio de noradrenalina disminuye en la pineal (por inhibición de la MAO B), aumentando en el GCS (por incremento de la MAO A) (73). La velocidad de recambio de serotonina también se ve afectada (quizás por modificaciones en la MAO pineal) (68); además, las gonadotropinas también actúan sobre la actividad de la HIOMT, estimulándose (74).

Aparte de estas hormonas hay otras muchas que también van a ejercer un control sobre el metabolismo pineal, como son: TRH, somatostatina, ACTH, aldosterona, tiroxina, y la propia melatonina (57).

II. MELATONINA EN HUMANOS

A. *Farmacocinética*

La melatonina en el plasma se encuentra unida a la albúmina, siendo los sitios de unión a la misma de alta capacidad y baja afinidad. Esta unión a proteínas es aproximadamente de un 50-60 % (75, 76). La vida media de la melatonina es de 5,6 minutos en sujetos normales, y la fase de eliminación es de 43,6 minutos (77).

La mayor parte del metabolismo de la melatonina se realiza en el hígado, hecho que queda patente por los altos niveles de melatonina presentes en individuos cirróticos (77). A este nivel es transformada en 6-hidroxisulfato o glucurónido de melatonina y eliminada por la orina.

Los niveles de melatonina guardan una relación directa entre la sangre y la orina.

Sus cifras oscilan alrededor de 30 pg/ml durante el período luminoso y de 40-150 pg/ml en el período de oscuridad en sangre (78), con una excreción urinaria entre 23 ng/12h por la noche, y 12 ng/12h por el día. En LCR también es posible determinarla y sus niveles son ligeramente inferiores a los presentes en sangre y orina (79, 80). Sin embargo, hay que tener en cuenta que estas determinaciones han sido hechas, en un gran número de casos, en enfermos con patología encefalomeníngea, por lo que tampoco pueden ser valoradas absolutamente.

Los datos disponibles sobre la excreción urinaria de metabolitos conjugados de la melatonina indican que ésta es del mismo orden de magnitud que la producción de melatonina, es decir de $\mu\text{g}/\text{día}$; mientras que la excreción de melatonina libre representa una fracción muy pequeña, $\mu\text{g}/\text{día}$. Esta excreción urinaria se hace fundamentalmente en forma de 6-hidroximelatonina y 6-sulfatoximelatonina (81).

B. Melatonina en el niño. Desarrollo prepuberal

La pineal fetal humana contiene y sintetiza arginina-vasotocina (AVT) que podría actuar probablemente como un factor antigonadotrófico (82), lo que hablaría en favor de la existencia de una función pineal en el feto. Además, la melatonina atraviesa la barrera placentaria, pasando fácilmente de la circulación materna a la fetal. Esta vía de paso puede hacer que el feto en desarrollo esté expuesto al ritmo circadiano de la melatonina en estadios iniciales del desarrollo, y así la melatonina puede ser capaz de influenciar algún aspecto del desarrollo fetal. Este proceso también puede servir para la introducción del feto en los mecanismos rítmicos endógenos, que podría ser importante para proveerlo de una señal circadiana anterior

a la aparición de su habilidad endógena para crearla. La señal serviría para coordinar la fisiología del feto con la luz ambiental. Estas consideraciones conducen al interesante concepto de que la fisiología de la melatonina circulante en el feto, ya desde etapas tempranas de su desarrollo, sería exactamente igual al del adulto hasta el momento en el cual el feto adquiere la capacidad de fabricar y secretar melatonina por sí mismo (52).

La melatonina aumenta durante el embarazo (83), y aparecen niveles detectables de esta hormona en el líquido amniótico al final de la gestación (84, 85). Incluso en el parto, los niveles de melatonina son máximos con respecto a otras fases del embarazo. Esto último parece deberse al efecto que el *stress* tiene sobre la síntesis de melatonina. La mayor fuente de melatonina para el líquido amniótico parece ser la orina fetal, aunque una producción considerable podría estar en forma de metabolitos conjugados. No se sabe cuál es la velocidad relativa de catabolismo de la melatonina del líquido amniótico en comparación con la de la circulación materna, pero una proporción muy lenta podría considerarse lógica y concordante con las altas concentraciones encontradas en el líquido amniótico en comparación a la existentes en las circulaciones umbilical y materna (84, 85).

Estudios recientes han demostrado que la melatonina es transportada de la circulación materna al lactante en la leche (86). Parece razonable sospechar que antes de que el recién nacido pueda fabricar por sí mismo melatonina y generar un ritmo de esta hormona, este ritmo podría ser generado por la transferencia de melatonina a través de la secreción láctea. El aumento de melatonina transportada y los niveles resultantes en la circulación neonatal no han sido determinados. Ninguno de estos aumentos de melatonina han sido tenidos

en cuenta a la hora de realizar los preparados comerciales de leche, y sería interesante la realización de un estudio serio sobre su significación.

C. *Melatonina y desarrollo puberal*

Sin duda alguna uno de los aspectos de la fisiología pineal que más controversia ha despertado, y que a la vez es uno de los más estudiados, es el papel que la glándula pineal juega en el inicio de la pubertad y de la maduración sexual. La asociación entre la glándula pineal y función reproductora empezó a sospecharse a finales del siglo XIX y principios del XX, cuando se tuvo la oportunidad de observar que algunos niños que presentaban un tumor pineal tenían asociado un cuadro de pubertad precoz (4, 5).

En la rata y otros animales (87, 88), está demostrado que la glándula pineal juega un papel importante en el inicio de la maduración sexual. El retardo de la maduración sexual inducido por la pineal es más obvio cuando los animales son sometidos a privación luminosa y a maniobras conocidas que exageran la actividad antigonaotrófica de la pineal (89-92). Los estudios en ratas indican que la pubertad y la maduración gonadal están asociados a un descenso en los niveles plasmáticos de melatonina (89, 91).

SILMAN y cols. (93) encuentran que existe un marcado descenso de la melatonina en escolares antes de que los primeros signos de pubertad se hagan evidentes, y antes de que los incrementos de gonadotrofinas y testosterona se hagan patentes (94). ATTANASIO y cols. (95) más recientemente, obtienen resultados que corroboran los obtenidos por SILMAN y cols. (93); encuentran que en niños de 1 a 5 años los niveles de melatonina son significativamente más altos que en edades comprendidas entre 6 y 10 años (niños en

estadio I de Tanner de desarrollo puberal); a su vez, estos valores eran más altos que en edades posteriores. Para ATTANASIO y cols. (95), esto podría significar que la primera caída tuviese un carácter cualitativo (cambio en precursores como serotonina y N-acetil-serotonina) y el descenso posterior podría ser cuantitativo.

Una posible explicación para este descenso en los valores de melatonina circulante con el inicio de la pubertad la aportan LEMAITRE y cols. (81), quienes observan que la eliminación diaria de hormona en recién nacidos, disminuye en lactantes y aumenta progresivamente en niños jóvenes (1-4 años) y en niños mayores (4-13 años), para finalmente descender en adultos. Observaciones que están totalmente de acuerdo con las de SILMAN y cols. (93). Por tanto, existiría una disminución progresiva en los niveles de melatonina circulante desde el nacimiento hasta la edad adulta. Este descenso es más marcado en la crisis genital del recién nacido y al inicio de la pubertad, lo cual coincide con el momento de la diferenciación sexual (83). En cualquier caso, este descenso podría estar en concordancia con una caída progresiva de los niveles de melatonina con la edad (96), o bien podría tratarse de un cambio en el nivel de β -receptores presentes en la membrana del pinealocito a lo largo de las 24 horas (97). De todas formas, parece que existen diferencias entre sexos con respecto a esto, y así SILMAN (93) no encuentra caída en los niveles de melatonina en niñas al inicio de la pubertad. Incluso dentro de la pubertad, otros trabajos (94) hacen referencia a un aumento en los niveles de producción de melatonina en niñas en un estadio Tanner II del desarrollo puberal, en relación a lo que sucede en otros estados, que se debe a un aumento en la secreción nocturna,

mientras que en chicos no se encontró diferencias en relación al estado puberal.

De todas formas, las observaciones sobre estos puntos son muy contradictorias. Al igual que TETSUO y cols. (94), PENNY (98) encuentra que niños y niñas con signos iniciales de pubertad (estadio II de Tanner) mostraban un incremento significativo en la excreción de melatonina.

Este autor encuentra también (99) diferencias entre ambos sexos, y así observa que este incremento era mayor en niñas que en niños (debido no sólo a una mayor amplitud de los episodios secretores, sino también el mayor tanto por ciento de incremento de cada episodio secretor). Parece pues ponerse de manifiesto en estas observaciones la posible existencia de un metabolismo pineal distinto en niños y niñas en la pubertad (66).

Por otro lado, otros trabajos no muestran diferencias en los niveles de melatonina plasmática entre prepúberes y púberes, ni tampoco entre los distintos estadios de la pubertad (100, 101).

En conclusión, la idea predominante es que la pineal tiene un papel importante en el inicio de la pubertad, puesto que si bien las contradicciones parecen evidentes hay una serie de factores que en cierta forma podrían explicar estas diferencias:

— Diferentes métodos de medida: por ejemplo SILMAN y cols. (93) emplean cromatografía de gases, mientras que LENKO y cols. (100), que obtiene resultados opuestos, emplea radioinmunoanálisis.

— Las diferencias entre sexos podrían deberse a que en la mayoría de los trabajos los grupos de niños y niñas tienen la misma edad, olvidando que las niñas maduran sexualmente antes que los niños (93).

— La no uniformidad en la hora del día para hacer las tomas.

FEVRE y cols. (102) observan la existencia de picos nocturnos paralelos de LH y melatonina en chicos puberales, lo que puede indicar que la concentración periférica de melatonina durante la pubertad es incapaz de prevenir la secreción espontánea de LH en este período; esto podría hablar a favor de un descenso en la sensibilidad de la hipófisis hacia la melatonina, como también han apuntado otros trabajos (103).

A pesar de que la mayoría de los estudios realizados relacionando pineal y pubertad se han hecho en base a mediciones de la principal hormona pineal, la melatonina, la idea de muchos investigadores es de que la pineal podría ser un regulador de la pubertad, a través de otros productos pineales como la arginina-vasotocina (104), producto que está presente en la pineal, plasma y LCR del niño y que desaparece después de la pubertad. La vasotocina puede ser un potente estímulo de la secreción de melatonina, y una de las teorías actuales que pretenden explicar los mecanismos por los que se indican los procesos puberales se basa precisamente en estas dos hormonas (104).

III. TUMORES PINEALES

La existencia de tumores pineales es conocida desde el año 1800, recibiendo distintos nombres. KRABBLE en 1923 (105) introdujo el término pinealoma que fue aplicado más tarde a todos los tumores originados a partir de la glándula pineal y porción posterior del tercer ventrículo. En 1944, RUSSELL (106) hizo la distinción entre tumores del parénquima celular pineal y otro grupo que llamó teratomas atípicos. FRIEDMAN en 1947 apoyó el concepto de RUSSELL y enfatizó el hecho de que los teratomas atípicos eran idénticos en apariencia a los carcinomas de células esfenoidales del testículo y los llamó semi-

nomas o germinomas, comprobando la gran radiosensibilidad de estos tumores (107).

En 1970 RUSSELL y RUBINSTEIN publicaron una clasificación de los tumores de la región pineal que fue muy aceptada (108) (Tabla 1).

Los tumores de la región pineal son al menos un 2 % de todas las neoplasias intracraneales, y en la edad pediátrica representan un 3-8 % de los tumores intracraneales. Más del 50 % de todos los tumores pineales se encuentran en pacientes menores de 20 años (109). Según ABAY (109), estos tumores son más abundantes en varones (77 %).

TABLA I. CLASIFICACION DE LAS LESIONES EN LA REGION PINEAL

-
- I. *Tumores de células germinales*
 - a. Germinoma (teratoma atípico)
 - b. Teratoma y tumores teratoides
 - c. Corioepitelioma
 - d. Carcinoma embrionario
 - e. Rabdomiosarcoma
 - f. Combinaciones de los anteriores
 - II. *Tumores celulares del parénquima pineal*
 - a. Pineoblastoma
 - b. Pinealocitoma
 - c. Pinealocitoma/blastoma
 - III. *Otros tumores*
 - a. Gliomas (astrocitoma, espongio-
blastoma)
 - b. Ganglioneuroma y ganglioglioma
 - c. Meningioma
 - d. Melanoma
 - IV. *Lesiones vasculares y císticas no neoplásicas*
 - a. Quistes degenerativos
 - b. Quistes aracnoideos
 - c. Lesiones vasculares:
 - 1. Aneurisma de la vena de Galeno
 - 2. Malformación arteriovenosa
 - d. Cisticercosis.
-

El parénquima pineal contiene dos tipos fundamentales de células: una célula grande o pinealocito y una célula pequeña o pinealoblasto, que se asemeja al linfocito y que parece ser una forma inmadura de los anteriores. El pineocitoma surge de las células grandes y el pineoblastoma de las células pequeñas. Los tumores se originan a partir de inclusiones situadas en la línea media de células germinales pluripotenciales y de derivados más maduros de una de las hojas blastodérmicas, en el lugar donde se sitúa la glándula pineal y la pared posterior del tercer ventrículo (110).

Los más frecuentes de todos son los originados de células germinales y de pinealocitos (109-111). De éstos, los pinealomas son los más frecuentes que los de células germinales. Los tumores de células germinales se caracterizan por tener menos tendencia a calcificar de lo que lo hacen los pinealoblastomas y pineocitomas (112).

Existen muy pocos trabajos sobre gliomas en esta región. Para explicar la infrecuente localización aquí hay dos posibles razones:

— Las células habituales gliales, incluyendo astrocitos, o son escasas o no se ven afectadas por los estímulos yatrógenos que afectan a otras células iguales del SNC.

— Los gliomas que aparecen en esta región simplemente no son recogidos por no diferir demasiado de los gliomas de otra parte del cerebro.

La presencia familiar de neoplasias cerebrales es bien conocida. Dos neoplasias, meduloblastoma y pinealoblastoma, pertenecen al grupo de tumores primitivos de origen neuroectodérmico que se encuentran casi exclusivamente en niños (110). Ha sido estudiada recientemente la asociación de pinealoblastoma y retinoblastoma en un mismo niño (113). El retinoblastoma es uno de los cánceres he-

reditarios. Clínicamente aparece de forma esporádica unilateralmente, debido a una mutación somática, o bien de forma familiar y bilateral, mostrando a menudo una forma de transmisión dominante y causado probablemente por mutación germinal (114).

La presencia de pinealoblastoma en niños es de 0,1/millón, por ello la aparición del tumor en una madre e hija (como sucede en el caso presentado por LESNICK y cols. (115) es altamente improbable.

Numerosos autores han estudiado la asociación de tumores retinianos y pineales malignos, por lo que ha sido llamado «retinoblastoma trilateral» (113). El desarrollo del pinealoblastoma en presencia de retinoblastoma representa una forma ectópica del mismo. No se conoce que la radioterapia sea causante de tumores pineales, la región está claramente fuera del campo de irradiación en el tratamiento del retinoblastoma (114). Parece pues, que debe de haber una relación causal entre pinealoblastoma y retinoblastoma. Considerando la evolución no debería de ser sorprendente. En los vertebrados inferiores, la glándula pineal contiene fotorreceptores. Además, los pinealoblastomas y retinoblastomas son histológicamente indistinguibles (116). La forma de heredarse, dominante, sugiere que un único cromosoma (o locus de un cromosoma) es responsable de la aparición del retinoblastoma. Se ha intentado justificar por la presencia en algunos de estos casos de deleciones en el cromosoma 13, aneuploidia y trisomía X. Pero ENHLERS y cols. (114), en el caso estudiado por ellos de retinoblastoma y pinealoblastoma, demuestran la normalidad genética, lo cual pondría en duda el significado real de las anomalías genéticas descritas antes. Consideran que la presencia de retinoblastoma y pinealoblastoma es más que una pura coincidencia: es probablemente consecuencia de

un incremento en la susceptibilidad al cáncer y de las similitudes histogenéticas de retina y glándula pineal. Además, existiría un factor (ej.: ambiental) que incidiría sobre el organismo y que favorecido por la susceptibilidad celular darían lugar a la neoplasia de manera casi simultánea en ambos tejidos: retina y pineal.

Las manifestaciones clínicas de los pinealomas (109) son debidas a muchos fenómenos:

— Aumento de la presión intracraneal por hidrocefalia obstructiva.

— Presión o infiltración del cerebro medio.

— Presión o infiltración del eje hipotálamo hipófisis (más raramente).

Los síntomas más frecuentes son (109): dolor de cabeza, diplopía, visión borrosa, náuseas, vómito y/o anorexia. Otras manifestaciones presentes pueden ser ataxia, síndrome de Parynaud, y amenorrea.

La pubertad precoz en niños puede ser causada por tumores pineales (110, 117). El desarrollo sexual prematuro ha sido atribuido a la activación de los centros hipotalámicos que inician el desarrollo puberal, afectación por el tumor de los centros hipotalámicos que inician el desarrollo puberal, afectación por el tumor de los centros hipotalámicos que inhiben el desarrollo sexual, destrucción del factor pineal antigonadotrófico (melatonina), o bien por la secreción de gonadotropinas, u hormonas estimulantes de la misma por la pineal.

Son muchos los tumores de la región pineal que pueden causar pubertad precoz: gliomas, hamartomas, germinomas (5, 118); pero raramente por tumores de células parenquimatosas como los pinealoblastomas.

El mecanismo mediante el que estos tumores producen pubertad precoz, como

ya se ha señalado, es bastante discutible. Durante muchos años se ha afirmado que los tumores de la glándula pineal provocan una pubertad precoz verdadera (activación de la unidad hipotálamo-hipofisario-gonadal) por incidencia directa sobre los mecanismos de control hipotalámico o por la destrucción de la melatonina (5, 118). Se ha visto no hace mucho, que ciertos tumores de células germinales de la pineal y región supresellar (pinaloma ectópico o teratoma atípico), tienen capacidad de secretar HCG (117). SKLAR y cols. (118) sugieren que al menos algunos tumores pineales pueden producir pubertad precoz incompleta mediante la producción de HCG en vez de producir una pubertad precoz verdadera. Los pacientes estudiados por ellos tenían niveles adultos de testosterona, probablemente como resultado de la estimulación de sus células de Leydig por HCG. Tanto la regresión de signos

físicos de la pubertad, cuando la HCG se hace indetectable, como la respuesta prepuberal de LH a la LHRH después de la irradiación del tumor; sugiere que la precocidad sexual fue independiente de la activación del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal y desarrollado en un momento en que este sistema era inmaduro.

Las neoplasias de la glándula pineal aparecen tanto en niños como en niñas, mientras que la precocidad sexual se limita sólo a los varones (5). Este predominio en el varón puede ser explicado si estos tumores producen una sexualidad precoz incompleta (en oposición a la verdadera) por la secreción de HCG. Puesto que el desarrollo ovárico folicular necesita tanto de la estimulación de la LH como de la FSH, la HCG por sí sola no puede producir esta pubertad precoz en las niñas prepúberes (119).

BIBLIOGRAFIA (Continuación)

52. KLEIN, D. C.: *Circadian rhythms in the pineal gland*. En KRIEGER, D. T. (ed.), *Endocrine rhythms*. New York, 1979; pp. 203-223.
53. SEMM, P., DEMAINÉ, C.; VOLLRATH, L.: *Electrical response of pineal cell to melatonin and putative transmitter*. Exp. Brain Research, 1981; 43: 361-370.
54. CARDINALI, D. P., VACAS, M. I., LOWENSTEIN, P. R.: *Mechanism for controlling pineal activity*. En BROWN, G. M. NAINWRIGHT, S. D. (ed.), *Advances in the Biosciences*, vol. 33; 1985; pp. 1-12.
55. BROWN, G., GROTA, L., BUBENICK, G., NILES, L. and STUF, H.: *Physiologic regulation of melatonin*. En BIRAU, N. SCHLOOT, W. (ed.), *Melatonin: current status and perspectives*. New York, Pergamon Press, 1981; pp. 95-112.
56. REITER, R. J.: *The mammalian pineal gland: structure and function*. Am. J. Anat. 1981; 162: 287-313.
57. CARDINALI, I. D. P.: *Melatonin: a mammalian pineal hormone*. Endocr. Rev. 1981; 2: 327-346.
58. SUDGEN, D.; KLEIN, D. C.: *Regulation of rat pineal alpha-adrenoceptors*. J. Neurochem. 1985; 44: 63-67.
59. RIVEST, R. N.; LYNCH, H. J.; RUSTEIM, P. M.; WURTMAN, R. J.: *Effect of light intensity on regulation of melatonin secretion and drinking behavior in the albino rat*. En BIRAUOS, N., SCHLOOT, W. (ed.), *Melatonin: current status and perspectives*. New York, Pergamon Press, 1981; pp. 119-123.
60. ACUÑA, D.; GARCÍA DEL RIO, C.; GARCÍA TORRES, L.; LUNA, J.; OSORIO, C.: *Role of pineal gland in kidney-adrenal homeostasis*. Horm. Metab. Res. 1984; 16: 589-592.
61. CARDINALI, D. C.: *Hormone effect on the pineal gland*. En REITER, R. J. (ed.), *The pineal gland*, vol. I: *Anatomy and Biochemistry*; Boca Raton, C. R. C. Press, 1981; pp. 243-272.
62. WEISS, B.; CRAYTON, J.: *Gonadal hormones as regulator of the pineal adenil-ciclase activity*. Endocrinology, 1970; 87: 527-533.
63. WURTMAN, R. J.; ALXEROD, J.; SUYDER, S. H.: *Changes in enzymatic synthesis of melatonin in the pineal during estrous cycle*. Endocrinology, 1965; 76: 798-800.
64. WALLÉN, E. P.; YOCHIN, J. M.: *Pineal HIOMT activity on the rat: effect of ovariectomy and hormone replacement*. Biol. Reprod. 1974; 10: 474-479.

65. WETTERBERG, L.; ARENDT, M.; PANNIER, L.; SZONENKO, P. C.: *Human serum melatonin changes during the menstrual cycle*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1976; 42: 185-188.
66. SILMAN, R. E.; EDWARDS, R.: *5-methoxytryptophol and the human menstrual cycle*. Proc. first Colloq. Europ. Pineal Study Group, Amsterdam, European Pineal Study Group, 1976; 32.
67. FERNÁNDEZ, B.; MALDE, J. L.; MONTERO, A.; ACUÑA, D.: *Pineal gland and gonadotropins: renal clearance rate of FSH, LH and melatonin in the fertile period and in peri- and postmenopausal women*. Men. Sci. Res. 1988; 16: 849-850.
68. CARDINALI, D. P.; VACAS, M. I.: *Neuroendocrine aspect of a pineal ovarian axis*. En TOZ-ZINI, R. I.; REEVES, G.; PINEDA, R. L. (eds.), *Endocrine Physiopathology of the ovary*, 1980; pp. 219-238.
69. WILKINSON, M.; ARENDT, J.: *Effects of estrogen and progesterone of the rat pineal N-acetyltransferase activity and melatonin production*. Experientia, 1978; 34: 667-669.
70. NAGLE, C. A.; CARDINALI, D. P.; LABORDE, N. P.; ROSNER, J. M.: *Sex-dependent changes in rat retinal hydroxyindole-O-methyltransferase*. Endocrinology, 1974; 94: 294-298.
71. WILKINSON, M.; ARENDT, J.: *Effects of estrogen and progesterone on rat pineal N-acetyltransferase activity and melatonin production*. Experientia, 1978; 34: 667-669.
72. CARDINALI, D. P.; NAGLE, C. A.; ROSNER, J. R.: *Aromatization of androgens to estrogen by the rat pineal gland*. Experientia, 1974; 30: 1222-1223.
73. CARDINALI, D. P.; VACAS, M. I.: *Norepinephrine turnover in pineal gland and superior cervical ganglia changes after gonadotrophin administration to castrated rats*. J. Neurol. Transm. 1979; 45: 273-284.
74. CARDINALI, D. P.; NAGLE, C. A.; ROSNER, J. M.: *Gonadotrophin and prolactin induced increase in rat pineal hydroxy-indole-O-methyltransferase. Involvement of the sympathetic nervous system*. J. Endocrinol. 1976; 68: 341-342.
75. CARDINALI, D. P.; LYNCH, H. J.; WURTMAN, R. J.: *Binding of melatonin to human and rat plasma protein*. Endocrinology, 1979; 52: 513-515.
76. LAUD, C. A.; SMITH, I.: *The binding of methoxy-indols to human plasma proteins*. Prog. Brain Res. 1979; 52: 513-515.
77. IGUCHI, H.; KATO, K. I.; IBUYASHI, H.: *Melatonin serum levels and metabolic clearance rate in patients with liver cirrhosis*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1982; 54: 1025-1027.
78. WETTERBERG, L.: *Melatonin in humans. Physiological and clinical studies*. J. Neurol. Transm. 1978; 13: 289-310.
79. ARENDT, J.; WETTERBERG, L.; HEYDEN, T.; SZONENKO, P. C.; PAULIER, L.: *Radioimmunoassay melatonin: human serum and cerebrospinal fluid*. Hormone Res. 1977; 8: 65-75.
80. TAN, C. H.; KHOO, J. C.: *Melatonin concentrations in human serum ventricular and lumbar cerebrospinal fluid as an index of the secretory pathway of the pineal gland*. Horm. Res. 1982; 13: 224-233.
81. VAUGHAN, G. N.: *Melatonin in humans*. En REITER, R. J., (ed.), *Pineal Research Review*, vol. 2; New York; 1984; pp. 149-201.
82. LEGROS, J. J.; LOUIS, F.; DEMOULIN, A.: *Immunoreactive neuropeptides and vasotocin in human foetal pineal glands*. J. Endocrinol. 1976; 69: 289-290.
83. LEMAITRE, B. J.; BOUILLIE, J.; HARTMANN, L.: *Variations of urinary melatonin excretion in humans during the first 30 years of life*. Clin. Chem. Acta, 1981; 110: 77-82.
84. MITCHELL, M. P.; SAYERS, L.; KEIRSE, M. J. N. C. y cols.: *Melatonin in amniotic fluid during human parturition*. Brit. J. Obst. Gynaecol. 1978; 85: 684-686.
85. MITCHELL, M. D.; BIBBY, J. G.; SAYERS, L.; ANDERSON, A. B. M.; TURNBULL, A. C.: *Melatonin in the maternal and umbilical circulations during human parturition*. Brit. J. Obst. Gynaecol. 1979; 86: 29-31.
86. REPRERT, S. M.; KLEIN, D. C.: *Transport of maternal (H3)-melatonin to suckling rats and the fate of (H3)-melatonin in neonatal rat*. Endocrinology, 1978; 102-282.
87. KENNAWAY, D. J.; GILMORE, T. A.: *Effects of melatonin implants in ewe lambs*. J. Reprod. Fert. 1984; 70: 39-45.
88. NOWAK, R.; RODWAY, R. G.: *Effect of intravaginal implants of melatonin on the onset of ovarian activity in adult and prepubertal ewes*. J. Reprod. Fert. 1985; 74: 287-293.
89. REITER, R. J.: *The pineal gland and gonadal development in male rats and hamsters*. Fertil. Steril. 1968; 19: 1009-1017.
90. REITER, R. J.: *The pineal and its hormones in the control of reproduction in mammals*. Endocr. Rev. 1980; 1: 109-131.
91. REITER, R. J.; ELLISON, N. M.: *Delayed puberty on blinded, anosmia female rats: role of the pineal gland*. Biol. Repr. 1970; 2: 216-222.
92. YELLON, S. M.; FOSTER, D. L.: *Alternate photoperiods time puberty in the female lamb*. Endocrinology, 1985; 116: 2090-2097.
93. SILMAN, R. E.; LEONE, R. M.; HOOPER, R. J. L.: *Melatonin, the pineal gland and human puberty*. Nature, 1979; 282: 301-303.

94. TETSUO, M.; POOTH, M.; MARKEY, S. P.: *Melatonin metabolite excretion during childhood and puberty*. J. Clin. Endocr. Metab. 1982; 55: 311-313.
95. ATTANASIO, A.; BORRELLI, P.; GUPTA, D.: *Circadian rhythm in serum melatonin from infancy to adolescence*. J. Clin. Endocr. Metab. 1985; 61: 388-390.
96. IGUCHI, H.; KATO, K. Y.; IBAGASHY, H.: *Age dependent reduction in serum melatonin concentrations in the healthy human subjects*. J. Clin. Endocr. Metab. 1982; 55: 27-29.
97. GONZÁLEZ-BRITO, A.; JONES, D. J.; ADEME, R. M.; REITER, R. J.: *Characterization and measurement of [¹²⁵I]iodopindolol binding in individual rat pineal glands: existence of a 24-h rhythm in adrenergic receptor density*. Brain Res. 1988; 438-448.
98. PENNY, R.: *Melatonin excretion in normal males and females: increase during puberty*. Metabolism. 1982; 31: 816-823.
99. PENNY, R.: *Episodic secretion of melatonin in pre- and postpubertal girls and boys*. J. Clin. Endocr. Metab. 1985; 60: 751-756.
100. LENKO, H. L.; LANG, V.; AUBERT, N. L.; TAO-NIER, L.; SIZONENKO, P. C.: *Hormonal changes in puberty. VII. Lack of variation the daytime plasma melatonin*. J. Clin. Endocr. Metab. 1982; 54: 1056-1058.
101. EHREKRATZ, J. R. L.; TAMARKIN, L.; COMITE, F. y cols.: *Daily rhythm of plasma melatonin in normal and precocious puberty*. J. Clin. Endocr. Metab. 1982; 55: 307-310.
102. FEVRE, M.; SEGEL, T.; MARKS, J. F.; BOYAR, R. M.: *LH and melatonin secretion patterns in prepubertal boys*. J. Clin. Endocr. Metab. 1978; 47: 1383-1386.
103. LISONI, P.; RESENTINI, M.; MAURI, R.: *Effect of an acute injection of melatonin on the basal secretion of hypofyseal hormones in prepubertal healthy subjects*. Acta Endocrinologica, 1986; 11: 305-311.
104. PAVEL, S.: *Presence of relatively high concentrations of AVT in new-born and infants*. J. Clin. Endocr. Metab. 1980; 50: 271-273.
105. KRABBE, K. H.: *Pineal gland specialty in relation to problem on its supposed significance in sexual development*. Endocrinology, 1923; 7: 379-414.
106. RUSSEL, D. S.: *The pinealoma: its relationship to teratoma*. J. Pathol. Bacteriol. 1944; 56: 145-150.
107. FRIEDMAN, N. B.: *Germinoma of the pineal. Its identity with germinoma (seminoma) of the testis*. Cancer Res. 1947; 7: 363-368.
108. RUSSEL, D. S.; RUBINSTEIN, L. J.: *Pineal Neoplasms*. En WILLIAMS and WILKINS (eds.) *Pathology of tumors of the central nervous system*. Baltimore, 1977; pp. 283-289.
109. ABAY, E. O.; LAWS, E. R.; GRADO, G. L. y cols.: *Pineal tumors on children and adolescents*. J. Neurosurgery, 1981; 55: 889-895.
110. LILUE, R. D.; JEQUIER, S.; O'GORMAN, A. M.: *Congenital pinealoblastoma in the newborn: ultrason evaluation*. Radiology, 1985; 154: 363-365.
111. RUBINSTEIN, L. J.: *Cytogenesis and differentiation of the pineal neoplasms*. Hum. Pathol. 1981; 5: 441-448.
112. ZIMMERNAN, R. A.; BILANIUK, L. T.; WOOD, J. H.; BRUCE, D. A.; SCHULT, L.: *Computed tomography of pineal, parapineal and histologically related tumors*. Radiology, 1980; 137: 669-677.
113. BADER, J. L.; MILLER, R. W.; MEADOWS, A. T.: *Trilateral retinoblastoma*. Lancet, 1980; 2: 582-583.
114. ENERS, N.; KAAE, S.; RASMUSEN, K.; JATJEN, E.: *Hereditary bilateral retinoblastoma, pinealoma and normal chromosomes*. Acta Ophthalmologica, 1983; 6: 838-843.
115. LESNICK, J. E.; CHÄYT, K. J.; BRUCE, D. A. y cols.: *Familial pinealoblastoma*. J. Neurosurgery, 1985; 62: 930-932.
116. STEFANKO, Z. E.; MANSCHOT, V. A.: *Pinealoblastoma with retinomatous differentiation*. Brain, 1979; 102: 321-332.
117. AHMED, S. R.; SHALET, S. M.; PRICE, D. A.; GRUMBARCH, M. H.: *Human chorionic gonadotrophin pineal germinoma and precocious puberty*. Arch. Dis. Child. 1983; 58: 743-745.
118. GROSS, R. E.: *Neoplasm producing endocrine disturbances in childhood*. Am. J. Dis. Child. 1940; 59: 579-582.
119. SKLAR, C. H. A.; CONTE, F. A.; KAPLAN, S. L.; GRUMBARCH, M. M.: *Human chorionic gonadotrophin-secreting pineal tumor; Relation to pathogenesis and sex limitation fo sexual precocity*. J. Endocr. Metab. 1981; 53: 656-659.

Petición de Separatas:

C. M. DEL AGUILA
 Departamento de Bioquímica y Biología Molecular
 Facultad de Medicina
 18012 GRANADA. España.



Anemia de Fanconi: aspectos más actuales de su patogenia, clínica, diagnóstico y tratamiento

A. FAJARDO ALCÁNTARA y A. E. DELGADO MARTÍN

RESUMEN: La anemia de Fanconi (A.F.) es una anemia aplásica constitucional de herencia autosómica recesiva, en la que a la insuficiencia medular se le suma un cuadro polimalformativo e inestabilidad cromosómica con una alta probabilidad de evolución neoplásica. Todo ello y el hecho de que es la anemia aplásica más frecuente en la segunda y tercera infancia, le hacen especialmente interesante. El presente trabajo es una revisión de conjunto que recoge los aspectos más importantes de su patogenia, clínica, diagnóstico y tratamiento, incidiendo particularmente en las aportaciones vertidas en los últimos diez años sobre su genética, así como en sus implicaciones diagnósticas, pronósticas y terapéuticas, por los autores más relevantes en la materia. PALABRAS CLAVE: ANEMIA DE FANCONI. ANEMIA APLÁSICA CONSTITUCIONAL. FRAGILIDAD CROMOSÓMICA.

FANCONI'S ANEMIA: CURRENT QUESTIONS ABOUT ITS PATHOGENESIS, CLINICAL MANIFESTATIONS, DIAGNOSIS AND TREATMENT (SUMMARY): The Fanconi's anemia (F.A.) is a constitutional aplastic anemia with autosomal recessive inheritance. A polymalformative picture and a chromosomal instability with tumor high-risk is added to medullary hypoplasia. This disease is very interesting by all this facts and because it is the most frequent aplastic anemia in childhood. The present article is a general review summarizing the main aspects about its pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis and treatment, but the recent genetic aspects and their prognostic and therapeutic implications are specially underlined. KEY WORDS: FANCONI'S ANEMIA. CONGENITAL APLASTIC ANEMIA. CHROMOSOMAL BREAKAGE.

CONCEPTO

Esta anemia fue descrita por Fanconi en 1927 como una anemia familiar en tres hermanos con microcefalia, hemorragias cutáneas, hipoplasia genital, estrabismo interno, hiperreflexia, hiperpigmentación cutánea y sin retraso mental. Más tarde se añadieron otras malformaciones y desde Naegeli en 1981 la entidad se llamó anemia de Fanconi (1).

La anemia de Fanconi (AF) se considera hoy en día como la forma más frecuente

de anemia aplásica en la segunda y tercera infancia. Asocia un cuadro malformativo complejo y se transmite por herencia autosómica recesiva, si bien dicha transmisión puede ofrecer distintas variantes. Por otra parte, las aberraciones cromosómicas estructurales de los linfocitos en sangre periférica cultivada apoyan la base genética de la enfermedad. Y es que la AF representa uno de los llamados clásicamente síndromes de inestabilidad cromosómica, junto con el síndrome de Bloom, ataxia telangiectasia, síndrome de Werner y xeroder-

ma pigmentoso. En todos ellos, el alto número de rupturas cromosómicas espontáneas está relacionado con un gran riesgo de evolución a ciertos tipos de neoplasias (2). Son múltiples las alteraciones que presentan las células de la AF, pero predominan las de tipo cromátide (sobre todo translocaciones entre cromátides no homólogas), así como cromosomas acrocéntricos, translocaciones, dicéntricos, anillos, inversiones y endorreduplicaciones (3). La inestabilidad cromosómica afecta a más de un tejido, habiendo sido demostrado en células medulares, fibroblastos cutáneos cultivados y linfocitos. Las anomalías cromosómicas pueden preceder a las manifestaciones hematológicas, lo cual tiene implicaciones diagnósticas muy importantes.

PATOGENIA

Aunque la alteración molecular última de las células en la AF se desconoce aún, existen evidencias de que el defecto básico reside en una lesión específica del ADN o más bien en su mecanismo de reparación. Muchos son los fallos enzimáticos que se han tratado de implicar en este fenómeno. Así, WUNDER y cols. demuestran un aumento de la actividad de la DNA-topoisomerasa I en el extracto citoplasmático de placenta en niños homocigóticos con AF (4). También se ha descrito un defecto de hexoquinasa, si bien algunas publicaciones posteriores discrepan (5). Otro enzima que probablemente participe en la patogenia de la enfermedad es la glutatión-S-transferasa. DALLAPICOLA encuentra que, in vitro, la ruptura cromosómica se exalta por sustratos de este enzima, como el diepoxibutano (DEB) y por ello sugiere que en estos pacientes existe un aumento de la glutatión-S-transferasa. Esto explicaría la susceptibilidad de las células en la AF a otros agentes alquilantes, lo cual se utiliza, como después veremos, para el

diagnóstico (6). Por otra parte YOSHITSU y cols. en 1984 hablan de un descenso en la actividad de la superoxidodismutasa (SOD) en los leucocitos de estos pacientes, y lo relaciona con la fragilidad cromosómica (7). Esta última aportación estaría en íntima conexión con los estudios de JOENJE y cols. en los que se describe cómo la frecuencia de aberraciones cromosómicas en la AF es mayor a concentraciones altas de oxígeno; sus células son mucho más sensibles que las normales al efecto cito-tóxico-genético del oxígeno y la inducción se debe a la formación de radicales activos, sobre todo O_2^- , H_2O_2 , OH^\cdot , y 1O_2 (8).

CLÍNICA

La pancitopenia se instaura entre los cinco y diez años de edad, aunque con excepciones. La anemia, neutropenia y trombopenia traducen la insuficiencia medular, aunque sólo en un tercio de los casos se afectan inicialmente las tres series; a destacar que siempre se incluye la serie plaquetaria (9). Una vez establecido el cuadro hematológico característico, se traduce en un síndrome anémico, un cuadro hemorrágico expresado habitualmente en una púrpura equimótico-petequial y un cuadro séptico, a veces con adenopatías locales secundarias a la infección. Son precisamente las hemorragias y las infecciones las que llevan al enfermo a la muerte.

El cuadro malformativo asociado es complejo. Se han descrito malformaciones esqueléticas, urogenitales, neurológicas, cutáneas, oculares, endocrinometabólicas, cardíacas, etc., que se mencionan con más detalle en la tabla I. La coincidencia cronológica entre la iniciación de la hematopoyesis, la aparición del primitivo tubo cardíaco y del brote germinal de las extremidades superiores (diferenciación del radio) hacia la quinta semana, justifica la frecuencia de asociaciones entre las altera-

TABLA I. CUADRO POLIMALFORMATIVO ASOCIADO EN LA ANEMIA DE FANCONI

Malformaciones esqueléticas	Extremidades superiores	Sindactilia, anomalías de los huesos del carpo, hipoplasia del radio y húmero.
	Extremidades inferiores	Luxación congénita de cadera, pie zambo.
	Cráneo y cara	Microcefalia, hipoplasia de mandíbula, deformidades faciales.
	Otras	Talla inferior a la normal, costilla cervical.
Malformaciones urogenitales	Aplasia o agenesia renal, riñón en herradura, riñón quístico congénito, distopias, ptosis renales, hidronefrosis, anomalías del uréter, hipospadias, hipogenitalismo, atresia genital femenina.	
Malformaciones neurológicas	Retraso mental, atetosis, hiperreflexia, hipoacusia.	
Malformaciones oculares	Estrabismo, microftalmía, nistagmo, epicanto...	
Malformaciones cardíacas	Tetralogía de Fallot y otras cardiopatías.	
Otras	Trastornos de la pigmentación cutánea (manchas café con leche, melanodermia...), malformaciones del pabellón auricular, úvula hendida.	

ciones sanguíneas congénitas con defectos en miembros y cardiopatías congénitas (10). Otros datos clínicos de la enfermedad son el retraso en la maduración ósea en 2 a 4 años, y la ausencia de pulso radial. JACOBS y KARABUS proponen que esta última anomalía sea designada como signo de Mc Donald en honor a su descubridor.

El curso de la enfermedad depende en gran medida de la gravedad de la hipoplasia medular. Cuando ésta no es lo suficientemente elevada como para matar al enfermo por infecciones y hemorragias, le permitirá vivir hasta el desarrollo de neoplasias (11). Neoplasias que la mayoría de los autores coinciden en relacionar con la espontánea formación de clones anormales, dado que se trata de un síndrome de inestabilidad cromosómica, como ya he-

mos dicho anteriormente; en general, es bien sabido que la mayoría de las neoplasias humanas presentan alteraciones cromosómicas relacionadas con la transformación maligna (12). Así, CHITAMBAR (13) y STIVRINS (14) describen casos de AF que evolucionaron a leucemias y lo relacionan con una transformación de un cariotipo normal en una monosomía 7. KWEZ y cols., relacionan la aparición de leucemia aguda en la AF con el aumento de la incidencia de rupturas espontáneas en los cromosomas, especialmente si se encuentran sometidos a la acción de agentes alquilantes, lo que podría ser utilizado como un criterio diagnóstico de malignidad (15). Igualmente HURET y cols. destacan el hecho de que aunque no puede asumirse el que una anomalía clonal adquirida signifi-

que necesariamente malignidad, con frecuencia podría ser la responsable de evolución a leucemia (16).

El tipo de leucemia predominante es la no linfofítica aguda. En general, las anemias aplásicas de tipo familiar (ver clasificación de éstas en la tabla II) evolucionan con frecuencia hacia leucemia. Así, el síndrome de Eshen-Dameshek, considerado por algunos como una variante de la AF se define por la tríada: fragilidad cromosómica, cariotipo alterado y progresión a leucemia (17).

TABLA II. CLASIFICACION DE LAS ANEMIAS APLASICAS CONSTITUCIONALES

A/ Cuantitativas

- I Con defectos congénitos asociados:
 - Anemia de Fanconi.
 - Anemia de Zinsser-Fanconi o disqueratosis congénita.
- II Familiar pero sin malformaciones asociadas:
 - Anemia de Benjamin.
 - Anemia de Estren-Dameshek.
- III No familiar:
 - Síndrome de Blackfan-Diamond.
 - Anemias aplásicas precedidas de trombocitopenia neonatal.

B/ Cualitativas

- I Insuficiencia medular cualitativa o anemias diseritropoyéticas congénitas.

La asociación de la AF a tumores sólidos se refiere especialmente a carcinomas de células escamosas de uniones mucocutáneas y adenomas y carcinomas hepáticos (esta última posibilidad puede estar relacionada con la terapia androgénica). La aparición de tumores sólidos estaría relacionada igualmente con la formación de clones anormales de forma espontánea.

Los tumores pueden ser únicos o múltiples y se han encontrado en asociación con leucemias. La asociación entre AF y carcinoma de células escamosas fue descrito por primera vez en 1966 por SWIFT y HIRSCHHORN y después por el propio SWIFT en 1971, quien detectó uno de esos carcinomas en el año de dos hermanas con AF. A partir de entonces las publicaciones de casos han sido frecuentes. La supervivencia de estos pacientes es aproximadamente de un año tras el diagnóstico del carcinoma (11).

Algunos autores relacionan esta predisposición con la inmunodeficiencia. Los estudios de TODAKO en 1966 revelan que los cultivos de células de AF fueron significativamente más susceptibles que los controles a la inducción de tumores por el virus SV-40. También se han descrito ciertos trastornos de los queratinocitos asociados a inmunodeficiencia celular en la AF (18). Por otra parte se ha publicado un interesante caso de una paciente con AF y neoplasias en el eje sistema nervioso central-riñón-gónadas.

DIAGNÓSTICO

La velocidad de sedimentación globular está elevada en cifras superiores a las que se podrían atribuir al grado de anemia. Esta es macrocítica, lo que podría ser reflejo de los altos niveles de eritropoyetina, como luego se verá. Hay que tener en cuenta que pueden darse hiperplasias pasajeras. Existe neutropenia con relativa linfofocitosis, siendo frecuente encontrar un aumento de basófilos y eosinófilos. Las granulaciones tóxicas de los granulocitos son un hallazgo constante. La trombopenia suele existir desde el inicio de la enfermedad, lo que obliga a hacer el diagnóstico diferencial con la púrpura trombopénica idiopática; el examen de médula ósea nos mostrará en este último caso una composición y celularidad normal con nume-

rosos megacariocitos y además nos servirá para hacer el diagnóstico diferencial con leucemia y con otras anemias aplásicas adquiridas. De gran utilidad diagnóstica es la determinación de la hemoglobina fetal mediante la técnica de Singer, que está comprendida entre un 5 y un 18 %, cuando lo normal es un 2 % en niños mayores de 3 años. Existe un aumento de la sideremia, con transferrina normal o aumentada e índice de saturación elevado. Los estudios ferrocinéticos muestran una baja incorporación del hierro a los hematíes circulantes y un enlentecimiento del aclaramiento plasmático. Las concentraciones de ácido fólico y vitamina B₁₂ suelen ser normales, de ahí la pobre respuesta de la AF a los hematínicos. Un estigma fetal, semejante a la hemoglobina fetal es la presencia de antígeno i, grupo sanguíneo que suele observarse únicamente en la sangre del cordón umbilical y hasta los 18 meses de edad, pero que está presente posteriormente en los hematíes de los pacientes con AF. Otros hallazgos son un descenso en la actividad tripsica en jugo duodenal, así como afectación suprarrenal, insuficiencia pancreática, alteración del metabolismo del triptófano y otros aminoácidos, y altos niveles de eritropoyetina en suero (mayor que el correspondiente al grado de anemia) que podría explicarse por una insensibilidad a dicha proteína (19).

Las últimas investigaciones pretenden aplicar las alteraciones enzimáticas al diagnóstico (ver patogenia). Así, DALLAPICOLA y cols. (20), basándose en el estudio de las rupturas cromosómicas espontáneas en preparaciones de trofoblastos tratados con DEB, desarrollan un método rápido de identificación de fetos afectados de AF. Otros autores se basan en este razonamiento para hacer un diagnóstico prenatal (21), postnatal y de portadores (22), si bien usan otros agentes en el test de estrés

como la bromodesoxiuridina (23), mitomicina C (24), 4 nitroquinolina-1-óxido (NQO) (25), cisplatino II (26), etc. Por otro lado la dependencia que existe entre frecuencia de aberraciones cromosómicas y presión parcial del oxígeno (27) lleva a DELLAPICOLA a sugerir el tratamiento in vitro de linfocitos de pacientes con AF con algunos oxidantes y antioxidantes para el diagnóstico (28). Del mismo modo, VIJAYALAXMI y cols. relacionan el alto número de linfocitos resistentes a la 6-tioguanina con un aumento de frecuencia de aberraciones cromosómicas, lo que podría ser aplicado igualmente en el diagnóstico (29). Las investigaciones precedentes respecto al diagnóstico son de una gran utilidad, ya no sólo porque permite el tratamiento precoz, sino además una posible profilaxis; así, NORDENSON demuestra cómo la presencia de linfocitos humanos normales previene la lesión cromosómica de los linfocitos de pacientes con AF mediante un mecanismo desconocido por el momento (30).

TRATAMIENTO

La actitud terapéutica a seguir no se diferencia de la establecida para el resto de las anemias aplásicas, por lo que sólo esbozamos algunos aspectos generales.

a) Aspectos generales

Como se ha dicho antes, las hemorragias e infecciones son frecuentes causas de muerte en estos enfermos, por lo que una terapia de soporte con transfusiones de hematíes, plaquetas y leucocitos puede ser importante; hay que tener en cuenta, no obstante, que las transfusiones pueden sensibilizar a pacientes susceptibles de trasplante medular, aumentándose la posibilidad de rechazos. Igualmente será necesario un tratamiento antibiótico de las

infecciones; respecto a esto se ha demostrado que el litio estimula la granulocitosis tras la quimioterapia (31).

b) *Terapia específica*

1. *Farmacológica*. Parece ser que la androgenoterapia ejerce efectos beneficiosos en los pacientes con AF por su acción directa sobre las células progenitoras eritrocitarias y no por el aumento de la eritropoyética, la cual (como ya hemos visto) está elevada en estos pacientes, pues si algunos se muestran partidarios (32), otros son detractores por cuanto su efecto no es constante ni ilimitado y sus complicaciones pueden ser severas (33). Actualmente está bien establecido que los pacientes con anemia aplásica grave no deben ser tratados sólo con andrógenos y medidas de soporte (34). La eficacia de los andrógenos está restringida a formas moderadas. También se ha descrito el tratamiento con inmunosupresores y antivíricos.

2. *Inmunológica*. Se refiere al uso de globulina antitimocito (GAT) y antilinfocito (GAL). Como modalidad terapéutica aislada o asociada a otras medidas de tratamiento se usan los métodos inmunológicos. En la actualidad la mayoría de los autores concluyen que cuando no es posible el trasplante medular éste debe ser el tratamiento de elección.

3. *Trasplante de médula ósea*. MARTÍNEZ y cols. (35) señalan el comportamiento peculiar de los pacientes con AF sometidos a trasplante: una primera característica es la inexistencia de rechazos, la gran incidencia de la reacción del injerto contra el huésped y la aparición de efectos tóxicos secundarios al tratamiento inmunosupresor con ciclofosfamida. La sensibilidad a la ciclofosfamida se ha relacionado con la susceptibilidad demostrada in vitro de los linfocitos de estos pacientes a los metabolitos de la ciclofosfamida. Por esta razón se propone la procarbacin (36).

BIBLIOGRAFIA

- JACOBS, P.; KARABUS, C.: *Fanconi's anemia. A family study with 20 years follow up including associated breast pathology*. *Cancer*, 1984; 54: 1850-1853.
- CHADERAVIA, J. P.; VEKEMANS, M.; BERNSTEIN, M.: *Fanconi's anemia, meduloblastoma, Wilm's tumor, horsestros kidney, and gonadal dysgenesis*. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1985; 109: 367-369.
- BARRIOS, L.; CABALLÍN, M. R.; MIRÓ, R.: *Síndromes de inestabilidad cromosómica*. *Medicine*, 1987; 100: 4324.
- WUNDER, E.: *Further studies on compartmentalisation DNA-topoisomerase I in Fanconi's anemia tissue*. *Hum. Genet.* 1984; 68: 276-281.
- MAGNANI, M.; NOVELLI, G.; STOCCHI, V.; ALIMENA, G.; DALLAPICOLA, B.: *Red blood cell hexoquinasa in Fanconi's anemia*. *Acta Haematol.* 1984; 71: 341-344.
- DALLAPICOLA, B.; MAGNANI, M.; NOVELLI, G.; MANDELLI, F.: *Increases activity of glutatione in Fanconi's anemia erythrocytes*. *Acta Haematol.* 1984; 71: 143-144.
- YOSHIMITSU, K.; KOBAYASHI, Y.; USUI, T.: *Decreased superoxide dismutase activity of erythrocytes and leukocytes in Fanconi's anemia*. *Acta Haematol.* 1984; 72: 208-210.
- JOENJE, H.; ARWERT, F.; ERIKSSON, A.; DE KONING, H.; OOSTRA, B.: *Oxygendependence of chromosomal aberrations in Fanconi's anemia*. *Nature*, 1981; 290: 142-143.
- CRUZ, M.; VELA, E.: *Síndromes hemolíticos y aplásicos en la infancia*. En editorial Espaxs. *Tratado de Pediatría* (vol II). Barcelona. M. Cruz Hernández, 1983; pp. 1.043-1.047.
- BASTIDA, F.; VELA, E.: *Síndrome de aplasia medular con malformaciones asociadas: aspectos actuales del diagnóstico*. *Monografías de Pediatría*, 1985; 24: 48-54.
- REED, K.; RAVICUMAR, T. S.; GIFFORD, R. R.; GRAGE, J.: *The association of Fanconi's anemia and squamous cell carcinoma*. *Cancer*, 1983; 52: 926-928.

12. BERROZPE, G.; SOLE, F.; MIRÓ, R.; CABALLÍN, M. R.; BARRIAS, L.; GENESCA, A.: *Anomalías cromosómicas en neoplasias humanas*. Medicina, 1987; 100: 4237.
13. CHITAMBAR, C. R.: *Familial leukemia and aplastic anemia associated with monosomia 7*. Am. J. Med. 1983; 75: 756-762.
14. STIVRINS, T. J.; DAVIS, R. B.; SANGER, W.; FRITZ, J.; PURTILO, D. T.: *Transformation of Fanconi's anemia to acute non lymphocytic leukemia associated with emergence of monosomia 7*. Blood, 1984; 64: 173-176.
15. KWEE, M. L.; POLI, F. M. A.; VAN DE KAMP, J. J. P.; DE KONING, H.; ERKSSON, A.; JOENJE, H.: *Unusual response to bifunctional alkylating agents in a case of Fanconi's anemia*. Hum. Genet. 1984; 64: 384-387.
16. HURET, J. L.; BENZ, E.; GUILHOT, F.; BRIZARD, A.; TANZER, J.: *Fluctuation of a clone 46, XX, i(7q) in bone marrow in a Fanconi's anemia*. Hum. Genet. 1986; 74: 98-100.
17. NOWELL, P.; BERGMAN, G.; BESA, E.; WILMOTH, D.; EMMANUEL, B.: *Progressive preleukemia with a chromosomally abnormal clone in a kindred with the Estren-Dameshek variant of Fanconi's anemia*. Blood, 1984; 64: 1.135-1.138.
18. JOHANSON, E.; NIEMI, K. M.; SIIME, M.; PYRHONEN, S.: *Fanconi's anemia. Tumor like warts, hiperpigmentation associated with deranged keratinocytes and depressed cell-mediated immunity*. Arch. Dermatol. 1982; 118: 249-252.
19. MC GONIGLE, R. J. S.; OHENE-FREMPONG, K.; LEWY, J. E.; FISHER, J. W.: *Erythropoietin response to anemia in children with sickle cell disease and Fanconi's hypoproliferative anemia*. Acta Haematol. 1985; 74: 6-9.
20. DALLAPICOLA, B.; DORIA, L.; FERRANTI, G.; CRISTIANI, M. L.; DAGNA, F.: *Monitoring of pregnancies at risk for Fanconi's anemia by chorionic vill sampling*. Acta Haematol. 1985; 73: 157-159.
21. BONNET-GAJDOS, M.; VASMANT, D.; BARUCHEL, S.; MAMOV, J. F.; BOUF, J.; LASFAR GUES, G.: *Prenatal diagnosis of Fanconi's anemia*. Press Med. 1985; 14: 1612.
22. AUERBACH, A. D.; ADLER, B.; CHAGANTI, R. S. K.: *Prenatal and postnatal diagnosis and carrier detection of Fanconi's anemia by a cytogenetic method*. Pediatrics, 1981; 67: 128-135.
23. SCHINDLER, D.; KUBBIES, M.; HOERN, H.; SCHINZEL, A.; RABINOVITCH, P. S.: *Presymptomatic diagnosis of Fanconi's anemia*. Lancet, 1985; 1: 937.
24. CERVENKA, J.; ARTHUR, D.; YASIS, C.: *Mitomyacin C test for differentiation of idiopathic aplastic anemia and Fanconi's anemia*. Pediatrics, 1981; 67: 114-127.
25. GEBHART, E.; KYSELA, D.; MATTHEE, H.; NIKOL, M.: *Cytogenetic analysis utilizing various clastogens in two sibs with Fanconi's anemia, their relatives, and control individuals*. Hum. Genet. 1985; 69: 309-315.
26. POLL, E. H. A.; ARWERT, F.; JOENJE, H.; WANAMARTA, A. H.: *Differential sensitivity of Fanconi's anemia lymphocytes to the clastogenic action of cisdiaminodichloroplatinum (II) and trans-diaminidichloroplatinum (II)*. Hum. Genet. 1985; 71: 200-210.
27. JOENJE, H.; OOSTRA, A. B.: *Effect of oxygen tension on chromosomal aberrations in Fanconi's anemia*. Hum. Genet. 1983; 65: 99-101.
28. DALLAPICOLA, B.; PORFIRIO, B.; MOLINI, V.; ALIMENA, G.; ISACCHI, G.; GANDINI, E.: *Effects of oxidants and antioxidants on chromosomal breakage in Fanconi's anemia lymphocytes*. Hum. Genet. 1985; 69: 62-65.
29. VIJAYALAXMI; WUNDER, E.; SCHROEDER, T. M.: *Spontaneous 6 thioguanine resistant lymphocytes in Fanconi's anemia patients and their heterozygous parents*. Hum. Genet. 1985; 70: 264-270.
30. NORDENSON, I.; BJÖRKSTEN, B.; LUNDH, B.: *Prevention of chromosomal breakage in Fanconi's anemia by cocultivation with normal cells*. Hum. Genet. 1980; 56: 169-171.
31. BLOOM, W.; FAWCETT, D. W.: *Formación de las células hemáticas*. En Editorial Labor. Tratado de Histología. Barcelona. W. Bloom y D. W. Fawcett; 1981; pp. 211-234.
32. VÁZQUEZ, V.; DELGADO, J. L.; ROMERO, F.; VELÁZQUEZ, M. A.; RUVALCABA, V.; PATRICIA, L.: *Anemia aplásica tratada con andrógenos*. Sangre, 1980; 25: 45-50.
33. SCHMIDT, E.; DEEG, H. J.; STORB, R.: *Regression of androgen-related hepatic tumors in patients with Fanconi's anemia following marrow transplantation*. Transplantation, 1984; 37: 452-455.
34. ZABALA, P.; DÍEZ, J. L.; CABRERA, R.; SAN JUAN, I.; BARBOLLA, L.; FERNÁNDEZ, M. N.: *Nuestra experiencia en el tratamiento de la aplasia medular grave*. Sangre, 1984; 29: 868-871.
35. MARTÍNEZ, J. A.; SANZ, M. A.; DASI, M. A.; MARTY, M. L.: *Transplante de médula ósea en anemia de Fanconi*. Sangre, 1981; 26: 380-382.
36. ROZMAN, C.; MONTSERRAT, E.: *Insuficiencias medulares*. En editorial Doyma. Barcelona. Tratado de Medicina Interna (vol. II). P. Farre-ras y C. Rozman 1988; pp. 1.532-1.537.



ORIGINALES

Participación cardíaca en la hipoxia perinatal

M. SÁNCHEZ MARTÍN*, M. C. PEDRAZ GARCÍA*,
A. GIL SÁNCHEZ** y A. SALAZAR-V. VILLALOBOS

RESUMEN: Con el fin de detectar las manifestaciones cardíacas en la hipoxia perinatal se estudian en 29 recién nacidos los antecedentes perinatales, manifestaciones clínicas, radiológicas, electrocardiográficas, ecocardiográficas y enzimáticas. Con la concordancia de todos ellos se diagnosticaron seis recién nacidos (20,68 %) con isquemia miocárdica transitoria. Los signos clínicos más frecuentes fueron cianosis (50 %), bradicardia (50 %) y cardiomegalia cardiológica (66,66 %). Los signos de isquemia electrocardiográfica fueron significativamente más frecuentes ($p < 0.05$) en los recién nacidos con manifestaciones cardíacas (83,33 %) que en los recién nacidos sin ellas (52,17 %), en todos ellos el grado más frecuente fue el 3, mostrando alteraciones de los percentiles para la amplitud de las ondas el 100 % de los recién nacidos con manifestaciones cardíacas frente al 65 % de los que no las presentaron. Los valores de CPK total y CPK-MB no mostraron diferencias significativas entre los recién nacidos con hipoxia perinatal con o sin manifestaciones cardíacas y otro grupo control. Los valores de CPK total mostraron diferencias significativas ($p < 0.05$) con los grados de isquemia electrocardiográficas. PALABRAS CLAVE: RECIÉN NACIDO. ISQUEMIA MIOCÁRDICA. HIPOXIA PERINATAL. CREATÍN FOSFOQUINASA.

CARDIACAL PARTICIPATION IN PERINATAL HYPOXIA (SUMMARY): With the purpose of detecting cardiac symptoms in perinatal hypoxia, the perinatal antecedents, clinical, radiological, electrocardiographic, echocardiographic and enzymatic findings have been studied in 29 newborns. With the combined data of all them six newborns (20,68 %) were diagnosed with transient myocardial ischemia. The most frequent clinical findings were cyanosis (50 %), bradycardia (50 %) and radiological cardiomegaly (66,66 %). The electrocardiographic ischemic signs were significantly more frequent ($p < 0.05$) in the newborns with cardiac symptoms (83,33 %) than in the newborns without these (52,17 %), in all of them the most common grade of ischemia was 3; percentile variations in the amplitudes of the waves could be seen in 100 % of the newborns with clinical symptoms compared with 65 % of those without. The total CPK and CPK-MB showed no differences between the newborns with perinatal hypoxia with or without cardiac symptoms and another control group. The total CPK values showed significant differences ($p < 0.05$) from the ischemic electrocardiographic grades. KEY WORDS: NEWBORN. MYOCARDIAL ISCHEMIA. PERINATAL HYPOXIA. CREATINE PHOSPHOKINASE.

* Unidad Neonatal.

** Sección de Cardiología.

Departamento de Pediatría. Hospital Clínico Universitario. Salamanca.

INTRODUCCIÓN

Durante la hipoxia perinatal se produce una redistribución del flujo sanguíneo, que tiende a mantener el flujo de los órganos vitales: placenta, cerebro, corazón y glándulas suprarrenales, a expensas de disminuir el flujo en piel, músculo, hueso, pulmón, riñón y tracto gastrointestinal (1, 2). La tolerancia a la hipoxia en un recién nacido dependerá de su capacidad para mantener una adecuada perfusión, y ésta depende en gran medida de las reservas de glucógeno miocárdico (3).

Las complicaciones cardíacas de la hipoxia perinatal se reducen a una disfunción miocárdica, generalmente de carácter transitorio (4, 5, 6), como consecuencia de una isquemia miocárdica subendocárdica (7). La cardiopatía no estructurada asociada a un episodio de *stress* perinatal ha recibido el nombre de *isquemia miocárdica transitoria* (8).

Debido a la circulación preferencial del corazón, éste puede resultar ileso en situaciones de hipoxia moderada (3). No obstante, la causa principal de fallo cardíaco en el neonato es la hipoxia (9, 10). La lesión a este nivel se ve favorecida por la existencia de acidosis (11, 12); hipoglucemia (3, 4, 5, 8); hipocalcemia (13) y vasoconstricción pulmonar (8). La lesión es más frecuente en el ventrículo derecho (14), en el miocardio subendocárdico (7), y principalmente en los músculos papilares (10).

El equilibrio del gasto de O_2 se establece entre las necesidades de O_2 a nivel miocárdico dependiente del trabajo realizado y la oferta de O_2 a través de la perfusión. El subendocardio realiza un trabajo mayor que el epicardio, por lo que requiere un aporte mayor de O_2 . Este hecho, junto a que el subendocardio es perfundido intermitentemente durante el ci-

clo cardíaco, hace que sea relativamente isquémico, por lo que resulta más susceptible de ser lesionado en el caso de que se produzca hipoperfusión coronaria, secundaria a un aumento de la presión intramiocárdica por encima de la presión aórtica, originado por la estimulación simpática en respuesta a un episodio hipóxico (10).

Según la localización y la extensión de la lesión se distinguen tres cuadros clínicos diferentes: insuficiencia miocárdica transitoria, originada por isquemia miocárdica difusa (5, 15); insuficiencia tricuspídea transitoria, secundaria a una afectación específica de los músculos papilares de la válvula tricúspide (3, 4) y *shock* cardiogénico, por infarto del ventrículo izquierdo (8, 9).

El cuadro clínico es variable, pudiéndose encontrar un *shunt* derecha-izquierda extrapulmonar, cianosis, soplo de insuficiencia tricuspídea o mitral, insuficiencia cardíaca congestiva, hepatomegalia, modificaciones radiológicas, alteraciones electrocardiográficas, ecocardiográficas y enzimáticas (3, 7, 8, 9, 16); o bien, a pesar de haber lesiones, ser asintomático. En este sentido DONELLI y cols. (10) encontraron una pobre correlación entre los hallazgos anatomopatológicos de isquemia y/o necrosis miocárdica en recién nacidos fallecidos en los primeros días de vida y la clínica, ya que sólo un tercio de los casos con lesiones cardíacas había sido diagnosticado de disfunción miocárdica.

El propósito de este trabajo ha sido el estudio de las alteraciones perinatales, patología asociada, alteraciones electrocardiográficas, ecocardiográficas y enzimáticas en dos grupos de recién nacidos con hipoxia.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se estudian 49 recién nacidos en el Hospital Clínico Universitario de Salaman-

ca durante las primeras 24 horas de vida, de los cuales 29 fueron diagnosticados de hipoxia perinatal. El criterio de selección se basó en los expuestos en la tabla I. Independientemente del grado de hipoxia los seleccionados se clasificaron en dos grupos según presentasen signos clínicos, radiológicos y electrocardiográficos de isquemia miocárdica o no. Se seleccionaron 20 recién nacidos como grupo control del estudio enzimático, que no presentaban evidencia de hipoxia perinatal según los criterios mencionados.

TABLA I. CRITERIOS DE HIPOXIA PERINATAL

	HIPOXIA NO SEVERA	HIPOXIA SEVERA
Apgar 1 minuto	4-6	≤ 3
Apgar 5 minutos	6-7	≤ 5
pH arterial	7.10-7.20	< 7.10
Alteración F.C.F.	bradicardia, taquicardia, deceleraciones.	
L.A.M.	sí	sí
Reanimación	O ₂ , P.P.I.	O ₂ , intubación T

F.C.F., frecuencia cardíaca fetal; L.A.M., líquido amniótico meconial; P.P.I., presión positiva intermitente; T, traqueal.

Se diseñó un protocolo de hipoxia recogiendo datos relativos a diferentes parámetros: edad materna, edad gestacional, tipo de parto, test de Apgar a los minutos 1 y 5, exploración física, gasometría arterial, determinación de pH, ionograma (calcio, sodio y potasio en plasma), glucemia, hemograma completo y estudio radiológico. Se hizo un electrocardiograma, en su hábitat habitual, entre las 24 y 48 horas de vida, a todos los recién nacidos con hipoxia. Se obtuvieron las siguientes derivaciones: monopolares, bipolares y precordiales. V_{4R}, V₁, V₂, V₄ y V₆.

Desde el punto de vista electrocardiográfico fueron definidos cuatro grados de isquemia miocárdica según los criterios elaborados por JEDEIKIN y cols. (17). También se valoraron los trazados electrocardiográficos de la onda Q en derivaciones D III, aVF y V₆, de la onda T en V₆ y de la onda P en DII, según los percentiles elaborados por A. DAVIGNON y cols. (18), considerando alterados los potenciales inferiores al percentil 5 y los superiores al 95. Asimismo, en la cabecera del niño se realizó una ecocardiografía en los modos TM y 2D. Se descartó en todos los casos la existencia de una malformación cardíaca congénita y se estudió la función ventricular.

A todos los niños de ambos grupos con hipoxia y del grupo control se les determinó la actividad plasmática de la enzima creatín fosfoquinasa (CPK) y su isoenzima MB en plasma.

Para el estudio estadístico se utilizó un estudio descriptivo y un análisis de la varianza (ANOVA) para la comparación entre muestras, eligiendo un nivel de significación del 5 % y se aplicó un test de correlación entre variables.

RESULTADOS

De los 854 nacidos vivos durante el período estudiado fueron seleccionados 29 pacientes por presentar hipoxia perinatal según los criterios mencionados. La incidencia fue del 3,39 % nacidos vivos. De ellos presentaron hipoxia severa el 31,03 % (n=9) y afectación no severa el 68,96 % (n=20). El 20,68 % (n=6) mostró signos de afectación cardíaca, de los cuales el 50 % pertenecía al grupo con hipoxia severa, lo que supone el 33,33 % en este grado de afectación, y el 50 % restante con afectación no severa representa al 15 % de este grupo.

Los cuadros clínicos diagnosticados fueron insuficiencia miocárdica transitoria en el 83,33 % (n=5), 3 de ellos con hipoxia severa y 2 con hipoxia no severa, y en un caso (16,66 %) insuficiencia tricuspídea transitoria que presentó hipoxia no severa (Tabla II).

En cuanto a la distribución según el sexo, la incidencia de la hipoxia en hombres es superior a la de mujeres con una relación H/M = 3,83/1 (23/6). No hubo diferencias significativas entre los dos grupos.

Las puntuaciones del test de Apgar a los minutos 1 y 5, valores de pH y pO₂

TABLA II. CARACTERISTICAS DE LOS RECIEN NACIDOS ESTUDIADOS

	H. SIN CLIN. CARD. N = 23	H. CON CLIN. CARD. N = 6
Edad gestacional (semanas)	39,73 \pm 2,15 35,5-43	39,91 \pm 1,35 38-42
Sexo, Hombre/Mujer	18/5 78,26% / 21,73%	5/1 83,33% / 16,66%
Peso al nacimiento (g)	3097,82 \pm 531,65 1950-3840	3111,66 \pm 391,88 2780-3880
Talla al nacimiento (cm)	49,52 \pm 2,68 44-54,5	51,12 \pm 1,75 49-53
Tipo de parto:		
— vaginal espontáneo	12(47,82%)	2(33,33%)
— vaginal manipulado	3(13,04%)	2(33,33%)
— cesárea	8(34,78%)	2(33,33%)
Circunstancias prenatales:		
— L.A.M	10(43,47%)	3(50%)
— Alteración M.E.F.	5(21,73%)	3(50%)
— Parto detenido	7(30,43%)	3(50%)
— Circulares de cordón	4(17,39%)	3(50%)

L.A.M., líquido amniótico meconial; M.E.F., monitorización electrónica fetal.

No hubo diferencias significativas en cuanto a la edad gestacional, peso y talla. El 100 % del grupo con manifestaciones cardíacas fueron recién nacidos a término con peso adecuado para la edad gestacional. En el grupo sin manifestaciones cardíacas, 21/23 (91,30 %) fueron recién nacidos a término; 2/23 (8,69 %) pretérmino; 19/23 (82,60 %) tuvieron peso adecuado para la edad gestacional y 4/23 (17,39 %) bajo peso para la edad gestacional.

fueron más bajas en el grupo con manifestaciones cardíacas y más alta la pCO₂ en este grupo. Hubo diferencias significativas (p \leq 0.05) para la puntuación del test de Apgar al minuto 5 y para la pCO₂ (Tabla III). No hubo correlación entre los valores de pH y al Apgar al minuto 1 en ninguno de los grupos. En ambos grupos encontramos manifestaciones sistémicas asociadas a la hipoxia perinatal en porcentajes similares, aunque algo más altos en el grupo con manifestaciones cardíacas siendo las

TABLA III. CARACTERISTICAS DE LOS RECIEN NACIDOS ESTUDIADOS

	H. SIN CLIN. CARD. N = 23	H. CON CLIN. CARD. N = 6
Apgar minuto 1	4,26±1,95 1-8	3,66±1,21 3-6
Apgar minuto 5	7,30±1,55 4-10	6,16±0,98 5-7
pH	7,25±0,11 7,002-7,431	7,20±0,14 7,035-7,36
pO ₂	55,29±20,79 23,3-89	45,56±7,65 33,9-55
pCO ₂	44,18±19,08 21,5±88,6	58,11±18,55 44-81,1
Grado de hipoxia:		
— no severa	17(73,91%)	3(50%)
— severa	6(26,08%)	3(50%)

manifestaciones respiratorias las más frecuentes (Tabla IV).

En la tabla V se recogen los signos clínicos asociados a la patología cardíaca encontrados en ambos grupos. El diagnóstico de sospecha de insuficiencia miocárdica se basó en la concordancia de los signos físicos (coloración, palpación abdominal, auscultación) y signos radiológicos (cardiomegalia, alteración del parénquima pulmo-

nar). Los signos más frecuentes en el grupo con afectación cardíaca fueron cardiomegalia radiológica, bradicardia y cianosis.

El estudio electrocardiológico fue realizado en todos los recién nacidos después de las 24 horas de vida. En todos los casos el ritmo fue sinusal, con una frecuencia ventricular media, eje de la onda p y eje del complejo QRS dentro de los límites normales (Tabla V).

TABLA IV. MANIFESTACIONES SISTEMICAS EN LOS GRUPOS SIN DISFUNCION CARDIACA Y CON DISFUNCION CARDIACA

	H. SIN CLIN. CARD. N = 23	H. CON CLIN. CARD. N = 6
ALTERACIONES		
— Respiratorias	16(69,56%)	5(83,33%)
— Neurológicas	12(52,17%)	4(83,33%)
— Hematológicas	—	2(33,33%)
— Metabólicas	9(39,13%)	3(50%)

TABLA V. MANIFESTACIONES CARDIACAS CLINICAS, RADIOLOGICAS Y ELECTROCARDIOGRAFICAS

	H. SIN CLIN. CARD. N = 23	H. CON CLIN. CARD. N = 6
— Coloración		
— Cianosis	7(30,43%)	3(50%)
— Palidez	4(17,39%)	2(33,33%)
— Hepatomegalia	—	2(33,33%)
— Cardiomegalia radiológica	3(13,04*)	4(66,66%)
— Auscultación recién nacidos:		
— Taquicardia	2(8,68%)	—
— Bradicardia	5(21,73%)	3(50%)
— Soplo	—	1(16,66%)
— Tonos fuertes	—	1(16,66%)
— Electrocardiograma:		
— Isquemia grado 0*	11(47,82%)	1(16,66%)
— Isquemia grado 1*	2(8,69%)	—
— Isquemia grado 2*	2(8,69%)	1(16,66%)
— Isquemia grado 3*	8(34,21%)	4(66,66%)
— Alteración percentiles**	15(65,21%)	6(100%)

* Grados electrocardiográficos de isquemia miocárdica de JEDBIKIN y cols. (17).

** Percentiles para la amplitud de las ondas de DAVIGNON y cols. (18).

Encontramos diferencias significativas ($p \leq 0.05$) para los grados de isquemia electrocardiográfica de los grupos con y sin manifestaciones cardíacas. En el grupo sin manifestaciones cardíacas presentaron isquemia electrocardiográfica el 52,17% ($n = 12$), y desviación de los percentiles estudiados el 65,21% ($n = 15$). En el grupo con manifestaciones cardíacas mostraron isquemia electrocardiográfica el 83,33% ($n = 15$), principalmente grados 2-3 y el 100% ($n = 6$) presentó desviación de los percentiles estudiados. En ningún grupo encontramos criterios de grado 4 de isquemia electrocardiográfica.

La relación entre los grados de isquemia electrocardiográfica y la existencia o no de alteraciones en los percentiles se recogen en la tabla VI. No encontramos co-

rrelación, sin embargo, todos los casos con algún grado de isquemia presentaron alteración de los percentiles y de los 12 electrocardiogramas grado 0, sólo 4 presentaron alteración de los percentiles y 3 de ellos pertenecían al grupo sin manifestaciones cardíacas.

En el grupo con manifestaciones cardíacas ecocardiográficamente, se descartó la existencia de malformaciones cardíacas congénitas y se constató la disfunción miocárdica.

La actividad plasmática de la CPK y de su isoenzima MB fue medida a las $25,23 \pm 5,53$ horas de vida en los niños con hipoxia perinatal y en otros 20 niños seleccionados como controles que no presentaron criterios de hipoxia (Tabla VII). No hubo diferencias significativas entre los

TABLA VI. RELACION ENTRE LA ALTERACION DE LOS PERCENTILES DE DAVIGNON Y COLS. (18) Y EL GRADO DE ISQUEMIA ELECTROCARDIOGRAFICA SEGUN LOS CRITERIOS DE JEDEIKIN Y COLS. (17)

	ALTERACION DE LOS PERCENTILES	
	H. SIN CLIN. CARD. N = 23	H. CON CLIN. CARD. N = 6
Grado 0	3(n = 11)	1(n = 1)
Grado 1	2(n = 2)	—(n = 0)
Grado 2	2/n = 2)	1(n = 1)
Grado 3	8(n = 8)	4(n = 4)

tres grupos para los valores de la CPK, CPK-MB y porcentaje de MB. En la comparación entre los grados de isquemia electrocardiográfica y los valores de la CPK total, CPK-MB y porcentaje de la CPK-MB de los dos grupos con hipoxia hallamos diferencias significativas para la CPK total ($p \leq 0.05$), pero no para la CPK-MB y porcentaje de MB. No encontramos correlación entre la actividad plasmática de la CPK, CPK-MB y porcentaje de MB y las puntuaciones del test de Apgar al minuto, ni con el grado de hipoxia. Tampoco la hubo con el peso al nacimiento, edad gestacional y tipo de parto.

DISCUSIÓN

La falta de uniformidad en los criterios de hipoxia perinatal y en la población seleccionada (edad gestacional y patología asociada) hace que las incidencias presentadas en diferentes estudios sean dispares (19, 20, 21). Según el método de selección empleado habrá una diferente cifra de hipóxicos, y posiblemente explique, al menos en parte, la alta incidencia observada en nuestro medio, similar a la encontrada en estudios anteriores realizados en nuestro hospital (21), en relación con otros estudios. Los criterios empleados para el diagnóstico prenatal de la hipoxia han sido cuestionados, ya que en 2/3 de los casos con alteraciones en el trazado electrocardiográfico durante la monitorización electrónica fetal no muestran signos de hipoxia al nacer valorado con el test de Apgar (19), y tampoco presentan una buena correlación con el grado de acidosis, morbilidad y mortalidad neonatal (22). Esta falta de correlación se debe a que las alteraciones en la frecuencia cardiaca fetal expresan una situación de adaptación cardiocirculatoria fetal ante una situación desfavorable, por lo que deben considerarse un signo de alerta, y sólo cuando los mecanismos de adaptación no son sufi-

TABLA VII. MEDIA \pm DESVIACION ESTANDAR Y LIMITES DE LA ACTIVIDAD PLASMATICA DE LA CPK TOTAL, CPK-MB Y PORCENTAJE DE FRACCION MB RESPECTO A LA CPK TOTAL

	H. SIN CLIN. CARD. N = 23	H. CON CLIN. CARD. N = 6	CONTROL N = 20
CPK Total	1208,17 \pm 718,33 443-2.787	634,8 \pm 189,86 390-927	673,25 \pm 393,58 229-1752
CPK-MB	60,17 \pm 33,32 23-143	50,4 \pm 19,04 28-73	44,45 \pm 20,37 18-93
CPK (%)	5,83 \pm 3,83 2,47-15,03	8,70 \pm 4,75 4,45-17,94	7,75 \pm 3,97 3,91-17,11

cientes para mantener la normalidad de su homeostasis se produce el sufrimiento fetal (23). Sin embargo, no todos los autores están de acuerdo (24, 25), ya que han encontrado correlación entre la elevación de la onda T del electrocardiograma fetal y el aumento de lactato en plasma fetal que expresa el cambio en el metabolismo miocárdico aeróbico a anaeróbico.

Igualmente, entre los criterios postnatales, el valor del test de Apgar ha sido puesto en duda. Clásicamente se ha sostenido que la puntuación del test de Apgar, especialmente a los 5' y a los 10' (26), tiene valor pronóstico con respecto a la morbi-mortalidad. No obstante, el test de Apgar frecuentemente no refleja el grado de acidosis perinatal, medido en sangre de cordón (27, 28) o en el feto (19, 29).

El criterio generalmente aceptado como el más representativo de la hipoxia perinatal es el grado de acidosis (19, 27, 28, 29, 30, 31), considerándose patológicos los valores de $\text{pH} \leq 7.20$. Al igual que otros autores, no hemos encontrado correlación entre los valores de pH y el test de Apgar (19, 27, 28, 29). Como en otros estudios similares (32) en éste predomina la afectación en varones.

Todos los órganos y sistemas pueden afectarse ante una hipoxia severa, con mayor o menor expresividad clínica. En nuestra casuística, la frecuencia de afectación de los diferentes aparatos y sistemas es parecida a la descrita en otros estudios (21, 32).

En cuanto a las alteraciones metabólicas, la más importante es la acidosis, que se produce sobre todo por acumulación de ácido láctico (acidosis metabólica) en respuesta al déficit progresivo de O_2 , que se puede ver agravada si además existe retención de CO_2 (acidosis respiratoria) (30). Los efectos adversos de la acidosis se suman a los circulatorios, produciendo de-

presión de la contractilidad miocárdica (11, 12), aumento de la resistencia vascular pulmonar y alteración de la síntesis del surfactante (33).

En nuestro estudio, el porcentaje de recién nacidos asfixiados con clínica de disfunción cardíaca es similar al de otras series (6, 10, 16). La afectación cardíaca es más frecuente en los casos de hipoxia severa (4, 34). Encontramos que la mitad de los recién nacidos del grupo con manifestaciones cardíacas que presentaron clínica de insuficiencia miocárdica transitoria, cardiomegalia y alteraciones electrocardiográficas, presentaron criterios de hipoxia severa, mientras que la mayoría de los niños del grupo sin manifestaciones cardíacas sufrieron una hipoxia no severa.

Coincidiendo con otros autores (3, 4, 8, 13), todos los cuadros fueron transitorios, la clínica remitió en los primeros días de vida y las alteraciones radiológicas y electrocardiográficas en el plazo de dos semanas.

Los signos electrocardiográficos sugerentes de isquemia miocárdica son aplanamiento o inversión del segmento ST; inversión de la onda T y ondas Q de necrosis (3, 4, 5, 9, 15, 16, 71). Es importante que el electrocardiograma se realice después de las primeras 24 horas de vida (17), tiempo del estudio realizado por nosotros, para evitar errores como consecuencia del cambio de repolarización miocárdica en el recién nacido que se realiza en este período de tiempo.

Valoramos las alteraciones electrocardiográficas según los criterios elaborados por JEDEKIN y cols. (17), y encontramos que más de la mitad de los recién nacidos seleccionados presentaron algún grado de isquemia electrocardiográfica.

No hallamos correlación entre los resultados obtenidos al aplicar los criterios

de isquemia electrocardiográfica (17) y los perceptiles para la amplitud de las ondas (18). Sin embargo, todos los electrocardiogramas con signos de isquemia de los dos grupos seleccionados presentaron también amplitudes patológicas de las ondas estudiadas.

Pensamos que la hipoxia severa produce, en casi todos los casos, lesiones cardíacas. La aparición de signos electrocardiográficos de isquemia o la alteración de la amplitud de las ondas sin signos de isquemia asociados depende de la mayor o menor intensidad de la lesión miocárdica.

La exploración ecocardiográfica en la hipoxia perinatal permite valorar el estado anatómico y funcional del corazón del recién nacido (34, 35). La isquemia miocárdica transitoria presenta una clínica similar

a la de algunas cardiopatías congénitas del tipo obstáculo de la válvula pulmonar con septum interventricular íntegro (15, 36) o hipoplasia del ventrículo izquierdo (8, 36).

En el estudio ecocardiográfico de la isquemia miocárdica transitoria vimos dilatación de la aurícula derecha, aumento de la contractilidad del ventrículo derecho con movimiento paradójico del tabique con válvulas tricúspide y pulmonar grandes, disminución de la fracción de eyección, fracción de acortamiento y velocidad circunferencial (figura 1).

Varios autores (4, 13, 16, 38) han encontrado una correlación significativa entre el aumento de la fracción MB de la CPK y la isquemia miocárdica secundaria a hipoxia perinatal.

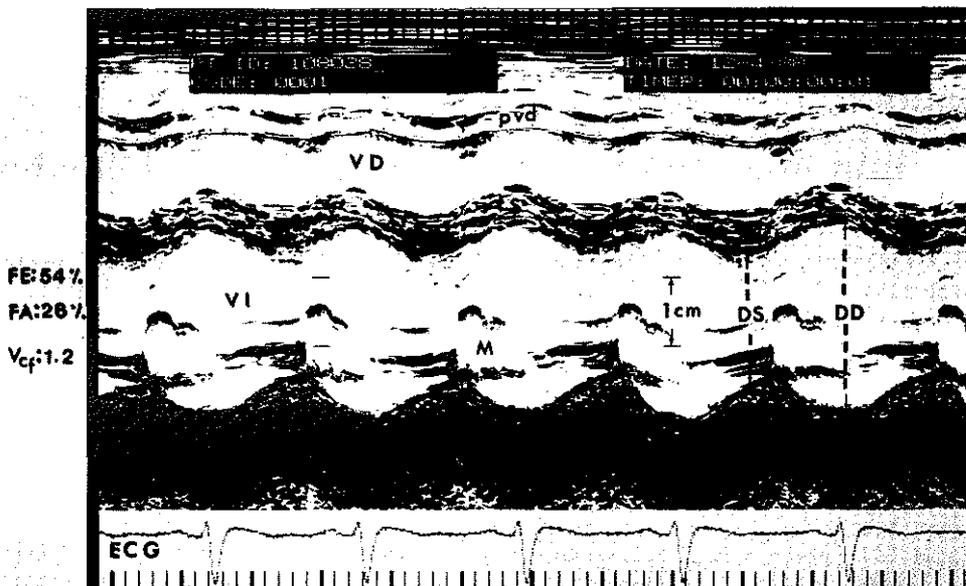


FIG. 1. Ecocardiograma de un recién nacido con insuficiencia miocárdica transitoria en el que se aprecia disminución de patrones de contractilidad del ventrículo izquierdo y asincronismo del movimiento parietal. FE: fracción de eyección; FA: fracción de acortamiento; Vcf: velocidad de acortamiento circunferencial; DS: diámetro sistólico; DD: diámetro diastólico; pvd: pared libre del ventrículo derecho; S: septo interventricular; M: válvula mitral)

La actividad plasmática de la enzima CPK alcanza valores más altos en el recién nacido que en niños mayores (4) y adultos (38), el valor es aún más alto en recién nacidos con hipoxia y son más altos si además existe disfunción cardíaca con insuficiencia tricuspídea transitoria (4). Los valores también aumentan si se ha administrado oxitocina (39), y en relación al tipo de parto, son más altos cuanto más traumático sea éste (39).

En nuestro estudio realizamos la determinación de la actividad plasmática de la CPK a las 24 horas de vida, ya que es el momento de máxima actividad (4, 17). Encontramos valores de la CPK total mayores en los niños con hipoxia perinatal que en los controles.

Según algunos estudios (40) el nivel total de la CPK y sus isoenzimas MM, BB y MB aumenta significativamente a medida que sube el grado de acidosis, además observaron que existía una correlación estadísticamente significativa entre el nivel sérico de CPK total y las puntuaciones obtenidas en la prueba de Apgar al minuto. En nuestro estudio, coincidiendo con los resultados de otros estudios (34, 37), no hemos encontrado esta correlación, y tampoco hubo diferencias entre la actividad de la CPK total en recién nacidos con hipoxia severa y no severa y los niños toma-

dos como controles. Tampoco hubo correlación entre el aumento de la CPK, el peso al nacimiento, la edad gestacional, tipo de parto (37, 40), pero sí con el grado de isquemia electrocardiográfica.

La fracción MB de la CPK es específica del músculo cardíaco, sin embargo en el recién nacido también existe en el músculo esquelético (16) y su elevación puede reflejar un padecimiento tisular generalizado. Aunque varios autores han encontrado relación entre su elevación y la isquemia miocárdica transitoria y la necrosis de los músculos papilares (4, 13), otros autores (16, 37) coinciden en que no puede usarse como diagnóstico de daño miocárdico, ya que no hay diferencias en los niveles de actividad en niños fallecidos y en los que sobrevivieron a la hipoxia (16) y puede elevarse en respuesta a un sufrimiento cerebral (37). No observamos diferencias significativas en los valores de CPK-MB y ni de su porcentaje entre los tres grupos, ni con el grado de isquemia.

La falta de correlación entre los valores de los tres grupos estudiados puede deberse a factores relativos a la obtención y conservación de la muestra, que pueden hacer variar la actividad plasmática de la enzima CPK y sus isoenzimas (23, 31). Una mayor homogeneidad en estos procedimientos quizás ofrecería valores más fiables.

BIBLIOGRAFIA

1. TEITEL, D.; RUDOLPH, A. M.: *Perinatal oxygen delivery and cardiac function*: En BARNES, L. A. (ed.): *Advances in Pediatrics*. Year Book Medical Publishers. Inc. Chicago, 1985; pp. 321-347.
2. BLOCK, B. S. B.; LLANOS, A. J.; CREASY, R. K.: *Responses of the growth-retarded fetus to acute hypoxia*. Am. J. Obstet. Gynecol. 1984; 148: 878-885.
3. BUCCIARELLI, R. L.; NELSON, J. P.; EGAN, E. A.; EITZMAN, D. Y.; GESSNER, I. H.: *Transient tricuspid insufficiency of the newborn: A form of myocardial dysfunction in stressed newborns*. Pediatrics, 1977; 59: 330-337.
4. NELSON, R. M.; BUCCIARELLI, M. D.; EITZMAN, D. Y.; EGAN, E. A.; GESSNER, I. H.: *Serum creatine phosphokinase MB fraction newborns with transient tricuspid insufficiency*. N. Engl. J. Med. 1978; 289: 146-148.
5. FINLEY, J. P.; HOWMAN-GILES, R. B.; GILDAY, D. L.; BLOOM, K. R.; ROWE, R. D.: *Transient myocardial ischemia of the newborn infant de-*

- mostrated by thallium myocardial imaging. *J. Pediatr.* 1979; 94 (2): 263-270.
6. SIASSI, B.; DEVORE, G.; ACKERMAN, R.; VEH, S.; CABAL, L.: *Transient left ventricular dysfunction secondary to severe perinatal asphyxia in newborn infants.* *Pediatr. Res.* 1984; 17: 122A.
 7. FARRU, O.; RIZZARDINI, M.; GUZMÁN, N.: *Ischémie myocardique transitoire du nouveau-né.* *Arch. Mal. Coeur.* 1986; 79: 633-638.
 8. ROWE, R. D.; HOFFMAN, T.: *Transient myocardial ischemia of the newborn infant: A form of severe cardiorespiratory distress in full-term infants.* *J. Pediatr.* 1972; 81: 243-250.
 9. CABAL, L. A.; DEVASKAR, U.; SIASSI, B.; HODGMAN, J. E.; EMMANOULIDES, G.: *Cardiogenic shock associated with perinatal asphyxia in pre-term infants.* *J. Pediatr.* 1980; 96: 705-710.
 10. DONNELLY, W. H.; BUCCIARELLY, R. L.; NELSON, R. M.: *Ischemic papillary muscle necrosis in stressed newborn infants.* *J. Pediatr.* 1980; 96: 295-300.
 11. FISHER, D. J.: *Acidemia depresses cardiac contractility and output in newborn lambs.* *Abstracts Circulation*, 1983; 68, (Suppl III): 122.
 12. NAKANISHI, T.; OKUDA, H.; NAKAZAWA, M.; TAKAO, A.: *Effects of acidosis on contractile function in the newborn rabbit heart.* *Pediatr. Res.* 1985; 19: 482-488.
 13. BLOOM, M. C.; FRIES, F.; MARGUERY, J.; LELONG-TISSIER, M. C.; DOUSTE-BLAZY, M. Y.; ROLLAND, M.: *Incompétence myocardique transitoire secondaire à l'asphyxie néonatale.* *Le médecine infantile*, 1985; n.º 7: 764-772.
 14. ROWE, R. D.: *Abnormal pulmonary vasoconstriction in the newborn.* *Pediatrics*, 1977; 59: 318-321.
 15. HERNANDORENA, X.; DEHAN, M.; ROSET, F. y cols.: *Retentissement cardiaque d'une anoxie périnatale.* *Arch. Fr. Pédiatr.* 1982; 39: 101-104.
 16. PRIMHAK, R. A.; JEDEIKIN, R.; ELLIS, G. y cols.: *Isquemia miocárdica en la asfixia neonatal.* *Acta Paediatr. Scand.* (ed. esp.), 1985; 4: 655-661.
 17. JEDEIKIN, R.; PRIMHAK, A.; SHENNAN, A. T.; SWYER, P. R.; ROWE, R. D.: *Serial electrocardiographic changes in healthy and stressed neonates.* *Arch. Dis. Child.* 1983; 58: 605-611.
 18. DAVIGNON, A.; RAUTAHARJU, P.; BOISSELE, E.; SOUMIS, F.; MEGELAS, M.; CHOQUETTE, A.: *Normal ECG standards for infants and children.* *Pediatr. Cardiol.* 1980; 1: 123-152.
 19. HAESSLEIN, H. C.; NISWANDER, K. R.: *Fetal distress in term pregnancies.* *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1980; 137: 245-253.
 20. GOLD, F.: *Prévenir les conséquences de l'asphyxie périnatale.* *La Revue de Pédiatrie*, 1987; 8: 358-359.
 21. DE DIOS MARTÍN, B.; PEDRAZ GARCÍA, C.; MARTÍN RUANO, J. y cols.: *Repercusiones sistémicas de las asfixia perinatal.* *Bol. Pediatr.* 1988; 29: 35-44.
 22. PRENTICE, A.; LIND, T.: *Fetal heart rate monitoring during labour - too frequent intervention, too little benefit?* *Lancet*, 1987; II. 1.375-1.377.
 23. CABERO ROURA, L.: *Sufrimiento fetal III. Segunda parte.* *Clin. Invest. Gin. Obst.* 1982; 9: 19-37.
 24. ROSEN, K. G.: *Alterations in the fetal electrocardiogram as a sign of fetal asphyxia - experimental data with clinical implementation.* *J. Perinat. Med.* 1986; 14: 355-363.
 25. LIJJA, H.; GREENE, K. R.; KARLSSON, K.; ROSEN, K. G.: *ST waveform changes of the fetal electrocardiogram during labour - a clinical study.* *Br. J. Obstet. Gynecol.* 1985; 92: 611-617.
 26. LEVENE, M. I.; GRINDULIS, H.; SANDS, C.; MOORE, J. R.: *Comparison of two methods of predicting outcome in perinatal asphyxia.* *Lancet*, 1986; 67-69.
 27. SYKES, G. S.; MOLLOY, P. M.; STIRRAT, G. M. y cols.: *Do Apgar scores indicate asphyxia?* *Lancet*, 1982; 494-496.
 28. JOSTEN, B. E.; JOHNSON, T. R. B.; NELSON, J. P.: *Umbilical cord blood pH and Apgar scores as an index of neonatal health.* *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1987; 157: 843.
 29. LAGERCRANTZ, H.: *Asphyxia and the Apgar score.* (letter). *Lancet*; 1982; 965-966.
 30. CABERO ROURA, L.: *Sufrimiento fetal II.* *Clin. Invest. Gin. Obst.* 1981; 8: 198-218.
 31. HOLLANDER, D. E.; WRIGHT, L.; NAGEY, D. A.; WRIGHT, J. N.; PUPKIN, M. J.; KOCH, T.: *Indicators of perinatal asphyxia.* *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1987; 157: 839-843.
 32. GUZMÁN CABANAS, J. M.; ZAPATERO MARTÍNEZ, M.; HUERTAS MUÑOZ, M. D.; ALVAREZ ALDEÁN, J.: *Repercusión de la hipoxia perinatal en el período neonatal precoz.* En: *Libro de Ponencias de la V Reunión Nacional de Medicina Perinatal.* Córdoba, 1983; pp. 287-317.
 33. ROBERTON, N. R. C.: *Resuscitation of the newborn.* En ROBERTON, N. R. C. (ed.): *Textbook of Neonatology.* Churchill - Livingstone. Edinburg, London, Melbourne, New York 1986; pp. 239-256.
 34. WALTHER, F. J.; SIASSI, B.; RAMADAN, N. A.; WU, P. Y.-K.: *Cardiac output in newborn infants with transient myocardial dysfunction.* *J. Pediatr.* 1985; 107: 781-785.

35. LEES, M. H.: *Cardiac output determination in the neonate*. J. Pediatr. 1983; 102: 709-711.
36. ROWE, R. D.; IZUKAWA, T.; MULHOLLAND, H. C.; BLOOM, K. R.; SWYER, P. R.: *Nonstructural heart disease in the newborn. (Observations during one year in perinatal service)*. Arch. Dis. Child. 1978; 53: 726-730.
37. LLUCH, M. D.; GONZÁLEZ VILCHEZ, J.; SAENZ, C.; SÁNCHEZ, M. A.; VALS, A.: *Isoenzimas de la creatín fosfoquinasa en el sufrimiento perinatal*. Rev. Esp. Pediatr. 1984; 40: 123-128.
38. GILBOA, N.; SWANSON, J. R.: *Serum creatine phosphokinase in normal newborns*. Arch. Dis. Child. 1976; 51: 283-285.
39. GERBAUT, L.; FRANCOUAL, C.; MACART, M.: *Quelle valeur faut-il accorder au dosage de la créatine kinase chez le nouveau-né*. Arch. Fr. Pédiatr. 1981; 38: 743-746.
40. WARBURTON, D.; SINGER, D. B.; OH, W.: *Efectos de la acidosis sobre la actividad de la creatinfosfoquinasa y sus isoenzimas en el suero de los recién nacidos*. Pediatrics (ed. esp.), 1981; 12: 111-113.

Petición de Separatas:

M. C. PEDRAZ GARCÍA
Departamento de Pediatría
Hospital Clínico Universitario de Salamanca
Paseo de San Vicente, 106
37007 SALAMANCA

Agua corriente o agua embotellada en la preparación de los biberones*

J. M. DIEZ SANTOS**, F. ALVAREZ ALDUÁN*** y C. PÉREZ SANTOS***

RESUMEN: Este trabajo tiene como intencionalidad aconsejar qué tipo de agua, si embotellada o corriente, se debe emplear en Cantabria para la elaboración de fórmulas lácteas infantiles. Para ello se cuantifica el contenido de Sodio, Potasio y Cloruros de 14 fórmulas lácteas en polvo, del agua corriente de las 102 poblaciones cántabras y de las 8 aguas embotelladas más utilizadas en nuestra Comunidad. En un 50 % de la preparación de los biberones con agua embotellada se sobrepasa las recomendaciones del ESPGAN. PALABRAS CLAVE: CONTENIDO IÓNICO. FÓRMULAS LÁCTEAS.

TAP WATER OR BOTTLED WATER FOR PREPARING MILK FORMULAS (SUMMARY): The object of this work is to indicate what type of water, wether bottled or tap water that must be used in Cantabria for preparing infantil milk formulas. With this object in mind a study has been made the quantify of Sodium, Potassium and Chlorides in 14 milk formulas in powder form and besides the tap water in 102 cantabrases towns, and the 8 bottled waters more employed in our Community. In a 50 % of the preparing baby bottles with water bottled are superior to the recommendations of the ESPGAN. KEY WORDS: IONIC CONTENT. MILK FORMULAS.

INTRODUCCIÓN

Uno de los imperativos que debemos satisfacer al lactante es el de reemplazar al paso de su degradación las piezas usadas de la máquina metabólica (iones minerales, agua, etc.), elementos absolutamente indispensables en la estructura de medios orgánicos, y en el funcionamiento celular. Los Macrominerales, clásicamente, se han agrupado como cationes: Calcio, Magnesio, Sodio y Potasio; y aniones: Fósforo, Azufre y Cloruros. Además, se debe incluir el agua, ya que sin ella no pueden

tener lugar las funciones bioquímicas y fisiológicas propias de ellos.

Según la normativa ESPGAN, la cantidad máxima de Cloruro, Sodio y Potasio que deben contener las fórmulas adaptadas ya preparadas para la alimentación infantil no debe superar los 50 mEq/l., ni la cantidad de Sodio puede ser superior a 12 mEq/l. Al comprobar la cantidad de estos iones en las fórmulas en polvo, algunas de ellas se acercan a estas cifras, lo que hace que al utilizar en su preparación aguas ricas en sales el contenido de la fór-

* Comunicación presentada a la Reunión Conjunta de las Sociedades de Pediatría Vasco-Navarra y de Asturias, Cantabria, Castilla y León (22 de abril de 1989). Burgos.

** *Pediatría Extrahospitalaria.*

*** *Sección Laboratorios de la Dirección Regional de Sanidad.*

mula preparada sobrepase estas cifras recomendadas. De ahí nuestro interés en presentar esta comunicación para indicar en nuestra Comunidad, si a la hora de apresar la fórmula se debe utilizar agua embotellada o agua de corriente en cada población para que el contenido de sales de la misma, añadido al de la fórmula, no sobrepase las cifras aconsejadas.

MATERIAL Y MÉTODO

Se analiza el contenido de Cloruros, Sodio y Potasio en las 14 fórmulas adaptadas del mercado (Tabla I) las aguas corrientes en la población de derecho de los 102 municipios cántabros (según la rectificación del Padrón Municipal de Habitantes a 1 de enero de 1988-89), así como de las 8 aguas embotelladas con mayor venta en nuestra Comunidad para, de esta forma, conocer el contenido iónico de la leche ya preparada con las distintas aguas.

La composición en sales de las fórmulas lácteas y de las aguas embotelladas la obtuvimos —en parte— de los datos reseñados por el fabricante en los envases. El guarismo del K en las aguas embotelladas es mínimo; de ahí que lo eludamos, al no variar las resultancias.

Las muestras de agua corriente se acopiaron en frascos de material plástico y estéril, de los grifos domésticos de viviendas sin sistema de corrección de la calidad del agua, en los meses de noviembre, diciembre, enero y febrero de 1988-89.

Los Cloruros se analizaron por el método volumétrico con indicador de cromato potásico. Los análisis de Sodio y Potasio se realizaron por fotometría de llama, utilizando un espectrofotómetro marca Perkin-Elmer modelo 1.100 con llama de aire-acetilenó. Todas las determinaciones se realizaron por duplicado.

RESULTADOS

Las Tablas II, III y IV significan las cifras de iones de las fórmulas lácteas, de las aguas embotelladas y corrientes agrupadas en los 16 planes de agua de la Dirección Regional para Cantabria, donde hemos tomado las cifras medias de los 102 municipios, y de las aguas embotelladas, respectivamente.

Las Tablas V, VI, VII y VIII indican el contenido iónico total y de Sodio de la leche ya preparada con agua corriente y con agua embotellada, respectivamente.

Del análisis de los resultados sobresale el elevado contenido en Sodio e iónico utilizando agua embotellada comercialmente, superando las recomendaciones del ESPGAN si se prepara con Corconte, Betelu, Fontlys y Solares. Esto es importante porque en Cantabria prácticamente son las de mayor consumo.

Ninguna de las fórmulas estudiadas supera por sí misma las cifras recomendadas por el ESPGAN en cuanto al contenido de Sodio, ni por lo que respecta a la suma de Sodio, Potasio y Cloruros (Tabla I). En cambio, utilizando agua corriente se cumplen dichas encomendaciones, menos en el contenido de Sodio en dos marcas lácteas y en dos comarcas cántabras, que elaboradas con estas aguas rebasarían las cifras óptimas (Tablas IV y V).

COMENTARIOS

Desde el punto de vista epidemiológico, la patología asociada al exceso de estos iones tiene gran interés, ya que dificulta el metabolismo del agua (hipernatremia) —riesgo tanto mayor cuanto más joven es el lactante— y puede aumentar el riesgo de sufrir hipertensión o cardiopatía isquémica en la vida adulta a más de reducir el

TABLA I. FORMULAS INCLUIDAS EN EL ESTUDIO

	ALTER	EDDA	MEAD JOHNSON	NESTLE	NOGALDA	NUTRICIA	ORDESA	WANDER	CHEMINTER
LECHE 1-2	—	EDAMATER 1 EDAMATER 2	—	NATIVA 1 NATIVA 2 NIDINA 1 NIDINA 2	APTAMIL 1 APTAMIL 2	ALMIRON ALMIRON SEGUIMIEN	BLEMIL 1 BLEMIL 2	MODAR 1 MODAR 2 ADAPTA 1 ADAPTA 2	MATERLAT
LECHE TODA LA LACTANCIA	NUTRIBEN NATAL SMA	EDAMATER NATUR	ENFALAC	NIDAL 1-2	NOGAMIL NOGAMIL HIERRO	—	BEHELAC	—	—
LECHE ADAPT. SIN LACTOSA	NO	EDACID L	NO	al 110	SI	MODIFICAD.	BLEVIMAT SL	DIARICAL	—
LECHE CON PROTEINA DE SOJA	NO	EDACID V	PROSOBEE	ALSOY	SI	NUTRI-SOJA	NO	VELACTIN-N	
LECHE DE PREMATUROS	NO	NO	NO	ALPREM	PRENOGAMIL	—	BLEVIPREM	PREMATURA	—

riesgo de habituación a los alimentos salados. De esta forma, las casas comerciales lácteas, desde 1980 hasta nuestros días, han ido disminuyendo paulatinamente el contenido iónico de las fórmulas lácteas en polvo. Sin embargo, al utilizar agua embotellada en la preparación de los biberones, en muchos casos se superan las cifras recomendadas, y, así, observamos cómo en nuestra Comunidad un 50 % de las aguas embotelladas sobrepasarían estas cifras con al menos 7 fórmulas lácteas, siendo esto más importante, ya que en nuestra región asientan dos aguas tradicionales (Corconte y Solares).

TABLA II. CONTENIDO IONICO DE LAS FORMULAS LACTEAS (mEq/l)

		Na ⁺	K ⁺	Cloruros	TOTAL
NOGAMIL	(13%)	11	18	15	44
APTAMIL	(13%)	11	18	15	44
NIDAL	(12,9%)	9,7	16,7	14	40,4
ADAPTA	(13%)	9,6	16,6	14	40,2
MATERLAC	(13%)	9,8	15,1	15,2	40,1
NATIVA	(12,9%)	8,2	18,2	13,5	39,9
MODAR	(13%)	8,5	16,6	14,3	39,4
ENFALAC	(12,6%)	7,8	17,6	12,7	38,1
ALMIRON	(13%)	8	18	12	38
NIDINA	(13,2%)	7	15,3	11,8	34,1
NUTRIBEN	(13%)	6,5	15	11,7	33,5
BEBELAC	(13%)	7,4	13,8	10	31,2
EDEMATER	(13%)	7,8	12,9	10	30,7
BLEMIL	(13%)	7,9	12	9,9	29,8

TABLA III. CONTENIDO IONICO DE LAS AGUAS EMBOTELLADAS (mEq/l)

	Na ⁺	K ⁺	Cloruros	TOTAL
CORCONTE	7,4		8,2	15,6
BETELU	5,4		5,6	11
FONTLYS	4,08		4,08	8,16
SOLARES	4,04		4	8,04
FUENSANTA	0,91		0,35	1,26
FONTVELLA	0,43		0,2	0,63
PRYCA	0,17		0,2	0,37
BEZOYA	0,08		0,01	0,09

Por ello, recomendamos el agua corriente en el 99 % de la Comunidad Cantabria para la preparación de los biberones, y no el empleo tradicional con agua embotellada.

CONCLUSIONES

Todas las fórmulas investigadas acatan las normativas del ESPGAN.

Hay una amplia variabilidad en el contenido de sales, en las aguas embotelladas, lo que hace necesario su conocimiento para aconsejar la utilización del agua corriente en la preparación de los biberones.

Dado aún el contenido relativamente alto de sales y Sodio, en particular de algunas fórmulas lácteas, se recomienda a los fabricantes sigan disminuyendo el Sodio, a pesar del considerable aumento del coste en la fabricación del producto, contribuyendo a proporcionar la baja renal de solutos más próxima a la leche materna y a una mejor protección frente a la hipertensión.

TABLA IV. CONTENIDO IONICO DE LAS AGUAS CORRIENTES (mEq/l)

	Na ⁺	K ⁺	Cloruros	TOTAL
SANTANDER	1,7	0,05	2	3,75
PAS	1,3	0,06	1,5	2,86
VALDALIGA	0,5	0,05	0,9	1,45
DEVA	0,5	0,03	0,8	1,33
SANTILLANA-SUANCES	0,5	0,04	0,7	1,24
NOJA	0,4	0,04	0,7	1,14
ASON-CASTRO				
URDIALES ALFOZ				
DE LLOREDO	0,4	0,05	0,5	0,95
SOLORZANO-HAZAS AGUANAZ	0,3	0,03	0,4	0,73
LIEBANA				
CABEZON DE LA SAL REOCIN	0,2	0,02	0,4	0,62
BESAYA-ESLES	0,2	0,05	0,3	0,55
REINOSA	0,1	0,04	0,3	0,42

TABLA V. CONTENIDO IONICO DE LAS LECHES PREPARADAS CON AGUA CORRIENTE

	SANTANDER	PAS	VALDALIGA	DEVA	SANTILLANA-SUANCES	NOJA	ASON-CASTRO ALFOZ DE LLOREDO	URDIALES	SOLORZANO-HERAS AGUANAZ	LIEBANA-REOCIN CABEZON DE LA SAL	BESAYA ESLES	REINOSA
NOGAMIL	47,7	46,8	45,4	45,3	45,2	45,1	44,9		44,7	44,6	44,5	44,4
APTAMIL	47,7	46,8	45,4	45,3	45,2	45,1	44,9		44,7	44,6	44,5	44,4
NIDAL	44,1	43,2	41,8	41,7	41,6	41,5	41,3		41,1	41	40,9	40
ADAPTA	43,9	43	41,6	41,5	41,4	41,3	41,1		40,9	40,8	40,7	40,6
MATERLAC	43,8	42,9	41,5	41,4	41,3	41,2	41		40,8	40,7	40,6	40,5
NATIVA	43,6	42,7	41,3	41,3	41,2	41,1	40,8		40,6	40,5	40,4	40,3
MODAR	43,1	42,3	40,8	40,7	40,6	40,5	40,3		40,1	40	39,9	39
ENFALAC	41,8	40,9	39,5	39,4	39,3	39,2	39		38,8	38,7	38,6	38,5
ALMIRON	41,7	40,8	39,4	39,3	39,2	39,1	38,9		38,7	38,6	38,5	38,4
NIDINA	37,8	36,9	35,5	35,4	35,3	35,2	35		34,8	34,7	34,6	34,5
NUTRIBEN	37,2	36,3	34,9	34,8	34,7	34,6	34,4		34,2	34,2	34,1	34
BEBELAC	34,9	34	34,6	34,5	34,4	34,3	32,1		31,9	31	30,9	30
EDEMATER	34,4	33,5	32,1	32	31,9	31,8	31,6		31,4	31,3	31,2	31,1
BLEMIL	33,5	32,6	31,2	31,1	31	30,9	30,7		30,5	30,4	30,3	30,2

TABLA VI. CONTENIDO SODICO DE LAS LECHES PREPARADAS CON AGUA CORRIENTE

	SANTANDER	PAS	VALDALIGA	DEVA	SANTILLANA-SUANCES	NOJIA	ASON-CASTRO	URDIALES	SOLORZANO-HERAS	AGUANAZ	LIBIANA-REOCIN	BESAYA	REINOSA
						ALFOZ	DE LLOREDO				CABEZON DE LA SAL	ESLES	
NOGAMIL	13,7	12,3	11,5	11,5	11,5	11,4	11,4	11,4	11,3	11,3	11,2	11,2	11,1
APTAMIL	13,7	12,3	11,5	11,5	11,5	11,4	11,4	11,4	11,3	11,3	11,2	11,2	11,1
MATERLAC	11,5	11,1	10,3	10,3	10,3	10,2	10,2	10,2	10,1	10,1	10	10	9,9
NIDAL	11,4	11	10,2	10,2	10,2	10,1	10,1	10,1	10	10	9,9	9,9	9,8
ADAPTA	11,3	10,9	10,1	10,1	10,1	10	10	10	9,9	9,9	9,8	9,8	9,7
MODAR	10,2	9,8	9	9	9	8,9	8,9	8,9	8,8	8,8	8,7	8,7	8,6
NATIVA	9,9	9,5	8,7	8,7	8,7	8,6	8,6	8,6	8,5	8,5	8,4	8,4	8,3
ALMIRON	9,7	9,3	8,5	8,5	8,5	8,4	8,4	8,4	8,3	8,3	8,2	8,2	8,1
BLEMIL	9,6	9,2	8,4	8,4	8,4	8,3	8,3	8,3	8,2	8,2	8,1	8,1	8
ENFALAC	9,5	9,1	8,3	8,3	8,3	8,2	8,2	8,2	8,1	8,1	8	8	7,9
EDEMATER	9,5	9,1	8,3	8,3	8,3	8,2	8,2	8,2	8,1	8,1	8	8	7,9
BEBELAC	9,1	8,7	7,9	7,9	7,9	7,8	7,8	7,8	7,7	7,7	7,6	7,6	7,5
NIDINA	8,7	8,3	7,5	7,5	7,5	7,4	7,4	7,4	7,3	7,3	7,4	7,4	7,3
NUTRIBEN	8,2	7,8	7	7	7	6,9	6,9	6,9	6,8	6,8	6,7	6,7	6,6

TABLA VII. CONTENIDO IONICO DE LAS LECHES PREPARADAS CON AGUA MINERAL

	CORCONTE	BETELU	FONTILYS	SOLARES	FUENSANTA	FONTVELLA	PRYCA	BEZOYA
NOGAMIL	59,6	55	52,1	52	42,2	44,6	44,3	44
APTAMIL	59,6	55	52,1	52	45,2	44,6	44,3	44
NIDAL	56	51,4	48,5	48,4	41,6	40	40,7	40,4
ADAPTA	55,8	51,2	48,3	48,2	41,4	40,8	40,5	40,2
MATERLAC	55,7	51,1	48,2	48,1	41,3	40,7	40,4	40,1
NATIVA	55,5	50,9	48	47,9	41,1	40,5	40,2	39,9
MODAR	55	50,4	47,5	47,4	40,6	40	39,7	39,4
ENFALAC	53,7	49,1	46,2	46,1	39,3	38,7	38,4	38,1
ALMIRON	53,6	49	46,1	46	39,2	38,6	38,3	38
NIDINA	49,7	45,1	42,2	42,1	34,3	34,7	34,4	34,1
NUTRIBEN	49,1	44,5	41,6	41,5	34,7	34,1	33,8	33,5
BEBELAC	46,8	42,2	39,3	39,2	32,4	31,8	31,5	31,2
EDEMATER	46,3	41,7	38,8	38,7	31,9	31,3	31	30,7
BLEMIL	45,4	40,8	37,9	37,8	31	30,4	30,1	30

TABLA VIII. CONTENIDO SODICO DE LAS LECHES PREPARADAS CON AGUA MINERAL

	CORCONTE	BETELU	FONTILYS	SOLARES	FUENSANTA	FONTVELLA	PRYCA	BEZOYA
NOGAMIL	18,4	16,4	15	15	11,9	11,4	11,1	11
APTAMIL	18,4	16,4	15	15	11,9	11,4	11,1	11
MATERLAC	17,2	15,2	13,8	13,8	10,2	10,2	9,9	9,8
NIDAL	17,1	15,1	13,7	13,7	10,6	10,1	9,8	9,7
ADAPTA	17	15	13,6	13,6	10,5	10	9,7	9,6
MODAR	15,9	13,9	12,5	12,5	9,4	8,9	8,6	8,5
NATIVA	15,6	13,6	12,2	12,2	9,1	8,6	8,3	8,2
ALMIRON	15,4	13,4	12	12	8,9	8,4	8,1	8
BLEMIL	15,3	13,3	11,9	11,9	8,8	8,3	8	7,9
ENFALAC	15,2	13,2	11,8	11,8	8,7	8,2	7,9	7,8
EDEMATER	15,2	13,2	11,8	11,8	8,7	8,2	7,9	7,8
BEBELAC	14,8	12,8	11,4	11,4	8,3	7,8	7,5	7,4
NIDINA	14,4	12,4	11	11	7,9	7,4	7,1	7
NUTRIBEN	13,9	11,9	10,5	10,5	7,4	6,9	6,6	6,5

Petición de Separatas:

JOSÉ M. DIEZ SANTOS
 C/ Calvo Sotelo, 13, 2.º
 SANTANDER



Epiglotitis aguda en la infancia

G. MILANO MANSO, C. CALVO MACÍAS, J. TRIGO MORENO,
M.^a C. MARTÍNEZ FERRIZ y A. MARTÍNEZ VALVERDE

RESUMEN: Se revisan 10 casos de Epiglotitis habidos en una UCI-Pediátrica durante 4 años, comentándose su baja incidencia (0,62 % de los ingresos) pero su extraordinaria morbi-mortalidad si no se efectúa un diagnóstico y tratamiento rápidos. Fiebre y dificultad respiratoria se apreciaron en todos los casos y disfonía y disfagia en el 50 %. Se comentan los 2 aspectos esenciales del tratamiento: 1) La Laringoscopia directa bajo anestesia inhalatoria para confirmación diagnóstica e intubación nasotraqueal reglada, con especiales cuidados posteriores en UCIP y 2) La Antibioterapia específica frente al H. influenzae tipo b por ser el agente etiológico habitual.

La evolución de los casos fue buena, salvo uno con hipoxia cerebral post-parada cardíaca previa al ingreso en UCIP. PALABRAS CLAVE: EPIGLOTTITIS. OBSTRUCCIÓN VÍA AÉREA SUPERIOR. INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA.

ACUTE EPIGLOTTITIS IN CHILDHOOD (SUMMARY): Ten cases of Epiglottitis were diagnosed in a Pediatric Intensive Care Unit over a four year period. We find the incidence to be low, 0,62 % of admissions, and the morbi-mortality to be very high if diagnosis and treatment are late. Fever and respiratory distress appeared in every case, dysphagia and dysphonia in 50 % of them. Two essential aspects of care are reviewed: 1. Direct laryngoscopy, under general inhalatory anesthesia to ascertain diagnosis and perform naso-traqueal intubation. 2. Specific antimicrobial therapy against type B H. Influenzae, the usual aetiologic agent. The outcome was good in all but one case, in which cardiac arrest with cerebral Hypoxia occurred prior to admission in Paediatric Intensive Care Unit. KEY WORDS: EPIGLOTTITIS. UPPER AIRWAY OBSTRUCTION. RESPIRATORY INSUFFICIENCY.

INTRODUCCIÓN

La epiglotitis es una enfermedad infecciosa grave, de incidencia baja en nuestro medio (1) y que precisa un diagnóstico y tratamiento rápido. La inflamación de las estructuras supraglóticas produce una obstrucción progresiva de la vía aérea que se traduce clínicamente por una disnea obstructiva que puede evolucionar hacia ap-

nea y parada cardiorrespiratoria. El agente más comúnmente responsable es el Hemophilus Influenzae tipo b (Hib) (2). Aunque la mortalidad ha disminuido considerablemente en las últimas décadas, la baja incidencia de la enfermedad en nuestro medio puede dificultar el diagnóstico y retrasar el tratamiento con los consiguientes riesgos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realiza un estudio retrospectivo de las epiglotitis ingresadas en nuestra Unidad de Cuidados Intensivos (U.C.I.P.) desde enero de 1984 a diciembre de 1987. El diagnóstico se ha sospechado ante un episodio febril con afectación del estado general y dificultad respiratoria progresiva, estridor y a veces disfonía y disfagia y se ha confirmado mediante la visualización directa de la epiglotis, que aparecía edematosa, brillante y de coloración rojocereza. En todos los niños se han realizado hemocultivo, cultivo de frotis faríngeo y colocación de una vía aérea artificial bajo anestesia, así como tratamiento antibiótico. No se han realizado de manera sistemática estudio radiográfico lateral del cuello, ni gasometrías.

RESULTADOS

Se resumen en las tablas I y II.

Durante este tiempo han sido ingresados en nuestra UCIP 1.605 pacientes, realizándose el diagnóstico de epiglotitis en 10 (incidencia de 0,62 %). La edad media de los niños fue de 35,9-37,3 meses con un ligero predominio de hembras sobre los varones (6/4).

Los primeros síntomas han sido siempre fiebre y dificultad respiratoria, que se han manifestado en todos los pacientes (100 %), trastornos de la deglución, manifestadas por disfagia en el 60 % y en la voz en el 50 % de los casos.

Siete pacientes fueron diagnosticados en nuestro Hospital, y tres fueron remitidos desde otros Centros Hospitalarios, dos de ellos con el diagnóstico de epiglotitis y con una vía aérea artificial (caso n.º 1 con

intubación nasotraqueal y caso n.º 6 con traqueotomía) y el otro (caso n.º 10) con el diagnóstico de bronquitis obstructiva grave.

En cuanto al agente etiológico, de cinco niños que previamente habían tomado alguna dosis de amoxicilina los cultivos fueron negativos en 4, se aisló un *Hemophilus influenzae* tipo B en el hemocultivo en un caso; en los otros cinco pacientes se aisló Hib en cuatro niños, siendo negativo el hemocultivo y el cultivo del exudado traqueal en un paciente sin antibioterapia previa. El tiempo medio de aparición de los síntomas antes de acudir al Hospital fue de 35 horas.

En todos los niños se administró tratamiento antibiótico, inicialmente por vía parenteral con ampicilina y cloranfenicol, que se mantuvo durante toda la evolución cuando los cultivos fueron negativos y se retiró el cloranfenicol cuando el hemocultivo fue positivo ya que en todos estos casos existía sensibilidad a la ampicilina.

Cinco niños recibieron corticoides, en dos casos como tratamiento antiedema cerebral (casos 1 y 3), el caso 8 como tratamiento de edema subglótico post-intubación y en los otros dos niños como parte del tratamiento para la epiglotitis. Se efectuó intubación nasotraqueal en todos los pacientes, con una duración media de $64,2 \pm 27,9$ horas.

Complicaciones graves sólo han existido en un paciente con secuelas de anoxia cerebral (caso 1) secundaria a parada cardíaca y que como ya se ha comentado fue enviado desde otro Hospital; complicaciones menores han sido la aparición de gastrorragia de intensidad moderada y de neumonía de LSD en una ocasión. El tiempo de estancia media en la UCIP ha sido de $4,8 \pm 1,7$ días.

TABLA I. PROCEDENCIA Y CLINICA DE PRESENTACION

PACIENTE	PROCEDENCIA	EDAD	SEXO	DIF. RESP.	PIEBRE	DISFONIA	DISFAGIA
1	Otro Hospital	1,3/12	V	SI	SI	NO	SI
2	Urgencia	2,9/12	H	SI	SI	SI	NO
3	Urgencia	2,6/12	H	SI	SI	NO	SI
4	Urgencia	4,3/12	V	SI	SI	SI	SI
5	Urgencia	1,8/12	H	SI	SI	SI	NO
6	Otro Hospital	2 a	H	SI	SI	SI	NO
7	Urgencia	1,2/12	H	SI	SI	SI	SI
8	Urgencia	1,10/12	V	SI	SI	NO	SI
9	Urgencia	11,5/12	V	SI	SI	NO	SI
10	Otro Hospital	1,1/12	H	SI	SI	NO	NO

TABLA II. ASPECTOS ETIOLOGICOS, TERAPEUTICOS Y EVOLUTIVOS

PACIENTE	CULTIVO HIB		DURACION	TRATAMIENTO		COMPLICACIONES	ESTANCIA UCIP
	SANGRE	EXUD. FARIN.		ANTIBIOTICOS	CORTICOI.		
1	—	—	24 h.	AMP-CLOR	SI	P. Cardíaca Secuelas hipóxicas	7 d.
2	+	—	64 h.	AMP-CLOR	SI	—	4 d.
3	+	—	46 h.	AMP-CLOR	SI	Gastrorragia	3 d.
4	+	+	90 h.	AMP-CLOR	SI	Neumonía LSD	5 d.
5	—	—	12 h.	AMP-CLOR	NO	—	2 d.
6	—	—	68 h.	AMP-CLOR	NO	Enfisema subcutáneo por traqueotomía	5 d.
7	—	—	84 h.	AMP-CLOR	NO	—	5 d.
8	—	—	84 h.	AMP-CLOR	SI	Reintubación	8 d.
9	—	—	80 h.	AMP-CLOR	NO	—	4 d.
10	+	—	90 h.	AMP-CLOR	NO	—	5 d.

DISCUSIÓN

La epiglotitis es una enfermedad infecciosa que afecta preferentemente a niños de 2 a 6 años (3). El cuadro clínico es muy característico y debe de sospecharse en todo paciente con fiebre elevada, aspecto tóxico y dificultad respiratoria con *distress* alto, a veces con disfonía y disfagia y generalmente con poca tos.

La epiglotitis constituye la inflamación de la epiglotis, aunque se ha comprobado

un comportamiento clínico parecido cuando existe mayor afectación de los tejidos adyacentes que de la propia epiglotis (4), por lo que actualmente todo ello se engloba bajo término de supraglotitis. El peligro potencial radica en que en cualquier momento, por diversos estímulos hacia el niño y a veces incluso sin causa precipitante, se puede producir una obstrucción completa de la vía aérea (5) de forma brusca.

La vía aérea del niño tiene unas características diferenciales (4) en relación

al adulto, que la van a hacer más susceptible a la obstrucción: además de su menor diámetro, la epiglotis es más larga y de aspecto tubular y el ángulo que forman la glotis y la epiglotis es más agudo, estando todas las estructuras recubiertas por un epitelio ciliado columnar que es muy susceptible a la formación y propagación del edema.

El agente etiológico más frecuentemente implicado es el Hib, aunque de forma excepcional se han aislado otros gérmenes como el estreptococo beta hemolítico del grupo A (6), Estafilococo aureus; Neisseria cartarrhalis y Estreptococo pneumoniae (3) (4). El método más seguro de diagnóstico es el hemocultivo ya que el germen no siempre puede aislarse al cultivar muestras faríngeas. El porcentaje de positividad para el hemocultivo varía del 33 al 91 % según las series publicadas (5) (7); nosotros hemos tenido hemocultivo positivo para el Hib en un 50 % de los casos, pero que aumenta al 80 % si excluimos a los pacientes que habían recibido alguna dosis previa de amoxicilina; en cambio sólo hemos obtenido cultivo positivo del exudado faríngeo en una ocasión.

El diagnóstico lo hemos realizado por visualización directa de la epiglotis efectuada en quirófano y con anestesia general inhalatoria (8); sólo esporádicamente se ha hecho radiografía, lateral del cuello. Todos los niños presentaban fiebre y dificultad respiratoria; disfagia, manifestada por babeo abundante y disfonía, manifestada por ronquera o cambio de la voz estuvo presente en la mitad de los pacientes; también hay que señalar la preferencia que tienen estos niños por mantener una actitud en sedestación (4) (5).

El tratamiento actual está perfectamente establecido y además de la antibioterapia, precisa de la creación de una vía aérea

artificial (VAA) mediante intubación nasotraqueal (3) (4) (5) (8) (9) (10) (11). Se acepta, en general, que no establecer una VAA en una epiglotitis diagnosticada puede acompañarse de un riesgo de morbi-mortalidad elevado. La VAA debe establecerse mediante intubación nasotraqueal, no recomendándose la traqueotomía. La intubación debe realizarse bajo anestesia general inhalatoria evitándose los estímulos agresivos hacia el niño (venopunciones, exploraciones O.R.L. previas, etc.) hasta tener asegurada la VAA. A pesar del aumento de tamaño de la epiglotis, la visualización de la glotis no suele plantear problemas y cuando ocurre se debe de ejercer una pequeña presión sobre el tórax lo que va a producir un abombamiento de la glotis indicándonos la situación de la misma. El niño va a admitir un tamaño de tubo traqueal adecuado a su edad, a diferencia de lo que sucede en las obstrucciones subglóticas (8). Algunos autores recomiendan que inicialmente se realice intubación orotraqueal y posteriormente nasotraqueal.

Una vez intubado deben extremarse los cuidados del tubo traqueal (5), tanto en la fijación como en el mantenimiento de la permeabilidad del mismo, pues los mayores peligros durante este tiempo van a ser la extubación accidental y la obstrucción de la cánula por tapones de moco. La duración de la intubación en nuestra serie fue de 2,9 días, que se encontraría dentro del límite descrito por otros autores, aunque en el rango alto, que puede fluctuar entre 3,3 días (2) y 1,5 - 2 días (9) (10), existiendo tendencia en la actualidad a acortarse hasta 24 - 36 horas.

Nosotros hemos realizado la extubación siempre después de practicar laringoscopia en quirófano y con anestesia; un niño precisó reintubación transitoria por presentar clínica de obstrucción subglótica. Hay autores (9) (10) que utilizan exclusi-

vamente criterios clínicos de desaparición de la fiebre y aumento de la fuga aérea alrededor de las paredes del tubo (al ventilar manualmente con presión positiva), con lo que se evitan los riesgos inherentes a una nueva instrumentación.

El segundo aspecto importante de la terapéutica es la antibioterapia. Hasta hace pocos años se había recomendado (12) la asociación ampicilina-cloranfenicol hasta recibir el resultado del antibiograma; la existencia cada vez en mayor número de H1b resistentes tanto a ampicilina como a cloranfenicol en países sajones, ha hecho que se aconseje la utilización de cefotaxima (13) como antibiótico inicial, aunque en nuestros casos todos eran sensibles a ampicilina. El tratamiento debe mantenerse de 7 a 10 días y durante las primeras 48 - 72 horas por vía I.V.

Otro tipo de tratamiento de dudosa eficacia lo constituyen los corticoides, que nosotros hemos utilizado en dos ocasiones (caso 1 y 4) de forma específica. No creemos, que una vez estabilizada la vía aérea sea necesario su administración, puesto que con una terapia antibiótica específica la epiglotis adquiere un tamaño normal en 24 - 48 horas, que sería el tiempo necesario para valorar la acción antiinflamatoria de los corticoides.

Las complicaciones mayores de la epiglotitis están representadas por las secuelas de hipoxia cerebral derivadas de la obstrucción aguda de la vía aérea y la parada cardiorrespiratoria secundaria; en nuestra serie sólo hemos tenido un caso y que fue remitido desde otro Hospital en esa situación clínica; otro niño presentó apnea durante la exploración en la Sala de Urgencias y fue reanimado satisfactoriamente. No hemos registrado ninguna muerte atribuible a la epiglotitis aguda. Todos estos datos nos indican un índice de complicaciones graves y mortalidad in-

feriores (2) (7) o similares (9) a las referidas en otras series.

La incidencia de otros focos infecciosos como adenitis, neumonía o meningitis ha sido muy escasa (sólo un caso de neumonía de LSD) y bastante inferior a la descrita por otros autores (7). Tampoco hemos observado edema pulmonar asociado (14), ni complicaciones mayores como síndrome de *distress* respiratorio del adulto (SDRA).

El tiempo de estancia media en UCIP de 4,8 días de nuestros casos estaría relacionado con la duración algo prolongada de la intubación.

CONCLUSIONES

1. La epiglotitis es una enfermedad infecciosa que condiciona una obstrucción progresiva de la VAS, pero en cualquier momento puede presentar de forma brusca una obstrucción total de la misma.
2. El diagnóstico debe de sospecharse clínicamente.
3. El objetivo del tratamiento es triple:
 - a) Evitar molestar al niño con cualquier estímulo o examen complementario que pueda provocarle una obstrucción total de la VA.
 - b) Estabilizar la VA mediante intubación nasotraqueal realizada con el niño anestesiado (anestesia inhalatoria). Posteriormente se cogería una vía venosa.
 - c) Administrar antibioterapia adecuada.
4. Los cuidados posteriores mientras el niño permanece intubado deben realizarse en una Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos.

BIBLIOGRAFIA

1. ROQUÉS, J. M.; HERVÁS, J. A.; CAMBRA, J.; LÓPEZ-PEÑA, R.; ROJAS, L.: *Epiglottitis aguda*. An. Esp. Pediatr. 1982; 16: 16-22.
2. FADEN, H.-S.: *Treatment of Haemophilus influenzae type B epiglottitis*. Pediatrics, 1979; 63: 402-407.
3. STEPHEN LAZORITZ, L. T.; SAUNDERS, B. S.; BASSON, W. M.: *Management of acute epiglottitis*. Crit. Care Med. 1979; 7: 285-290.
4. FRIED, M. P.: *Controversies in the management of supraglottitis and croup*. Pediatr. Clin. North. Am. 1979; 26: 931-942.
5. BARKER, G. A.: *Current management of croup and epiglottitis*. Pediatr. Clin. North. Am. 1979; 26: 565-579.
6. LACROIX, J.; AHRONHEIM, G.; ARCAND, P. *et al.*: *Group A streptococcal supraglottitis*. J. Pediatr. 1986; 109: 20-24.
7. MOUZARD, A.; HUAULT, G.: *Epiglottites de l'enfant*. Arch. Fr. Pédiatr. 1980; 37: 641-644.
8. HOLLY, W. D.; GARTNER, J. C.; GALVIS, A. G.; MICHAELS, R. H.; MESTAD, P. H.: *Acute upper airway obstruction: croup and epiglottitis*. Pediatr. Clin. North. Am. 1981; 28: 859-880.
9. GERBER, A. C.; PFENNINGER: *Acute epiglottitis: management by short duration of intubation and hospitalisation*. Intensive Care Med. 1986; 12: 407-411.
10. VERNON, D. D.; SARNAIK, A. P.: *Acute epiglottitis in children. A conservative approach to diagnosis and management*. Crit. Care Med. 1986; 14: 23-25.
11. KILHAM, H.; GILLIS, J.; BENJAMIN, B.: *Severe Upper Airway Obstruction*. Pediatr. Clin. North Am. 1987; 34: 1-14.
12. COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES: *Current Status of Ampicillin-Resistant Haemophilus influenzae type b*, Pediatrics 1976; 57: 417.
13. NELSON, J. D.: *1989-1990 Pocket-book of Pediatric Antimicrobial Therapy*. Eighth edition. Williams & Wilkins 1989, pp. 29.
14. TRAVIS, K. W.; TODRES, I. D.; SHANNON, D. C.: *Pulmonary Edema Associated with Croup and Epiglottitis*. Pediatrics, 1979; 59: 695-698.
15. MUSEWE, N. N.; FREWEN, T. C.; CUNNINGHAM, D.: *Adult respiratory distress syndrome in a child with acute epiglottitis*. Crit. Care Med. 1986; 14: 74-75.

Petición de Separatas:

DR. G. MILANO MANSO
 UCIP
 Hospital Materno-Infantil
 Arroyo de los Angeles, s/n.
 29011 MÁLAGA

Diagnóstico de la enfermedad celiaca

I. POLANCO ALLUÉ*

INTRODUCCIÓN

La enfermedad celiaca es una anormal intolerancia al gluten que condiciona en determinados individuos una lesión severa de la mucosa del intestino delgado superior. Debido a ello, se establece un defecto de utilización de nutrientes (principios inmediatos, sales y/o vitaminas) a nivel del tracto digestivo, con una repercusión clínica y funcional muy variable, en dependencia con la edad del sujeto y otros factores aún no bien precisados. Dentro de lo que se conoce en el momento actual, la intolerancia al gluten en estos sujetos se mantiene, de modo permanente, a lo largo de toda la vida, habiendo sido ampliamente demostrada la predisposición genética a padecer la enfermedad (1, 2). El establecimiento de un régimen estricto sin gluten lleva consigo una normalización clínica y funcional, así como la reparación de la lesión vellositaria. Sin embargo, el criterio diagnóstico definitivo viene dado por la respuesta a la reintroducción del gluten en la alimentación, que debe acompañarse de una reproducción de la lesión intestinal con o sin presencia de manifestaciones clínicas y/o funcionales de malabsorción (3 - 5).

Estas normas fijadas por la Sociedad Europea de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica (ESPGAN) en 1969, han sido

revisadas en junio de 1989 (6), manteniéndose vigentes tanto desde el punto de vista conceptual como diagnóstico.

A pesar del general reconocimiento de la necesidad de las tres biopsias para el diagnóstico de la enfermedad celiaca, no existe acuerdo en cuanto al momento en que éstas deben realizarse. Como orientación diagnóstica aunque nunca en sustitución de la biopsia intestinal seriada, se utilizan diversas pruebas que, de forma indirecta, indican con mayor o menor fiabilidad la existencia de una mucosa alterada en el intestino proximal (Tabla I).

TABLA I. PRUEBAS UTILIZADAS PARA DETERMINAR INDIRECTAMENTE LA ALTERACION DE LA MUCOSA DEL INTESTINO DELGADO

-
- Determinación de grasa en heces.
 - Determinación de D-xilosa en orina y/o sangre.
 - Determinación de folatos en suero y/o hematíes.
 - Anticuerpos antigliadina, antirreticulina y antiendomiso.
 - Permeabilidad de la mucosa intestinal.
-

* Profesora Titular. Departamento de Pediatría. Hospital Infantil: La Paz. Universidad Autónoma. Madrid.
* Presentado en el II Memorial Guillermo Arce, setiembre 1989.
* Con la colaboración de NESTLE.

SISTEMÁTICA DIAGNÓSTICA

Una anamnesis detallada unida a un examen físico cuidadoso, permite establecer el diagnóstico de sospecha en aquellos casos que cursan con sintomatología convencional.

Según se desprende de su definición, el diagnóstico de la enfermedad celiaca en los niños requiere la realización de tres biopsias duodenoyunales.

- La primera en el momento de realizar el diagnóstico de sospecha y antes de iniciar la dieta sin gluten, siempre que el estado general del niño lo permita y previa normalidad del estudio de coagulación.
- La segunda, no antes de cumplida la edad cronológica de 3-4 años de vida, y después de al menos 2 años de seguir una dieta sin gluten.
- La tercera después de un período variable de sobrecarga con gluten, 3, (6, 12), 24 meses, previa evidencia de la normalización de la mucosa intestinal durante el período anterior.

Para valorar el momento en que se realiza la biopsia intestinal después de la sobrecarga, hay que orientarse por la respuesta clínica y/o funcional que, en los casos en que se acompañan de recaída, suele manifestarse entre el mes y los tres meses de la reintroducción del gluten, y en este caso, se procede a practicar la biopsia intestinal (con estudio de coagulación previo).

Si la recaída clínica es muy precoz, debe esperarse por lo menos a que se cumplan 2 - 3 semanas de ingestión de gluten.

Si por el contrario no se ha producido recaída clínica y/o funcional (Tabla I) a

los 6 meses, fecha en que habitualmente se realiza la primera revisión postsobrecarga, a pesar de la ausencia de las mismas, se practicará en este momento la biopsia intestinal, ya que en nuestra experiencia (7) la recaída exclusivamente anatómica es un hecho frecuente. A partir de ese momento y si no se ha confirmado el diagnóstico, se realizarán controles clínicos y funcionales periódicos, con nuevo control anatómico a los 24 meses de iniciada la provocación con gluten. Aunque la mayoría de los pacientes celiacos presentan recaída anatómica a lo largo de los dos primeros años de la reintroducción del gluten en su dieta, un período de latencia entre la misma y la reproducción de la lesión de la mucosa intestinal más largo, pueden presentarlo entre un 5 y un 10 % de los pacientes celiacos (8). Debido a ello la normalidad de la mucosa intestinal después de dos años de iniciada la provocación con gluten no descarta el diagnóstico de enfermedad celiaca, siendo obligado repetir controles anatómicos periódicos (5, 10, etc., años).

En cualquier caso, tanto en el niño como en el adulto la prueba de provocación ha de realizarse en pacientes en perfectas condiciones y bajo control médico. Además la reintroducción del gluten puede estar contraindicada en aquellos individuos que padezcan de modo concomitante enfermedades autoinmunes o procesos crónicos severos, para evitar agravar la situación del paciente.

El establecimiento de un régimen estricto sin gluten sigue constituyendo el problema terapéutico fundamental y una vez confirmado el diagnóstico deberá mantenerse a lo largo de toda la vida. Dado el carácter permanente de la supresión del gluten en la dieta de estos pacientes, para llevar a cabo con eficacia esta terapéutica es imprescindible contar, desde el primer momento, con la colaboración de

los propios pacientes, así como de sus familiares ayudándoles a solventar una serie de problemas de orden práctico y psicoló-

gico que pueden surgir a lo largo de la evolución de una enfermedad crónica como la presente.

BIBLIOGRAFIA

1. STOKES P. L.; ASQUITH P.; HOLMS G. K. T.; MACKINTOSH P.; COOKE W. T.: *Histocompatibility antigens associated with adult coeliac disease*. Lancet 1972; 11: 162-4.
2. FALCHUK Z. M.; ROSENTINE G. N.; STROBER W.: *Predominance of histocompatibility antigen HLA-B8 in patients with gluten sensitive enteropathy*. J. Clin. Invest. 1972; 15: 1.602-5.
3. MEEWISSE G. W.: *Diagnostic criteria in coeliac disease*. Acta Paediat. Scand. 1970; 59: 461-63.
4. MCNEISH A. S.; HARMS H. K.; REY J.; SHMERLING D. H.; VISAKORPI J. K.; WALKER-SMITH J. A.: *The diagnosis of coeliac disease*. Arch. Dis. Child. 1979; 54: 783-6.
5. COOKE W. T.; HOLMES G. K.: *Coeliac disease*. Edinburgh. Churchill Livingstone. 1984.
6. ESPGAN: *Workshop on diagnostic criteria of coeliac disease*. Budapest, junio 1989.
7. POLANCO I.: *Enfermedad Celiaca*. En CHANTAR C., RODES J. (eds.): *Actualidades en Gastroenterología*, Vol. 1. Barcelona: J. R. Prous, 1986: 1-37
8. POLANCO I.; LARRAURI, J.: *Does transient gluten intolerance exists?* En KUMAR P., WALKER-SMITH J., (eds.): *International coeliac Symposium*. London: Butterworths, 1989 (en prensa).



Incorporaciones recientes en el tratamiento nutricional y digestivo de la fibrosis quística

S. CARRASCO GANDÍA*

INTRODUCCIÓN

La Fibrosis Quística (F.Q.) es la causa más frecuente de insuficiencia pancreática en la infancia y de malnutrición refractaria en el niño y adolescente.

Se trata de una enfermedad hereditaria, que se transmite con carácter autosómico recesivo, siendo la incidencia de homocigotas entre 1/1500 y 1/6000 y la de portadores de 5 % (1 de cada 25).

El defecto básico de la enfermedad permanece desconocido, pero su conocimiento fisiopatológico ha avanzado significativamente.

Desde el punto de vista digestivo la primordial alteración es la insuficiencia pancreática junto a una alteración en los ácidos y sales biliares que condicionan la pérdida proteica y grasa por heces. Una alteración en la viscosidad del moco a nivel intestinal dificulta la absorción de la grasa que ha podido ser digerida. La alteración hepática suele ser una manifestación más propia del adulto o niño más mayor pero también puede presentarse a cualquier edad, incluso ser la primera manifestación de la enfermedad.

Las innovaciones más relevantes en el aspecto digestivo y nutricional en la F.Q. en la última década se resumen en:

1. Valoración de la importancia que supone la *nutrición* en la enfermedad.
2. Introducción de nuevos enzimas.
3. Liberalización de la grasa en la alimentación.

IMPORTANCIA DE LA NUTRICIÓN EN LA ENFERMEDAD

Durante muchos años se ha considerado al daño pulmonar como primordial responsable de la malnutrición y de la evolución de la enfermedad; sin embargo, recientes estudios demuestran que es posible obtener una rehabilitación nutricional y que existe clara relación entre la situación nutricional y la evolución de la enfermedad. Numerosas series demuestran mejoría de la supervivencia en clara relación a la situación del estado nutritivo, existiendo incluso mejoría de la situación pulmonar.

En la Fig. 1 se muestran las causas que contribuyen a la malnutrición en la fibrosis quística. De todas ellas, el aporte inadecuado de nutrientes es el hecho más relevante (Fig. 2) y ello queda demostrado mediante la recuperación que puede lograrse después de un incremento significativo del aporte energético.

Actualmente se discute la influencia del estado nutricional sobre la enfermedad

* Unidad de Gastroenterología y Nutrición. Hospital Infantil: La Paz. Universidad Autónoma. Madrid.
* Presentado en el II Memorial Guillermo Arce, setiembre 1989.
* Con la colaboración de NESTLE.

FIBROSIS QUISTICA Y CRECIMIENTO



FIG. 1

FIBROSIS QUISTICA Y BALANCE ENERGETICO

ENFERMEDAD PULMONAR

- Infección
- Respiración

MALABSORCIÓN

- Insuficiencia pancreática
- Sales biliares

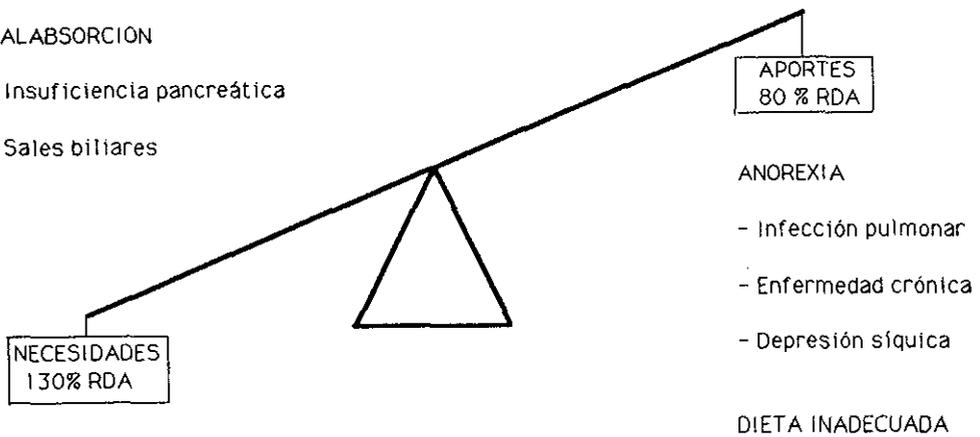


FIG. 2

pulmonar (Fig. 3). Es evidente que pacientes previamente desnutridos han logrado una mejoría global y de la supervivencia tras mejorar su nutrición, pero es difi-

cil asegurar que éste sea el único factor ya que se han experimentado cambios sustanciales en el tratamiento de la enfermedad pulmonar.

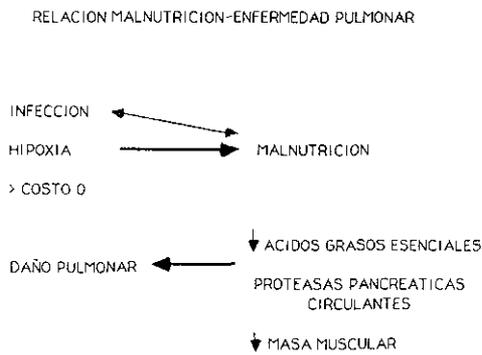


FIG. 3

NUEVOS ENZIMAS PANCREÁTICOS

Los enzimas pancreáticos convencionales utilizados durante años han supuesto una ayuda en el tratamiento de la insuficiencia pancreática, pero obligaban a realizar restricción de la grasa en la alimentación con objeto de controlar la esteatorrea significativa y mejorar las características de las deposiciones. Su eficacia era limitada, debido a su inactivación parcial o total a nivel gástrico. Tampoco el empleo de tabletas con cubierta entérica, resistentes al medio ácido y con disolución en medio alcalino, mejoró los resultados clínicos, ya que las tabletas tenían una retención gástrica dificultando su efecto a nivel duodenal.

Los enzimas pancreáticos en forma de micoesferas de cubierta entérica han supuesto un avance muy importante, por su protección frente al contenido gástrico, lo que permite una eficacia muy superior. Además, su efecto es mayor al logrado con el uso de enzimas convencionales + antiácidos o cimetidina, no habiéndose conseguido mejores resultados con la adición de sales biliares.

Estos preparados deben administrarse con las comidas, al principio de las mismas y la dosis es individualizada para ca-

da paciente, siendo la media 2-3 cápsulas por comida.

APORTE NORMAL DE GRASA EN LA ALIMENTACIÓN

El cambio más importante ocurrido en los últimos años en el tratamiento nutricional de la F.Q. ha consistido en la liberalización del aporte de grasa en la alimentación.

Durante muchos años se han usado dietas hipograsas para reducir la esteatorrea y conseguir mejoría del hábito intestinal. Tras la introducción de los enzimas de microesferas de cubierta entérica, surge una nueva forma de enfoque nutricional. En 1970 el centro de F.Q. de Toronto, instaura en sus pacientes alimentación con aporte normal de grasa (40 % del aporte calórico), obteniendo resultados satisfactorios aun a expensas de una pérdida mayor de grasa en algunos pacientes. Sobre ello se reflexiona y se impone el uso de alimentación normal con lo que se consigue el aporte energético deseado; dado por un lado al mayor aporte energético difícil de obtener restringiendo la grasa y a la mejor tolerancia de una dieta menos restrictiva con aporte normal de grasa.

Con estas medidas es factible mantener o recuperar la nutrición en aquellos pacientes cuyos requerimientos no se vean muy incrementados (130 % de RDA) y que mantengan apetito conservado. Sin embargo, algunos enfermos presentan necesidades muy elevadas (200 % RDA). Esta situación suele darse precisamente en pacientes deteriorados, con infección recurrente y problema pulmonar grave con escasa ingesta calórica. En este grupo surge el verdadero problema de la nutrición. En el momento actual se dispone de dos tipos de medidas:

1. Medidas no invasivas: Aporte de suplementos nutricionales con preparados hiperenergéticos.
2. Aporte de una alimentación hiper-calórica mediante técnicas invasivas: Nutrición enteral a débito continuo y gastrostomía.

Por último otras medidas tales como la suplementación con Taurina pueden suponer una ayuda terapéutica si bien su alcance en el momento actual no está bien definido, ya que si bien los resultados obtenidos hasta la actualidad son esperanzadores, el número de estudios es escaso y con resultados no unánimes.

BIBLIOGRAFIA

1. LERG, L.; DURIE, P. R.; PENCHAR, Z. M. B.; COREY, M. L.: *Effects of long-term nutritional rehabilitation on body composition and clinical status in malnourished children and adolescents with cystic fibrosis*. The Jour. of Pediatrics. 1985; 2: 225-33.
2. SHEPHERD, B. J.; BENNETT, T. D.; COOKSLEY, N. G. E. and WARD, L. C.: *Changes in body composition and muscle protein degradation during nutritional supplementation in nutritionally growth-retarded children with cystic fibrosis*. Jour. of Pediatrics. Gastroenterol. Nutr. 1983; 2: 439-45.
3. COREY, M. L.; GASKION, K.; DURIE, P.; LEVINSON, H.; FURSTNER, G.: *Improved prognosis in CF patients with normal fat absorption*. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 1983; 3 (Sup. 1): 99-105.
4. DODGE, J. A.: *Nutritional requirements in cystic fibrosis. A Review*. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. Vol. 7. Sup. 1, 1988, 58-81.
5. PARSON, H. G.; BEANDRY, P.; DUMOS, A.; PERCHARZ, P. B.: *Energy needs and growth in children with cystic fibrosis*. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 1983; 2: 44-9.
6. GRAND, R. J.: *Pediatric nutrition: Theoretical and practice*. USA. Butterworths 1987.
7. BELLI, D. C.; LEVY, E.; DARLING, P. *et al. Taurine improves the absorption of a fat meal in patients with cystic fibrosis*. Pediatrics 1987; 80: 517-23.

Reflujo gastroesofágico en la infancia. Problemática actual

R. LAMA MORE*

El flujo anterógrado del contenido gástrico hacia el esófago ocurre normalmente varias veces a lo largo del día, pero en ocasiones produce alteraciones en el tracto gastroesofágico con expresividad clínica constituyendo el llamado Reflujo Gastroesofágico patológico, entidad que en los últimos años va adquiriendo cada vez más interés entre los pediatras, las nuevas técnicas de exploración son cada vez más y mejor utilizadas pero en el momento actual quedan aún muchos problemas sin resolver.

Existe una barrera FISIOLÓGICA de presión basal superior a las zonas adyacentes (1), es el Esfínter Esofágico inferior (EEI), cuya competencia está definida como la capacidad de generar una presión intraluminal suficiente para evitar el RGE en cualquier situación fisiológica (basal y dinámica) esta zona no adquiere presiones eficaces hasta la 6.^a semana de vida (2). Esta presión de reposo está gobernada por factores miógenos (3), neurológicos (4), hormonal (5), en este apartado hay que tener en cuenta las características fisiológicas de las Hormonas del tracto Gastrointestinal en las que la secreción paracrina y neurocrina es en ocasiones tanto o más importante que las de secreción endocrina, por lo que su exploración fisiológica resulta difícil en el hombre (6). Históricamente se ha dado mucha importancia a la situa-

ción anatómica del EEI como factor que altera la competencia del EEI, la situación abdominal sería fundamental para mantener dicha competencia (7), por lo que clásicamente se asociaba siempre con la existencia de Hernia Hiatal (8) (HH); hoy se sabe que aunque hay una alta incidencia de HH con RGE, la presión del EEI no se ve influenciada por la situación torácica o abdominal del mismo (1). Hay otros factores anatómicos que no son cuantificables y que pudieran contribuir a la eficacia del EEI, pero sin relación causa-efecto, tales como la longitud del segmento abdominal del esófago, el ángulo de His, el diafragma así como los pliegues de la mucosa esofágica que forman una roseta a nivel de EEI; estos factores anatómicos no se establecen hasta el tercer mes de vida.

La presencia de Relajaciones Espontáneas Transitorias (caídas de presión) (RET) del EEI, durante la cuales se instaura una cavidad común gastroesofágica, condicionaría la producción de RGE tanto normales como patológicos, la diferencia estaría en un aumento del número de los episodios; estas RET ocurren más frecuentemente cuando existe una dilatación gástrica lo que se produciría con un vaciamiento gástrico enlentecido que ocurre en la mayoría de estos pacientes (este vaciamiento gástrico condicionaría la anorexia que frecuentemente vemos en nuestros pacientes); este

* Unidad de Gastroenterología y Nutrición. Hospital Infantil «La Paz». Universidad Autónoma. Madrid.
* Presentado en el II Memorial Guillermo Arce, setiembre 1989.
* Con la colaboración de NESTLE.

mal vaciamiento gástrico produce además una disminución de los estímulos inotrópicos positivos sobre el EEI que originados en el duodeno van a través del polipéptido pancreático (9). Ocurrido ya el RGE, normalmente el esófago tiene mecanismos de aclaramiento, en el que juega un importante papel una peristalsis adecuada y además la secreción salivar, en estos enfermos se ha podido demostrar que disminuye el flujo de secreción y el número de degluciones (10) con lo cual la neutralización y el aclaramiento resulta ineficaz. De este aspecto no se han realizado estudios en la edad pediátrica.

El material refluído puede producir una reacción inflamatoria en la mucosa Esofágica, Esofagitis Péptica (EP) que a su vez condiciona un empeoramiento en las alteraciones de la motilidad del tracto gastroesofágico (Fig. 1) perpetuando la patología esta EP se objetiva únicamente con la exploración endoscópica, en el momento actual es una exploración normalmente usada en nuestras Unidades de Gastroenterología, se determinan pues las lesiones macroscópicas, que cuando son moderadas o severas no permiten discusión pero la duda surge a la hora de la va-

loración de mínimos cambios (eritema), la exploración permite además obtener toma de biopsia para estudio histológico, estas tomas de biopsia pueden realizarse por succión o con la pinza de biopsia, este último método es el usado normalmente, y si tenemos en cuenta que las lesiones histológicas inicialmente son profundas es fácil deducir que en ocasiones la muestra no será válida para realizar una valoración de estos primeros cambios histológicos, y que consisten una hiperplasia de las células basales y un aumento de las papilas, lo que normalmente sí se puede valorar bien es la infiltración de las células inflamatorias, todo ello conlleva el problema de la mala correlación Endoscópico-histológica, posiblemente porque se trate de lesiones parcheadas (11) o se debe a una sobrevaloración del endoscopista lo que ocurre generalmente cuando se valoran mínimos cambios (eritema) puede ocurrir que el endoscopista no detecte cambios iniciales o lesiones crónicas.

CLÍNICAMENTE, la sintomatología en el niño es bastante inespecífica, y siempre referida (por los padres) por lo que es muy difícil catalogar la intensidad de la misma; a pesar de ello es importante intentar su

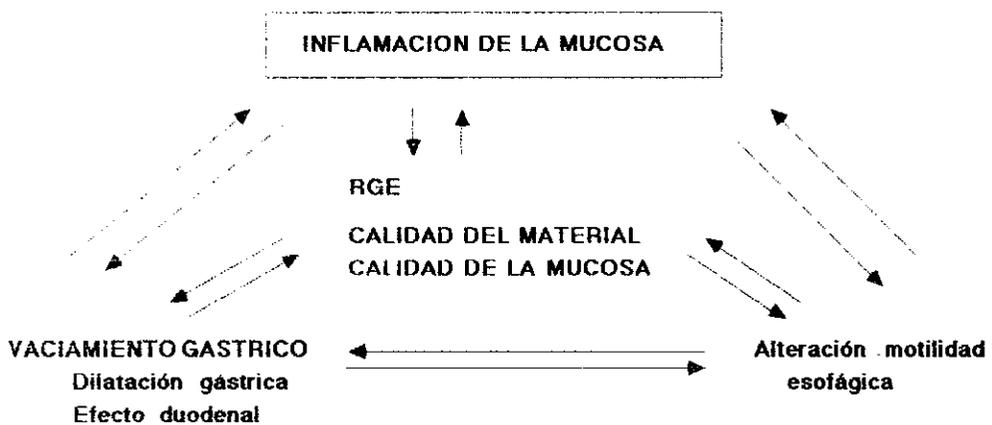


FIG. 1. Perpetuación del reflujo gastroesofágico

calificación valorando en cada síntoma la duración, frecuencia e intensidad dando más valor no a la intensidad sino a la frecuencia del mismo ya que la intensidad es difícil de valorar, nos parece importante incluir la anorexia como un síntoma más aparte de los clásicos de vómitos, regurgitaciones, etc. Por otro lado los niños se infectan frecuentemente y la presencia de un foco ORL puede de modo transitorio convertir un RGE en patológico, posiblemente este RGE no tiene repercusión en el futuro, ya que remitiría al remitir el foco infeccioso. Al aumentar la edad, cada vez es más parecido a las manifestaciones clínicas del adulto, pero es relativamente frecuente un silencio clínico o mínima sintomatología con una gran alteración funcional y/o anatómica.

Las exploraciones para el DIAGNÓSTICO, en los servicios de pediatría son menos numerosas que en los de adulto por razones obvias de participación, de todas ellas la exploración más importante para el diagnóstico es el registro prolongado de pHmetría esofágica, es técnicamente sencilla y reproducible (13); en su valoración tenemos que prescindir de la postura pero valoramos el RGE diurno y nocturno. En el momento actual los patrones de normalidad más aceptables porque están separados por edad (hecho importante si tenemos en cuenta las fases de maduración del tracto Gastrointestinal) son los realizados por Vandenplas (14), sin embargo los da-

tos de normalidad son claramente superiores a los otros parámetros de la literatura. La exploración radiológica debe realizarse para hacer una valoración morfológica pero no es una exploración válida para el diagnóstico y seguimiento del RGE.

Teniendo en cuenta que en ocasiones hay una mala correlación clínica-funcional-endoscópica-histológica, Ingelfinger propone una valoración conjunta de todos los parámetros en un determinado paciente (15) para hacer una valoración del grado de RGE en conjunto.

El tratamiento médico está muy estandarizado, los problemas surgen cuando se trata de valorar la posibilidad del tratamiento quirúrgico durante la edad pediátrica, por que por todo lo dicho anteriormente, en pocas ocasiones se puede indicar claramente, pero hay situaciones límite que como en el adulto son difíciles de hacer una indicación clara, como ocurre cuando el RGE es severo con mínimas alteraciones histológicas. Si esta situación es prolongada es difícil decidir en ocasiones cuándo dar por fracasado el tratamiento médico; hay otros pacientes con mínima o nula sintomatología con lesiones ulcerosas en los que la indicación durante la edad pediátrica resulta asimismo difícil. En estas situaciones hay que tener en cuenta la edad del paciente, la repercusión clínica del RGE, el tiempo de evolución, etc., y siempre quedan preguntas sin respuesta.

BIBLIOGRAFIA

1. POPE II, C. E.: *Pathophysiology and diagnosis of reflux esophagitis*. Gastroenterology 1976 70: 445-454.
2. THEODORE, C.; JEWETT, JR. MYRON SIEGEL: *Hiatal Hernia and Gastroesophageal reflux*. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 1984, 3: 340-345.
3. FOX, J. E.; DANIEL, E. E.: *Role of Ca++ in genesis of lower esophageal sphincter tone and other active*, J. Physiol. 1979 237: 163-171.
4. FOURNET, J.; SNAPE, J.; COHEN, S.: *Effect of sympathetic nerve stimulation on esophageal*. J. Clin. Invest. 1979 63: 562-570.

5. GOYAL, R. K.; RATTAN, S.: *Neurohumoral Hormonal and drug receptors for the lower esophageal sphincter pression.* Gastroenterology 1978, 74: 598-619.
6. ROZE, C.: *Regulation de la motricité oesophagienne et gastrique. Aspects physiologiques récents.* Gastroentero. Clin. Biol. 1980 4: 486-496.
7. O'SULLIVAN and cols.: *Esophageal sphincter pressure and length of sphincter in the abdominal determinants of gastroesophageal competence.* Am. J. Surg. 1982 143: 40-44.
8. CRISPIN, A. R.; FRIEDLAND, G. W.: *Functional disturbance in Hiatal Hernia in infants and children.* Thorax 1967, 22: 422-426.
9. WELCH, M. C. L.; CUNNINGHAM, K. M.; READ, N. W.: *Regulation of gastric emptying by ileal nutrients in Humans.* Gastroenterology 1989 94: 401-404.
10. SONNENBER, A. and cols.: *Salivary secretion in reflux esophagitis.* Gastroenterology 1982, 83: 889-895.
11. MONNIER, P. SAVARY: *Contribution of endoscopy reflux disease.* Scand. J. Gastroenterol. 1984 19: 16-24.
12. ALEX, G.; LITTLE and cols.: *Duodenogastric reflux and reflux esophagitis.* Surgery 1984, 96: 447-453.
13. WIENER, G. J. and cols.: *Ambulatory 24-hours Esophageal pH monitoring. Reproducibility and variability of pH parameters.* Dig. Dis. 1988, 9: 1127-1133.
14. VANDENPLAS Y SACRE-SMITS, L.: *Continuous 24-hours esophageal monitoring in 285 asymptomatic infants 0-15 months old.* J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 1987, 6: 220-224.
15. INGELFINGER, F. J.: *The esphincter that is a sphinx.* N. Engl. J. Med. 1974, 284: 1095-1096.

Enfermedad inflamatoria intestinal en el niño

G. PRIETO BOZANO*

INTRODUCCIÓN

La enfermedad inflamatoria intestinal incluye dos trastornos crónicos de etiología desconocida, la colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC). El diagnóstico diferencial entre ambas entidades sólo puede realizarse inicialmente en el 85 % de los casos.

La CU es una enfermedad recurrente caracterizada por inflamación y ulceración que afecta exclusivamente a la mucosa del colon. La EC, por el contrario, se caracteriza por inflamación transmural y discontinua que afecta a cualquier tramo del tracto gastrointestinal desde la boca hasta el ano con formación de granulomas no caseosos.

INCIDENCIA Y EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de EC está aumentando en todo el mundo desde 1950. En nuestro país la incidencia no está bien establecida, pero en Estados Unidos y Norte de Europa se estima en 4-5 por 100.000. Aproximadamente de un 25-30 % de los casos de EC comienzan antes de los 20 años. La incidencia de CU permanece estacionaria y sólo un 15-20 % de los casos comienzan antes de los 20 años.

No existe una significativa predominancia de sexo y los estudios de grupos

ABO y antígenos HLA han sido negativos. La enfermedad es más frecuente en áreas urbanas y en la raza blanca, con alta incidencia en judíos que viven en Europa y Norteamérica. Existe familiaridad en el 15 % de los casos.

CLÍNICA

La sintomatología es proteiforme y con frecuencia variable, en dependencia del tipo de enfermedad, los pacientes pueden presentar diarrea, abdominalgia, rectorragia y tenesmo (más frecuentes en la CU) y/o fiebre, retraso de talla, malnutrición, anorexia, astenia y lesiones perianales (más frecuentes en la EC).

ETIOLOGÍA

La etiología es desconocida. Se han estudiado numerosos factores sin llegar a resultados concluyentes. El desarrollo de la enfermedad se ha atribuido a causas dietéticas, infecciosas, psicosomáticas, vasculares e inmunológicas. Más recientemente se estudia el papel de las prostaglandinas, ácido araquidónico y leucotrienos.

MANIFESTACIONES EXTRADIGESTIVAS

La sintomatología extradigestiva es variada y puede preceder en muchos casos a

* Unidad de Gastroenterología y Nutrición. Hospital Infantil «La Paz». Universidad Autónoma. Madrid.
* Presentado en el II Memorial Guillermo Arce, setiembre 1989.
* Con la colaboración de NESTLE.

las manifestaciones digestivas. Las alteraciones más frecuentes son:

Articulares: Las artralgias son la manifestación extradigestiva más común. La artritis afecta a un 9-15 % de los pacientes. La espondilitis anquilosante es infrecuente.

Mucocutáneas: Eritema nodoso, pioderma gangrenosum, lesiones papulonecróticas, estomatitis aftosa y pioestomatitis.

Hepáticas: Esteatosis, pericolangitis, hepatitis crónica activa, cirrosis, colelitiasis.

Urinarias: Nefrolitiasis, hematuria, ureterohidronefrosis.

Oculares: Iritis, escleritis, uveítis.

LABORATORIO

Las alteraciones analíticas son debidas fundamentalmente a la inflamación (leucocitosis, VSG acelerada, orosomucoide y PCR aumentados) y a déficits nutricionales por malabsorción o pérdidas fecales aumentadas (anemia, hipoalbuminemia, ferropenia, hipomagnesemia, hipocalcemia, zinc, vitamina B12 y ácido fólico bajos, esteatorrea, α -1-antitripsina fecal aumentada).

RADIOLOGÍA

El enema opaco o de doble contraste en la CU puede mostrar espiculaciones, contorno serrado, ulceraciones en botón de camisa, pérdida de haustras, acortamiento, rigidez y estrechez. Los hallazgos radiológicos en la EC se caracterizan por alteración discontinua y asimétrica con frecuente afectación de intestino delgado. Las úlceras son lineales y es característica la imagen en empedrado. Son frecuentes las fisuras, fístulas y estenosis. Se han comu-

nicado mejores resultados con la técnica de enteroclis. Cuando fracasan otros métodos puede ser útil la gammagrafía con leucocitos marcados con Indio-111.

ENDOSCOPIA

La CU se caracteriza por afectación continua de predominio distal. La mucosa es eritematosa, granulosa y friable con pérdida del patrón vascular, pueden existir hemorragias mucosas, ulceraciones y pseudopólipos. En la EC, por el contrario la afectación es discontinua, la mucosa no es friable y las úlceras son lineales o aftosas. Es característica la imagen en empedrado.

HISTOLOGÍA

La CU se caracteriza por la existencia de ulceraciones mucosas con edema y congestión de la lámina propia, infiltración linfoplasmocitaria y polinuclear con formación de abscesos crípticos y depleción global de caliciformes. En la EC la estructura glandular y la dotación de células caliciformes están conservadas, existen intensos signos inflamatorios con afectación transmural y, como hallazgo más característico, granulomas no caseosos.

COMPLICACIONES

Las complicaciones más frecuentes de la CU son la hemorragia masiva y el megacolon tóxico. La perforación y la estenosis son raras. El riesgo de adenocarcinoma aumenta cuando existe pancolitis, la enfermedad comienza antes de los 9 años y la evolución es superior a los 10 años. Se estima que el riesgo durante los primeros 10 años es del 3 % y de un 20 % por cada década posterior. El riesgo de cáncer es menor en la EC, pero son mucho más fre-

cuentas la estenosis, perforación, fístulas y abscesos.

TRATAMIENTO

Dietético: Debe adaptarse a la situación clínica del paciente. En muchos casos será suficiente una dieta libre hipercalórica. En algunos pacientes de EC puede ser necesario retirar la lactosa de la dieta. En el ataque severo de CU debe recurrirse con frecuencia a la nutrición parenteral total. Igualmente el paciente con EC muy comprometido puede precisar de nutrición parenteral o enteral a débito continuo con dieta elemental. Deben corregirse los déficits nutricionales específicos (polivitamínicos, hierro, ácido fólico, zinc, magnesio, etc.).

ACTH o corticoides: Especialmente eficaces en el ataque severo de CU y en los episodios iniciales de EC con afectación de intestino delgado. Dosis: 1-2 mg/kg/día. La medicación debe suspenderse, si es posible a corto plazo (4-8 semanas). En tratamientos prolongados es mejor utilizar pequeñas dosis a días alternos. Se está ensayando el uso de pivalato de tixocortal, un agente antiinflamatorio sin acción glucocorticoide.

Sulfasalazina: Muy útil en el tratamiento de los ataques leves o moderados de CU y en la EC con afectación cólica. Previene o disminuye las recaídas en la CU. Su efecto en la prevención de recaídas de EC es discutible. Se escinde por la flora cólica en ácido salicílico y sulfapiridina. La acción terapéutica depende de la primera y los efectos secundarios de la segunda. Dosis: 30-100 mg/kg/día. Los nuevos compuestos de 5-ASA o ADS (mesalazina, olsalazina) son igualmente eficaces y con menos efectos secundarios. La dosis no está bien establecida en niños (aprox. el 40-50 % de la sulfasalazina).

Inmunosupresores: Se ha utilizado la 6-mercaptopurina y la azatioprina. Se han comunicado resultados contradictorios sobre su utilidad. Están indicados en caso de resistencia o dependencia a los corticoides. Dosis: 1-2 mg/kg/día. Su efecto es valorable a partir de los 3 meses de iniciado el tratamiento y debe mantenerse 1-2 años.

Enemas de retención: Se utilizan corticoides o 5-ASA. Están indicados en caso de CU distal.

Metronidazol: Util, sobre todo, en las lesiones perinatales de la EC. Dosis: 15 mg/kg/día.

Otros agentes: Loperamida, resincolectiramina, cromoglicato.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Las indicaciones absolutas son la colitis fulminante (más de 2 semanas), megacolon tóxico (más de 72 horas), hemorragia masiva, perforación, obstrucción, absceso y fístulas. Las indicaciones relativas son el retraso de crecimiento, manifestación sistémica no controlada, displasia y profilaxis de adenocarcinoma.

Las técnicas más usadas en la CU son la colectomía con ileostomía, ileostomía continente, colectomía con proctostomía y anastomosis ileorrectal y colectomía con anastomosis ileoanal y reservorio ileal. En la EC la cirugía tiende a ser conservadora.

PRONÓSTICO

Los pacientes de EC con afectación cólica tienen más complicaciones extraintestinales y requieren más cirugía. En general, la EC tiene una alta morbilidad, pero baja mortalidad. El riesgo de cáncer es bajo y no está justificada la colectomía profiláctica.

Aproximadamente un 50 % de los pacientes de CU tienen una evolución crónicamente activa y en un 20 % la enfermedad es incapacitante. Un 1/3 de los pacientes requieren colectomía. Cuando sólo existe afectación distal el pronóstico es

bueno. El pronóstico a largo plazo está dominado por el riesgo de cáncer, por lo que debe plantearse la colectomía profiláctica en los pacientes con pancolitis de más de 10 años de evolución.

La intolerancia a los azúcares 30 años después

CARLOS VÁZQUEZ

1. Se cumplen ahora treinta años de la primera publicación sobre intolerancia a los azúcares (1-2), que tuvo la virtud de despertar el interés de todos nosotros, primeramente por la diarrea producida de los azúcares (3-4-5-6) y más tarde por otros aspectos de la patología intestinal en el niño. Como antes se ha señalado todo ello fue el germen sobre el que posteriormente se ha desarrollado la gastroenterología pediátrica y también, como tantas veces sucede en medicina, la búsqueda de lo que considerábamos la verdad, nos llevó a encontrar otras verdades. Unos caminos se cerraron y otros fueron abiertos, así ni la primitiva intolerancia a la lactosa de Durán era lo que se buscaba ni las alteraciones posteriores que se encontraron coincidieron con lo que de ella se esperaba. Valorar ahora todo ello es lo que ha sido el objetivo de esta charla.

2. En primer lugar encontramos que la clasificación de las alteraciones de la digestión y transporte de los azúcares que se estableció al principio de la década de los 60, sigue manteniendo su valor y únicamente se ha descrito a finales de los 70 y principios del 80, una nueva alteración en el transporte de la fructosa. Por lo que se refiere a los medios de exploración, la determinación de enzimas de la pared intestinal se ha visto que resultaba una técnica agresiva en la que no siempre existía coincidencia con los datos de la clínica y que las pruebas de balance menos agresivas

(sobrecarga de azúcares y glucemia, azúcares y pH en heces o ácido láctico en heces) resultaban más congruentes con la clínica. La determinación del hidrógeno en el aire espirado (7) a través de una serie de trabajos, permitió en la década de los 70 el perfilar el papel que jugaba el colon en la digestión de los hidratos de carbono más complejos así como en la de los azúcares cuando éstos no eran desdoblados en el intestino grueso (8-9-10-11). Estos hallazgos han resultado definitivos y son los que nos van a permitir el valorar en la clínica por primera vez de un modo incontestable las diferencias que existen entre defecto de enzimas y defecto en el transporte de la pared con intolerancia o con malabsorción de azúcares en las diferentes situaciones fisiopatológicas en que éstos se pueden presentar. Al tiempo se han podido perfilar mejor las formas primitivas de estos trastornos (por lo general inducidas genéticamente y poco frecuentes) de las formas secundarias mucho más frecuente y que casi siempre se han acompañado de manifestaciones digestivas a diverso nivel y tenían una limitación en el tiempo en cuanto a su duración.

3. *Intolerancia a la lactosa.* Se pueden perfilar tres situaciones en las cuales existe un defecto primitivo de la actividad lactasa de la pared intestinal: 1.º *El defecto de maduración* que se apreciaba en el pretérmino dado que la lactasa es el enzima que más tarde hace una aparición en

* Presentado en el II Memorial Guillermo Arce, setiembre 1989.
* Con la colaboración de NESTLE.

el feto y el cual desaparece entre los 7-20 días del nacimiento. 2.º *El defecto de la síntesis del enzima* que es el prototipo del defecto genético y el cual es muy poco frecuente hasta el punto de que sólo se ha podido demostrar su existencia en algunos grupos étnicos y existen muchos sectores por los cuales es cuestionada su existencia. 3.º *Pérdida de actividad del enzima* también condicionada con carácter genético, que se manifiesta entre los 2 y 6 años de edad y que corresponde a la forma racial de intolerancia a la lactosa descrita en poblaciones negras, orientales, aborígenes australianas y americanas del norte y del sur, con una incidencia prácticamente total de la población (12-13) y que se manifiesta también con incidencia del 50 y 60 % de la población en otros grupos étnicos como árabes, israelíes, etc.

Los defectos secundarios por el contrario son muy frecuentes en nuestro medio, se manifiestan durante las primeras edades de la vida y cursan con intolerancia más o menos manifiesta al azúcar así como con signos evidentes de malabsorción. Las especiales características de situación, labilidad y modo de acción de la lactasa, son las que condicionan el que su acción se vea dificultada por diferentes factores: Lesión del enterocito, alteraciones en la maduración, modificaciones de la membrana y del glicocalix, alteraciones en la microflora y aumento de la velocidad de tránsito por el intestino. Las determinaciones del hidrógeno tras la sobrecarga de lactosa, han permitido establecer multitud de situaciones en las cuales la lactosa no es absorbida y sin embargo existe ausencia de cualquier otra manifestación clínica o humoral. Esto hace pensar que en determinadas situaciones no debemos de considerar la malabsorción de lactosa como un síndrome o como una enfermedad, sino como una alteración fisiopatológica que sucede en el intestino delgado y grueso y

la que será necesario buscar la alteración que la condiciona.

4. *Intolerancia a la sacarosa.* Es el defecto genético del grupo mejor perfilado y en él se ha podido ver que el efecto del enzima no sólo es de síntesis, sino también de las características clínicas del mismo (14). Su frecuencia es de 0,2 % nacidos, pero probablemente se diagnostique con menos frecuencia de lo que existe en los últimos años, dado el hecho de que ahora se retrasa más la administración de sacarosa en la dieta de los niños. Las pequeñas cantidades que se administran posteriormente pueden, en ocasiones, ser toleradas por el niño si el defecto no es muy acusado. Es posible que algunas de las diarreas crónicas inespecíficas que en la práctica vemos, sean procesos de este tipo que poco a poco van mejorando. Hay que tener en cuenta el hecho de que aun en las formas más severas a partir de los 3-4 años de edad existe una compensación cólica que permite al individuo tolerar una cantidad de sacarosa relativamente alta sin que presente molestias. Esta situación sólo puede ser detectada mediante la prueba del hidrógeno en el aire espirado, tal y como antes habíamos visto que sucedía con la malabsorción de lactosa. Sin embargo, es llamativo el hecho de que a diferencia del enzima anterior en este caso las formas secundarias son muy poco frecuentes y cuando se presentan es asociada a malabsorción generalizada de los azúcares pero excepcionalmente lo hacen de modo aislado.

5. *Malabsorción de glucosa galactosa.* Continúa siendo una de defecto de poca frecuencia no habiéndose referido en la literatura más de treinta casos (14) y se presenta con un carácter hereditario recesivo. Contrasta este hecho con la frecuencia con la que en la práctica se presentan en las primeras edades de la vida alteraciones de absorción de ambos monosacáridos, parti-

cularmente ante situaciones de diarreas graves asociadas a malnutrición severa de la más diferente etiología.

6. *Malabsorción de fructosa*. En 1978 se describió por primera vez (15) en adultos y posteriormente fue confirmada su existencia (16) en un grupo de 18 adultos en los cuales se comprobó que existía una capacidad limitada para la absorción de fructosa, de tal modo que en las pruebas de sobrecarga habituales, cuando se administraban 50 gr. de fructosa al 10 %, el 31 % de los adultos no la absorbía mientras que cuando la concentración ascendía al 20 % el número de no absorbentes aumentaba al 71 %. En contraste con ella en todas las cantidades análogas de glucosa a las concentraciones antes indicadas, eran perfectamente absorbidas. Este hecho

se ha referido más recientemente en un grupo de niños holandeses normales, alguno de los cuales presentaba trastornos digestivos (17) y en un niño americano en el cual también existía un proceso diarreico (18). En nuestro medio hemos podido comprobar estos hechos (19) tanto en adultos como en una serie de niños con diarrea de repetición y mala tolerancia a las frutas.

Estas observaciones resultan del mayor interés dada la alteración que recientemente se ha referido en los mecanismos de absorción de glucosa y fructosa (20-21), los cuales abren unos horizontes no sólo en la terapéutica de estas situaciones, sino también en la fisiopatología y transporte de los azúcares en diferentes edades de la vida.

BIBLIOGRAFIA

- DURAND, P.: *Lattosuria idiopatica in un paciente con diarrea cronica et acidosi*. Min. Paediat. 1958; 10: 706.
- HOLZEL, A.; SCHWARZ, V. y SUTCLIFFE, K. W.: *Defective lactose absorption causing malnutrition in infancy*. Lancet, 1959; 1: 1.126.
- WEIJERS, H. A.; VAN DE KAMER, J. H.; WANTERS, E. A. R. y PIKAAR, N. A.: *Diarrhoea caused by deficiency of sugar splitting enzymes*. Acta Paediatr. Scand. 1962; 51: 371.
- AURICCHIO, S.; PRADER, A.; MURSET, G. y WITT, G.: *Saccharosa intoleranz. Durchfall in galge hereditarem manges an intestinale Saccharaseaktivität*. Helv. Paediatr. Acta 1961; 16: 483.
- DAHLQUIST, A. y BORGSTROM, B.: *Digestion and absorption of disaccharides in man*. Biochemical J. 1961; 81: 411.
- DAHLQUIST, A.: *Specificity of human intestinal disaccharidase and its implications for hereditary disaccharidase intolerance*. Scand. J. Clin. Invest. 1962; 41: 643.
- LEVITT, M. D.: *Production and excretion of hydrogen gas in man*. New Engl. J. Med. 1969; 281: 122.
- METZ, G.; GASSUL, M. A.; DRASAR, B. S.; JENKINS, D. J. A. y BLENDIS, L. M.: *Breath hydrogen test for small intestinal bacterial colonization*. Lancet, 1976; 1: 668.
- SOLOMONS, N.; VÁZQUEZ, L.; TORUN, B. y VITERI, F.: *A non invasive methodology for mouth to colon transit time determination in pre-school children using hydrogen (H₂) breath analysis*. Gastroenterology, 1977; 68: 1.001.
- LEVINE, A. S. y LEVIT, M. D.: *Malabsorption of starch moiety of oats, corn and potatoes*. Gastroenterology, 1981; 80: 1.209.
- WOLEVER, M. S.; COHEN, Z.; THOMPSON, L. U.; THORNE, M. J.; JENKINS, M. J. A.; PROKIPCHUK, E. J. y JENKINS, D. J. A.: *Ileal loss of available carbohydrate in man*. Am. J. Gastroenterology, 1986; 81: 115.
- BAYLESS, T. M. y ROSENSWEIG, N. S.: *A racial difference in the incidence of the disaccharidase deficiency*. Am. J. Med. Ass. 1966; 197: 968.
- SIMMONS, F. J.: *Primary adult lactose intolerance and the mibking habit*. Amer. J. Dig. Dis. 1969; 14: 819.
- SCHMITZ, J.: *Maladies congénitales de la digestion et absorption*, en *Gastroentérologie Pédiatrique*. Ed. Navarro, J. y Schmitz, J. Flammarion. Paris, 1986; 15.
- ANDERSSON, D. E. H. y NYGREN, A.: *Four cases of long-standing diarrhoea and colic pain*

- cured by fructose-free diet. Apatogenetic discussion.* Act. Med. Scand. 1978; 203: 87.
16. RAVICH, W. J.; BAYLESS, T. M. y THOMAS, M. E.: *Fructose: limited intestinal absorption in man.* Gastroenterology, 1983; 84: 26.
 17. KNEEPKENS, C. M. F.; VONK, R. J. y FERNANDES, J.: *Incomplete intestinal absorption of fructose.* Arch. Dis. Child. 1984; 59: 735.
 18. BARNES, G.; MCKELLAR, W. y LAWRANCE, S.: *Detection of fructose malabsorption by breath hydrogen test in a child with diarrhoea.* J. Pediatr. 1983; 103: 575.
 19. VÁZQUEZ, C.: *Actualización de la intolerancia a los hidratos de carbono.* Curso de Doctorado 1985-86. Valencia. 1986.
 20. HYAMS, J. S.; ETIENNE, N. L.; LEICHNER, A. M. y THEUER, R. C.: *Carbohydrate malabsorption following fruit juice ingestion.* 1988.
 21. KNEEPKENS, C. M. F.; JACOBS, C. y DOUWES, A. C.: *Apple juice, Fructose and chronic non-specific diarrhoea.* Eur. J. Pediatr. 1989; 148: 571.

Inmunología del tracto digestivo

A. BLANCO QUIRÓS

La inmunidad secretora gastrointestinal actúa con cierta independencia de la sistémica (1, 2, 3) pero no son compartimentos aislados (4) y hay intercambio de información en ambos sentidos. El tipo de respuesta inmunitaria depende de la naturaleza del antígeno, vía de entrada y también de la especie animal, pues en algunos gran parte de la IgA sérica procede de las mucosas (5). En las secreciones predomina la IgA, pero sólo en el calostro su concentración es superior a la sérica (6, 7).

INMUNIDAD HUMORAL

Biología de la IgA secretora (IgAs)

La IgAs tiene alguna diferencia respecto a la sérica (8, 9, 10). Es preferentemente dimérica, incluso polimérica, con un alto PM de unos 400.000 daltons. Contiene la llamada *pieza J* (PJ) («joining») inductora de la polimerización y que no es exclusiva de la IgAs (11, 12). La PJ se sintetiza en todas las células plasmáticas, pero sufre una degradación intracelular en las formadoras de IgG y no llega a funcionar (13). La unión de la IgA con la PJ ocurre en el plasmocito y ya se segrega en forma dimérica (14). La cantidad intracelular de PJ puede ser el factor limitante que determine la proporción de IgA polimérica/IgA monomérica (12).

Se sintetizan unos 60 mg/k/día de IgA, el doble que de IgG (30 mg/k/día).

Aproximadamente el 30 % tiene lugar en la médula ósea y el 70 % restante en las mucosas, pasando casi totalmente a las secreciones (35-40 mg/k/día) (15). Una mujer lactante elimina alrededor de 750 mg diarios de IgA en su leche (16).

La *pieza secretora* (PS) es una glicoproteína (PM 15.000) presente casi únicamente en las secreciones. Puede hallarse libre o unida a la IgA, sin que para ello intervenga la PJ (17, 18). Tiene dos funciones: aumentar la resistencia de la IgA frente a la proteólisis de las secreciones (5), y actuar de receptor celular, transportando la IgA dimérica a través de la célula epitelial (19, 20). También puede transportar IgM, pero tiene mayor afinidad por la IgA, por lo que sólo se fija a la primera cuando esta última está ausente (21). Sin embargo, nunca se une a la IgG o IgE. La PS es más primitiva que las inmunoglobulinas, aparece al 2.º mes de gestación, antes que la IgA y está presente en los agammaglobulinémicos. Por el contrario son excepcionales sus deficiencias (22, 23, 24). Su síntesis ocurre en las células epiteliales de las criptas de Lieberkuhn, pero va disminuyendo a medida que los enterocitos maduran y se dirigen hacia el vértice de la vellosidad. Este fenómeno no sucede en colon, donde la PS incluso permanece en la superficie epitelial (25).

La IgA dimérica se dirige hacia el cercano epitelio, donde le espera la PS, aunque un porcentaje variable va también a

* Presentado en el II Memorial Guillermo Arce, setiembre 1989.
* Con la colaboración de NESTLE.

la circulación sanguínea. En condiciones patológicas y en la lactancia, esta derivación se incrementa mucho.

Funciones de la IgAs

a) *Antiinfecciosa*. La IgAs es la primera línea defensiva contra virus, parásitos y bacterias. Como dice Brandtzaeg (26, 27), realiza una *immunoexclusión* en la superficie mucosa, puesto que no es absorbida. Esta función se basa principalmente en su capacidad aglutinante, evitando la adhesión de las bacterias al epitelio de la mucosa y la formación de colonias (1, 9), ya que sólo activa el complemento en contadas circunstancias (28) y tiene escasa participación en la citotoxicidad.

b) *Antialérgico*. Este papel de la IgAs sigue muy controvertido (29, 30). Se dijo que las madres con tasas bajas de anticuerpos a proteínas vacunas en su calostro tienen más hijos alérgicos frente a ellas (31). Esta posible protección antialérgica podría ocurrir impidiendo la penetración del antígeno, o por otra parte, acelerando su eliminación biliar, en el caso de que ya hubiera pasado a la circulación sanguínea.

Subclases de IgA

En las secreciones intestinales hay un aumento proporcional de IgA2, suponiendo el 40-50 % de la IgA total, cuando en el suero sólo representa el 10 %. Este hecho es importante porque las proteasas de ciertas bacterias, como *H. influenzae* o *N. meningitidis* destruyen la IgA1, pero no la IgA2 (19, 32). En enfermos con colitis ulcerosas o enfermedad de Crohn se descubrió un aumento en el colon de los anticuerpos IgA₁ (33) y también en los alérgicos una destrucción exagerada de IgA1 en las secreciones orofaríngeas. La importancia patológica que tenga el que una respuesta inmunológica sea de clase IgA1 o IgA2 está actualmente en estudio.

Hígado e IgA

En los hepatocitos de las ratas hay una síntesis de PS tan alta como en los enterocitos (34), con un trasvase activo de IgA desde el suero a la bilis (18, 35, 36). Además se eliminan complejos antígeno-anticuerpo compuestos de IgA, funcionando como un mecanismo de depuración inmunológica. Un mecanismo similar fue investigado en la glándula mamaria, pero no llegó a comprobarse (37). Por el contrario, durante la lactación disminuye en las ratas el trasvase de IgA a la bilis, quizás por el descenso de IgA disponible al derivarse a la glándula mamaria, aunque más probablemente sea debido a las hormonas lactogénicas (38) porque los estrógenos también influyen sobre la IgA de las secreciones vaginales y uterinas (39).

Los hallazgos en animales no pueden generalizarse al hombre, porque la IgA sérica humana es mayoritariamente monomérica y por lo tanto, sin afinidad por la PS. Sin embargo, parece haber también un sistema de secreción biliar de IgA, aunque no sea tan efectivo como en los roedores (5) y quizás ocurra preferentemente a través de la pared de los conductos y no de los hepatocitos (40). La importancia fisiológica de la IgA biliar y su comportamiento en enfermos con cirrosis alcohólica y compresiones biliares es motivo actual de preocupación.

INMUNIDAD CELULAR DE LA MUCOSA DIGESTIVA

En la mucosa digestiva hay un gran número de cel. plasmáticas pero también linfocitos B y T, macrófagos, monocitos, mastocitos, etc. Su distribución y porcentaje varía mucho dependiendo de la localización: placas de Payer (PP), lámina propia, epitelio, etc. Un gran interés se está centrando en los linfocitos interepiteliales.

Linfocitos interepiteliales (LIE)

Se localizan en la zona basal del epitelio, entre los enterocitos y el número oscila entre 6-40/100 enterocitos. Su naturaleza, origen y función está resultando bastante misteriosa. Son escasos en el recién nacido y no aparecen en animales mantenidos libres de gérmenes, ni en los timectomizados (41). No permanecen más de 5-6 días en el epitelio y luego se cree que pudieran caer a la luz, pero sin ninguna prueba de su fin. Se pensó que fueran células citotóxicas, quizás del tipo NK, o que tuvieran un origen relacionado con los mastocitos de la lámina propia (42).

Hay constancia de que los LIE tienen en su superficie receptores propios de los linfocitos T, pero con alguna peculiaridad. El 75 % presenta antígeno CD3 (T3) normal (alfa/beta) y suele asociar el CD8 (T8). Una segunda población (12 %) tiene cadenas CD3 de tipo gamma/delta, parte asociando CD8 y parte mostrándose CD8⁻ y CD4⁻ (43). La importancia de esta subpoblación radica en que se incrementa dramáticamente en la enfermedad celiaca (44). Todavía habría una tercera población (7 %) CD3⁻, CD4⁻ y CD8⁻. Los LIE CD3⁺ son capaces de segregar citoquinas como factor necrótico tumoral, interleukina-2 o interferon-gamma (43).

Antígenos HLA-II

Los antígenos de DR pertenecientes al sistema HLA-II son necesarios para la transmisión de información antigénica de las células presentadoras de antígeno a los linfocitos inductores (45). Su expresión inadecuada en células que normalmente no los poseen se relaciona con la aparición de reacciones autoinmunes, como en la enfermedad de Graves-Basedow.

Los enterocitos del vértice presentan antígenos DR, pero no los de las criptas. Este hallazgo planteó la posibilidad de que ciertos enterocitos actúen como pre-

sentadores de antígeno, función reservada hasta ahora a monocitos y macrófagos. En el intestino hay otras células DR⁺, como linfocitos T y B, macrófagos, cel. dendríticas, cel. endoteliales y las cel. M. de las PP. En los celiacos en actividad se vio antígeno DR en los enterocitos de las criptas, hallazgo que todavía es pronto para que sea correctamente interpretado (46).

Activación linfocitaria. En el intestino, el contacto antigénico ocurre preferentemente en las PP (47-48), que al estar cubiertas por unas células planas llamadas «M», son fácilmente atravesables por los antígenos de la luz (49). En su interior hay linfocitos T y B, y un número escaso (5-10 %) aunque funcionalmente significativo, de macrófagos presentadores de antígeno (50-51). La sensibilización linfocitaria también puede producirse en la lámina propia, o incluso fuera del aparato digestivo, p. ej. en la mucosa bronquial (52). Esto explica por qué la respuesta no se altera en ausencia de PP (53).

Circulación linfoide intestinal. Una vez producido el contacto antigénico («primera señal»), los linfocitos B emigran a los ganglios mesentéricos, llegan al conducto torácico y finalmente a la circulación sistémica. Desde aquí, retornan a la lámina propia y la mayoría se convierte en células plasmáticas formadoras de IgA. Algunos hacen una estancia intermedia en el bazo donde pueden volver a sensibilizarse, pero este paso intermedio no es obligado (51). La «segunda señal» se produciría ya en la lámina propia induciendo la inmediata conversión de esos linfocitos en plasmocitos formadores de IgA (53).

La migración linfocitaria posiblemente esté regulada por receptores de superficie («homing receptors») que interaccionan con receptores del endotelio vascular, captando a unos determinados linfocitos para áreas linfoides muy concretas (54). Algunos autores pensaron que la propia PS par-

ticiparía en la selección linfocitaria, aunque parece improbable. Por otra parte, es conocido que los linfocitos vuelven con preferencia al órgano en el que contactaron con el antígeno: pulmón, intestino delgado, colon, etc. (55).

Restricción de clase de inmunoglobulina. Los plasmocitos de la lámina propia son una población bastante homogénea que en su gran mayoría forman IgA. Siempre intrigó por qué ocurre esta restricción. Una hipótesis es que los linfocitos estarían predeterminados a sintetizar IgA desde antes de su maduración y que por algún motivo se dirigirían luego al intestino (7). Otra teoría más actual, es que no hubiera tal predeterminación, sino que condicionantes adquiridos dirigiesen la maduración. La evolución hacia estas células formadoras de IgA, estaría facilitado por la persistente exposición al antígeno (56), situación que ocurre más fácilmente en las mucosas que en órganos linfoides sistémicos. Sin embargo, la inmediata emigración de los linfocitos, en cuanto contactan con los antígenos intestinales, es un argumento en contra (57).

Interacción entre linfocitos T y B. Cada vez es más evidente la participación de los linfocitos T en la maduración de los B (58). Las células T de las PP, pero no las del bazo, inducen la transformación de linfocitos B-IgM⁺ hacia B-IgA⁺, pero no desde B-IgG⁺ hacia B-IgA⁺ (59). También parece que la maduración genética de linfocitos B-IgM⁺ hacia B-IgA⁺, sin paso previo por B-IgG⁺, lleva preferencialmente a la formación de IgA2, en lugar de IgA1 (60). Los linfocitos T liberan un factor soluble que reorganiza los genes de IgM de los linfocitos B hacia genes de IgA. Otro factor estimularía la diferenciación de los linfocitos B-IgA⁺. Incluso, se habla de un tercer factor de carácter contrasupresor, que anularía la supresión previamente ejercida sobre la síntesis de IgA,

pero no sobre la de IgG o IgM (61, 62). Recientemente se pudo comprobar que los linfocitos T inductores de las PP liberan IL-5 que induce preferentemente la síntesis de IgA y que su acción se ve incrementada hasta 4-5 veces por la presencia de IL-4 (63).

Los linfocitos T implicados en la maduración específica de linfocitos B-IgA⁺ residen primordialmente en los ganglios mesentéricos, aunque sus precursores se les encuentra en las PP. Estos linfocitos son células T-IgA⁺ FcR⁺, al igual que las células mediadoras de la supresión específica para la IgA (64, 65). De estas observaciones se deduce que la IgA podría participar en la regulación de su propia síntesis (66).

En experimentos *in vitro* se comprueba que también es crítico el número de células T que se añaden a los linfocitos B intestinales. Cuando la proporción T/B es 1/2, aumenta la síntesis de IgA, pero va disminuyendo al aumentar los linfocitos T, hasta que desaparece si se alcanza la relación 5/1 (67). Al contrario de lo que sucede en la síntesis de las diferentes subclases de IgG, no parece que los linfocitos T interengan en la diferenciación hacia células formadoras de IgA1 o de IgA2 (68). Sin embargo este punto no está suficientemente claro, porque la producción, *in vitro*, de IgA1 e IgA2 es aproximadamente 50/50 y sin embargo, *in vivo* hay una mayor facilidad para producir IgA1 (68).

RELACIÓN ENTRE LAS DISTINTAS MUCOSAS

Algunos linfocitos que son sensibilizados por antígenos de la luz intestinal terminan depositándose en otras mucosas, y no siempre vuelven al aparato digestivo. Así lo demostraron Fuhrman y Cebra (69) en ratones que inmunizaron intraduodenalmente con toxina colérica, observando posteriormente la aparición de células pro-

ductoras de los anticuerpos específicos también en la mucosa respiratoria. Así mismo la presencia de anticuerpos frente a proteínas alimentarias o frente a gérmenes en la leche de mujer parece representar un sistema similar. Estos aspectos tienen gran interés práctico y se están realizando importantes hallazgos (70, 71). Por ejemplo, la ingestión de *Streptococcus mutans* induce anticuerpos IgA que defienden fren-

te a la caries (72) y que aparecen simultáneamente en suero, saliva y lágrimas (73). Es probable que la inmunización en las PP induzca la producción de anticuerpos salivares de tipo IgA (74) pero todavía no se conocen suficientemente los sistemas de inmunorregulación por lo que es pronto para manipular la respuesta inmunitaria secretora de forma que presente utilidad defensiva para el individuo.

BIBLIOGRAFIA

- DOE, W. F.: *The secretory immune system of the intestine*. Gut 1972; 13: 572-578.
- STROBER, W.; KRAKAUER, R.; KLAEVEMAN, H. L.; REYNOLDS, H. Y.; NELSON, D. L.: *Secretory component deficiency: A disorder of the IgA immune system*. N. Engl. J. Med. 1976; 294: 351-356.
- TOMASI, T. B.; MCNAB, B.: *El sistema inmunitario secretor*. En *Inmunología Clínica*. Ed. Fudenberg, H. H.; Stites, D. P.; Caldwell, J. L.; Wells, J. V. El Manual Moderno, Méjico 1982, pp. 247-257.
- VAN DER HEIDEN, P. J.; STOK, W.; BIANCHI, A. T. J.: *Contribution of immunoglobulin secreting cells in the murine small intestine to the total «background» immunoglobulin production*. Immunology 1987; 62: 551-55.
- CUADRADO, E.: *Inmunofisiología de la IgA*. Inmunología 1982; 1: 141-149.
- BRANDTZAEG, P.; BJERKE, K.; KETT, K.; KVALE, D.; ROGNUM, T. O.; SCOTT, H.; SOLLID, L. M.; VALNES, K.: *Production and secretion of immunoglobulins in the gastrointestinal tract*. Ann. Allergy 1987; 59: 21-39.
- BRANDTZAEG, P.: *Structure, synthesis and external transfer of mucosal immunoglobulins*. Ann. Immunol. Ins. Pasteur 1973; 143C: 417-438.
- TOMASI, T. B.; ZIEGELBAUM, S. D.: *The selective gamma A globulins in certain body fluids*. J. Clin. Invest. 1963; 42: 1.552-1.560.
- BELLANTI, J. A.: *Biologic significance of the secretory gamma-A immunoglobulin*. Pediatrics 1971; 48: 715-723.
- CRABBE, P. A.; CARBONARA, A. O.; HEREMANS, J. F.: *The normal human intestinal mucosa as a major source of plasma cells containing gamma-A immunoglobulin*. Lab. Invest. 1965; 14: 235-248.
- HALPERN, M. S.; KOSHLAND, M. E.: *Novel subunit in secretory IgA*. Nature 1970; 228: 1.276-1.278.
- GOODMAN, J. W.; WANG, A. C.: *Inmunoglobulinas, estructura, diversidad y genética*. El Manual Moderno, Méjico 1982, pp. 29-44.
- MOSMANN, T. R.; GRAVEL, Y.; WILLIAMSON, A. R.; BAUMALL, R.: *Modification and fate of J-chain in myeloma cells in the presence and absence of polymeric immunoglobulins*. Eur. J. Immunol. 1978; 8: 94-101.
- LAWTON, A. R.; MAGE, R. G.: *The synthesis of secretory IgA in the rabbit. Evidence for synthesis as an 11s dimer*. J. Immunol. 1969; 102: 693-697.
- DELACROIX, D. L.: *The human immunoglobulin. A system: its vascular compartment*. European Medical Press. Bruselas 1985, p. 111.
- BRADTZAEG, P.: *The secretory immune system of lactating human mammary glands compared with other exocrine organs*. Ann. NY Acad. Sci. 1983; 409: 353-382.
- AHNEN, D. J.; BROWN, W. R.; KLOPPPEL, T. M.: *Secretory component: The polymeric immunoglobulin receptor: Whats in for the gastroenterology and hepatologist*. Gastroenterology 1985; 89: 667-682.
- UNDERDOWN, B. J.; DEROSE, J.; PLANT, A. G.: *Disulfide bonding of secretory component to a single monomer subunit in human secretory IgA*. J. Immunol. 1977; 118: 1.816-1.821.
- ANDRÉ, C.: *Les déficits sélectifs de l'immunité digestive existent-ils?* Gastroenterol. Clin. Biol. 1982; 6: 218-221.
- HAUPTMAN, S. P.; TOMASI, T.: *The secretory immune system*. En: Fudenberg, H. H. (ed.): *Basic and Clinical Immunology*. Los Altos. California. Lange M. Publ. 1976; pp 170-181.

21. AMENT, M. E.: *Immunodeficiency syndroms and the gut*. Scand J. Immunol. 1985; 20 (supl. 114): 127-136.
22. MESTECKY, J.; LAWTON, A. R.: *IgA system*. Plenum Press. Nueva York 1974.
23. STROBER, W.; KRAKAUER, R.; KLAVEMAN, H. L.; REYNOLDS, H. Y.; NELSON, D. L.: *Secretory component deficiency: A disorder of the IgA immune system*. N. Engl. J. Med. 1976; 294: 351-356.
24. REVILLARD, J. P.; LAFONT, S.; NICOLAS, D.: *Regulation of mucosal immunity*. 17th Nestlé Nutrition Workshop: Food Allergy. Raven Press. N. York 1988; 17: 35-50.
25. BRANDTZAEG, P.: *Polimeric IgA is complexed with secretory component (SC) on the surface of human intestinal epithelial cells*. Scand. J. Immunol. 1978; 8: 39-52.
26. HANSON, L. A.; BRANDTZAEG, P.: *Secretory antibody system*. En *Immunological Disorders in infants and Children*, ed. Stiehm. E.; Fulginiti V. A. 1980, pp. 107-126.
27. BRANDTZAEG, P.: *Immune functions of human nasal mucosa and tonsils in health and disease*. En *Immunology of the Lung and Upper Respiratory Tract*, ed. Bienenstock. McGraw-Hill, N. York 1984; pp. 28-95.
28. BULLOCK, W. W.; WANG, Y. Z.; GABLER, W. L.; CREAMER, H. R.: *Aggregated human colostrum SIgA stimulates delayed non-complement-dependent NBT reduction by human neutrophils*. Inflammation 1989; 13: 67-78.
29. HANSON, L. A.; AHLSTEDT, S.; CARLSSON, B.; FALLSTROM, S. P.: *Secretory IgA antibodies against cow's milk proteins in human milk and their possible effect in mixed feeding*. Int. Archs. Allergy appl. Immunol. 1977; 54: 457-462.
30. HIDE, D. W.; GUYER, B. M.: *Clinical manifestations of allergy related to breast and cow's mil feeding*. Arch. Dis. Child. 1981; 56: 172-5.
31. SAVILAHTI, E.; SALMENPERA, L.; TAINIO, V. M.; ARJONNA, P.; SHIMES, M. A.; PERHEENTUPA, J.: *Mothers of infants with cow's milk allergy vs controls have less IgA antibodies to cow's milk protein in milk and plasma*. Pediatr. Res. 1987; 22: 99 (abstract).
32. PLAUT, A. G.: *Microbiological IgA proteases*. N. Engl. J. Med. 1978; 298: 1.459-1.463.
33. KETT, K.; BRADTZAEG, P.: *Alterations in local IgA subclass distribution in ulcerative colitis and Crohn's disease of the colon*. Gut 1987; 28: 1.013-1.021.
34. ZEVENBERGEN, J. L.; MAY, C.; WANSON, J. C.; VAERMAN, J. P.: *Synthesis of secretory component by rat hepatocytes in culture*. Scand. J. Immunol. 1980; 11: 93-97.
35. VAERMAN, J. P.: *Propriétés Physicochimiques des IgA Humaines*. Revue générale. Annales d'Immunologie 1973; 124C, 3: 290.
36. ORLANS, E.; PEPPARD, J.; REYNOLDS, J.; HALL, J.: *Rapid active transport of immunoglobulin A from blood to bile*. J. Exp. Med. 1978; 147: 588-592.
37. DAHLGREN, V.; AHLSTEDT, S.; HEDMAN, L.; WADSWORTH, C.: *Dimeric IgA in the rat is transferred from serum into bile but not into milk*. Scand. J. Immunol. 1981; 14: 95-98.
38. SHELDRAKE, R. F.; SCICCHITANO, R.; HUSBAND, A. J.: *The effect of lactacion on the transport of serum derived IgA into bile od sheep*. Immunology 1985; 54: 471-477.
39. WIRA, C. R.; SANDOE, C. P.: *Specific IgA and IgG antibodies in the secretions of the female reproductive tract. Effects of immunization and estradiol on expresion of this response in vivo*. J. Immunol. 1987; 138: 4.159-4.164.
40. NAGURA, H.; SMITH, P. D.; NAKANE, P. K.; BROWN, W. R.: *IgA in human bile and liver*. J. Immunol. 1981; 126: 587-595.
41. FERGUSON, A.: *Secretion of IgA into «antigen free» isografts of mouse small intestine*. Clin. Exp. Immunol. 1974; 17: 691-673.
42. TOMASI, T. B.; LARSON, L.; CHALLACOMBE, S.; McNABB, P.: *Mucosal immunity: the origin and migration patterns of cells in the secretory system*. J. Allergy Clin. Immunol. 1980; 65: 12-19.
43. JARRY, A.; CERF-BENSUSSAN, N.; BROUSSE, N.; GUY-GRAND, D.: *Human intraepithelial lymphocytes. Phenotype and lymphokine secretion of the various subsets*. Internat. Congr. Mucosa Immunity. London 1989; Abstract 124.
44. SAVILAHTI, E.; ARATO, A.; VERKASOLO, M.: *Gamma-Delta positive T cells are increased in coeliac disease*. Internat. Congr. Mucosa Immunity. London 1989 (comunicación oral).
45. ROITT, I.; BROSTOFF, J.; MALE, D.: *Complejo mayor de histocompatibilidad*. En *Inmunología*. MEDSI, Barcelona 1986; pp. 4.1-4.8.
46. NAGURA, H.; SUMI, Y.: *Distribution of Ia-positive cells in human gut-associated lymphoid tissue*. Internat. Congr. Mucosa Immunity. London 1989, Abstract 13.
47. BIENENSTOCK, J.; BEFUS, A. D.: *Mucosal immunology*. Immunology 1980; 41: 249-270.
48. FERGUSON, A.: *Immunology*. En Duthie, H. L. Wotmsley, K. G.: *Scientific Basis of Gastroenterology*, 1979; pp. 49-70.
49. WOLF, J. L.; RUBIN, D. H.; FINBERG, R. et al.: *Intestinal M-cells: a pathway for entry of reovirus into the host*. Science 1981; 212: 471-472.
50. CRAIG, S. W.; CEBRA, J.: *Peyer's patches: An enriched source of precursors of IgA producing*

- immunocytes in the rabbit*. J. Exp. Med. 1971; 134: 188-200.
51. TSENG, J.: *Transfer of lymphocytes of Peyer's patches between immunoglobulin allotype congenic mice: Repopulation of the IgA plasma cells in the gut lamina propria*. J. Immunol. 1981; 127: 2.037-2.043.
52. McDERMOTT, M. R.; BIENENSTOCK, J.: *Evidence for a common mucosal immunologic system. I. Migration of B immunoblasts into intestinal respiratory and genital tissues*. J. Immunol. 1979; 122: 1892-1898.
53. BLANCO, A.; BERJÓN, M. C.; GÓMEZ CARRASCO, J. A.: *El sistema digestivo inmunitario digestivo*. Medicine 1983; 4: 2.910-2.918.
54. SAINT JOHN, T. P.; GALLATIN, W. M.; SIEGELMAN, M.; FRIED, V.; SMITH, H.; WEISSMAN, I. L.: *Expression-linked cloning of a putative lymph node homing receptor CDNA: ubiquitin is the reactive species*. Science 1986; 231: 845-850.
55. BIENENSTOCK, J.; BEFUS, A. D.; McDERMOTT, M.; MIRSKI, S.; ROSENTHAL, K.; TAGLIABUE, A.: *The mucosal immunological network: compartmentalization of lymphocytes, natural killer cells and mas cells*. Ann NY Acad. Sci. 1983; 409: 164-170.
56. CEBRA, J. J.; FUHRMAN, J. A.; GEARHART, P. J.; SHAHIN, R. D.: *B lymphocyte differentiation leading to a commitment to IgA expression may depend on cell division and may occur during antigen-stimulated clonal expansion*. En: Strober, W.; Hanson, L. A.; Sell, K. W.: *Recent advances in mucosal immunity*. Raven Press, Nueva York 1982; pp. 155-171.
57. SLADE, H. B.; SCHWARTZ, S. A.: *Mucosal immunity: The immunology of breast milk*. J. Allergy Clin. Immunol. 1987; 80: 346-356.
58. ELSON, C. C.; HECK, J. A.; STROBER, W.: *T-cell regulation of murine IgA synthesis*. J. Exp. Med. 1979; 149: 632-638.
59. KAWANISHI, H.; SALTZMAN, L.; STROBER, W.: *Mechanism regulating IgA class-specific immunoglobulin production in murine gut-associated lymphoid tissues. II. Terminal differentiation of post-switch sIgA-bearing Peyer's Patch B cells*. J. Exp. Med. 1983; 157: 433-446.
60. CONLEY, M. E.; BARTELT, M. S.: *In vitro regulation of IgA subclass synthesis. II. Source of IgA2 plasma cells*. J. Immunol. 1984; 133: 2.312.
61. KIYONO, H.; COOPER, M. D.; KEARNEY, J. F. et al.: *Isotype specificity of helper T cell clones. Peyer's Patch T cells preferentially collaborate with mature IgA B cells for IgA response*. J. Exp. Med. 1984; 159: 798-811.
62. ERNST, P. B.; MAEBA, J.; LEE, S. I.; PARASKEVAS, F.: *A novel mechanism for the selection of isotype-specific antibody response: the role of intestinal T cells in the regulation of IgA synthesis by the anti-suppressor circuit*. Immunology 1988; 65: 59-66.
63. MURRAY, P. D.; MCKENZIE, D. T.; SWAIN, S. L.; KAGNOFF, M. F.: *Interleukin 5 and interleukin 4 produced by Peyer's Patch T cells selectively enhance immunoglobulin A expression*. J. Immunol. 1987; 139: 2.669-2.674.
64. SCHWARTZ, S. A.: *Heavy-chain specific suppression of immunoglobulin synthesis and secretions by lymphocytes with selective IgA deficiency*. J. Immunol. 1980; 124: 2.034-2.041.
65. NORO, N.; ADACHI, M.; YASUDA, K.; MASUD, T.; YODOI, D. J.: *Murine IgA binding factors (IgA-BF) suppressing IgA production: Characterization and target specificity of IgA-BF*. J. Immunol. 1986; 136: 2.910-2.916.
66. SLADE, H. B.; SCHWARZ, S. A.: *IgA feedback enhancement of IgA synthesis by breast milk lymphocytes*. J. Allergy Clin. Immunol. 1986; 77: 174 (Abstract).
67. CLANCY, R.; CRPPS, A.; CHIPCHASE, H.: *Regulation of human Gut B lymphocytes by T lymphocytes*. Gut 1984; 25: 47-51.
68. CONLEY, M. E.; BARTELT, M. S.: *In vitro regulation of IgA subclass synthesis. II. The source of IgA2 plasma cells*. J. Immunol. 1984; 133: 2.312-2.316.
69. FUHRMAN, J.; CEBRA, J. J.: *Special features of the priming process for a secretory IgA response. B cell priming with cholera toxin*. J. Exp. Med. 1981; 153: 534-544.
70. ELSON, C. O.: *Induction and control of the gastrointestinal immune system*. Scand. J. Gastroenterol. 1985; 20 (supl. 114): 2.
71. MESTECKY, J.; MCGHEE, J. R.; ARNOLD, R. R.; MICHALEK, S. M.; PRINCE, S. J.: *Selective induction of an immune response in human external secretions by ingestion of bacterial antigens*. J. Clin. Invest. 1978; 61: 731-737.
72. MICHALEK, S. M.; MCGHEE, J. R.; MESTECKY, J.; ARNOLD, R. R.; BOZZO, L.: *Ingestion of Streptococcus mutans induces secretory immunoglobulin A and cartes immunity*. Science 1976; 192: 1.238-1.240.
73. ALLANSMITH, M. R.; EBERSOLE, J. L.; BURNS, C. A.: *IgA antibody levels in human tears, saliva and serum*. Ann. NY. Acad. Sci. 1983: 409: 766-768.
74. DAHLGREN, U. I. H.: *Induction of salivary antibody responses in rats after immunization in Peyer Patches*. Scand. J. Immunol. 1987; 26: 193-196.



CASOS CLINICOS

Anemia de Blackfan-Diamond. A propósito de un caso

J. ALVAREZ BERCIANO, J. VÁZQUEZ FERNÁNDEZ, J. C. HERNANDO MAYOR,
D. RODRÍGUEZ MONZÓN y J. DOMÍNGUEZ GONZÁLEZ

RESUMEN: Se aporta un caso de anemia hipoplásica congénita o eritroblastopenia de Blackfan-Diamond de presentación tardía en un niño de 3 años de edad. A propósito de este caso se revisan algunos aspectos de las aplasias eritrocíticas puras infantiles y especialmente los criterios de diagnóstico diferencial entre la anemia hipoplásica congénita y la eritroblastopenia transitoria de la infancia. PALABRAS CLAVE: ANEMIA HIPOPLÁSICA CONGÉNITA. ANEMIA DE BLACKFAN-DIAMOND.

DIAMOND-BLACKFAN ANEMIA. APROPOS OF A CASE (SUMMARY): A case of congenital hypoplastic anemia or Diamond-Blackfan erythroblastopenia of late onset in a 3 years old child is presented. Apropos of this case some aspects of red cell aplasia in children are revisited and especially, the differential diagnostic criteria between congenital hypoplastic anemia and transient erythroblastopenia of childhood. KEY WORDS: CONGENITAL HYPOPLASTIC ANEMIA. BLACKFAN-DIAMOND'S ANEMIA.

INTRODUCCIÓN

Con los términos de anemia hipoplásica congénita, eritroblastopenia de Blackfan-Diamond, anemia congénita crónica arregenerativa, hipoplasia eritroidea primaria o eritrogénesis imperfecta, se describe un cuadro de anemia infantil poco frecuente caracterizado por una alteración congénita de la eritropoyesis.

Aunque JOSEPHS (1) en 1936 comunicó los dos primeros casos, fueron DIAMOND y BLACKFAN (2) en 1938 los que, a propósito de cuatro observaciones individualizaron la entidad estudiando detalladamente el cuadro clínico y analítico. Desde entonces se han descrito más de doscientos casos en la literatura. Al menos la mitad son diagnosticados al nacer y el

90 % antes del primer año de vida (3, 4, 5, 6), aunque se han comunicado casos raros diagnosticados tan tarde como a los 6 años de edad (7), e incluso en la edad adulta (8).

La publicación de nuestro caso consideramos puede tener interés, no sólo por la escasa frecuencia de presentación de esta entidad, sino también por su debut tardío, circunstancia poco común en este tipo de anemia.

CASO CLÍNICO

R.F.P.: Niño de 3 años 8 meses que es enviado por su pediatra para estudio de anemia.

Antecedentes familiares: Segundo de una serie de dos hermanos. Madre arritmia y soplo cardíaco. No consanguinidad ni otros datos de interés.

Antecedentes personales: Gestación, parto y período neonatal sin incidencias. Lactancia, vitaminoprofilaxis y vacunaciones correctas. No patología anterior destacable salvo amigdalitis esporádicas.

Proceso actual: Enviado para estudio de anemia detectada en hemograma efectuado por su pediatra con motivo de un cuadro febril agudo con cefalea y dolor abdominal.

Exploración: Buen estado general. Afebril. Tinte subictérico con palidez de piel y mucosas. Fenotípicamente labios gruesos, cuello corto y raíz nasal hundida sin otras malformaciones aparentes. Auscultación cardiopulmonar normal. Abdomen blando y depresible sin masas ni hepatoesplenomegalia. No adenopatías. No discromías cutáneas ni otras alteraciones significativas.

Somatometría: Peso: 17 kg.; Talla: 103 cm. (ambos en el percentil 75 de su edad).

Datos complementarios

Hemograma: Hb: 6,8 gr. %, Hto: 21,5 %, VCM: 80 u3, HCM: 25,9 %, CHCM: 31,1 %. Reticulocitos: 2 por mil. Morfología eritrocitaria normal. Series blanca y plaquetaria normales en número y morfología.

Estudio de médula ósea (Fig. 1): Celularidad abundante con series granulopoyética y trombopoyética bien representadas en sus distintos estadios madurativos. Disminución selectiva de la serie eritroide observándose únicamente eritroblastos aislados (3 %). Infiltración linfocitaria. No se objetivan blastos ni células extrañas a la médula ósea. Estos datos son concluyentes

con la existencia de aplasia selectiva de la serie roja (eritroblastopenia).

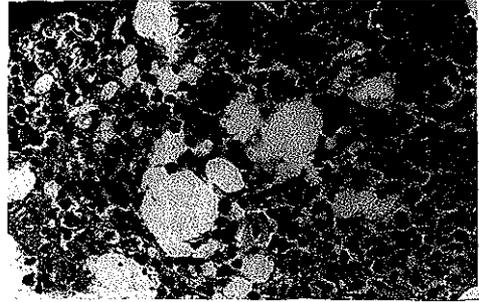


FIG. 1. Biopsia de médula ósea en la que se observan megacariocitos, serie blanca con formas segmentadas y ausencia de elementos de la serie roja

Sideremia: 145 gammas %, capacidad total de fijación: 319, transferrina: 81 mg %.

Electroforesis de hemoglobinas: Hb fetal: 5 %.

Cariotipo: normal.

Analítica convencional: (glucemia, uremia, ionograma, proteinograma, bilirrubina, transaminasas, función renal, estudios bacteriológicos y radiología de tórax, cráneo y huesos largos) normal.

Evolución: a su ingreso no se instaura ningún tratamiento de entrada y tan sólo controles hematológicos periódicos dado que la primera posibilidad diagnóstica planteada, dada la edad del niño, fue la eritroblastopenia transitoria y secundaria a proceso infeccioso. A los 30 días de su ingreso la Hb es de 6,9 gr. % con ausencia de reticulocitosis, por lo que se instaura tratamiento con prednisona a dosis de 2 mg/Kg/día por vía oral. Al mes de iniciado el tratamiento se observa una ligera respuesta de la serie eritroide en

médula ósea que se traduce a nivel de sangre periférica. A los dos meses la Hb es de 9 gr % y el Hto. de 27,5 %, cifras óptimas para el paciente, por lo que se reduce la dosis de esteroides progresivamente. Actualmente, y tras 5 años de evolución después del diagnóstico inicial, recibe dosis mínimas de esteroides (2 mg a la semana de prednisona) con lo que mantiene niveles de serie roja aceptables (entre 9 y 10 gr % de Hb y 30 % de Hto.).

COMENTARIOS

Teniendo en cuenta la insuficiencia medular hematopoyética, pueden diferenciarse dos grandes tipos de anemias aplásicas:

a) Las anemias aplásicas propiamente dichas, en las que hay afectación simultánea de dos o tres series medulares.

b) Las anemias hipoplásicas o eritroblastopenias puras, en las que se afecta de forma exclusiva o fundamental la serie roja.

A su vez, estas últimas constituyen un grupo de entidades que obedecen a múltiples causas, pudiendo aparecer de forma congénita o adquirida, aguda o crónica (9) (Tabla I).

Dentro de ellas, la forma congénita o anemia de Blackfan-Diamond es un trastorno poco frecuente que cursa con un cuadro clínico y unas anomalías de la serie roja bien definidas. Parece bien establecido que se trata de un proceso congénito, si bien no se conoce su modo de transmisión genética. Aunque la mayor parte de los casos son esporádicos (3), se han descrito casos familiares para los que se ha invocado tanto un mecanismo de transmisión recesiva (10) como dominante (11).

TABLA I. CLASIFICACION DE LAS ERITROBLASTOPENIAS PURAS

I. Congénitas: Anemia de Blackfan-Diamond	
II. Adquiridas:	
A. Idiopáticas:	Eritroblastopenia transitoria de la infancia Idiopática del adulto.
B. Asociadas a otros procesos:	
Agudas:	Infecciones (hepatitis, mononucleosis, parotiditis...) Fármacos (Azatioprina, clo-ranfencol, cotrimoxazol...) Anemias hemolíticas (microesferocitosis, drepanocitosis...) Hiponutrición severa Anemia megaloblástica Insuficiencia renal aguda
Crónicas:	Timoma Tumores sólidos (carcinomas, linfomas...) Leucosis Enfermedades autoinmunes (lupus, artritis reumatoide...).

La etiopatogenia de la enfermedad se conoce sólo parcialmente ya que la información existente es a menudo contradictoria. Se acepta actualmente la existencia de dos tipos de progenitores eritroides indistinguibles morfológicamente: los BFU-E (Burst forming units erythroid), células inmaduras no dependientes de la eritropoyetina y sí de factores linfomonocitarios, y los CFU-E (Colony forming units erythroid), derivadas de las anteriores, dependientes de la eritropoyetina y que dan lugar a los proeritroblastos (12).

En la anemia de Blackfan-Diamond se constata la existencia de células inmaduras de aspecto linfoblástico en médula ósea que parecen corresponder a proeritroblastos ya que sufren diferenciación eritroide

tras tratamiento esteroideo, así como elevación de la eritropoyetina sérica y urinaria (9, 13). Estos hechos podrían ser explicados por la existencia de alteraciones a nivel de las células progenitoras (BFU-E y CFU-E), eritropoyetina anómala o falta de respuesta a la misma o inhibición de la eritropoyesis por factores exógenos de tipo inmunológico.

Las alteraciones demostradas a nivel de las células progenitoras, presentes también en los eritrocitos, son muy diversas y fundamentalmente de naturaleza enzimática: persistencia de patrón enzimático propio de los hematíes fetales (14, 15) con déficit de glutatión reductasa (14), elevación de adenosín desaminasa (16, 17) y alteraciones del transporte de riboflavina (18).

Asimismo, en los eritrocitos se han descrito otras características «fetales» tales como aumento de la HbF y presencia del antígeno «i» a nivel de la membrana eritrocitaria (3, 15). En algún caso se han señalado anomalías cromosómicas, en especial alteraciones estructurales del cromosoma 1 (19).

La existencia de eritropoyetina anómala se descarta por la respuesta normal de las células progenitoras frente a la eritropoyetina de pacientes con anemia de Blackfan-Diamond (3, 9).

Algunos autores señalan falta de respuesta de los precursores eritroides a la eritropoyetina (3, 12, 13, 20), lo que indicaría la existencia de un defecto intracelular en los mismos.

Finalmente, la inhibición de la eritropoyesis por factores de tipo inmunológico es demostrada por algunos autores y negada por otros, tanto en lo que se refiere a la existencia de factores séricos inhibidores (21, 22), como a la inhibición de la eritropoyesis originada por linfocitos T (13, 20, 23, 24).

La heterogeneidad de estos resultados y del patrón hereditario, las posibles anomalías cromosómicas y asociación con otras malformaciones, sugiere que bajo el nombre de anemia de Blackfan-Diamond se engloben diversas entidades de distinta etiopatogenia, por lo que resultaría más apropiado el término de Síndrome de Blackfan-Diamond.

Desde el punto de vista clínico el dato fundamental es la anemia, que habitualmente hace su aparición en edades muy tempranas. En la revisión efectuada por ALTER en 1979 (3), el 25 % de los casos se diagnostican al nacimiento, el 65 % antes de los 6 meses y el 90 % antes del primer año. Precisamente el interés de nuestro caso radica en la rareza de presentación tan tardía.

El síndrome anémico es de instauración progresiva, lo que justifica su buena tolerancia incluso con cifras muy bajas de serie roja. Su cortejo sintomático incluye palidez de piel y mucosas y a veces taquicardia o soplo funcional.

En la cuarta parte de los casos se describen malformaciones congénitas acompañantes únicas o múltiples. En la citada revisión de ALTER (3) sobre 229 casos, la anomalía más común fue el retraso estato ponderal.

Otros hallazgos incluyen micro o macrocefalia, paladar hendido, anomalías oculares, cuello corto, anomalías del pulgar o cardiopatía congénita.

Analíticamente se constata anemia normocítica y normocrónica con cifras muy bajas de reticulocitos. En un tercio de los pacientes se encuentra macrocitosis con normocromía (3). Las series blanca y plaquetaria son habitualmente normales (3, 25, 26).

La médula ósea muestra conservación de las series granulocítica y megacariocíti-

ca, mientras que la serie eritropoyética se halla ausente o en proporción inferior al 10 % con bloqueo madurativo (27).

Los valores de eritropoyetina son normales o elevados y las cifras de HbF se hallan moderadamente altas (3 a 8 por 100), lo mismo que las cifras de sideremia, ferritina e índice de saturación de la transferrina (27).

El diagnóstico diferencial incluye todas las anemias normocrómicas y normocíticas (o macrocíticas) de presentación precoz. Tras el examen de médula ósea revelador de la aplasia eritrocítica pura, las posibilidades diagnósticas se reducen solamente a dos: Síndrome de Blackfan-Diamond o eritroblastopenia transitoria de la infancia. Esta última es una forma de aplasia eritrocitaria pura que se presenta tras una infección habitualmente respiratoria o gastroentérica banal y casi siempre vírica; se tra-

ta de un proceso autolimitado y de resolución espontánea cuyos mecanismos de producción probablemente son múltiples: Acción tóxica directa del virus sobre los precursores eritroides, existencia de autoanticuerpos frente a los mismos o aumento de las necesidades de factores madurativos, especialmente de folatos durante la infección (3, 27, 28, 29). En la tabla II modificada de LIPTON y cols. (4) se señalan los datos más importantes para el diagnóstico diferencial entre las dos entidades: éstos permiten habitualmente establecer el diagnóstico sin esperar al criterio evolutivo.

Por lo que respecta al tratamiento, las formas graves pueden requerir transfusiones repetidas para mantener valores aceptables de serie roja, con el consiguiente riesgo de hemosiderosis transfusional que puede ser paliada mediante el uso de quelantes (3, 27).

TABLA II. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL ENTRE EL SINDROME DE BLACKFAN-DIAMOND Y LA ERITROBLASTOPENIA TRANSITORIA DE LA INFANCIA

	Síndrome de Blackfan-Diamond	Eritroblastopenia transitoria
Edad comienzo	90 % antes de 1 año	De 0 a 4 años
Herencia	Generalmente Aut. Rec.	No se hereda
Malformaciones asociadas	En 25-30 %	No hay
Anomalías eritrocitarias (aumento de HbF, Ag «i», patrón enzimático fetal)	Sí	No
Volumen globular	90 μ 3 o más	80-85 μ 3
Aplasia eritrocitaria pura en médula ósea	Sí	Sí
Proeritroblastos gigantes en médula ósea	No	Pueden aparecer
Respuesta a esteroides	85 %	No necesarios
Pronóstico	Períodos de control con riesgo de leucosis y hemocromatosis	Excelente No secuelas

El síndrome de Blackfan-Diamond requiere para su control tratamiento esteroideo, empleándose habitualmente la prednisona a dosis de 2-4 mg/Kg/día por vía oral en tres tomas diarias; tras alcanzar niveles de Hb de 9-10 gr %, se reduce la dosis a la mínima necesaria para mantener estos valores, procurando administrar el fármaco a días alternos o dos días a la semana para evitar la inhibición suprarrenal.

El 80-85 % de los pacientes responden favorablemente a los esteroides, y en algún caso poco frecuente pueden suspenderse por completo (4, 30). En ausencia de respuesta esteroidea, por vía oral, se han señalado efectos beneficiosos con corticoterapia IV a dosis altas (31). En estos mismos casos, la adición de andrógenos tendría algún efecto favorable, si bien a costa de aumentar notablemente los efectos colaterales (27).

Recientemente se han comunicado buenos resultados con la ciclosporina (32);

el hecho de que el principal efecto de la droga sea la inhibición específica de los linfocitos T, sugiere que éstos puedan jugar un papel importante en la patogenia de la enfermedad.

Los resultados de la esplenectomía ensayada por algunos autores no parecen satisfactorios (27), de modo que para los pacientes corticorresistentes o corticodependientes, cabe pensar en el trasplante de médula ósea (33); conforme mejoren las perspectivas de la enfermedad de injerto contra huésped, este enfoque podría emplearse más a menudo en los casos graves.

El pronóstico es bueno para los pacientes con buena respuesta esteroidea. No obstante, el hecho de que se hayan descrito algunos casos de evolución hacia diversas formas de leucemia (3, 34, 35), debe siempre tenerse en cuenta a la hora de establecer un pronóstico a largo plazo.

BIBLIOGRAFIA

1. JOSEPHS, H. W.: *Anemia of infancy and early childhood*. *Medicine*, 1936; 15: 307-451.
2. DIAMOND, L. K.; BLACKFAN, K. D.: *Hypoplastic anemia*. *Am. J. Dis. Child*. 1938; 56: 464-467.
3. ALTER, B. P.; NATHAN, D. G.: *Red cell aplasia in children*. *Arch. Dis. Child*. 1979; 54: 263-267.
4. LIPTON, J. M.; NATHAN, D. G.: *Anemias aplásicas e hipoplásicas*. *Clin. Ped. Nort. (Ed. Esp.)*, 1980; 2: 224-242.
5. MILLER, D. R.: *Eritropoyesis y anemias hipoplásicas*. En *Hematología Pediátrica*, SMITH, C. H. Ed. Salvat. Barcelona, 1985; pp. 239-278.
6. PARDO PERET, P.: *Anemia aplásica. Eritroblastopenias*. En *Hematología Clínica*, SANS SABRAFÉN, J. Ed. Doyma. Barcelona, 1982; pp. 346-364.
7. HANSEN, H. G.: *Über die essentielle Erythroblastopenie*. *Acta Haematol.* 1951; 6: 335-337.
8. BALABAN, E. P.; BUCHANAN, G. R.; GRAHAM, M.; FRENKEL, E.: *Diamond-Blackfan syndrome in adult patients*. *Am. J. Med.* 1985; 78: 533-538.
9. PÉREZ ARELLANO, J. L.; HERNÁNDEZ BATUECAS, J. L.; MORENO DE VEGA, V.; MARTÍNEZ MARTÍNEZ, L. M.; SÁNCHEZ SÁNCHEZ, R.; GONZÁLEZ VILLARÓN, R.: *Eritroblastopenia; etiopatogenia, diagnóstico y tratamiento*. *Rev. Clin. Esp.* 1988; 182: 87-93.
10. DIAMOND, L. K.; WANG, W. C.; ALTER, B. P.: *Congenital hypoplastic anemia*. *Adv. Pediat.* 1976; 22: 349-378.
11. HAMILTON, P. J.; DAWSON, A. A.; GALLOWAY, W. H.: *Congenital erythroid hypoplastic anemia in mother and daughter*. *Arch. Dis. Child*. 1974; 49: 71-73.
12. SIEFF, C.: *Pure red cell aplasia*. *Br. J. Haematol.* 1983; 54: 331-336.
13. FREEDMAN, M. H.; AMATO, D.; SAUNDERS, A.; HIDDLESTON, W.: *Erythroid colony growth in*

- congenital hypoplastic anemia*. J. Clin. Invest. 1976; 673-677.
14. WANG, W. C.; MENTZER, W.; ALTER, B. P.: *Congenital hypoplastic anemia. Complements and additional on clinical aspects of Diamond-Blackfan syndrome*. Blood cells, 1978; 4: 215-218.
 15. WANG, W. C.; MENTZER, W. C.: *Differentiation of transient erythroblastopenia of childhood from congenital hypoplastic anemia*. J. Pediatr. 1976; 88: 784-798.
 16. GLADER, B. E.; BACKER, K.; DIAMOND, L. K.: *Elevated erythrocyte adenosine desaminase activity in congenital hypoplastic anemia*. N. Eng. J. Med. 1983; 309: 1486-1490.
 17. WHITEHOUSE, D. B.: *Adenosin desaminase activity in Blackfan-Diamond syndrome (letter)*. Lancet, 1984; 15: 1398-1399.
 18. MENTZER, W. C.; WANG, W. C.; DIAMOND, L. K.: *An anomaly of riboflavin metabolism in congenital hypoplastic anemia*. Blood, 1975; 46: 1005.
 19. DIAMOND, L. K.: *Congenital hypoplastic anemia. Historical and clinical aspects*. Blood cells, 1978; 4: 209-213.
 20. NATHAN, D. G.; CLARKE, B. J.; HILLMAN, D. G.; ALTER, B. P.; HOUSMAN, D. E.: *Erythroid precursors in congenital hypoplastic (Diamond-Blackfan) anemia*. J. Clin. Invest. 1978; 61: 489-498.
 21. ORTEGA, J. O.; SHORE, N. A.; DUKES, P. P.; HAMMOND, D.: *Congenital hypoplastic anemia. Inhibition of erythropoiesis by sera from patients with congenital hypoplastic anemia*. Blood, 1975; 45: 83-89.
 22. GELLER, G.; KRIVET, W.; ZALUSKY, R.; ZANJANI, E. D.: *Lack of erythropoietic inhibitory effect of serum from patients with congenital pure red cell aplasia*. J. Pediatr. 1975; 86: 198-201.
 23. HOFFMAN, R.; ZANJANI, E. D.; VILA, J.; LUTTON, J. D.; WASSERMAN, L. R.: *Diamond-Blackfan syndrome: Lymphocyte mediated suppression of erythropoiesis*. Science, 1976; 193: 899-900.
 24. STEINBERG, M. H.; COLEMAN, M. F.; PENNEBAKER, J. B.: *Diamond-Blackfan syndrome: evidence for T cell mediated suppression of erythroid development and a serum blocking factor associated with remission*. Br. J. Haematol. 1979; 41: 57-68.
 25. BUCHANAN, G. R.; ALTER, B. P.; HOLTkamp, C. A.; WALSH, E. G.: *Recuento y función de las plaquetas en la anemia de Diamond-Blackfan*. Pediatrics (Ed. Esp.), 1981; 12: 135-139.
 26. ALTER, B. P.: *Thumbs and anemia*. Pediatrics, 1978; 62: 613-614.
 27. VELA, E.; BASTIDA, F.: *Eritroblastopenia*. En *Anemias en la infancia*. M.D.P. Monografías de Pediatría. Tomo II. Jarpyo Eds. Madrid, 1985.
 28. DICKERMAN, J. D.: *Eritroblastopenia transitoria infantil puesta de manifiesto por una reticulocitosis e hiperplasia eritroide de la médula ósea*. Pediatrics, 1981; 11: 293-294.
 29. WEGELIUS, R.; WEBER, T. H.: *Transient erythroblastopenia in childhood*. Acta Ped. Scand. 1978; 67: 513-518.
 30. MORENO MARTÍN, J.; REPISO GONZÁLEZ, R.; ORTEGA MARTOS, L.: *Consideraciones actuales sobre la anemia de Blackfan-Diamond. Aportación de un nuevo caso*. Arch. Pediatr. 1975; 26: 339-348.
 31. OZSOYLU, S.: *High dose of intravenous corticosteroid for a patient with Diamond-Blackfan syndrome refractory to classical prednisone treatment*. Acta Haematologica. 1984; 71: 207-210.
 32. SEIP, M.; ZANUSSI, G. F.: *Ciclosporina en el tratamiento de la anemia de Diamond-Blackfan resistente a los esteroides*. Acta Ped. Scand. (Ed. Esp.), 1988; 5: 531-534.
 33. IRIONDO, I.: *Complete recovery of hemopoiesis following bone marrow transplant in a patient with unresponsive congenital hypoplastic anemia (Blackfan-Diamond syndrome)*. Blood, 1984; 64: 348-351.
 34. WASSER, J. S.; YOLKEN, R.; MILLER, D. R.: *Congenital hypoplastic anemia (Blackfan-Diamond syndrome) terminating in acute myelogenous leukemia*. Blood, 1978; 51: 991-993.
 35. KRISHMAN, E. U.; WEGENER, K.; GARG, S. K.: *Congenital hypoplastic anemia terminating in acute promyelocytic leukemia*. Pediatrics, 1978; 61: 898-901.

Petición de Separatas:

FRANCISCO ALVAREZ BERCIANO
 Servicio de Pediatría
 Hospital San Agustín
 AVILÉS (Asturias)



Síndrome de Rett. A propósito de dos nuevos casos

L. A. LASTRA MARTÍNEZ, J. L. HERRANZ FERNÁNDEZ y R. ARTEAGA MANJÓN-CABEZA

RESUMEN: Se presentan dos casos con Síndrome de Rett, entidad clínica que afecta sólo a niñas, con característico fenotipo de desarrollo neurológico y sin marcadores biológicos diagnósticos, cuyo interés radica en su divulgación, ya que probablemente se trata de la encefalopatía progresiva más frecuente en la infancia, en la que las estereotipias manuales en forma de lavado de manos son una de sus características específicas. PALABRAS CLAVE: SÍNDROME DE RETT. ENCEFALOPATÍA PROGRESIVA. AUTISMO INFANTIL.

RETT'S SYNDROME: APROPOS OF TWO NEW CASES (SUMMARY): We report two cases of Rett's Syndrome, a clinical entity that affects only female infants, with characteristic phenotype of neurologic development and without diagnostic biologic markers, whose interest lies in his divulgation because it is probably the most frequent progressive encephalopathy in infancy. One of his typical and especific characteristics is the «washing hands» stereotypies. KEY WORDS: RETT'S SYNDROME. PROGRESSIVE ENCEPHALOPATHY. INFANTILE AUTISM.

INTRODUCCIÓN

Desde que en 1966 RETT (1) describiese un síndrome de «atrofia cerebral con hiperamonemiemia» que afectaba exclusivamente a niñas con conducta autística, ataxia, apraxia de la marcha, pérdida de la expresividad facial y estereotipias particulares de las manos, y en 1983 HAGBERG, AICARDI, DIAS y RAMOS (2) presentasen la primera revisión del síndrome con sus características definitorias, el número de casos descritos ha aumentado vertiginosamente, recogándose más de 600 familias en revisiones recientes.

Este peculiar síndrome representa en la actualidad muy probablemente la encefalopatía progresiva más frecuente de la in-

fancia (3), y ha sido objeto de dos comunicaciones en España, con 15 casos (4) y 6 casos (5) respectivamente.

A continuación describimos someramente dos casos clínicos, a la vez que revisamos los conocimientos más recientes sobre el Síndrome de Rett.

CASO CLÍNICO N.º 1

S. M. L. niña de 5 años y 6 meses de edad que presenta desde los 3 años y medio deficiente aprendizaje y mala coordinación para subir y bajar escaleras. Un hermano fallecido por carcinomatosis meníngea, una hermana normal. Embarazo, parto y período neonatal normales, con

peso de 3.950 g. Marcha sin ayuda con 12 meses. Evolución normal del lenguaje. Desde los 2 años en jardín de infancia, con buena adaptación, y después de los 4 años en colegio, en donde observan retraso en comparación con los niños de su edad.

En la exploración se aprecia zurdera, gran torpeza motora, ligera hipotonía muscular generalizada y depresión simétrica de los reflejos tendíneos. Lenguaje escaso y dislálico, pobreza de expresión y dificultad para la construcción de frases. Comprensión escasa. En el estudio psicológico se objetiva retraso evolutivo de grado ligero-medio, que afecta a todas las áreas del desarrollo, siendo más acusada en la motricidad.

Exploraciones complementarias normales: hemograma, glucosa, urea, ácido úrico, iones, pH y gases, GOT, GPT, LDH, CPK, fosfatasa alcalina, amonio, ácido láctico. Líquido cefalorraquídeo (bioquímica; células, proteínas y cultivo) normal. Serorreacciones a lúes, toxoplasma, rubeola y herpes negativas. Estudio inmunológico normal. Fondo de ojo normal. TAC cerebral normal. EEG con actividad basal normal, interrumpida por grupos generalizados de complejos punta onda irregulares de 1 a 2 segundos de duración, que se inducen mediante fotoestimulación. Potenciales evocados de tronco cerebral normales. Electrorretinograma normal. Aminoácidos en sangre y orina normales o negativos. Actividad de N-acetil- β -D-Hexosaminidasa en leucocitos, ácidos orgánicos en orina, hidrolasas ácidas (β -D-galactosidasa, N-acetil- β -D-glucosaminidasa, β -D-glucosidasa, α -sialidasa), determinados en el Instituto de Bioquímica Clínica de Barcelona, normales. Biopsia conjuntival normal.

A partir de los 6 años y 3 meses de edad presenta mioclonias con afectación

de la conciencia, siendo tratada con valproato sódico con cierto éxito, pero sumándose posteriormente crisis acinéticas que sólo se controlan parcialmente mediante la asociación de clonazepam. En los años siguientes presenta también crisis de hipertonia, y episodios de ausencias, habiendo sido necesaria la utilización de diversos fármacos antiepilépticos en mono y politerapia, y desapareciendo definitivamente las manifestaciones epilépticas a los 10 años de edad.

Desde los 7 años se ha producido un deterioro físico y psíquico progresivo. Con 9 años y 6 meses presentaba escoliosis, atrofia muscular generalizada y contracturas en flexión en pies y en rodilla derecha. Aproximadamente 2 meses después comenzó a efectuar movimientos en las ma-



FIG. 1. Caso clínico n.º 1

nos como de lavado o frotación (Fig. 1), y casi simultáneamente episodios de hiper-ventilación sin factor desencadenante alguno, así como tendencia a la mirada frontal. Desde los 10 años y 4 meses situación caquetizante por las graves dificultades para la alimentación, que han justificado la administración de complementos dietéticos.

CASO CLÍNICO N.º 2

Y. H. C. niña de 2 años y 7 meses que presenta desde los 2 años de edad pérdida de funciones previamente adquiridas, tanto motoras como verbales, con frecuentes y fáciles caídas, y movimientos estereotipados en las manos. Simultáneamente episodios de hiperactividad e irritabilidad, sin causa aparente, en los que aumenta la frecuencia e intensidad de los movimientos de las manos. La relación con el medio ambiente es cada vez menor y la sintomatología descrita es cada vez más intensa.

Hija única, sin antecedentes familiares de interés. Embarazo y parto normales, salvo amniorrhexis superior a 24 horas y bajo peso para la edad gestacional con 2.460 g. para una talla de 46 cm. y perímetro cefálico de 32,5 cm. Período neonatal sin complicaciones. Desarrollo psicomotor normal, salvo discreta lentitud en el desarrollo del lenguaje. En la exploración destaca mala colaboración, con llanto continuo y poco contacto con el medio ambiente, muy frecuentes —casi constantes— movimientos estereotipados en forma de lavado de manos (Fig. 2). Se lleva con frecuencia las manos a la boca y se las muerde. Marcha torpe, con aumento de la base de sustentación. Reflejos tendíneos ligeramente deprimidos, sin asimetrías en la subida automática de escaleras ni en el apoyo de manos. Pares craneales normales. No signos de afectación piramidal, extrapiramidal ni cerebelosa.

Exámenes complementarios normales: hemograma, sedimento y cultivo de orina, y bioquímica sanguínea (calcio, fósforo, aldolasa, urea, proteínas totales, fosfatasas alcalinas, GOT, GPT, LDH, ácido láctico, equilibrio ácido-base, amonio). Aminoácidos en sangre y en orina normales o negativos. Electroencefalograma normal. Potenciales evocados acústicos, ópticos y somatosensoriales normales. Cariotipo 46, XX normal. TAC cerebral con mínima atrofia cortical generalizada.

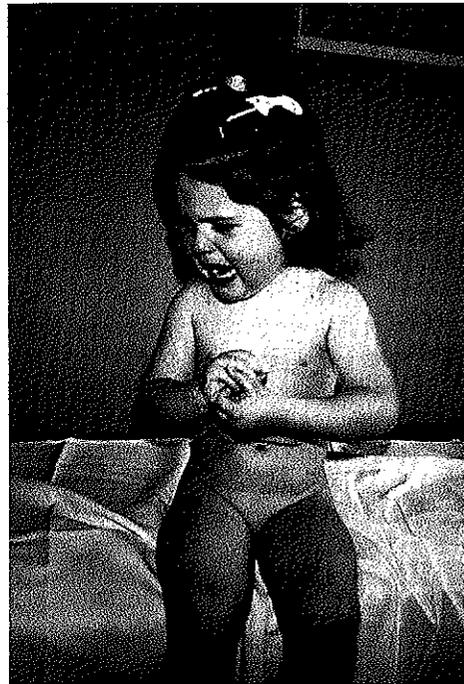


FIG. 2. Caso clínico n.º 2

DISCUSIÓN

El Síndrome de Rett constituye en la actualidad una entidad clínica bien definida cuya incidencia ha sido calculada en 1/15.000 niñas en Suecia (6) y Escocia (7),

lo que supone de 1/4 a 1/3 de los retrasos mentales en niñas (2, 6). Para GOUTIERES y AICARDI (3) constituiría el 22 % de las encefalopatías progresivas, frecuencia que aumentaría a 55 % en las encefalopatías progresivas de causa desconocida; si bien en otras series (5) esas cifras se reducen al 11,5 % de retrasos mentales y al 18,6 % de retrasos mentales de causa desconocida.

Los estudios bioquímicos, neuropatológicos, biopsicos y necrópsicos no han aportado datos sobre la etiopatogenia del síndrome, señalándose una atrofia cerebral con afectación predominante de la sustancia gris como el dato más común. La descripción inicial de la hiperamoniemia no ha podido confirmarse posteriormente.

La ocurrencia de más de un caso con Síndrome de Rett en un pequeño número de familias (8) vuelve a dar fuerza a la alteración genética como base del mismo, habiéndose invocado un mecanismo genético dominante ligado al cromosoma X (letal para varones homocigotos) por mutación «de novo». Por otra parte, la detección en estos pacientes de patrones EEG similares a los de enfermedades cerebrales por virus lentos, ha hecho que otros autores impliquen dichos virus en su patogenia (9). Actualmente se especula sobre las anomalías de funcionamiento de uno o más neurotransmisores cerebrales: reducción significativa de norepinefrina, dopamina y serotonina respecto a controles de edad similar, elevación de bipterina total en LCR en pacientes con Síndrome de Rett comparados con los controles (10). Estos hallazgos constituyen hasta ahora el único cambio bioquímico objetivado en el Síndrome de Rett, del que se sigue discutiendo acerca de si se trata de una entidad simple, o si presenta heterogeneidad patogénica (9).

Los criterios clínicos recogidos en la tabla I son la base del diagnóstico. Aun-

TABLA I. CRITERIOS CLINICOS PARA EL DIAGNOSTICO DEL SINDROME DE RETT

-
- Sexo femenino
 - No antecedentes pre ni perinatales
 - Desarrollo psicomotor normal hasta los 6-18 meses de edad
 - Normocefalia al nacer, con evolución posterior a microcefalia (1-4 años)
 - Demencia precoz (1-3 años)
 - Pérdida de la capacidad de manipulación previamente adquirida (1-4 años)
 - Estereotipias de lavado de manos
 - Ataxia truncal y apraxia de la marcha (1-4 años).
-

Tomada de HAGBERG y cols., 1985 (11).

que habitualmente se realizan multitud de pruebas complementarias para descartar otros procesos degenerativos, parece oportuno suprimir las pruebas invasivas y cruentas, como biopsias, cuando sea evidente el diagnóstico, como en el segundo de nuestros casos. La semiología clínica del síndrome se va enriqueciendo a lo largo de diferentes etapas cronológicas o estadios que se recogen en la tabla II. El primero de nuestros casos está en la actualidad en el estadio IV, con importantes deformidades esqueléticas: escoliosis, contracturas de miembros, alteraciones de vascularización periférica; mientras que la otra paciente inicia el estadio II, sin que por el momento se hayan producido en ella convulsiones epilépticas.

Dentro de los estudios neurofisiológicos, el EEG suele estar alterado en la mayor parte de casos. En un estudio longitudinal de 30 casos con Síndrome de Rett realizado recientemente (9) se encuentra normalidad del EEG en la mayor parte de pacientes en el comienzo. En el estadio II el hallazgo EEG más común son espigas focales usualmente de localización central, sobre todo rolándica, lo que sugeriría la

TABLA II. ESTADIOS CLINICOS DEL SINDROME DE RETT

ESTADIO I: INSTAURACIÓN (*edad 6-18 meses; duración: meses*)

- retraso y detención del desarrollo
- cambio de personalidad, con disminución del interés por el juego
- desaceleración en la velocidad de crecimiento cefálico y somático

ESTADIO II: DETERIORO RÁPIDO (*edad 1-4 años; duración: semanas o meses*)

- pérdida evidente de capacidades adquiridas incluyendo inteligencia, habla y uso de manos
- características autísticas
- estereotipias manuales
- hiperventilación
- movimientos torpes (apraxia)
- pueden comenzar las convulsiones.

ESTADIO III: PSEUDOESTACIONAMIENTO (*3-6 años; duración: años*)

- no nuevas pérdidas de capacidades
- menos rasgos autistas
- notable ataxia-apraxia de la marcha
- frecuentes convulsiones (75 %)
- retraso mental grave

ESTADIO IV: DETERIORO MOTOR TARDÍO (*edad 5-25 años; duración: décadas*)

- disminución de la movilidad con espasticidad, escoliosis, atrofia muscular, trastornos vasomotores, caquexia
- en algunos casos, mejoría del contacto emocional.

Tomado de HAGBERG y WITT-ENGERSTRÖM, 1986 (12).

participación precoz de la corteza motora en el proceso. En estadios más avanzados se observan grupos de ondas delta pseudo-periódicas y descargas de espigas rítmicas generalizadas, que confirman el origen subcortical de la sintomatología. Los frag-

mentos con aplanamiento que muestra el trazado poligráfico de sueño (*burst suppression*) serían el dato electroencefalográfico más característico según diversos autores (13, 14). Este patrón se registra raramente en otros procesos, lo que condicionaría su utilidad en el diagnóstico del Síndrome de Rett.

En fases iniciales puede confundirse con el autismo infantil. La falta de contacto visual frontal, el no discernimiento entre personas y objetos, y la ausencia de estereotipias en lavado de manos, son los elementos diferenciales más característicos de la conducta autista respecto del Síndrome de Rett.

Por lo que respecta al tratamiento es básicamente sintomático y de mantenimiento. Cuando surgen las manifestaciones epilépticas, la carbamacepina y el valproato sódico parecen los fármacos más útiles. La musicoterapia, el condicionamiento operante, métodos de sujeción de brazos, que podrían ser útiles en la reducción de las estereotipias manuales, resultan de dudosa eficacia. En la actualidad se valora sobre todo la utilidad de la fisioterapia, que permite mejoría de algunos trastornos motores y retrasa la severa invalidez que caracteriza la última fase de la enfermedad, en la cual es de gran importancia el mantenimiento de un equilibrado régimen dietético suficiente en calorías.

Paulatinamente se irán describiendo nuevos casos clínicos, y se avanzará en la investigación etiopatogénica del síndrome y en su tratamiento. Mientras tanto, se han puesto en marcha asociaciones de padres de niñas con Síndrome de Rett que ayudan a aliviar la problemática familiar, favorecen las actividades psicopedagógicas y divulgan toda la información que se va produciendo en torno a este relativamente nuevo síndrome clínico.

BIBLIOGRAFIA

1. RETT, A.: *Über ein eigenartiges hinatrophisches Syndrom bei Hyperammonämie in Kindersalter*. Wien. Med. Wochenschr. 1966; 116: 723-738.
2. HAGBERG, B.; AICARDI, J.; DIAS, K.; RAMOS, O.: *A progressive syndrome of autism, dementia, ataxia and loss of purposeful hand use in girls: Rett's Syndrome. Report of 35 cases*. Ann. Neurol. 1983; 14: 471-479.
3. GOUTIERES, F.; AICARDI, J.: *Rett's Syndrome: clinical presentation and laboratory investigations in 12 further french patients*. Brain Dev. 1985; 7: 305-306.
4. CAMPOS, J.; PERAL, M.; RIVIERE, A. y cols.: *Síndrome de Rett: estudio de 15 casos*. An. Esp. Pediatr. 1988; 28: 286-292.
5. RODRIGUEZ, A.; MAESTRO, J.; DE LA IGLESIA, A.; NOVO, I.; CASTRO, M.: *Síndrome de Rett. Una causa frecuente de retraso mental progresivo en niñas*. An. Esp. Pediatr. 1989; 30: 187-189.
6. HAGBERG, B.: *Rett's Syndrome: prevalence and impact on progressive severe mental retardation in girls*. Acta Paediatr. Scand. 1985; 74: 405-408.
7. KERR, A. M.; STEPHENSON, J. B. P.: *Rett's Syndrome in the west of Scotland*. Br. Med. J. 1985; 291: 579-582.
8. HAGBERG, B.; WITT-ENGERSTRÖM, I.: *Rett's Syndrome: epidemiology and nosology. Progress in knowledge 1986: a conference communication*. Brain Dev. 1987; 9: 451-457.
9. HAGNE, I.; WITT-ENGERSTRÖM, I.; HAGBERG, B.: *EEG development in Rett's Syndrome. A study of 30 cases*. Electroencephalogr. Clin. Neuro. 1989; 72: 1-6.
10. ZOGHBI, H. Y.; MILSTIEN, S.; BUTLER, I. J. y cols.: *Cerebrospinal fluid biogenic amines and bipterin in Rett's Syndrome*. Ann. Neurol. 1989; 25: 56-60.
11. HAGBERG, B.; GOUTIERES, F.; HANEFELD, F.; RETT, A.; WILSON, J.: *Rett's Syndrome: criteria for inclusion and exclusion*. Brain Dev. 1985; 7: 372-373.
12. HAGBERG, B.; WITT-ENGERSTRÖM, I.: *Rett's Syndrome: a suggested staging system for describing impairment profile with increasing age towards adolescence*. Am. J. Med. Genet, 1986; 24: 47-59.
13. PHILIPPART, M.: *Clinical recognition of Rett's Syndrome*. Am. J. Med. Genet. 1986; 24: 111-118.
14. TRAUNER, D. A.; HAAS, R. H.: *Electroencephalographic abnormalities in Rett's Syndrome*. Ann. Neurol. 1985; 18: 394.

Petición de Separatas:

DR. J. L. HERRANZ
 Sección de Neuropediatría
 Hospital Nacional M. Valdecilla
 39008 SANTANDER

INFORME

Empleo del láser en Cirugía Pediátrica

J. L. TEIXIDOR DE OTTO

Organizado, un año más, este Simposio, creemos de utilidad para el Pediatra la publicación de este pequeño resumen de las comunicaciones a la Reunión en las que se puede ver las aplicaciones de la energía LASER en el campo quirúrgico infantil.

Se ha celebrado en el mes de marzo el V Curso de Avances en Cirugía Pediátrica con un tema monográfico sobre el uso de la energía LASER en Cirugía Pediátrica. El tema tiene un interés puramente de aplicación para los cirujanos puesto que se trata de una herramienta de trabajo que ayuda a mejorar la técnica operatoria, evita grandes hemorragias y acorta el tiempo de la intervención quirúrgica. De interés para el médico pediatra es solamente saber en qué Patología Infantil se puede emplear el LASER. Conviene dar por ello unas pequeñas nociones sobre qué tipos de radiación LASER se emplean en Cirugía. También qué lesiones se pueden producir por la mala aplicación de la Energía LASER.

Las siglas LASER corresponden a las palabras inglesas Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation, traducido al español sería amplificación de la luz por emisión estimulada de radiación. La conversión de la energía LASER en calor representa la forma usual de aplicarla en Cirugía. El efecto del calor se puede controlar de manera que produzca distintos resultados sobre los tejidos, así con

una aplicación de 35 a 45° C obtenemos una estimulación biológica, de 60° a 65° C se consigue coagular vasos de hasta 3 mm. de diámetro, de 90° a 100° C evaporación y corte. Las ventajas que esto ofrece son:

- corte micrométrico
- capacidad de hemostasia
- capacidad de destruir tejidos tumorales (vaporización y foto-coagulación)
- anastomosis sin sutura de pequeños vasos sanguíneos
- uso en todo tipo de Endoscopia (por medio de fibras especiales).

El LASER se puede emplear con intensidad no térmica en el proceso conocido como la «terapia fotodinámica» para activar ciertos componentes, derivados de las hematóporfirinas, que destruyan células cancerosas.

Se ha empleado con éxito en Dermatología Pediátrica para tratar hemangiomas, lesiones pigmentadas y lesiones hiperplásicas. Aquí usaríamos los LASER de ARGON.

Para tratar las verrugas comunes, las planas juveniles, las verrugas plantares y los tatuajes y las cicatrices post-eczema. Aquí usaríamos los LASER de gas CO².

En Oftalmología Pediátrica se aplica primordialmente a nivel de segmento anterior del ojo, especialmente las cataratas congénitas. Se emplean LASER de Argón o LASER de gran precisión en el corte, como son los Excimer.

En Neurocirugía se puede emplear el LASER en tumores cerebrales como son los Gliomas y malformaciones vasculares cerebrales. Se usan conjuntamente los LASER de gas CO² y de Nd - YAG.

En Cirugía Digestiva y renal la gran capacidad de la energía LASER para cortar y coagular, especialmente en resecciones de parénquima hepático, pancreático o coagulación de bazo. En cirugía hepática tiene la ventaja de sellar además los vasos linfáticos evitando diseminaciones.

En Urología para resecciones de parénquima renal. Lo cual es necesario a veces en sistemas renales dobles con pyelones no funcionantes.

Una de las grandes aplicaciones de la energía LASER es en la Endoscopia Pediátrica. El poder transportar el haz luminoso por medio de fibras especiales que se introducen en los canales de trabajo de los endoscopios modernos, flexibles, estrechos y con acceso a lugares alejados de las cavidades naturales hacen la energía LASER idónea para tratar, en Broncoscopia, estenosis tráqueo-bronquiales. En Digestivo para coagular y reseca polipos juveniles y en Urología para las resecciones de las válvulas de uretra posterior ya en edad temprana.

En resumen. La aplicación de la energía LASER es de una gran ayuda en algunas ramas de la Cirugía Pediátrica, pero no debemos olvidar que es muy importan-

te la elección correcta de la fuente de energía. Uno de los aspectos tratados en el Simposio fue las alteraciones microscópicas y submicroscópicas producidas por el LASER de Nd - YAG y los de ARGON en los distintos tejidos, tanto los tegumentos cutáneos como la lesiones parenquimatosas. Las lesiones que produce el uso de LASER de Nd - YAG (longitud de onda de 1060nm) son necrosis térmicas en el tejido irradiado, en cambio con el LASER de ARGON son apenas perceptibles. Pero esto es con observaciones al microscopio ordinario, con el uso del microscopio electrónico pueden verse pérdidas de estructura tanto intracelular como extracelular. Además las lesiones observadas con microscopia electrónica muestran una extensión mayor. La coagulación total sólo aparece en tejidos tratados con LASER de Nd - YAG. Vasos sanguíneos y linfáticos aparecen sellados. En la periferia de los tejidos permanece una zona de transición a modo de cápsula de protección que permite la reorganización del tejido.

Antes de enviar un niño a tratamiento con energía LASER se debe uno preguntar si la patología que presenta es subsidiaria de dicho empleo o se puede solucionar su problema con métodos quirúrgicos tradicionales. En todo caso sólo en manos de personal muy experimentado y con las medidas pertinentes de seguridad dadas por la C.E.E. y siempre previa redacción de un protocolo de tratamiento en el que se considere:

- longitud de onda del LASER
- parámetros de funcionamiento
- irradiación y exposición energética
- número de sesiones necesarias para el tratamiento
- periodicidad de las sesiones.

Dirección: JUAN L. TEIXIDOR DE OTTO
 Jefe de Servicio de Cirugía Pediátrica
Centro Materno-Infantil
 Hospital Universitario Ntra. Sra. de Covadonga
 OVIEDO

HACE 25 AÑOS

Pediatría Medieval Española

LUIS S. GRANJEL¹

La época comprendida desde la caída del imperio visigodo hasta finales del siglo XV resulta muy oscura y se intenta contribuir a su conocimiento en esta publicación. Un adecuado acercamiento al tema precisa diferenciar dos capítulos de desigual importancia: a) La Pediatría Hispano-árabe. b) La Pediatría medieval cristiana. Las fuentes del saber pediátrico durante la Edad Media, tanto árabe como cristiano, fueron principalmente el *Corpus Hippocraticum*, los textos de Soranos de Efe-so, Areteo, Celso y Galeno; y los bizantinos de Aecio y Pablo de Egina. Estos saberes pediátricos se incluyeron en capítulos del *Canon* de Avicena (Ibn Sina) y la *Practica puerorum* de Rhazes (al-Razi), que puede considerarse como el primer tratado de Patología Infantil.

PEDIATRÍA HISPANOÁRABE

Los documentos hispanoárabes que hacen referencia a dolencias pediátricas son escasos. Sin embargo debe recordarse el texto pediátrico de Arb ibn Sa'd escrito a finales del siglo X. Además hay descripciones pediátricas en textos generales, como las hechas por Avenzoar del eczema infantil y la hidrocefalia y los consejos dietéticos incluidos en su *Libro de los alimentos*. También Averroes e Ibn al-

Khatib dedican capítulos a enfermedades infantiles. Así como el oftalmólogo al-Gafiqi que describe las enfermedades oculares propias de la infancia. Una de las aportaciones más importante es la de Abulcasis, muerto en 1013, que escribió una enciclopedia médica de 30 tomos, cuyo 2.º libro se dedica exclusivamente a patología infantil, abordando tratamientos quirúrgicos complejos, como los de la fisura de los labios, la escrófula, la gibosidad, la tonsilectomía, la traqueotomía, la imperforación de ano, etc.

PEDIATRÍA MEDIEVAL CRISTIANA

Hasta el siglo XV hay muy pocos escritos sobre los conocimientos pediátricos de los médicos cristianos. Parece que existía una mayor confianza en los médicos judíos, como lo atestigua que el rey Alfonso X en su infancia fuera asistido por Judah b. Moses ha-Kohen. En la *Medicina Castellana Regia*, atribuida al médico judío Samuel Ibn Waqar se describen el sarampión y la viruela. Precisamente este médico trató con éxito a Fernando IV cuando era niño.

Sin embargo el interés legal de los cristianos por la salud del niño queda indirectamente reflejado en el *Código de las Siete Partidas* y el *Libro del Espéculo*. En

¹ Bol. Soc. Cast. Ast. Leon. Pediatr. 1964, 5: 273-280.

el primero de ellos se detallan las condiciones que deben reunir las nodrizas y las penas en las que podrían incurrir si el lactante puesto a su cuidado falleciese. También en el *Libro de los Estados* de don Juan Manuel hay dos capítulos dedicados a la vigilancia de este período.

Finalmente debe resaltarse que un tratado extranjero, el *Liberum Medicinæ*, escrito por Bernardo de Gordonio de Montpellier fue traducido al español por Juan de Avignon y fue uno de los más influyentes en la Medicina española a partir del siglo XIV. En él se incluyen de forma sistematizada 28 capítulos de patología infantil.

Comentario

El prof. Luis S. Granjel ocupó la cátedra de Historia de la Medicina en la Facultad de Sala-

manca durante muchos años. Además, todavía desde hace más tiempo, es amigo cercano del prof. E. Sánchez Villares, fundador de la revista. Por esta razón, y otras como su infatigable curiosidad, fueron frecuentes sus investigaciones sobre la historia de la Pediatría. En este capítulo aborda una de las épocas más difíciles y escasas en datos. No será su única aportación al Boletín de Pediatría. En su infinidad de Tesis Doctorales se incluyen muchos temas pediátricos, como el de la Pediatría Española en el Siglo XVII, leída en 1961 por la Dra. M. Jacob Castillo y también publicada en esta revista. Sin duda la Sociedad y el Boletín le deben mucho al Prof. Luis S. Granjel. Le deben que, al menos durante un instante, nos olvidemos del habitual problema patológico, ampliemos el espíritu y pensemos en el hombre inmerso en su propia historia.

CARTAS AL EDITOR

En el número 131 de su Boletín (enero-marzo, 1989, vol. XXX) se publica un caso clínico titulado «Hiperfosfatemia transitoria de la infancia», firmado por C. Ruiz Miguel y colaboradores al que quisiera hacer unos comentarios:

Primero: En dicho trabajo no se comenta ningún estudio radiológico practicado. Para que pueda hablarse de dicha entidad debe haber radiología normal (1).

Segundo: Debe asimismo practicarse determinación de fosfatasa alcalina a los familiares (en ese caso padres y hermana). Tampoco se hace mención de este dato y es interesante para descartar las formas hereditarias o familiares (2, 3, 4).

Cuando nosotros publicamos nuestras dos observaciones (1) todavía no se habían delimitado las dos variedades de este síndrome de causa desconocida (5). Nuestros casos corresponden a la variedad persistente.

BIBLIOGRAFIA

1. GAIRI, J. M.; CAMARASA, F.; CARITG, J. *et al.*: *Hiperfosfatemia transitoria idiopática del lactante. A propósito de dos observaciones.* An. Esp. Pediatr. 1983; 18: 515-516.
2. WILSON, J. M.: *Inherited elevation of alkaline phosphatase activity in the absence of disease.* N. Engl. J. Med. 1979; 301: 983-984.
3. DUCOBU, J.; DUPONT, P.: *Inherited raised alkaline phosphatase in the absence of disease.* Lancet, 1980, 1372-1373.
4. McEVOY, M.; SKRABANEK, P.; WRIGHT, E. *et al.*: *Family with raised serum alkaline phosphatase in the absence of disease.* Br. Med. J. 1981; 282: 1.272.
5. ABBASSI, V.; COLON, A. R.; SCHWARTZ, R. H.: *Benign elevation of serum alkaline phosphatase: transient and persistent variety.* Clin. Pediatr. 1984, 23: 336-337.

RESPUESTA

Respecto a los comentarios del Dr. José M.^a Gairí, sobre el artículo «Hiperfosfatemia Transitoria de la Infancia», publicado en el número 131, deseo realizar las siguientes aclaraciones:

En 1985, Kraut (1), definió los criterios diagnósticos del citado síndrome: 1: Edad menor de 5 años; 2. Sintomatología variable; 3. Ausencia de enfermedad ósea o hepática, demostrada por exploración física y puebas de la-

boratorio; 4. Elevación conjunta de la actividad de origen óseo y hepático, demostrada por determinación isoenzimática; 5. Retorno del nivel sérico de fosfatasas alcalinas a la normalidad.

El caso publicado, cumple todos estos criterios, que son los seguidos en las publicaciones aparecidas desde entonces, no estando indicado realizar exploraciones radiológicas innecesarias, dado el carácter benigno del cuadro (2).

El cuadro descubrieron por WILSON (3), heredado con patrón dominante autosómico, y descrito más tarde en niños por ABBASSI (4), cursa con elevación permanente de las fosfatasas alcalinas séricas. En el caso que describimos, el aumento fue transitorio, siendo por ello innecesario realizar estudios familiares.

BIBLIOGRAFIA

1. KRAUT, J. R.; METRIK, M.; MAXWELL, N. R.; KAPLAN, M. M.: *Isoenzyme studies in transient hyperphosphatasemia of infancy. Ten new cases and review of the literature.* Am. J. Dis. Child. 1985; 139: 736-740.
2. NATHAN E.: *Transient hyperphosphatasemia of infancy.* Acta Paediatr. Scand. 1980; 69: 235-238.
3. WILSON, J. W.: *Inherited elevation of alkaline phosphatase activity in the absence of disease.* N. Engl. J. Med. 1979; 301: 983-984.
4. ABBASSI, V.; COLON, A. R.; SCHWARTZ, R. H.: *Benign elevation of serum alkaline phosphatase: transient and persistent variety.* Clin. Pediatr. 1984; 23: 336-337.

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 multicásuísticos, 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. Clin Esp 1979; 153: 399-402.

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

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

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

TABLAS:

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

FIGURAS:

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

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

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

ENVÍO DE LOS ORIGINALES:

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

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

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



NOTICARIO

PREMIOS

Premio Ordesa de Investigación 1989

El Premio Ordesa de Investigación Pediátrica ha sido concedido en el curso de la reciente Reunión Anual de Pediatría celebrada en Granada al trabajo titulado «Aplicación de la informática al manejo de la Historia Clínica» del que son autores J. Ardura, J. Martínez Robles, S. Pérez Cacho, M. C. Fernández Argüelles y J. Andrés, perteneciente a los departamentos de Pediatría y de Matemáticas de la Universidad de Valladolid.

Premio Arce de Nutrición Infantil 1989

El día 21 de octubre será entregado el Premio Arce 1989 de Nutrición Infantil en Oviedo. Este premio está anualmente patrocinado por Nestlé y fallado por la Sociedad de Pediatría de Asturias Cantabria, Castilla y León. En esta ocasión los autores galardonados son los Dres. A. Blanco Quirós, J. A. Gómez Carrasco, J. J. Tellería, T. Díez y F. Prieto, del Departamento de Pediatría de la Facultad de Medicina de Valladolid y el Servicio de Pediatría del Hospital Camino de Santiago de Ponferrada. El trabajo premiado presenta el título de «Valoración de la transferencia activa de las antiproteasas desde el suero al calostro».

XV JORNADAS DE FORMACION PEDIATRICA CONTINUADA

PEDIATRAS EXTRAHOSPITALARIOS DE VALLADOLID

14 de junio de 1989. 8,30 noche

ALIMENTACION EN EL NIÑO DE UNO A TRES AÑOS

HÉCTOR ESCOBAR CASTRO

Se celebrará en los Salones del Ilustre Colegio de Médicos de Valladolid.

AVANCES EN NEFROLOGIA PEDIATRICA

Oviedo, 5 al 7 de junio 1989

Organiza:

Sección de Nefrología Pediátrica
Hospital Universitario
N.º S.º de Covadonga
Departamento de Medicina

Lunes, 5 de junio 1989

9:30 Recogida de documentación.
10:15 Presentación del Curso.

Sesión matinal: *Tema monográfico:* El glomérulo en las enfermedades sistémicas.

10:30-11:30 *Puesta al día:* Glomerulopatías secundarias más comunes.
Dr. Serafin Málaga.

11:30-12:00 Descanso.

12:00-13:00 *Conferencia:* Avances en Patología renal.
Dr. Victoriano Pardo.

13:00-14:00 *Experiencia clínica:* Nefropatía Schönlein-Henoch.
Dres. Corsino Rey, Luis Miguel Rodríguez y Gonzalo Orejas

Sesión tarde:

16:00-17:00 *Conferencia:* Manejo de las malformaciones nefrourológicas congénitas. Dr. José Strauss.

17:00-18:00 *Protocolo:* Exploración básica en Nefrología Pediátrica.
Dr. Serafín Málaga.

Martes, 6 de junio 1989

Sesión matinal: *Tema monográfico:* Metabolismo calciofosfórico y de la vitamina D.

10:30-11:30 *Puesta al día:* Homeostasis mineral y riñón.
Dr. Fernando Santos.

11:30-12:00 Descanso.

12:00-13:00 *Conferencia:* Vitamin D in renal diseases.
Dr. James C. M. Chan.

13:00-14:00 *Experiencia clínica:* Hipercalcemia idiopática.
Dres. Luis Miguel Rodríguez, Corsino Rey y Gonzalo Orejas.

Sesión tarde:

16:00-17:00 *Conferencias:* Strategies for changing the progression of chronic renal failure.
Dr. William Mitch.

17:00-18:00 *Protocolo:* Exploración funcional en Nefrología Pediátrica.
Dr. Fernando Santos.

Miércoles, 7 de junio de 1989

Sesión matinal:

Mesa Redonda: Actualización terapéutica en Nefrología Pediátrica.

Moderador: Dr. Alfredo Yallo.

10:00-10:45 Infección urinaria.
Dr. José Luis Matesanz.

10:45-11:30 Síndrome nefrótico.
Dr. Samuel Gómez.

11:30-12:00 Descanso.

12:00-12:45 Hipertensión arterial.
Dr. Miguel García Fuentes.

12:45-13:30 Insuficiencia renal terminal.
Dr. Alfredo Vallo.

13:30 Clausura del curso y entrega de certificados.

**XVI REUNION NACIONAL
DE NEFROLOGIA PEDIATRICA
Y**

**V REUNION NACIONAL DE A.T.S.
DE NEFROLOGIA PEDIATRICA**

Organizado por:

SECCION DE NEFROLOGIA PEDIATRICA
HOSPITAL UNIVERSITARIO
NTRA. SRA. COVADONGA

Oviedo, 7 al 10 de junio, 1989

Día 8, jueves

PRIMERA SESION CIENTIFICA

9:00 h. Acto inaugural.

9:30 h. *Moderador:* Dr. F. Santos (Oviedo).

Conferencia: Mineral metabolism in chronic renal failure. Prof. Dr. J. C. M. Chan. Division of Pediatric Nephrology. Medical College of Virginia. Richmond. Virginia, USA.

10:45-11:00 h. *Descanso.*

11:00-13:00 h. *Comunicación al Tema Preferente.*

1. *Tratamiento continuado con eritropoyetina humana recombinante (EPO-Hur), en 16 niños anémicos y fracaso renal crónico (FRC).*

M. Navarro, A. Alonso, M. Gil, L. Espinosa. Sección de Nefrología, Hospital Infantil «La Paz», Madrid.

2. *Eficacia de la eritropoyetina humana recombinante (EPO-Hur) en el tratamiento de la anemia en niños con fracaso renal crónico (FRC). Estudio inicial.*

M. Navarro, A. Alonso, M. Gil, M. C. García Meseguer. Sección de Nefrología, Hospital Infantil «La Paz», Madrid.

3. *Efectos de la eritropoyetina en 21 pacientes con insuficiencia renal crónica en edad juvenil.*

R. Collado, G. Fortuny, M. Vilapryno, G. Martín, L. Gallís.

Servicio de Nefrología. Clínica Infantil «Vall d'Hebrón», Barcelona.

4. *Insuficiencia renal crónica severa en los tres primeros meses de vida. Estudio inicial de 18 casos.*

M. Navarro, M. J. Martínez Debora, A. Alonso, P. Galaron.

Sección de Nefrología, Hospital Infantil «La Paz», Madrid.

5. *Evolución de nueve lactantes con insuficiencia renal crónica severa en el primer año de vida.*

M. Navarro, A. Alonso, P. Galaron, M. J. Martínez Debora, M. Larrauri.

Sección de Nefrología. Hospital Infantil «La Paz», Madrid.

6. *Atención integral del insuficiente renal crónico en edad juvenil. Experiencia de un equipo interdisciplinar.*

A. Murillo, M. Sebastián, R. Collado, M. Vilapryno, G. Martín, S. Aragón.

Hemodiálisis Barcelona S. A., Barcelona.

13:00-14:00 h. *Lunch.* Real Club de Tennis de Oviedo.

SEGUNDA SESION CIENTIFICA

15:00-17:00 h. *Moderador:* Dr. R. Muley-Alonso (Madrid).

Comunicaciones libres:

1. *¿Es más alta la excreción urinaria de calcio en los niños del país Valenciano?*

C. Navarro.

Grupo de Nefrología Pediátrica. País Valenciano.

2. *Manejo de la calciuria en dos casos de hipoparatiroidismo idiopático.*

C. Villanueva, C. Calvo, J. Carrasco, M. Heras, C. Loris.

Unidad Nefrología Pediátrica. Hospital Infantil «Miguel Servet», Zaragoza.

3. *Regulación del 1,25 (OH)₂D y parathormona (PTH) en la hipercalcemia idiopática (HCI) en la infancia.*

E. Villa, M. Vázquez Martul, M. E. Martínez, J. L. Ecija, J. R. Villa, J. M. Cea.

Sección Nefrología, Hospital «Niño Jesús». Servicio Bioquímica, Hospital «La Paz». Servicio Pediatría, Hospital «Severo Ochoa», Madrid.

4. *Reabsorción proximal de ácido úrico y de sodio.*

R. Vilalta, C. Elías-Costa, M. Sentís, L. Callís.

Servicio de Nefrología, Hospital Infantil «Vall d'Hebrón», Barcelona.

5. *El GAP aniónico urinario: una determinación útil para establecer el diagnóstico de una acidosis metabólica hipercloremica.*

J. Rodríguez Soriano, A. Vallo.

Sección de Nefrología Pediátrica. Hospital Infantil de «Cruces». Departamento de Pediatría, Universidad del País Vasco, Bilbao.

6. *Pseudohipoadosteronismo normokaliémico en la pielonefritis aguda.*

G. Ariceta, A. Vallo, M.^a J. Quintela, S. Estébanez, R. Oliveros, J. Rodríguez Soriano.

Sección de Nefrología Pediátrica, Hospital de «Cruces», Bilbao.

7. *Manejo tubular renal de potasio en R. N. pretérmino y a término.*

M. Ubetaogoyena, A. Vallo, J. Rodríguez Soriano.

Sección de Nefrología Pediátrica. Hospital Infantil de

«Cruces». Departamento de
Pediatria, Universidad del País
Vasco, Bilbao.

Día 9, viernes

SEGUNDA SESION CIENTIFICA

9:30 h. *Moderador:* Dr. S. Málaga
(Oviedo).

Conferencia: Renal complications of HIV-1 infection in children. Prof. Dr. V. Pardo. Department of Renal Pathology, Veterans Administration Medical Center. University of Miami, Florida, USA.

Conferencia: Clinical and laboratory aspects of patients with HIV associated nephropathy. Prof. Dr. J. Strauss. Division of Pediatric Nephrology, Jackson Memorial Children's Medical Center-University of Miami, Florida, USA.

10:45-11:00 h. *Descanso.*

11:00-13:00 h. *Moderador:* A. Moreno Vega
(Sevilla).

Comunicaciones libres:

1. *Síndrome nefrótico puro (SNP) de los 10 a los 20 años.* N. Gallego, C. Felipe, M. T. Visa, A. Gonzalo, M. Mampaso, J. Ortuño.

Hospital «Ramón y Cajal», Madrid.

2. *Respuesta de los pacientes afectados de Hialinosis focal y segmentaria (HFS) con tratamiento triple (vincristina, ciclofosfamida y prednisona).*

B. de la Torre, L. Callís, J. Nieto.

Servicio de Nefrología Pediátrica. Hospital Infantil Ciutat Sanitaria «Vall d'Hebrón», Barcelona.

3. *Factores pronósticos en la GN segmentaria focal y en su recidiva postransplante.*

I. Zamora, J. Simón, S. Mendizábal, F. Martínez.

Sección de Nefrología. Hospital Infantil «La Fe», Valencia.

4. *HLA y nefropatía de Schönlein Henoch.*

R. Muley-Alonso, E. Paz, J. M. Laso, J. M. Moreno, J. Vara, A. Arnáiz.

Unidad de Nefrología Pediátrica. Servicio de Inmunología. Hospital «12 de octubre», Madrid.

5. *Respuesta a la sobrecarga proteica: Un test predictivo de nefropatía en niños diabéticos.* L. M. Rodríguez, A. del Molino, C. Rey, F. Rivas*, F. Santos, S. Málaga.

Sección de Nefrología Pediátrica. Unidad de Endocrinología Pediátrica(*). Hospital Ntra. Sra. de Covadonga. Universidad de Oviedo. Oviedo.

13:00-14:00 h. *Lunch.* Real Club de Tennis de Oviedo.

14:00-15:00 h. *Estudio multicéntrico nacional sobre tratamiento del síndrome nefrótico a cambios mínimos.*

J. L. Ecija Peiró (Madrid).

16:00 h. *Asamblea General de miembros.*

Día 10, sábado

TERCERA SESION CIENTIFICA

10:00-11:15 h. *Registro Nacional de pacientes en insuficiencia renal crónica.* J. Martín Govantes (Sevilla).

11:15-11:30 h. *Descanso.*

11:30-1 h. *Moderador:* Dr. R. Oliveros
(Bilbao).

Comunicaciones libres:

1. *Estudio transversal de la tensión arterial (TA) en la población de 4-18 años.*

M. E. Fernández Goula, L. Callís, M. L. de la Puente, M. Barredo, J. Canela, J. Alvarez,

E. Guasch, N. de Lara, C. Martí.

Hospital Infantil «Vall d'Hebrón». Generalitat de Catalunya. Barcelona.

2. *Hipertensión arterial en el trasplante renal.*

L. Callís, G. de Fortuny, B. de la Torre.

Servicio de Nefrología Pediátrica. Hospital Infantil «Vall d'hebrón», Barcelona.

3. *Rechazo agudo corticorresistente y tratamiento con Ganciclovir.*

L. Espinosa, M. C. García-Mesguer, A. Alonso, A. Peña.

Sección de Nefrología. Hospital Infantil «La Paz», Madrid.

4. *Insuficiencia renal terminal en el primer trimestre de vida.*

A. Alonso, M. Navarro, L. Espinosa, M. J. Martínez Deboira, G. Prieto.

Sección de Nefrología. Hospital Infantil «La Paz», Madrid.

5. *Medida del flujo plasmático renal con doppler pulsado tras sobrecarga proteica.*

J. Martín Govantes, A. Sánchez Moreno, A. López Barrio, J. Fijo.

Sección de Nefrología. Hospital Infantil «Virgen del Rocío». Sevilla.

6. *Vejiga inestable. Resultados del tratamiento médico con cloruro de oxibutina en 23 pacientes pediátricos.*

G. Pérez Prado, M. Espuña Pons, A. Roca Gutiérrez, J. Rovira Rovira, M. Rodríguez Miguélez.

Subdivisión de Pediatría. Hospital Clínico, Facultad de Medicina, Barcelona.

CLAUSURA DE LA REUNION.

PROGRAMA CIENTIFICO
DE LA REUNION DE A.T.S.

Día 7, miércoles

17:00-19:00 h. Recogida de Documentación en la Sede de la Reunión.

Día 8, jueves

9:00 h. *Acto inaugural.*

PRIMERA SESION CIENTIFICA: Salón Actos (2.º piso)

9:30-10:45 h. *Moderadora:* D.ª Carmen Fernández (Oviedo).

Mesa Redonda: Problemática de la asistencia del niño en Insuficiencia renal terminal.

Panelistas: D. José Luis Martínez (Presidente de ALCER ASTURIAS), D.ª María Dolores Alonso Fernández (Asistente Social, Oviedo), D.ª Olga Sommoano y D.ª Elena Leivas (Profesoras de EGB, Oviedo), D.ª María Concepción Fernández Pol (Psicólogo Clínico, Oviedo).

10:45-11:00 h. *Descanso.*

11:00-13:00 h. *Comunicaciones libres.*

1. *Cuidados de enfermería en recién nacidos con patología renal.*

M.ª L. Requejo Bayón, M.ª A. Díez Aladro.

Hospital Materno-Infantil Ntra. Sra. de Covadonga, Oviedo.

2. *Estudio de malformaciones nefrourológicas diagnosticadas prenatalmente.*

M. Arriola, T. Mingo, B. Ugarte, A. Martínez, L. Liceaga.

Hospital Materno-Infantil, San Sebastián.

3. *Tratamiento con eritropoyetina humana recombinante en niños.*

P. Aparicio, M.ª Teresa González de Garay, M. Martínez, M.ª A. Romero, P. Terán.

13:00 h.

Hospital Infantil «La Paz»,
Madrid.

4. *Urolitiasis en la edad pediátrica. A propósito de 21 casos.*

B. Ugarte, A. Martínez, M. Arriola.

Hospital Materno-Infantil, San Sebastián.

5. *Estudio a largo plazo del reflujo vesico-ureteral severo. A propósito de 52 casos.*

A. Martínez, C. Barriola, M. Arriola, B. Ugarte.

Hospital Materno-Infantil, San Sebastián.

13:00 h. *Lunch.* Real Club de Tenis de Oviedo.

Día 9, viernes

SEGUNDA SESION CIENTIFICA: Salón de Actos (2.º Piso)

9:30-10:45 h. *Conferencia:* Aspectos psicológicos del niño crónicamente enfermo.

Prof. Dr. José A. Flórez Lozano.

Catedrático de Ciencias de la Conducta. Director de la Escuela Universitaria de Enfermería. Universidad de Oviedo.

10:45-11:00 h. *Descanso.*

11:00-13:00 h. *Moderadora:* D.^a Margarita Simarro (Oviedo).

Mesa Redonda: Hipertensión arterial en la infancia.

Panelistas: L. Prats Ruiz (Murcia), M. Simarro y C. Fernández (Oviedo), M. López Ruiz y C. Morales Gómez (Sevilla), J. Fuentes, V. Bartolomé y P. Cotanda (Valencia).

13:00-14:00 h. *Lunch.* Real Club de Tenis de Oviedo.

14:00-16:00 h. ASAMBLEA GENERAL DE MIEMBROS.

II Memorial Profesor «GUILLERMO ARCE»

Santander, 6-7 octubre 1989

Viernes, 6

16:30 horas. Acto inaugural

17:00 horas. Mesa Redonda:

«Displasias Oseas»

Mod. F. Collado Otero.

— *Sistematización y actualización de las Displasias Oseas*

F. Collado Otero.

— *Genética de las Displasias Oseas*

J. Fernández Toral.

— *Problemática de los alargamientos Oseos.*

J. Palacios Carvajal.

Sábado, 7

9:00 horas. *Mesa Redonda.*

Avances en gastroenterología Pediátrica.

Introducción:

Moderador: C. Vázquez González.

— *Celiaquía*

I. Polanco Allue.

— *Fibrosis quística*

S. Carrasco Gandía.

— *Reflujo Gastroesofágico*

R. Lama More.

— *Enfermedad Inflamatoria*

G. Prieto Bozano.

— *Inmunología del tracto digestivo*

A. Blanco Quirós.

DISCUSION

11:45 horas. *Descanso.*

12:00 horas. *Conferencia Magistral:*

«Intolerancia a los azúcares 30 años después»

C. Vázquez González.

FUNDACION Heinz Koch

Convocatoria Ayudas 1990

AYUDAS DE INVESTIGACION

1. Se convocan 12 Ayudas de Investigación para trabajos a realizar en el área de la Gastroenterología y Nutrición infantil.
2. El importe de cada ayuda será de 300.000 pesetas, pudiendo optar a ellas todos los médicos con título de especialista en Pediatría.
3. Las solicitudes se enviarán por correo certificado a la Sede de la Fundación antes del 15 de diciembre de 1989.
4. Las solicitudes se harán con carácter individual, aun cuando en la realización y posterior publicación del trabajo participe un grupo de personas. Estas deberán acompañarse de una autorización del Director o Jefe responsable del Centro donde se vaya a realizar el trabajo.
5. Los beneficiarios de la Ayuda recibirán notificación de su aceptación y 100.000 pesetas del importe de la misma antes del 31 de enero de 1990 y se comprometen a ofrecer memoria de su trabajo junto con un resumen de 4 folios escritos a dos espacios (35-40 líneas/folio) como mínimo y de un máximo de 6 antes del 31 de diciembre de 1990. A la entrega de la memoria y resumen, recibirán las 200.000 pesetas restantes de la Ayuda. El trabajo puede publicarse como el autor (o autores) estimen oportuno, siempre que refieran explícitamente su realización bajo los auspicios de la Fundación H. Koch. Si éste no se publicase, la Fundación se reserva los derechos de hacerlo si el interés del mismo lo aconseja.
6. El solicitante hará constar su nombre, apellidos, fecha de nacimiento, dirección y teléfono, junto a los siguientes documentos:
 - Fotocopia compulsada del título de especialista en Pediatría.
 - *Curriculum Vitae* detallado.
 - Memoria del proyecto a realizar.
 - Autorización de la persona responsable de la Institución donde se vaya a llevar a cabo el trabajo.
7. En el caso de no tener cumplimentada la memoria del trabajo de investigación dentro del plazo de la convocatoria, o dentro de la prórroga que el Comité Científico concediera si lo estima procedente, el beneficiario deberá devolver a la Fundación Heinz Koch, el importe recibido.
8. Todos los solicitantes, al participar, aceptan las bases de esta convocatoria y el carácter inapelable del fallo de la Comisión Científica de la Fundación H. Koch.

Convocatoria de Premios ORDESA de Investigación 1990 Gastroenterología y Nutrición Pediátrica

La Sección de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica de la A.E.P. convoca un premio dotado con 1.000.000 de pesetas, patrocinado por ORDESA, S.A.

Los trabajos que opten a dicho premio deberán ajustarse a las siguientes:

B A S E S

1. El trabajo deberá versar sobre un tema de Gastroenterología y Nutrición Pediátricas.
2. Uno de los firmantes deberá pertenecer como miembro numerario o agregado a la Sección de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica.
3. El trabajo deberá ser realizado totalmente en nuestro país y no puede haber sido publicado parcial o totalmente.
4. El trabajo deberá presentarse escrito a doble espacio en hoja Din A4 y no será superior a 100 páginas, que deberán contener, si es necesario, los gráficos, fotos y tablas correspondientes. Se entregará original y 6 copias.
5. El trabajo quedará en propiedad de la firma patrocinadora.
6. La fecha límite de presentación de los trabajos será el 31 de enero de 1990.
7. Los trabajos deberán remitirse por correo certificado a: Dra. Paloma Jara Vega, Unidad de Gastroenterología, Hospital Infantil La Paz, P.º Castellana, 261, 28046 Madrid. En el remite no deberá constar el nombre ni dirección de ninguno de los firmantes. En su interior y en sobre aparte cerrado, en el que constará un lema, deberá incluirse el trabajo con título y sin nombre de los autores. En otro sobre cerrado constará el mismo lema en el exterior y en el interior, el título del trabajo y nombre de los autores.
8. El Tribunal quedará constituido por los miembros de la Junta Directiva de la Sección. Los miembros de la Junta Directiva no podrán optar al premio mientras dure su mandato. Si algún miembro del Tribunal tuviese vínculo familiar directo con un concursante, deberá ser sustituido por sorteo, por otro miembro numerario.
9. El trabajo premiado será presentado en la Reunión de la Sección a celebrar en Córdoba, los días 22, 23 y 24 de marzo de 1990, y otorgado en la misma en presencia del Presidente de la A.E.P. y de un representante de ORDESA, S.A. El diploma acreditativo del mismo será entregado en la Reunión Anual de la A.E.P.
10. Con la finalidad de preservar el anonimato, serán excluidos aquellos trabajos en los que figuren algunos datos de identificación tales como Centros Hospitalarios, nombres de poblaciones, etc., que puedan identificar al autor o autores del trabajo.
11. A criterio del Jurado, el premio podrá quedar desierto, en cuyo caso, el importe del mismo sería entregado a una Institución Benéfica relacionada con la infancia.
12. Los trabajos no premiados podrán ser solicitados por los autores a ORDESA, S.A. dentro del plazo de un año, indicando el título del mismo.
13. El fallo del Tribunal será inapelable, no comprometiéndose a mantener correspondencia concerniente a los trabajos presentados y estando capacitado para solicitar cuantas consultas crea oportunas.
14. La publicación y difusión de dicho premio a nivel nacional será realizada por la firma patrocinadora.



ESTA REVISTA SE EDITA CON LA COLABORACION DE

LA JUNTA DE CASTILLA Y LEON

Y

EL GOBIERNO AUTONOMICO DE CANTABRIA