

BOLETIN DE PEDIATRIA

SOCIEDAD DE PEDIATRIA DE ASTURIAS, CANTABRIA, CASTILLA Y LEON

Miembro de la Asociación Española de Pediatría

PUBLICACION TRIMESTRAL



Vol. XXX

abril-junio, 1989

Núm. 132

BOLETIN DE PEDIATRIA

SOCIEDAD DE PEDIATRIA DE ASTURIAS, CANTABRIA, CASTILLA Y LEON

PUBLICACION TRIMESTRAL

DIRECCION

REDACCION

ADMINISTRACION

Dpto. de Pediatría. Facultad de Medicina. VALLADOLID

SUSCRIPCION

ANUAL

España: 350 ptas.

Extranjero: 7 \$ U.S.A.

Vol. XXX

abril - junio 1989

Núm. 132

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 FRCO. 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 ÁPARICIO LOZANO

León: Dr. INDALECIO FIDALGO ALVAREZ

Palencia: Dr. RAMÓN MILLÁN DÍAZ

Salamanca: Dr. JOSÉ V. PEREÑA PRIETO

Cantabria: Dr. JOSÉ MIGUEL DIEZ 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: Garsi, S.L. Apartado 1.038. Londres, 17. 28028 Madrid (España)

SUMARIO

Páginas

Pediatría Extrahospitalaria

- ARDURA J., ARAGÓN M. P., MARTÍNEZ J. V., ANDRÉS J.: *Control del niño con patología cardíaca* 99

Revisiones

- CASTILLO J. L., DEL AGUILA C. M., ACUÑA D.: *La glándula pineal en el niño. I. Aspectos morfofuncionales y bioquímicos* 107
- REDONDO M. J., GUIASOLA F. J. A., ALDANA J., DUEÑAS A.: *Intoxicación por plomo en la infancia* 119

Originales

- ARDURA J., OCHOA C., ANDRÉS J., MARTÍNEZ ROBLES J. V.: *Aplicación del sistema Holter en los recién nacidos* 126
- LECUMBERRI S., MARTÍNEZ DE ARTOLA V., FERNÁNDEZ CALVO J. L.: *Crecimiento de patógenos intestinales en fórmulas infantiles* 133
- TORRES V., MARTÍN J. J., LLORENTE A., TELLERÍA J. J., SOLÍS P., BLANCO A., GUIASOLA F. J. A.: *Alteraciones de la inmunidad humoral y celular en la púrpura trombocitopénica idiopática infantil* 141
- GARROTE J. A., BLANCO A., TELLERÍA J. J.: *Especificidad de los anticuerpos antiendomisio en el diagnóstico de la enfermedad celíaca. Comparación con los anticuerpos antigliadina* 149

Pediatría Social

- SUÁREZ M. D., ITURRALDE M., SUÁREZ A., ZAZO C.: *Importancia del estudio de la agudeza visual en niños preescolares* 157

Caso radiológico

- FERNÁNDEZ GUINEA O., DOLZ JORDI J. L., LÓPEZ DÍAZ V., GARCÍA HERNÁNDEZ J. B., ORENSE COLLADO M.: *Caso Radiológico del trimestre. Quiste de duplicación esofágica* 161

Caso Clínico

- RODRÍGUEZ L., BABE J., RODRÍGUEZ C., LAPEÑA S., GONZÁLEZ H.: *Osteogénesis imperfecta tipo III. Diagnóstico intraútero* 163

Hace 25 años

- CRESPO HERNÁNDEZ M.: *El cobre y las proteínas plasmáticas en las sideropenias de la infancia* 167

Normas de Publicación

- Normas de Publicación 169

Noticario

- Mesa Redonda. Broncopatías Recidivantes 173
- III Curso de Formación continuada en Pediatría 175
- Convocatoria del Premio ORDESA de Investigación sobre Neonatología 1989 177

S U M M A R Y

Páginas

Ambulatory Pediatrics

- ARDURA J., ARAGÓN M. P., MARTÍNEZ J. V., ANDRÉS J.: *Assessment of children with cardiac pathology* 99

Reviews

- CASTILLO J. L., DEL AGUILA C. M., ACUÑA D.: *Pineal gland in children. I. Morpho-functional and biochemical aspects* 107
- REDONDO M. J., GUIASOLA F. J. A., ALDANA J., DUEÑAS A.: *Lead poisoning in the childhood* 119

Originals

- ARDURA J., OCHOA C., ANDRÉS J., MARTÍNEZ ROBLES J. V.: *Applications of Holter register in newborn babies* 126
- LECUMBERRI S., MARTÍNEZ DE ARTOLA V., FERNÁNDEZ CALVO J. L.: *Growth of intestinal pathogens in infantile formula* 133
- TORRES V., MARTÍN J. J., LLORENTE A., TELLERÍA J. J., SOLÍS P., BLANCO A., GUIASOLA F. J. A.: *Alteration of the cellular and humoral immunity in the childhood idiopathic thrombocytopenic purpura* 141
- GARROTE J. A., BLANCO A., TELLERÍA J. J.: *Specificity of antiendomysial antibodies in the diagnosis of coeliac disease. Comparison to gliadin antibodies* 149

Social Pediatrics

- SUÁREZ M. D., ITURRALDE M., SUÁREZ A., ZAZO C.: *Importance of visual acuity assessment in preschool children* 157

Radiological Case

- FERNÁNDEZ GUINEA O., DOLZ JORDI J. L., LÓPEZ DÍAZ V., GARCÍA HERNÁNDEZ J. B., ORENSE COLLADO M.: *Quarterly radiological case. Esophageal duplication cyst...* 161

Case Reports

- RODRÍGUEZ L., BABE J., RODRÍGUEZ C., LAPEÑA S., GONZÁLEZ H.: *Osteogenesis imperfecta type III. Prenatal diagnosis* 163

Twenty five years ago

- CRESPO HERNÁNDEZ M.: *Copper and plasmatic proteins in infantile sideropenia* 167

- NOTICIARY 173

PEDIATRIA EXTRAHOSPITALARIA*

Control del niño con patología cardíaca

J. ARDURA, M. P. ARAGÓN, J. V. MARTÍNEZ y J. ANDRÉS

INTRODUCCIÓN

Establecer un control, pauta o rutina asistencial sobre patología cardíaca en la edad infantil, requiere previamente la sistematización de tal patología.

El interés de este preámbulo se centra, en la necesidad de que el pediatra contemple otras posibilidades diferentes a las malformaciones cardíacas, a las cardiopatías congénitas (CC). En particular, pensando del presente hacia el futuro; ya que la dinámica de los problemas conlleva modificaciones de prevalencia que exigen información y atención hacia los cambios.

1. PATOLOGÍA CARDÍACA

Vamos a considerar las principales formas de patología cardíaca que pueden requerir hoy día la atención del pediatra.

1 a) *Cardiopatías congénitas*. Las CC aún acaparan la mayor prevalencia, si bien en descenso. Un estudio epidemiológico personal de 1981, sobre el censo de 1980 y publicado en 1984, mostraba que el 1 % de los recién nacidos (RN) era portador de CC (1, 2). Para una natalidad de 15/1.000, sobre 37,5 millones de población, cabía esperar 5.634 nuevas CC por

año. De las que no más del 50 % serían diagnosticadas en ese período y solamente unas 1.350 recibirían atención quirúrgica (1). Con tasas de natalidad actual inferiores al 10/1.000, las previsiones serían de 3.600 nuevos casos y 864 intervenciones quirúrgicas.

La demanda de atención por CC se reduce en origen; si bien hay que contar con el efecto acumulativo y la mayor supervivencia, que genera residuos, secuelas y otros numerosos problemas que requieren control (3-12).

1 b) *Cardiopatías adquiridas* (CA). Las CA como secuela de la carditis, experimenta en España el mismo declive que la fiebre reumática a partir de la década de los 80 (13). Hasta 1981, el número de casos acumulados en dos períodos (1967-73 y 1974-81) era equivalente, aunque la gravedad resultó mayor en el primero de ellos. De un promedio de 2 nuevos casos/año en la década de los 70, pasamos a no asistir ningún caso en los últimos 4 años (1984-88).

1 c) *Miocardiópatías* (MCP). Las enfermedades miocárdicas, sean idiopáticas (MCP propiamente dichas), o enfermedades específicas del músculo cardíaco (formas secundarias), van en franco aumento

* Sección patrocinada por el Laboratorio Ordesa S.A.

** Sección de Cardiología. Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología. Facultad de Medicina de Valladolid.

con el decenio de los 70. Quizá debido a la merma de procesos agudos y aparición de un tipo de patología que se ha considerado como «oculta» por las formas agudas hasta su declinación. En 1987 contabilizábamos 41 casos en un intervalo de 15 años (2,73/año), invirtiendo la tendencia respecto a las CA (14).

1 d) *Disritmias* (DRT). Las alteraciones de la frecuencia, el ritmo y la conducción cardíaca, hasta hace poco la «pariente pobre» de la cardiología pediátrica, por diversas razones, también han incrementado su prevalencia; cifrándose en más de 5 % el número de niños menores de 7 años que han padecido alguna forma de DRT. Siendo mucho más elevado en el caso de CC o CA previa; en particular tras la cirugía (3, 15, 16).

En nuestra experiencia (17), desde el año 1967 no ha hecho más que incrementarse el número de casos que consultaron por DRT, en la Sección de Cardiología del Departamento de Pediatría de Valladolid.

1 e) *Pericarditis*. Son un último y creciente problema patológico, que tras una época de prevalencia anterior, con declinación ligada a la aparición de los antibióticos, muestra de nuevo su presencia en los últimos años, en los que ya estamos atendiendo al menos 1 nuevo caso/año (3).

Estas variadas situaciones, han de ser tenidas en cuenta a la hora de proporcionar un sistema de salud para ellas. No sólo enfocado a la vigilancia, sino como todo sistema de control, puede rendir beneficios de promoción de salud en forma de profilaxis o prevención de complicaciones y de nuevos problemas.

2. CONTROL

La estructuración de control y seguimiento, parte de una base que asienta so-

bre el diagnóstico inicial: que puede adquirir así el concepto de control inicial. En el desarrollo conceptual y práctico de la estructura, hemos de tener en cuenta:

Medios

VARIABLES

Pauta o calendario.

2 a) *Medios*. En la época en que la Medicina ha llegado a un nivel máximo de sofisticación técnica, también se acepta que la anamnesis y la exploración física conservan la máxima vigencia como herramientas para su desenvolvimiento práctico. Con ellas debe incluirse la información, es decir, los conocimientos y actualización sobre las cuestiones de interés. En la tabla I se agrupan los medios con los que podemos afrontar el trabajo asistencial en patología cardiológica. Los tres primeros son asequibles a la interpretación del pediatra sin experiencia cardiológica. Le permitirán clasificar síntomas y manifestaciones; y valorar cuantitativamente pará-

TABLA I. MEDIOS PARA EVALUACION Y CONTROL DE SEGUIMIENTO

1.	ANAMNESIS
2.	EXPLORACIÓN FÍSICA (con somatometría)
3.	EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS SIMPLES
	Tensión arterial
	Laboratorio (Hematíes, Hb, Fe, Sat 02, etc.).
	Radiología
	Electrocardiograma
4.	EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS ESPECIALES INCRUENTAS
	Ecocardiografía
	Registro de Holter
	Test de esfuerzo
	Evaluación psicológica-psiquiátrica
5.	EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS ESPECIALES CRUENTAS
	Isotópica
	Electrofisiología intracavitaria
	Cateterismo

metros y variables básicos en los controles (frecuencia cardíaca, respiratoria, volumen cardíaco, alteraciones de la secuencia del ritmo, etc.). Cuando detecta alteraciones con esos medios, *sabe que puede solicitar* otras exploraciones cruentas o incruentas, de realización e interpretación especializada; con lo que se integrará de forma muy positiva en la cadena asistencial (3, 12, 15, 16, 18, 19).

Los medios y exploraciones enunciados, permiten valorar en su estado y desviaciones correspondientes, a las dife-

rentes variables que serán evaluadas en los sucesivos controles.

2 b) *Variables*. Las alteraciones anatómicas y funcionales del corazón, se expresan a través de cambios fisiopatológicos y hemodinámicos, que originan modificaciones de las variables fisiológicas, causando desviaciones del rango de la normalidad establecida. Por tanto, la cuantificación de éstas, reflejará el grado de alteración.

Consideramos operativa la agrupación de variables en la siguiente forma:

1) INDICADORES DEL ESTADO FUNCIONAL

VARIABLE	ALTERACIÓN
Frecuencia cardíaca	
Frecuencia respiratoria	
Volumen hepático	Fallo de función cardíaca (insuf.)
Índice cardio/torácico (RX)	
Aparición de III y IV ruidos	
Frecuencia cardíaca	
Ritmo (ECG, Holter)	Disritmias

2) INDICADORES DE COMPLICACIONES EVOLUTIVAS

Peso	
Talla	Malnutrición
Sideremia	
Persistencia de soplos	Residuos
Modificaciones de soplos	Endocarditis
Aparición nuevos soplos	Hipertensión pulmonar
Refuerzo de II ruido	Hipertensión pulmonar
Cicatriz queloide	Secuela
Bloqueo de rama (ECG)	Secuela
Bloqueo a-ventricular	Secuela
Modificación silueta (RX)	Residuo
Hematocitometría	Hemólisis prótesis
Coagulación	Tromboembol. prótesis
Saturación	Hipoxemia (crisis)
Test esfuerzo	Limitación física
Registro Holter	Disritmia

3) INDICADORES SOCIALES

Asistencia escolar	Defecto de capacitación
Orientación profesional	
Evaluación psicológica	Neurosis/psicosis reactivas
Evaluación psiquiátrica	
Información genética	Polución genética

2 c) *Pauta.* Siguiendo el mismo marco de ordenación estructural, a continuación detallamos el calendario de controles para las diferentes patologías.

2.c.1. *Cardiopatías congénitas.* En este contexto tienen ya interés equivalente las valoraciones pre y postoperatorias. En preoperatorio debemos distinguir dos situaciones, según que el diagnóstico se lleve a cabo en RN y lactantes o después de los doce meses de edad (tabla II).

Seis meses después (9-10 de edad), se repite la consulta. Es un control adecuado para establecer nueva valoración nutritiva, de la tendencia de los cortocircuitos a reducirse (radiología) o aumentar (radiología, refuerzo de II ruido), y constatar la aparición de síntomas o signos de cianosis en las formas de CC que se inician sin ella (Fallot).

Si la evolución no es favorable, resulta un buen control para establecer la indica-

TABLA II. PAUTA DE CONTROL EN PREOPERATORIO DE CARDIOPATIAS CONGENITAS

1 MES	3 MESES	9 MESES	15 MESES	ANUAL
Clínica RX	Clínica Nutrición RX Terapéutica	Clínica Nutrición RX ECG Analítica Ex. especiales	Clínica RX	Clínica Nutrición RX ECG Analítica Ex. especiales

Cuando el diagnóstico es neonatal, debe efectuarse un control con intervalo de 1 mes (4-6 semanas de edad). Este período permite valorar la tendencia funcional en sentido de agravación, estabilidad o mejoría; incluso se podrá establecer el diagnóstico de cierre espontáneo de numerosos casos de comunicación interventricular (CIV) y ductus arteriosus (DA); situación muy gratificante al medio familiar.

Los medios clínicos y la radiología simple son suficientes para estimar la tendencia; y con ello establecer la necesidad de iniciar terapéutica médica e incluso quirúrgica.

El control inmediato puede establecerse a los 3 meses (4 de edad). Los medios ya referidos son suficientes para evaluar el funcionalismo y la respuesta a la terapéutica, así como el estado nutritivo.

de exploraciones complementarias cruentas; anticipándonos al establecimiento de complicaciones potencialmente irreversibles como la hipertensión arterial pulmonar (HTAP).

Si la evolución es favorable o estacionaria, un nuevo intervalo de 6 meses (15 de edad) es suficiente; y a partir de éste, puede seguirse el control anual, tal como en los casos que se diagnostican a partir de los 12 meses de vida.

En este primer año, ha de prestarse atención a los indicadores de fallo funcional en forma de insuficiencia cardíaca (IC), desarrollo de complicaciones (HTAP), y aparición de signos de hipoxemia (cianosis, poliglobulia). Una vez hecho el diagnóstico, la clínica básica, laboratorio y radiología, son los medios de uso prioritario y suficientes.

En postoperatorio es conveniente disponer de un control inmediato y global, equivalente al establecido para el diagnóstico inicial; por constituir la referencia con el preoperatorio para evaluar el resultado hemodinámico; como con los sucesivos controles que permitirán la estabilidad o la aparición de intercurencias, complicaciones, residuos y secuelas (tabla III).

2.c.2. *Cardiopatías adquiridas.* A partir de la fase aguda, tanto de carditis como pericarditis, conviene un control a las 2-3 semanas, para valoración clínica, radiológica y serológica (tabla IV). El control inmediato será al mes, a fin de comprobar el estado funcional e inflamatorio, con exploraciones complementarias simples (radiología, ECG, laboratorio).

TABLA III. PAUTA DE CONTROL EN POSTOPERATORIO DE CARDIOPATÍAS CONGENITAS

INMEDIATO	1 MES	3 MESES	12 MESES	ANUAL
Clínica	Clínica	Clínica	Clínica	Clínica
RX	RX	RX	RX	RX
ECG	ECG		ECG	ECG
Analítica	Analítica	Analítica	Analítica	Analítica
Ex. especiales			Ex. especial Holter Test esfuerzo ¿Isotopos? ¿Cateterismo?	Ex. especial

La pauta ulterior se basará en intervalos de 1, 3 y 12 meses. La clínica, radiología y ECG son imprescindibles; y con ellos, adquiere relevancia el laboratorio, que permite detectar contaminaciones por virus de la Hepatitis B, hemólisis residuales y perturbaciones de coagulación por el uso de materiales protésicos.

El control de los 12 meses puede requerir además la valoración con Holter y test de esfuerzo; y en casos concretos, la cuantificación isotópica y hemodinámica con angiocardiografía.

Los sucesivos controles se mantienen con periodicidad pediátrica anual, ya que en algunas CC, que se consideran curaciones (CIA, CIV, DA), los pediatras cardiólogos espaciarán las consultas a 2-3 años, y corresponde al pediatra la responsabilidad del seguimiento y la posible detección de intercurencias.

Se regula el régimen de vida y la terapéutica.

Requiriendo la recuperación y normalidad del proceso inflamatorio cardíaco un tiempo no inferior a 12 semanas, el control inmediato será a los 3 meses (4 de evolución). La clínica, radiología y laboratorio, permiten valorar el grado de recuperación, para indicar los cambios consecuentes en el régimen de vida y la terapéutica.

Si la evolución no es favorable, se establece un control idéntico en 3 meses. Si es favorable, la pauta de control será de 6 y 12 meses, para mantener la periodicidad anual en el caso de secuela con enfermedad crónica. Cuando se produzca la restitución total, el control siguiente será enteramente responsabilidad del pediatra, con un intervalo semestral y posteriormente anual.

TABLA IV. PAUTA DE CONTROL EN CARDIOPATIAS ADQUIRIDAS

2-3 SEMANAS	1 MES	3 MESES	6 MESES	12 MESES
Clínica RX Analítica	Clínica RX Analítica Terapéutica	Clínica RX Analítica Terapéutica	Pediátrica	Pediátrica

2.c.3. *Miocardiópatías*. Si en el momento del diagnóstico acude en fallo funcional, se revisa al mes y ulteriormente con periodicidad semestral; que será la misma cuando el diagnóstico se establece de forma casual o en exploración rutinaria.

2.c.4. *Disritmias*. Las formas benignas se revisan con periodicidad anual. En general permiten establecer la desaparición de la DRT y tranquilizar definitivamente a la familia.

El bloqueo a-ventricular completo, si es estable, se controla anualmente, incluyendo Holter y test de esfuerzo.

La taquicardia paroxística en corazón sano y remitida, se vigila con periodicidad

anual, salvo nueva crisis, que requiere una nueva valoración. Si necesita medidas profilácticas, el intervalo aconsejado es de 4 meses, para vigilar efectos secundarios o adversos; en particular si se administra Amiodarona, debiendo entonces incluir además: edad ósea, velocidad de crecimiento, hormonas tiroideas y exploración oftalmológica.

Como apéndice y caso particular, diremos que los soplos inocentes, una vez catalogados como tales, no requieren ulteriores controles por sí mismos. La pauta anual de promoción de la salud, es suficiente para seguir su curso y la posible desaparición espontánea en el tiempo.

BIBLIOGRAFIA

- ARDURA, J.; KHATIB, A.; ARAGÓN, M. P. y SERRANO, L.: *Encuesta sobre 100 casos consecutivos de cardiopatías congénitas en el recién nacido*. Acta Pediatr. Esp., 1984; 42: 173-177.
- ARDURA, J.: *Epidemiología de las cardiopatías congénitas en España. Necesidad de una valoración permanente*. An. Esp. Pediatr., 1984; 21: 610-615.
- ARDURA, J.; MORENO, F.; PÉREZ, V. y QUERO, M.: *Cardiología Pediátrica*. Ed. CEA, SA. Madrid, 1987.
- FYLER, D. C.: *Evaluation psychosociale des enfants ayant survécu à une sévère maladie cardiaque de la prime enfance*. Coeur, 8: 553-554, 1977.
- LANDTMAN, B.: *Aspects psychologiques de la maladie cardiaque chez l'enfant*. Coeur, 8: 545-552, 1977.
- MOSS, A. J.: *Lo que debe saber cualquier médico general sobre el curso postoperatorio de los pacientes cardiopatas*. Pediatrics (ed. esp.), 1979; 7: 152-162.
- PERNOT, C.: *Problèmes scolaires et professionnels*. Coeur, 1987; 8: 557-572.
- RIBIERRE, M.: *Problèmes d'éthique médicale*. Coeur, 1977; 8: 661-664.
- ROSENTHAL, A. y CATAÑEDA, A. R.: *Crecimiento y desarrollo posteriores a la cirugía cardiovascular en lactantes y niños*. Progr. Enf. Cardiovasc., 1976; XVI: 39-54.
- SÁNCHEZ CASCOS, A.: *The recurrence risk in congenital heart disease*. EUR J. CARDIOL., 1978; 7: 197-210.
- CORONE, P.: *Cardiopathies congénitales*. Maloine éd., Paris, 1972.

12. GASUL, B. H.; ARCILLA, R. A. y LEV, M.: *Heart disease in children*. Pitman Med. Pub. Inc., Philadelphia, 1966.
13. ARDURA, J.; KHATIB, A.; TORRES, J.; GIMENO, F. y SERRANO, L.: *Carditis reumática y evolución en el futuro*. An. Esp. Pediatr., 1981; 14: 151-165.
14. ARDURA, J.; ANDRÉS, J. y SILVA, J. C.: *Miocardopatías en el niño*. Medicine, 1987; 4 edic., 82: 3.486-3.493.
15. GARSON, Jr. A.: *The electrocardiogram in infants and children: A systematic approach*. Lea & Febiger, Philadelphia, 1983.
16. HESSLEIN, P. S.: *Noninvasive diagnosis of dysrhythmias*. En Gillette, P. C. & Garson jr, A. (eds.), New York, Grune & Stratton, 1981, 59.
17. ARDURA, J.: *Disritmias en la infancia. Avances diagnósticos y terapéuticos*. En *Avances en Pediatría*. M. Crespo (ed.), II Sympos. Heinz Koch, Oviedo, 1985: 143-153.
18. DAVIGNON, A.; RAUTAHARJU, P. y BOISELLE, E. et. al.: *Normal ECG standards for infants and children*. Pediatr. Cardiol., 1979; 1: 123-152.
19. GUNTHEROTH, W. G.: *Electrocardiographie de l'enfant*. Maloine éd., Paris, 1969.

Petición de Separatas:

Dr. J. ARDURA FERNÁNDEZ
Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología
Facultad de Medicina
C/ Ramón y Cajal, s/n
47005 VALLADOLID



REVISIONES

La glándula pineal en el niño. I. Aspectos morfofuncionales y bioquímicos

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

RESUMEN: La pineal, conocida desde la antigüedad, y considerada hasta mediados de este siglo como un órgano vestigial, se reconoce como glándula endocrina a partir del descubrimiento de la melatonina, su principal hormona, de estructura indólica y derivada de la serotonina a partir del triptófano. Está inervada principalmente por una vía retino-hipotálamico-epifisaria, que utiliza noradrenalina como neurotransmisor, y presenta un desarrollo filogenético muy interesante, pasando de tener una función fotorreceptora en especies inferiores, a desarrollar una función claramente secretora en el hombre. Su vía metabólica principal está encaminada a la síntesis de melatonina, en la cual participa la N-acetiltransferasa (NAT), que, al ser la enzima limitante de la reacción, está controlada precisamente por los cambios en el fotoperíodo ambiental. De esta forma, la NAT se activa por la noche (en la oscuridad), y se inhibe por el día (por la luz), lo que condiciona un ritmo circadiano en la síntesis de melatonina (y otros indoles pineales), que será el origen de la sincronización de diversos ritmos endocrinos y no endocrinos del organismo. **PALABRAS CLAVE:** GLÁNDULA PINEAL. INFANCIA. VÍAS METABÓLICAS. RITMOS CIRCADIANOS.

PINEAL GLAND IN CHILDREN. I. MORPHO-FUNCTIONAL AND BIOCHEMICAL ASPECTS (SUMMARY): The pineal gland, previously considered vestigial, is now recognized as an endocrine gland based on the synthesis of melatonin, an indolic hormone derived from tryptophan. This gland is mainly innervated by a retino-hypothalamic-epiphysary pathway, with noradrenaline as a neurotransmitter. Its phylogenetic development is typified by its photoreceptor function in a lower animal species, and clearly endocrine function in human. Its main metabolic pathway synthesizes melatonin, a reaction in which N-acetyltransferase (NAT), a limiting enzyme controlled by changes in photoperiod is involved. In this sense, the dark phase of the cycle (night) stimulates NAT activity, while the light phase of the cycle (day), inhibits NAT, conditioning a circadian rhythm in the synthesis of melatonin (and other pineal indoles), which may well be the basis for synchronization of endocrine and non endocrine rhythms. **KEY WORDS:** PINEAL GLAND. CHILDHOOD. METABOLIC PATHWAY. CIRCADIAN RHYTHM.

I. INTRODUCCIÓN

Probablemente ningún órgano del cuerpo humano ha carecido durante tanto tiempo de un conocimiento de su función

como la Glándula Pineal. Prueba de ello han sido las distintas hipótesis que sobre dicha glándula han existido a lo largo de la historia.

Los estudios realizados por el neuroanatomista KAPPERS (1), proponen a HERÓFILO DE ALEJANDRÍA (325-280 a.C.) como el primero en observar la existencia de la glándula pineal en la especie humana. La literatura hindú antigua hace asimismo referencia a la pineal como órgano de clarividencia y meditación, que permitía al hombre recordar sus vivencias anteriores. Posteriormente la medicina grecorromana clásica consideró a la pineal como una estructura capaz de materializar y vehicular el flujo del pensamiento desde el tercer al cuarto ventrículo.

VESALIO señala su situación anatómica en su célebre obra «De Humanis Corporis Fabrica» (2). Más tarde en el siglo XVII, DESCARTES la consideró como el asiento del alma, postulando la existencia de un mecanismo *ojo-epífisis-músculo* y estableciendo intuitivamente su posible significado funcional (Figura 1) (3). Durante todo

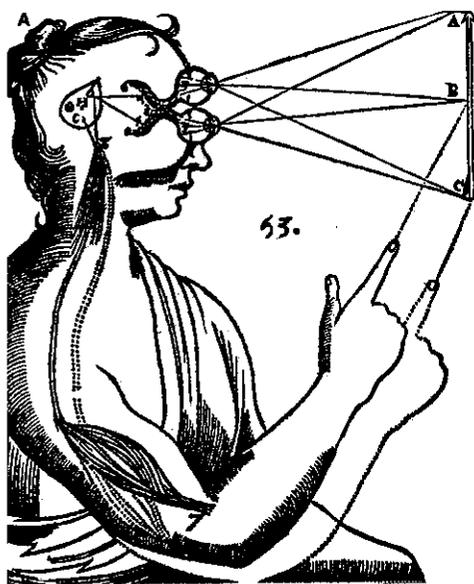


FIG. 1. Representación cartesiana de la función de la glándula pineal. La luz, a través de los ojos, actuaría sobre la glándula pineal que a su vez tendría funciones coordinadoras motoras.

el siglo XVIII, la pineal permanece en el olvido, y se describe a esta glándula como el vestigio del órgano primitivo sensible a la luz denominado tercer ojo, descubierto en algunos vertebrados inferiores.

En 1898 HEUBNER (4) publica el caso clínico de un niño que presentaba pubertad precoz acompañada de la existencia de un tumor en la pineal, iniciando así una observación que llevaría en los siguientes cincuenta años a la descripción de otros casos similares de niños con tumores de la pineal asociados a alteraciones de la pubertad (tanto pubertad precoz como retraso puberal) (5). La asociación de tumor pineal con disfunción sexual, dio pie a diversas hipótesis en un intento de esclarecer si se trataba de una glándula con actividad antigonadotrófica. Las investigaciones llevadas a cabo en los últimos años sobre la constitución íntima de la epífisis han servido para descubrir en ella importantes detalles de su estructura y función.

Existía desde hacía tiempo una cierta sospecha sobre la naturaleza endocrina de la glándula pineal, que se transformó en certeza con el descubrimiento en la misma de una hormona de estructura indólica que se denominó melatonina (de melánica y serotonina, porque se observó que era similar a la serotonina, y clareaba el pigmento cutáneo en los anfibios) y su aislamiento posterior por LERNER y cols. (6, 7). Posteriormente, WURTMAN y cols. (8) establecieron que la melatonina ejerce su acción sobre una serie de órganos diana, que generalmente constituyen parte del sistema endocrino. Casi de forma simultánea, se descubrió que la pineal está influenciada de forma decisiva por factores ambientales, entre los que destacan la iluminación (ciclos luz-obscuridad), tanto natural como artificial (9-13).

En la actualidad, se poseen suficientes conocimientos básicos sobre la estructura,

ultraestructura, bioquímica y fisiología de la glándula pineal en los mamíferos para reconocerla como un órgano neuroendocrino activo que responde de forma primaria al estímulo luminoso (y secundariamente a señales hormonales originadas en tejidos periféricos), mostrando ritmos circadianos e influenciando la actividad metabólica de numerosas glándulas endocrinas.

Con este trabajo pretendemos dar una visión general de los aspectos morfofuncionales y endocrinos de la glándula pineal, desde el desarrollo fetal hasta la pubertad, dividiéndolo, por su extensión, en dos partes. En la Parte I se estudian la Anatomía, Histología y Bioquímica de la glándula, y en la Parte II, la Fisiología, Regulación y Función, deteniéndonos en el estudio de la principal patología pineal en pediatría, como son los tumores de la región epifisaria.

II. ANATOMÍA E HISTOLOGÍA DE LA GLÁNDULA PINEAL. DESARROLLO EMBRIONARIO

A. Anatomía de la glándula pineal

1. Estructura

La glándula pineal es una pequeña estructura que emerge de la porción pósterosuperior del diencefalo y que se encuentra apoyada sobre la lámina cuadrigémina. Está rodeada de una rica red vascular-nerviosa y fuertemente adherida a las meninges, formando parte de los órganos circunventriculares.

La pineal humana, de color grisáceo y 100 a 180 g de peso, mide aproximadamente $6 \times 5 \times 4$ mm. en el adulto. Este tamaño no guarda relación con el peso del cerebro, ni con la raza, sexo, etc. (14). Está situada en la depresión existente entre los tubérculos cuadrigéminos anteriores,

unida al cerebro por medio de un pedúnculo que se divide en una cintilla inferior, que comprende la comisura posterior y una cintilla superior que incorpora la comisura habenular. La mayor parte de la glándula está cubierta por los plexos coroideos. El tercer ventrículo penetra en la glándula formando el denominado receso pineal.

2. Inervación

En la glándula pineal humana, se encuentran dos tipos de fibras nerviosas aferentes: las propiamente cerebrales, de procedencia aparentemente comisural (fibras comisurales) y las vegetativas (simpáticas y parasimpáticas). Se han descrito también fibras de carácter eferente, cuyo origen estaría en las neuronas del ganglio intrapineal.

La descripción de las fibras simpáticas fue hecha por CAJAL en el año 1904 (15), siendo KAPERS (1) el primero que hizo una clara sistematización de las mismas describiendo el nervio coronario y, junto con RODRÍGUEZ PÉREZ (16), puso de manifiesto su origen en el ganglio cervical superior.

La inervación simpática la proporciona la vía retino-hipotalámico-epifisaria, que es el eje sobre el que se organiza desde el punto de vista neural la relación de la glándula pineal con el propio organismo y con el exterior (Figura 2) (17). Está constituido en su parte inicial por un tracto de fibras amielínicas que se originan en la capa ganglionar de la retina. Realiza su primera sinapsis en el núcleo supraquiasmático, de donde se proyecta un haz de fibras que conecta con el área periventricular de la región tuberal ventral del hipotálamo (18). Las neuronas de esta área conectan con las del núcleo hipotalámico lateral; éste a su vez proyecta fibras que hacen sinapsis con el asta intermedio-lateral de la

médula cervical (19), de cuyas neuronas parten fibras hacia el ganglio simpático cervical superior (GCS). La mayoría de las fibras postganglionares del ganglio cervical superior se dirigen a la glándula pineal directamente constituyendo el nervio coronario, y el resto lo hace a través de los vasos de la pía que la irrigan (20). El nervio coronario, dado que se produce en ambos ganglios simpáticos cervicales, se presenta como un par nervioso en algunos mamíferos. En el hombre, ha sido descrito indistintamente como un nervio único y como par nervioso (21).

Las llamadas fibras centrales o intercomisurales, proceden de puntos no conocidos del sistema nervioso central y penetran en la glándula a través de las comisuras habénular y caudal. Desde los trabajos de KAPPERS (22) se han descrito estas fibras como aberrantes ya que se decía que penetraban en la glándula por una de las comisuras y salían por la contralateral sin sinapsis aparentes en las células parenquimatosas, explicándose su relación con la glándula como un fenómeno ontogénico, por proximidad geográfica, durante el desarrollo de ambas comisuras y el cuerpo pineal.

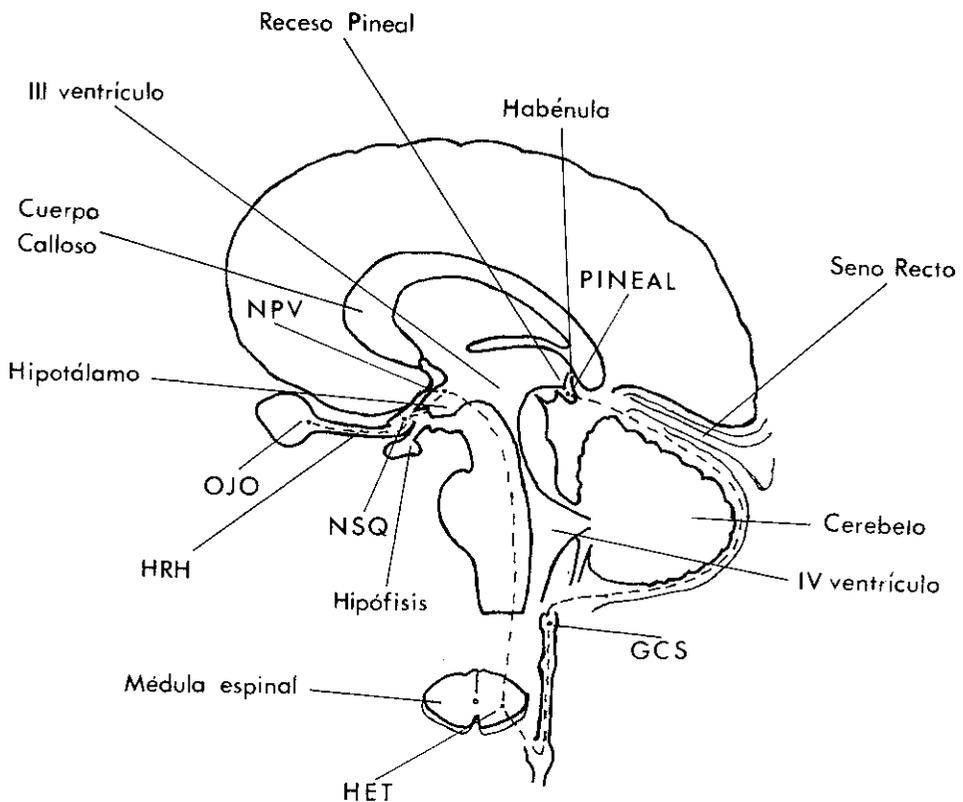


FIG. 2. Inervación simpática de la glándula pineal. La vía nerviosa se inicia en el ojo, que a través del haz retinohipotalámico (HRT), alcanza el núcleo supraquiasmático del hipotálamo (NSQ). De aquí, a través del área periventricular hipotalámica (NPV), llega la información nerviosa al ganglio cervical superior (GCS) pasando por el asta intermediolateral de la médula cervical (HET). Del GCS parten las fibras postganglionares simpáticas que terminan en la glándula pineal.

La hipótesis de la naturaleza aberrante de estas fibras y su carácter no funcional dentro de la pineal ha empezado a descartarse, ya que numerosas respuestas de tipo experimental apuntan hacia lo contrario: así, se ha comprobado en los últimos años que la estimulación fotoeléctrica, después de una simpatectomía bilateral produce respuestas en la glándula pineal, ocurriendo lo mismo si se estimula la habénula (23). Las fibras de la comisura habenular son las más numerosas, y aunque no se tiene conocimiento exacto del lugar de origen de dichas fibras, podría estar a nivel del ojo.

B) *Histología de la glándula pineal*

1. *Estructura*

La célula principal de la glándula pineal es el pinealocito o célula parenquimatosa (representa el 82 % del total glandular, rodeado de elementos gliales, principalmente astrocitos) que presenta de forma característica una o varias prolongaciones que se originan en el cuerpo celular, terminando en el espacio perivascular (alrededor de los capilares) y ocasionalmente entre los pinealocitos (24). La apariencia general de los pinealocitos puede cambiar con la hora del día, edad del animal y estado reproductivo (25). La histología general de la glándula pineal es muy variable. En la especie humana, el parénquima pineal está subdividido en cordones celulares o lóbulos (también llamados folículos o rosetas), por la penetración en la glándula desde su cápsula de una serie de septos de tejido conectivo (26). Además del pinealocito o célula principal y las células gliales se encuentra la controvertida célula intersticial, tipificada por unos como un pinealocito modificado y por otros como una célula glial. En menor cantidad se observan ependimocitos, células nerviosas y un número indeter-

minado de linfocitos, plasmocitos, mastocitos, melanóforos, fibroblastos y fibrocitos.

PEVET (27) distingue dos tipos de pinealocitos:

— *Pinealocito claro o tipo I*: con vesículas granulares que probablemente sean la representación morfológica del producto de secreción de la glándula. Presenta las características propias de cualquier célula. El núcleo es polimorfo con gran riqueza de cromatina y con la presencia ocasional de estructuras microfilamentosas. En el citoplasma el retículo endoplasmático es variable, presentando estructuras en forma vacuolar, cisternal o incluso saculada.

— *Pinealocito oscuro o tipo II*: no posee gránulos pero contiene un material floculento en las cisternas del retículo endoplasmático. Y que representa también algún material de secreción.

Según COLLINS (28) el desarrollo filogenético de las células claras en las pineales de los mamíferos es lo que correspondería a las células fotorreceptoras. Por ello esta categoría celular es la considerada actualmente como pinealocito estricto y a la que se refieren la mayoría de los autores cuando usan esta denominación.

Las mitocondrias llaman la atención porque se pueden observar unas de gran tamaño, normalmente presente en los pinealocitos tipo I, y otras más pequeñas presentes en el pinealocito tipo II. Los contornos de ambos tipos son variables encontrándose formas en palillos de tambor, herradura y tubulares.

En humanos, el citoplasma se caracteriza por ser basófilo y presentar gránulos de lipofucsina a partir de la pubertad, siendo más numerosos a medida que el individuo avanza en edad. Con microscopía óptica, se pueden detectar en los pi-

nealocitos partículas de glucógeno y vacuolas lipídicas pequeñas solas o asociadas a pigmentos en una proporción del 3 % y 50 % respectivamente, cuyo número también aumenta con la edad (29).

En cuanto a su distribución, las vacuolas lipídicas epifisarias son escasas y se sitúan en la periferia de la glándula, mientras que en las viejas los lípidos aparecen irregularmente distribuidos (29).

Las células gliales de la pineal humana corresponden mayoritariamente a astrocitos fibrosos. Poseen abundantes prolongaciones y núcleo compacto. En ocasiones se han descrito en el centro de lobulillo epifisario, uno o dos astrocitos gigantes, que constituyen la denominada «glía monstruosa de Weigert» (26).

2. *Morfogénesis y desarrollo embrionario*

El desarrollo histológico de la glándula pineal de los mamíferos se ha estudiado con detalle en la rata y su patrón es en general aceptable para todos los mamíferos. El esbozo inicial se observa entre los días 12 y 14 después de la fecundación, apareciendo una evaginación en el techo del diencefalo, entre las comisuras habenular y caudal que va desarrollándose progresivamente en dirección dorso-caudal. Este proceso, llamado fase morfogenética, se prolonga durante dos o tres días, dando paso hacia el día 16 a la segunda fase o fase proliferativa, en la que se produce, a partir del epitelio neural, la emigración de pinealoblastos y espongioblastos primitivos, los cuales evolucionarán a pinealocitos y astrocitos respectivamente, y suponiendo, aunque no se ha observado de una manera totalmente cierta, que los ependimocitos y oligodendrocitos poseen el mismo origen.

Procedentes de la cresta neural se producen en esta misma fase la emigración de

schwanocitos, melanocitos y simpaticoblastos, mientras que el mesénquima meníngeo da lugar a la formación de fibroblastos, células endoteliales y posiblemente a los mastocitos e histiocitos que se encuentran en el parénquima pineal (30).

La tercera fase, denominada por QUAY de hipertrofia glandular, se extiende desde el período postnatal inmediato hasta la 9-12 semanas de vida, en las que se contempla el proceso de maduración total de la glándula. En esta fase se asiste al proceso de estructuración topográfica y funcional de la glándula, y a la invasión nerviosa de carácter vegetativo que dio comienzo en el momento del nacimiento (31). Durante el segundo período o fase proliferativa los elementos que emigran de las diferentes matrices se van disponiendo en islotes, de los cuales los más periféricos están constituidos por las células claras y los más centrales por las más oscuras.

En la especie humana, la pineal aparece en el segundo mes del desarrollo uterino, en el estadio de 6-8 mm. a partir de tres esbozos que emergen de la porción del diencefalo. Uno de ellos es el equivalente al ojo parietal de los ciclostomos y queda atrofiado; otro más posterior que es el que da origen a la pineal, y en tercer lugar y de una manera esporádica, puede aparecer otro esbozo paraepifisario que no se desarrolla.

3. *Desarrollo ontogénico en el hombre*

La evolución en el hombre sigue, en términos generales, un camino muy parecido al descrito en el esquema general. Las diferencias más significativas las encontramos a nivel de la organización estructural. Sus componentes celulares durante la fase embrionaria se disponen formando cordones que después constituirán dos lóbulos o porciones separados por un tracto conjun-

tivo que a partir del nacimiento se hace imperceptible, hablando algunos autores (32) incluso de diferencias de organización dentro de ambos lóbulos, pero éstas no han sido establecidas claramente.

En esta fase fetal se afirma que existe actividad funcional pinealocítica en virtud de la presencia ostensible y numerosa de bandas sinápticas entre los pinealocitos y también por la detección de serotonina con técnicas de inmunofluorescencia (33).

Estos cambios histológicos se acompañan de alteraciones importantes de la estructura lobular, que cambia profundamente y desaparece, dando lugar a grandes modificaciones evolutivas y adoptando un patrón denominado en mosaico que se completa hacia el noveno mes de vida postnatal; sin embargo, esta organización no es definitiva, evolucionando hasta desaparecer poco después del año de vida postnatal, momento en el que también aparecen en el parénquima elementos celulares parecidos a las células ependimales y cuyo origen es subcomisural (34).

Al final de la vida fetal y en la primera infancia, el parénquima está compuesto de células grandes poco cromofílicas y de células pequeñas muy cromofílicas. Las células pequeñas, que se creen que son formas inmaduras de las células grandes, desaparecen en la última infancia. Cuando el pinealocito madura, asume una configuración epitelioides y desarrolla su núcleo grande, irregular y lobulado. Las prolongaciones que surgen de los pinealocitos y que se disponen en el espacio perivascular, son escasas hasta los 8 años de edad (35). No se sabe sin con el avance de la edad continúa aumentando cuantitativamente o su relación estructural con los vasos sanguíneos se conserva (36).

Quizá sea el pinealocito una célula donde el desarrollo filogenético sea más evidente, pasando de tener una función

fotorreceptora en especies inferiores a desarrollar una función claramente secretora en el humano.

III. BIOQUÍMICA DE LA GLÁNDULA PINEAL

A. Síntesis de melatonina

Hoy se reconoce que la bioquímica moderna de la glándula pineal tuvo su origen tras el aislamiento de la N-acetil-5-metoxi-triptamina por LERNER y cols. (6, 7). Un año después de estos descubrimientos se encontró que la pineal contenía los enzimas necesarios para la síntesis de melatonina a partir de la serotonina (37), y poco después se estableció que el ciclo luz-oscuridad era un importante factor que determinaba la actividad bioquímica de la glándula pineal (38). Se conoce mucho más sobre la bioquímica y la fisiología de la melatonina que sobre cualquier otro componente pineal.

La síntesis de melatonina se realiza a partir del triptófano (Figura 3). La capacidad de la pineal para producir metoxiindoles es debida, al menos parcialmente, a los altos niveles de triptófano hidroxilasa dentro de la glándula. Después de la captación del aminoácido por el pinealocito, el enzima hidroxilante lo convierte en 5-hidroxi-triptófano. Tras este paso, el 5-hidroxi-triptófano es descarboxilado por el enzima L-aromático-aminoácido-decarboxilasa, enzima que está ampliamente distribuida en el organismo. Esta reacción da como resultado la formación de serotonina; el contenido de esta amina es mayor en la glándula pineal que en ningún otro órgano del cuerpo. La serotonina es el precursor común de numerosos indoles formados dentro de la glándula pineal. En una segunda etapa la serotonina es convertida en melatonina. En primer lugar la serotonina es acetilada por el enzi-

ma N-acetil-transferasa (NAT); el producto de esta reacción es la N-acetil-serotonina. Este paso requiere un grupo acilo que es proporcionado por el acetyl-Co A. La formación de melatonina a partir de la N-acetil-serotonina está catalizado por el enzima hidroxil-indol-O-metil-transferasa (HIOMT). Durante esta conversión el grupo metilo es proporcionado por la S-adenosil-metionina (39).

alta actividad de la enzima acetiladora. La magnitud de este cambio día-noche en la actividad de la NAT varía entre las distintas especies; sin embargo uniformemente la oscuridad se asocia con una elevación en la actividad de este enzima. Como consecuencia de la actividad incrementada de la NAT durante la noche los niveles pineales de N-acetil-serotonina están también aumentados. Considerando la gran ampli-

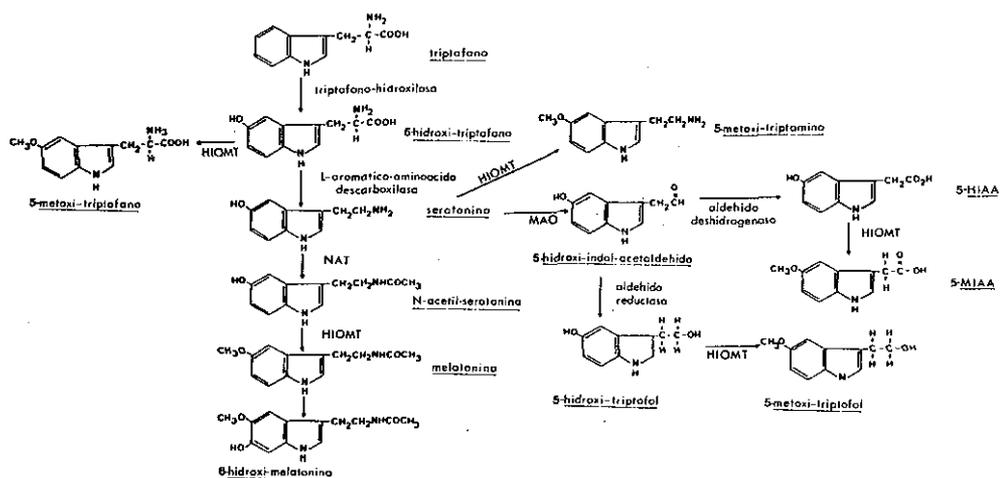


FIG. 3. Esquema general de las principales vías metabólicas que tienen lugar en la glándula pineal, con la formación de los productos hormonalmente activos: melatonina, 5-hidroxitriptofol y 5-metoxitriptofol. HIOMT: Hidroxiindol-O-metil-transferasa; NAT: N-Acetiltransferasa; MAO: Monoaminoxidasa; 5-HIAA: ácido 5-hidroxiindolacético; 5-MIAA: ácido 5-metoxiindolacético.

B. Metabolismo de los indoles de la glándula pineal

La conversión de serotonina en melatonina está bajo el control del ciclo luz-oscuridad al cual los animales están expuestos. De forma característica los períodos de luz se asocian con altos niveles pineales de serotonina y baja actividad de NAT. Por el contrario, durante el período diario de oscuridad disminuye la cantidad de serotonina probablemente porque es convertida en N-acetil-serotonina por la

tud del ritmo que muestra el enzima acetilador a través del ciclo de 24 horas ha sido propuesto que la NAT es el enzima limitante en la producción de melatonina (40).

Se pensó inicialmente que la HIOMT, enzima que cataliza la conversión de N-acetil-serotonina a melatonina, también exhibía un ritmo circadiano; sin embargo hoy se cree que la variación observada en dicho enzima durante las 24 horas del día, no representa un verdadero ritmo circadia-

no, y dependen de los cambios en la concentración de su sustrato (41).

La estimulación generalizada de la pineal durante la noche tiene como consecuencia un gran aumento de la concentración de melatonina dentro de la glándula. En muchas especies en las cuales los niveles de melatonina han sido medidos, la oscuridad se asocia con grandes elevaciones de esta hormona pineal (42); siendo esta elevación independiente de si el animal es activo por la noche o durante el día (43).

La serotonina sintetizada por la epífisis sirve como sustrato para la formación de otros indoles pineales (Figura 3). Así la mono-amino-oxidasa (MAO) convierte a la serotonina en 5-hidroxi-indol-acetaldehído, un intermediario inestable que o bien es oxidado a 5-hidroxi-indol-acético (5HIAA) o reducido a 5-hidroxi-triptofol. Por acción de la HIOMT el 5HIAA es convertido en 5-metoxi-indol-acético, mientras que el 5-hidroxi-triptofol se transforma en 5-metoxi-triptofol (44). Este último indol muestra un ritmo en sus niveles tanto en la glándula pineal como en el plasma de la rata, semejante al descrito para la melatonina, por ello ha sido promovido como un producto hormonal pineal muy importante (39).

Hay algunos autores que insisten en que el efecto hormonal de la glándula pineal está mediado por péptidos más que por indoles. El mejor conocido de ellos es la arginina-vasotocina (AVT), un nonapéptido que se ha mostrado que posee un efecto inhibitorio sobre el sistema reproductor. De acuerdo con PAVEL (46) la AVT es

liberada bajo la influencia de la melatonina en el LCR y actúa sobre el eje hipotálamo-hipófisis.

El desarrollo de los ritmos circadianos en el metabolismo indol de la pineal, depende por supuesto del desarrollo de cada componente del mecanismo regulador. En rata y pollo (47, 48), el último factor en desarrollarse es la capacidad de transformar N-acetil-serotonina en melatonina, ya que el enzima HIOMT es indetectable antes de la mitad de la segunda semana de vida. El desarrollo de este enzima parece ocurrir antes en el mono y la oveja (49, 50). Los fetos a término de ambas especies tienen niveles fácilmente detectables de HIOMT. Antes de la aparición de la capacidad de sintetizar melatonina en rata y pollo aparece la NAT a mitad de la segunda semana de vida y adquiere proporciones de adulto en pocos días (47-50).

La razón de que el ritmo de la NAT pineal aparezca en este momento se debe, aparentemente, a que la glándula pineal hasta ese momento no es inervada por los nervios que segregan noradrenalina según un ritmo circadiano. Al final de la primera semana de vida, o quizá uno o dos días antes, el circuito necesario procedente del hipotálamo ha sido completado y el reloj endógeno situado probablemente a nivel del núcleo supraquiásmático está también funcionando para dirigir el ritmo pineal. La conexión retino-hipotalámica parece estar completa de forma temprana en el desarrollo, ya que la exposición de animales jóvenes a la luz puede suprimir el aumento de NAT durante la noche (51).

BIBLIOGRAFIA

1. KAPPERS, J. A.: *Short history of pineal discovery and research*. En KAPPERS, J. A. and SCHADE, J. P. (eds.), *The pineal gland of vertebrates including man*. Amsterdam-New York. Progr. in Brain Research, vol. 52. 1979; pp. 1-22.
2. VESALIUS, A.: *De humani corporis fabrica, libri septem*. 2.^a ed. Basilea 1955.
3. DESCARTES, R.: *De homine. Figuris et latinitate donatus a schuyll*. Lugduni Batavorum F. 1662.

4. HEUBNER, O.: *Tumor der glandula pinealis*. Tsch. M. Tsch. Med. Wschr. 1898; 24: 214.
5. KITAY, J. I.: *Pineal lesions and precocious puberty: a review*. J. Clin. Endocr. Metab. 1954; 14: 622-625.
6. LERNER, A. B.; CASE, J. D.; TAKAHASHY, Y.; LEE, T. H.: *Structure of melatonin*. J. Am. Chem. Soc. 1958; 80: 2.587.
7. LERNER, A. B.; CASE, J. D.; TAKAHASHY, Y.: *Insolation of melatonin and 5-methoxy-indole-3-acetic acid from bovine pineal gland*. J. Biol. Chem. 1960, 235: 1.992-1.997.
8. WURTMAN, R. J.; AXELROD, J.; KELLI, D. E.: *The Pineal*. New York-London: Academic Press. 1968.
9. ROTH, M. D.; WURTMAN, R. J.; ALTSUCHULE, M. D.: *Morphologic changes in the pineal parenchyma cells of rats exposed to continuous light or darkness*. Endocrinology 1962; 71: 888-892.
10. FISK, V. M.; POUND, J.; PUTNAM, J.: *Effect of light on the weight of the pineal of the rat*. Endocrinology 1962; 71: 130-133.
11. WURTMAN, R. J.; ROTH, W.; ALTSCHULE, M. D.; WURTMAN, J. J.: *Interactions of the pineal and exposure to continuous light on organ weights of female rats*. Acta Endocrinol. 1961; 36: 617-634.
12. QUAY, W. B.: *Photic modification of mammalian pineal weight and composition and its anatomical basis*. Anat. Rec. 1961 (b); 139: 265-266.
13. AXELROD, J.; WURTMAN, R. J.: *Photic and neural control of indolamine metabolism in the rat pineal gland*. Advanc. Pharmacol. 1968; 6: 157-166.
14. RODIN, A. E.; OVERALL, J.: *Statistical relationship of weight of the human pineal to age and malignancy*. Cancer 1967; 20: 1.203-1.214.
15. RAMÓN Y CAJAL, S.: *Textura del sistema nervioso central del hombre y los vertebrados*, tomo II, 2.^a parte. Moya edit. Madrid 1904.
16. RODRÍGUEZ-PÉREZ, A. P.: *Contribución al conocimiento de las glándulas endocrinas. IV: Primeros resultados experimentales en torno a la inervación de la epífisis*. Trab. Inst. Cajal Invest. Biol. 1962; 54: 225-236.
17. MOORE, R. Y.: *Neural control of pineal function in mammals and birds*. J. Neural Transm. 1978 (b); 13 (supl.): 47-51.
18. SWANSON, L. W.; COWAN, W. N.: *The efferent connections to the suprachiasmatic nucleus of the hypothalamus*. J. Comp. Neurol. 1975; 160: 1-12.
19. SZENTAGOTHAÏ, J.; FLERKO, B.; MESS, B.; HALASZ, B.: *Hypothalamic control of the anterior pituitary*. Academic Kiado edit. Budapest 1960.
20. KAPPERS, J. A.: *The development topographical relations and innervation of the epiphysis cerebri in the albino rats*. Z. Zellforsch. 1960 (a); 52: 163-215.
21. KENNY, G. C. T.: *The innervation of the mammalian pineal body (a comparative study)*. Proc. Aust. Assoc. Neurol. 1965; 3: 133-140.
22. KAPPERS, J. A.: *Survey of the innervation of the epiphysis cerebri and the accessory pineal organ of vertebrates*. Proc. Brain Res. 1965; 10: 87-153.
23. KURF, H. W.; LLER, M.: *The innervation of the mammalian pineal gland, with special reference to central pinealopetal projections*. Pineal Research Reviews 1984; 2: 41-86.
24. WOLFE D. E.: *The epiphyseal cell: an electron microscopic study of its intercellular relationships and intracellular morphology in the pineal body of the albino rats*. Prog. Brain Res. 1965; 10: 332-386.
25. RALPH, C. L.: *Citology of the pineal gland. Changes produced by various treatments*. J. Neural Trans. 1978; 13 (supl.): 25-45.
26. SCHARENBERG, K. and LISS, L.: *The histologic structure of the human pineal body*. Progr. Brain Res. 1965; 10: 193-197.
27. PEVET, P.: *On the presence of different populations of pinealocytes in the mammalian pineal gland*. J. Neurol. Transm. 1947; 40: 289-304.
28. COLLINS, J. P.: *Differentiation and regression of the cells of the sensory line in the epiphysis cerebri*. En WOLSTENHOLME G. E. W. and KINGH, J. (eds.), *The Pineal gland*, Edinbourg and London; Churchill Livingstones 1971; pp. 79-125.
29. QUAY, W. B.; LEVINE, B. E.: *Pineal growth and mitotic activity in the rat and the effect of colchicine and sex hormones*. Anat. Rec. 1957; 129: 65-67.
30. GONZÁLEZ, G.; ALVAREZ-URÍA, M.: En *La glándula pineal de los mamíferos*. Oviedo, Gráficas Summa 1984; pp. 150-151.
31. MACHADO, A. B. M.; FALEIRO, L. C.; DASILVA, W. D.: *Study of mast cell and histamine contents of the pineal gland*. Z. Zellforsch. 1965; 65: 521-529.
32. OLSSON, R.: *Subcomisural ependima and pineal organ development in human fetuses*. Gen. Comp. Endocr. 1961; 1: 1.178-123.
33. MOLLER, M.; MOLLGAARD, K.; KIMBLE, J. A.: *Presence of a pineal nerve in sheep and rabbit fetouse*. Cell. Tiss. Res. 1975; 158: 451-459.
34. KERENYI, N. A.; SURKAR, K.: *The postnatal transformation of the pineal gland: effect of constant darkness*. Acta Morf. Hung. 1968; 16: 223.
35. RIO-HORTEGA, P. DEL: En *Pineal gland*. PERFIELD, W. (ed.), Citology and cellular patho-

- logy of the nervous system, vol. 2. New York. Hoeber 1932.
36. REYER, D. F.: En *Age related histologic changes in the human pineal gland*. REITER, R. J. (ed.), *The Pineal and its hormones*, vol. 92. New York; 1982: 253-261.
 37. ALXEROD, J.; WEISSBACH, H.: *Enzymatic O-methylation of N-acetyl-serotonin to melatonin*. Science 1960; 131: 1.312.
 38. QUAY, W. B.: *Circadian rhythm in rat pineal serotonin and its modifications by estrous cycle and photoperiod*. Gen. Comp. Endocrinol. 1964; 3: 473-479.
 39. EBADI, M.: *Regulation of the synthesis of melatonin and its significance in Neuroendocrinology*. En REITER, R. J. (ed.), *Comprehensive Endocrinology: The Pineal Gland*. New York. Raven Press 1984; pp. 1-37.
 40. KLEIN, D. C.; WELLER, J. L.: *Adrenergic adenosine-3'-5'-monophosphatase regulation of serotonin N-acetyl-transferase activity and the temporal relationship of serotonin N-acetyl transferase activity to synthesis of [H3]-N-acetyl serotonin and [H3]-melatonin in the cultured rat pineal gland*. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1973; 186: 516-527.
 41. KLEIN, D. C.; AUERBACH, D. A.; NAOBOODIR, A. A.; WHEELER, G. H. T.: *Indole metabolism in the mammalian pineal gland*. En REITER, R. J. (ed.), *The Pineal gland*, vol. 1, *Anatomy and Biochemistry*. Boca Raton. CRC Press. 1981; pp. 199-228.
 42. REITER, R. J.; RICHARDSON, B. A.; HURLBUT, E. C.: *Pineal retinal and harderian glands metabolism in a diurnal species, the Richardson's ground squirrel*. Neurosc. Lett. 1981; 22: 285-288.
 43. REITER, R. J.: *The mammalian pineal gland: structure and function*. Am J. Anat. 1981; 162: 287-313.
 44. CARDINALI, D. P.: *Melatonin: a mammalian pineal hormone*. Endocrine Reviews 1981; 2: 327-346.
 45. MULLEN, P. E.; LINSELL, C. R.; LEONE, R. N. and cols.: *Melatonin and 5-methoxy-thryptophol, the 24 hour pattern fo secretion in man*. En BIRAU, N. SCHLEOAT (eds.), *Melatonin current status and perspectives*. New York. Pergamon Press 1981; pp. 337-342.
 46. PAVEL, S.: *Arginine-vasotocin as a pineal hormone*. J. Neural Transm. 1978; 13 (supl.): 135-155.
 47. BINKLEY, S.; GELLER, E. B.: *Pineal enzymes in chickens: Development of daily rythmity*. Gen. Comp. Endocrinol. 1975; 27: 424-429.
 48. KLEIN, D. C.; LINE, S. V.: *Pineal hidroxyindole O-methyl-transferase activity in the growing rat*. Endocrinology 1969; 89: 1.523-1.525.
 49. KENNAWAY, D. J. and SEAMARK, R. P.: *The occurrence of hydroxyindole-O-methyl-transferase activity in foetal sheep pineal and its relationships to preparturient endocrine changes*. J. Reprod. Fertil. 1975; 45: 529-534.
 50. KENNAWAY, D. J.; MATEWS, C. D.; SEAMARK, R. P.: *On the presence of melatonin in pineal glands and plasma of the foetal sheep*. Steroid Biochem. 1977; 8: 559-563.
 51. ILLNEROVA, H.; SKOPOV, A. J.: *Regulation of the diurnal rhythm in the rat pineal serotonin N-acetyl-transferase activity and serotonin content during ontogenesis*. J. Neurochem. 1976; 26: 1.051-1.052.

Petición de Separatas:

Dr. D. ACUÑA
 Departamento de Bioquímica y Biología Molecular
 Facultad de Medicina
 18012 GRANADA



Intoxicación por plomo en la infancia

M. J. REDONDO*, F. J. A. GUIASOLA*, J. ALDANA* y A. DUEÑAS**

RESUMEN: El plomo es el metal con más extensa ubicación en el mundo actual. En esta revisión se describen las numerosas fuentes de intoxicación infantil, así como las vías de absorción y el efecto pernicioso sobre la salud infantil, incluso a «niveles bajos» de exposición, debido a las características fisiológicas y patológicas propias de esta edad que predisponen a este tipo de intoxicación. Asimismo se revisan los métodos diagnósticos y de *screening* disponibles en la actualidad. Estos últimos, caracterizados por su sencillez, fiabilidad y bajo coste, deberían ser más ampliamente utilizados en un país como el nuestro, en el que aún se utilizan gasolinas plomadas de forma mayoritaria. PALABRAS CLAVE: INTOXICACIÓN POR PLOMO. CRIBAJE. PROTOPORFIRINA ZINC.

LEAD POISONING IN THE CHILDHOOD (SUMMARY): In effect lead is the metal with the most extensive distribution all around the world. The many sources of child poisoning, as well as the absorption and the toxic effects even at «low levels» of exposure are pointed out. The physiological and pathological characteristics at this age are analysed. The diagnostic and screening methods are reviewed. The low cost and the usefulness of these tests are underlined. KEY WORDS: LEAD POISONING. ERYTHROCYTE PROTOPORPHYRIN.

El plomo (P) es el metal de más extensa ubicación, ya que es detectable en prácticamente todas las fases ambientales inertes, así como en todos los sistemas biológicos. Es tóxico porque daña a la mayoría de los seres vivos a niveles de alta exposición y no se ha demostrado que sea necesario biológicamente (1). Aunque hablemos de «plumbemia» como si el P fuera un elemento con homeostasis en el organismo, conviene recordar que el «nivel natural» de P en sangre no supera la cifra de 1 mcg/dl, como aún se encuentra en algunas tribus salvajes sin ningún contacto con el mundo civilizado. Esta minúscula magnitud se acepta en base a puras consideraciones geofísicas (2).

FUENTES DE INTOXICACIÓN INFANTIL

El plomo constituye un significativo peligro para la salud infantil. Virtualmente todos los niños, en la actualidad, están expuestos al P a través de partículas dispersas en el aire, polvo y suelo, provenientes de la combustión de la gasolina plomada, utilizada aún de forma mayoritaria en nuestro país (3, 4) (Tabla I). Los niños, más aún si habitan casas viejas presentan riesgo de ingestión de láminas, que proceden del desconchamiento de pinturas con base de P, ya directamente de las paredes o como componentes del polvo casero (2, 5, 6, 7).

Otras fuentes de absorción oral lo constituyen el agua potable, particular-

* Departamento de Pediatría.

** Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad de Valladolid.

TABLA I. FUENTES DE INTOXICACION POR PLOMO

-
1. COMUNES
 - Alimentos
 - Aire ambiente contaminado por combustión de gasolinas
 - Agua potable
 - Ingesta de polvo
 - Ingesta de láminas de pinturas (mayor riesgo en casas construidas antes de 1940)
 - Fuentes industriales
 - Hijos de trabajadores de la industria del plomo (fundiciones, soldadores, fontaneros, empleados de gasolineras).

 2. POCO COMUNES
 - Objetos metálicos («plomo» de pesca, balines), chupados por los niños
 - Bebidas contenidas en recipientes de cerámica
 - Juguetes antiguos
 - Cajas de batería
 - Esnifado de gasolina
 - Fontanería
 - Soldaduras de plomo en envases de lata
 - Medicinas populares (azarcón, greta)
 - Cosméticos.
-

mente si son aguas ácidas pues aumenta la solubilidad de este metal; la ingesta de zumos u otros alimentos ácidos contenidos en vasijas de cerámica mal cocidas; igualmente todos los alimentos enlatados, incluida la leche, ampliamente consumidos en el mundo moderno, están impregnados de P debido a los envases que los contienen (2, 5, 8).

Los hijos de trabajadores de la industria del P (fundiciones, fábricas de acumuladores, etc.), de pintores, soldadores, fontaneros, empleados de gasolineras, etc., tienen mayor contacto ambiental con el P, debido a que sus padres transportan al hogar las partículas del metal en sus ropas, zapatos, cabellos y manos (9, 10).

Existen otras fuentes de intoxicación menos comunes pero que conviene tener presentes, como son la inhalación de gasolina, problema no excepcional entre los adolescentes (11), la inhalación de vapores procedentes de la combustión de cajas de baterías inservibles (10) o de papeles

impresos que en ocasiones son usados como combustible para chimeneas y calefacciones; ingesta de medicinas de tradición popular como el azarcón, Greta, etc.; y algunos objetos que pueden ser chupados por los niños como balas, «plomos» de pesca, juguetes antiguos, etc. (5, 12).

VÍAS DE ABSORCIÓN

1. *Digestiva*. Es la más importante en la edad infantil debido a la curiosidad inherente de los niños y a la intensa actividad mano-boca que presentan, particularmente los lactantes en período de goteo. Por esta razón los niños cuyas edades están comprendidas entre 1 y 4 años son los que presentan un mayor riesgo de intoxicación (6, 13).

Debido a la densidad del metal, pequeñas cantidades ingeridas contienen grandes cantidades de P (ej. una laminilla de pintura de 1 gr. contiene 50 mgr de P) (5). Cuando existe onicofagia y/o, aún más importante, pica, esta vía de absor-

ción se convierte en un verdadero peligro por sí sola (2, 5, 6, 7). Es preciso considerar que una gran parte del plomo que contamina el aire se depositará en el suelo, agua, alimentos y polvo, y abordará el organismo por vía digestiva (4).

Los niños con ferropenia presentan un aumento de la capacidad absorbiva de P por vía intestinal, por lo que constituyen pues, un importante grupo de riesgo (5, 6).

2. *Respiratoria.* Es la segunda ruta, en importancia, de entrada de P en el organismo. El tamaño de las partículas inhaladas es el factor determinante de la absorción por vía pulmonar. Se estima que entre el 30-50 % del total del P inhalado está contenido en partículas lo suficientemente pequeñas (menores de 5 micras) para ser retenidas en pulmón y absorbidas. Esta vía es significativa en la edad pediátrica debido a la menor estatura, y por tanto mayor concentración de P en el aire inspirado, y al mayor volumen respiratorio por unidad de peso corporal (5).

3. *Cutánea.* Tiene escasa trascendencia porque sólo absorbe el plomotetraetilo, componente de las gasolinas, pero no los componentes inorgánicos ni el plomo metálico (14).

Todas estas potenciales fuentes y rutas de intoxicación, de forma independiente,

es difícil que conduzcan a alcanzar niveles tóxicos en el organismo, pero considerados de manera conjunta su efecto sumativo puede llegar a ser fatal.

MECANISMO DE ACCIÓN TOXICOLÓGICA

El metabolismo intraorgánico del P es similar al del calcio y por tanto el organismo actúa convirtiendo, por vía enzimática, el fosfato plumboso en fosfato plúmbico, compuesto que es menos soluble y tiende a depositarse en distintos órganos, principalmente en hígado, pulmón, encéfalo y hueso. Esta reacción es reversible por su inestabilidad, y un cambio de pH hacia la acidez o una expoliación del calcio óseo puede convertirlo en soluble y provocar una toxicidad aguda. La excreción se lleva a cabo fundamentalmente por riñón (14).

Uno de los más importantes efectos lesivos del P se produce a nivel del sistema hematopoyético. El mecanismo etiopatogénico implicado es la inhibición de los enzimas dehidratasa del ácido deltaaminolevulínico, debido a que contiene grupos SH, extremadamente sensibles al P, y de la ferroquelatasa, que es el enzima encargado de incorporar las moléculas de hierro a la molécula de protoporfirina-zinc (PZ) para formar el hem, y cuyo bloqueo produce secundariamente un acúmulo de protoporfirinas en los hematíes (5, 14, 15, 16) (Figura 1).

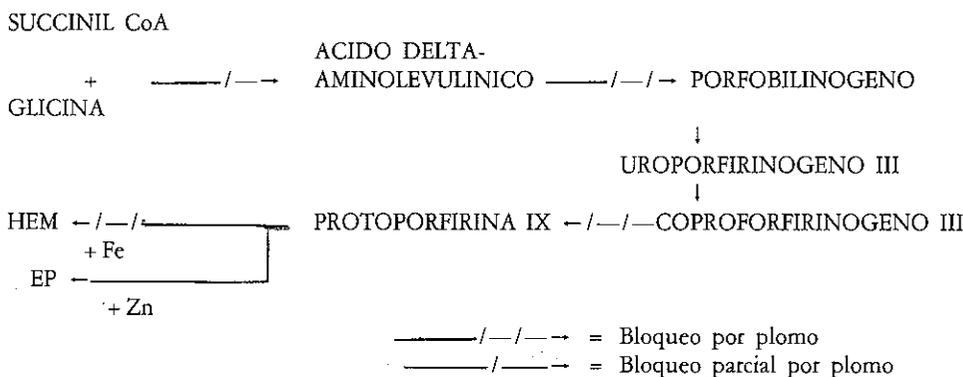


FIG. 1. Efecto patogénico del plomo a nivel enzimático en la síntesis del HEM

El resultado de la acción tóxica es una anemia hipocrómica que generalmente no reviste grandes proporciones.

El efecto lesivo en el sistema nervioso central es interesante en la edad infantil debido a la inmadurez cerebral que aumenta la susceptibilidad a este agente agresor, incluso a niveles bajos del tóxico en sangre.

Prácticamente todas las células, incluidas las neuronas, poseen proteínas hem y tal vez por esto, la inhibición de la síntesis del hem podría explicar la patogenia de la encefalopatía plúmbica.

Otros efectos a destacar del P en el organismo son los siguientes (14, 17):

— Interferencia con el metabolismo de la vitamina D, a través de la reducción de la biosíntesis de 1,25 dihidroxicolecalciferol.

— Aumento de la contractilidad de la fibra muscular lisa.

— Efecto desmielinizante del SNC y periférico.

— Nefropatía saturnina por daño tubular, etc.

SINTOMATOLOGÍA CLÍNICA

1. *Intoxicación aguda.* No es muy frecuente en los niños. Ocurre por ingesta o inhalación de grandes cantidades del metal. La sintomatología es inespecífica y varía desde cólico abdominal, vómitos y estreñimiento hasta alteraciones en el comportamiento, pudiendo incluso remedar cuadros gastroenteríticos, hepatitis, meningitis o encefalitis asociados a menudo a una anemia con punteado basófilo eritrocitario (10).

2. *Intoxicación crónica.* Puede ser esquematizada en los siguientes apartados (14):

2.A. *Saturnismo biológico infraclínico o fase de impregnación.* En esta fase sólo existe evidencia bioquímica de una absorción excesiva de P, correspondiente a una anormal exposición al metal.

Puede detectarse mediante la determinación de los siguientes parámetros (14):

Plumbemia

Plomburia

Determinación cuantitativa de coproporfirinas urinarias.

Determinación cuantitativa de ácido deltaaminolevulínico.

Determinación de protoporfirina-zinc en sangre.

Esta fase posee una gran trascendencia en la edad pediátrica debido en parte a su mayor capacidad absorbente por características fisiológicas de la edad, a la inmadurez de su sistema nervioso, y debido también a la falta de síntomas clínicos evidentes que puedan poner en alerta a los profesionales médicos. Sin embargo a pesar de la ausencia de una sintomatología florida, se ha demostrado la relación entre niveles bajos de P en sangre (entendiéndose como «niveles bajos» cuando no se alcanza la cifra de 60 mcg/dl, a partir de la cual puede aparecer la sintomatología característica del saturnismo) con algunas anemias microcíticas y con ciertos déficits neurológicos no transitorios como una discreta disminución del coeficiente intelectual (CI) y rendimientos bajos, comparado con un grupo control, en los tests que miden capacidades motoras, memoria, lenguaje, funciones espaciales y concentración, así como también se ha relacionado con alteraciones del comportamiento principalmente con la hiperquinesia (18).

El hecho de que estas taras sean de carácter no grave, no resta importancia al tema como demuestran varios estudios europeos y americanos, en los que se relaciona

la exposición diaria al P de los niños que habitan en una ciudad moderna, con un detrimento medio del CI entre 2 y 5 puntos, después de una corrección de factores socioeconómicos (17, 19). En contra de parecer insignificante, Needleman *et al.* han concluido que un descenso del CI de esta magnitud supone un triple incremento en el número de niños con CI por debajo de 80, y una triple reducción del número de niños con CI por encima de 125 (20).

Esta epidemia silente, tiene, pues, una incalculable repercusión en la sociedad.

2.B. *Saturnismo manifiesto.* La aparición de signos clínicos determina esta fase de la intoxicación. Existe malestar general, cólico saturnino por vasoconstricción abdominal, elevación de la presión arterial, ri-vete gingival de Burton, encefalopatía y polineuritis.

2.C. *Saturnismo con lesiones irreversibles.* No es propio de la edad pediátrica. Es un cuadro característico de los trabajadores con años de exposición. En esta fase existe hipertensión arterial permanente, parálisis de nervios periféricos, afectación de la función renal por lesión vasculorrenal y gota saturnina.

PREVENCIÓN EN LA INFANCIA

El punto clave en la prevención del envenenamiento por P asintomático es la sensibilización y educación de la población en torno a este tema, dando a conocer las fuentes y vías de contaminación para que los padres y las autoridades puedan tomar las medidas necesarias para disminuir el riesgo de intoxicación. Es preciso subrayar que son los niños de menor nivel socioeconómico los más predispuestos al envenenamiento, debido al deterioro y antigüedad de sus casas y a que son los que presentan

mayores déficits nutricionales que aumenta la susceptibilidad al P (2, 5, 6).

Una segunda directriz en la profilaxis es la aplicación de un *screening* para detectar los casos de absorción incrementada, en su inmensa mayoría asintomáticos. Para ello se han propuesto dos métodos, ambos aceptados por el Center for Disease Control (CDC) de Atlanta y por la Academia Americana de Pediatría (2, 21):

— Determinación de plumbemia en sangre capilar con microtécnica, mediante espectrofotometría de absorción atómica (técnica «Devels cups»). El inconveniente principal es que la concentración de P en sangre es del orden de microgramos y por tanto las muestras sanguíneas son fácilmente contaminables, dando lugar a concentraciones falsamente elevadas.

— Determinación de protoporfirinas eritrocitarias con micrométodo. Se utiliza el hematofluorímetro de óptica frontal, portátil, que lee de inmediato el nivel de protoporfirina-zinc en una gota de sangre capilar recogida en un cubreobjetos. Es un método fácilmente aplicable, exacto, y no sujeto a riesgo de contaminación ambiental. Además la medición de PZ refleja la sensibilidad metabólica individual al P.

La elevación de la PZ no es específica de esta entidad ya que aparece también en la ferropenia. Aunque este hecho pueda parecer una desventaja desde el punto de vista de especificidad del método, conviene considerar que ambos procesos patológicos tienden a coexistir en el mismo grupo de edad, en el mismo ámbito socioeconómico y ambos requieren atención médica (6, 16). Lyberger ha propuesto introducir este *screening* en uno de los exámenes en salud de los lactantes o coincidiendo con una fecha de vacunación, por ejemplo a los 18 meses de edad, por ser estos niños los que presentan ma-

por riesgo de intoxicación por P así como de ferropenia (22).

Sobre la interpretación de los datos del *screening*, el CDC en 1985, decidió fijar el límite máximo aceptable de concentración de PZ, medida con hematofluorímetro, en un valor menor de 35 mcg/dl. Todos los menores de 6 años que alcancen esta cifra precisarán determinación de plumbemia.

El valor de plumbemia considerado por la CDC como indicador de situación de alerta es de 25 mcg/dl.

Estos parámetros son interpretados en el esquema del CDC (Tabla 2) que clasifica a cada niño en un diferente grupo de riesgo (2, 5, 21). En el supuesto denominado por las siglas EPP+ habrá que sospechar por protoporfiria eritropoyética, ya que raramente la ferropenia puede elevar la protoporfirina eritrocitaria por encima de 300 mcg/dl. El caso señalado con ** precisará determinación de P en sangre para

estimar el riesgo, y la situación indicada con *** no es observada usualmente en la práctica: si se observara, se debe comprobar con muestra venosa.

La evaluación diagnóstica debe realizarse más urgentemente de lo que indica la clasificación en los siguientes casos:

1. Niños con cualquier síntoma compatible con intoxicación plúmbica.
2. Niños con edad inferior a 36 meses.
3. Niños cuyos valores sanguíneos de P y protoporfirina eritrocitaria les sitúen en la parte superior de un grupo particular.

Debe insistirse en que las guías sugeridas se refieren a la interpretación de resultados de *screening*, y que el diagnóstico final y la actitud a tomar se apoyan en estudios médicos y de laboratorio más completos en relación a cada caso individual.

TABLA II. CLASIFICACION DE RIESGO PARA NIÑOS ASINTOMATICOS (Para reflejar prioridad de evaluación médica a partir de resultados de *screening*. No se usará para fines diagnósticos). *

RESULTADO DEL TEST	PROTOPORFIRINA ERITROCITARIA (mcg./dl.) SANGRE ENTERA				
	Extracción Hematofluorímetro	< 35	35-109 35-74	110-249 75-174	> 250 > 175
P (mcg./dl) EN SANGRE					
No realizado		I	**	**	**
< 24		I	Ia	Ia	EPP+
25-49		Ib	II	III	III
50-69		***	III	III	IV
> 70		***	***	IV	IV

* Del Center for Disease Control: Prevención de la intoxicación por plomo en los niños. U.S. Dept. of Health, Education and Welfare, Atlanta, 1984.

P = plomo.

EPP+ = protoporfiria eritropoyética.

Desde el punto de vista económico, la efectividad del coste del *screening* es alta cuando la prevalencia de positividad es en una determinada población infantil es igual o superior al 7 %. Cuando la prevalencia es inferior al 7 %, el coste del *screening* es poco efectivo al compararlo con el coste que ocasiona el tratamiento de los casos con enfermedad florida y sus secuelas. Para cualquier prevalencia, el *screening* con PZ es más barato que el que utiliza plumbemia (23).

ESTADO ACTUAL DEL TEMA EN NUESTRO PAÍS

En España, a pesar de ser un país en el que se utilizan compuestos plomados para aumentar el octanaje de las gasolinas, no se realiza ningún tipo de *screening* de control de la población infantil de riesgo. Es preciso señalar que anualmente 3 millones de kilogramos de plomo son lanzados en España al ambiente, emitidos por los automóviles (4), a lo que se suma la cantidad procedente de desechos industriales. La importancia de las fuentes antropogénicas no reside sólo en la cantidad de P emitida, que supone casi 20 veces más que la emitida por fuentes natura-

les, sino que su transcendencia real radica en su irregular distribución espacial, lo que da lugar a intensificaciones muy importantes de las emisiones en ciertas áreas caracterizadas bien por su elevada densidad humana, o bien por la proximidad a importantes focos de emisión industrial. Esta cantidad de P lanzada anualmente, al tratarse de un elemento no degradable, acaba incorporándose a los sistemas biológicos.

En nuestro país no se conoce con exactitud la gravedad del problema. Se han llevado a cabo algunos estudios de *screening* por parte de pediatras, siempre en grupos pequeños de población, sin resultados concluyentes (12, 24). Pero lo cierto es que el problema existe, ya que anualmente se publican varios casos de niños con intoxicaciones graves por P, e incluso en alguna ocasión intoxicaciones masivas, como la ocurrida en la ciudad de Orense hace 7 años (3, 8, 25).

Los casos graves son diagnosticados, pero no conocemos el número de niños que a pesar de estar intoxicados no llegan a presentar síntomas llamativos, y que pueden, como hemos comentado, arrastrar taras neurológicas y/o intelectuales irreversibles.

BIBLIOGRAFIA

1. GOYER, R. A.: *Toxic effects of metals*, en *Toxicology*. Ed. Klaasen L. D. New York. Macmillan Publishing Co. 1986, pp. 582-635.
2. PIOMELLI, S.: *Lead poisoning*, en *Hematology of infancy and childhood*. Ed. Nathan D., Oski F. Philadelphia. WB Saunders 1987, pp. 389-411.
3. JIMÉNEZ CORTÉS, A.; BARRERA SANTA MARÍA, M.; TORRES DE LA RUBIA, M. y col.: *Intoxicación por plomo. Un caso de polineuropatía en el lactante*. An. Esp. Pediatr. 1986, 24, 189-191.
4. SANZ, J. M.; GARRANDES, C.: *Contaminación atmosférica producida por la presencia de plomo en el aire*. Gas Sanit (Barcelona) 1984, 2: 36-42.
5. AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS: *Statement on childhood lead poisoning*. Pediatrics, March. 1987, 79: 457-65.
6. LIN FU, J. S.: *Vulnerability of children to lead exposure and toxicity*. N. Engl. J. Med. 1973, 289: 1.289-93.
7. GARRETTSON, L. K.: *Lead*, en *Clinical management of poisoning and drug overdose*. Ed. Haddad L. M., Winchester, J. F. Washington. W. B. Saunders Co. 1983, pp. 649-655.
8. COLLARTE, M. B.; MATO, J.; RODRÍGUEZ, R. y col.: *Una investigación sociosanitaria sobre exposición al plomo y saturnismo en la ciudad de Orense*. Rev. San. Hig. Pub., 1982, 56: 211-261.

9. BAKER, E. L.; FOLLAND, D. S.; TAYLOR, T. A. *et al.*: Lead poisoning in children of lead workers (home contamination whit industrial dust). N. Engl. J. Med., 1977, 296: 260-261.
10. DOLCOURT, J. L.; FINCH, C.; COLEMAN, G. D. *et al.*: Hazard of lead exposure in the home from recycled automobile storage batteries. Pediatrics 1981, 68. N.º 2. August, pp. 225-230.
11. MCHUGH, M. J.: The abuse of volatile substances. Pediatric clinics of North America, 1987; 34. N.º 2. April, pp. 333-40.
12. MADINA, M. C.; ANZA, G.; MINTEGUI, F. J. y col.: Screening altos de plomo mediante la técnica del hematofluorómetro. XVIII Reunión anual de la AEP. An. Esp. Ped. 1979.
13. BELLINGER, D.; LEVITON, A.; RABINOWITZ, M. *et al.*: Correlates of low-level lead exposure in urban children at 2 years of age. Pediatrics, 1986, 77. N.º 6. June, pp. 826-33.
14. QUER-BROSSA, S.: Los metales (parte I) en toxicología industrial. Barcelona. Salvat. 1983, pp. 19-51.
15. ROGAN, W. J.; REIGART, J. R.; GLADEN, B. C.: Association of amino levulinatase dehydratasa levels and ferroquelatase inhibition in childhood lead poissure. J. Pediatr. 1986, 109: 60-64.
16. YIP, R.; DALLMAN, P. R.: Developmental changes in erythrocyte protoporphyrin: roles of iron deficiency and lead toxicity. The Journal of Pediatrics, 1984, 104: 710-13.
17. LANDRIGAN, P. I.; GRAEF, J. W.: Pediatric Lead Poisoning in 1987: the silent epidemic continues. Pediatrics, 1987; 79. N.º 4. April, pp. 582-3.
18. FAUST, D.; BROWN, J.: Moderately elevated blood lead levels: effects on neuropsychologic functioning in children. Pediatrics, 1987, Nov. 80: 623-9.
19. RUTTER, M.: Low-level lead exposure: sources, effects, and implications, en RUTTER, M., RUSSEL - JONES, J. (eds.), Lead versus health. Chichester, England, Wiley, 1983, pp. 333-70.
20. NEEDLEMAN, H. L.; LEVITON, A.; BELLINGER, D.: Lead-associated intellectual deficits. N. Engl. J. Med. 1982, 306-367.
21. CDC.: Impact of the 1985 CDC lead statement. Savannah, Georgia. Leads from the MMWR. JAMA, 1987; 258: 2.351.
22. LYBARGER, C.; MURPHY, N.: Keep the 18-month health supervision visit. Pediatrics, 1987; 80. N.º 6, p. 697.
23. BERWICK, D. M.; KOMAROFF, A. L.: Cost effectiveness of lead screening. N. Engl. J. Med. 1982; 306: 1.392-8.
24. VILLALBI, J. R.; ESTANY, I.; DALMAU, J. y cols.: La intoxicación por plomo en la edad escolar: resultados de un cribaje mediante zinc-protoporfirina. An. Esp. Pediatr. 1987; 27, 1: 33-36.

Petición de Separatas:

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

ORIGINALES

Aplicación del sistema de registro Holter en los recién nacidos

J. C. SILVA, J. ARDURA, C. OCHOA, J. M. ANDRÉS y J. MARTÍNEZ ROBLES

RESUMEN: Sobre un grupo de 20 niños con edad inferior a 7 días se realiza un estudio de registro Holter durante 24 horas valorándose los siguientes parámetros: edad, sexo, talla, tensión arterial, índice cardiotorácico, ECG, fonocardiografía, ecocardiograma y existencia de tratamientos en curso. Se ha considerado también, la edad gestacional y el test de Apgar. En el período neonatal, la frecuencia cardíaca oscila entre unos límites de 162 ± 14 y 101 ± 16 , sin que se constate influencia del ritmo circadiano; la depresión de la frecuencia cardíaca se produce en el tiempo postprandial inmediato, sin influencia diurna ni nocturna. En el registro Holter se han valorado los siguientes parámetros: síntomas concurrentes, frecuencia cardíaca en sueño y vigilia, tipos de ritmo, número de extrasístoles. Son varones 55 % y hembras 45 %. La media de edad en días fue de $3,6 \pm 3,2$; edad gestacional 39 ± 1 ; peso $3,3 \pm 0,6$; Apgar al minuto $7,4 \pm 1,6$; a los cinco minutos 9 ± 1 ; a los diez minutos $9,6 \pm 0,7$; IC/T $61 \pm 5,4$. En el ECG el ritmo fue sinusal en el 95 %. La frecuencia cardíaca de 139 ± 18 ; ángulo QRS 122 ± 51 ; ángulo P 38 ± 23 ; ángulo T 102 ± 124 ; espacios en milisegundos, PR 102 ± 18 ; QRS 49 ± 18 ; QT 249 ± 30 . La clara influencia del ritmo circadiano sobre la frecuencia cardíaca, se establece de forma cronológica, iniciando la depresión a las $22,64 \pm 0,86$ horas; y la recuperación a las $8,50 \pm 0,7$. De los resultados de nuestro análisis se desprende que el ritmo circadiano para la frecuencia cardíaca se establece desde el período neonatal precoz. PALABRAS CLAVE: HOLTER. CARDIOGRAMA. RECIÉN NACIDO. BIORRITMO. RITMO CIRCADIANO.

APPLICATIONS OF HOLTER REGISTER IN NEWBORN BABIES (SUMMARY): A Holter Register (HR) was carried out on a group of 20 babies aged between 1 and 7 days, taking into account the following factors: age, sex, weight, height, cardiotoracic index, ECG, gestational age, and Apgar test. In the neonatal period the heart rate ranged between 162 ± 14 and 101 ± 16 , without any evidence of the influence of circadian rhythm; the decrease in heart rate was produced in the immediate postprandial time without diurnal or nocturnal influence. 55 % of the babies were male, the remaining 45 % female. The average age 3.6 ± 0.6 ; Apgar in a minute 7.4 ± 0.7 ; cardiotoracic index 61 ± 5.4 . In the ECG, the rhythm was sinusal in 95 %. The heart rate was 139 ± 18 ; QRS angle 122 ± 51 ; P angle 38 ± 23 ; T angle 102 ± 124 ; spaces (in milliseconds); PR 102 ± 18 ; QRS 48 ± 18 ; QT 249 ± 30 . The definite influence of circadian rhythm on the heart rate was stabilized chronologically, commencing with a decrease at 22.64 ± 0.86 hours and subsequent recuperation at 8.50 ± 0.7 . The difference in the heart volume was also significant as well as rate, QRS angle and spaces in the time. We therefore conclude that the circadian rhythm of heart rate is stabilized in the neonatal period. KEY WORDS: HOLTER. NEWBORNS. BIORHYTHM. CIRCADIAN RHYTHM. ELECTROCARDIOGRAM.

El registro Holter (RH) ha llegado al ámbito pediátrico con cierto retraso, tras haber sido ampliamente demostrada su utilidad en el adulto. En el período neonatal, la frecuencia cardíaca oscila entre unos límites de 162 ± 14 y 101 ± 16 , sin que se constate influencia del ritmo circadiano; la depresión de la frecuencia cardíaca se produce en el tiempo postprandial inmediato, sin influencia diurna ni nocturna. Con la edad, la frecuencia cardíaca disminuye, oscilando a edades posteriores entre 130 ± 18 y 69 ± 15 , con influencia manifiesta de la ritmicidad circadiana (1, 3, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10). El RH se ha mostrado imprescindible para afrontar la problemática diagnóstica de los trastornos del ritmo y la conducción cardíaca, y además la valoración de biorritmos.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. Población de estudio

Agrupó 20 registros realizados en el mismo número de niños recién nacidos. Como criterios de caracterización del grupo, se tomaron los casos incluidos con el criterio etario, inferior a 7 días de vida como única selección y como controles, se tomaron 10 registros de niños sanos de edad promedio $11,025 \pm 0,57$. Además del registro de Holter, se han valorado y cuantificado los siguientes parámetros: edad, sexo, peso, talla, índice cardiotorácico, ECG, fonocardiografía, y existencia de tratamientos en curso. Se ha considerado también la edad gestacional y el test de Apgar.

En el registro Holter se han valorado los siguientes parámetros: síntomas concurrentes, frecuencia cardíaca en sueño y vigilia, tipos de ritmo, número de extrasístoles.

La normalidad cardíaca se basa en el conjunto de la anamnesis, exploración, índice cardiotorácico, ECG y fonocardiograma.

2. Medios materiales

Los RH se han llevado a cabo con un equipo Holter II para electrocardiografía ambulatoria, modelo QUICKSCAN de la IMC. Es un sistema Holter de la segunda generación, que consta de tres elementos fundamentales: sistema de electrodos y cable de paciente, grabadora portátil, y cardioanalizador.

a) Sistema de electrodos y cable de paciente

Se han utilizado en cada caso 5 electrodos adhesibles de una aleación de cloruro de plata. Cada uno de los electrodos se conecta a través de un cable a la grabadora portátil que lleva el paciente. Con la situación de los electrodos en el tórax, se hace factible el registro de dos derivaciones simultáneas.

b) Grabadora portátil

Es similar al de una radio portátil, con un peso de 1.400 grs. En este grupo, fue depositada en una mesa auxiliar. La grabación se realiza en una cinta magnética de 120 minutos, durante un tiempo preseleccionado de 12, 24 ó 72 horas. El registro de la señal ECG en la cinta magnética puede efectuarse de tres formas distintas:

- Grabación automática fragmentada
- Grabación automática
- Grabación manual o a demanda.

c) El análisis automático de la grabación se efectuó con el cardioanalizador QUICKSCAN

Para el proceso de los datos observados se utilizó un ordenador VAX/VMS 11/780

Digital del Centro de Datos de la Universidad de Valladolid, con los paquetes estadísticos SPSS y SAS.

RESULTADOS

Son varones 55 % y hembras 45 %. La media de edad en días fue de $3,6 \pm 3,2$; edad gestacional 39 ± 1 ; peso $3,3 \pm 0,6$; Apgar al minuto $7,4 \pm 1,6$; a los cinco minutos 9 ± 1 ; a los diez minutos $9,6 \pm 0,7$; IC/T $61 \pm 5,4$.

En el ECG el ritmo fue sinusal en el 95 %. La frecuencia cardíaca de 139 ± 18 ; ángulo QRS 122 ± 51 ; ángulo p 38 ± 23 ; ángulo T 102 ± 124 ; espacios en milisegundos, PR 102 ± 18 ; QRS 49 ± 18 ; QT 249 ± 30 . En 8 casos (40 %) de ECG considerados normales, se demostraron alteraciones del ritmo en el RH, en el marco de los tipos habitales a esta época de la vida.

Cada una de las frecuencias máxima, mínima y media de luz o día fue comparada con la respectiva frecuencia en el período de oscuridad o noche, por medio de los tests de la t de Student y de Wilcoxon, para muestras apareadas. El resultado muestra diferencias estadísticamente muy significativas, con $p < 0,007$ a $p < 0,00001$; lo que establece clara diferencia entre las frecuencias en período de día/luz y noche/oscuridad (Tabla I). El análisis mostró unos matices peculiares que son los siguientes:

El neonato alterna los períodos de sueño/vigilia en relación con la ingesta; y no con las fases día/noche o de luz/oscuridad.

La observación empírica de los resultados durante el período de vigilia y sueño parecía mostrar que las frecuencias oscilaban en promedios equivalentes; y se verificaba que las frecuencias aumentaban tras la ingesta, independientemente del período circadiano de sueño/vigilia.

Los datos resultantes de la valoración estadística en este grupo indican, no obstante, que las frecuencias son claramente superiores durante el período día o luz, frente al de noche o sueño; y tanto pra la frecuencia máxima como para la mínima.

La clara influencia del ritmo circadiano sobre la frecuencia cardíaca, se establece de forma cronológica, iniciando la depresión a las $22,64 \pm 0,86$ horas; y la recuperación a las $8,50 \pm 0,7$.

DISCUSIÓN

Es conocida y aceptada la diferencia de los valores de diversos parámetros del ECG a lo largo de la edad infantil. Nosotros también hemos podido comprobar estos hallazgos. Además de la frecuencia, ángulo QRS y espacios en el tiempo, también resultó significativa la diferencia del volumen cardíaco. Como era de esperar las frecuencias son más altas que en el grupo

TABLA I. FRECUENCIAS MAXIMA, MINIMA Y MEDIA EN VIGILIA Y EN SUEÑO

	VIGILIA	SUEÑO
Máxima	$155,3 \pm 3,76$	$133,467 \pm 4,006$
Mínima	$115,35 \pm 3,76$	$98,867 \pm 4,606$
Media	$135,1 \pm 3,158$	$115,467 \pm 4,203$

control, con valores entre 180 para la máxima en período de vigilia, y 81 para la mínima en período de sueño. El ritmo base fue sinusal en todos los casos; pero en el 60 % aparecieron variantes diferentes, que el HR permitió seguir en su tendencia hacia la desaparición espontánea. El marcapasos migratorio fue la más frecuentemente encontrada (40 %); extrasístoles supraventriculares en un 10 %; y bradicardia sinusal y escape juncional en un 5 % (Tabla II).

De los resultados de nuestro análisis se desprende que el ritmo circadiano para la frecuencia cardíaca se establece desde el período neonatal precoz. Al contrario de lo que otros autores opinan (3, 4), si bien sus trabajos se han relacionado con niños de bajo peso y en el primer día de vida; mientras que nuestros casos se relaciona con recién nacidos normales y en los 7 primeros días de vida.

Un error posible en esta interpretación puede partir de la observación de la in-

TABLA II. TIPO DE RITMO Y CUANTIA ENCONTRADO EN EL ECG Y HOLTER

	ECG	—	HOLTER
Sinusal exclusivo	19(95)	—	12(60)
Marcapasos migratorio	0(0)	—	8(40)
Bradicardia sinusal	0(0)	—	1(5)
Escape juncional	0(0)	—	1(5)
Extrasístoles SPV	1(5)	—	2(10)

SPV: Supraventricular.

(): Porcentaje en el grupo.

Nuestros resultados son similares a los de Brusoni (3, 4) y Montague (7); aunque el primero de ellos aporta resultados relacionados con niños pretérmino, con peso bajo y en el primer día de vida.

La constatación de modificaciones en la frecuencia y el ritmo, señalados en un grupo de recién nacidos normales, tiene interés para no confundir estas variaciones con posible patología neonatal, que podría motivar la práctica de exploraciones innecesarias. Con el RH podemos demostrar su alta prevalencia en los primeros días de la vida en neonatos normales, con lo que adquieren carácter de variante de normalidad. El RH también ha demostrado su validez en el control del ritmo circadiano de la frecuencia cardíaca en esta edad de la vida.

fluencia de la ingesta sobre los cambios de la frecuencia cardíaca, independientemente de la hora y período del día. En este sentido, es frecuente comprobar una aceleración llamativa de la frecuencia cardíaca en la postingesta; no obstante, el análisis global de las frecuencias máxima, mínima y media en el período sueño-vigilia demostró diferencias estadísticamente significativas.

Constituyendo actualmente una nueva línea para el enfoque biológico de la patología en general, el ritmo circadiano abre nuevas fronteras a la investigación. La parcela relacionada con la frecuencia cardíaca es susceptible de ser explorada con el RH. Por tanto, el RH viene a sumarse y es una alternativa a los medios de registro poligráfico tradicionales.

CONCLUSIONES

1. El registro Holter es una exploración fundamental para establecer los patrones de normalidad de frecuencia y ritmo cardíacos, dada su aplicación con carácter continuo, y durante la actividad vital fisiológica, en todas las épocas de la edad infantil.

2. Dada la variabilidad biológica de la frecuencia cardíaca, la consideración de

los patrones de normalidad ha de tener en cuenta los cambios relacionados con la edad y el ritmo biológico de sueño/vigilia.

3. El 60 % de los recién nacidos mantienen ritmo sinusal de forma constante, frente al 40 % que lo alterna con variante fisiológica, constituyendo el grupo más estable, incluido el grupo control.

BIBLIOGRAFIA

1. ARDURA, J.; SILVA, J. C.; KHATIB, A.; ARAGÓN, M. P.: *Electrocardiograma continuo de Holter en niños. Análisis de 100 registros*. An. Esp. Pediatr., 1983; 19: 88-99.
2. ARDURA, J.: *Diagnóstico precoz de las disritmias cardíacas neonatales*. An. Esp. Pediatr., 1982; 17 (supl. 12): 42-52.
3. BRUSONI, B.; CORNO, R.; CUPELLINI, G. P.; FANCINI, P.; SANNA, G. P.; CONSOLE, V.; GADALETE, G.: *L'elettrocardiogramma dinamico in prematuri apparentemente sani studiati entro 24 ore dalla nascita*. Rev. Lat. Cardiol., 1983; 4: 14-22.
4. BRUSONI, B.; SANNA, G. P.; FANCINI, P.; CORNO, R.; CUPELLINI, G.; CONSOLE, V.; ROVELLI, F.: *LECG dinamico degli immaturi nella prima giornata di vita*. Boll. Soc. Ital. Cardiol., 1980; 25: 1.092.
5. LIEBMAN, J.; PLONSEY, R.: *Electrocardiography*. In F. H. Adams & G. C. Emmanouilides (eds.), Baltimore. Williams & Wilkins, 1983; pp. 18-48.
6. MARSICO, F.; MUSTO, B.; GAROTALO, J.; GRECO, R.; CINQUE, C.: *Ambulatory ECG monitoring in premature and full-term newborn healthy infants*. G. Ital. Cardiol., 1982; 12: 101-107.
7. MONTAGUE, T. J.; TAYLOR, P. G.; STOCKTON, R.; TOY, D. L.; SMITH, E. R.: *The spectrum of cardiac rate and rythm in normal newborns*. Pediatr. Cardiol., 1982; 2: 33-38.
8. SILVA, J. C.; VALBUENA, L.; VILLAR, A.; ARDURA, J.: *Biorritmos en el recién nacido*. An. Esp. Pediatr., 1984; 21: 543.
9. STEVENS, D. C.; SCHREINER, R. L.; HURWITZ, R. A.; GRESHAM, E. L.: *Fetal and neonatal ventricular arrhythmias*. Pediatrics, 1979; 63: 771-777.
10. TYSON, J.; SCHULTZ, K.; SINCLAIR, J. C.; GILI, G.: *Diurnal variation in the quality and outcome of newborn intensive care*. J. Pediatr., 1979; 95: 277-280.

Petición de Separatas:

Dr. JULIO ARDURA FERNÁNDEZ
 Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología
 Facultad de Medicina
 C/ Ramón y Cajal, s/n
 47005 VALLADOLID



Crecimiento de patógenos intestinales en fórmulas infantiles

S. LECUMBERRI, V. MARTÍNEZ DE ARTOLA y J. L. FERNÁNDEZ CALVO

RESUMEN: Se han determinado las curvas de crecimiento de *Salmonella enteritidis* y de *Staphylococcus aureus*, como especies representativas de bacterias transmisibles por la ingesta, utilizando como sustrato una fórmula infantil comercial. Se establecieron las temperaturas de incubación en 37°C y 22°C y se realizaron los recuentos de colonias en diversos tiempos de incubación. Se comprueba que la fórmula ensayada constituye un excelente medio de cultivo para ambos gérmenes. El número de microorganismos obtenidos en la fórmula es bastante análogo al encontrado cuando crecen en un medio de cultivo convencional, superando a las 4 horas de incubación los niveles considerados como peligrosos. Se recomienda, por ello, un proceso de descontaminación meticuloso y que el consumo de la fórmula tenga lugar en un tiempo que no exceda las dos horas a partir de su preparación. PALABRAS CLAVE: FÓRMULA INFANTIL. DECONTAMINACIÓN. PATÓGENO INTESTINAL.

GROWTH OF INTESTINAL PATHOGENS IN INFANTILE FORMULA (SUMMARY): The growth of *Salmonella enteritidis* and *Staphylococcus aureus* in a commercial formula, at 37°C and room temperature in several periods of incubation, was studied. The infantile formula was an excellent culture medium for both microorganisms. In four hours of incubation the number of bacteria was similar to the growth of bacteria in conventional cultures. The importance of the decontamination process and the rapid consume of the formula by the infants are emphasized. KEY WORDS: INFANTILE FORMULA. DECONTAMINATION. INTESTINAL PATHOGEN.

INTRODUCCIÓN

Cualquiera que sea el mecanismo, parecen existir pocas dudas de que el biberón, sobre todo en países en vía de desarrollo, es con frecuencia vehículo de transmisión de infecciones al lactante (1). Se ha comprobado que, en los lactantes alimentados con biberón, los índices de enfermedad, muerte e ingreso hospitalario son mayores que en los niños alimentados al pecho. PLANK y MILANESI (2) encuentran que, durante los tres primeros meses de vida, la mortalidad es tres veces superior en los primeros que en los segundos.

GERRARD y TAN (3) han indicado que las muertes por neumonía y diarrea se producían con una frecuencia siete u ocho veces superior entre los niños canadienses alimentados con biberón. Parece, por lo tanto, que los lactantes alimentados con lactancia natural presentan, al menos en los tres primeros meses, una menor incidencia de enfermedades infecciosas, en especial de infecciones gastrointestinales, que los alimentados de modo artificial (4, 5).

Aunque en ambientes de un cierto nivel de educación sanitaria se conoce la conveniencia de que las fórmulas para lac-

tantes sean esterilizadas al final de su preparación o preparadas asépticamente, en la práctica doméstica estas instrucciones son, de hecho, generalmente ignoradas o mal ejecutadas.

Es razonable pensar que, cuando el suministro de agua no está contaminado y el ambiente se encuentra relativamente libre de portadores de gérmenes patógenos, pueda conseguirse un adecuado control de la proliferación bacteriana en dichas fórmulas mediante la limpieza cuidadosa de biberones y tetinas, la utilización de la fórmula recién preparada, o evitando su almacenamiento prolongado a temperaturas superiores a 10°C.

La eventualidad de una contaminación y la relativa frecuencia con que, por comodidad o conveniencia (viajes, paseos) se administran las fórmulas después de algunas horas de haber sido preparadas, nos ha llevado a plantear el presente estudio con el fin de observar las posibilidades de supervivencia que ofrecen las fórmulas infantiles a los microorganismos que incidentalmente pueden contaminarles, y valorar el riesgo que potencialmente puede representar una eventual contaminación.

MATERIAL Y MÉTODOS

Hemos determinado las curvas de crecimiento de *Salmonella enteritidis*, serotipo B y *Staphylococcus aureus*, como especies representativas de bacterias transmisibles por la ingesta, utilizando como sustrato una fórmula infantil comercial. Dicha fórmula es una leche humanizada de iniciación en cuya composición intervienen seroproteínas lácticas desmineralizadas, leche entera, lactosa, aceite vegetal, vainilla, calcio, hierro y vitaminas.

El nivel máximo de contaminación aceptado para las leches en polvo (6) es de 5×10^4 unidades formadoras de colonias

(CFU)/gramo, lo que significa que, a la concentración en que se consume la fórmula, el 12 %, puede admitirse como tolerable la presencia de hasta 6×10^3 CFU/ml.

Según esta valor, se fijaron en 3×10^2 , 3×10^3 , y 3×10^4 las concentraciones más adecuadas de los inóculos de *Salmonella enteritidis* para utilizar posteriormente concentraciones menores, iguales y superiores a la concentración tolerada; la concentración empleada del inóculo fue de 3×10^6 CFU/ml. para el *Staphylococcus aureus*, ya que a menores concentraciones se obtenía una gran variabilidad de resultados. Las temperaturas de incubación se establecieron en 37°C y 22°C, y se realizó el recuento de colonias a las 2, 4, 9, 24 y 48 horas de incubación.

Una vez establecidas las condiciones de trabajo se hicieron 20 experiencias con *Salmonella enteritidis*, utilizando una misma cepa mantenida en subcultivo mediante pases sucesivos en placas de agar MacConkey, y otras 20 con *Staphylococcus aureus*, empleando una cepa distinta en cada ocasión. En cada experiencia se preparaba un volumen de la fórmula y una suspensión de microorganismos para hacer un control de la viabilidad del germen, un control de la esterilidad de la fórmula, y un cultivo del inóculo en la fórmula y en el caldo tripticosa soja (TSB), tanto a 22°C como a 37°C.

La fórmula infantil se reconstituyó disolviendo 12 gramos del polvo en 96 ml. de agua estéril, calentada previamente en baño maría a 48-50°C. La solución obtenida se repartió en dos fracciones de 48 ml. cada una, añadiendo a una de ellas 2 ml. del inóculo correspondiente, y a la otra 2 ml. de agua destilada estéril. De este modo, cada fracción quedaba a una concentración final del 12 %, concentración a la que debe consumirse la fórmula

según las indicaciones de la firma propietaria.

Se resuspendía una o dos colonias del microorganismo correspondiente en 2 ml. de suero salino fisiológico estéril y se ajustaba la suspensión a una turbidez equivalente al patrón 1 de la escala de Mc Farland, lo que venía a resultar una concentración aproximada de la suspensión stock bacteriana de 3×10^8 CFU/ml.

A partir de esta suspensión, se tomaron 0,1 ml. que se añadieron a 9,9 ml. de suero salino con lo que se consiguió una dilución de 3×10^6 CFU/ml., que fue la concentración utilizada con el *Staphylococcus*. En el caso de la *Salmonella*, a partir de dicha concentración se hicieron diluciones en suero fisiológico para conseguir las tres concentraciones de empleo, 3×10^2 , 3×10^3 , y 3×10^4 CFU/ml.

Por cada experiencia se hicieron controles de esterilidad de la fórmula utilizada como medio de cultivo y de la viabilidad de los microorganismos en las suspensiones empleadas como inóculo.

Para determinar el número de microorganismos presentes en las muestras se efectuaron cinco recuentos en agar CLED (Cistina-Lactosa-Electrolitos-Deficiente) sembrando por vaciado al cabo de los distintos períodos de incubación. Se promediaron estos resultados y la media obtenida fue el valor que se tomó para expresar el resultado correspondiente a cada muestra.

Se han calculado los estadísticos básicos de media, desviación típica, error típico de la media, y coeficiente de variación en las 20 experiencias. Para la *Salmonella* el nivel de confianza para la significación de las diferencias entre curvas se ha calculado utilizando el análisis bidireccional de la varianza para la doble clasificación sustrato-inóculo en cada temperatu-

ra de incubación y temperatura-inóculo en cada sustrato, realizado para cada uno de los cinco tiempos de incubación.

En el caso del *Staphylococcus* sólo se ha comparado el sustrato y la temperatura, ya que sólo se ha utilizado una concentración con inóculo.

RESULTADOS

Considerados globalmente, los recuentos obtenidos en las 20 experiencias realizadas para cada tiempo de incubación, temperatura, inóculo y medio de cultivo ponen de manifiesto una gran variabilidad. Los coeficientes de variación de los recuentos de *Salmonella enteritidis* son considerablemente altos (Tabla I). Como puede apreciarse, los resultados más constantes, con menor coeficiente de variación, se obtuvieron con los inóculos más altos (3×10^4 CFU/ml.), cualquiera que fuera el medio utilizado como sustrato de crecimiento y la temperatura de incubación.

En los inóculos bajos (3×10^2 CFU/ml.) y medios (3×10^3 CFU/ml.) la variabilidad es mayor cuando se utiliza el caldo tripticasa soja como sustrato de crecimiento y tiende a disminuir al aumentar el tiempo de incubación. En los inóculos medios y altos la variación no presenta patrones regulares en relación con la temperatura de incubación, aunque en los inóculos bajos la variabilidad es sistemáticamente menor a 37°C que a 22°C.

En los recuentos de *Staphylococcus aureus* los coeficientes de variación son menores que en el caso anterior (Tabla II) y se advierte una mayor regularidad de resultados con caldo tripticasa soja, que presenta coeficientes de variación más bajos.

Las curvas de crecimiento para cada inóculo de *Salmonella enteritidis* en fórmula y en caldo tripticasa soja a 37°C pre-

TABLA I. COEFICIENTES DE VARIACION EN LAS SERIES DE RECUENTOS DE COLONIAS DE *S. PARATYPHI* B
a: F6rmula

INOCULO (CFU/ml)	TEMPERATURA (°C)	TIEMPO DE INCUBACION				
		2 h.	4 h.	9 h.	24 h.	48 h.
$3 \cdot 10^2$	22	40,37	97,79	127,11	53,18	59,69
	37	20,76	48,22	61,41	52,10	52,15
$3 \cdot 10^3$	22	19,30	28,36	43,59	76,25	35,05
	37	43,00	64,78	9,91	3,88	35,30
$3 \cdot 10^4$	22	11,31	11,43	9,36	7,66	24,06
	37	10,94	10,07	10,04	3,75	67,35

b: T S B

INOCULO (CFU/ml)	TEMPERATURA (°C)	TIEMPO DE INCUBACION				
		2 h.	4 h.	9 h.	24 h.	48 h.
$3 \cdot 10^2$	22	90,09	87,39	114,80	51,82	44,00
	37	67,84	96,14	59,90	0,65	1,95
$3 \cdot 10^3$	22	88,40	64,71	37,34	17,64	59,35
	37	143,71	35,29	10,67	4,54	5,44
$3 \cdot 10^4$	22	16,42	19,04	6,12	3,75	2,94
	37	13,76	4,64	8,61	18,50	4,61

TABLA II. COEFICIENTE DE VARIACION EN LAS SERIES DE RECUENTOS DE COLONIAS DE *S. AUREUS*

INOCULO (CFU/ml)	MEDIO DE CULTIVO	TEMPERATURA (°C)	TIEMPO DE INCUBACION				
			2 h.	4 h.	9 h.	24 h.	48 h.
$3 \cdot 10^6$	Leche	22	24,43	6,33	26,43	85,76	67,68
		37	24,47	7,58	9,84	13,88	86,45
	T S B	22	3,89	4,87	10,85	59,24	75,88
		37	5,16	9,01	12,25	10,46	76,10

sentan una morfología muy similar (Figura 1). La fase logarítmica se inicia y termina prácticamente igual, aunque la magnitud del crecimiento es ligeramente superior en el caldo tripticasa soja. Las diferencias entre inóculos para cada sustrato no son significativas, excepto a las 2 y a las 9 horas de incubación.

Las curvas obtenidas a 22°C presentan características muy semejantes a las anteriores (Figura 2). Sin embargo, el crecimiento logarítmico es más lento y la influencia del sustrato en las cuatro primeras horas es más marcada.

Por el contrario, las diferencias observadas en el caso del *Staphylococcus aureus* (Figura 3) entre las curvas de crecimiento en la fórmula y en el caldo son estadísticamente significativas, por lo que puede afirmarse que el germen tiene mayor crecimiento en el caldo tripticasa soja, tanto a 22°C como a 37°C.

DISCUSIÓN

La aparición de trastornos nutritivos y diarreicos que parecen estar en relación con la lactancia artificial justifica la existencia de una actitud de reserva frente a ella y un esfuerzo por establecer y eliminar los factores de riesgo que permitan su utilización segura cuando ello sea aconsejable.

Aunque son muchos y muy diversos los factores que pueden influir en la probabilidad de que un lactante padezca un proceso infeccioso, el biberón puede jugar un papel importante en el caso de infecciones gastrointestinales o de toxi-infecciones (7). En zonas de bajo nivel sociocultural y económico a las que llega la «leche artificial», el nivel de contaminación del biberón puede ser importante y el riesgo de infección transmitida por la alimentación artificial elevado (8). Por otra parte,

los procedimientos domésticos de descontaminación son con frecuencia mal aplicados, lo que conlleva a una mayor incidencia de infecciones (9).

Se acepta desde hace tiempo que la *Salmonella*, la *Shigella* y los serotipos enterotóxicos de *Escherichia coli* son agentes etiológicos de los trastornos gastrointestinales del lactante. De entre ellos, hemos elegido en nuestro estudio el género *Salmonella* porque constituye un problema importante de salud pública y porque su incidencia en lactantes no es nada desdeñable (10). La ubicuidad del *Staphylococcus aureus* y, por consiguiente, la elevada posibilidad de que el biberón se contamine a partir de las personas que lo preparan, así como su relación con la mastitis y su papel en las toxi-infecciones alimentarias nos ha movido a incluirlo, igualmente, en el presente trabajo.

La legislación española recogida en el Real Decreto 2.685/76 sobre Reglamentación Técnico-Sanitaria para la elaboración, circulación y comercio de preparados alimenticios para regímenes dietéticos y/o especiales (6), admite para productos que han de consumirse después de añadir un líquido, un máximo de 50.000 microorganismos aerobios por gramo de producto. Este tipo de legislación garantiza en cierto modo que la fórmula no llegue al mercado con un grado de contaminación igual o mayor al señalado. Por otra parte, aunque la fórmula no es leche en sentido estricto, el proceso industrial de su preparación es análogo al de la leche en polvo. En consecuencia, asumimos que, como en ella, los microorganismos que contenga o se incorporen durante su elaboración, disminuyen en número conforme aumenta el tiempo de almacenamiento en el medio desecado, quedando en todo caso reducidos a los gérmenes formadores de esporas.

Por lo tanto, el riesgo más importante no radica en los microorganismos que con-

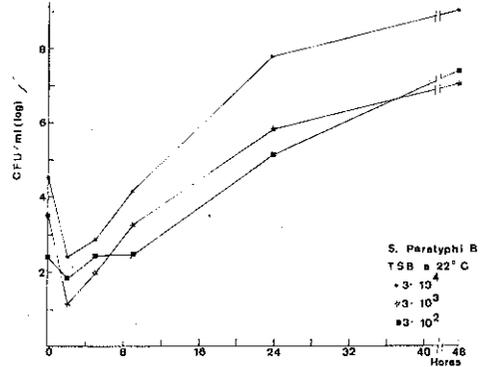
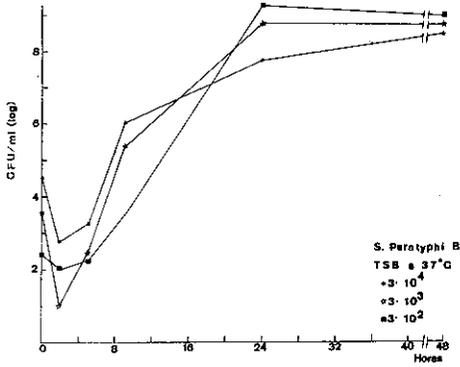
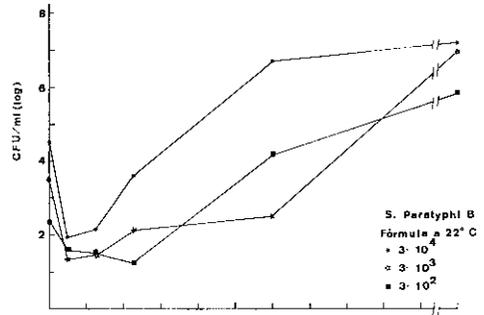
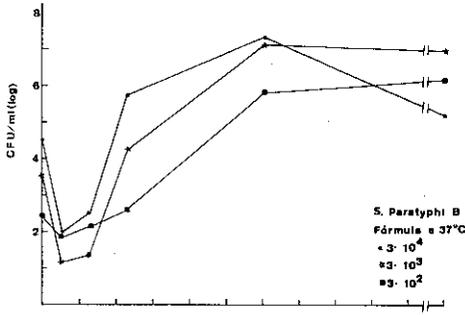


FIGURA 1

FIGURA 2

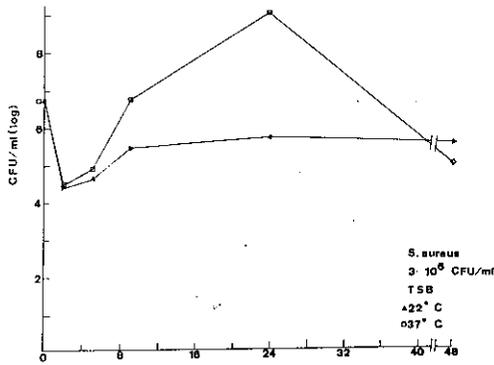
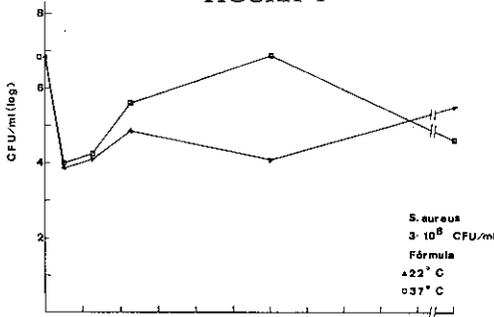


FIGURA 3

FIG. 1. Curvas de crecimiento de Salmonella enteritidis en fórmula y en caldo tripticasa soja a 37°C

FIG. 2. Curvas de crecimiento de Salmonella enteritidis en fórmula y en caldo tripticasa soja a 22°C

FIG. 3. Curvas de crecimiento de Staphylococcus aureus en fórmula y en caldo tripticasa soja a ambas temperaturas

tenga la fórmula en polvo sino en los que pueden ser introducidos en los recipientes por las manipulaciones utilizadas en su preparación para el consumo. Sin embargo, el riesgo de infección sería relativo si el microorganismo no fuera capaz de sobrevivir y multiplicarse en la fórmula.

En el presente estudio hemos comprobado que la fórmula ensayada constituye un excelente medio de cultivo para la *Salmonella enteritidis* y para el *Staphylococcus aureus*. Por otra parte, el número de microorganismos que se obtienen en ella, incluso a temperatura ambiente y con inó-

culos bajos como los tolerados por la legislación, es bastante análogo al obtenido cuando crecen en un medio de cultivo convencional, superando con mucho, a las 4 horas de incubación, los niveles considerados como peligrosos.

La contaminación de biberones y tetinas representa un riesgo real de infección cuando las fórmulas infantiles se consumen después de haber transcurrido más de dos horas desde su preparación, por lo que recomendamos que el proceso de descontaminación sea meticuloso y esmerado.

BIBLIOGRAFIA

1. JOSEPH, D. C.: *The anatomy of the infant formula controversy*. Amer. J. Dis. Child. 1981; 135: 889-892.
2. PLANK, S. J.; MILANESI, M. L.: *Infant feeding and infant mortality rural in Chile*. Bull. WHO 1973; 48: 203-210.
3. GERRARD, J. W.; TAN, L. K. T.: *Hazards of infant formula feeding: keeping abreast*. J. Hum. Nutr. 1978; 3: 20-25.
4. FALLOT, M. E.: *Breast-feeding reducing incidence of hospital admissions for infection in infants*. Pediatrics 1980; 65: 1121-1124.
5. CUNNINGHAM, A. S.: *Morbidity in breast-fed and artificially fed infants*. J. Pediatr. 1977; 90: 726-729.
6. REAL DECRETO 2.685/1976 de 16 de octubre de 1976: Reglamentación Técnico-Sanitaria para elaboración, circulación y comercio de preparados alimenticios para regímenes dietéticos y/o especiales. BOE, n. 284, p. 23.543, 26 de noviembre de 1976.
7. SANTULI, T. V.; SCHULLINGER, J. N.; HEIRD, W. C. y col.: *Acute necrotizing enterocolitis in infancy: a review of 64 cases*. Pediatrics 1975; 55: 376-387.
8. SURJONO, D.: *Bacterial contamination and dilution of milk in infant feeding bottle*. J. Trop. Pediatr. 1980; 26: 58-61.
9. CREAGH, A.: *The domestic sterilization of feeding bottles*. Ir. Med. J. 1978; 71: 452-454.
10. ROSENSTEIN, B. J.: *Salmonellosis in infants and children*. J. Pediatr. 1967; 70: 1-7.

Petición de Separatas:

Dr. VÍCTOR MARTÍNEZ DE ARTOLA
Sección de Microbiología
Hospital Virgen del Camino
31008 PAMPLONA



Alteraciones de la inmunidad humoral y celular en la púrpura trombocitopénica idiopática infantil

Y. TORRES, J. J. MARTÍN, A. LLORENTE, J. J. TELLERÍA,
P. SOLÍS, A. BLANCO y F. J. A. GUIASOLA

RESUMEN: Se estudian en 65 niños con P.T.I. (33 agudas y 32 crónicas), el número de linfocitos totales, las subpoblaciones linfocitarias T, la concentración plasmática de inmunoglobulinas y complemento, los inmunocomplejos circulantes y la existencia de anticuerpos antivirales específicos. No se han demostrado alteraciones significativas ni en el número de linfocitos ni en su distribución en relación con las subpoblaciones (T totales, inductores y represores). La concentración de inmunoglobulinas plasmáticas fue en la mayoría de los casos normal y sólo en el 2 a 4 % para la IgM, entre el 6 a 10 % para la IgA y el 6 al 16 % para la IgG se encontraron cifras descendidas. Los inmunocomplejos circulantes fueron positivos en el 9,5 % de las P.T.I. agudas y en el 27,7 % de las crónicas. La positividad de anticuerpos antivirales se detectó en el 50 % de los casos, siendo en las formas agudas en mayor porcentaje de la clase IgM. Nuestros resultados no demuestran la existencia de un importante desequilibrio inmunológico en la P.T.I. y sí refuerzan la posibilidad del origen infeccioso de las formas agudas. PALABRAS CLAVE: P.T.I. INMUNOGLOBULINAS. COMPLEMENTO. INMUNOCOMPLEJOS. LINFOCITOS T. INFECCIÓN VÍRICA.

ALTERATION OF THE CELLULAR AND HUMORAL IMMUNITY IN THE CHILDHOOD IDIOPATHIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA (SUMMARY): The total number of lymphocytes, the T cell subsets, the plasmatic concentration of immunoglobulins and complement, the circulating immune complexes and the presence of specific viral antibodies were studied in 65 children with I.T.P. (33 acute and 32 chronic). No significant alterations, neither in the number of lymphocytes nor in its distribution in relation to the subsets have been demonstrated. The concentration of plasmatic immunoglobulins was normal in the majority of the cases and decreased levels were found only in 2-4 % for IgG. The circulating immune complexes were positive in 9,5 % of the acute I.T.P. and in 27,7 % of the chronic ones. The positiveness of viral antibodies was detected in 50 % of the cases, being in the acute forms, the biggest percentage was of the IgM class. Our results do not make evident the existence of an important immunological imbalance in the I.T.P. and strengthen the possibility of infectious origin of the acute forms. KEY WORDS: I.T.P. IMMUNOGLOBULINS. COMPLEMENT. IMMUNE COMPLEXES. T-LYMPHOCYTES. VIRAL INFECTION.

INTRODUCCIÓN

La púrpura trombocitopénica idiopática (P.T.I.) es una hemopatía caracterizada

por la presencia de un síndrome hemorrágico-petequial, secundario a una trombocitopenia periférica con acortamiento de la vida media plaquetaria. La cifra de mega-

cariocitos en médula ósea se encuentra normal o aumentada y recientemente se ha detectado un incremento de las inmunoglobulinas plaquetarias en estos enfermos. Por último y como condición fundamental para el diagnóstico de P.T.I. es necesario que no existan antecedentes de enfermedad generalizada, administración de medicamentos o proceso hematológico que pueda ser responsable de ésta (1, 2, 3).

Se conocen bastante bien los aspectos relacionados con la epidemiología y evolución de la enfermedad, pero pocos han sido los avances realizados en la etiopatogenia y tratamiento de la P.T.I. En la actualidad todos los autores coinciden en el carácter inmunológico de la enfermedad. Esta concepción se encuentra apoyada por el descubrimiento de un factor plasmático trombopenizante (HARRINGTON, 1951), asociación de la P.T.I. con enfermedades autoinmunes (EVAN, 1951), demostración de que dicho factor trombopenizante es una inmunoglobulina (SCHULMAN, 1965), evidencia de la existencia en el plasma de los pacientes con P.T.I. de anticuerpos antiplaquetas, demostración de que éstos anticuerpos se encuentran en la membrana plaquetaria (DIXON, 1975) y que van dirigidos frente a glicoproteínas normales de la membrana plaquetaria (VAN LEEUWEN, 1982).

La evidencia tanto clínica como biológica de que la P.T.I. etiopatogénicamente está mediada por mecanismos inmunológicos, (3, 4, 5, 6) ha dirigido las investigaciones en este campo. Así se han estudiado de forma más o menos completa diferentes aspectos referentes a la inmunidad humoral o celular, con la pretensión de poder profundizar en el mecanismo íntimo de la producción de anticuerpos antiplaqueta.

Los estudios inmunológicos se han centrado en términos generales en tres lí-

neas de trabajo: alteración de las poblaciones linfocitarias (7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18), niveles de inmunoglobulinas y complemento plasmático (7, 9, 19, 20) y demostración de la existencia de una predisposición genética ligada al sistema de histocompatibilidad (5).

En el presente trabajo, se estudian en un grupo de niños con P.T.I. el número de linfocitos totales y las diferentes subpoblaciones linfocitarias, así como la tasa de inmunoglobulinas, complemento e inmunocomplejos circulantes. De igual forma se determinó la existencia de anticuerpos antivirales en estos enfermos.

MATERIAL Y MÉTODO

Se han estudiado 65 niños diagnosticados de P.T.I. según los siguientes criterios: trombopenia aislada sin afectación de otras series en sangre periférica, médula ósea normal o con cifra de megacariocitos aumentada, determinación de autoanticuerpos negativa, ausencia de ingesta medicamentosa previa al diagnóstico y no enfermedad hematológica o inmunológica responsable del cuadro clínico-biológico. De estos 33 fueron catalogados como P.T.I. aguda (duración inferior a 6 meses) y 32 de crónica (superior a 6 meses).

La relación hembra/varón fue en las P.T.I. agudas de 19/14 y en las crónicas 13/19. La edad media de la muestra se cifró en 3 años 9 meses no existiendo diferencias entre ambas formas evolutivas de la enfermedad.

El conteo de linfocitos y plaquetas se realizó mediante el empleo de un contador Coulter S-plus. La cuantificación de inmunoglobulinas y complemento se llevó a cabo por la técnica de inmunodifusión radial y nefelometría. La determinación de inmunocomplejos se realizó mediante la

precipitación con polietilenglicol. El estudio de las poblaciones linfocitarias se ha desarrollado mediante la utilización de anticuerpos monoclonales por el método de avidina-biotina y lectura en microscopio de inmunofluorescencia.

Para la detección de anticuerpos antivirales se ha utilizado la técnica de ELISA y la de fijación del complemento. Los anticuerpos específicos estudiados fueron frente a: V. Epstein-Barr, virus respiratorios (gripal A, gripal B, parainfluenza 1 y 3), sincitial respiratorio, adenovirus, citomegalovirus, herpes simple, herpes zoster-varicela, coriomeningitis linfocitaria, parotiditis, sarampión, rubéola y hepatitis.

La valoración estadística de los resultados se ha efectuado utilizando el test no paramétrico de Wilcoxon. La comparación de porcentajes se llevó a cabo mediante el test de la chi cuadrado.

RESULTADOS

El número de linfocitos totales se determinó en todos los niños. En las formas agudas se obtuvo unos valores medios de 4.392 ± 2.167 los que corresponde en porcentajes al $54,5 \pm 15,86$ % y en las crónicas de 3.963 ± 1.562 en contaje absoluto y de $47,29 \pm 13,74$ % en relativo. No hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los valores observados en ambas formas de la enferme-

dad ni en relación con la población normal.

Las subpoblaciones linfocitarias CD-3 (linfocitos T totales), CD-4 (linfocitos T inductores) y CD-8 (linfocitos T supresores) fueron estudiadas en 13 casos de P.T.I. aguda y en 15 de crónicas. En valores porcentuales hemos detectado una elevación significativa de la subpoblación CD-8 tanto en las formas agudas como crónicas en relación con los sujetos normales ($p < 0,001$) con disminución del cociente CD-4/CD-8 ($p < 0,01$), no existiendo diferencias entre ambas formas evolutivas de la enfermedad. Al analizar los mismos resultados en valores absolutos, no hemos podido ratificar estos hallazgos, no encontrando diferencias significativas entre las P.T.I. y los controles normales (Tabla I).

Las tasas de inmunoglobulinas plasmáticas se estudiaron en el suero de todos los pacientes con P.T.I. aguda y en 30 niños con P.T.I. crónica. En las formas agudas, la IgG se encontró normal en 24 casos (72 %), elevada en 7 (21 %) y descendida en 3 (6 %). La IgA disminuyó en 2 casos (6 %), fue normal en 24 (72 %) y elevada en 7 (21 %) no observándose ningún niño con ausencia total de dicha inmunoglobulina. La IgM se halló normal en 26 (78 %), elevada en 5 (15 %) y disminuida en 2 (6 %). En la P.T.I. crónica los resultados fueron similares: IgG normal en 19 (63 %), elevada en 6 (20 %) y disminuida en 5 (16 %); IgA normal en 19

TABLA I. POBLACIONES LINFOCITARIAS T EN VALORES ABSOLUTOS (mm^3)

	P.T.I. AGUDA	P.T.I. CRONICA	CONTROLES
CD-3	2.754 ± 892	2.401 ± 931	2.550 ± 1.101
CD-4	1.503 ± 599	1.358 ± 649	1.382 ± 884
CD-8	1.642 ± 815	1.076 ± 463	1.105 ± 703
CD-4/CD-8	$1,35 \pm 0,93$	$1,37 \pm 0,59$	$1,63 \pm 0,96$

(63 %), elevada en 8 (26 %) y descendida en 3 (10 %); IgM normal en 17 (56 %), elevada en 9 (30 %) y descendida en 4 (13,3 %).

La fracción C3 del complemento fue estudiada en 22 niños con P.T.I. aguda siendo normal en todos ellos. En los 18 casos de la forma crónica fue normal en 14 (78 %) y en 4 descendido (22 %). Dichas diferencias no fueron significativas.

Se investigó la presencia de complejos inmunes en 21 niños con P.T.I. aguda, observándose negativos en 19 (90,5 %) y positivos en 2 (9,5 %). En el grupo con P.T.I. crónica la positividad de los inmunocomplejos se objetivó en 5/8 (27,7 %). No existieron diferencias significativas entre ambos grupos estudiados.

La presencia de anticuerpos específicos frente a los agentes virales ya descrito, fue investigado en 14 niños con P.T.I. aguda encontrándose títulos elevados de alguno de ellos en 8 (54,14 %). En las P.T.I. crónicas la positividad se observó en 6/12 casos (50 %). En el 71 % de los enfermos estudiados el anticuerpo detectado fue del tipo IgG, en el 7,1 % IgM y en 21,4 %

IgG + IgM. De los 8 casos positivos de P.T.I. aguda 4 eran del tipo IgM aislada o asociada a IgG (50 %), mientras que en las crónicas solamente en un caso se detectó la positividad de IgG + IgM (16 %).

DISCUSIÓN

La existencia de diversas publicaciones que evidenciaban la asociación de P.T.I. y déficit de inmunoglobulinas plasmáticas, sobre todo de IgA (21, 22, 23, 24) hizo pensar en un principio que dichas anomalías eran más frecuentes en la P.T.I. que en la población normal. En este sentido, MC INTOHS (7) estudia las alteraciones de las inmunoglobulinas plasmáticas en 28 pacientes infantiles así como en sus familiares, detectando descenso de IgG, IgM, IgA, C3 y C4 por debajo de una desviación estándar entre el 25 al 50 % de los casos. No existían diferencias en cuanto a la forma aguda o crónica de la enfermedad. Alteraciones similares son detectadas en los familiares de los enfermos lo que le hace deducir que debería de existir cierta predisposición genética al desarrollo de inmunodeficiencias y trombopenias de carácter inmune.

TABLA II. NUMERO DE CASOS POSITIVOS OBSERVADOS EN 12 NIÑOS CON P.T.I. CRÓNICA Y EN 14 DE AGUDA

VIRUS	P.T.I. AGUDA		P.T.I. CRÓNICA	
	IgG	IgM	IgG	IgM
E. Barr	2	2	1	0
V. Respiratorios	0	0	3	0
Adenovirus	0	0	1	0
Citomegalovirus	2	1	1	0
Herpes simple	2	0	1	0
Zoster-Varicela	1	1	2	0
Parotiditis	2	0	1	1
Rubéola	2	0	0	0

Virus respiratorios: Gripal A, Gripal B, Parainfluenza 1, Parainfluenza 3, Sincitial respiratorio.

Nuestros resultados no concuerdan con los anteriormente expuesto, ya que hemos encontrado porcentajes de deficiencia en inmunoglobulinas o complemento en nuestros pacientes mucho más bajos. Esta disparidad puede radicar en parte a que nosotros consideramos la deficiencia cuando el valor es inferior a dos desviaciones estándar.

Podemos pues concluir como otros autores (25) que si bien la disminución de inmunoglobulinas puede detectarse en asociación con la P.T.I., no es menos cierto que su frecuencia difiere muy poco de lo que ocurre en otras enfermedades o en la población normal.

Desde hace tiempo se conoce cómo el factor trombopenizante es capaz de atravesar la placenta para producir trombopenia transitoria en los hijos de madres con P.T.I. Este hecho sería poco probable en el caso de que la destrucción plaquetaria fuera mediada por inmunocomplejos, ya que éstos son incapaces de atravesar la placenta (26). A pesar de ello estudios posteriores han evidenciado un alto índice de positividad de hasta un 63 % de inmunocomplejos circulantes en la P.T.I. (9, 19). Estos resultados no han podido ser observados por nosotros que en coincidencia con los trabajos de ERCILLA (27) y KIEFEL (28) los encontramos positivos en escaso número.

Independientemente del diferente grado de positividad de los inmunocomplejos circulantes encontrados en la P.T.I. lo que puede depender en parte de la metodología utilizada en su determinación lo que más ha interesado demostrar es el papel patogénico de los mismos. En este sentido en la actualidad parece no admitirse que los inmunocomplejos circulantes jueguen un papel importante en la destrucción plaquetaria en la P.T.I. incluso algunos (19) han querido ver en las plaquetas unos elementos eliminadores de inmunocom-

plejos circulantes evitando así que se depositen en otros tejidos.

La demostración de que en algunas enfermedades autoinmunes existen alteraciones en la distribución y función de las diferentes subclases de linfocitos T y B, indujo a diferentes autores a estudiar dichas poblaciones celulares en la P.T.I. ya que ésta al menos en su forma crónica es considerada por la mayoría como de origen autoinmune.

Las investigaciones iniciales basadas en estudios sobre P.T.I. crónica y en adultos, apuntaban la posibilidad de la existencia de un desequilibrio linfocitario T con disminución de la población supresora (2, 7, 29) que para algunos podrían tener carácter genético. Posteriores estudios de SHANNON (30) centrados en población infantil concluyen que no existen diferencias porcentuales en cuanto a las cifras de linfocitos totales, inductores o supresores entre las formas agudas y crónica de la enfermedad y los controles normales. Estos datos concuerdan con nuestros resultados utilizando una metodología similar. DELFRAISSY (31) no encuentra variaciones numéricas en las subpoblaciones de linfocitos T, pero detecta una actividad supresora inducida por concanavalina A disminuida. Dicho autor no se pronuncia en el sentido de determinar si dicha alteración es primaria y por tanto responsable de la producción de anticuerpos antiplaquetas o secundaria a infecciones víricas o de otra naturaleza.

El antecedente de una infección vírica semanas antes del comienzo clínico de la P.T.I. aguda, ha sido observado por casi todos los autores en porcentajes que varían entre el 50 a 70 %. Dicha característica y teniendo en cuenta que las formas agudas de la enfermedad son las más frecuentes en la población infantil, ha hecho que algunos (32) identifiquen a la P.T.I. del niño

con la púrpura trombocitopénica post-infecciosa. Nosotros al estudiar la presencia de anticuerpos específicos frente a los virus más frecuentes encontrados en la patología infantil hemos detectado que la elevación del título de anticuerpos se produjo en el 57,14 % de las formas de evolución aguda y en el 50 % de las crónicas. El analizar el tipo de inmunoglobulina se ve que en el 71 % es IgG lo que sin realizar estudios seriados, cosa que no hemos hecho, para demostrar infección reciente, no nos asegura que ésta se haya producido como antecedente de la trombopenia. Esta aseveración sí puede ser hecha en el 29,5 % de los casos en los que se observó elevación de IgM de forma aislada o ligada a IgG. Podemos pues suponer, que en al menos un tercio de los casos se produce una infección vírica reciente demostrable inmunológicamente y que ésta se hace más evidente en las formas agudas (50 %)

en relación con las crónicas (16 %). Estos resultados refuerzan la suposición del origen infeccioso de la P.T.I. aguda en contraste con la posible causa autoinmune de las formas crónicas.

Podemos concretar como conclusiones de nuestro trabajo que: 1. Los déficits de inmunoglobulinas y complemento no es un hecho destacable en la P.T.I. 2. La presencia de inmunocomplejos circulantes es poco frecuente en esta enfermedad y no debe jugar un papel determinante en la patogenia de la trombopenia. 3. No hemos podido demostrar variaciones cuantitativas en las poblaciones linfocitarias T, lo que no descarta alteraciones funcionales de las mismas. 4. El antecedente de infección vírica reciente demostrada inmunológicamente (elevación de IgM específica) es más frecuente en las formas agudas que en las crónicas.

BIBLIOGRAFIA

1. KELTON, J. G.; GIBBONS, S.: *Autoimmune platelet destruction: idiopathic thrombocytopenic purpura*. Sem. Thromb. Hemost. 1982; 8: 83-104.
2. LARURIA, F.; MANTOVANI, V.; CATOUSKY, D.; GUARINI, A.; GOBBI, M.: *T-8 cell deficiency in idiopathic thrombocytopenic purpura*. Scand. J. Haematol. 1981; 26: 156-160.
3. REAL DEL M.; ALVAREZ GUIASOLA, F. J.; BACHILLER, R.; GONZÁLEZ, H.: *Púrpura trombocitopénica en la infancia*. Medicina 4.^a Ed. 1987; 80: 3.354-3.362.
4. SUGIYAMA, T.; OKUMA, M.; USHIKUBI, F.: *A novel platelet aggregation factor found in a patient with defective collagen induced platelet aggregation and autoimmune thrombocytopenia*. Blood, 1986; 69: 1.712-1.720.
5. KARPATKINS, S.: *Autoimmune thrombocytopenic purpura*. Sem. Hematol. 1985; 22: 4-16.
6. ORTEGA, J. J.: *La púrpura trombocitopénica idiopática en el niño. ¿Púrpura trombocitopénica inmune?* En Pediatría Básica, de E. Sánchez Villares. IDEPSA. Madrid 1980, pp. 561-568.
7. MC INTOSH, S.; JOHNSON, C. H.; HARTIGAN, P.; BAMNGARTEN, A.; DWYER, J. M.: *Immunoregulatory abnormalities in children with thrombocytopenic purpura*. J. Pediatr. 1981; 99: 525-528.
8. ALVAREZ GUIASOLA, F. J.; REAL DEL M.: *Diagnóstico de enfermedades autoinmunes en hematología*. An. Esp. Pediatr. 1985; 22: 57-63.
9. TRENT, R. J.; CLANCY, R. L.; DANIS, V.; BASTEN, A.: *Immune complexes in thrombocytopenic patients: Cause or effect?* Br. J. Haematol. 1980; 44: 645-654.
10. CHANARIN, I.; JAMES, D.; STAFFORD, D.; TIDMARS, E.: *Platelet autoimmunity*. Br. J. Haematol. 1977; 37: 283-286.
11. LANCY, R.: *Cellular immunity to autologous platelets and serum blood factors in idiopathic thrombocytopenic purpura*. Lancet, 1072; 1: 6-9.
12. MORIMOTO, C.: *Cell mediated immune response in idiopathic thrombocytopenic purpura*. Clin. Immun. Immunoph. 1977; 8: 181-184.

13. PIESSENS, W. F.; WYBRAN, J.; MANASTER, J.; STRIJCKMANS, P. A.: *Leucocyte transformation induced by autologous platelets in case of thrombocytopenic purpura*. Blood, 1970; 36: 421-427.
14. WYBRAN, J.; FUDENBERG, H. H.: *Cellular immunity to platelets in idiopathic thrombocytopenic purpura*. Blood, 1972; 40: 856-861.
15. PACKALEN, T.; WASSERMAN, J.: *Inhibition of migration of normal guinea pig blood leukocytes by homologous immune gammaglobulin in presence of specific antigen*. Int. Arch. Allergy, 1971; 41: 790-794.
16. BORKOWSKY, W.; KARPATKINS, S.: *Leukocyte migration inhibition of buffy coats from patients with autoimmune thrombocytopenic purpura when exposed to normal platelets: Modulation by transfer factor*. Blood, 1984; 59: 83-87.
17. ZINBERG, M.; WEKSLER, M. E.; SISKIND, G. W.: *Abnormal autologous mixed lymphocyte reaction (auto-MLR) in autoimmune thrombocytopenic purpura (ATP) due to a serum antibody*. Blood, 1982; 59: 148-151.
18. TRENT, R. J.; CLANCY, R. L.; DANIS, V.; BASTEN, A.: *Disordered immune homeostasis in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura*. Clin. Exp. Immunol. 1981; 45: 9-12.
19. LURHUMA, A. Z.; RICCONI H.; MASSON, P. L.: *The occurrence of circulating immune complexes and viral antigens in idiopathic thrombocytopenic purpura*. Clin. Exp. Immunol. 1977; 28: 49-55.
20. ERCILLA, M. G.; RIBERA, A.; PUIG, L. L.: *Diagnóstico y tratamiento: inmunoglobulinas plasmáticas en la púrpura trombocitopénica inmune*. Med. Clin. 1984; 82: 33-37.
21. KHALIFA, A. S.; LUSHER, J. M.; CEJKA, J.; ZUELZER, W. W.: *Immunoglobulins in idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood*. Act. Haemat. 1976; 56: 205-211.
22. BROUET, J. C.; SELIGMAN, M.: *Selective IgA deficiency and idiopathic thrombocytopenic purpura*. Lancet, 1976; 1: 861-865.
23. BAILÉN, A.; DE LA TORRE, S.; DURÁN, J. R.; MARTÍN, A.; BOTELLA, C.; MALDONADO, J.: *Comportamiento de las inmunoglobulinas séricas en la púrpura trombocitopénica idiopática infantil. Estudio de 45 casos*. Sangre, 1983; 28: 280-285.
24. RABASA, M.; ORTEGA, J. J.; ESPAÑOL, T.; ALONSO, J. L.: *Cambios inmunológicos en las púrpuras trombocitopénicas idiopáticas agudas y crónicas en el niño*. Sangre, 1984; 29: 267-272.
25. BAILÉN, A.; DE LA TORRE, S.; DURÁN, J. R.; BOTELLA, C.; MARTÍN, A.; BRITO, D.; MALDONADO, J.: *Tratamiento de la púrpura trombocitopénica idiopática mediante administración intravenosa de gammaglobulinas a altas dosis. Experiencia en 12 pacientes*. Sangre, 1984; 29: 105-109.
26. ESCRIBÁ, R.; QUERO, J.; OMEÑACA, F.; RAMÍREZ, O.; MAGALLÓN, M.: *Trombopenia neonatal inmune*. 1985; XVI Congreso Español de Pediatría, Madrid.
27. ERCILLA, M. G.; BORCHE, L.; VIVES, J.; CASTILLO, R.; GELABERT, A.; ROZMAN, C.: *Circulating immune complexes in immune thrombocytopenic purpura (ITP)*. Br. J. Haematol. 1982; 52: 679-680.
28. KIEFEL, V.; SPAETH, P.; MUELLER-ECKHARDT, C.: *Immune thrombocytopenic purpura: autoimmune or immune complex disease?* Br. J. Haematol. 1986; 64: 57-68.
29. TRENT, R.; ADANS, E.; ERHARDT, C. H.; BASTEN, A.: *Alterations in T cells in patient with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura*. J. Immunol. 1981; 127: 621-625.
30. SHANNON, K. M.; BUCHANAN, G. R.; FINK, C. H. W.; STASTNY, P.: *Lymphocyte populations in childhood idiopathic thrombocytopenic purpura*. A. J. D. C. 1984; 138: 64-65.
31. DELFRAISSY, J. F.; TCHERNIA, G.; LAURIAN, Y.; WALLON, C.; GALANAUD, P.; DORMONT, J.: *Suppressor cell function after intravenous gammaglobulin treatment in adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura*. Br. J. Haematol. 1985; 60: 315-322.
32. BURNS, J. B.; SALEEM, A.: *Púrpura trombocitopénica idiopática*. Am. J. Med. 1983; 75: 1.001-1.006.

Petición de Separatas:

Dr. F. J. ALVAREZ GUIASOLA
 Facultad de Medicina
 47005 VALLADOLID



Especificidad de los anticuerpos antiendomiso en el diagnóstico de la enfermedad celíaca. Comparación con los anticuerpos antigliadina

J. A. GARROTE, A. BLANCO y J. J. TELLERÍA

RESUMEN: Los anticuerpos antigliadina (AAG) están aumentados en los enfermos celíacos no tratados. Su determinación se aconsejó con fines diagnósticos y para realizar la biopsia intestinal en el momento más idóneo. Sin embargo, su especificidad es insuficiente y también se comunicaron AAG de clase IgA elevados en otras enfermedades. Nosotros los encontramos en la nefropatía de Berger (5/7), en la púrpura de Schönlein-Henoch (23/28) y en la ARJ con FR de clase IgA positivo (9/10). En este artículo comparamos el valor diagnóstico de los AAG con los de los anticuerpos antiendomiso (AEm) de clase IgA. Fueron positivos en 17/19 celíacos en actividad y en 2/18 celíacos con dieta sin gluten. Los resultados de los AEm de clase IgA fueron concordantes con los de los AAG, también de clase IgA, en el 68 % de los celíacos activos y en el 61 % de los celíacos remitidos. Los AEm fueron negativos en los 28 enfermos no-celíacos con AAG positivos. Estos resultados pueban la alta especificidad diagnóstica de los AEm y sugieren que el gluten no juega ningún papel en la ARJ, en la enf. de Berger, ni en la púrpura de Schönlein-Henoch. PALABRAS CLAVE: ENFERMEDAD CELÍACA. ANTICUERPOS ANTIGLIADINA. ANTICUERPOS ANTIENDOMISIO. ARJ. NEFROPATÍA DE BERGER.

SPECIFICITY OF ANTIENDOMYSIAL ANTIBODIES IN THE DIAGNOSIS OF COELIAC DISEASE. COMPARISON TO ANTIGLIADIN ANTIBODIES (SUMMARY): The antigliadin antibodies (AGA) are increased in no-treated coeliac patients. Its determination has been proposed for diagnostical aims and for carrying out the intestinal biopsy at proper time. Nevertheless, its specificity is insufficient, and high levels of class IgA AGA were also reported in other diseases. We founded it in the Berger's nephropathy (5/7), in Henoch-Schönlein purpura (23/28) and JRA with positive class IgA RF (9/10). The diagnostical value of AGA is compared to one of IgA class antiendomysial antibodies (EmA), in the present article. These antibodies were positive in 17/19 active coeliac patients and in 2/18 coeliac in gluten-free diet. The results of EmA were concordant with IgA class AGA in 68 % active coeliac and in 61 % gluten-free patients. The EmA were negative in the 28 non-coeliac patients with positive AGA. These results prove the high diagnostical specificity of EmA and suggest that the gluten do not play any role nor in JRA, Berger's nephropathy, neither Henoch-Schönlein purpura. KEY WORDS: COELIAC DISEASE. ANTIGLIADIN ANTIBODIES. ANTIENDOMYSIAL ANTIBODIES. JRA. BERGER'S NEPHROPATHY.

INTRODUCCIÓN

La biopsia intestinal es obligada para diagnosticar un enfermo celíaco. Con el

fin de hacerla en el momento más idóneo y en aquellos pacientes más sugerentes (1), se propusieron pruebas menos agresivas, como medir beta-2 microglobulina en

el suero (2) y especialmente, anticuerpos anti gliadina (AAG) (3, 4, 5, 6), que aumentan en la fase de actividad, se normalizan en la remisión y reaparecen en la provocación (7). Sin embargo, lo hacen en menor medida que al diagnóstico y en relación inversa a la edad (8).

La determinación de AAG se extendió ampliamente y muchos hospitales la incluyeron en su rutina diagnóstica, pero los resultados no son totalmente satisfactorios. Nosotros previamente habíamos encontrado AAG-G aumentados en el 91 % de los celíacos en actividad y AAG-A en el 61 % (9, 10). Entre los controles normales la positividad que hallamos fue del 7 % para cualquiera de las dos clases de AAG (11). No obstante, parece ser mucho más elevada en ciertas enfermedades como diabetes (12), artritis reumatoide juvenil (13, 14, 15), y más especialmente la nefropatía con depósitos mesangiales de IgA (16, 17).

Recientemente se describió la existencia de anticuerpos anti endomisio (AEm) en la celíaca. En este trabajo estudiamos su especificidad, utilizando como control aquellos grupos de enfermos, no-celíacos, en los que habíamos encontrado mayores porcentajes de positividad para los AAG.

MATERIAL Y MÉTODOS

Pacientes: Se incluyeron en el estudio 37 celíacos, 19 con gluten y otros 18 sin gluten. En todos se conoció el resultado de una biopsia intestinal realizada el mismo día de la extracción del suero, o en un día muy cercano, sin modificación de la dieta. Los resultados se contrastaron con los obtenidos en 28 sueros de niños con púrpura de Schönlein-Henoch, en 7 con nefropatía por IgA y en 10 ARJ con factor reumatoide de clase IgA.

Posteriormente se determinaron anticuerpos anti endomisio en todos los celíacos y en la mayoría de los restantes enfermos en los que alguna de las 2 clases de AAG fueron positivas.

Anticuerpos anti gliadina: Los AAG se estudiaron por la técnica de ELISA, según previamente detallamos (9, 11). En resumen, consistió en fijar gliadina (Sigma) 20 µg/dl a microplacas (Dynatech) e incubar los sueros de los enfermos a las concentraciones de 1/320 para IgG y 1/160 para IgA. Luego se añadió un anticuerpo anti-IgG o anti-IgA marcado con peroxidasa, se reveló con OPD y se midió la densidad óptica en un espectrofotómetro a 492 nm. Los resultados se compararon a los de suero de referencia y se expresaron en unidades aleatorias de la siguiente forma:

$$uu = \frac{\text{DO suero del enfermo}}{\text{DO suero de referencia}} \times 100$$

El límite de normalidad de los AAG se fijó de acuerdo a la media + 2 D.St de los valores hallados en un grupo de 32 controles normales.

Anticuerpos anti endomisio: Se determinaron por inmunofluorescencia indirecta sobre un sustrato tisular de porción terminal de esófago de mono verde. Previamente habíamos probado tejidos de 3 casas comerciales, pero únicamente fueron satisfactorios, por su contenido muscular, los de ATOM. Se colocó una gota de suero, diluido 1/5 en buffer fosfato pH 7.2, sobre los cortes de esófago en cámara húmeda, durante 30 minutos. Tras dos lavados con el mismo buffer de 5 minutos de duración, se secaron las preparaciones con papel secante cuidando no dañar el tejido y se trataron durante 30 minutos, a temperatura ambiente, con antisuero anti-IgA marcado con fluoresceína. En algunos casos se añadió posteriormente azul de

Evans para contrastar el tejido no fluorescente. Las preparaciones se montaron con glicerol y se cubrieron. La lectura se hizo en un microscopio Zeiss, a 160 y a 400 aumentos. En cada sesión se incluía un suero conocido, como control positivo. Como control negativo se incubaba uno de los cortes con buffer fosfato (Figs. 1, 2, 3, 4).

RESULTADOS

Los AAG de clase IgG fueron positivos en el 95 % de los celíacos en fase de actividad y en el 55 % de los remitidos, mientras que los de clase IgA lo fueron en el 68 % y 22 % respectivamente. En los enfermos no-celíacos los AAG de clase IgG fueron positivos en pocos casos (< 10 %),

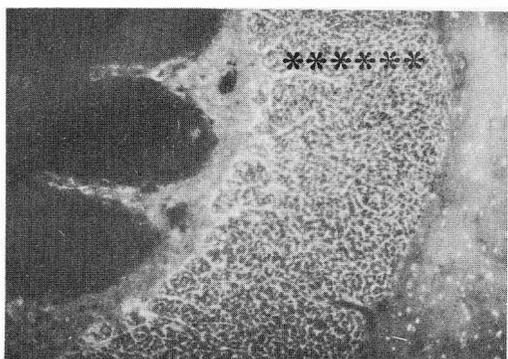


FIG. 1. Anticuerpos antiendomysio positivos en un enfermo celíaco. A la izda. se encuentra el epitelio y la luz esofágica y a la dcha. la submucosa (× 160).

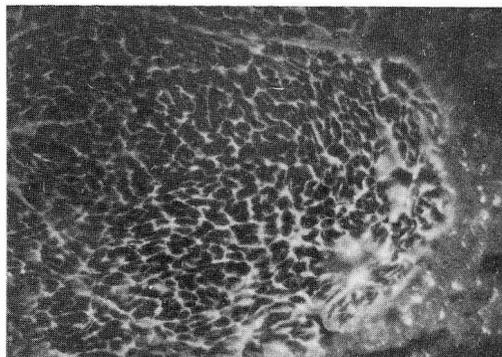


FIG. 2. Anticuerpos antiendomysio positivos vistos a mayor aumento (× 400). La fluorescencia, con patrón reticular, se observa entre las fibras del músculo liso.

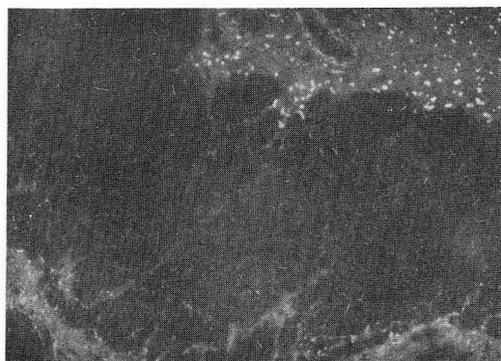


FIG. 3. Anticuerpos antiendomysio negativos. Los puntos que se observan en la submucosa son debidos a la autofluorescencia inespecífica de los núcleos (× 160).

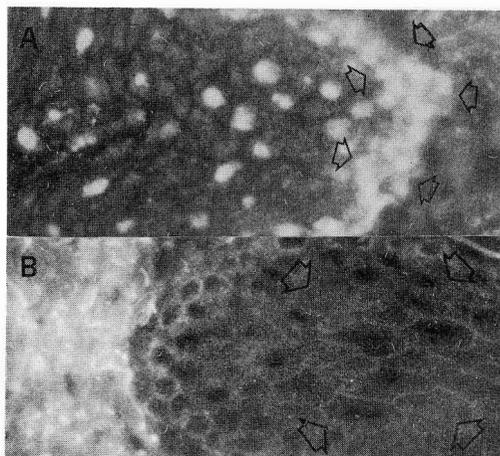


FIG. 4. A. Patrón positivo de fluorescencia situado en la membrana basal epitelial correspondiente a un enfermo con penfigoide ampolloso (× 400). B. Patrón interepitelial, similar al del pénfigo, que fue observado en uno de los enfermos celíacos (× 400).

al contrario que los de clase IgA que lo fueron en 82 % de los casos de púrpura, en el 71 % de las nefropatías por IgA y en el 90 % de las ARJ con FR de clase IgA positivo. En los controles normales se detectaron AAG elevados, para las dos clases, en 2/23 (8,6 %).

Los valores medios de AAG de clase IgA fueron de 82 ± 105 para los celíacos en actividad; 19 ± 22 para los celíacos remitidos; 81 ± 69 para el grupo de ARJ; 30 ± 9 en la nefropatía de Berger y 59 ± 30 en las púrpuras de Schönlein-Henoch. Mediante el test de Maan-Whitney, únicamente las tasas del grupo de celíacos remitidos fueron significativamente inferiores ($p < 0.005$) a las de los celíacos en actividad (Fig. 5).

Los AEm fueron positivos en 17/19 (89 %) celíacos en actividad y en 2/18 (11 %) de celíacos en fase de remisión. Por el contrario resultaron negativos en los 26 sueros de enfermos no-celíacos (Tabla I). Cuando valoramos la coincidencia entre las AAG y los AEm, en los celíacos remitidos encontramos resultados concordantes en 7/18 con los AAG de clase IgG y en 14/18 con los de clase IgA. En el grupo de celíacos activos la concordancia fue algo mayor (16/19 con los AAG de clase IgG y 13/19 con los de clase IgA). Valorando globalmente todos los resultados, hubo coincidencia en la positividad en 29/74 (39,1 %) y en la negatividad en 21/74 (28,4 %), mientras que fueron discordantes 24/74 (32,4 %) (Tabla II).

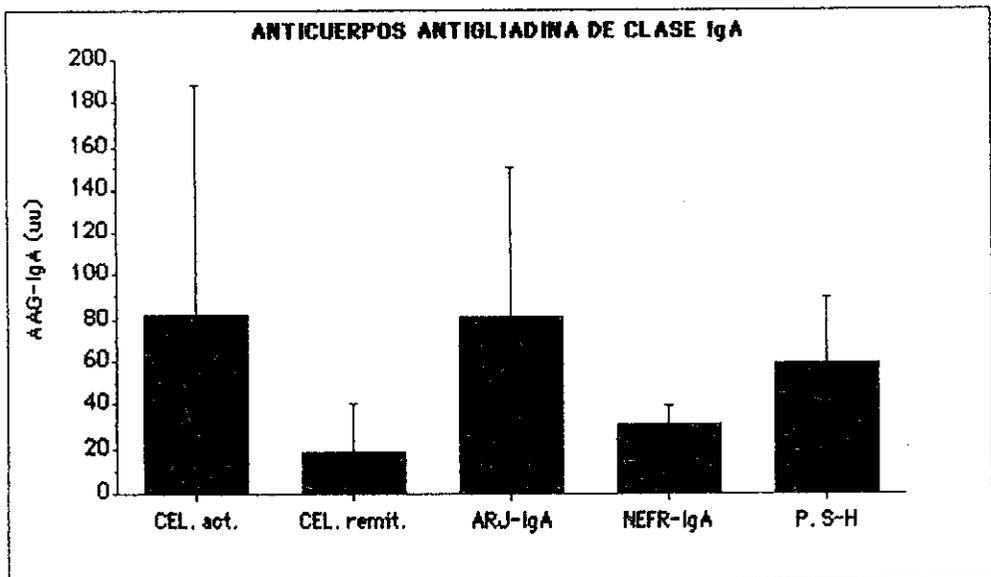


FIG. 5. Niveles séricos de anticuerpos anti gliadina de clase IgA. En relación a los del grupo de celíacos en actividad, únicamente los de los celíacos remitidos estaban significativamente descendidos ($p < 0.005$).

TABLA I. POSITIVIDAD DE LOS ANTICUERPOS ANTIENDOMISIO Y ANTIGLIADINA

	AEm-A	AAG-G	AAG-A
CELIACOS (act.)	17/19 (89 %)	18/19 (95 %)	13/19 (68 %)
CELIACOS (remit.)	2/18 (11 %)	10/18 (55 %)	4/18 (22 %)
ENF. BERGER	0/7 (0 %)	0/7 (0 %)	5/7 (71 %)
P. SCHÖNLEIN-HENOCH	0/9/(0 %)	2/28 (7 %)	23/28/ (82 %)
ARJ (FR-IgA ⁺)	0/10 (0 %)	1/10 (10 %)	9/10 (90 %)
CONTR. NORMALES	N.R.	2/23 (8 %)	2/23 (8 %)

AEm-A: Ac. Antiendomisio de clase IgA; AAG-G y AAG-A: Ac. antigliadina de clase IgG e IgA; N.R.: No realizado.

TABLA II. CONCORDANCIA ENTRE ANTICUERPOS ANTIENDOMISIO Y ANTIGLIADINA

	CELIACOS ACTIVOS		CELIACOS REMITIDOS	
	AEm —	AEm +	AEm —	AEm +
AAG-IgG —	0/19	1/19	7/18	2/18
AAG-IgG +	2/19	16/19	9/18	0/18
AAG-IgA —	1/19	5/19	13/18	1/18
AAG-IgA +	1/19	12/19	3/18	1/18

AAG-IgG y AAG-IgA: Anticuerpos antigliadina de clase IgG y de clase IgA; AEm: Anticuerpo antiendomisio de clase IgA.

DISCUSIÓN

La nefropatía mesangial por IgA, o enfermedad de Berger, se caracteriza por el depósito granular de IgA en el mesangio. La patogenia es incierta y en ocasiones se relacionó con infecciones o estímulos antigénicos a nivel de las mucosas (17). La coincidencia en algunos individuos de enf. de Berger y celíaca o dermatitis herpetiformis sugirió la relación de sus mecanismos patogénicos (16). En la enf. de Berger parece haber una activación policlonal de la

síntesis de IgA, motivo por el cual se pueden encontrar elevaciones séricas de diferentes anticuerpos de clase IgA, como los AAG (16, 17). Pueden encontrarse nefropatías con depósitos mesangiales de IgA secundarios a enfermedades con IgA sérica elevada, como la cirrosis alcohólica, el síndrome de *bypass* intestinal, la espondilitis anquilopoyética, etc. Recientemente se planteó una fuerte polémica sobre la frecuencia de AAG en la enf. de Berger y la posible implicación de la gliadina en su patogenia (16, 17, 22).

También la púrpura de Schönlein-Henoch, se relaciona a veces con agregaciones antigénicas de vías respiratorias. Tiene mucha similitud con la nefropatía por IgA y además de las alteraciones vasculares, puede haber una histología renal parecida a la de la enf. de Berger.

La artritis reumatoide juvenil es otra enfermedad en la que se describió aumento de anticuerpos anti IgA y anti reticulina (13), en especial en aquellas formas que tienen un FR de clase IgA elevado (14, 15). Obviamente, también se valoró su relación con la celíaca, sugiriendo que la patología articular fuera secundaria a la enteropatía, como se sabe que sucede en algunas infecciones por agentes como *Shigella* o *Yersinia* (13).

Los porcentajes de AAG de clase IgA hallados por nosotros en el grupo de nefrópatas son similares a los de Rostoker y col. (17), por el contrario eran normales los anticuerpos de clase IgG. Esto no es habitual en la celíaca y representa un patrón peculiar. Idéntica situación ocurría en los casos de púrpura de Schönlein-Henoch estudiados. Únicamente en el grupo de enfermos con ARJ, se observaban también AAG de clase IgG positivos. En esta enfermedad se señaló cierta relación entre la presencia de FR de clase IgG y de clase IgA, con los correspondientes AAG (15). Al contrario, en la nefropatía por IgA sólo ocurre con los AAG de clase IgA (16), pero también se demuestran anticuerpos IgA frente a otros antígenos, como caseína y proteínas vacunas (25) y autoanticuerpos contra antígenos glomerulares no implicados en la enfermedad de Goodpasture (26). Esta situación sugiere una hiperreactividad global de todos los anticuerpos de una determinada clase: IgG o IgA. Por otra parte, también lo apoya el aumento de linfocitos B de clase IgA1 en la médula ósea de enfermos con nefropatía por IgA (26).

Los AEm fueron descritos por Chorzelki y col. (18) en enfermos con dermatitis hepertiforme (19, 20) y luego en celíacos (21, 23). Reaccionan con la reticulina situada entre las fibras del músculo liso cercano al epitelio del tracto intestinal, en especial el localizado en el esófago terminal (27). Sin embargo no lo hacen con reticulina de otros órganos, y son claramente independientes de los anticuerpos anti reticulina tipo R-1 detectados con tejidos de roedores (18, 21) que también son muy positivos en los celíacos (28, 29, 30).

Tiene gran especificidad de especie y se detectan sólo en tejidos de primates, usándose habitualmente esófago de mono verde (31). En la fase de actividad de la celíaca se le llegó a atribuir una especificidad del 95 % y una sensibilidad del 100 % (24). Todos los autores están de acuerdo en que dependen directamente del grado de lesión intestinal y sólo son positivos en atrofas de grado III o IV (20, 21, 23).

Los AEm fueron negativos en todos los sueros de enfermos no-celíacos que estudiamos, a pesar de que tenían AAG de clase IgA, o IgG, elevados. Estos datos coinciden con los de otros autores (32, 33) y parecen descartar definitivamente cualquier relación de la celíaca con esas enfermedades, y la participación de gluten en su patogenia. Únicamente se conoce una excepción publicada por Rossi y col. (23); es un enfermo no-celíaco parasitado por *G. lamblia* que tenía AEm y se negativizaron tras terapéutica con furazolidona. Persiste la duda si los AEm tienen importancia en la patogenia de la celíaca o únicamente son secundarios al daño de la mucosa (34). Teniendo en cuenta que los AEm sólo reaccionan con endomisio cercano al intestino, se ha sugerido la posibilidad de que el gluten, o alguna fracción, al ser absorbida en los celíacos, permanezca unida a algún componente intestinal evocando la síntesis de los AEm (21).

En conclusión, los AEm de clase IgA tienen una alta especificidad y sensibilidad para el diagnóstico de la enfermedad celíaca, lo que sin duda permitirá indicar más exactamente el momento adecuado para realizar las biopsias intestinales. Además, su negatividad en algunas enferme-

dades que presentan anticuerpos de clase IgA elevados, como la nefropatía por IgA, ARJ o púrpuras de Schönlein-Henoch, parece descartar su relación con la ingesta de gluten, o incluso con la propia enfermedad celíaca.

BIBLIOGRAFIA

1. CACCIARI, E.; SALARDI, S.; VOLTA, U. y col.: *Can anti gliadin antibody detect symptomless coeliac disease in children with short stature?* Lancet 1985; 1: 1.469-1.471.
2. BLANCO, A.; ALONSO, M.; CILLERUELO, M. L.; SOLÍS, P.; CALVO, C.; SÁNCHEZ VILLARES, E.: *Increased serum beta-2 microglobulin levels in active coeliac disease.* J. Pediat. Gastroent. Nutr. 1985; 4: 388-392.
3. ARRANZ, E.; TELLERÍA, J. J.; BLANCO, A.: *Valor de los anticuerpos anti gliadina.* Bol. Soc. Cast. Ast. Leon. Pediat. 1986; 27: 271-279.
4. BLAZER, S.; NAVEH, Y.; BERANT, M.; MERZBACH, D.; SPERBER, S.: *Serum IgG antibodies to gliadin in children with coeliac disease as measured by an immunofluorescence method.* J. Pediat. Gastroenterol. Nutr. 1984; 3: 205-209.
5. UNSWORTH, D. J.; WALKER-SMITH, J. A.; HOLBOROW, E. J.: *Gliadin and reticulin antibodies in childhood coeliac disease.* Lancet 1983; 1: 874-875.
6. RIBES, C.; GILMANS, J. P.; POLANCO, I.; PEÑA, A. S.: *IgA anti gliadin antibodies in coeliac and inflammatory disease.* J. Pediat. Gastroenterol. Nutr. 1984; 3: 676-682.
7. RIBES, C.; PEREDA, R. A.; FERRER, J.; PEÑA, A. S.: *The role of the measurement of IgA anti gliadin antibodies in a pediatric unit in Spain.* J. Clin. Nutr. Gastroenterol. 1986; 1: 26-29.
8. ARRANZ, E.; BLANCO, A.; ALONSO, M.; CALVO, C.; SOLÍS, P.: *Disminución de los anticuerpos anti gliadina y de la beta-2 microglobulina en los niños celíacos de acuerdo a su edad.* Bol. Pediatr. 1987; 28: 249-254.
9. BLANCO, A.; ARRANZ, E.; ALONSO, M.; TELLERÍA, J. J.: *Probable origen sistémico de los anticuerpos anti gliadina de tipo IgA.* Rev. Esp. Alergol. Inmunol. Clin. 1987; 2: 185.
10. ARRANZ, E.; BLANCO, A.; ALONSO, M.; CALVO, C.; TELLERÍA, J. J.; GUIASOLA, J. A.; SÁNCHEZ VILLARES, E.: *IgA1 anti gliadin antibodies are the most specific in children with coeliac disease.* J. Clin. Nutr. 1986; 1: 291-295.
11. ARRANZ, E.; BLANCO, A.; ALONSO, M.; GUIASOLA, J. A.; CALVO, C.: *Estudio sobre la especificidad de los diferentes anticuerpos anti gliadina, séricos y secretores y de la beta-2 microglobulina en el diagnóstico de la enfermedad celíaca.* Premios Ordesa a la Investigación Pediátrica. Ed. Ordesa S.A. Barcelona, 1986, pp. 11-38.
12. VOLTA, U.; BONAZZI, C.; PISI, E.; SALARDI, S.; CACCIARI, E.: *Anti gliadin and antireticulin antibodies in coeliac disease and at onset of diabetes in children.* Lancet 1987; 11: 1.034-1.035.
13. HAKI, M.; HALLSTROM, O. y col.: *Reticulin antibodies, arthritis and coeliac disease in children.* Lancet 1988; 1: 479-480.
14. O'FARRELY, C.; MARTEN, D.; MELCHER, D. y col.: *Association between villous atrophy in rheumatoid arthritis.* Lancet 1988; 2: 819-822.
15. KURKI, P.; HELIOVAARA, M.; PALOSOU, T.; AHO, K.: *Food intolerance and rheumatoid arthritis.* Lancet 1988; 2: 1.419-1.420.
16. FORNASERI, A.; SINICO, R. A.; MALDIFASSI, P.; BERNARSONI, P.; VEGNI, M.; D'AMICO, G.: *Anticuerpos anti gliadina-IgA en la nefropatía mesangial por IgA (Enf. de Berger).* Br. Med. J. (ed. esp.) 1987; 2: 56-58.
17. ROSTOKER, G.; LAURENT, J.; ANDRE, C.; CHOLIN, S.; LAGRUE, G.: *High levels of IgA anti gliadin in patients who have IgA mesangial glomerulonephritis, but not coeliac disease.* Lancet 1988; 1: 356-357.
18. CHORZELSKI, T. P.; SULEJ, J.; TCHORZEWSKA, H.; JABLONSKA, S.; BEUTNER, E. H.; KUMAR, V.: *IgA class endomysium antibodies in dermatitis herpetiformis and coeliac disease.* NY Acad. Sci. 1984; 420: 325-334.
19. LEONARD, J. N.; CHORZELSKI, T. P.; BEUTNER, E. H. y col.: *IgA antiendomysial antibodies*

- detection in the serum of patients with dermatitis herpetiformis following gluten challenge.* Arch. Dermatol. Res. 1985; 277: 349-351.
20. KUMAR, J.; ACETTA, P.; BEUTNER, E.; HELM, F.: *Antiendomysial antibodies. A serological marker of dermatitis herpetiformis.* Arch. Dermatol. Res. 1986; 122: 459-462.
 21. KAPUSCINSKA, A.; ZALENWSKI, T.; CHORZELSKI, T. P. y col.: *Disease specificity and dynamics of changes in IgA class antiendomysial antibodies in coeliac disease.* J. Pediatr. Gastr. Nutr. 1987; 6: 529-534.
 22. RODRIGUEZ SORIANO, Y. y col.: *IgA anti gliadín antibodies in children with IgA mesangial glomerulonephritis.* Lancet 1988; 1: 1.109-1.110.
 23. ROSSI, T. M.; KUMAR, J.; LERNER, A.; HEITLINGER, L. A.; TUCKER, N.; FISHER, J.: *Relationship of endomysial antibodies to jejunal mucosal pathology: Specificity towards both symptomatic and asymptomatic celiacs.* J. Pediatr. Gastr. Nutr. 1988; 7: 858-863.
 24. CALABUIG, M.; POLO, P.; TORREGROSA, R.; TUSET, L. M.: *Estudio comparativo entre los anticuerpos anti gliadina clase IgA e IgG y un nuevo marcador serológico: Los anticuerpos anti endomysio clase IgA, para el diagnóstico y seguimiento de pacientes afectados de enteropatía sensible al gluten.* Premió Ordesa a la Investigación Pediátrica 1988. Doyma. Barcelona 1989, pp. 12-41.
 25. RUSEL, M. W.; MESTECKY, J.; JULIAN, B. A.; GALLA, J. H.: *IgA associated renal diseases: antibodies to environmental antigens in sera and deposition of immunoglobulins and antigens in glomeruli.* J. Clin. Immunol. 1986; 6: 74-86.
 26. BALLARDIE, F. W.; WILLIAMS, S.; BRENCHLEY, P. E.; O'DONOGHUE, D. J.: *Autoimmunity in IgA nephropathy.* Lancet 1988; 1: 588-592.
 27. KUMAR, V.; BEUTNER, E. H.; CHORZELSKI, T. P.: *Distribution of monkey esophagus antigens re-*
 - active with IgA class antibodies in the sera of dermatitis herpetiformis patients.* Arch. Dermatol. Res. 1984; 276: 293-296.
 28. UNSWORTH, D. J.; WALKER-SMITH, J. A.; MAC-CARTHY, D.; HOLBOROW, E. J.: *Studies on the significance of the R-1 anti-reticulin antibody associated with gluten sensitivity.* Int. Arch. Allergy Appl. Immunol. 1985; 76: 47-51.
 29. ETERMAN, K. P.; FELTKAMP, T. E. W.: *Antibodies to gluten and reticulin in gastrointestinal diseases.* Clin. Exp. Immunol. 1978; 31: 92-99.
 30. AURICCHIO, S.; MAZZACCA, G.; TOSI, R.; VISAKORPI, J.; MAKI, M.; POLANCO, I.: *Coeliac disease as a familial condition: Identification on asymptomatic coeliac patients within family groups.* Gastroenterol. Internat. 1988; 1: 25-31.
 31. CHORZELSKI, T. P.; BEUTNER, E. H.; SULEJ, J.; TCHORZEWSKA, H.; JABLONSKA, S.; KUMAR, V.; KAPUSCINSKA, A.: *IgA anti-endomysial antibody. A new immunological marker of dermatitis herpetiformis and coeliac disease.* Br. J. Dermatol. 1984; 111: 395-402.
 32. KUMAR, V.; SIENIAWSKA, M.; BEUTNER, E.; CHORZELSKI, T.: *Are immunological markers of gluten-sensitive enteropathy detectable in IgA nephropathy?* Lancet 1988; 2: 1.307.
 33. ROSTOKER, G.; ANDRE, C.; BRANELLEC, A.; BOURHALA, S.; LAURENT, J.; LAGRUE, G.: *Lack of antireticulin and IgA antiendomysial antibodies in sera of patients with primary IgA nephropathy associated with circulating IgA antibodies to gliadin.* Nephron. 1988; 48: 81.
 34. LEONARD, J. N.; CHORZELSKI, T. P.; BEUTNER, E. H.; SULEJ, J.; GRIFFITHS, C. E. M.; KUMAR, V.; FRY, L.: *IgA anti-endomysial antibody detection in the serum of patients with dermatitis herpetiformis following gluten challenge.* Arch. Dermatol. Res. 1985; 277: 349-351.

Petición de Separatas:

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

PEDIATRIA EXTRAHOSPITALARIA

Importancia del estudio de la agudeza visual en niños preescolares

M.^a D. SUÁREZ*, M.^a DE ITURRALDE**, A. SUÁREZ** y C. ZAZO FERNÁNDEZ*

RESUMEN: Hemos realizado un estudio de la agudeza visual en 59 niños de 4 años de edad, mediante el optotipo de cuadrados. Obteniendo un 16,9 % de niños con déficit visual de los cuales en un 9,6 % era desconocido. No colaboraron 6 niños (10 %) y se detectó un resultado falso positivo por este método. La especificidad y sensibilidad del método fue de un 100 % y el valor predictivo positivo de un 98 %. Recomendamos el estudio de la agudeza visual en preescolares mediante optotipo, como método de «screening». PALABRAS CLAVE: AGUDEZA VISUAL. OPTOTIPO. PREESCOLAR.

IMPORTANCE OF VISUAL ACUITY ASSESSMENT IN PRESCHOOL CHILDREN (SUMMARY): A visual acuity assessment was made in 59 children 4 years old by the squares optotype. A visual deficiency was found in 16,9 % of children, which was unknown in 9,6 %. Six children (10 %) did not collaborate, consequently we got a false positive result. The specificity and sensibility of this method was 100 %. The vision screening by optotype in preschool children is recommended. KEY WORDS: VISUAL ACUITY. OPTOTYPE. PRESCHOOL CHILDREN.

INTRODUCCIÓN

La agudeza visual se va desarrollando poco a poco a lo largo de la infancia, completándose hacia los 6 años. Habitualmente un niño no se quejará de un defecto de visión hasta que no pueda realizar comparaciones con sus compañeros o presente algún síntoma como cefalea, irritación ocular y falta de atención en el colegio. Esto suele ocurrir a edades tardías como los 9 ó 10 años (1, 2, 3).

Los defectos de visión tienen una prevalencia en la población infantil menor de 15 años, que oscila entre un 15 a un 20% dependiendo de las series (1, 2, 3, 4). Los

estudios sistemáticos para detectarlos no se suelen realizar hasta los 6 años de edad, en 1.º de EGB, basándose en dos hechos: 1.º el niño comienza la escolarización y 2.º se da por terminada la maduración ocular (1, 2, 3, 4). En la actualidad se está adelantando la escolarización a la etapa preescolar, a los 4 años, y se está observando que existen alteraciones que es necesario detectar antes de los 6 años (3, 5, 6). Por eso consideramos que es importante realizar un primer estudio a los 4 años.

MATERIAL Y MÉTODOS

Hemos estudiado una muestra de 59 preescolares de 4 años de edad que habían

* *Pediatras.*

** *ATS-DUE de Pediatría.*

Centro de Salud «El Cristo». Oviedo.

acudido al Centro de Salud espontáneamente o se les había citado para cuando tuvieran cuatro años. El grupo estaba integrado por 32 varones y 27 hembras.

A todos los niños se les realizó un examen físico y un estudio de la función ocular:

— Reflejo fotomotor consensual y directo.

— *Prueba de alineación de los ojos o de Hirschberg (7)*: Se realiza colocando una fuente de luz puntiforme en la línea media de los ojos del niño a una distancia de 30 centímetros. En caso de estrabismo el ojo enfermo se desvía hacia el lado correspondiente.

— *Agudeza visual o visión monocular (7)*: Se realiza con una «escala de Snellen» tipo optotipo de cuadrados (Figura 1). Esta escala se coloca en una sala bien iluminada y a la altura de los ojos del niño. Este se sitúa a 5 metros de la escala. Al niño se le hace leer con ambos ojos primero y después con cada ojo por separado. Se considera que la agudeza visual es normal cuando leyó perfectamente la línea de agudeza V:1 con cada ojo por separado y con ambos ojos. En caso de hallar un déficit visual se envió al oftalmólogo para confirmación.

— En los resultados obtenidos se evaluó la sensibilidad, especificidad y el valor de predicción positivo de la prueba, referido al estudio de la agudeza visual (8).

RESULTADOS

— El reflejo fotomotor y consensual fue normal en todos.

— La prueba de Hirschberg fue positiva en 4 niños (6,7 %) de los cuales 2 eran varones y 2 hembras. En un niño no se conocía alteración previa.

— Del estudio de la agudeza visual resultó: 6 niños no fueron capaces de leer el optotipo por una falta de comprensión. De estos 3 eran varones y tres hembras, se les citó para realizar de nuevo el estudio 6 meses más tarde, pero no se incluyen en este estudio (10 %). El resto colaboraron perfectamente (n = 53; 90 %).

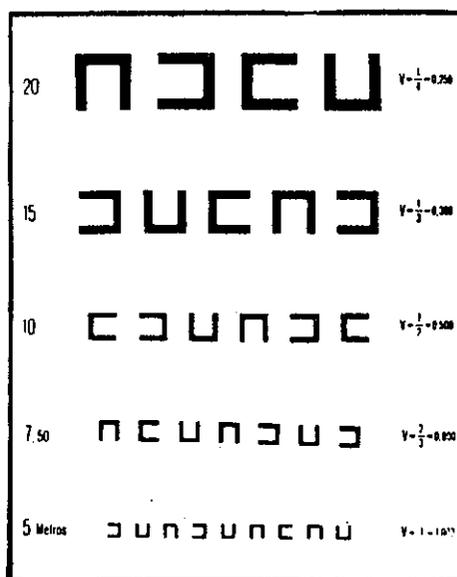


FIG. 1. Optotipo de cuadrados

Se encontró déficit visual en 10 niños, en 4 era ya conocido y en 6 no lo era. De los niños de nuevo diagnóstico no fue confirmado por el oftalmólogo en 1.

En los 5 niños con déficit visual desconocido (9,6 %), la causa más frecuente de déficit fue la hipermetropía (3,8 %), seguido de estrabismo y astigmatismo con 1,9 % respectivamente (Tablas I, II).

La causa más frecuente de déficit visual ya conocido con anterioridad, fue el estrabismo junto a la miopía con un 3,8 % respectivamente.

TABLA I. RESULTADOS DEL «SCREENING» DE AGUDEZA VISUAL

AGUDEZA VISUAL		VARONES	HEMBRAS	TOTAL
<i>Colaboración</i>	<i>Resultado</i>			
Buena	Normal	21(72 %)	22(91 %)	43(81 %)
	Déficit visual	8(28 %)	2(9 %)	10(19 %)
	Total	29(90 %)	24(88 %)	53(89 %)
No hubo		3(9,3%)	3(11,1%)	6(10%)
TOTAL		32(54,2%)	27(45,8%)	59

TABLA II. CAUSAS DE DEFICIT VISUAL

CAUSA	DEFICIT		TOTAL
	CONOCIDO	DESCONOCIDO	
Estrabismo	2(3,8%)	1(1,9%)	3(5,7%)
Hipermetropía	—	2(3,8%)	2(3,8%)
Miopía	2(3,8%)	—	2(3,8%)
Astigmatismo + Hipermetropía	—	1(1,9%)	1(1,9%)
Astigmatismo	—	1(1,9%)	1(1,9%)
TOTAL	4(7,6%)	5(9,6%)	9(16,9%)

— La evaluación de la sensibilidad, especificidad y valor de predicción positivo se aplicó a los resultados obtenidos en 53 niños (6 no colaboraron) y sobre un solo caso de falso positivo: Sensibilidad: 100%, especificidad: 100% y valor de predicción positivo de la prueba: 98%.

COMENTARIO

La agudeza visual es la capacidad que tiene el ojo de ver dos objetos por separado. *Ultimamente se recomienda incorporar técnicas de detección en los exámenes de salud de los preescolares de 4 años* (3, 5, 6). En el estudio que hemos realizado hemos detectado que un 16,8 % de los niños tienen un defecto de visión y que en un 9,6 % aún no había sido diagnosticado.

El estrabismo es la causa más frecuente de defecto de visión en los niños con déficit conocido y la hipermetropía en los que tenían un defecto desconocido. En general, el estrabismo (5,7%) es la causa más frecuente, seguido de los defectos de refracción, miopía e hipermetropía (3,8%). *Estos resultados son similares a los publicados en otros trabajos* (2, 5, 6).

La colaboración fue buena en un 90 % de los niños examinados y además la agudeza visual fue igual a 1 en un 81 % de los niños, hecho que es necesario destacar porque clásicamente, a esta edad se considera normal 0,8 (1, 2, 3, 4).

Solamente en una ocasión hemos detectado un resultado, que era falso positivo. Si analizamos la sensibilidad y especificidad de la prueba nos da un 100 %. Calculando el valor predictivo positivo es

de un 98 % (8). Confirmando la validez del estudio del «screening» de la agudeza visual mediante el optotipo, como un método válido (7).

A la vista de los resultados obtenidos y los datos de la literatura (5, 6), podemos concluir:

— que se debe de incluir el examen de la agudeza visual de manera rutinaria a los 4 años de edad.

— Que el optotipo de cuadrados puede ser un método válido para ser utilizado a esta edad.

BIBLIOGRAFIA

1. TIBBENHAM, A. D.; PECKHATH, C. S.; GARDIANER, P. A.: *Vision screening in children tested at 7, 11 and 16 years*. Br. Med. J., 1978; 1: 1.312-1.314.
2. GARDINER, P. A.: *ABC de la oftalmología*. Br. Med. J. (Ed. en español). Ancora. Barcelona 1983, pp.: 1-38.
3. BAX MCO: *The assessment of child at school entry*. *Pediatr.*, 1976; 58: 403-405.
4. KOHLER, L.; STIGMAR, G.: *Vision disorders in 7 year old children with and without previous vision screening*. *Acta Paediatr. Scand.*, 1978; 67: 373-377.
5. EDITORIAL: *The school entry medical examination*. *Arch. Dis. Child.*, 1986; 61: 807-817.
6. STEWART-BROW, M. N.; HASLUH, M. N.; HOWLETT, H.: *Preschool vision screening: A service in need rationalization*. *Arch. Dis. Child.*, 1988; 63: 356-359.
7. *Normas para la realización de pruebas de detección*. En *Guía para la elaboración del Programa de Salud Escolar y Adolescente*. Colección Atención Primaria, vol. 7. Ed. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid, 1984. pp.: 72-78.
8. MCMAHON, B.; PUGH, T. F.: *Estudio de casos y testigos*. En *Principios y métodos de epidemiología*. Ed. Prensa Mexicana, S.A. México, 1984, pp. 229-263.

Petición de Separatas:

Dra. DOLORES SUÁREZ SÁNCHEZ
 Centro de Salud «El Cristo».
 C/ Julián Clavería, s/n.
 33006 OVIEDO

CASO RADIOLOGICO

Diagnóstico: Quiste de duplicación esofágica

O. FERNÁNDEZ GUINEA*, J. L. DOLZ JORDI*, V. LÓPEZ DÍAZ*,
J. B. GARCÍA HERNÁNDEZ** y M. ORENSE COLLADO***

Se trata de una niña de 12 años de edad con antecedentes familiares y personales sin interés que refiere una historia de tres meses de evolución de molestias gástricas, atribuidas por un médico de cabecera a una posible úlcera gastroduodenal.



FIG. 1. Esofagograma: masa submucosa redondeada en región anterior e inferior del esófago.

Se realiza un estudio gastroduodenal, en el que aparece una masa submucosa de unos tres cm. de diámetro a nivel del tercio distal del esófago y en su parte anterior (Fig. 1).

En la ecografía, esta masa es de características quísticas, siendo hipo o anecogénica y en íntimo contacto con el esófago (Fig. 2).

Los exámenes de medicina nuclear fueron normales y la tomografía axial computerizada no resultó concluyente en el diagnóstico de la masa.

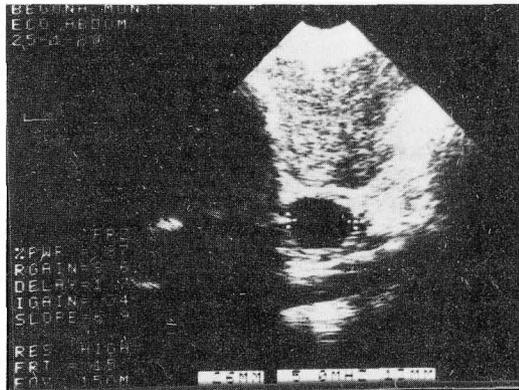


FIG. 2. Imagen anecogénica de características quísticas en región suprabiatal.

* Médico residente de Radiología.

** Médico adjunto de Radiología Pediátrica.

*** Jefe de Sección de Radiología Pediátrica.

Servicio de Radiología. Hospital Nuestra Señora de Covadonga. Oviedo.

COMENTARIO

Los quistes de duplicación esofágica representan el 10 al 15 % de las duplicaciones del aparato digestivo (2), siendo los segundos en frecuencia después de los de íleon (3). En un 60 % se localizan a nivel del esófago distal (2) apareciendo en los dos tercios de los casos a la derecha del esófago, y en un tercio a la izquierda, siguen el eje longitudinal del mismo y rara vez comunican con su luz (1).

Probablemente se originan como anomalías del desarrollo del intestino primitivo entre la 5.^a y 7.^a a 8.^a semana de vida (2, 5), el cual está íntimamente relacionado con el árbol traqueobronquial y cuerda espinal primitiva, por lo que se pueden asociar con anomalías vertebrales o meníngeas del tipo de la diastematomielia y hemivértebras, sobre todo los quistes de origen neuroentérico y menos frecuentemente los de origen bronquial (1, 5).

Estos quistes suelen estar revestidos de epitelio ciliado, similar al del intestino primitivo del cual derivan; otras veces el

revestimiento puede ser columnar o gastroentérico.

En ocasiones la diferenciación de los quistes de origen intestinal con los broncogénos que se desarrollan en el interior de la pared esofágica es difícil ya que éstos están revestidos de epitelio ciliado, pero poseen cartilago y glándulas (3).

La presentación clínica es variable y generalmente aparecen como masas medias-tínicas asintomáticas. Cuando los síntomas aparecen, éstos pueden ser: anorexia, pérdida de peso, disfagia, náuseas, vómitos, disnea, episodios de tos, neumonitis recurrentes y otras veces dolor epigástrico o subesternal (2, 4). Suelen diagnosticarse al final de la infancia y cuando dan clínica el primer año de vida, aparecen como un cuadro de *distress* respiratorio (1, 5).

En cuanto al diagnóstico diferencial, hay que realizarlo con masas del mediastino posterior (1), como pueden ser los neuroblastomas, meningoceles anteriores, hemangiomas, secuestros pulmonares, quistes pericárdicos y aneurismas de la aorta descendente.

BIBLIOGRAFIA

1. FRANKEN, E. A. Jr.: *Radiología Gastrointestinal en Pediatría*. Salvat 1979; 33-35.
2. KUHLMAN, J. E.; FISHMAN, E. K.; WANG, K.; SIEGELMAN, S. S.: *Esophageal Duplication Cyst: CT and Transesophageal Needle Aspiration*. *AJR* 1985; 145: 530-531.
3. MOLINA BOIX, M.; ORTEGA GONZÁLEZ, G.; ABEL CORTÉS, J. L.; ARRIBAS ROS, J.: *Quiste esofágico epitelial ciliado*. *Medicina Clínica* (Barcelona) 1983; Jul. 16, 81 (5): 233.
4. HOCKING, M. and YOUNG, D. G.: *Duplications of the Alimentary Tract*. *Br. J. Surg.* 1981; Vol. 68: 92-96.
5. TEELE, R. L.; HENSCHKE, C. I.; TAPPER, D.: *The Radiographic and Ultrasonographic Evaluation of Enteric Duplication Cysts*. *Pediatric Radiology* 1980; 10: 9-14.

Petición de Separatas:

Dr. JOSÉ LUIS GÓMEZ
Servicio de Radiología
Hospital N.^a Sra. de Covadonga
OVIEDO

CASO CLINICO

Osteogénesis imperfecta tipo III. Diagnóstico intraútero

L. RODRÍGUEZ, J. BABÉ,* C. RODRÍGUEZ, S. LAPEÑA y H. GONZÁLEZ

RESUMEN: Se presenta un caso de osteogénesis imperfecta tipo III, con diagnóstico intraútero y evolución mortal. Este diagnóstico precoz puede ser útil para prevenir traumatismos perinatales, causa principal de la mortalidad neonatal. PALABRAS CLAVE: OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA. DIAGNÓSTICO INTRAÚTERO.

OSTEOGENESIS IMPERFECTA TYPE III. PRENATAL DIAGNOSIS (SUMMARY): The authors present a case of osteogenesis imperfecta type III, with prenatal diagnosis and fatal evolution. This early diagnosis is often useful because it will help to prevent trauma during delivery which is a principal cause of neonatal death. KEY WORDS: OSTEOGENESIS IMPERFECTA. PRENATAL DIAGNOSIS.

La osteogénesis imperfecta (OI) es una de las displasias óseas más comunes, con una frecuencia de 1/40.000 (1). Los síntomas cardinales de la misma son: fragilidad ósea, escleróticas azules y sordera en edad adulta (2, 3). El diagnóstico suele ser postnatal. Gracias a la ecografía y a la radiología a veces es posible el diagnóstico antenatal, en base a la hipertransparencia ósea (en ocasiones difícil de valorar) y a la presencia de fracturas y callos óseos (4).

Presentamos un caso de OI diagnosticado intraútero, recién abierta nuestra maternidad.

CASO CLÍNICO

Se trata de un varón nacido de padres jóvenes y sanos, no consanguíneos. 2.º hijo de la serie. No se refieren antecedentes

de abortos, muertes neonatales, deformidades óseas o sorderas en otros miembros de la familia.

Embarazo controlado, normal. A la 28 semana de gestación se aprecia en ecografía imágenes de huesos largos, incurvados y deformes (fig. 1). Se realizó radiología previa al parto, mostrando gran número de fracturas y callos óseos, principalmente a nivel de extremidades y parrilla costal. Parto a las 37 semanas, presentación cefálica, espontáneo, vía vaginal; amniorrhexis intraparto, líquido claro; APGAR de 8/9. Peso: 2.700 gr., talla: 46,5 cm., P.C.: 32,5 cm.

En la *exploración* se aprecian deformidades en las extremidades y aspecto de enanismo rizomélico (fig. 2). Cabeza: impresión de macrocéfalo; cráneo blando y papiráceo, con crepitación a la mínima

presión sobre la calota, suturas dehiscen-
tes, fontanela anterior que llega hasta raíz
nasal y fontanela posterior amplia; escleró-

ticas normales. Tórax: crepitación al tacto
de las deformidades sugerentes de fractu-
ras, costillas arrosariadas por la presencia

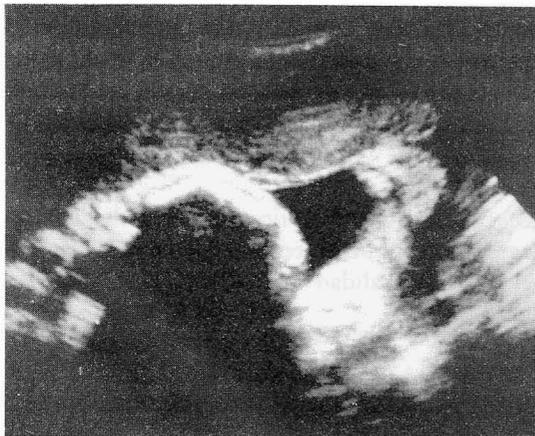


FIG. 1. *Ecografía fetal que muestra hueso largo, incurvado.*

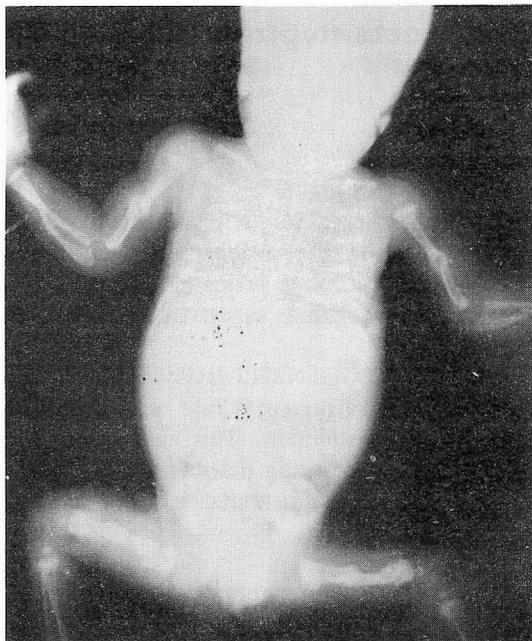


FIG. 2. *Aspecto general del recién nacido.*

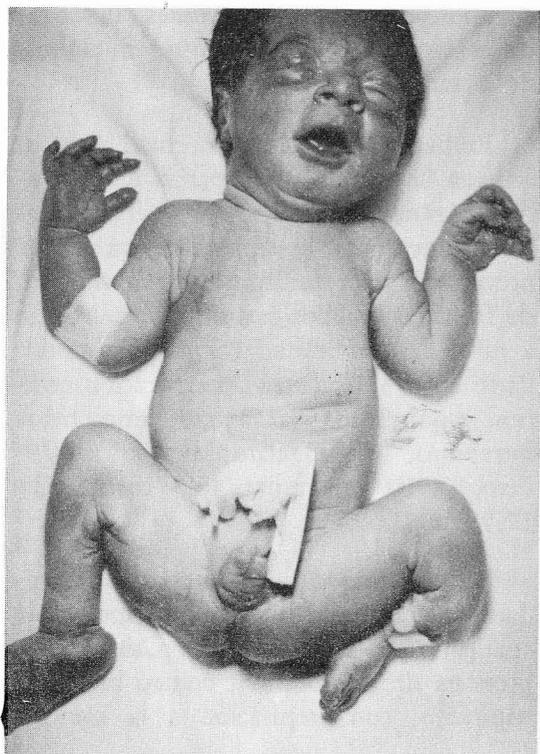


FIG. 3. *Estudio radiológico con osteoporosis generalizada, fracturas múltiples, callos de fracturas y signos de pseudoartrosis.*

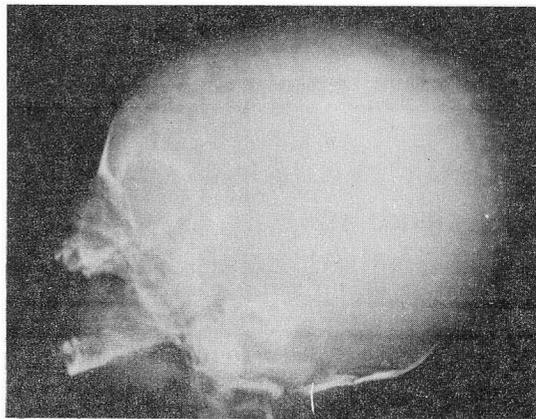


FIG. 4. *Rx de cráneo que muestra cráneo apenas osificado.*

de callos de fractura a lo largo de la patrilla costal: auscultación cardiopulmonar normal, con test de Silverman: 2 a la hora de vida. Abdomen: blando, no visceromegalias. Extremidades: miembros cortos, acodados por las fracturas.

Presenta desde las primeras horas de vida *distress* respiratorio, de intensidad creciente, falleciendo a los 16 días de vida por una insuficiencia respiratoria restrictiva progresiva, producida por las numerosas fracturas de las costillas y la deformidad torácica consecuente.

Analítica: Sangre: Hemograma, Urea, Glucosa, GOT, GPT, Proteínas totales, Calcio, Iones: normales. Orina: sistemático y sedimento normales.

Radiología (Fig. 3): Fracturas múltiples (se llegaron a contar hasta 20), con callos de fractura y signos de pseudoartrosis; osteoporosis generalizada; cortical de huesos largos muy delgada; costillas deformadas por las fracturas que condicionan tórax en campana; cráneo sin apenas osificación (Fig. 4). Ecografía cerebral normal, no se aprecian hemorragias cerebrales.

Estudio anatomopatológico: Cartílago organizado y calcificado, de forma normal, pero con alteración en la formación de las trabéculas de osteoide que son escasas y desorganizadas; las que se calcifican

tienen aspecto de hueso inmaduro con grandes lagunas osteocíticas. No se observa actividad osteoblástica ni osteoclástica. La cortical de los huesos largos y la calota craneal están constituidas por tejido conjuntivo denso con zonas irregulares de hueso inmaduro. Callos de fractura con tejido fibroso y cartílago con deficiente calcificación.

COMENTARIOS

La OI es una enfermedad conocida, desde hace tiempo, por su aparatosidad clínica. La primera descripción se realizó hace más de 200 años (5). Se han empleado muchos nombres para designarla, siendo el término OI el único que ha prevalecido (6).

El defecto básico es una alteración de las fibras colágenas esqueléticas y extraesqueléticas, de etiología no aclarada (2); esto hace que no sea posible su clasificación etiopatogénica; en los últimos años se ha establecido una clasificación en base a la herencia, clínica, alteraciones radiológicas y evolución, propuesta por Sillence y Rimoin en 1978 (7), dividiéndose en 4 tipos; más tarde, Sillence, en 1981 lo amplió a 6, al encontrar subvariantes en el tipo I y IV (tabla I) (1); ésta es la clasificación que se usa en la actualidad.

TABLA I. CLASIFICACION DE LA OSTEOGENESIS IMPERFECTA

TIPOS	I A	I B	II	III	IV A	IV B
Fragilidad ósea	++	++	++++	+++	++	++
Escleróticas	Azules	Azules	Azules	Normales	Normales	Normales
Sordera	Presenil	Presenil	—	—	—	—
Dentinogénesis imperfecta.	—	++	—	+	—	+
Herencia	AD	AD	AR	AR-AD	AD	AD
Evolución: Incapacidad, Muerte	I. lenta	I. lenta	M. precoz	I. grave	I. lenta	I. lenta

Abreviaturas: + = Leve. ++ = Grave. +++ = Severa. ++++ = Extrema. AD = Autosómico Dominante. AR = Autosómico Recesivo. I. = Incapacidad. M. = Muerte.

Nuestro caso se trata de un tipo III, siendo el patrón radiológico espectacular por el gran número de fracturas, no presentando el tipo de «caña de bambú», típico del II; también el aspecto morfológico y la ausencia de escleróticas azules le distinguen de la OI tipo II.

El diagnóstico prenatal es, a menudo, fortuito y puede ser realizado por ultrasonidos a partir de las 16 semanas y por radiología alrededor de las 20 semanas (8). Estas dos técnicas nos dan una información decisiva para realizar un adecuado manejo de la madre y del feto (9), para asegurar un parto no traumático y así evi-

tar la producción de hemorragias cerebrales (10) y fracturas en otros lugares de la economía, condicionantes de un aumento de la morbi-mortalidad fetal.

En nuestro caso, debido al gran número de fracturas que presentaba ya intraútero, se optó por parto por vía vaginal, añadiéndose una fractura en cúbito derecho; se descartó, por ecografía, la existencia de hemorragia cerebral. El gran número de fracturas costales y la deformidad torácica consecuente, condicionaron una insuficiencia respiratoria restrictiva progresiva, causante de su muerte a los 16 días de vida.

BIBLIOGRAFIA

1. SILENCE, D. O.: *Osteogenesis imperfecta. An expanding panorama of variants*. Clin. Orthop., 1981; 159: 11-25.
2. ROOT, L.: *The treatment of osteogenesis imperfecta*. Orthop. Clin. North. Am., 1984; 15: 775-790.
3. BERGSTROM, L. V.: *Osteogénesis imperfecta: otologic and maxillofacial aspects*. Laryngoscope, 87, 1977; suppl. 6: 1-42.
4. BERZINE, J.; CHENITH, T.; BEL AICHA, N.; KAMOUN, A.; BEN AMOR, M. S.: *Diagnostic «in utero» d'une fragilité osseuse congénitale*. J. Gyn. Obst. Biol. Repr., 1979; 8: 735-736.
5. WEIL, U. H.: *«Osteogenesis imperfecta. Historical background»*. Clin. Orthop., 1981; 159: 6-10.
6. OLIVARES, J. L.; HERNÁNDEZ, M. C.; BUENO, M.: *Heterogeneidad genética de la osteogénesis imperfecta. Estudio de seis observaciones*. An. Esp. Pediatr., 1986; 25: 154-160.
7. SILENCE, D. O.; RIMOIN, D. L.: *«Classification of osteogenesis imperfecta»*. Lancet, 1978; 1: 1.041-1.042.
8. SHAPIRO, J. E.; PHILLIPS, J. A.; BYERS, P. H.; SANDERS, R.; HOSEBROOK, K. A.; LEVIN, L. S.; DORST, J.; BARRST, G. S.; PETERSON, K. E.; GOLSTEIN, P.: *Prenatal diagnosis of fetal osteogenesis imperfecta (OI type II)*. J. Pediatr., 1982; 100: 127-133.
9. GARCÍA, M. T.; ALONSO, A.; QUILES, A.; ARGUELLES, M.; SÁNCHEZ, J. L.: *Osteogénesis imperfecta congénita. A propósito de un caso*. Bol. Soc. Cast. Ast. Leon. de Pediatría, 1980; XXI: 247-253.
10. SCHAFER, A. J.: *Enfermedades del recién nacido*. 2.ª edición. Salvat, edit. S.A. Barcelona, 1970; págs. 787-789.

Petición de Separatas:

HERMENEGILDO GONZÁLEZ GARCÍA
Sección de Pediatría
Hospital Comarcal
MEDINA DEL CAMPO
(Valladolid)

HACE 25 AÑOS

El cobre y las proteínas plasmáticas en las sideropenias de la infancia

M. CRESPO HERNÁNDEZ¹

Las anemias debidas a déficit de hierro, o simplemente las situaciones de empobrecimiento férrico del organismo, son muy frecuentes en el niño. A partir de 1956 se ha comenzado a llamar la atención, también, a la participación del cobre y de las proteínas plasmáticas como posible determinante de anemia hipocroma microcitaria, considerándosele como un «nuevo síndrome».

Con el fin de conocer mejor estas situaciones se determinó la sideremia, cupremia, proteinemia y datos de serie roja en más de 100 niños menores de 4 años. Estos datos se correlacionaron con una serie de factores, entre los que estaban: la procedencia rural o urbana, el desarrollo somático, la dieta alimentaria, lactancia natural o artificial, prematuridad, antecedente de infecciones, etc.

Los resultados mostraron que la hiposiderosis hasta los 4 años de edad es una situación frecuente, que repercute sobre la gráfica auxométrica. Resultaron factores facilitadores la procedencia de un medio social deficiente, la lactancia artificial, las infecciones y la prematuridad. Sin embargo no hubo diferencias sexuales, salvo para los nacidos prematuros. El síntoma clínico más común fue la palidez de piel y mucosas, seguido de la anorexia.

Sólo un 27 % de los sideropénicos tenían una disminución del número de he-

matíes, por lo que se muestra como un dato de escaso valor diagnóstico. La hipocromía eritrocitaria fue evidente en el 40 %, y más dudosa en otro 34 %, sin embargo la concentración de hemoglobina estaba descendida en el 74 %. La hiposideremia más intensa ocurrió en los niños entre 3-12 meses.

La cupremia habitualmente era normal, aunque en el 23 % había descensos o aumentos moderados. Posiblemente estas elevaciones fueran secundarias a la hiposideremia, pero no se producen en todos los casos. En 4 niños había una clara hipocupremia. En ellos la serie roja se modificó poco, lo que parece indicar una escasa repercusión sobre la eritropoyesis. En 2 de estos casos había una importante patología asociada: una agammaglobulinemia y una celíaca.

La cifra de proteínas totales no se modificó mucho en los enfermos hiposiderémicos. No hubo relación entre el descenso proteico y la intensidad de la sideropenia. Por otra parte, la cupremia fue normal en prácticamente todos los casos con hipoproteinemia.

Comentario

El artículo comentado constituye el resumen de la Tesis Doctoral del prof. M. Crespo. Fue presentada en la Facultad de Medicina de Sala-

¹ Bol. Soc. Cast. Ast. Leon. Pediatr. 1964; 5: 367-406.

manca el día 6 de junio de 1964, dirigida por el prof. E. Sánchez Villares y calificada de Sobresaliente cum Laude.

Este trabajo marca un importante giro en el tipo de artículo publicado en los primeros años del Boletín. Hasta entonces, igual que ocurría en el resto del país, era frecuente la comunicación de casos clínicos singulares, rigurosamente estudiados. Únicamente, en Servicios con un número grande de enfermos se hacían recopilaciones casuísticas, con la obtención de aportaciones clínico-epidemiológicas, o terapéuticas. Sin embargo, los estudios de laboratorio todavía eran escasos y los pocos que aparecían rara vez estaban realizados por pediatras.

La Tesis Doctoral del prof. M. Crespo es uno de los primeros trabajos realizados por un pediatra que aprende una serie de técnicas de laboratorio y durante un cierto tiempo las aplica de forma homogénea y rigurosa a un grupo de enfermos bien delimitado. De esta forma se consigue la aplicación eficaz de unos datos experimentales a un problema clínico, que por aquel entonces era motivo de preocupación diaria en las consultas de Pediatría. Este sistema de trabajo puede parecer hoy en día normal y lógico. Para que esta mentalización se consiguiera y aceptara, fue necesario que personas como los profesores Crespo y Sánchez Villares la ensayaran hace 25 años, y la mantuvieran en los sucesivos. A.B.Q.

NORMAS DE PUBLICACION

EL BOLETÍN ofrece la posibilidad de publicar artículos relacionados con la Patología Infantil Médica y Quirúrgica y con la Asistencia Pediátrica; también tendrán cabida en él otros aspectos de marcado interés científico, profesional o social. Su fin es de carácter primordialmente docente e informativo.

Las colaboraciones pueden consistir en revisiones científicas, estudios originales y 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 hacérselo al autor, si fuera necesario.

ARTÍCULOS:

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

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

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

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

BIBLIOGRAFÍA:

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

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

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

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

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

TABLAS:

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

FIGURAS:

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

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

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

ENVÍO DE LOS ORIGINALES:

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

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

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



NOTICARIO

REUNION CIENTIFICA DE LAS SOCIEDADES DE ASTURIAS, CANTABRIA, CASTILLA-LEON Y VASCO-NAVARRA DE PEDIATRIA

Burgos, 22 de abril de 1989

MESA REDONDA

BRONCOPATIAS, RECIDIVANTES EN LA INFANCIA

- 10:00 h.: *Introducción.*
Prof. Dr. F. LORENTE TOLEDANO
(Moderador).
- 10:30 h.: *Broncopatías Recidivantes de Origen Infeccioso.*
Dr. J. ARISTEGUI.
- 11:00 h.: *Broncopatías Recidivantes en el Niño Alérgico.*
Dr. P. LINARES.
- 11:30 h.: *Broncopatías Recidivantes en el Niño Inmunodeficiente.*
Dr. A. ROMO CORTINA.
- 12:00 h.: *Fibrosis Quística.*
Dr. C. VÁZQUEZ.
- 12:30 h.: *Reflujo gastroesofágico y Cuerpos Extraños como causa de Broncopatías Recidivantes.*
Dr. I. EIZAGUIRRE.
- 13:00 h.: *Broncopatías Recidivantes por Factores Ambientales.*
Dr. F. ALVAREZ BERCIANO.
- 13:30 h.: *Discusión.*

COMUNICACIONES LIBRES

1. Estudio epidemiológico, clínico y metódica diagnóstica de las broncopatías recidivantes en niños hospitalizados a lo largo de dos años. A propósito de 84 observaciones.
Dres. A. Martín Ruano, Fernández Alvarez, Muriel Ramos, Cerro Majada, Mateos Pérez, Escudero Bueno, Martínez Hernández y V. Salazar.
Hospital Clínico. Salamanca.
2. El TAC en el estudio de las bronquiectasias.
Dres. Jiménez García, Alvaro Iglesias y Arias González.
Hospital Princesa Sofía. León.
3. Carrera libre y sobre tapiz rodante en la provocación de asma.
Dres. Martínez Quiroga, Fidalgo Alvarez y Gómez Carrasco.
Hospital Camino de Santiago. Ponferrada (León).
4. Aspiración de Cuerpos extraños tráqueo-bronquiales epidemiología en nuestro medio en los últimos años.
Dres. Diego Núñez, Martín Sanz, Martín Ruano, A., Cerro Majada, Martín Ruano, J., Vegas Sáez, Salazar Villalobos., V.
Hospital Clínico. Salamanca.
5. Valoración de las características clínicas del tratamiento de niños asmáticos en un Servicio de Urgencia Pediátrico.

- Dres. Corera, M. Zuazo, E. Benito, F. J. Pocheville, I. García Martínez, Mendía, M. I. y Santiago, M. Servicio de Urgencias Pediátricas. Hospital de Cruces. Bilbao.
6. Relación Clínico-espirométrica en el asma crónico infantil.
Dres. Gómez Carrasco, Fidalgo Alvarez y Martínez Quiroga. Hospital Camino de Santiago. Ponferrada (León).
 7. Derrame Pleural en la Infancia: Curso clínico y control de seguimiento a largo plazo.
Dres. Chueca, M. Bajo, E. Sagasetta, M. Bernaola, E. Martínez Bermejo, Del Moral, Benito, L. Hospital Virgen del Camino. Pamplona.
 8. Estudio de los Factores relacionados con la Lactancia Materna en un centro de Salud Urbano.
Dres. Trabada Guijarro, García Sánchez, Hernández Lorca, Fuente Niub, Jaén Cano y Cordero Guevara. Centro de Salud «García Lorca». Burgos.
 9. Estudio sobre mortalidad infantil e incidencia del S.M.S.L. (Síndrome de la Muerte Súbita en el Lactante) en Valladolid.
Dres. Ceña Callejo, Blanco Quirós, Fernández de las Heras y Soga García. División Médica de Carburos Metálicos (Madrid). Hospital Clínico Universitario (Valladolid). Hospital «Del Río Ortega». Valladolid.
 10. Asociación de fibrosis pulmonar idiopática y linfedema congénito. Presentación de un caso.
Dres. Pérez Méndez, García Amorín, González Rodríguez, Antuña García y López Sastre. Hospital General de Asturias (Oviedo).
 11. Agua corriente o agua embotellada en la preparación de los biberones.
Dres. Díez Santos, Alvarez Alduán y Pérez Santos. Pediatría Extrahospitalaria. Sección Laboratorios de la Dirección Regional de Sanidad. Cantabria.
 12. Consecuencias del embarazo no deseado en los dos primeros años de vida.
Dres. C. Ruiz, L. Salgado, D. Sánchez, P. Garzón, M. L. Sánchez y M. Ruiz. Centro de Salud «Arturo Eyres». Valladolid.
 13. Embarazo en madres adolescentes.
Dres. Velasco, M. L. Alvarez, M. Fernández González, M. Fernández Argüelles, Fernández Carbajal, Cerezo, J. M. García Muñoz, Sánchez Badia. Hospital Valle del Nalón. Riaño-Langreo. Asturias.
 14. Pubertad precoz.
Dres. De la Mata Franco, González de la Rosa, Avellanosa Arnáiz, Sánchez Martín y Trabada Guijarro, E. Hospital «General Yagüe». Burgos.
 15. Estudio de 200 niños con petequias.
Dres. Fernández González, Fernández Argüelles, Fernández Carbajal, Alvarez, M. Velasco, L. García Muñoz, Cerezo, J. M. y Sánchez Badia. Hospital Valle del Nalón. Riaño-Langreo. Asturias.
 16. Enfermedades de Leri-Weil. A propósito de un caso.
Dres. Sagasetta de Iluroz, Oyarzábal, M. Elcarte, R. Hidalgo, A. Sagastibelza y González, A. Hospital Virgen del Camino. Pamplona.
 17. Síndrome de Hipomagnesemia-Hipercalciuria Familiar: Aportación de un nuevo caso.

- Dres. Díaz Vázquez, C. Rey, L. M. Rodríguez, A. Sampeder, E. Alvaro.
S. de Nefrología Pediátrica. Hospital Ntra. Sra. Covadonga. Oviedo.
S. Oftalmología. Hospital Ntra. Sra. Covadonga. Oviedo.
S. Pediatría. Hospital General León.
18. Neuroblastoma Neonatal: A propósito de cuatro casos.
Dres. Riaño Galán, Díez Vázquez, Rey Galón, Domínguez Iglesias, Coto Collado, M. Crespo.
Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina. Oviedo.
S. de Anatomía Patológica. Hospital Ntra. Sra. Covadonga. Oviedo.
19. Púrpura Trombocitopénica Idiopática en la infancia. Revisión de 48 casos.
Dres. Sarrústegui, F. Chueca, M. Segaseta de Ilurdoz, Compains, B. y Molina, J.
Hospital Virgen del Camino. Pamplona.
20. Saturnismo grave sin encefalopatía en un lactante joven.
Dres. Ramos Pérez, Díaz Vázquez, Riaño Galán, Barreiro Daviña, Díaz Tomás y M. Crespo.
Departamento de Pediatría. Hospital Ntra. Sra. Covadonga. Oviedo.
21. Síndrome de Prune Belly. A propósito de un caso en embarazo gemelar.
Dres. González Echeverría, Bengoechea Martínez, Sánchez Valverde y F. del Real.
Hospital Reina Sofía. Tudela. Navarra. S. Pediatría y A. Patológica.
22. Manejo y Gestión de Historia Clínica con Microordenadores.
Dres. Ardura Fernández, Martínez Robles y Pérez-Cacho, S.
Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina. Valladolid.
23. Determinación de Anticuerpos en Saliva.
Dres. Tellería, J. J. Blanco Quirós, Gómez Carrasco, Díez, T. y Nieto, A.
Facultad de Medicina. Valladolid y Hospital Camino de Santiago. Ponferrada. León.
24. Luxación Congénita de Cadera: Método práctico para su despistaje radiológico.
Dr. J. A. Villedabeitia.
Práctica Privada. Algorta. Vizcaya.

DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA,
OBSTETRICIA Y GINECOLOGIA

Facultad de Medicina
Instituto de Ciencias de la Educación
UNIVERSIDAD DE VALLADOLID

III CURSO DE FORMACION CONTINUADA
EN PEDIATRIA

Dirección J. ARDURA

27 a 31 de mayo, 1 a 3 de junio de 1989

1) ESTANCIA HOSPITALARIA

27 - 31 de mayo

2) PARTE DOCTRINAL: CONFERENCIAS Y MESAS
REDONDAS

DIA 1 DE JUNIO

A) CONFERENCIAS SOBRE FORMACION
CONTINUADA

9:00-9:15. Presentación del Curso. J. Ardura.

- 1.º) 9:15-9:55. Objetivos de Autoformación en Pediatría. S. Nordio.
- 2.º) 10:05-10:45. Experiencia en Cursos de Formación Continuada. A. Delgado.
10:55-11:15. Descanso.
- 3.º) 11:15-11:55. Necesidades para Formación Continuada. J. C. Silva, A. García, F. Velasco y J. L. Viñas.
- 4.º) 12:05-12:45. Propuesta de un plan de Formación Continuada en Pediatría. M. García Fuentes, M. Saura y J. L. Alvarez y M. J. Lozano.
13-14. Discusión General.

B) MESA REDONDA: NUTRICION Y DIETETICA. 17-20 horas:

17-17:15. Introducción. E. Sánchez Villares.

1.º) 17:15-17:45. Lactancia Materna: Composición Relativa. A. Martínez-Valverde.

2.º) 17:45-18:15. Marcadores Bioquímicos del Turnover Oseo y Metabolismo Fosfo-Cálcico en el período perinatal. J. A. Molina.

18:15-18:30. Discusión.

18:30-18:45. Descanso.

3.º) 18:45-19:15. Dietética en el primer año de la vida. R. Tojo.

4.º) 19:15-19:45. Obesidad. M. J. Martínez.

19:45-20:00. Discusión.

DIA 2 DE JUNIO

A) CONFERENCIAS SOBRE AVANCES EN INFECCIONES

9:00-9:15. Presentación: A. Blanco.

1.º) 9:15-9:55. Avances en Etiología y Diagnóstico de las enfermedades infecciosas. A. Rodríguez-Torres.

2.º) 10:05-10:45. Aspectos diagnósticos y preventivos de hepatitis vírica. A. Orduña.

10:55-11:15. Descanso.

3.º) 11:15-11:55. Problemática Etiológico-Diagnóstica en infecciones VIH. R. Ortiz.

4.º) 12:05-12:45. Avances en Terapéutica Antibiótica y Quimioterapia. A. Velasco.

13-14. Discusión General.

B) MESA REDONDA: GASTROENTEROLOGIA. 17-20 horas:

17-17:15. Presentación. M. Alonso.

1.º) 17:15-17:40. Ulcera duodenal en la edad pediátrica. H. Escobar.

2.º) 17:40-18:05. Intolerancia a Proteínas vacunas. J. C. Vitoria.

3.º) 18:05-18:30. Reflujo Gastro-Esofágico: problemas diagnósticos y terapéuticos. C. Calvo.

18:30-18:50. Discusión.

18:50-19:00. Descanso.

4.º) 19:00-19:25. Técnicas en la alimentación parenteral. Alvarado.

5.º) 19:25-19:50. La Diarrea crónica inespecificada. M. Marugán.

19:50-20:00. Discusión.

DIA 3 DE JUNIO

Sesión Clínica: 10-14 horas. Anfiteatro de Anatomía.

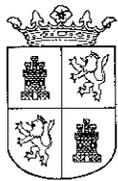
Convocatoria del Premio ORDESA de Investigación sobre Neonatología 1989

La Sección de Neonatología 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 Neonatología.
2. Uno de los firmantes deberá pertenecer como miembro numerario o agregado a la Sección de Neonatología.
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 5 copias.
5. El trabajo quedará en propiedad de la firma patrocinadora.
6. La fecha límite de presentación de los trabajos será el 15 de septiembre de 1989.
7. Los trabajos deberán remitirse por correo certificado al Presidente de la Sección de Neonatología. Apdo. de Correos, 12.145, 08080 Barcelona. 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 X Reunión Nacional de Medicina Perinatal que se celebrará del 2 al 4 de noviembre de 1989 en Granada.
10. Con la finalidad de preservar el anonimato, serán excluidos aquellos trabajos en los que figuren 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