

BOLETIN
DE LA
SOCIEDAD CASTELLANO-ASTUR-LEONESA
DE PEDIATRIA

Miembro de la Asociación Española de Pediatría

PUBLICACION TRIMESTRAL

H O M E N A J E
AL PROF. E. SANCHEZ VILLARES



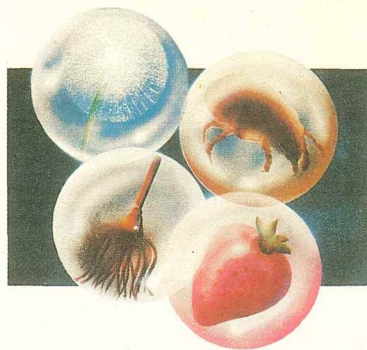
Vol. XXVIII

julio - diciembre, 1987

Núms. 125-126

LA ALERGIA

Un problema de difícil solución



MIRCOL® SOLUCION

Antialérgico pediátrico que no induce somnolencia



El principio activo de Mircol, Mequitazina, ha demostrado poseer una intensa actividad antialérgica, presentando dos ventajas específicas:

- una larga duración de acción, y
- la no producción de somnolencia, demostrada mediante pruebas farmacológicas en el animal y estudios farmacoclinicos en el hombre.

Los estudios de tolerancia a largo plazo, permiten la administración prolongada de Mircol.

COMPOSICION:

Mequitazina 0,050 g. por 100 ml; Excipientes C.S.P. 100 ml. Mequitazina, 1,25 mg por CUCHARADITA de 2,5 ml; Excipientes C.S.P. 2,5 ml.

INDICACIONES:

- Alergias respiratorias: rinitis estacionales, rinitis aperiódicas, coriza, polinosis.
- Alergias cutáneas: urticarias, pruritos, eczemas.
- Alergias oculares: conjuntivitis.
- Edema de Quincke.
- Reacciones alérgicas en el curso del tratamiento de desensibilización.
- En general, todas las indicaciones usuales de los antihistamínicos.

CONTRAINDICACIONES:

Glaucoma de ángulo cerrado.

INCOMPATIBILIDADES Y PRECAUCIONES DE EMPLEO:

No asociarlo con los IMAO.

EFFECTOS SECUNDARIOS:

Mircol se tolera muy bien y no produce somnolencia.

El aumento de la posología no modifica la eficacia del medicamento y puede producir efectos de tipo atropínico: sequedad bucal, trastornos en la acomodación, etc. Estos efectos son generalmente discretos y transitorios.

INTOXICACION Y SU TRATAMIENTO

A las dosis terapéuticas recomendadas, Mircol carece de toxicidad. Si por ingestión excesiva se produjesen signos tóxicos, se provocará el vómito y si procede, se establecerá el tratamiento sintomático adecuado.

PRESENTACION:

Frasco conteniendo 60 ml.P.V.P.: 119 pts. (i.i.)

POSOLOGIA:

Una cucharadita de 2,5 ml (1,25 mg de Mequitazina) por cada 5 kg. de peso corporal y día.



RHÔNE-P OULENC FARMA S.A.E.

Alcorcón (Madrid).

I S S N 0037 - 8429

Depósito legal: S. 74 - 1960

EUROPA ARTES GRÁFICAS, S. A. - Sánchez Llevot, 1. - Teléfono *22 22 50. - 37005 Salamanca, 1987

BOLETIN

DE LA

SOCIEDAD CASTELLANO-ASTUR-LEONESA 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. XXVIII

julio - diciembre 1987

Núms. 125-126

JUNTA DIRECTIVA DE LA SOCIEDAD CASTELLANO-ASTUR-LEONESA 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

Ávila: Dr. JOSÉ MARÍA MAÍLLO CASTILLO

Burgos: Dr. PAULINO APARICIO LOZANO

León: Dr. INDALECIO FIDALGO ALVAREZ

Palencia: Dr. RAMÓN MILLÁN DÍAZ

Salamanca: Dr. JOSÉ V. PEREÑA PRIETO

Cantabria: Dr. JOSÉ MIGUEL DÍEZ SANTOS

Segovia: Dr. JOSÉ GARCÍA VELÁZQUEZ

Valladolid: Dr. ANGEL SÁNCHEZ MARTÍN

Zamora: Dr. FRANCISCO PLAZA ROMO

BOLETIN DE LA SOCIEDAD CASTELLANO-ASTUR-LEONESA DE PEDIATRIA

Director Fundador:

Prof. Dr. E. SÁNCHEZ VILLARES

Director:

Prof. A. BLANCO QUIRÓS

Subdirectores:

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

Comité de Redacción:

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

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

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

En bronquitis

ARDINE BRONQUIAL



mucolítico expectorante con el antibiótico adecuado

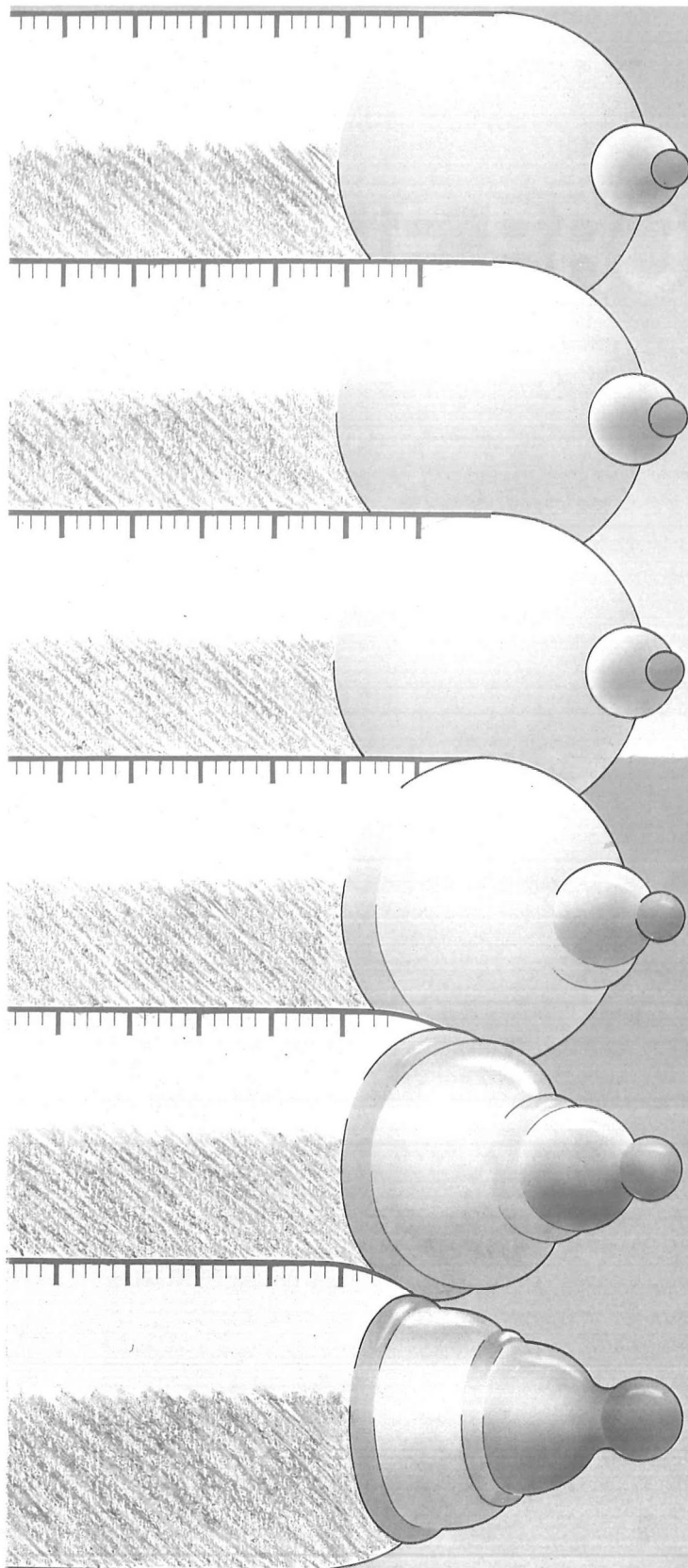
COMPOSICION CUANTITATIVA.—Cápsulas de 500 mg amoxicilina (trihidrato) con 8 mg de bromhexina (clorhidrato). Sobres monodosis de papel metalizado con 250 mg de amoxicilina (trihidrato) y 4 mg de bromhexina (clorhidrato). **PROPIEDADES.**—En esta especialidad, se conjuga la acción bactericida de la amoxicilina contra gérmenes como *Haemophilus*, *Str. pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Neisseria catarrhalis*, *Str. pyogenes*, etc., sensibles al antibiótico y que constituyen los microorganismos patógenos habituales en las infecciones bronco-pulmonares, con la estimulación secretiva bronquial, producida por la bromhexina que, por otra parte, fluidifica el esputo. Puede hablarse, pues, de sinergismo terapéutico. **INDICACIONES.**—Ardine bronquial está indicado en el tratamiento de infecciones respiratorias del tracto superior e inferior, originadas por gérmenes sensibles a la amoxicilina. **POSOLOGIA.**—Ardine bronquial se administra por vía oral, en forma intermitente, cada ocho horas por lo general. La toxicidad prácticamente nula de la amoxicilina, permite una elástica dosificación del antibiótico de acuerdo con el peso del paciente. **Adultos:** Se aconseja la dosis diaria de 1-1.5 gramos distribuida en tomas fraccionadas separadas por ocho horas de intervalo. La bromhexina que acompaña a la amoxicilina en la especialidad, permite una correcta y apropiada dosificación de la misma. La dosis media sería la toma de una cápsula de 500 mg. Cada ocho horas. La buena tolerancia de la bromhexina y de la amoxicilina permite elevar las dosis hasta el doble, si el juicio médico lo estima conveniente. **Niños:** La dosis recomendada es de un sobre cada ocho horas. **NORMAS PARA LA CORRECTA ADMINISTRACION.**—Cápsulas: Para favorecer la ingestión del preparado, debe utilizarse agua, zumos de fruta, etc., preferiblemente en las fases interdigestivas. Sobres: Se vierte el contenido en un poco de agua o zumo y se agita con una cucharilla hasta obtener una perfecta homogeneización. **CONTRAINDICACIONES.**—Ardine bronquial está contraindicado en los pacientes alérgicos a las penicilinas y/o a la bromhexina y se administrará con precaución en pacientes alérgicos a las cefalosporinas y a quienes tengan antecedentes de alergia medicamentosa en general. **PRECAUCIONES.**—Ardine bronquial se administrará con precaución y vigilancia médica cuando el paciente refiera reacciones de índole alérgica a raíz de tratamientos anteriores con antibióticos del grupo de las beta-lactaminas. **INTERACCIONES.**—Ardine bronquial carece de incompatibilidades. No obstante, la administración conjunta de este preparado con hidrólizos de proteínas puede alterar las propiedades del antibiótico. No debe administrarse con agentes bacteriostáticos que puedan mermar la actividad bactericida de la amoxicilina. **EFFECTOS SECUNDARIOS.**—En casos de elevadas dosificaciones de Ardine bronquial pueden producirse alteraciones disépticas intrínsecas que, por lo general, desaparecen al reducir o suspender la medicación. La administración de Ardine bronquial a sujetos alérgicos a las penicilinas, puede determinar reacciones de hipersensibilidad. La administración de amoxicilina a enfermos con mononucleosis infecciosa determinada, con alguna frecuencia, reacciones eritematosas. **INTOXICACION Y SU TRATAMIENTO.**—Administrado a las dosis recomendadas, incluso para casos severos, carece de toxicidad. Las reacciones de hipersensibilidad se tratarán mediante administración de antihistamínicos y en casos severos con corticoides solubles y adrenalina al milésimo. **CONDICIONES DE CONSERVACION.**—Las dos formas farmacéuticas (cápsulas y sobres) se conservan normalmente sin cuidados especiales —durante el plazo señalado— preferentemente en lugar seco y fresco. **PRESENTACIONES Y P.V.P.I.V.A.:** Cápsulas de 500 mg de amoxicilina (trihidrato) y 8 mg de bromhexina (clorhidrato). Envases de 12 cápsulas, 523 Ptas. Sobres de 250 mg de amoxicilina (trihidrato) y 4 mg de bromhexina (clorhidrato). Envase de 12 sobres. 347 Ptas.



ANTIBIOTICOS, S.A. Fábrica en León

SUMARIO

	Páginas
COLLADO OTERO F.: <i>Editorial; Homenaje al Prof. Ernesto Sánchez Villares con motivo de su jubilación</i>	187
ESCARDÓ F.: <i>Editorial; Los discaminos de la Pediatría</i>	193
SÁNCHEZ Y SÁNCHEZ VILLARES E.: <i>Curriculum vitae</i>	207
SÁNCHEZ GRANJEL L.: <i>Perfil histórico de la Pediatría española</i>	223
RAMOS DE ALMEIDA JM.: <i>Traves mestras da formação em Pediatria</i>	227
GARCÍA CABALLERO C.: <i>Algunas connotaciones pediátrico-sociales en escolares con crisis epilépticas, sin otras complicaciones neurológicas y/o psíquicas</i>	233
ARDURA J., GONZÁLEZ H., MARTÍN D. y ALBEROLA S.: <i>Cirugía sin cateterismo en cardiopatías congénitas por cortocircuito</i>	241
ARRANZ E., BLANCO A., ALONSO M., CALVO C. y SOLÍS P.: <i>Disminución de los anticuerpos antigliadina y de la beta-2 microglobulina en los niños celíacos de acuerdo con su edad</i>	249
BENITO L., DA SILVA A. y SALAZAR DE SOUSA J.: <i>Valor terapêutico de uma dieta hipoalérgica em crianças com dermatose por hipersensibilidade às proteínas do leite de vaca</i>	255
FIDALGO ALVAREZ I. y GÓMEZ CARRASCO JA.: <i>Eosinofilia pulmonar causada por ascaris lumbricoides</i>	261
GARCÍA-MARCOS L., BARBERO MARI P., GARCÍA GARRO E., IÑIGUEZ CARBONELL JC., BELTRÁN BUITRAGO R. y BORRAJO E.: <i>Alergia a hongos en niños de la provincia de Murcia</i>	267
ROMO A., MARTÍN MP., GALINDO MP., LORENTE F. y SALAZAR V.: <i>Predicción del riesgo de atopia en el recién nacido</i>	273
MARTÍNEZ COSTA C., BRINES SOLANES J., CODOÑER FRANCH P., GARCÍA VILA A. y NÚÑEZ GÓMEZ F.: <i>Cuantificación del consumo de nutrientes en 113 escolares de la Comunidad Valenciana: Resultados de 452 encuestas dietéticas</i>	281
TOJO R., IGLESIAS C., CASTRO I., ALONSO B., SEGADE R. y NORES A.: <i>Secular trend en Galicia. 1900-1985: Evolución del crecimiento, maduración y desarrollo humano</i> ..	289
HERNÁNDEZ M., RUIZ I., ZURIMENDI A., SOBRADILLO B. y SÁNCHEZ E.: <i>Estudio longitudinal del crecimiento en Bilbao. Comparación con otros estudios</i>	301
RODRÍGUEZ SORIANO J., VALLO A., UBETAGOYENA M., ARIZA F., SÁNCHEZ M., OLIVEROS R. y QUINTELA M. ^a J.: <i>Estudio del crecimiento estatural en niños con síndrome nefrótico idiopático córtico-sensible</i>	315
CRUZ M., JIMÉNEZ R. y PASTOR X.: <i>Aspectos hormonales en la hipoglucemia del recién nacido de madre diabética</i>	321
COTO GD., RAMOS A., MENÉNDEZ L., GARCÍA MERINO A., ALONSO MJ. y CRESPO M.: <i>Sepsis neonatal: Cambios evolutivos en frecuencia, etiología y mortalidad durante un período de 10 años</i>	331



En defecto
de la lactancia materna...

modar® 1

Leche de inicio,
enriquecida en
TAURINA

Hasta los 4-6 meses

modar® 2

Leche de continuación,
perfectamente
adaptada

Hasta los 2 años

WANDER

nutrición y salud

	Páginas
RAMOS A., FERNÁNDEZ FANJUL JL., COTO GD., MORENO M., ALVAREZ FJ., RODRÍGUEZ DE LA RÚA MV., ORENSE M. y CRESPO M.: <i>Enterocolitis necrotizante neonatal: Hallazgos radiológicos en una serie de 59 casos</i>	341
DOMÉNECH E., CASTRO JR., CASABONA C., MÉNDEZ A. y ORMAZÁBAL C.: <i>Significado de los quistes subependimarios en el recién nacido con patología perinatal</i>	349
VILLA ELÍZAGA I. y ANTILLON KLUSSMANN: <i>Importancia de los oligoelementos en el recién nacido de muy bajo peso</i>	359
CASADO DE FRÍAS E., CHICOTE POZO J., GIL LÓPEZ C. y CHAHIN HERRERA J.: <i>La proteína C reactiva en las meningitis infantiles</i>	367
SÁNCHEZ MARTÍN J., GONZÁLEZ DE LA ROSA B., RODRIGO PALACIOS J., RUIZ BLANCO A., GÓMEZ SAN MIGUEL J. y DE LA MATA FRANCO G.: <i>Meningitis bacterianas</i>	371
PALENCIA R. y LLANES P.: <i>Vértigo paroxístico benigno de la infancia</i>	377
DURAND PAOLO: <i>Basi molecolari delle malattie genetiche lisosomiali e perossimali</i>	381
GIOVANNELLI G., BERNASCONI S., GHIZZONI L., MARCELLINI C., VOLTA, C., FERRARI F. y VIRDIS R.: <i>Terapia della pubertà precoce vera con LHRH_A (Buserelin)</i>	387
PIERSON M., LEHEUP B., HIMON F. y MAGIN E. ET SAVONNIÈRE R.: <i>L'identification sexuelle chez les filles atteintes d'hyperplasie congénitale des surrénales</i>	393
BATTIN J. et GUILLET J.: <i>Le reflux gastro-oesophagien chez l'enfant: d'après une expérience de 3.000 cas</i>	403
TOVAR JA. y ARANA, J.: <i>Estudio teórico del llenado esofágico en el reflujo</i>	415
GOMES DA COSTA MG. e CORDEIRO FERREIRA N.: <i>Diagnóstico precoce da hiposiderose. Importância da prova terapêutica com ferro oral</i>	425
ALVAREZ GUIASOLA FJ., GONZÁLEZ H. y BLANCO A.: <i>Ferropenia resistente al tratamiento con hierro</i>	429
LÓPEZ SASTRE J., ANTUÑA M. ^a Jesús y BONGERA F.: <i>Displasia linfática abdominal con metrorrea quilosa y quiluria</i>	435
CASTELLO MA., DOMINICHI C., CLERICO A. e IMPERATO C.: <i>Cisplatino ad alte dosi per infusione continua ed etoposide nel trattamento del rabdomiosarcoma dell'età infantile</i>	441
COLLADO OTERO F.: <i>Una nueva forma de distrofia ósea. La primera historia clínica de la picnodisóstosis</i>	449

nogamil soja



Leche de fórmula a base de proteína aislada de soja



- Intolerancia y alergia a las proteínas de la leche de vaca
- Intolerancias primitiva y secundaria a la lactosa
- Diarreas crónicas o de repetición
- Alimentación normal del recién nacido

NOGAMIL SOJA es una leche de fórmula a base de proteína aislada de soja, altamente purificada, enriquecida en L-metionina, L-taurina y L-carnitina, para alimentación de niños sanos, y también de niños con diversos tipos de intolerancias alimenticias.

- Con un **cuerpo graso**, mezcla de óleo y aceites vegetales de excelente utilización, único en una fórmula de soja.
- Polímeros de glucosa y sacarosa como carbohidratos.
- Contenido vitamínico-mineral de acuerdo con las recomendaciones AAP, ESPGAN y del CODEX ALIMENTARIUS.

Nogalda

Alimentación Infantil



S U M M A R Y

	Pages
COLLADO OTERO F.: <i>Editorial; Homage in honor to Ernesto Sánchez Villares</i>	187
ESCARDÓ F.: <i>Editorial; The non-senses in pediatrics</i>	193
SÁNCHEZ Y SÁNCHEZ VILLARES E.: <i>Curriculum vitae</i>	207
SÁNCHEZ GRANJEL L.: <i>Historical outlines of the spanish Pediatrics</i>	223
RAMOS DE ALMEIDA JM.: <i>Guide-lines in pediatric education</i>	227
GARCÍA CABALLERO C.: <i>Some pediatric and social remarks in school children with epileptic crisis, without other neurological and/or psychological complications</i>	233
ARDURA J., GONZÁLEZ H., MARTÍN D., ALBEROLA S.: <i>Surgery without catheterisme for congenital heart diseases with arteriovenous shunt</i>	241
ARRANZ E., BLANCO A., ALONSO M., CALVO C., SOLÍS P.: <i>Decrease of antigliadin antibodies and beta-2 microglobulin in coeliac children according to their age</i>	249
BENITO L., DA SILVA A., SALAZAR DE SOUSA J.: <i>Therapeutic value of hypoallergic formulas in infants with hypersensitivity dermatosis to cow's milk protein</i>	255
FIDALGO ALVAREZ I., GÓMEZ CARRASCO JA.: <i>Pulmonary eosinophilia associated with ascaris lumbricoides infections</i>	261
GARCÍA-MARCOS L., BARBERO MARI P., GARCÍA GARRO E., INIGUEZ CARBONELL JC., BELTRÁN BUITRAGO R., BORRAJO E.: <i>Mould allergy in children from Murcia province</i>	267
ROMO A., MARTÍN MP., GALINDO MP., LORENTE F., SALAZAR V.: <i>Prediction of the risk of atopy in the newborn</i>	273
MARTÍNEZ COSTA C., BRINES SOLANES J., CODOÑER FRANCH P., GARCÍA VILA A., NÚÑEZ GÓMEZ F.: <i>Quantification of nutrient intakes in 113 school children from the Valencia community: Results from 452 dietary surveys</i>	281
TOJO R., IGLESIAS C., CASTRO I., ALONSO B., SEGADE R., NORES A.: <i>Secular trend in Galicia. 1900-1985: Evolution of human growth maturation and development</i>	289
HERNÁNDEZ M., RUIZ I., ZURIMENDI A., SOBRADILLO B., SÁNCHEZ E.: <i>Longitudinal growth study from Bilbao. Comparison with other growth standards</i>	301
RODRÍGUEZ SORIANO J., VALLO A., UBETAGOYENA M., ARIZA F., SÁNCHEZ M., OLIVEROS R., QUINTELA M. ^a J.: <i>A height-growth study of children with steroid-responsive nephrotic syndrome</i>	315
CRUZ M., JIMÉNEZ R., PASTOR X.: <i>Hormonal aspects related to hypoglycemia in the infant of diabetic mother</i>	321
COTO GD., RAMOS A., MENÉNDEZ L., GARCÍA MERINO A., ALONSO MJ., CRESPO M.: <i>Neonatal sepsis: Evolutive changes in frequence etiology and mortality rate during a 10 years period</i>	331

**Los avances más actuales,
precisamente en una fórmula**

**Ajustándose a la leche
materna**

- Con taurina
- Caseína/seroproteínas: 40/60
- 100% Lactosa



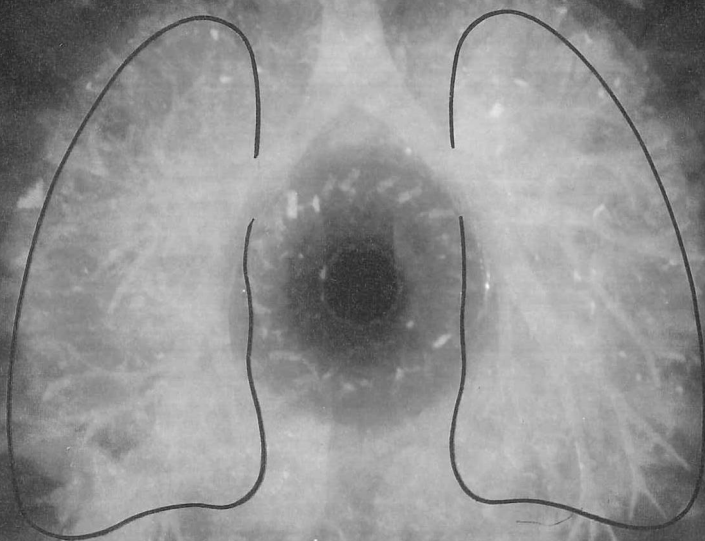
Enfalac®

Hasta el primer cumpleaños

Mead Johnson

	Pages
RAMOS A., FERNÁNDEZ FANJUL JL., COTO GD., MORENO M., ALVAREZ FJ., DODRÍ-GUEZ DE LA RÚA MV., ORENSE M., CRESPO M.: <i>Necrotizing enterocolitis in the newborn: Radiologic findings in 59 cases</i>	341
DOMÉNECH E., CASTRO JR., CASABONA C., MÉNDEZ A., ORMAZÁBAL C.: <i>Significance of subependymal cysts in newborns with perinatal pathology</i>	349
VILLA ELÍZAGA I., ANTILLON KLUSMANN F.: <i>Value of trace elements in very low birth weight newborns</i>	359
CASADO DE FRÍAS E., CHICOTE POZO J., GIL LÓPEZ C., CHAHIN HERRERA J.: <i>The C-reactive protein in infantil meningitis</i>	367
SÁNCHEZ MARTÍN J., GONZÁLEZ DE LA ROSA B., RODRIGO PALACIOS J., RUIZ BLANCO A., GÓMEZ SAN MIGUEL J., DE LA MATA FRANCO G.: <i>Bacterial meningitis. A sample of 154 cases</i>	371
PALENCIA R., LLANES P.: <i>Benign paroxysmal vertigo in childhood</i>	377
DURAND PAOLO: <i>The molecular basis of lysosomal and peroxisomal genetic diseases</i> ...	381
GIOVANNELLI G., BERNASCONI S., GHIZZONI L., MARCELLINI C., VOLTA C., FERRARI F., VIRDIS R.: <i>Treatment of precocious puberty with analogue LH-RH (Buserelin)</i>	387
PIERSON M., LEHEUP B., HIMON F., MAGIN E. ET SAVONNIÈRE R.: <i>Sexual identification in girls with congenital adrenal hyperplasia</i>	393
BATTIN J., GUILLET J.: <i>The gastroesophageal reflux in childhood. Experience from 3.000 cases</i>	403
TOVAR JA., ARANA, J.: <i>Theoretical study of oesophageal filling in gastroesophageal reflux</i>	415
GOMES DA COSTA MG., CORDEIRO FERREIRA N.: <i>Precocious diagnosis of iron deficiency. Value of a therapeutic trial with oral iron</i>	425
ALVAREZ GUIASOLA FJ., GONZÁLEZ H., BLANCO A.: <i>Sideropenia resistance to iron treatment</i>	429
LÓPEZ SASTRE J., ANTUÑA M. ^a Jesús, BONGERA F.: <i>Abdominal lymphatic dysplasie with chyluria and chylous metrorrhea</i>	435
CASTELLO MÁ., DOMINICHI C., CLERICO A., IMPERATO C.: <i>High-dose cisplatin by continous infusion and etoposide in the treatment of childhood rhabdomyosarcoma</i>	441
COLLADO OTERO F.: <i>A new from of osteodystrophy. The first clinical history of psychodysostosis</i>	449

**Ayudando a sus pacientes a
respirar mejor**



AEROSOLTERAPIA A DOMICILIO

- Eficaz
- Cómodo
- Sencillo

24 horas a su servicio



**CARBUROS
METALICOS**
SE de Carburos Metalicos S.A.
División Médica

OXIFAR[®]



EDITORIAL

HOMENAJE AL PROF. ERNESTO SANCHEZ VILLARES CON MOTIVO DE SU JUBILACION

F. COLLADO OTERO

Mi intervención en este homenaje, va a consistir en escribir una carta abierta a mi amigo Ernesto y hablar, aunque sea brevemente, del papel del Prof. Ernesto Sánchez Villares en la Pediatría Española de los últimos 40 años.

Amigo Ernesto:

En tu año jubilar te escribo esta carta, un poco más larga, de las muchas que nos hemos cruzado en nuestra vida, aunque tal vez no sea tan larga como merece la ocasión, porque bien sabes que soy parco en palabras. Si algún título se le podría dar, yo elegiría el de «historia breve de una larga amistad».

Como ya hemos comentado en varias ocasiones, en todos los órdenes de la vida y por supuesto en la amistad hay diferentes grados. Los buenos amigos que se ven de tarde en tarde en una reunión científica y no se vuelven a relacionar hasta la siguiente, en que pasan juntos horas felices y se despiden hasta la próxima. También es el caso de los buenos amigos del trabajo diario, pero cuya amistad no continúa fuera de los comunes quehaceres. Finalmente hay un grado superior que traspasa el área del trabajo y llega al ámbito familiar; éstos son los que en alguna ocasión pública he llamado «amigos del alma» que no entienden de intereses formales ni materiales y cuyo número se puede contar con los dedos de las manos.

Aunque sea brevemente quiero recorrer contigo la historia de nuestro conocimiento y amistad que dura más de 40 años. Recordarás bien, que nos conocimos en la década de los 40, cuando yo era interno en Valdecilla. En mi imagen de aquella época vas asociado a nuestro común y admirado Maestro Guillermo Arce.

Te veía entonces como un joven, con 5 ó 6 años menos que los «veteranos» de Valdecilla a los que inmediatamente causaste una profunda impresión. Nos llamó la atención tu personalidad, inteligentes respuestas a los problemas que don Guillermo nos planteaba, tu ameno y fluyente diálogo, tu capacidad para la polémica y también tu peculiar manera de enarcar asimétricamente las cejas. Ya entonces se podía predecir tu brillante futuro.

Pasada la época de Valdecilla, creo que estarás de acuerdo conmigo que la segunda y más importante etapa de nuestra amistad y colaboración fue en la Sociedad Castellano-Astur-Leonesa de Pediaría (Salamanca / Avila). En esta época como decía don Miguel de Unamuno, cuando viajaba con don Agustín del Cañizo, palpamos y auscultamos toda la geografía de nuestra Sociedad Pediátrica.

Desde entonces siempre he recordado las conversaciones-tertulias, que en este continuo peregrinar y después de trabajosas sesiones científicas, celebrábamos en el hall de los hoteles, que duraban hasta las altas horas de la noche, para hablar de la Pediatría y como se suele decir de «todo lo divino y lo humano». Entonces éramos tan jóvenes que desconocíamos el significado de las palabras, cansancio, desmotivación y otras, hoy tan en boga; palabras que a Dios gracias, como he comprobado hace muy poco tiempo, sigues sin conocer.

A partir de 1965 nos distanciamos en kilómetros, pero no en nuestra fraternal amistad, que como los buenos vinos añejos con el paso de los años se ha hecho más entrañable y profunda. Hay episodios y situaciones bien concretas, que no es el momento de pormenorizar, pero que sirven para acabar esta carta diciendo, querido Ernesto, gracias por el don de tu amistad.

Finalmente recordarte lo que te decía este verano en Laredo. Tu jubilación es sólo académica, porque aún es mucho lo que esperamos de ti, tus amigos y la Pediatría Española.

Un fuerte abrazo de Susy y mío para ti, Merche y todos tus hijos.

FEDERICO

EL PROF. ERNESTO SANCHEZ VILLARES Y LA PEDIATRIA ESPAÑOLA DE LOS ULTIMOS 40 AÑOS

Acabada mi carta quiero continuar con una relación de hechos, acerca del papel del Prof. Sánchez Villares en la Pediatría Española de los últimos 40 años. Los que me conocen poco, tal vez piensen que voy a hacer una relación amistosa, pero los que me conocen a fondo saben que soy objetivo.

Quiero repetir que se trata de un simple relato y en modo alguno de una biografía, por lo que no voy a detenerme en cifras o fechas más o menos exactas, ni voy a analizar su curriculum, ni a pasar revista a su extensa lista de publicaciones, en la que aparte de importantes artículos científicos, hay editoriales que resumen como nadie la Pediatría Española de los últimos 40 años. Lo que yo no hago, deben hacerlo sus discípulos.

Simplemente voy a relatar los siguientes aspectos: Continuator de la Escuela del Prof. Arce; Prof. en Salamanca y Valladolid; publicista y editor; participación en los más importantes eventos nacionales e internacionales y de una manera especial con los países latinos y sud-americanos.

Cuando nuestro Maestro murió tan joven —así me lo parece ahora— y en plena actividad, Sánchez Villares tomó el relevo y ha sido el mantenedor indiscutible e indiscutido de nuestra Escuela, cuyo espíritu pervive a través de tantos años gracias a él; algo que no ha sido ni es frecuente en la historia de la Pediatría de nuestro país.

Como Profesor en Salamanca y Valladolid, es Maestro de Maestros, basta recordar a los catedráticos Crespo, Salazar, Blanco Quirós, Ardura y Guisasola. Tendría que mencionar también a decenas de importantísimos colaboradores de primera línea, así como a los cientos y miles de Pediatras que ha formado.

Su papel como publicista y editor, parte del Boletín de la SCALP, Medicine, Tratado de Pediatría, etc., tiene su culminación en los Anales Españoles de Pediatría, en los que ha volcado todas sus fuerzas y saberes situándola en una importante posición dentro de las revistas mundiales de la especialidad. Creemos que este hecho no es conocido ni reconocido, por los Pediatras de nuestro país. Un esfuerzo tan enorme merece el reconocimiento de todos.

El Prof. Sánchez Villares ha participado en primera línea, en todos los eventos de la Pediatría Española de los últimos 40 años, tanto nacionales como internacionales. Como una muestra recordemos su intervención en el ingreso de nuestro país en Sociedades Internacio-

nales de Pediatría y los que estuvimos en Nueva Delhi, sabemos muy bien que la nominación por primera vez de España como sede de un congreso internacional, tuvo mucho que ver con él.

A pesar de la importancia que tiene lo ya dicho y de lo mucho que no ha sido posible decir, por la brevedad del relato, quiero sin embargo resaltar su papel de primer orden en la proyección y penetración de la Pediatría Española en los países latinos, los suramericanos hispano y luso parlantes.

Aunque sea brevemente recordemos sus conferencias en todos estos países, su papel en la constitución del grupo latino e hispanoamericano y las estrechas relaciones con la Sociedad Portuguesa de Pediatría.

Muchos Pediatras españoles hemos conocido a estos Pediatras extranjeros a su través. Mencionaremos sólo algunos nombres, aunque en cada país podría ponerse un largo etc. Así Schmid, Silva, Howard (Brasil); Albores, Cedrato, Gian Antonio, Berzi (Argentina); Meneghello, Monckever, Montero (Chile); Plata Rueda (Colombia); Lorenzo Ibarreta, Bauza (Uruguay); Hugo Mendoza (Puerto Rico); Duelas, (Cuba); Vázquez, Valenzuela (Méjico), etc., etc. Acabamos pidiendo disculpas por esta relación a todas luces incompleta, basada únicamente en recuerdos mutuos.

Por su obra científica y profesional, por el carácter humanístico de toda su vida y de sus actos, por mantener unida una Escuela y por abrirnos a muchísimos Pediatras las puertas del nuevo mundo, le debemos al Prof. Sánchez Villares un perenne recuerdo y agradecimiento que hay que hacerlo tangible de algún modo, en nombre de la Pediatría, el reconocimiento de nuestro país a toda tu obra.

Abre nuevas perspectivas en la vida del paciente asmático.



ZASTÉN®

Zastén previene la aparición de crisis asmáticas y mejora la calidad de vida del paciente.

COMPOSICIÓN

1 comprimido = 1 mg Ketotileno base.
5 ml de solución = 1 mg Ketotileno base.

INDICACIONES

- Profilaxis del asma bronquial en todas sus formas.
- Profilaxis y tratamiento de las rinitis y aleraciones cutáneas alérgicas, así como de las manifestaciones alérgicas múltiples.

POSOLÓGIA

Adultos: 1 comprimido, 2 veces al día (mañana y noche, en el curso de las comidas). En pacientes con fácil tendencia a la sedación, es aconsejable una implantación progresiva de la posología, empezando el tratamiento con 1 comprimido diario (por la noche) durante los primeros días. En caso necesario se aumentará la dosis a 2 comprimidos, 2 veces al día.
Niños: (mayores de 3 años): 1 mg. (1 comprimido o 5 ml de jarabe) 2 veces al día.

Dosificación máxima diaria:

4 mg en dos tomas.
Dosificación mínima diaria: 1 mg en dos tomas. Para conseguir una protección sostenida de las crisis asmáticas, el tratamiento con ZASTÉN deberá mantenerse de forma regular y continua, siguiendo la dosificación prescrita por el médico.

CONTRAINDICACIONES

No se conocen hasta la fecha.

PRECAUCIONES

La administración de fármacos antiastmáticos no deberá ser suprimida bruscamente al instaurarse un tratamiento con ZASTÉN. Esto se refiere especialmente a los corticosteroides sistémicos y al ACTH, a causa de la posible existencia de insuficiencia corticoadrenal en pacientes corticodpendientes; en dichos casos, la normalización de una respuesta hipofisiosuprarrenal al stress puede durar hasta un año. En caso de infección intercurrente, el tratamiento con ZASTÉN deberá

complementarse con una terapia antiinfecciosa específica. Durante los primeros días de tratamiento, ZASTÉN puede ejercer un efecto sedante, por lo que los pacientes deberán obrar con precaución si conducen vehículos o manejan maquinarias. Se han observado en algunos raros casos una trombocitopenia reversible en pacientes a los que se administraba ZASTÉN y antiabéticos orales concomitantemente. Se tendrá que proceder entonces a recuentos de trombocitos en este tipo de pacientes. Al igual que todos los nuevos fármacos, ZASTÉN no se administrará durante el embarazo y la lactancia, salvo que a juicio del médico se estime indispensable.

INTERACCIONES

ZASTÉN puede potenciar la acción del alcohol, hipnóticos, sedantes y antihistamínicos.

EFFECTOS SECUNDARIOS

Al principio del tratamiento pueden presentarse sedación

y más raramente sequedad de boca y ligeros vértigos efectos que, por lo general, desaparecen espontáneamente sin necesidad de interrumpir el tratamiento.

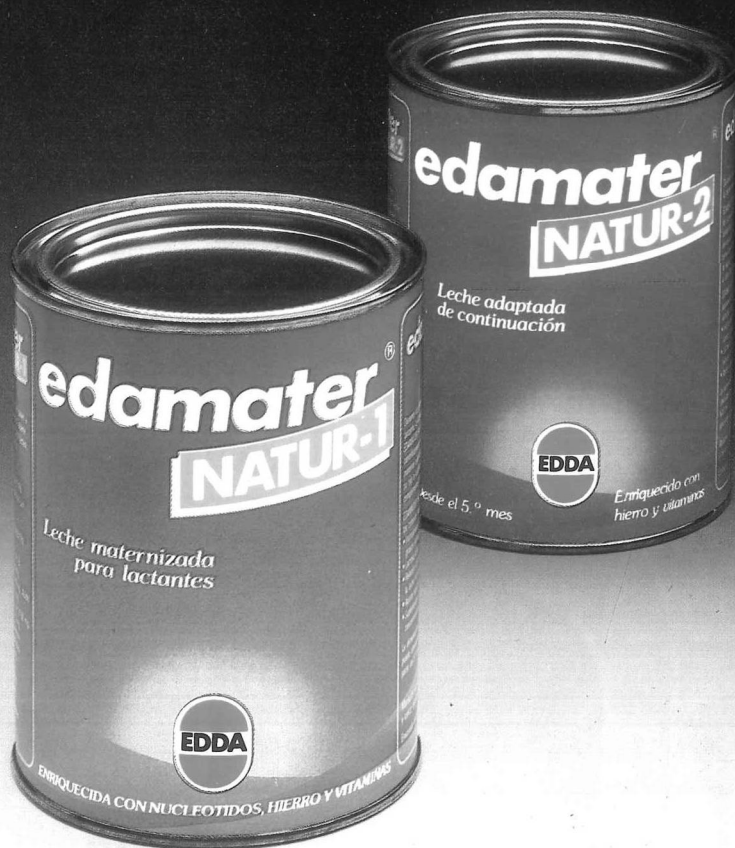
PRESENTACIÓN

Envase de 30 comprimidos ranurados.
P.V.P. (con IVA) 816 ptas.
Envase con 85 ml. de solución.
P.V.P. (con IVA) 482 ptas.



SANDOZ, S.A.E.
Apartado 708 Barcelona

ZASTÉN tratamiento preventivo del asma por vía oral.



UNIASA, VENTAJAS DESDE EL PRIMER DIA

edamater
NATUR-1

Leche de Inicio con Nucleótidos
PORQUE A VECES ES NECESARIO

UTILIZAR UNA LECHE MATERNIZADA

LA SOLUCION MAS NATURAL

edamater
NATUR-2

Leche de Continuación con calcio, hierro y
Vitaminas

**PORQUE ES IMPORTANTE ADAPTAR LA ALIMENTACION
AL CRECIMIENTO**

LA SOLUCION DE CONTINUACION

DIVISION



UNIASA

Camino de Purchil, 6
18004 GRANADA (España)
Apdo. de Correos 228
Teléfono (958) 28 08 00

EDITORIAL

LOS DISCAMINOS DE LA PEDIATRIA

F. ESCARDÓ*

LA PEDIATRÍA NO ES UNA ESPECIALIDAD

El primer discamino de la Pediatría es el de seguir llamándose Pediatría, es decir, medicina, por su postfijo iatría; lo que no sería grave si el médico no se ajustara a ello creyéndose obligado a tratar enfermedades de niños, en cuanto determina que la Pediatría es una especialidad en el sentido que la palabra ha adquirido en el lenguaje médico y en el corriente. Lo que así se llama no es de ninguna manera la atención más o menos acuciosa de un organismo sino la de un tramo de la vida humana y no un tramo cualquiera sino del de mayor transcendencia. El niño es el padre del hombre ha dicho el gran poeta inglés y hay que meditar bien en ello. Carecemos, escolarmente, de una definición responsable de lo que debe ser un Pediatra.

LOS ERRORES ESCOLARES

La universidad no enseña todo lo necesario, el médico precisa buscar las comadres, los bobemios, las tribus errantes, los bandidos y otros seres colocados fuera de la ley para informarse entre ellos. Debemos, por nuestra cuenta, descubrir lo que sirve a la ciencia, viajar, aventurarse muchas veces y retener lo que en el camino nos parece útil¹.

Dicho así como así, el planteo aparece como una bizarría paracelsiana, pero si encierra, como encierra, un dinámico contenido de verdad, esta proposición atañe de modo directísimo a la Pediatría. Cuanto de veras interesa y es útil a su ejercicio proviene de fuentes no escolares o, cuando menos, de fuentes no científicamente pediátricas. El primero y más grave problema del pediatra es que carece de una definición responsable de lo que es un Pediatra. Y ello le sucede porque carece de una definición responsable y suficiente

* Profesor Emérito de la Facultad de Medicina de Buenos Aires. Argentina.

¹ Paracelso, *Defensiones*.

de lo que es un niño, por lo menos en lo que le cabe como Pediatra. Parafraseando la repetida frase de Letamendi puede decirse que quien sólo de niños sabe ni de niños sabe. Si el niño es el hombre en máximo estado de indefensión biológica, psicológica y social, al Pediatra le cabe manejar los factores de las defensas en lo biológico, lo psicológico y lo social que, para decirlo en castizo, residen en el mundo y sus alrededores. Pregútese cada Pediatra (sigo siempre refiriéndome al llamado práctico) cómo llegó a considerarse tal y pregúntenselo sobre todo los jóvenes que a diario cumplen la tarea de asistir niños en los sanatorios, mutualidades, policlínicas y obras sociales de variados matices e intenciones. Por supuesto que la respuesta no puede ser genérica, pero cualquiera que ella sea ha de contener elementos comunes; dentro de una gran variedad el resultado es el mismísimo: un médico que ha resuelto asistir niños. Deseo subrayar esta última situación: se trata de una decisión personal, no condicionada en nuestro medio por presiones específicas, es un acto libérrimo y, en consecuencia, responsable. ¿Dónde se forma un Pediatra? Por de pronto no en la Facultad.

¿Qué sucede actualmente? Un hecho tan paradójal y notorio que parece muy extraño que la nerviosa preocupación actual por mejorar los estudios médicos no haya reparado en él: todas las cátedras desde el ingreso mismo a la carrera universitaria evitan cuidadosamente la presencia del niño; la anatomía es anatomía del adulto, la fisiología es fisiología del conejo, el gato y la rana; la semiología es semiología del adulto y así la psiquiatría, la patología interna, la neurología... La obstetricia se desentiende del niño en cuanto éste deja de ser un móvil más o menos dócil. Queda dicho que la enseñanza de la medicina lo excluye de un modo tan resuelto y total que ni siquiera se da cuenta de lo que excluye².

Hacia el final de la carrera el estudiante ve surgir brusca e inopinadamente no al niño sino a su representante hospitalario, muestra mutilada y en cierto grado teratológica de la infancia y, en el mejor de los casos, dispone de un semestre para tomar contacto con un tipo humano que constituye casi la mitad de la población.

Por descontado que jamás ve (escolarmente, se entiende) un niño sano y en su medio natural; ello explica las tremendas deficiencias de la medicina llamada escolar (es decir, la que se debería cumplir en las escuelas de niños). Con este bagaje inicial un número de jóvenes ya médicos se adscribe a un servicio de Pediatría y, si son afortunados, logran hacer una residencia pediátrica durante tres o cuatro años. Con ello logran, casi sin excepción, una sólida formación en patología pediátrica, pero ni siquiera en una patología real, sino de una patología específica que puede ser llamada patología para residentes.

² F. Escardó, «Clase inaugural». *Rev. de la Asociación Médica Argentina*. Vol. 71, n.º 4, abril de 1957. Desde esa fecha hasta ahora la situación se ha agravado considerablemente; los estudiantes actuales no ven ni siquiera anatomía alguna.

El médico ha tardado mucho en advertir que de manera totalmente inocente, con sus prejuicios y hasta podríamos decir con algo mucho más profundo y secreto, modela, «configura su enfermedad», le da una estructura. Muchos de sus prejuicios inconscientes no son de él, no son «personales» sino que forman parte de esta constelación de prejuicios que determinan el perfil de una época³.

La residencia ha marcado una época en la pedagogía médica; el residente tiene sus prejuicios profesionales; todo niño que asiste es sometido a la rutina (palabra de por sí denunciadora) que consiste en una serie fija de análisis sistémicos cuya indicación no proviene de una necesidad semiológica (es decir, lógica) sino de un a priori exploratorio; el niño de un hospital con residencia no es en el fondo el mejor asistido sino el mejor estudiado. Por paradójico que parezca lo primero no es siempre consecuencia de lo segundo, porque los propósitos pedagógicos no están, como deberían, estrictamente subordinados a los clínicos. De ser así frente al hecho práctico podría, a menudo, prescindirse de la rutina; en el educando la práctica llega a ser internalizada de modo que no lo abandonará jamás. Comienza así el futuro Pediatra a familiarizarse con la montaña de papeles que en la profesión actual supera al enfermo de su tratante.

En resumidas cuentas: escribe George Canguilhem, cuando se habla de patología objetiva, cuando se piensa que la observación anatómica e histológica, que el test fisiológico, que el examen bacteriológico son métodos que permiten formular científicamente (y algunos piensan incluso que pueden hacerlo en ausencia de todo interrogatorio y exploración clínica) el diagnóstico de enfermedad, se es víctima, creemos, de la confusión filosófica más grave y terapéuticamente, a veces, más peligrosa. Un microscopio, un termómetro, un caldo de cultivo, no conocen una medicina que el propio médico ignoraría. Dan un resultado. Ese resultado no tiene de por sí ningún valor diagnóstico (26, p. 173).

Dando por válida la mejor preparación pediátrica del residente (nadie osará negar, por lo menos didascálicamente, su fondo de validez) cabe preguntarse: ¿llega el residente a tomar contacto real con lo que se llama niño? La respuesta es no. El niño de hospital es a fortiori un ser humano desgajado de su medio natural, a menudo sin familia que lo rodee y portador de una enfermedad sobre la que se implanta sin escape la anormal situación que le significa estar hospitalizado. El niño de hospital es un ser en quien a la enfermedad que lo aqueja se suma la acción agravante de un medio morbígeno; pretender que un residente en Pediatría adquiera la noción válida de lo que es un niño es exactamente como pretender que un sociólogo adquiera la noción de lo que es un ser humano libre viviendo tres años en una cárcel. ¿Quiere decir esto, que la residencia es un mal método para for-*

³ J. Rof Carballo, «El lenguaje del cuerpo», en *El hombre como encuentro*. Alfaguara, Madrid, 1973, p. 94.

* En el Hospital de Niños de Buenos Aires, en la totalidad de las salas con excepción de la de Neurocirugía, se internan los niños con sus madres pero el bárbaro sistema de la separación persiste en la mayoría de los servicios de Pediatría, aún en el de la Cátedra del Hospital Universitario.

mar pediatras? Nada de eso, es efícamísima para los médicos que quiere formar o dicho de otro modo, útil para formar Pediatras, no lo es para hacer médicos de niños⁴. ¿Dónde han de formarse, pues? Allí donde hay niños, es decir, en todas partes.

Por eso la frase de Paracelso que inicia este trabajo no tiene nada de peregrino. La medicina del niño proviene sólo muy limitadamente de las fuentes escolares, el médico de niños ha de surgir de una inserción crítica en el medio comunitario todo, no con intención específicamente sociológica o psicológica sino tan sólo con abierto propósito de relación humana. El más grave inconveniente que padecen quienes se llaman Pediatras es que no consiguen olvidarse de que son médicos, es decir, que las serias limitaciones que resultan de enfocar al niño como un enfermo o un paciente en el sentido clásico de estos vocablos. No puede negarse la verdad de la observación de Pou Orfila.

El médico experimenta en sus enfermos, analógicamente lo que hace el fisiólogo en sus animales. Todo examen físico o químico que se practica en un enfermo, es un experimento que se establece a fin de comprobar la exactitud de una hipótesis con respecto al caso en cuestión. Sin embargo, la diferencia está en que el médico práctico no trata a sus enfermos con el fin primordial de estudiar la enfermedad, sino sobre todo, para curarlos⁵.

¡Ojalá la diferencia estuviese tan sólo en eso! El ser humano se diferencia cualitativamente del animal en que tiene una biografía y la capacidad antropológica de procurar y obtener que el medio se adapte a él. En el niño el cuadro actual es una ínfima parte del caso clínico en cuanto es el epílogo presente de un proceso que sólo puede ser revelado por la biografía del paciente en su familia.

No obstante esa diferencia, concluye Pou Orfila, es necesario que el médico tenga en sus experimentos clínicos... un plan preconcebido. Será también necesario que establezca y describa exactamente las condiciones de su experimentación clínica.

Cuando se leen las mónicas del maestro uruguayo se tiene la sensación que diagnóstico y tratamiento son una especie de ejercicio de tiro al blanco; puede ser que alguna vez se alcance a cumplir ese plan ideal, pero en Pediatría todo hecho médico se parece más bien a la caza en campo abierto; ello no quiere decir que el cazador no esté munido de ojeadores y sabuesos, pero sí que en la práctica el Pediatra corriente ocasionalmente o nunca incluye los fenómenos psicológicos y convencionales en la hipótesis terapéutica. La condición de médico es tan sólo la levadura en lo total del fenómeno pediátrico y vale la pena recordar que la levadura en su condición de fermento es esencial para el proceso pero que sólo actúa como función y no como ingrediente.

⁴ F. Escardó, «Quiénes son los Pediatras». *La Pediatría Medicina del hombre*. 2.^a edición. Américalce, Buenos Aires, 1966, pp. 102-115.

⁵ Pou Orfila, *op. cit.*, tomo 1, p. 77.

Las gentes (dando a esta denominación el sentido vivo que tiene en el uso común) han adquirido por necesidad una cantidad de saberes sobre los niños tanto en su propia biografía cuanto como abuelos y abuelas, padres y madres, hermanos y hermanas, compadres y comadres, maestros y maestras, vecinos, cuidadores... y saben al respecto una enorme cantidad de cosas que el médico también puede utilizar si se anima a depurar y alquitarar en cuanto a médico lo que sabe como ser humano entre seres humanos.

De mí sé decir que a esta altura de mi oficio sólo me siento absolutamente seguro cuando mi juicio sobre el caso se ve ratificado por la opinión de la madre o la abuela aunque no siempre me sea fácil traducir a su verdadera significación lo que esas mujeres me comunican, ya que es mucho más allá del lenguaje verbal donde se articula lo que me quieren decir. El gran Pediatra brasileño Martagao Gesteira ha escrito:

...ese interrogatorio indirecto puede ser altamente esclarecedor para el juicio médico, sobre todo cuando va dirigido a la madre del niño, a la que el instinto materno presta, a veces, una agudeza en verdad sorprendente⁶.

La falta de sentido común es la base y el excipiente de buena parte de los errores de técnica pediátrica. Pretender que los saberes de la gente en materia de niños son falsos o equivocados no es tan sólo achaque de pedantería sino lisa y llanamente mutilación al acceso del conocimiento y lo es por una doble razón: primero porque hay en ello muchísima sabiduría secular y no poca amorosa comprensión y segundo porque las veces que así no es, es con esos saberes que el médico tiene que concertar franca y leal alianza (a menudo ofensivo-defensiva) si quiere de veras comprender y beneficiar al niño que le cabe atender. Gran parte de lo que los libros de Puericultura formulan como reglas de higiene y salud no sólo carece de toda validez y, cuando son válidas, si no se logra compaginarlas con la realidad, es decir, con los niños, se pierden en el vacío, ya que con frecuencia los chicos se libran de tales escolasticismos, porque el buen sentido de las madres las recibe sin el menor ánimo de acatarlas. Parece mentira que con el nombre anglicado y solemne de self-demand se haya postulado con ribetes de novedad un modo de alimentación sujeto al simple reclamo del niño, con absoluta omisión de los intereses de la madre convertida en una mera canilla láctea y que sobre vagas e insuficientes nociones sobre la frustración se hayan publicado en sesudas revistas, trabajos que el buen sentido obligaba a considerar tan sólo como solemnes tonterías, ya que desconocían que al nacer el pequeño ingresa en un mundo cultural preestablecido, verdadero sistema de ecología dirigida. Ejemplos como ese pueden ser multiplicados apenas se observe el continuo fluir de las modas en Pediatría. Tal vez la afirmación aparezca como audaz y necesite ser concretada. Finkelstein, de cuyo espíritu teorizante no puede dudar nadie que recuerde hasta qué punto cumplió la teoría de los trastornos digestivos del lactante, escribió en 1940:

⁶ M. Gesteira, «O Erro en Clínica Pediátrica». *Pediatria e Puericultura*. Bahía. Ano VII, Set.-Dic. 1937, n.º 1-2, p. 11.

En resumen, el último cuarto de siglo no ha creado en el campo de la alimentación del lactante nada práctico ni científico de mayor importancia⁷.

Tal planteo se pone de bulto en replanteos a primera vista incomprensibles.

1. Que gran parte de lo que la Pediatría corriente considera enfermedades de la infancia son sólo tramos necesarios de su maduración; pongo por caso la famosa hipertrofia de las amígdalas y las eruptivas en primer plano el sarampión.
2. Que la patología descriptiva en los grandes tratados de los grandes maestros franceses, alemanes y norteamericanos está edificada sobre casos de hospital.

A la descripción de la atrepsia de Parrot no hay que añadirle una sola coma, es absoluta, perfecta y por lo tanto inmejorable; pero le falta una sola cosa: entender que es la de un niño fabricado monstruosamente por el hospital, un caso extremo de hospitalismo, de afamiliaridad, ¡a ese chico le falta nada menos que la madre! Y lo terrible es que las condiciones se siguen repitiendo en las clínicas de los países que se consideran adelantados.

El caso se repite en las descripciones clásicas sobre el eczema del lactante que los Pediatras siguen derivando al dermatólogo, la descripción es falsa y la interpretación errónea pese a Marfan, pese a Comby, pese a Nelson.

Ello no es más que el triste resultado de uno de los discaminos que vengo comentando y que proviene de no haber puesto en el primer plano del pensamiento el hecho de que el niño es el ser humano en el mayor estado de indefensión que no puede pervivir si una organización fraguada de antemano no lo asiste y vela y esta organización es la familia o, si queremos ultrasimplificar, la madre, gracias a la cual el niño puede sobrevivir, ya que es «ab initio» un ser social que no puede no ser social sin perecer, cualesquiera sean sus potenciales genéticos. Aun en el caso de los niños-lobo y en particular el bien estudiado de Kamala, la niña-lobo de Midnapor, la familia puede no ser humana, pero siempre es necesaria como núcleo primario. Siendo así, como sin duda lo es, resulta incomprensible que los mayores tratados de Pediatría no contengan un solo capítulo sobre la familia en su anatomía y fisiología y aun que se haya animado a prohibir instituciones afamiliares como el hospital y el orfanatrofio.

El Pediatra que no conoce a fondo la fisiología de la familia no puede saber mucho del niño aunque sepa mucho de sus sistemas, órganos y aparatos. Sin embargo el escotoma existe, persiste y pervive.

El niño es una entidad relativa, es decir, en necesaria relación con otra cosa y esa cosa es nada menos que la familia, de cuyo estudio la Pediatría escolar hace caso omiso. Diré de paso, que conoce poco o nada de la anatomía del niño porque no la estudia en la Facultad ni tiene dónde estudiarla;

⁷ E. Finkelstein, «Cincuenta años de alimentación artificial del lactante». *Archivos de Pediatría de Uruguay*, 1940; 11, p. 308.

se trata de una anatomía que no puede ser comprendida por datos referenciales de la anatomía del adulto, lo que conduce a errores gravísimos como la mutilación de las amígdalas y adenoides.

Para anotar un solo ejemplo, el niño tiene más huesos que el adulto, sus mesos peritoneales son en absoluto distintos en situación y la extensión lo que condiciona la movilidad intestinal. El niño nace sin el menor mecanismo antigravitatorio a pesar de que está destinado a luchar de por vida contra la gravedad; tal desconocimiento lleva a diagnósticos tan disparatados como el de pie plano a los 2 años.

No hay acuerdo en cuánto dura el período que puede llamarse del recién nacido y ello importa mucho porque sobre ello cabalga la adecuada actividad del Pediatra.

¿La caída del cordón?

¿El fin de alimentación calostrál?

¿La inserción positiva en el seno?

¿La desaparición de la hemoglobina materna?

Poco importa. El recién nacido pasa a ser bebé cuando la familia lo acepta como sujeto diferenciado y ello puede no suceder nunca.

¿Pero hasta cuándo sigue siendo bebé?

¿Cuando le salen los dientes?

¿Cuando comienza a gatear?

Nada de eso. Cuando deja de ser feto. Es decir, cuando deja de depender de la placenta.

Es bien sabido que la placenta cesa de cumplir una determinada función exactamente cuando el feto puede cumplirla por sí mismo. Por eso lo que erróneamente llamamos hipermaduro es un feto que ya no tiene placenta que lo valga. Pero el concepto es social antes que fisiológico.

Portmann de Basilea ha señalado con acierto que la vida fetal del ser humano dura 21 meses y funda su acierto en el hecho biológico de que lo típico de la condición de feto radica en su dependencia biológica de la madre y considera que el mínimo de autonomía lo obtiene con la adquisición de la marcha al año de edad, lo que sumado a los 9 meses intrauterinos da los 21 meses señalados por Portmann. El concepto es exacto pero la cronología que se le aplica es errónea. Al año de su edad el pequeño no marcha sino que deambula porque su desplazamiento carece de intencionalidad, no puede por ejemplo, escapar de un peligro. La marcha le confiere una aceptable autonomía a los 24 meses junto con el gobierno esfinteriano, en consecuencia en cuanto a vida fetal dependiente el término es de 33 meses y es a esa edad que el pequeño deja de ser feto.

Es lo que Axel Montagu llama con acierto la extergestación: la familia es un útero abierto en la que la madre cumple (o debe cumplir) función de placenta. El enfoque, como siempre que se ubica al niño en su verdadera y necesaria dimensión, que es la social es fecundísimo para la Pediatría. Sólo daré algunos ejemplos flagrantes. Así un niño ya nacido puede ser un ca-

renciado de placenta cuando en un embarazo puerperal la madre concibe otro niño antes de que el primero haya terminado su tiempo fetal de 33 meses; hay en el caso dos fetos en la familia y de necesidad, el mayor resulta un abandonónico; o bien puede resultar un hipermaduro en el concepto corriente de la Pediatría cuando la madre prolonga su función placentaria más allá de los 33 meses, son esos niños que la psicología llama sobreprotegidos, los eternos bebés de la antigua literatura que son hijos de una eterna nodriza.

Aceptado, dialécticamente que así se fija una edad concreta y con ello la posibilidad de ejercer actos útiles, el niño entra, según la denominación aceptada en la primera infancia que termina en la edad pre-escolar. Pero tal denominación es institucional, no biológica, porque donde no existen escuelas el niño no será nunca un pre-escolar.

Viene luego la pre-adolescencia, que no es lo mismo que la pre-nubilidad. ¿Cómo juzgarla? Tal vez por el ánimo rebelde y el enfrentamiento continuo con la familia, es decir, con la sociedad. Sus problemas son de tal modo fases del crecimiento que un gran psiquiatra norteamericano ha podido decir que el adolescente más enfermo es el que no presenta problemas.

Si en la medicina en general la especialización es una parcialidad monstruosa (ya hay médicos contactólogos) en el caso del niño la sectorización práctica es contranatural. Repito y repito que la Pediatría es la medicina de un tramo de vida humana que no admite parcelaciones.

Ya el Primer Congreso de Educación Médica declaró en Londres en 1925 que los especialistas no son médicos sino tecnólogos de la Medicina y Canguilhem anota algo que todo médico y especialmente el Pediatra debe tener presente cada día, que haya oto-rino-laringólogo de niños o dermatólogos de niños es una aberración lógica de la que se ha conducido a la Pediatría a realizar continuas interconsultas, no con aparatos de la más diversa índole que constituye no un elemento de juicios sino la negación a priori de todo juicio.

Basta meditar un instante en la dimensión bio-psico-social que significa el niño para admitir que la Pediatría no admite subespecialidades de ningún género sin abdicar de su esencialidad.

PEDIATRÍA Y OBSTETRICIA

Si hemos aceptado que el lactante es tal hasta los 33 meses de su nacimiento legal, hemos de aceptar que el niño empieza en la hora 0 de la fecundación del óvulo por el espermatozoide.

El concepto aceptado anteriormente por la medicina de que el niño «aparece» como tal con el nacimiento es pura y simplemente un disparate biológico, porque el niño no nace; se transmudea sin abandonar para nada la unidad biopsicosocial que lo asiste desde la fecundación.

En la práctica se han entregado al partero, el embrión y el feto con olvido de que el niño es tan sólo la continuidad biológica del embrión y del feto.

La obstetricia escolar a lo largo de su historia sólo ha pensado en el niño como un móvil y así lo llama. La obstetricia sigue pensando que tiene que ocuparse de mujer grávida de la cintura para abajo. El famoso parto sin temor es uno de los más grotescos divertissements que la medicina académica celebra de vez en cuando por algo que proviene de un país de cultura crudamente materialista.

Al no hacerse cargo de la vida embrionaria y fetal el partero suele cometer errores gravísimos, a menudo irreparables, pero como no vuelve nunca a ver al chico al que entrega al Pediatra después del breve show de la neonatología, no se entera nunca de haberlas cometido y al respecto los Pediatras tenemos graves cargos que formular.

Sólo trataré de los más corrientes que he hallado en la práctica diaria. Todavía se ven encefalopatías radiológicas por radiografías ordenadas por los parteros que aducen que luego del 6.º mes de la gestación los rayos no son dañinos y, ¿qué decir de las numerosas y frecuentes encefalopatías por antibióticos cuando se sabe a ciencia cierta que, salvo tal vez, la penicilina, todos, absolutamente todos los antibióticos son teratógenos si se aplican en cualquier época del embarazo? A eso se añaden drogas como el Wintomilon que los obstetras recetan en las infecciones urinarias, tan frecuentes en la embarazada. Y ¿qué decir de los sedantes tipo Dubadilán favorito de los parteros que no ven las múltiples consecuencias en el niño de las que el obstetra no se entera nunca y que van desde las excitaciones nocturnas del bebé hasta eczemas inexplicables?

Anoto de paso la salvaje episotomía que el partero practica sistemáticamente para su comodidad (ya que la frecuencia de los desgarros espontáneos es de 1/mil) y que perturba seriamente el puerperio y la instalación de la lactancia.

Nada diré de la cerril resistencia al parto en silla, fisiológico, y practicado desde la más remota antigüedad hasta que la civilización terminó con él.

LA MISIÓN DE LAS SOCIEDADES DE PEDIATRÍA

Son verdades elementales y palmarias. Pero ¿de qué sirve enunciarlas, si no se entera la comunidad? Es decir, los enfermos y en el caso la familia de los niños.

He escrito un libro sobre ello, que a pesar de sus 2 ediciones no ha llegado a los Pediatras. No me aflige, estoy habituado a ser vox clamantis in deserto. Y sé que debo enfrentar a las Sociedades de Pediatría porque no se vuelcan a la comunidad. Los Pediatras suelen vender que si han llegado a médicos es porque han sido becarios de la comunidad, ya que en nuestro país la Institución Secundaria y la Universidad son gratuitas.

Pruebas al canto:

La enfermedad de Rege, hidrocefalia atípica producida por la aplicación de aspirina en cuadros gripales o en la varicela, que cuenta ya con 2.000 ca-

sos en los EE.UU. y algunas, cuyo conocimiento apenas difundido entre nosotros.

La benemérita (y lo digo en serio) Sociedad Argentina de Pediatría ha publicado un mensaje sobre el particular en su boletín, que sólo está al alcance de sus socios. Simplemente porque no se animó a enfrentar a Bayer en el mismo terreno del que Bayer se ha apoderado; en el de casi todas las farmacias reza «Cafiaspirina el remedio de confianza» a más del consabido slogan «si es de Bayer es bueno». ¿Qué pensarán las madres de los hidrocefálicos de la Aspirina?

EN PEDIATRIA

Sólo la Investigación
DELAGRANGE
podía conseguirlo

LITICUM[®]

Alizapride

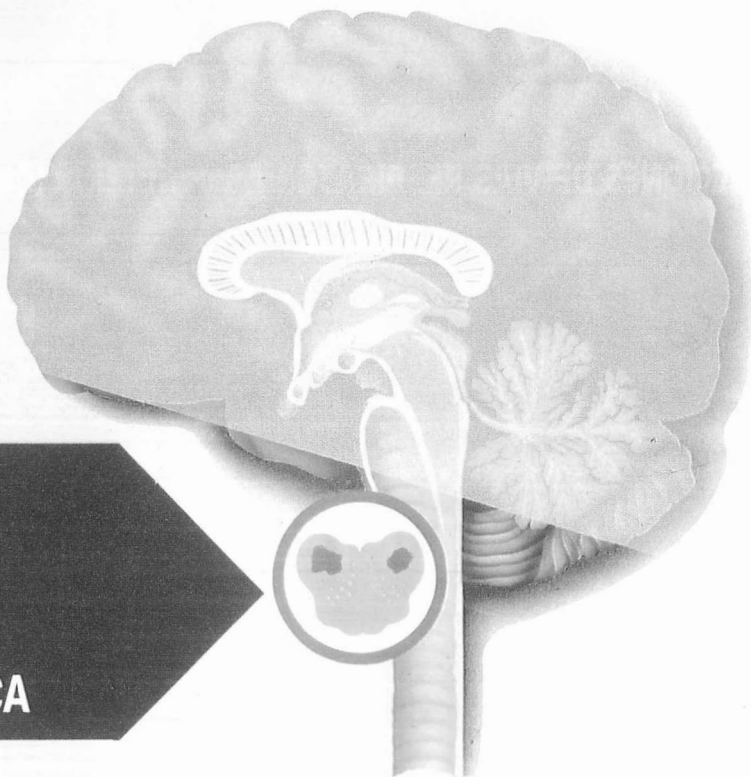
ANTIEMETICO

2-4 mg./Kg./día
80% Resultados excelentes
Ningún efecto secundario

EFICAZ

SEGURO

DE ACCION ESPECIFICA



COMPOSICION

Ampollas

Alizapride (CIH) (DCI) 50 mg
Excipientes, c.s.p. 1 ampolla de 2 ml.

Solución oral (Gotas)

Alizapride (CIH) (DCI) 1,200 g.
Sacarina sódica 0,400 g.
Excipientes, c.s.p. 100 ml.

PROPIEDADES

LITICUM se halla dotado de propiedades antieméticas, como demuestran los estudios de la acción farmacológica de su principio activo, Alizapride, sobre el centro del vómito.

INDICACIONES

Tratamiento sintomático de náuseas y vómitos, del lactante y del niño.

DOSIFICACION

Niños

4 mg./Kg./día, en 2-3 tomas. Cada gota contiene 0,5 mg. de principio activo.
En casos agudos, comenzar con media ampolla i.m. ó i.v. y continuar luego con gotas.

CONTRAINDICACIONES

No se han detectado.

INCOMPATIBILIDADES

No se han detectado, aunque puede ayudar a la absorción de otros medicamentos.

EFFECTOS SECUNDARIOS

Raramente, y en personas hipersensibles, podrían aparecer espasmos musculares localizados o generales. En algunos casos puede presentarse una ligera somnolencia diurna que desaparece sin necesidad de suprimir el tratamiento.

INTOXICACION Y SU TRATAMIENTO

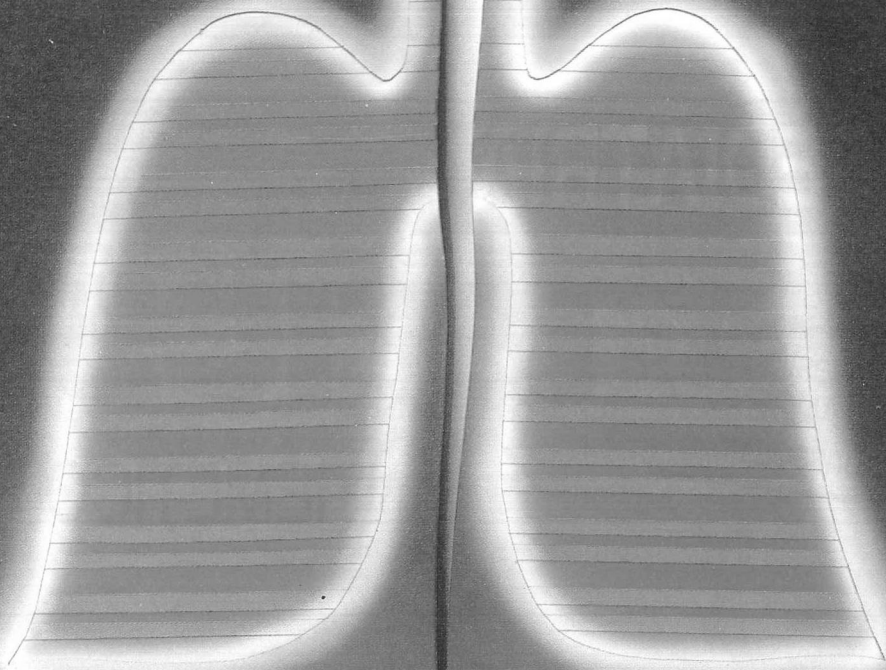
En caso de una intoxicación accidental por sobredosificación, actuar según sintomatología.

PRESENTACIONES Y P.V.P.

Ampollas: Envase con 6 ampollas de 2 ml.: 265 pts.
Solución oral (Gotas): Frasco de 60 ml.: 581 pts.

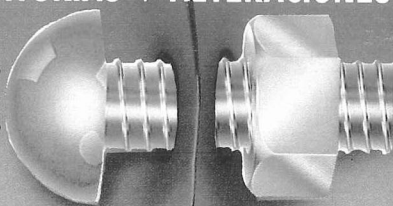


Paseo de la Industria, s/n. Zona Industrial
ALCOBENDAS (Madrid)
Balmes, 191. 08006 BARCELONA
Simón Bolívar, 27. 48013 BILBAO
República Argentina, 27. 41011 SEVILLA
Avda. Dr. Waksman, 1. 46006 VALENCIA



INFECCIONES DE VIAS RESPIRATORIAS + ALTERACIONES DEL SISTEMA MUCOCILIAR

KEFLORIDINA



MUCOLITICO

CEFALEXINA - BROMHEXINA

UNA TERAPIA INTEGRAL

COMPOSICION: Kefloridina Mucolítico 250 mg. Cada cápsula contiene: Cefalexina (D. C. I.) (monohidrato), 250 mg.; Bromhexina (D. C. I.) (clorhidrato), 4 mg. Kefloridina Mucolítico 500 mg. Cada cápsula contiene: Cefalexina (D. C. I.) (monohidrato), 500 mg.; Bromhexina (D. C. I.) (clorhidrato), 8 mg. Kefloridina Mucolítico Suspensión. Cada sobre contiene: Cefalexina (D. C. I.) (monohidrato), 250 mg.; Bromhexina (D. C. I.) (clorhidrato), 4 mg. **INDICACIONES:** Infecciones de las vías respiratorias inferiores y vías respiratorias superiores causadas por gérmenes sensibles a la cefalexina, tales como bronquitis agudas, bronquitis crónicas, exacerbaciones de bronquitis crónicas, traqueobronquitis, bronquiectasias y, en especial, aquellas en las que la abundante secreción bronquial aconseje el uso simultáneo de un mucolítico expectorante. **POSOLOGIA:** Adultos: La dosis usual recomendada para los adultos es de 250 o de 500 mg. cada seis horas. Niños: La dosis usual es de 25 a 30 mg. por kilo de peso al día, divididos en cuatro tomas iguales, una cada seis horas. Tanto en los adultos como en los niños, en las infecciones graves las dosis pueden ser aumentadas al doble. **CONTRAINDICACIONES:** Kefloridina Mucolítico está contraindicada en los pacientes hipersensibles a los antibióticos del grupo de las cefalosporinas o la bromhexina. **PRECAUCIONES:** Los pacientes deben ser observados cuidadosamente para descubrir cualquier reacción secundaria o manifestación rara de idiosincrasia medicamentosa. Los antibióticos deben ser administrados con cautela a cualquier paciente que padezca de alguna forma de alergia, especialmente a los medicamentos. Las cefalosporinas deben ser empleadas con precaución en las personas hipersensibles a la penicilina. Existe alguna evidencia de alergia cruzada parcial entre las penicilinas y las cefalosporinas. Se ha informado de pacientes que han presentado reacciones graves, incluida anafilaxis a ambos medicamentos. La cefalexina debe ser administrada con cautela a los pacientes con una marcada insuficiencia de la función renal; dichos pacientes deben ser observados de cerca y se deben efectuar análisis de laboratorio, debido a que la dosis apropiada puede ser menor que la dosis usual recomendada. Los productos que contienen bromhexina deben ser administrados con cautela a los pacientes con úlcera gástrica. **Uso en el embarazo:** Todavía no se ha establecido la inocuidad de este producto durante el embarazo.

INCOMPATIBILIDADES: No se han descrito incompatibilidades específicas. Se deberá evitar la administración simultánea de antibióticos bacteriostáticos por la posibilidad de que se produzca antagonismo. **INTERACCIONES:** En los pacientes que están siendo tratados con cefalexina se puede presentar una reacción positiva falsa de glucosuria con las soluciones de Benedict o Fehling o las tabletas Clinitest. **EFFECTOS SECUNDARIOS:** Tanto la cefalexina como la bromhexina raramente producen efectos secundarios y en la mayoría de los casos no fueron lo suficientemente importantes como para tener que suspender el tratamiento. Se han observado reacciones alérgicas (erupción cutánea, urticaria y edema angioneurótico) que, por lo general, cedieron después de suspender el tratamiento. Se ha informado de anafilaxis. Se han comunicado reacciones tales como prurito anal y genital, moniliasis genital, vaginitis y flujo vaginal, mareos, fatiga, cefalalgia, neutropenia, eosinofilia y una ligera elevación de las SGOT y SGPT. Raras veces se ha informado de diarrea, que en la mayoría de los pacientes no ha obligado a la suspensión del tratamiento. Ha habido náuseas, vómitos, dispepsia y dolor abdominal. El uso prolongado de cefalexina puede dar lugar a la proliferación de microorganismos no susceptibles a su acción, por lo cual es importante vigilar al paciente. Si durante el tratamiento con cefalexina se presenta una infección sobregregada, deben tomarse las medidas apropiadas. Algunas personas han presentado reacciones de Coombs directas positivas durante el tratamiento con cefalosporinas. **NORMAS PARA SU ADMINISTRACION:** Kefloridina Mucolítico se administra por vía oral. Para preparar la suspensión, mézclase bien el contenido de uno o dos sobres, según se quiera preparar la dosis de 250 o 500 mg., respectivamente, con una pequeña cantidad de líquido, como agua, zumos, refrescos, leche, etc. **INTOXICACION Y SU TRATAMIENTO:** Si se presentara una reacción alérgica al medicamento, debe ser suspendida la administración del mismo y el paciente debe ser tratado con los medicamentos apropiados (por ejemplo: epinefrina u otras aminas vasopresoras, antihistamínicos o corticosteroides). **PRESENTACIONES:** Kefloridina Mucolítico 250 mg. Envases de 12 y 24 cápsulas. **P.V.P. IVA:** 492 y 798 ptas. Kefloridina Mucolítico 500 mg. Envase de 12 cápsulas. **P.V.P. IVA:** 772 ptas. Kefloridina Mucolítico Suspensión, 250 mg. Envases de 12 sobres. **P.V.P. IVA:** 505 ptas.

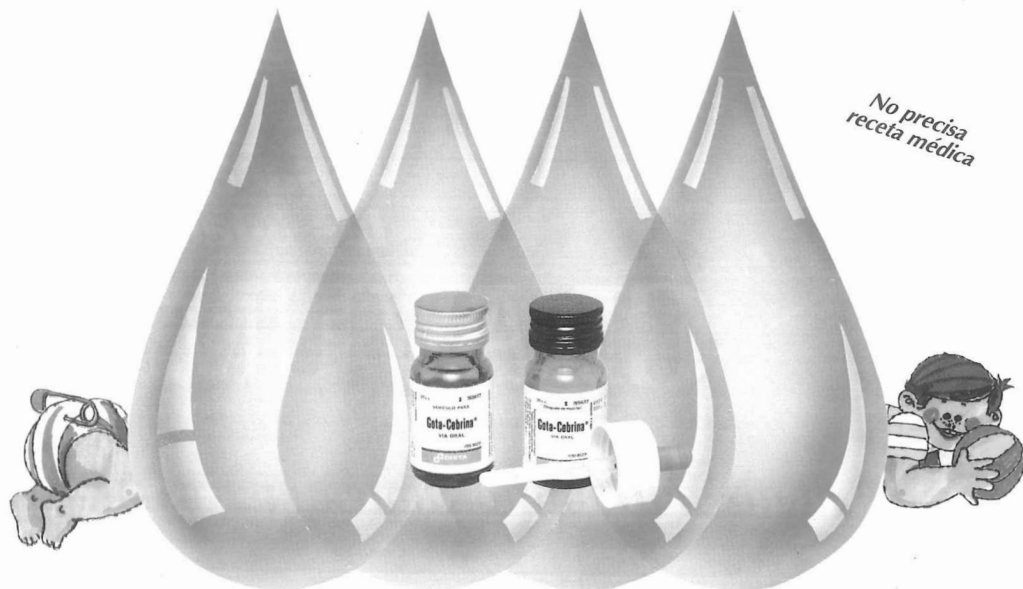
Lilly

LILLY, S. A.

Avda. de la Industria, 3 - 28100 ALCOBENDAS (Madrid)

Gota·Cebrina®

crecimiento equilibrado



Gotas Multivitámicas

COMPOSICION: Una vez hecha la mezcla, cada c. c. contiene: Clorhidrato de tiamina: 1,67 mg. Riboflavina: 1,67 mg. Clorhidrato de piridoxina: 1,67 mg. Acido pantoténico (en forma de pantotenato de sodio): 5 mg. Nicotinamida: 16,67 mg. Acido ascórbico: 125 mg. Cianocobalamina (vitamina B₁₂, cristalina): 5 mcg. Vitamina A: 2,5 mg. Vitamina D: 41,67 mcg. Sacarina sódica: 5,4 mg. Vehículo aromatizado: c.s.

PROPIEDADES: La Gota-Cebrina (gotas multivitámicas) es un producto científicamente preparado para suministrar cantidades óptimas de nueve vitaminas importantes en la nutrición de los lactantes y niños. A fin de que retenga toda su potencia, la Gota-Cebrina se suministra en una caja combinación, con dos frascos y un cuentagotas irrompible y calibrado. Uno de los frascos contiene un líquido con sabor a naranja, con las vitaminas que son más estables en solución; el otro frasco, con polvo, contiene las vitaminas que son más estables en forma seca. El líquido y el polvo deben ser mezclados antes de administrar la preparación.

INDICACIONES: Profilaxis y tratamiento de las hipovitaminosis infantiles.

POSOLOGIA: Lactantes menores de 6 meses.—Dosis diaria: hasta la primera marca del cuentagotas (aproximadamente, 10 gotas [0,3 c. c.]). Lactantes mayores y niños.—Dosis diaria: hasta la segunda marca del cuentagotas (aproximadamente, 20 gotas [0,6 c. c.]).

CONTRAINDICACIONES: Hipersensibilidad a alguno de los componentes del producto.

INCOMPATIBILIDADES: No se han descrito.

EFFECTOS SECUNDARIOS: No se han descrito.

NORMAS PARA SU CORRECTA ADMINISTRACION: Una vez hecha la mezcla siguiendo las instrucciones del prospecto, la Gota-Cebrina puede ser administrada depositando las gotas directamente en la lengua o mezclándolas con leche, jugos de frutas u otros alimentos.

El cuentagotas especial es de material plástico y, por consiguiente, no se parte o rompe ni tiene puntas agudas, otra característica importante que brinda protección al niño.

INTOXICACION Y SU TRATAMIENTO: Dada la composición de la Gota-Cebrina, el riesgo de intoxicación por sobredosis es mínimo. Caso de hipersensibilidad a alguno de los componentes, en general es suficiente suspender la administración del producto.

TIEMPO DE VALIDEZ DE LA PREPARACION EXTEMPORANEA: La Gota-Cebrina se conserva fresca y no requiere refrigeración antes de hacer la mezcla; una vez que se ha mezclado el contenido de ambos frascos, debe mantenerse en un lugar fresco; si se conserva en frigorífico, mantiene su potencia durante seis meses.

PRESENTACION: Envase combinación de 30 c. c. P.V.P. (IVA): 402 ptas.

□ DISTA, S.A.E.

Avda. de la Industria, 30
Zona Industrial - 28100 Alcobendas (Madrid)

LEON (ESPAÑA) FABRICADO EN LEON (ESPAÑA) FABRICADO EN LEON

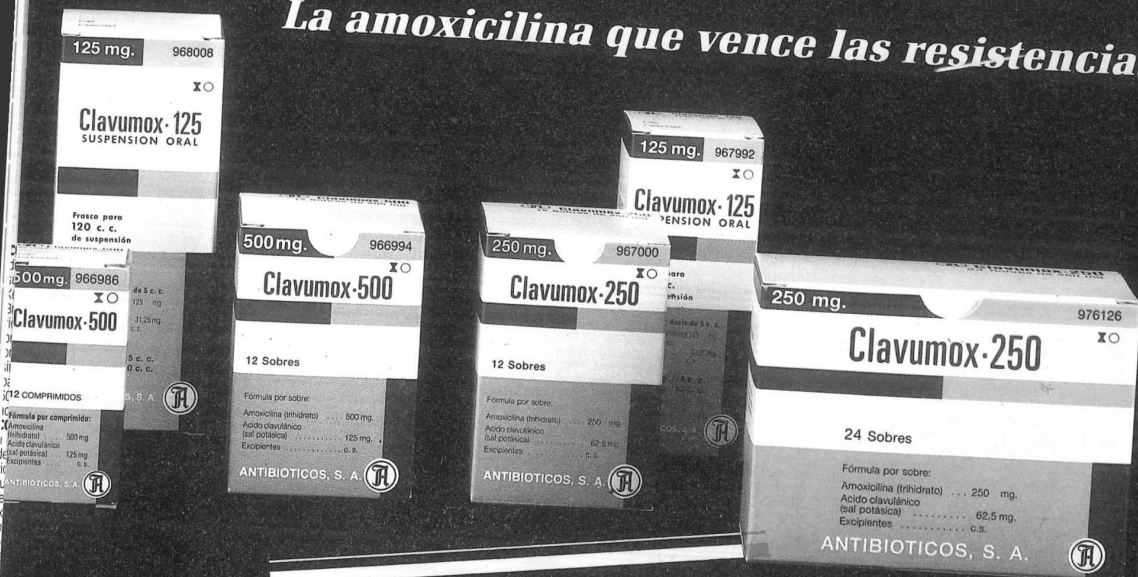
La antibioterapia
es tema de
Antibióticos, S.A.

*Desactivar
las β -lactamasas*

CLAVUMOX

(ácido clavulánico + amoxicilina)

La amoxicilina que vence las resistencias



AHORA TAMBIEN
24 sobres de 250 mg

 **ANTIBIÓTICOS, S.A.**

CLAVUMOX

Acido clavulánico + Amoxicilina

VIA ORAL

COMPOSICION CUANTITATIVA.— Cada comprimido contiene: Amoxicilina (trihidrato): 500 mg; Acido clavulánico (sal potásica): 125 mg; Excipientes, c.s. Cada sobre (500 mg y 250 mg) contiene: Amoxicilina (trihidrato): 500 mg y 250 mg; Acido clavulánico (sal potásica): 125 mg y 62,5 mg; Excipientes, c.s. Cada 5 c.c. de Suspensión oral contienen: Amoxicilina (trihidrato): 125 mg; Acido clavulánico (sal potásica): 31,25 mg; Excipientes, c.s. **PROPIEDADES.**— «Clavumox» es un preparado antibacteriano de amplio espectro constituido por amoxicilina (trihidrato) y ácido clavulánico (sal potásica). La amoxicilina es una penicilina semisintética de amplio espectro de acción bactericida frente a microorganismos Gram-positivos y Gram-negativos. El ácido clavulánico es una molécula betalactámica que de por sí tiene un bajo grado de actividad antibacteriana, radicando su actividad en la propiedad de inhibir una gran variedad de beta-lactamasas, bloqueándolas y transformando en sensibles a amoxicilina a los gérmenes productores de ellas. La farmacocinética de los dos componentes de «Clavumox» es parecida, alcanzándose niveles séricos máximos de ambos, alrededor de una hora después de la toma. Su excreción renal es la principal vía de eliminación, recuperándose en orina, dentro de las seis primeras horas tras su ingestión, en proporción de un 64,9% de amoxicilina y un 37,5% de ácido clavulánico. La ligazón proteica de amoxicilina y ácido clavulánico es baja, 17 y 20% respectivamente. «Clavumox» se ha manifestado bactericida «in vitro» frente a los siguientes gérmenes: Gram-positivos.— Aerobios: *Streptococcus faecalis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus aureus*, *Corynebacterium* spp., *Bacillus anthracis*. *Listeria monocytogenes*. Anaerobios: *Clostridium* spp., *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus*. Gram-negativos.— Aerobios: *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Klebsiella* spp., *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Bordetella pertussis*, *Brucella* spp., *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Vibrio cholerae*, *Pasteurella séptica*. Anaerobios: *Bacteroides fragilis*. Cada 125 mg de ácido clavulánico contiene 0,63 mEq. de potasio. **INDICACIONES.**— «Clavumox» (amoxicilina + ácido clavulánico) está indicado en el tratamiento por vía oral de los procesos infecciosos producidos por los gérmenes anteriormente citados productores de β-lactamasas y de los procesos infecciosos mixtos producidos por gérmenes sensibles a la amoxicilina y por gérmenes productores de β-lactamasas sensibles a la amoxicilina + clavulánico tales como:— Infecciones del aparato respiratorio. Otitis media.— Infecciones génito-uritarias.— Infecciones de la piel, tejidos blandos y óseos.— Infecciones intraabdominales. **POSOLOGIA.**— Adultos: 500/125 mg cada 8 horas. Niños: la dosificación se establecerá de acuerdo con el contenido de amoxicilina siendo la dosis recomendada de 40 mg/kg/día. Como pauta orientativa se señala la siguiente: De 7 a 14 años: 250/62,5 mg a 500/125 mg cada 8 horas; De 1 a 7 años: 125/31,25 mg a 250/62,5 mg cada 8 horas; De 3 meses a 1 año: 62,5/15,62 mg a 125/31,25 mg cada 8 horas. Dosificación en pacientes con insuficiencia renal: La insuficiencia renal retrasa la excreción de los principios activos presentes en la especialidad, debiendo reajustarse la dosis total diaria y el ritmo de administración de «Clavumox» de acuerdo con el siguiente esquema de dosificación: —Insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina entre 10-30 ml/min): 1-2 dosis 500/125 mg cada 12 horas. —Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 10 ml/min): 1/2-1 dosis 500/125 mg cada 12 horas. —A pacientes que están sometidos a diálisis se administrará adicionalmente una dosis de 500/125 mg durante la diálisis. **NORMAS PARA LA CORRECTA ADMINISTRACION.**— Los comprimidos se pueden ingerir con agua o zumos, siendo preferible administrarlos en las fases interdigestivas, si bien la absorción del medicamento no se modifica significativamente por la ingesta simultánea de alimentos. El contenido de los sobres se diluirá en agua o zumos antes de su ingestión. Para la administración de la suspensión, se añade agua al frasco hasta la señal de nivel, se tapa y se agita hasta conseguir la uniformidad en el color de la suspensión. Se completa de nuevo con agua hasta el nivel, agitando a continuación para obtener una masa uniforme. **ADVERTENCIAS.**— Antes de la administración de «Clavumox» debe investigarse en el paciente la posible existencia anterior de manifestaciones de hipersensibilidad a penicilinas o cefalosporinas, y de un fondo alérgico fundamentalmente de naturaleza medicamentosa. **CONTRAINDICACIONES.**— «Clavumox» no debe ser administrado a pacientes con hipersensibilidad a las penicilinas o afectos de mononucleosis infecciosa. **PRECAUCIONES.**— Debe administrarse con precaución en pacientes con hipersensibilidad a cefalosporinas, o con antecedentes de un fondo alérgico fundamentalmente medicamentoso. Embarazo: No se ha establecido su inocuidad durante el mismo. **INTERACCIONES.**— Debe evitarse la administración simultánea de antibióticos bacteriostáticos (grupo tetraciclina o cloranfenicol) por la posibilidad de que se produzca antagonismo debido a su diferente mecanismo de acción. El alopurinol incrementa la posibilidad de aparición de reacciones cutáneas. **EFFECTOS SECUNDARIOS.**— Se ha descrito la aparición de náuseas, vómitos, molestias gástricas y diarreas. Las náuseas suelen estar asociadas con la administración de dosis elevadas. En el caso de aparecer trastornos gastrointestinales se recomienda administrar «Clavumox» coincidiendo con las comidas. Las incidencias de erupciones urticariales o erupciones eritematosas son escasas. Las erupciones eritematosas suelen asociarse con una mononucleosis infecciosa simultánea. El tratamiento debe suspenderse ante la aparición de cualquier tipo de rash. **INTOXICACION Y SU TRATAMIENTO.**— Con las dosis recomendadas no se han descrito síntomas de intoxicación. Si se produjese una reacción de hipersensibilidad, se suspenderá su administración aplicándose el tratamiento específico adecuado a la naturaleza e intensidad de la misma (antihistamínicos, corticosteroides, adrenalina, etc.) **PRESENTACIONES.**— Clavumox "500", comprimidos: envase de 12. P.V.P. IVA 1.215. Clavumox "500", sobres: envase de 12. P.V.P. IVA 1.270. Clavumox "250" sobres: envase de 12. P.V.P. IVA 656, envase de 24. P.V.P. IVA 1.312. Clavumox "125" suspensión: frascos de 60 c.c. P.V.P. IVA 353 y 120 c.c. P.V.P. IVA 693, conteniendo polvo para suspensión extemporánea. Se incluye con el envase una medida de plástico con doble enrase: la señal inferior corresponde a 5 c.c. y la superior a 10 c.c.

ERNESTO SÁNCHEZ Y SÁNCHEZ VILLARES

«CURRICULUM VITAE»

SOMOS LOS MAS PROXIMOS A LA LECHE MATERNA



NUTRIBEN NATAL SMA.



Nada como la leche materna para alimentar al bebé y ninguna leche adaptada como Nutribén Natal SMA. La más próxima a la leche materna.

Por su composición proteica.

Por su mezcla grasa única, fisiológica y adaptada.

Que contiene lactosa como único azúcar.

Por su contenido mineral re-

ducido, en especial de sodio.

Por su aporte esencial de oligoelementos.

Por su aporte vitamínico completo.

Que cumple con las recomendaciones ESPGAN.

Y completa, indicada desde el primer día hasta la edad de un año.



ALTER: Somos farmacéuticos.

ERNESTO SÁNCHEZ Y SÁNCHEZ VILLARES

Naturaleza: Villavieja de Yeltes (Salamanca). Nacimiento: 17 de junio de 1922. D.N.I. n.º 7.582.404. Estado civil: casado. Dirección: C/ Gamazo, n.º 9, 3.º.

MERITOS ACADEMICOS

- Alumno interno numerario. Facultad de Medicina. Salamanca (1942-1945).
- Licenciado en Medicina y Cirugía (1945). Grado de Licenciatura con calificación de Sobresaliente. Premio Extraordinario de Licenciatura.
- Doctor por la Universidad de Madrid (1951). Sobresaliente.
- Profesor Adjunto de Pediatría y Puericultura (1947-1964).
- Catedrático de Pediatría y Puericultura por Oposición (1946-1987). Facultad de Medicina de Valladolid del 5-X-1965 hasta la actualidad.
- Secretario de la Facultad de Medicina de Valladolid (1966-1972).
- Decano de la Facultad de Medicina de Valladolid (1975-1976).
- Miembro numerario de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Valladolid (1975-1978).
- Miembro de Honor de las Sociedades de Pediatría Valenciana, Madrid y Región Centro, Vasco-Navarra, Andalucía oriental, Sureste de España, Sociedad de Asturias, Cantabria y de Castilla y León de Pediatría, Colombiana de Pediatría y Puericultura, Uruguaya de Pediatría, Dominicana de Pediatría, de la Concepción (Chile), Mexicana y de Italia de Pediatría. Corresponsal de las Sociedades Catalana, Chilena, Brasileira, Argentina, Portuguesa y Cubana de Pediatría.
- Presidente de la Sociedad Castellano-Astur-Leonesa de Pediatría y de la Asociación Española de Pediatría.
- Miembro de la VI Comisión —Nutrición y Pediatría— del FISS.
- Titular de Unidad de Investigación del FISS (1986).
- Premio de Investigación científica y técnica de la Comunidad de Castilla y León (1986).

ASPECTOS ASISTENCIALES

- Médico interno de la Casa de Salud Valdecilla y Jardín de Infancia de Santander (Prof. Dr. J. Arce Alonso) (1945-1947).
- Médico asistente en la Kinderklinik de Munich (Prof. A. Wiskot) (1953-1954).
- Puericultor Jefe del Estado (1949-1965).
- Catedrático consultor en la Residencia Sanitaria «Onésimo Redondo» (1965-1979).
- Fundador Director de la Escuela Profesional de Pediatría y Puericultura de la Universidad de Salamanca y de la de Valladolid (5 septiembre 1976-1987).

- Jefe del Departamento de Pediatría del Hospital Clínico Universitario de Valladolid (1977-1987).
- Presidente de la Sección Española del Grupo Latino de Pediatría (integrado por 12 miembros de Francia, Italia, España; 4 de Portugal, 2 de Bélgica y 2 de la Suiza francófona).

ASPECTOS DOCENTES

- Profesor Adjunto y Catedrático de Pediatría desde 1947 a 1987. Bajo su dirección se han formado pediatras que han accedido a la condición de Profesores Adjuntos: Dres. Samuel Gómez, Margarita Alonso Franch, Rafael Palencia, M.^a José Martínez Sopena, Manuel Crespo Hernández, Valentín Salazar Alonso-Villalobos, Alfredo Blanco Quirós, Julio Ardura Fernández, F. Javier Álvarez-Guisasola, Ricardo Escribano Albarrán y Joaquín Toral. Obtuvieron plaza de Agregados los profesores Alfredo Blanco Quirós, Julio Ardura Fernández, Manuel Crespo Hernández, F. Javier Álvarez-Guisasola y M. Hernández. Todos ellos en la actualidad Catedráticos de Pediatría. El Prof. V. Salazar Alonso-Villalobos, accedió a la Cátedra directamente sin pasar por la condición de Agregado.

LABOR HOSPITALARIA

- Ininterrumpida desde 1947-1987, como Prof. Adjunto numerario en Salamanca y como Catedrático-Jefe del Departamento en Valladolid desde 1965.
- Director del Centro Materno-Infantil de la Ciudad Sanitaria «1.º de Octubre» de Madrid del 5 de octubre de 1979 a 1 de septiembre de 1980, con el encargo —que fue cumplido— de reestructurar el Centro e iniciar su funcionamiento desde mayo de 1980.

TRATADOS PUBLICADOS

- Patología general (en colaboración). Editorial Toray. 5.^a edición.
- Historia Universal de la Medicina (en colaboración). Dirigida por el Prof. Laín Entralgo. Ed. Salvat, 1976.
- Pediatría básica. Director y Editor. Ed. Doyma, 1980.
- Tratado de Pediatría. J. Meneghello. Ed. Doyma, Barcelona, 1986 (en colaboración).

MONOGRAFIAS

- «Malformaciones congénitas del esqueleto de las extremidades ectromelias». Ed. Imprensa Médica. Lisboa, 1957.
- «Genética al día» (en colaboración). Dirigida por A. Sánchez Cascos. Ed. Labor, 1972.
- «Nefrología» (en colaboración). Ed. Andrés Bello. Santiago de Chile.
- «Estudio sobre metabolismo y nutrición» (en colaboración). Homenaje al Prof. J. M. Francés Antonin. Editorial Laboratorio Juventurs, 1972.

REVISTAS

- Director-fundador del «Boletín de la Sociedad Castellano-Astur-Leonesa de Pediatría» (de 1960-1980). Actualmente Director de Honor.
- Director de «Anales Españoles de Pediatría» desde 1973 hasta la actualidad.

- «Medicine». Editor responsable de los números 29 y 30 de la 1.^a serie, y de los números 49, 50, 51 y 52 de la 2.^a serie y de los de la 3.^a y 4.^a series.
- Revista Española de Pediatría (Coeditor).
- Acta Pediátrica Española (Codirector).
- Acta Pediátrica (Codirector).

PUBLICACIONES

- ARCE, G. y SÁNCHEZ VILLARES, E.: «Sepsis estafilocócica de forma pseudorreumática en la infancia». Libro de Actas VII Cong. Nac. de Pediatría, Sevilla, 1947, III: 197-207.
- SÁNCHEZ VILLARES, E.: «Paraplejias flácidas recurrentes». Libro de Actas, VII Cong. Nac. de Pediatría, Sevilla, 1947, III: 622-630.
- SÁNCHEZ VILLARES, E.: «Sobre un caso de paraplejía flácida recidivante». Rev. Esp. Ped., 1951, VII, 1: 29-43.
- SÁNCHEZ VILLARES, E.: «Eritrocitos, hemoglobina y valor globular en la insuficiencia tiroidea infantil». Acta Ped. Esp., 1952, 115: 496-515.
- SÁNCHEZ VILLARES, E.: «El crecimiento y desarrollo en el hipotiroidismo infantil. I. Su valoración con arreglo al proceder clásico». Acta Ped. Esp., 1953, 122: 180-197.
- SÁNCHEZ VILLARES, E.: «El crecimiento y desarrollo en el hipotiroidismo infantil. II. Aplicación a su estudio de la técnica auxológica de Wetzell». Acta Ped. Esp., 1953, 124: 395-422.
- SÁNCHEZ VILLARES, E., SUÁREZ FERNÁNDEZ y MARTÍN POBLACIÓN: «Tuberculosis miliar infantil. Consideraciones sobre su terapéutica con isoniácidas». Imprensa Médica, Lisboa, 1953, XVIII, 10: 567-581.
- SÁNCHEZ VILLARES, E.: «Estudio de la serie blanca hemática en la insuficiencia tiroidea infantil». Acta Ped. Esp., 1954, 139: 1-17.
- SÁNCHEZ VILLARES, E. y LÓPEZ BERGES, A.: «Malformaciones quísticas congénitas de pulmón». Acta Ped. Esp., 1954, 142: 873-897.
- SÁNCHEZ VILLARES, E. y TORRES MARTÍN, R. V.: «Cuerpos extraños punzantes en vías digestivas y esparragoterapia de Ombredanne». Ciencias Médicas Hispano-Americ., 1954, VIII, fasc. 39: 705-710.
- SÁNCHEZ VILLARES, E. y TORRES MARTÍN, R. V.: «Abscesos yuxtarenales en la infancia». Rev. Esp. Ped., 1954, X, 59: 671-684.
- SÁNCHEZ VILLARES, E.: «Sobre un quiste de localización preesternal». Imprensa Médica, Lisboa, 1954, XVIII, 7: 449-516.
- SÁNCHEZ VILLARES, E. y GARCÍA PÉREZ, D.: «Invaginación intestinal crónica en la infancia». Imprensa Médica, Lisboa, 1955, XIX, 2: 75-91.
- SÁNCHEZ VILLARES, E.: «Displasia epifisaria múltiple. Distrofia poliepifisaria». Acta Ped. Esp., 1955, 152: 567-584.
- SÁNCHEZ VILLARES, E.: «Sarcoleucosis sub-aleucémica en el curso de una linfosarcomatosis». Imprensa Médica, 1955, XIX, 9: 545-549.
- SÁNCHEZ VILLARES, E. y JACOB CASTILLO, M.: «Alteraciones óseas en el curso de la leucemia infantil y el estudio radiográfico». Acta Ped. Esp., 1956, 164: 665-689.
- SÁNCHEZ VILLARES, E.: «Comentarios a la esferocitoanemia hemolítica constitucional de Chauffard-Minicosky». Acta Ped. Esp., 1956, 165: 784-803.
- BALCELLS-GORINA, A., SÁNCHEZ VILLARES, E., ESCRIBANO, J. y LÓPEZ BORRASCA, A.: «Dos casos de gargolismo. Consideraciones sobre el proteinograma en el Síndrome de Hurler». Rev. Clin. Esp., 1958, XIX, LXX, 6: 355-361.
- SÁNCHEZ VILLARES, E.: «Hiperlipemia idiopática familiar: aportación de dos casos en hermanas». Rev. Esp. Ped., 1958, XIV, 83: 585-625.
- SÁNCHEZ VILLARES, E. y HERNÁNDEZ RODRÍGUEZ, M.: «Sobre un caso de diabetes insípida tratado con fenilbutazona». Imprensa Médica, 1958, XXII.

- SÁNCHEZ VILLARES, E. y MONTERO, J.: «Válvulas congénitas de uretra posterior y divertículo de uraco». *Acta Ped. Esp.*, 1959, 202: 557-574.
- SÁNCHEZ VILLARES, E.: «Aportación de dos casos de oligofrenia fenil-pirúvica familiar». *Rev. Esp. Ped.*, 1960, XVI, 93: 341-363, y *Bol. Soc. Cast. Ast. Leon. Ped.*, 1960, I, 1-29, 32.
- SÁNCHEZ VILLARES, E. y PÉREZ SANDOVAL, D.: «Significación biológica de las transaminasas y aldolasa. Valor de las mismas en la clínica de la hepatitis aguda viral». *Bol. Soc. Cast. Ast. Leon. Ped.*, 1960, I, 3: 133-165 y en *Act. Ped. Esp.*, 1960, 521-540.
- SÁNCHEZ VILLARES, E.: «Clínica de los procesos tumorales del tórax». *X Cong. Nac. Ped.*, Madrid, 1960, 1-38.
- SÁNCHEZ VILLARES, E.: «Participación en el coloquio sobre TTR». *Bol. Soc. Cast. Ast. Leon. Ped.*, 1960, I, 4: 335-339.
- SÁNCHEZ VILLARES, E.: «Resumen y conclusiones. Coloquio sobre TTR». *Bol. Soc. Cast. Ast. Leon. Ped.*, 1960, I, 4: 372-376.
- LÓPEZ BERGES, A. y SÁNCHEZ VILLARES, E.: «Nuestra experiencia en el tratamiento de la luxación congénita de la cadera con el método de Denis Browne». *Bol. Soc. Cast. Ast. Leon. Ped.*, 1961, II, 5: 47-69.
- SÁNCHEZ VILLARES, E. y GONZÁLEZ, P.: «Encefalopatía mioclónica infantil con hipsarritmia». *Bol. Soc. Cast. Ast. Leon. Ped.*, 1961, II, 5: 71-96.
- SÁNCHEZ VILLARES, E. y ESCRIBANO ALBARRÁN, R.: «Estudio clínico y bacteriológico de un grupo de 350 diarreas infantiles». *Bol. Soc. Cast. Ast. Leon. Ped.*, 1961, II, 6: 20-45 y la *Medicina Tropical*, 1961, 1-25.
- SÁNCHEZ VILLARES, E.: «Introducción al estudio de los trastornos hemorrágicos plaquetarios». *Bol. Soc. Cast. Ast. Leon. Ped.*, 1961, II, 7: 365-383.
- SÁNCHEZ VILLARES, E., DE LOS RÍOS, F. y ESCRIBANO ALBARRÁN, E.: «Púrpura trombocitopénica idiopática». *Bol. Soc. Cast. Ast. Leon. Ped.*, 1961, II, 7: 365-383.
- SÁNCHEZ VILLARES, E.: «Tractos dérmicos congénitos craneanos». *Rev. Esp. Ped.*, 1961, XVII, 100: 409-435.
- SÁNCHEZ VILLARES, E.: «Resumen» a Sesión Clínica *Soc. Cast. Ast. Leon. Ped.*, 1961, II, 8: 537-542.
- SÁNCHEZ VILLARES, E. y GUTIÉRREZ PALACIOS, J.: «Brote familiar de linfocitosis infecciosa aguda. Problemas de su diagnóstico». *Bol. Soc. Cast. Ast. Leon. Ped.*, 1962, II, 8: 567-577 y *Acta Ped. Esp.*, 229: 26-36.
- SÁNCHEZ VILLARES, E., SÁNCHEZ DE VEGA, E. y PRÁXEDES ALONSO, M.: «Teratoma gástrico en el lactante. Aportación de un caso». *Bol. Soc. Cast. Ast. Leon. Ped.*, 1962, III, 9: 61-73.
- SÁNCHEZ VILLARES, E.: «Tumores congénitos y malformaciones tumorales congénitas». *Bol. Soc. Cast. Ast. Leon. Ped.*, 1962, III, 9: 93-104.
- SÁNCHEZ VILLARES, E.: «Clínica de la insuficiencia tiroidea infantil con especial referencia al crecimiento, maduración y signos radiológicos». *Bol. Soc. Cast. Ast. Leon. Ped.*, 1962, III, 10: 159-216.
- SÁNCHEZ VILLARES, E. y ALVAREZ SUÁREZ, P. V.: «La poliomiелitis en la Región Castellano-Astur-Leonesa de Pediatría (1950-1961). Resultados de una encuesta». *Bol. Soc. Cast. Ast. Leon. Ped.*, 1962, III, 11: 287-316.
- SÁNCHEZ VILLARES, E., ASENSIO INÉS, J. y GAGO BLANCO, E.: «Epidemiología de la poliomiелitis en Salamanca (1950-1961)». *Bol. Soc. Cast. Ast. Leon. Ped.*, 1962, III, 11: 317-327.
- PUMAROLA BUSQUETS, A., SÁNCHEZ VILLARES, E. y ESCRIBANO ALBARRÁN, R.: «Inmunización espontánea de la población de Salamanca frente a poliovirus». *Bol. Soc. Cast. Ast. Leon. Ped.*, 1962, III, 11: 329-347.
- PUMAROLA BUSQUETS, A., SÁNCHEZ VILLARES, E. y ESCRIBANO ALBARRÁN, R.: «Aislamiento y tipado de poliovirus de un grupo de poliomiелíticos de Salamanca». *Bol. Soc. Cast. Ast. Leon. Ped.*, 1962, III, 11: 347-354.

- SÁNCHEZ VILLARES, E. y CRESPO HERNÁNDEZ, M.: «Enfermedad de Gaucher de forma juvenil». Bol. Soc. Cast. Ast. Leon. Ped., 1963, IV, 13: 75-100 y Rev. Esp. Ped., 1963, XIX, 112: 415-438.
- SÁNCHEZ VILLARES, E.: «Los problemas de las ectromelias». Bol. Soc. Val. de Ped., 1963, 17: 53-74.
- SÁNCHEZ VILLARES, E., MARTÍN ESTEBAN, M. y DE CARLOS CAMPO, A. M.: «Síndrome de Wiskott-Aldrich. Aportación de un caso». Bol. Soc. Cast. Ast. Leon. Ped., 1963, IV: 187-204 y Rev. Esp. Ped., 1963, XIX, 113: 603-622.
- JIMÉNEZ DÍAZ, C., PERIANES, J., PELÁEZ, J. L., SÁNCHEZ VILLARES, E., LINOZAROSO, J. M. y VILLALOBOS, E.: «Hemocromatosis infantil familiar». Rev. Clin. Esp., 1963, XCI, 1: 11-17.
- SÁNCHEZ VILLARES, E.: «Introducción a la etiopatogenia de la litiasis urinaria infantil». Bol. Soc. Cast. Ast. Leon. Ped., 1963, IV, 16: 395-409.
- PUMAROLA BUSQUETS, A., MELLADO POLLO, A., SÁNCHEZ VILLARES, E. y ESCRIBANO ALBARRÁN, R.: «Antibioterapia selectiva en la enteritis por E. coli». Bol. Soc. Cast. Ast. Leon. Ped., 1963, IV, 365-372 y en Atti del II Congresso di Pediatria delle Nazioni Latine, Min., Ped., 1964, XVI, 17: 611-613.
- SÁNCHEZ VILLARES, E. y CRESPO HERNÁNDEZ, M.: «Otro caso de cistinosis». Bol. Soc. Cast. Ast. Leon. Ped., 1964, V, 17: 93-112.
- SÁNCHEZ VILLARES, E.: «Corea reumática, clínica y diagnóstico». Acta Ped. Esp., 1964, XXII, 225: 131-144.
- SÁNCHEZ VILLARES, E., MARTÍN ESTEBAN, M. y DURÁNTEZ MAYO, C.: «Amiotonía congénita con síndrome de Prader-Willi incompleto». Bol. Soc. Cast. Ast. Leon. Ped., 1964, V, 18: 191-208.
- SÁNCHEZ VILLARES, E. y CRESPO HERNÁNDEZ, M.: «Agammaglobulinemia congénita». Bol. Soc. Cast. Ast. Leon. Ped., 1964, V, 19: 259-272.
- SÁNCHEZ VILLARES, E.: «Anomalías congénitas del metabolismo de los lípidos». XI Cong. Nac. Ped., 2-8 sep. 1964, Canarias (Co-ponencia oficial).
- SÁNCHEZ VILLARES, E. y ESCRIBANO ALBARRÁN, R.: «Galactosemia. Aportación de un caso». Bol. Soc. Cast. Ast. Leon. Ped., 1964, V, 19.
- SÁNCHEZ VILLARES, E., ESCRIBANO ALBARRÁN, R. y CRESPO HERNÁNDEZ, N.: «Ictericia y estenosis hipertrófica de píloro familiar». Bol. Soc. Cast. Ast. Leon. Ped., 1964, V, 19: 307-315.
- SÁNCHEZ VILLARES, E.: «Estudio epidemiológico de la poliomiелitis como base a una campaña vacunal». Actas de las V Jornadas Intern. de Ped., 1964, Lisboa, 8-10 jun.
- SÁNCHEZ VILLARES, E.: «Colecistopatía macrovesicular infantil». Com. XI Cong. Nac. de Ped., 1964, Canarias, 2-8 sep.
- SÁNCHEZ VILLARES, E.: «A propósito de la hemocromatosis idiopática familiar». Com. XI Cong. Nac. de Ped., 1964, 2-8 sep., Canarias.
- SÁNCHEZ VILLARES, E.: «Fisiopatología del tejido linfoide del íleo terminal en la infancia». Bol. Soc. Cast. Ast. Leon. Ped., 1965, VI, 137-162.
- SÁNCHEZ VILLARES, E., CRESPO HERNÁNDEZ, M., CARRATALA CURDIOLA, J. E. y TEJEDOR GUTIÉRREZ, J. R.: «Sintropía de anomalías (¿Síndrome de Waaderburg incompleto?) en un niño seguido de hermano con Síndrome de Down». Bol. Soc. Cast. Ast. Leon. Ped., 1965, VI, 185-206.
- SÁNCHEZ VILLARES, E., CRESPO HERNÁNDEZ, M. y ESCRIBANO ALBARRÁN, R.: «Raquitismos vitamino-resistentes». Bol. Soc. Cast. Ast. Leon. Ped., 1965, VI, 269-360.
- SÁNCHEZ VILLARES, E.: «Introducción a la fisiopatología del metabolismo calcio-fosfórico en la infancia». IV Reunión Anual AEP, 1965, Libro de actas.
- SÁNCHEZ VILLARES, E., ESCRIBANO ALBARRÁN, R. y GONZÁLEZ HERNÁNDEZ, P.: «Enfermedad de Hartnup. Aportación de dos casos». Bol. Soc. Cast. Ast. Leon. Ped., 1965, VI: 453-461.
- SÁNCHEZ VILLARES, E.: «Raquitismo vitamino-resistente de Albright-Butler». Anales Real Academia de Medicina y Cirugía de Valladolid, 1965.

- SÁNCHEZ VILLARES, E., GONZÁLEZ HERNÁNDEZ, P. y GARCÍA PERES, D.: «Osteogénesis imperfecta». Bol. Soc. Cast. Ast. Leon. Ped., 1965, VII, 199-201.
- SÁNCHEZ VILLARES, E.: «Colecistopatías infantiles de base malformativa». Bol. Soc. Val. Ped., 1967, 34: 195-211 y Bol. Soc. Cast. Ast. Leon. Ped., 1967, VIII, 143-169.
- SÁNCHEZ VILLARES, E., CARRERAS VILA, I. y ZAPATERO BALLESTEROS, E.: «Histoplasmosis diseminada aguda». Bol. Soc. Cast. Ast. Leon. Ped., 1967, VIII, 171-186.
- SÁNCHEZ VILLARES, E., CRESPO HERNÁNDEZ, M. y AGUIRRE DÍEZ, M.: «Talasemias: aportación de cuatro casos de anemia de Cooley». Bol. Soc. Cast. Ast. Leon. Ped., 1967, VIII, 201-228.
- SÁNCHEZ VILLARES, E., CRESPO HERNÁNDEZ, M., FERNÁNDEZ DE LAS HERAS, F., CARRERAS VILA, I. y MARTÍN BERMEJO, M.: «A propos du Syndrome de Wiskott-Aldrich». Communication au XXI Congrès des Pédiatres de Langue française, 1967, Paris, 99, 81-83. L'expansion Editeur.
- SÁNCHEZ VILLARES, E.: «Litiasis urinaria infantil». Nefrología infantil, 1968, 291-306. Ed. Andrés Bello. Santiago de Chile.
- ROYER, SÁNCHEZ VILLARES, MATHIEU, GIANANTONIO, HOWARD, HERRERA, BALZÁN: «Discusiones». Nefrología infantil, 1968, 201-204. Ed. Andrés Bello. Santiago de Chile.
- CANTIN, HOWARD, LARGUIA, PLATA RUEDA, PUGA, LORENZO, SÁNCHEZ VILLARES, DOBERTI, MOREY, MARTÍNEZ, ROYER: «Discusiones». Nefrología infantil, 1968, 315-342. Ed. Andrés Bello. Santiago de Chile.
- ROYER, HOWARD, GIANANTONIO, LARGUIA, PLATA RUEDA, SÁNCHEZ VILLARES, MATHIEU, PUGA: «Discusiones». Nefrología infantil, 1968, 405-427. Ed. Andrés Bello. Santiago de Chile.
- SÁNCHEZ VILLARES, E. y VIDAL MARTÍN, J.: «Atresia esofágica congénita y fístula tráqueo-esofágica en la infancia». Bol. Soc. Cast. Ast. Leon. Ped., 1968, IX: 173-188.
- SÁNCHEZ VILLARES, E., CRESPO HERNÁNDEZ, M., ARDURA FERNÁNDEZ, J. y JIMÉNEZ MENA, E.: «Síndrome de Holt-Oran». Bol. Soc. Cast. Ast. Leon. Ped., 1968, IX: 367-382.
- SÁNCHEZ VILLARES, E. y CRESPO HERNÁNDEZ, M.: «Enzimología y Aparato locomotor». Libro de Actas del XII Congr. Nac. de Ped., 1968, Málaga.
- SALAZAR VILLALOBOS, V., SÁNCHEZ VILLARES, E., CARRERAS VILA, I. y CASTRO DEL POZO, S.: «Síndrome de Chediak-Higashi». An. Esp. Ped., 1968, 1: 108-117.
- SÁNCHEZ VILLARES, E.: «La escuela de Pediatría del Prof. Arce», Bol. Soc. Cast. Ast. Leon. Ped., 1969, X: 17-25.
- CRESPO HERNÁNDEZ, M., SALAZAR VILLALOBOS, V. y SÁNCHEZ VILLARES, E.: «Cianosis respiratoria en el recién nacido y lactante por trastornos de la ventilación pulmonar». Libro de Actas de la VII Reunión Anual de la AEP, 1969. San Sebastián, 129-179.
- CRESPO HERNÁNDEZ, M., TOVAR LARRUCEA, J., BLANCO QUIRÓS, A. y SÁNCHEZ VILLARES, E.: «Enfermedad de Pompe»: «Glicogenosis tipo II de Cori». Bol. Soc. Cast. Ast. Leon. Ped., 1969, X: 145-166.
- SÁNCHEZ VILLARES, E., BLANCO QUIRÓS, A., GÓMEZ GARCÍA, S. y VIDAL MARTÍN, J.: «Estudio de Disodium Cromoglicato en el asma infantil». Bol. Soc. Cast. Ast. Leon. Ped., 1969, X: 329-344.
- CRESPO HERNÁNDEZ, M., SALAZAR VILLALOBOS, V., TOVAR LARRUCEA, J. y SÁNCHEZ VILLARES, E.: «Síndrome de Cushing por hiperplasia suprarrenal bilateral». Bol. Soc. Cast. Ast. Leon. Ped., 1969, X: 423-438.
- CRESPO HERNÁNDEZ, M., SALAZAR VILLALOBOS, V., GÓMEZ GARCÍA, S., DE MIGUEL, S. y SÁNCHEZ VILLARES, E.: «Sarcoma botrioide en lactante». Bol. Soc. Cast. Ast. Leon. Ped., 1969, X: 439-451.
- Diez láminas de diagnóstico (Iconografía y texto). Colección Diagnóstico Visual. Lab. Almirall, 1969, Barcelona.
- GÓMEZ BOSQUE, P., COCA GARCÍA, M. C., SÁNCHEZ VILLARES, E. y FRUTOS, V.: «Efectos de la hiperfenilalaninemia sobre el crecimiento, la hipófisis y el cerebro». Atti Convegna Familialia «Symposium italo-spagnolo de Pediatria», 1969, 45-63. Milano. Edizioni Minerva Medica. Torino.

- SÁNCHEZ VILLARES, E.: «Diagnóstico de los síndromes de malabsorción en la infancia». Real Academia de Medicina y Cirugía de Valladolid, 1970. Valladolid.
- SÁNCHEZ VILLARES, E.: «Avances en la patología de la absorción intestinal». Rev. Esp. Ped., 1970, XXVI, 156: 675-708.
- CRESPO HERNÁNDEZ, M., FERNÁNDEZ DE LAS HERAS, F. y SÁNCHEZ VILLARES, E.: «Contribución al estudio de la ultraestructura de la mucosa intestinal en el niño sano y en el con síndrome de malabsorción». Bol. Soc. Cast. Ast. Leon. Ped., 1970, XI, 301-329.
- BLANCO QUIRÓS, A., CRESPO HERNÁNDEZ, M., GÓMEZ GARCÍA, S., SALAZAR VILLALOBOS, V. y SÁNCHEZ VILLARES, E.: «Déficit de inmunidad celular: presentación de dos casos». VIII Reunión Anual de la AEP, 1970, Libro de Comunicaciones, 641-647, Sevilla.
- GARCÍA PÉREZ, A., SÁNCHEZ VILLARES, E., HERNÁNDEZ, B. y BOADA, J. N.: «Eritrodermia ic-tiosiforme congénita, osteomegalia, pilli tortis y aminoaciduria anormal». Actas del VI Congreso Ibero-americano-latino de Dermatología, 1970, Ed. Científico-médica, 221-228, Barcelona.
- SÁNCHEZ VILLARES, E., CRESPO HERNÁNDEZ, M., JIMÉNEZ MENA, E., ARDURA FERNÁNDEZ, J. y VILLAR GÓMEZ, C.: «Hipercalcemias en la infancia. A propósito de once observaciones». Libro de Actas de la VIII Reunión anual de la AEP, 1970, 561-573.
- CRESPO HERNÁNDEZ, M., SÁNCHEZ VILLARES, E., BENITO ARRANZ, S., SALAZAR VILLALOBOS, V. y FERNÁNDEZ TORAL, J.: «Experiencia personal en cromosomopatías: correlaciones clínico-citoge-néticas». Bol. Soc. Cast. Ast. Leon. Ped., 1970, XI: 497-513.
- SÁNCHEZ VILLARES, E., BENITO ARRANZ, S., CRESPO HERNÁNDEZ, M., GÓMEZ GARCÍA, S., JIMÉ-NEZ MENA, E., VILLAR GÓMEZ, C. y FERNÁNDEZ TORAL, J.: «Papel de la pediatría en la organi-zación de la asistencia a subnormales». Bol. Soc. Cast. Ast. Leon. Ped., 1970, XI: 441-464.
- BENITO ARRANZ, S., SÁNCHEZ VILLARES, E., BARRASA, J., CRESPO HERNÁNDEZ, M. y SALAZAR VILLALOBOS, V.: «Los trastornos de la conducta en el Síndrome de Lennox». Bol. Soc. Cast. Ast. Leon. Ped., 1970, XI: 465-490.
- SÁNCHEZ VILLARES, E., BLANCO QUIRÓS, A., CRESPO HERNÁNDEZ, M. y SALAZAR VILLALOBOS, V.: «Association of achondroplasia and thymic immunodeficiency». Libro de Actas XIII Cong. Intern. Ped., 1971, XVIII, Viena.
- SÁNCHEZ VILLARES, E., BLANCO QUIRÓS, A., CRESPO HERNÁNDEZ, M. y SALAZAR VILLALOBOS, V.: «Bronchial asthma and disodium chromoglycate». Libro de Actas XIII Cong. Int. Ped., 1971, XVIII, Viena.
- SÁNCHEZ VILLARES, E., CRESPO HERNÁNDEZ, M., SALAZAR VILLALOBOS, V., HERREROS, B. y FER-NÁNDEZ TORAL, J.: «Polymalformative syndrom and oligophrenia with structural abnormality». Libro de Actas XIII Cong. Int. Ped., 1971, V, Viena.
- SÁNCHEZ VILLARES, E., y CRESPO HERNÁNDEZ, M.: «Síndromes polimalformativos con afecta-ción del aparato locomotor». V Curso de Genética Humana. Fundación Jiménez Díaz, 1971, 302-321.
- SÁNCHEZ VILLARES, E. y CRESPO HERNÁNDEZ, M.: «A propósito de las anemias hemolíticas en el niño». Tribuna Médica, 1971, 3-4.
- SÁNCHEZ VILLARES, E., SALAZAR VILLALOBOS, V., CRESPO HERNÁNDEZ, M. y SIMÓN Y MÚJICA, E.: «Tratamiento de los raquitismos: Mesa redonda». Bol. Soc. Ped., 1971, Madrid, 18:7.
- SÁNCHEZ VILLARES, E., CRESPO HERNÁNDEZ, M. y SALAZAR VILLALOBOS, V.: «Problemática ac-tual de los raquitismos vitamino D resistentes». Arch. Pediatr., 1971, Barcelona, 22: 527.
- CRESPO HERNÁNDEZ, M., GÓMEZ GARCÍA, S., LLORENTE, J., SALAZAR VILLALOBOS, V., SÁNCHEZ VILLARES, E. y COCA GARCÍA, M. C.: «Síndrome de Debré-Toni-Fanconi. Modificaciones ultra-estructurales del túbulo proximal». Bol. Soc. Cast. Ast. Leon. Ped., 1971, XII: 13-30.
- CRESPO HERNÁNDEZ, M., SÁNCHEZ VILLARES, E., ROMERO, M. y BLANCO GARCÍA, S.: «La prue-ba de Barr-Forfar en los síndromes hipercalcémicos». Bol. Soc. Cast. Ast. Leon. Ped., 1971, XII: 149-161.
- ARDURA FERNÁNDEZ, J., BLANCO QUIRÓS, A., CRESPO HERNÁNDEZ, M. y SÁNCHEZ VILLARES, E.: «Síndrome óculo-dígito-cardíaco». Bol. Soc. Cast. Ast. Leon. Ped., 1971, XI: 123-134.

- CRESPO HERNÁNDEZ, M., BLANCO QUIRÓS, A., VILLAR GÓMEZ, C. y SÁNCHEZ VILLARES, E.: «Síndromes hipersiderémicos de la infancia». Bol. Soc. Cast. Ast. Leon. Ped., 1971, XII: 105-121.
- SÁNCHEZ VILLARES, E.: «Introducción a la alergia en pediatría». Bol. Soc. Cast. Ast. Leon. Ped., 1971, XII: 229-235.
- SÁNCHEZ VILLARES, E., CRESPO HERNÁNDEZ, M., SALAZAR VILLALOBOS, V., VILLAR GÓMEZ, C. y FERNÁNDEZ CALVO, J. L.: «Epidemiología de las meningocemias en nuestro medio». Bol. Soc. Cast. Ast. Leon. Ped., 1971, XI: 421-434.
- SÁNCHEZ VILLARES, E., ALONSO FRANCH, M., COCA GARCÍA, M. C. y SANZ SANTACRUZ, C.: «Fermentos pancreáticos y mucosa intestinal en la malnutrición infantil». Libro de Actas VIII Cong. Ped. del Mediterráneo y Oriente Medio, 1971, Barcelona, 12-15 mar. (extracto).
- SÁNCHEZ VILLARES, E., CRESPO HERNÁNDEZ, M., SALAZAR VILLALOBOS, V. y VILLAR GÓMEZ, C.: «Epidemiología de las meningocemias en nuestro medio». Libro de Actas VIII Cong. Ped. del Mediterráneo y Oriente Medio, 1972, Barcelona, 12-15 mar. (extracto).
- SÁNCHEZ VILLARES, E., CRESPO HERNÁNDEZ, M., VILLAR GÓMEZ, C., PALENCIA LUANCES, R. y GONZÁLEZ PÉREZ, A.: «Epidemiología de las estreptococias en nuestro medio». Libro de Actas VIII Cong. Ped. del Mediterráneo y Oriente Medio, 1972, Barcelona, 12-15 mar. (extracto).
- ARDURA FERNÁNDEZ, J., SÁNCHEZ VILLARES, E., CRESPO HERNÁNDEZ, M. y ALONSO FRANCH, M.: «Síndrome de crisis sincopales con alteraciones electroencefalográficas». Bol. Soc. Cast. Ast. Leon. Ped., 1972, XIII: 83-94.
- SÁNCHEZ VILLARES, E., BLANCO QUIRÓS, A., ALONSO FRANCH, M., CRESPO HERNÁNDEZ, M. y BLANCO GARCÍA, S.: «Inmunopatología digestiva». Libro de Actas XIII Cong. Esp. Ped., 1972, II: 15-74.
- SALAZAR VILLALOBOS, V., BLANCO QUIRÓS, A., BLANCO GARCÍA, S., COCA GARCÍA, M. C. y SÁNCHEZ VILLARES, E.: «Síndrome de Chediak-Higashi». Libro de Actas XIII Cong. Esp. Ped., 1972, I: 169-173.
- BLANCO QUIRÓS, A., CRESPO HERNÁNDEZ, M., FERNÁNDEZ CALVO, J. L. y SÁNCHEZ VILLARES, E.: «Déficit de inmunidad celular: a propósito de tres observaciones». Libro de Actas XIII Cong. Esp. Ped., 1972, I: 175-179.
- BLANCO GARCÍA, S., BLANCO QUIRÓS, A. y SÁNCHEZ VILLARES, E.: «B-lymphocytes during childhood». Lancet, 1973, II: 384.
- SÁNCHEZ VILLARES, E., CRESPO HERNÁNDEZ, M., FERNÁNDEZ TORAL, J., VILLAR GÓMEZ, C., ARDURA FERNÁNDEZ, J. y COCA GARCÍA, M. C.: «Mioglobulinuria paroxística idiopática». An. Esp. Ped., 1973, VI: 93-106.
- SÁNCHEZ VILLARES, E.: «La pediatría y sus estructuras». Tauta, 1973, 12: 76-78.
- GÓMEZ GARCÍA, S., BLANCO QUIRÓS, A., ALVAREZ GUIASOLA, F. J. y SÁNCHEZ VILLARES, E.: «Hipoparatiroidismo infantil. Aspectos terapéuticos». Bol. Soc. Cast. Ast. Leon. Ped., 1973, XIV: 95-111.
- ARDURA FERNÁNDEZ, J., PALENCIA LUACES, R. y SÁNCHEZ VILLARES, E.: «En torno a la terapéutica del hipotiroidismo infantil». Bol. Soc. Cast. Ast. Leon. Ped., 1973, XIV: 11-30.
- SÁNCHEZ VILLARES, E. y FERNÁNDEZ CALVO, J. L.: «Anomalías óseas constitucionales en el niño». Bol. Soc. Cast. Ast. Leon. Ped., 1973, XIV: 159-181.
- ARDURA FERNÁNDEZ, J., AGUIRRE VIANI, C., SÁNCHEZ VILLARES, E. y MATEOS, J.: «Bloqueo aurículo-ventricular completo. Estudio clínico-anatomopatológico». Libro de Actas XIV Cong. Int. Ped., 1974, Buenos Aires.
- ALONSO FRANCH, M., SÁNCHEZ VILLARES, E. y BEDATE CALDERÓN, P.: «Parámetros de estudio de la malnutrición infantil». Libro de Actas XIV Cong. Int. Ped., 1974, Buenos Aires.
- MARTÍN BERMEJO, M., BLANCO QUIRÓS, A., SÁNCHEZ VILLARES, E. y FERNÁNDEZ DE LAS HERAS, F.: «Células inmunoformadoras de la mucosa rectal». Libro de Actas XIV Congr. Int. Ped., 1974, Buenos Aires, 7: 132.

- BLANCO QUIRÓS, A., SÁNCHEZ VILLARES, E., BLANCO GARCÍA, S. y ALONSO FRANCH, M.: «Contribución al estudio de la inmunidad digestiva». Libro de Actas XIV Congr. Int. Ped., 1974, Buenos Aires.
- BLANCO QUIRÓS, A., BLANCO GARCÍA, S., LINARES LÓPEZ, P. y SÁNCHEZ VILLARES, E.: «Inmunoglobulinas séricas en la población infantil». An. Esp. Ped., 1974, VII, 4: 324-334.
- SÁNCHEZ VILLARES, E., GÓMEZ GARCÍA, S. y GÓMEZ FERNÁNDEZ, E.: «Hemosiderosis pulmonar idiopática». Rev. Port. Ped.
- AGUIRRE VIANI, C., BELTRÁN DE HEREDIA, J. M., RAMOS, G. y SÁNCHEZ VILLARES, E.: «Malformaciones quísticas de pulmón». Rev. Quirur. Esp., 1974, 1: 1.
- SÁNCHEZ VILLARES, E., GÓMEZ GARCÍA, S. y AGUIRRE VIANI, C.: «Síndrome cerebro-hepato-renal y agenesia de timo». An. Esp. Ped., 1974, 7: 419-428.
- SÁNCHEZ VILLARES, E.: «Introducción al II Symposium Español de Pediatría Social». An. Esp. Ped., 1974, I supl., 1-6.
- BLANCO, S., BLANCO, A., SÁNCHEZ VILLARES, E.: «Población linfocitaria B en la infancia». Actas XIV Cong. Int. Ped., 1974, Buenos Aires, 7: 182-184.
- GUIASOLA, F. J., BLANCO, A., BLANCO, S., SÁNCHEZ VILLARES, E.: «Agregación plaquetaria en el recién nacido». Libro de Actas XIV Cong. Int. Ped., 1974, Buenos Aires.
- BLANCO, A., BLANCO, S. y SÁNCHEZ VILLARES, E.: «B lymphocytes and its influence on pre and postnatal infection». Symp. Int. Enfer. Infecc., Ed. Canosa, C. Karger, Basilea.
- BLANCO, A., ANDIÓN, R., LINARES, P. y SÁNCHEZ VILLARES, E.: «La alergia a pelo de animales y sus manifestaciones cutáneas». An. Esp. Ped., 1975, 8: 609-613.
- ARDURA, J., ARAGÓN, M. P., GÓMEZ, S. y SÁNCHEZ VILLARES, E.: «Algunos aspectos de la hidatidosis pulmonar y su diagnóstico diferencial». Bol. Soc. Cast. Ast. Leon. Ped., 1975, 16: 91-109.
- SÁNCHEZ VILLARES, E., BELTRÁN DE HEREDIA, J. M., AGUIRRE, C., RAMOS, G. y SÁEZ, S. C.: «Hematoma condromatoso de pulmón en niño de cuatro años». Bol. Soc. Cast. Ast. Leon. Ped., 1975, 16: 11-20.
- BLANCO, A., PALENCIA, R., BLANCO, S. y SÁNCHEZ VILLARES, E.: «Anticuerpos antinúcleo en los niños tratados con anticonvulsivantes». Libro de Actas X Cong. Nac. de la SEA, 1975, Granada, 27.
- ANDIÓN, R., BLANCO, A., LINARES, P. y SÁNCHEZ VILLARES, E.: «Autoinmunidad y colagenosis en la infancia». X Cong. Nac. de la SEA, 1975, Granada, 28-29.
- BLANCO, A., BLANCO, S., GÓMEZ, S. y SÁNCHEZ VILLARES, E.: «Estudios analíticos en las colagenosis infantiles». Rev. Esp. Ped., 1976, 32: 13-24.
- BLANCO, A., ANDIÓN, R., SOLÍS, P., BLANCO, S. y SÁNCHEZ VILLARES, E.: «Acción de los corticoides en las hepatitis víricas». An. Esp. Ped., 1976, 9: 48-52.
- SÁNCHEZ VILLARES, E., ALONSO, A., CAMARERO, C., BLANCO, A., CALVO, C. y BEDATE, P.: «Patología intestinal y malnutrición». An. Esp. Ped. (sup. 5), 1976, 11, 9: 73.
- SÁNCHEZ VILLARES, E.: «Introducción a la problemática de la medicina infantil». An. Esp. Ped., 1976 (sup. 9), 9: 13-35.
- SÁNCHEZ VILLARES, E.: «Introducción a la prevención del accidente tóxico en el niño». Libro de Actas I Symp. Hispano-latino-americano de Toxicol., 1976, Barcelona.
- BLANCO, A., LINARES, P., ANDIÓN, R., ALONSO, H. y SÁNCHEZ VILLARES, E.: Development of humoral immunity system of the bowell». Allerg. Immunopathol., 1976, 4: 235-240.
- SÁNCHEZ VILLARES, E.: «Memoria de la AEP». Prólogo, 1976, Madrid.
- ANDIÓN, R., BLANCO, A., SOLÍS, P. y SÁNCHEZ VILLARES, E.: «Epidemiología de la brucelosis infantil». Libro de Actas I Reunión NAE de Brucelosis, 1977, Valladolid, 95.
- BLANCO, A., SOLÍS, P., ANDIÓN, R. y SÁNCHEZ VILLARES, E.: «Estudio de la brucelosis en el niño». Libro Actas I Reunión Nac. Brucelosis, 1977, Valladolid, 65.
- BLANCO, A., LINARES, P., ANDIÓN, R., ALONSO, M. y SÁNCHEZ VILLARES, E.: «Pathogenesis of alimentary and gastrointestinal atopy». Allerg. Immunopathol., 1977, 5: 97-100.

- BLANCO A., PALENCIA, R., BLANCO S., SOLÍS, P. y SÁNCHEZ VILLARES, E.: Alteraciones inmunológicas en epilépticos tratados con drogas anticonvulsivantes». *An. Esp. Ped.*, 1977, 10: 433-440.
- BLANCO A., BLANCO S., MATEOS, J. J. y SÁNCHEZ VILLARES, E.: «Inmunodeficiencia combinada y severa con hipergammaglobulinemia, eosinofilia ictiosis y normal adenosindeaminasa sérica». *An. Esp. Ped.*, 1977, 10: 571-576.
- BLANCO A., BLANCO S., SOLÍS, P. y SÁNCHEZ VILLARES, E.: «IgA immunodeficiency and IgE increase in children taking hydantoin». *Allerg. Immunopathol.*, 1977, 5: 309-310.
- LINARES, P., BLANCO A., ALONSO, N., ANDIÓN, R. y SÁNCHEZ VILLARES, E.: «Sistema inmunitario intestinal y alergia alimentaria». *An. Esp. Ped.*, 1977, 10: 133-140.
- PALENCIA, R., SERRANO, L. y SÁNCHEZ VILLARES, E.: «Hipertensión endocraneal benigna en la infancia. A propósito de ocho observaciones». *An. Esp. Ped.*, 1977, 10: 501-505.
- SÁNCHEZ VILLARES, E.: Dirección números de Medicina de la Infancia. *Medicina 1.ª serie*, 1977, núms. 29 y 30. Presentación y editorial.
- BLANCO A., SÁNCHEZ VILLARES, E.: «Significado de la patología hereditaria y malformativa». *1.ª serie Medicina de la Infancia (I)*, 1977, 29: 2.561-2.573.
- SÁNCHEZ VILLARES, E. y BLANCO A.: «Prevención y tratamiento de las enfermedades hereditarias». *Medicina de la Infancia (I). Medicine*, 1977, 29: 2.526-2.542.
- SÁNCHEZ VILLARES, E., ALONSO, A. y CAMARERO, C.: «Malnutrición infantil». *Medicina de la Infancia (II). Medicine*, 1977, 30: 2.706-2.734.
- ARDURA, J., NICOLÁS DE, R. y SÁNCHEZ VILLARES, E.: «Síndrome del prolapso mitral en hipotiroidismo». *An. Esp. Ped.*, 1978, 11: 789-794.
- MARTÍNEZ SOPENA, M. J., CALCO, C., BEDATE, P., ALONSO, M. y SÁNCHEZ VILLARES, E.: «Evolución del crecimiento somático y maduración ósea en la enfermedad celíaca». 1978, 11: 365-372.
- BLANCO A., ANDIÓN, R., SOLÍS, P. y SÁNCHEZ VILLARES, E.: «La brucelosis en el niño. Presentación de 54 casos». *Acta Ped. Esp.*, 1979, 37: 79-89.
- SÁNCHEZ VILLARES, E.: «Cefaleas en la infancia». *Bol. Soc. Cast. Ast. Leon. Ped.*, 1979, 20: 381.
- ALONSO, M., BEDATE, P., URRUZUNO, P., HENALES, V. y SÁNCHEZ VILLARES, E.: «Gastroenteritis del lactante». *Medicine*, 1980, 2: 3.104.
- ALONSO, M., BEDATE, P., CALVO, C., HENALES, V. y SÁNCHEZ VILLARES, E.: «Diarrea grave rebelde». *Medicine*, 1980, 2: 3.113.
- BLANCO A., PALENCIA, R., SOLÍS, P., GUIASOLA, J. A. y SÁNCHEZ VILLARES, E.: «Inmunocomplejos en Pediatría. II. Investigación en enfermos neurológicos». *An. Esp. Ped.*, 1980, 13: 561-570.
- BLANCO A., SÁNCHEZ VILLARES, E., SOLÍS, P., ANDIÓN, R., VALBUENA, C. y GUIASOLA, J. A.: «Antígenos de histocompatibilidad, inmunoglobulinas, complemento e inmunocomplejos en la púrpura trombopénica idiopática aguda infantil». *Libro Actas XVI Cong. Int. Ped.*, 1980, Barcelona, 267.
- SÁNCHEZ VILLARES, E., ALONSO, M. y BLANCO A.: «Detección de las enfermedades genéticas y malformativas». *Medicine*, 1980, II: 3.045-3.043.
- SÁNCHEZ VILLARES, E., BLANCO A., GÓMEZ, C., BLANCO S., PRIETO, P., GUIASOLA, J. A.: «Inhibidor de la función de Von Willebrand en un caso de leucemia monocítica». *Libro Actas XVI Cong. Int. Ped.*, 1980, Barcelona, 263.
- SOLÍS, P., BLANCO A., GUIASOLA, J. A., LINARES, P. y SÁNCHEZ VILLARES, E.: «Incidencia de inmunocomplejos circulantes en enfermedades infantiles: estudio comparativo con el adulto». *Allergol. Immunopathol.*, 1980, 8: 539-544.
- SÁNCHEZ VILLARES, E.: Dirección, editorial y presentación 2.ª Serie de Medicina de la Infancia. *Medicine*, 1980, 49, 50, 51, 52.
- SÁNCHEZ VILLARES, E. y ALONSO, M.: «Obesidad infantil». *Medicina de la Infancia (III). Medicine*, 1980, 51: 3.168-3.178.

- BLANCO A., ALONSO, M., SOLÍS, P., CALVO, C., CATOIRA, A. y SÁNCHEZ VILLARES, E.: «Irregular comportamiento del complemento en la celiaca». *An. Esp. Ped.*, 1981, 15: 449-454.
- BLANCO A., ALONSO, M., SOLÍS, P., GÓMEZ, C., CILLERUELO, M. L. y SÁNCHEZ VILLARES, E.: «Dudoso papel patogénico de los inmunocomplejos en la enfermedad infantil». *Bol. Soc. Cast. Ast. Leon. Ped.*, 1981, 22: 169-182.
- PALENCIA, R., DÍEZ, J. M., TRESSIERRA, F. y SÁNCHEZ VILLARES, E.: «Epilepsia tras crisis febriles. Factores predisponentes y valor del fenobarbital en su profilaxis». *An. Esp. Ped.*, 1981, 15: 344.
- BLANCO A., ALONSO, M., SOLÍS, P., GÓMEZ, C., CILLERUELO, M. L. y SÁNCHEZ VILLARES, E.: «Dudoso papel patogénico de los inmunocomplejos en la enfermedad celiaca infantil». *Bol. Soc. Cast. Ast. Leon. Ped.*, 1981, 22: 169-182.
- BLANCO A., GUIASOLA, J. A. y SÁNCHEZ VILLARES, E.: «Intoxicación por aceite desnaturalizado. Algunos aspectos inmunológicos». *Libro Actas III Reunión Grupo Latino Pediatría*, 1982, Valladolid, 11.
- BLANCO A., SOLÍS, P., GUIASOLA, J. A., HENALES, V. y SÁNCHEZ VILLARES, E.: «Estudio de las glicohemoglobinas en los niños diabéticos». *An. Esp. Ped.*, 1982, 17: 185-193.
- BLANCO A., SOLÍS, P., GUIASOLA, J. A., HENALES, V. y SÁNCHEZ VILLARES, E.: «Síndrome de Wiskott-Aldrich. Presentación de un caso y revisión». *Bol. Soc. Cast. Ast. Leon. Ped.*, 1982, 23: 145-158.
- HERMOSO, F., GUIASOLA, J. A., CILLERUELO, M. L. y SÁNCHEZ VILLARES, E.: «Estudio de glicohemoglobinas en la diabetes gestacional y en el recién nacido». *An. Esp. Ped.*, 1982, 17: 173.
- PALENCIA, R., HERMOSO, F., BLANCO A. y SÁNCHEZ VILLARES, E.: «Congenital and hereditary myasthenia». *Eur. J. Pediatr.*, 1982, 138: 349-351.
- ALONSO, M., CALVO, C. y SÁNCHEZ VILLARES, E.: «Diarrea crónica inespecífica». *Medicine*, 1983, 44: 2.906-2.909.
- SÁNCHEZ VILLARES, E.: Dirección, presentación y editoriales. *Pediatría, Medicine*, 3.ª serie, 1983.
- VALBUENA, C., GUIASOLA, J. A., BLANCO A. y SÁNCHEZ VILLARES, E.: «Anemias neonatales». *Medicine*, 1983, 43: 2.833-2.842.
- BLANCO A., ALONSO, M., SOLÍS, P., CALVO, C. y SÁNCHEZ VILLARES, E.: «Immunology of coeliac disease: complement, immunocomplexes and beta-2 microglobulin». *Folia Allergol. Immunol. Clin.*, 1983, 30 (sup. 4): 21.
- GUIASOLA, J. A., HERMOSO, F., GÓMEZ, C., ARQUEROS, J., MARTÍNEZ, J. A. y SÁNCHEZ VILLARES, E.: «Correlación entre las cifras de glicohemoglobina maternas y la secreción de insulina en niños de madre diabética». *An. Esp. Ped.*, 1983, 21: 657-663.
- RUIZ, C., BLANCO A., SOLÍS, P., GUIASOLA, J. A. y SÁNCHEZ VILLARES, E.: «Fenotipos Pi de la alfa-1-antitripsina y antiproteasas en la sepsis meningocócica». *An. Esp. Ped.*, 1983, 19: 268-278.
- SÁNCHEZ VILLARES, E.: «Crecimiento y desarrollo en la adolescencia».
- SÁNCHEZ VILLARES, E., ALONSO, M. y HENALES, V.: «Malformaciones congénitas y variantes de la normalidad». *Medicine*, 1983, 44: 2.857-2.865.
- SÁNCHEZ VILLARES, E., CALVO, J. L. y HENALES, V.: «Algunas malformaciones menores y variantes de la normalidad». *Medicine*, 1983, 44: 2.866-2.874.
- ALONSO, M., BEDATE, P., CALVO, C. y SÁNCHEZ VILLARES, E.: «Desarrollo de las funciones relacionadas con la alimentación en el recién nacido y lactante». *Jano*, 1984, 589: 23-34.
- BLANCO A., GUIASOLA, J. A., VALBUENA, C., SOLÍS, P., VILLAR, A. y SÁNCHEZ VILLARES, E.: «Leucemia linfoblástica aguda con fenotipo T8 anómalo». *Sangre*, 1984, 29: 302-309.
- BLANCO A., ALONSO, M., CILLERUELO, M. L., SOLÍS, P., CALVO, C. y SÁNCHEZ VILLARES, E.: «Determinación de la Beta-2-microglobulina en pacientes celíacos». *Libro Actas IX Reun. Nac. Gastroent. Nutr. Ped.*, 1984, Benalmádena, 45.
- BLANCO A., SOLÍS, P., GÓMEZ, S., LINARES, P. y SÁNCHEZ VILLARES, E.: «Clq binding immunocomplexes and other immunological studies in children with pulmonary hemosiderosis». *Allergol. Immunopathol.*, 1984, 12: 37-44.

- HENALES, V., ALONSO, M., LUCAYA, J. y SÁNCHEZ VILLARES, E.: «Hiperplasia linfóide de colon». *Radiología*, 1984, 26: 109-111.
- MARTÍN CALAMA, J., CONDE, F., SÁNCHEZ VILLARES, E., GÓMEZ, S. y PRIETO, M. J.: «El médico en las situaciones urgentes. Proceso febril agudo en la infancia». *Medicina Integral*, 1984, 5: 338-348.
- SÁNCHEZ VILLARES, E., JACOB, M. y ALONSO FRANCH, M.: «Lactancia materna». *Jano*, 1984, 589: 35-46.
- SÁNCHEZ VILLARES, E.: «Un cuarto de siglo del Boletín». Ed. Soc. Cast. Ast. Leon. Ped., 1984, 112: 345-348.
- GÓMEZ CARRASCO, J. A., SÁNCHEZ VILLARES, E., BLANCO A., LINARES, P. y ANDIÓN, R.: «Alergia polínica en la infancia». *An. Esp. Ped.*, 1985, 23: 31-38.
- MARTÍN CALAMA, J., VILLAR, A., ORIVE, I., PRIETO, M. J., CONDE, F. y SÁNCHEZ VILLARES, E.: «Tendencias actuales en la lactancia materna en Valladolid». *An. Esp. Ped.*, 1985, 22: 371-377.
- MARTÍN CALAMA, J., BARGULO BASSOLS, J. M. y SÁNCHEZ VILLARES, E.: «Lactancia natural. Diez preguntas de actualidad». *An. Esp. Ped.*, 1985, 22: 149-155.
- SÁNCHEZ VILLARES, E. y BLANCO A.: «Ética en investigación pediátrica». *An. Esp. Ped.*, 1985, 22 (supl. 21): 108-113.
- SÁNCHEZ VILLARES, E., SÁNCHEZ JACOB, M., ALONSO, M. y MARTÍNEZ SOPENA, M. J.: «Crecimiento deficiente de causa malnutricional y digestiva». *An. Esp. Ped.*, 1985, 22 (supl. 21): 54-63.
- SÁNCHEZ VILLARES, E., SÁNCHEZ JACOB, M., ALONSO, M. y MARTÍNEZ SOPENA, M. J.: «Crecimiento deficiente de causa malnutricional y digestiva». Versión amplia de MDP Monografías de Pediatría (núm. extraordinario), 1985: 41-55.
- SÁNCHEZ VILLARES, E.: «Sobre la bibliografía pediátrica española». *An. Esp. Ped.*, 1985, 22: 259-263.
- SÁNCHEZ VILLARES, E.: «Pediatría. X Aniversario. La Medicina interna en la última década 1975-1985». *Progresos Diagnósticos y Terapéuticos, Medicina*, 131-139.
- SÁNCHEZ VILLARES, E.: «El Boletín y sus directores». *Bol. Soc. Cast. Ast. Leon. Ped.*, 1985, 113: 11-15.
- SÁNCHEZ VILLARES, E.: Editorial. *An. Esp. Ped.*, 1985, 22, 1: 1-3.
- SÁNCHEZ VILLARES, E.: «Síndrome de hiperreactividad en la infancia». V Curso de Enferm. Pediat., Valladolid, Libro de Com., 1985, 219-234.
- BLANCO QUIRÓS, A., CILLERUELO, M. N., SOLÍS, P., CALVO, C. y SÁNCHEZ VILLARES, E.: «Increased serum B₂ microglobulin levels in active coeliac disease». *Gastroenterol. Nut.*, 1985, 24, 3: 388-391.
- SÁNCHEZ VILLARES, E.: «Reflexiones en la frontera de medio siglo de Pediatría». Lección inaugural del curso 1985-86. Universidad de Valladolid, 1985, 1-124.
- SÁNCHEZ VILLARES, E.: «Formación médica pediátrica en el período de pregraduado». Lisboa, 1986: 1-17.
- SÁNCHEZ VILLARES, E., MARTÍN CALAMA, J., MARTÍNEZ RUBIO, A. y RODRÍGUEZ TORRES, A.: «Virus respiratorias graves». *An. Esp. Ped.*, 1986, 24, supl. 25: 97-107.
- SÁNCHEZ VILLARES, E.: «Estreptococias». *Pediatría Edit. J. Meneghello*, vol. I, 3.ª edic., Doyma Mediterráneo, 1986, 503-511.
- ARRANZ, E., BLANCO A., ALONSO, M., CALVO, C., TELLERÍA, J. A., GUIASOLA, J. A. y SÁNCHEZ VILLARES, E.: «IgA-1 antigliadin antibodies are the most specific in children with coeliac disease». *J. Clin. Nutr. Gastroenterol.*, 1986, 1: 291-295.
- BLANCO, A., PALENCIA, R., SOLÍS, P., ARRANZ, E. y SÁNCHEZ VILLARES, E.: «Transient phenytoin induced IgA deficiency and permanent IgE increase». *Allergol. Immunopathol.*, 1986, 14, 6: 535-538.

- SÁNCHEZ VILLARES, E.: Discurso de presentación como Padrino de la nueva Doctora «Honoris causa» su Majestad la Reina, Valladolid, 1986, 17-37.
- MARTÍNEZ RUBIO y SÁNCHEZ VILLARES, E.: «La atención al adolescente». An. Esp. Ped., 1987, 26, 3: 197-204.
- SÁNCHEZ VILLARES, E., ALONSO, M., BLANCO, A.: «Aproximación a la terminología de las morfo-displasias e histodisplasias». Medicina, 1987, 79: 3.289-3.294.
- SÁNCHEZ VILLARES, E.: «Dirección de los números de Medicina Pediátrica», 4.ª edic. Medicina, 1987, 49, 80, 81, 82, 83, 85.
- SÁNCHEZ VILLARES, E.: «Prólogo». Pediatría Clínica de Delgado A. Idepsa, Madrid, 1987: IX-X.
- BLANCO QUIRÓS, A. and SÁNCHEZ VILLARES, E.: «Pathogenic basis of food allergy treatment». Libro de Actas. 17h Nestlé Nutrition Workshops. Food Allergy Munich, 1987, 1-7.
- SÁNCHEZ VILLARES, E.: «Demografía y planificación sanitaria». Ed. Bol. Soc. Cast. Ast. Leon. Ped., 1987.

TESIS DOCTORALES

- «Valor diagnóstico de la fonocardiografía intracardiaca en las estenosis pulmonares congénitas». Dr. Manuel Hernández Rodríguez (Fecha de lectura: 15 de octubre de 1962). Calificación: Sobresaliente «cum laude». Facultad de Medicina de Salamanca.
- «La hemoglobina fetal en niños normales y en algunos estados patológicos». Dr. Manuel Martín Esteban (Fecha de lectura: 14 de marzo de 1964). Calificación: Sobresaliente «cum laude». Facultad de Medicina de Salamanca.
- «El cobre y las proteínas plasmáticas en las sideropenias de la infancia». Dr. Manuel Crespo Hernández (Fecha de lectura: 14 de marzo de 1964). Calificación: Sobresaliente «cum laude». Facultad de Medicina de Salamanca.
- «Ileítis benignas en la infancia. Contribución al estudio clínico y radiológico». Dr. Francisco Ortiz de Urbina Díez (Fecha de lectura: 13 de noviembre de 1965). Calificación: Sobresaliente «cum laude». Facultad de Medicina de Salamanca.
- «Colecistopatías de base malformativa». Dr. Jorge Suescum Hernández (Fecha de lectura: 12 de noviembre de 1965). Calificación: Sobresaliente «cum laude». Facultad de Medicina de Salamanca.
- «Estudio de la actividad enzimática del suero en las hepatitis agudas infantiles». Dr. Pablo González Hernández (Fecha de lectura: 11 de noviembre de 1967). Calificación: Sobresaliente «cum laude». Facultad de Medicina de Salamanca.
- «Contribución al estudio de las osteoporosis infantiles». Dr. Juan Tovar Larrucea (Fecha de lectura: 2 de junio de 1969). Calificación: Sobresaliente «cum laude». Facultad de Medicina de Valladolid.
- «La biopsia peroral del intestino en el síndrome de malabsorción infantil intestinal». Dr. Fernando Fernández de las Heras (Fecha de lectura: 14 de diciembre de 1969). Calificación: Sobresaliente «cum laude». Facultad de Medicina de Valladolid.
- «Intolerancia a la leche de vaca y enfermedad celíaca». Dr. Carlos Vázquez González (Fecha de lectura: 14 de diciembre de 1969). Calificación: Sobresaliente «cum laude». Facultad de Medicina de Valladolid.
- «Problemática de la corrección quirúrgica de la C I A». Dr. Julio Ardura Fernández (Fecha de lectura: 11 de diciembre de 1971). Calificación: Sobresaliente «cum laude». Facultad de Medicina de Valladolid.
- «Correlaciones entre los enzimas pancreáticos y los hallazgos histológicos de la mucosa intestinal en la malnutrición infantil». Dra. Margarita Alonso Franch (Fecha de lectura: 11 de diciembre de 1971). Calificación: Sobresaliente «cum laude». Facultad de Medicina de Valladolid.

- «Malnutrición ferropénica en la infancia». Dr. José Antonio Sordo Juez (Fecha de lectura: 29 de noviembre de 1971). Calificación: Sobresaliente. Facultad de Medicina de Valladolid.
- «Contribución al estudio de la inmunidad digestiva». Dr. Alfredo Blanco Quirós (Fecha de lectura: 29 de noviembre de 1971). Calificación: Sobresaliente «cum laude». Facultad de Medicina de Valladolid. Premio Extraordinario.
- «Aportación al estudio de la distrofia muscular progresiva tipo Duchenne en la infancia». Dr. Ciriaco Villar Gómez (Fecha de lectura: 16 de febrero de 1973). Calificación: Sobresaliente «cum laude». Facultad de Medicina de Valladolid.
- «Agregación plaquetaria en el recién nacido». Dr. F. J. Alvarez Guisasola (Fecha de lectura: 21 de diciembre de 1973). Calificación: Sobresaliente «cum laude». Facultad de Medicina de Valladolid.
- «Estudio de los patrones dermatoglifos en la población normal y patológica». Dr. Joaquín Fernández Toral (Fecha de lectura: 21 de diciembre de 1973). Calificación: Sobresaliente «cum laude». Facultad de Medicina de Valladolid.
- «Contribución al estudio de las convulsiones infantiles». Dr. Rafael Palencia Luaces (Fecha de lectura: 18 de julio de 1975). Calificación: Sobresaliente «cum laude». Facultad de Medicina de Valladolid.
- «Valoración de la edad gestacional en el recién nacido por métodos clínicos». Dr. José Luis Fernández Calvo (Fecha de lectura: 3 de diciembre de 1975). Calificación: Sobresaliente «cum laude».
- «Estudio morfológico y funcional del intestino en la malnutrición infantil». Dra. M.^a Cristina Camarero Salces (Fecha de lectura: 2 de diciembre de 1976). Calificación: Sobresaliente «cum laude». Facultad de Medicina de Valladolid.
- «Utilización de ordenadores en cuidados intensivos». Dr. José Luis Manzano Alonso (Fecha de lectura: 15 de diciembre de 1981). Calificación: Sobresaliente «cum laude».
- «Significado de los ácidos biliares séricos en niños con nutrición parenteral total y enteral a débito continuo». Dra. Esther Gorostiza Garay (Fecha de lectura: 8 de marzo de 1983). Calificación: Sobresaliente «cum laude».
- «Epidemiología y asistencia al amamantamiento en Valladolid, 1985». Dr. Jesús Martín Calama (Fecha de lectura: 4 de diciembre de 1985). Calificación: Sobresaliente «cum laude». Facultad de Medicina de Valladolid.
- «El crecimiento de la enfermedad celíaca y los craneofaringiomas en la infancia». Director: J. C. Cob (París). Dra. M.^a J. Martínez Sopena (Fecha de lectura: 23 de noviembre de 1981). Calificación: Sobresaliente «cum laude».
- «Alteraciones cardiovasculares y de la función pulmonar en sepsis experimental por estreptococo beta hemolítico del grupo B. Correlación con Tx2A y prostacilina. Respuesta a indometacina». Director: Prof. E. Bancalari (Miami, USA) (Fecha de lectura: 20 de diciembre de 1984). Calificación: Sobresaliente «cum laude».

Perfil histórico de la Pediatría española

LUIS S. GRANJEL *

La patología infantil y el cuidado del niño constituyen temas que se abordan en los tratados generales de medicina desde los primeros que se conocen en la literatura peninsular; a las noticias sobre atención al recién nacido, incluidas en exposiciones tocológicas, de procedencia romana, hay que incorporar las correspondientes a la etapa medieval, tanto las provenientes de la cultura médica hispanoárabe como las menos valiosas suscritas por profesionales que ejercieron en los reinos cristianos durante la Baja Edad Media.

El extraordinario auge de la ciencia médica en el islam occidental durante el califato y posteriormente en los centros culturales de los reinos de taifas, se hace patente en el campo de la medicina infantil; al margen de las referencias que se encuentran en textos médicos generales, la literatura profesional hispanoárabe incluye una pieza de excepcional importancia, el tratado tocológico y pediátrico escrito por 'Arib ibn Sa'd al-Khatib al-Qurtubi, redactado poco antes de finalizar el siglo X y del que no consta fuese objeto de traducción al latín o a los idiomas hablados en la península.

En los reinos cristianos medievales, con el saber médico y la práctica del quehacer curador en manos de profesionales en su casi totalidad judíos, no se llegaron a redactar obras sobre patología infantil, capítulo desde luego presente en los tratados

generales de medicina, así en la obra *Menor daño de medicina* de Alonso Chirino; ayudó a enriquecer el saber clínico el inicio de traducciones de textos procedentes de Europa, destacando la versión castellana del *Lilium medicinae* del maestro de Montpellier Bernardo de Gordinio. Iba a ser preciso que se diera la situación cultural de apertura a Europa, generada por la acción política de los herederos de los Reyes Católicos, para que surgiese, con esplendor inusitado, una medicina española fruto de la tradición griega, recuperada por los médicos humanistas, y las conquistas clínicas que comenzaron a realizarse en la Europa renacentista y a las que colaboraron médicos españoles.

Durante el siglo XVI se evidencia un rápido incremento de la preocupación médica por la patología infantil, proceso que sigue al interés que asimismo suscita la misión biológica de la mujer; conviene recordar, para entenderlo, cómo se ensalza ahora la función maternal, de la que son buen testimonio obras de Antonio de Guevara (1529), Pedro Luxán (1552) y fray Luis de León (1583); más significativo aún es lo que en sus libros *De subventionem pauperum* y *La mujer cristiana* escribe el humanista Luis Vives. Este clima de mayor atención hacia el niño hace que surjan y se afiancen instituciones asistenciales destinadas a la protección de la infancia.

* Profesor Emérito. Universidad de Salamanca.

Como en la literatura antigua y medieval, todos los tratados generales de medicina incluyen referencia a las más comunes dolencias del niño. La literatura profesional renacentista cuenta como textos pediátricos, en la primera mitad del siglo XVI, los redactados por Pedro Jacobo Díaz de Toledo (*Opusculum recens natvm de morbis puerorum*; 1538), y Luis Lobera (*Libro ... de las enfermedades de los niños*; 1551) y el texto tocológico y pediátrico de Damián Carbón (1541). En la segunda mitad de la centuria aportaron su saber al mejor conocimiento de la patología infantil Pedro de Peramato (1576) y Francisco Núñez de Oria (1780); Luis Mercado compone una erudita recopilación de los conocimientos pediátricos en su obra, impresa en 1611, *De puerorum educatione, custodia & prouidentia*; con anterioridad había ya ofrecido una cuidada referencia de la patología propia del niño en el tratado ginecológico impreso en 1579.

En las primeras décadas del siglo XVII es cuando cobra efectiva realidad una literatura pediátrica española, publicándose, con el tratado de Mercado ya nombrado, tres importantes textos, los de Gerónimo Soriano (*Methodo, y orden de curar las enfermedades de los niños*; 1600), Francisco Pérez Cascales (*Liber de affectionibus puerorum*; 1611) y Juan Gallego Benítez de la Serna quien en el libro tercero de su *Opera Physica* (1634) expone normas de puericultura; la obra de Soriano, la más valiosa, revela cómo la intención de su autor fue la de ofrecer una guía para el cumplimiento de la práctica profesional en la parcela de la misma, los padecimientos del niño, no suficientemente explícita en los tratados generales de medicina.

Al margen de la literatura especial que suscitaron padecimientos epidémicos con particular incidencia en la edad infantil como el 'garrotillo' (la difteria), la viruela y el sarampión, en el transcurso del Seis-

cientos, etapa particularmente pobre médicamente, encontramos referencias a problemas clínicos y de atención higiénica del niño en libros de contenido tocológico como los de Juan Alonso de los Ruices de Fontecha (1606), Toquero (1617) y Gutiérrez de Godoy (1629). La defensa que este último autor hace de la lactancia materna la reiterarán, con muy similares argumentos, autores de la siguiente centuria.

A diferencia de lo que muestra la literatura médica de los siglos XVI y XVII, la del siglo XVIII no ofrece ningún texto consagrado a exponer, de modo sistemático, la patología infantil; durante este siglo los escritos de contenido pediátrico, algunos valiosos, constituyen descripciones monográficas redactadas en forma de comunicaciones o 'memorias'. Fue el jesuita Hervás y Panduro quien en 1789, en su *Historia de la vida del Hombre* hace la primera referencia a la conveniencia de convertir el cuidado médico del niño en especialidad: «la infancia, escribe, pide médicos destinados únicamente para curar sus enfermedades (...). La importancia de la sanidad y vida de los infantes merecería que se estableciese una Academia que atendiendo solamente a sus enfermedades, prescribiese métodos fáciles y populares que se hiciesen comunes para educar bien a los infantes en orden a lo físico. En esta Academia debían estudiar los médicos, destinados únicamente a curar niños, con buenos salarios, y con juramento de no recibir agasajo ni cosa alguna por las curas».

Lo que el texto transcrito apunta refleja una manifiesta preocupación social por la muy crecida mortalidad infantil, en particular la asilada en Orfanatos; son de esto testimonio el libro de Antonio Arteta *Disertación sobre la muchedumbre de niños que mueren en la infancia* (1801-1802) y la obra de Agustín Ginestá *El conservador de los niños* (1797). Interés de modo particular el problema de la lac-

tancia, haciéndose ardorosa defensa de la materna, como lo prueba el escrito de Jaime Bonells *Perjuicios que acarrear al género humano, y al Estado, las madres que rehúsan criar a sus hijos* (1786). Es innegable que en la raíz de este interés por el niño, centrado sobre todo en la población infantil recogida en los Hospicios, obraron intenciones sociales y económicas que buscaban reducir la pérdida de un importante potencial humano de trabajo, meta que empezaría a lograrse con la introducción de las técnicas de inoculación de la viruela y posteriormente con la difusión, por orden real, de la vacuna de Jenner.

La Pediatría, como el conjunto de los conocimientos médicos, comienza a configurarse como saber especializado con la traducción de textos franceses, pudiendo destacarse en esta fase inicial de su formulación como disciplina y ejercicio profesional diferenciados la versión castellana de la obra de Rilliet y Barthez y los textos de Bouchut y Comby. En la formación universitaria de los médicos, ya avanzado el siglo XIX, los conocimientos de la patología infantil se ofrecen como complemento de la Obstetricia, y ello explica que todavía en 1910 la Sociedad Ginecológica organizase un curso de Pediatría.

En la instauración de la Pediatría como especialidad tuvo papel decisivo la labor personal del médico madrileño Mariano Benavente. La primera cátedra de Pediatría fue creada en la Universidad de Madrid en 1886, encomendándose el cometido docente a Francisco Criado Aguilar; en 1888 se dotan las cátedras de Barcelona, Valencia y Granada; con anterioridad la enseñanza de la Pediatría había sido ya instituida en la Escuela Libre de Medicina fundada en Sevilla por Federico Rubio.

El afianzamiento y rápido auge de la especialidad lo hizo posible, en amplia medida, la creación de centros asistenciales especializados, siendo el primero en

importancia el Hospital del Niño Jesús inaugurado en Madrid en 1877 y que dirigió en su primera etapa el doctor Benavente; fue este hospital no tanto formador de especialistas como impulsor de una actividad científica para cuya difusión contó con prensa propia, la revista *El Hospital de Niños* y los *Archivos de Medicina y Cirugía de los Niños*.

Entre las instituciones hospitalarias creadas para la atención de niños enfermos, que pronto proliferan en España, se cuenta el consultorio de niños del Instituto Rubio, en Barcelona el fundado por Vidal Solares y con particular y complementaria labor asistencial se instituyen las denominadas Gotas de Leche, siendo el doctor Ulecía y Cardona el director de la establecida en Madrid en 1904.

En esta fase de consolidación de la especialidad, que engloba las primeras décadas del actual siglo, representó papel importante la difusión de nuevas traducciones, destacando la edición castellana del gran tratado de Pediatría redactado bajo la dirección de Pfaundler y Schlossmann, y que se imprime entre 1910 y 1911. La primera promoción de pediatras españoles, a la que pertenecieron los médicos ya nombrados, incluye también a los especialistas madrileños Avelino Benavente y Jesús Sarabia y Pardo; en Valencia y Zaragoza realizaron labor docente y clínica, respectivamente, los doctores Gómez Ferrer y Borobio Díaz. Lugar destacado ha de otorgarse a Andrés Martínez Vargas, catedrático de la especialidad en Granada y Barcelona, aquí desde 1892, fundador de la revista *La Medicina de los Niños* y autor de un importante *Tratado de Pediatría* editado en 1915. La constitución definitiva de la Pediatría como especialidad, con reconocimiento académico y social, queda asegurada con un notorio incremento de su literatura, la aparición de nuevas publicaciones periódicas y la constitución de la Sociedad

de Pediatría que organizó su primer congreso en 1914.

En el terreno social, preventivo, la participación de algunos pediatras tuvo especial relevancia; la legislación protectora de la infancia contó en el doctor Tolosa Latour con un denodado defensor de los derechos del niño, debiéndosele la elaboración de disposiciones administrativas que al ser sancionadas motivaron una radical transformación de las Casas de expósitos, centros que ahora, como las Casas Cuna, van a convertirse en establecimientos benéficos con actualizado y laudable cometido en la protección del niño abandonado.

En el campo científico, resultó decisiva la institución como centro formador de especialistas e impulsor de una efectiva labor educadora la Escuela Nacional de Puericultura, creada en Madrid en 1925 por obra de Enrique Suñer Ordóñez; esta iniciativa consiguió rápido eco fundándose entre 1926 y 1928 las Escuelas provinciales de Sevilla, Gijón y Valencia. En 1933 tuvo lugar una reorganización de estas instituciones docentes y de política asistencial constituyéndose ahora los llamados Servicios de Higiene Infantil. En el terreno legal es de recordar la aprobación en 1904 de la Ley de protección de la infancia y la

posterior constitución de la Inspección médico-escolar por Real decreto de 1911.

* * *

En la medicina empobrecida que reanuda su andadura tras el desastre científico que provocó la guerra civil, la Pediatría tuvo uno de sus mejores maestros en el doctor Guillermo Arce, creador de escuela en Santander y Salamanca, ciudad esta última en la que fue discípulo suyo Ernesto Sánchez Villares, quien más tarde sería y sigue siéndolo hoy maestro de muchos de los mejores pediatras españoles contemporáneos. En 1963, como testimonio de una amistad que se remonta a 1939, puse su nombre como encabezamiento de una *Historia de Pediatría Española*. Hoy, a casi un cuarto de siglo de aquella primera fecha, he querido condensar en este artículo lo que he llegado a saber de la Pediatría española para ofrecérselo, como hice en 1963, a quien se ha hecho merecedor de que su nombre se consigne en la historia reciente, la actual, de la Medicina Infantil.

Salamanca, septiembre de 1987.

Traves mestras da formação em Pediatria

J. M. RAMOS DE ALMEIDA

Educar é modificar o comportamento, transmitir novas atitudes, criar —pela observação, imitação e execução— novos gestos e, finalmente, provocar a interiorização daquilo que se ensinou, ou seja, fazer com que se desenvolva uma natural adaptação interior ao comportamento recém-adquirido, que passará, assim, a ser automático.

Na técnica da educação é indispensável que se definam os objectivos, que se descrevam os conteúdos, que se refiram os métodos a utilizar para que os objectivos sejam atingidos e que se enunciem os modos de avaliação.

Segundo Jaime Salazar de Sousa (2) «O método de aprendizagem por objectivos, tem, entre muitas vantagens, as de: (a) forçar os docentes a pensar criteriosamente no que é importante o aluno aprender; (b) facilitar o ensino integrado; (c) activar a relação docente-discente e motivar o aluno; (d) conter, em si próprio, um mecanismo de retroinformação, que é útil para discentes e docentes, permitindo que se aperfeiçoe continuamente o sistema educacional».

Nas disciplinas clínicas, quanto aos objectivos é importantíssimo que nos primeiros contactos mais prolongados com os doentes, os seus familiares e o hospital, os alunos sejam, desde a primeira hora —tal como um recém-nascido em quem se

imprime, para sempre, um determinado comportamento— dirigidos no caminho certo, sem vícios ou distorções. Este caminho é o do contacto social, quer no aspecto clínico —história, observação, informação— quer no aspecto humano (3).

Há que fazer ressaltar a importância fundamental da história clínica nos seus aspectos subjectivos, especialmente numa atitude rica em calor humano e interesse, numa disponibilidade controlada, numa técnica em que há um misto de conversa amigável, de entrevista jornalística e de interrogatório policial. Procurar, ainda, treinar os alunos na correcta interpretação e valorização das palavras dos pais, na oportunidade das interrupções, na indicação para a repetição ou reformulação das perguntas, na ordenação cronológica dos factos, na valorização dos dados positivos e dos dados negativos, na descoberta da preocupação real —tantas vezes, voluntária ou involuntariamente escondida— e no modo de conclusão do interrogatório.

Quanto ao exame clínico, procurar incutir nos alunos o hábito de uma primeira observação imediata e crítica, donde quase que instintivamente, quase que subconscientemente, resulte uma ideia acerca do estado geral e de nutrição da criança, acerca da gravidade e da duração da doença, acerca do seu estado emocional e do nível social e cultural da sua família.

Depois, procurar habituá-los a uma rigorosa disciplina, em que o exame clínico fica quase automatizado, de modo a que nenhuma manobra seja omitida ou esquecida, sem prejuízo de uma maior insistência na busca de alguns sinais em face da orientação fornecida pela história.

Esforçar-se por ensinar uma abordagem correcta da criança doente nas palavras, nos gestos, nas ordens, nas brincadeiras, nos actos de investigação ou de terapêutica. A técnica dos actos terapêuticos dolorosos será exemplificada, ensinando como informar, como ordenar com carinho e autoridade, como executar com rapidez e segurança, e como criar uma atitude geral de calma, de confiança e de boa disposição.

Procurar sensibilizar os alunos para os riscos do hospitalismo, definindo com rigor as indicações de hospitalização e sensibilizando-os para uma atitude de humanização na actividade hospitalar.

Ensinar os alunos quando confrontados com um problema médico a estarem alerta para os sinais precoces; serem rigorosos na colheita dos dados e saberem ordená-los hierarquicamente, saberem reduzi-los aos seus mecanismos fisiopatológicos; conhecerem as suas alterações anatomo-patológicas; usarem de bom senso e de uma ordem lógica no recurso aos exames complementares porque, tal como na Ciência Pura na Ciência Clínica a elegância reside na economia dos processos; serem objetivos e realistas nos prognósticos e humanos na sua comunicação aos familiares; saberem os cuidados de emergência; serem equilibrados no diagnóstico diferencial; conhecerem os prós e os contras das terapêuticas; conhecerem os métodos de prevenção e de recuperação; e, por fim, saberem avaliar a resposta ao tratamento (4).

Embora os modernos aspectos da tecnologia sejam ensinados e devidamente valorizados, nunca serão esquecidos os

seus riscos nem a importância primacial de uma boa avaliação clínica.

Fazer sentir aos alunos que a Medicina é uma Ciência regida pelas leis do Determinismo, ou seja, baseada na doutrina de que toda a experimentação conduzida nas mesmas condições produzirá os mesmos resultados. Mas, por outro lado, vincar que há inúmeras variáveis biológicas nos doentes, assim como inúmeras variáveis técnicas na colheita de dados —o que representa uma limitação grave do sistema. Assim, fazer também sentir aos alunos que, para além de uma ciência a Medicina é uma Arte. Não se pode esperar que a tecnologia substitua a nossa inteligência, a nossa empatia, e nosso contacto, e que se essa Arte existe num diagnóstico, muito mais existe, por exemplo, ao falar com os pais de uma criança gravemente doente ou que acaba de morrer.

Em vez de considerar a doença uma entidade que se diagnostica através da memorização de sintomas e de sinais, procurar dar aos alunos a capacidade para uma avaliação crítica dos seus dados biológicos, matemáticos, estatísticos, psíquicos e sociais.

Em todas as aulas, e seja qual for o assunto tratado, não perder a oportunidade de chamar a atenção para a díade humanidade/responsabilidade, vincar que a profissão que exercemos é por excelência a actividade humana em que toda a tentativa para diminuir o sofrimento, corre o risco de provocar, antes, um aumento de sofrimento.

E porque a primeira preocupação do Homem deverá ser o Homem, a nossa missão para com o doente é, antes de tudo, torná-lo o mais feliz e o mais independente possível, tratá-lo como uma pessoa, logo, sem autoritarismo médico, e estimular a sua autonomia procurando atingir a sua recuperação total, logo, sem paternalismo médico.

Lembrar que, erradamente, hoje se exerce uma Medicina orientada, especificamente, para o diagnóstico. Isto resulta da enorme influência da tecnologia e da participação no processo de relação médico-doente, de inúmeros *shadow doctors*, isto é, especialistas que agem na sombra, sem contacto físico ou social com o doente, e que o encaram, exclusivamente, como um electromiograma, ou uma ecografia, ou uma tomografia axial computadorizada.

Em boa verdade, diagnóstico e terapêutica nem sempre estão irmanados, ou seja, a terapêutica ideal nem sempre é a que é dirigida para o diagnóstico, mas é, antes, a que é dirigida para as queixas principais, aquela que vai dar mais bem-estar ao doente.

Não é demais repeti-lo: não há doenças, há doentes, e cada doente merece uma atenção particularizada quanto à terapêutica.

Por fim, transmitir a noção de que não é, em regra, necessário que a terapêutica vá até às últimas consequências. Realmente, na maioria dos casos é suficiente que o tratamento ajude apenas um pouco a natureza —«o médico interior»— a resistir à agressão e, depois, a dominá-la e também a fortalecer no doente a ânsia de saúde, retirando-o de um papel de passividade e inércia para o pôr activamente a colaborar na própria cura.

A base filosófica da Medicina deve apontar sempre para um fim: saúde integral e humanidade tal como vem definida em *The Oxford Dictionary* (5): «devoção aos interesses do Homem».

Basta entrar, hoje, nos hospitais e observar a atitude da maioria dos médicos e do restante pessoal de Saúde para com os doentes e os seus familiares, para se compreender a urgência e a importância desta formação.

E todos, sem excepção, temos alguma coisa que aprender.

Para melhor ilustrar o que afirmo, e embora a «Comissão Internacional de Orientação dos Editores de Revistas Médicas» desaconselhe que se recorra a comunicações pessoais, não posso deixar de citar o seguinte (6).

Há tempos cruzei-me com um meu amigo, professor da Faculdade de Ciências Médicas, na entrada de um Hospital Central onde, cada um de nós tinha um seu familiar, muito querido, internado.

Discorremos, então, acerca da inédita condição que estávamos a viver e a que não estávamos habituados: tínhamos passado para o outro lado, não éramos médicos, éramos, sim, familiares do doente.

E concluímos, embora qualquer um de nós tivesse mais de um quarto de século de prática clínica e uma preocupação natural pelos seus aspectos humanos —que passos difíceis e dolorosos como aquele nos faziam melhor compreender o drama das famílias e nos aperfeiçoavam.

E continuando, depois, sozinho, a meditar e a especular sobre o problema de sentir a doença na própria carne, perguntei a mim próprio e ousei escrevê-lo aqui, se não deveriam obrigatoriamente parte do *curriculum* de todo o estudante de Medicina, um internamento de alguns dias num hospital estatal, de modo a que —embora com a enorme vantagem de não estar realmente doente e de o passoa saber que se tratava de um estudante de Medicina— cada um tivesse a oportunidade de conhecer e de sentir (aproximadamente) a vivência do doente internado.

Tenho a perfeita consciência de que esta proposta vai escandalizar, mas sustento que ela se justifica e enriqueceria em humanidade de uma forma inigualável, os futuros médicos.

Tudo o que antes foi dito, cabe nesta «prece» de Arnold Rudolph (7), do Baylor

College, da Universidade de Houston, que está afixada em vários pontos das nossas Unidades de Cuidados Intensivos e Inter-médios e periodicamente deverá ser lembrada aos alunos e aos médicos:

«Livrai-nos da tentação de intervir nos doentes que estão espontaneamente no caminho da cura; livrai-nos de um excessivo amor ao que é recente e do desdém pelo que é antigo; livrai-nos de pôr os conhecimentos à frente da sabedoria, a Ciência à frente da Arte e a inteligência à frente do bom senso; livrai-nos, ainda, de tratar os doentes como casos e de tornar a cura numa doença mais penosa do que a própria doença».

Quanto, em primeiro lugar, aos objectivos, eles têm, como disse Nogueira da Costa (8), de ser «objectivos», ou seja: pertinentes, precisos, bem definidos, coerentes, concretizáveis e mensuráveis (1).

Por seu lado os conteúdos deverão ser amplos mas sem a pretensão de esgotar a matéria; úteis, realistas, práticos e adaptados às necessidades e prioridades locais; interessantes e estimulantes de ulterior investigação; baseados nos princípios fundamentais; elásticos e permanentemente actualizados.

Os métodos podem classificar-se em três tipos: instrução, educação e amestragem (9).

Instrução, consiste no fornecimento dos conhecimentos indispensáveis que devem ser memorizados, interpretados e generalizados.

Era o antigo método de ensino, criticado e apodado de *spoon-feeding* pelos autores anglo-saxónicos. Mas, a verdade é que, como corajosamente afirmou Jaime Salazar de Sousa (10): «Tudo se torna vazio de sentido e obviamente inviável se não houver uma soma razoável de conhecimento —que o professor transmitiu, proporcionou, ou para os quais estimulou o interesse de procura».

Educação é, como disse António José Saraiva (9), «Formação que pode ser intelectual, mas também pode ser social,

mundana, moral e até física... A educação supõe não apenas conhecimentos, mas também valores... Etimologicamente educar (*educere*) significa trazer de dentro para fora, como quem traz à superfície a água de uma mina subterrânea ou, melhor ainda, como quem ajuda uma semente a tornar-se flor e fruto. Isso propriamente é educar: criar as condições favoráveis a que uma planta produza segundo a sua semente. Educar é fazer com que cada um se desenvolva em conformidade com a sua própria natureza».

Trata-se de recepção, adaptação e interiorização de valores.

Amestrar é levar o educando a ter uma determinada resposta automática perante um determinado estímulo. É a aquisição de certas respostas reflexas, que, por vezes, levam anos a conseguir, e que pela repetição que requerem, se adquirem mais facilmente na vida clínica pós-graduação.

Quanto aos métodos deverão ser adaptados à capacidade intelectual do grupo ou, do sistema tutorial, mesmo de cada educando, assim como à sua personalidade. Os métodos deverão ainda ser estimulantes, de modo a que os alunos lhes sejam receptivos sem grande esforço.

Os métodos deverão incrementar a independência e a expressão pessoal do aluno; abri-lo a todo o espectro do comportamento humano; ter uma acção formativa, estimulando o gosto pelo estudo e ensinando como se estuda, e ampliando o prazer pela acção criadora e pela correcta execução de uma tarefa; e, finalmente, preparando-o para ser capaz de assumir responsabilidades e de trabalhar em grupo sem veleidades de dominação.

Para que isto se concretize é indispensável que o docente seja um modelo de identificação, um exemplo a seguir de capacidade, de posse de conhecimentos, e de equilíbrio físico, mental e social.

Finalmente, a avaliação deverá ser multifacetada, isto é, capaz de determinar em que medida os objectivos foram atingidos, assim como a qualidade dos conteúdos e a eficácia dos métodos.

A avaliação não deverá ser somente inquiridora, indagadora e fiscalizadora, mas deverá ser, também, formativa, levando o aluno colocado em competição consigo próprio a uma prossecução da sua formação permanente.

Acredita-se que um sistema de avaliação eficaz é mais importante do que a definição isolada dos objectivos, porque se aqueles não forem concretizados isso não passará despercebido, aos alunos, que farão sentir ao professor a necessidade de os redefinir, ou então, de alterar os conteúdos ou os métodos, de modo a que os objectivos passem a ser atingidos (2).

A avaliação funciona, assim, como um mecanismo de retroinformação, que incide nos alunos, nos professores e globalmente na técnica pedagógica.

Seja qual for o conteúdo de avaliação utilizados —provas orais, provas escritas de diversos tipos ou provas práticas reais ou simuladas— as questões, quer simples, quer complexas, deverão ser pertinentes, ou seja, relacionadas com os objectivos, precisas, claras, curtas mas completas e, de preferência, práticas, úteis, realistas e pragmáticas (1).

Assim deve evitar-se as questões que têm as características diametralmente opostas às citadas acima, isto é, as questões despropositadas, ambíguas, longas, incompletas, irrelevantes, esotéricas, ou, que derivem de critérios pessoais do examinador ou, ainda, que tenham a forma de charada ou que contenham ardis e armadilhas (1).

As questões deverão, ainda, de preferência, não ser baseadas na memorização ou no exclusivo conhecimento de factos,

mas ser, antes, do tipo que requer ou uma interpretação de dados, ou uma aplicação de princípios, ou a construção de um juízo clínico, ou a selecção de um tipo de comportamento.

«Imagination is more important than knowledge» disse Albert Einstein e, já antes, Benjamin Franklin afirmara: «To cease to think creatively is but little different from ceasing to live».

Acredita-se que os exames escritos são mais completos, mais objectivos, mais variados e menos sujeitos à intervenção de factores pessoais objectivos, como o nepotismo, ou subjectivos, como a simpatia (1).

Com a preocupação de usar ao máximo todos aqueles prediados surgiram os testes de resposta múltipla, hoje muito em voga. Eles têm algumas vantagens, e pode ser que sejam a única alternativa, quando, como sucedia antes da instituição de *numerus clausus* nas Faculdades de Medicina, se tinha de avaliar centenas de alunos por época.

Porém, e a propósito dos testes de resposta múltipla, não posso deixar de citar outra comunicação pessoal que me foi feita por Marvin Cornblath, professor de Pediatria em Baltimore (11). Ao fazer um daqueles testes errou, entre muitas, uma questão acerca da hipoglicémia no recém-nascido, assunto sobre o qual publicara vários trabalhos originais e um livro de texto fundamental. Naturalmente aborrecido, pediu que lhe fosse indicada a referência bibliográfica em que estava baseada a resposta e verificou, assombrado, que se tratava de um trabalho seu.

Isto é um exemplo das armadilhas —para quem responde e logo para quem classifica— que estes testes contêm. Há um grau ótimo de ignorância que permite um número máximo de respostas certas. Mais ou menos ignorância do que aquela, produzem piores resultados, ou mesmo por ignorância, ou porque se conhecem

mais alternativas do que as pré-seleccionadas pelos autores do teste, o que, obviamente, prejudica a resposta. Do antes exposto resulta que testes deste tipo são muito difíceis de realizar.

Por outro lado, testes em que se abusa de questões onde se afirma que na situação X ocorre sempre, ou nunca ocorre o sintoma Y, são irreais e vão contribuir para o desenvolvimento nos educandos, no que diz respeito a critérios clínicos, de uma rígida mentalidade escolar.

Nos exames orais, embora aparentemente mais subjectivos, há a possibilidade de intervenção de inúmeros factores que por serem subconscientes, não são, por isso, menos objectivos e que o nosso computador cerebral regista e utiliza com rigor no seu programa da avaliação.

Há, ainda, a permanente possibilidade de um diálogo vivo e elástico, logo, de completar, a todo o momento, o que ficou incompleto e de justificar o que ficou mal definido ou mal compreendido.

Se se pretender ser muito completo há sempre a possibilidade de mudar constantemente de assunto ou de fazer um grande número de pequenas questões.

Finalmente, há oportunidade para um contacto humano directo —a melhor maneira de se avaliar comportamentos, gestos e atitudes.

Isto será, ainda mais valorizado nos exames práticos. Ao confrontar o aluno com situações reais e observando como reage e como age poder-se-á avaliar a qualidade da sua relação, a sua segurança, a sua confiança, o seu auto-domínio, a sua energia, a sua capacidade para selecção entre várias hipóteses, o seu espírito de decisão, a sua iniciativa.

São estas algumas das condições que, para além da indispensável formação científica, se imprima nos alunos uma correcta maneira de estar nos campos humanístico e ético, que daquele são inseparáveis, de modo a que um dia possam dizer, com verdade e paz de espírito, que ganharam o direito de exercer Medicina.

BIBLIOGRAFIA

1. GUILBERT, J. J.: *Guide Pédagogique pour les Personnels de Santé*. Genève, Organisation Mondiale de la Santé, 1981.
2. SOUSA, J. S.: *Ensino Pré-Graduado de Medicina. Metodologias*. In: *Debate sobre Ensino Pré-Graduado na Faculdade de Medicina de Lisboa*. Documento Interno da Faculdade de Medicina de Lisboa. Lisboa 1984, pp. 27-35.
3. VILLARES, E. S. S.: *Reflexiones en la Frontera de Medio Siglo de Pediatría*. Valladolid, Secretariado de Publicaciones de la Universidad, 1985.
4. DIAZ, C. J.: *Los Métodos de Exploración Clínica y su Valoración*. Madrid, Paz Montalvo, 1954.
5. *The Oxford Dictionary*. Londres, Caxton, 1967.
6. COELHO, R. A.: Comunicação pessoal.
7. RUDOLPH, A.: *Iatrogenic Problems in Neonatal Intensive Care*. 69th Ross Conference. Columbus, Ross Laboratoires, 1976.
8. COSTA, N.: *Definição de Objectivos*. In: *Debate sobre Ensino Pré-Graduado na Faculdade de Medicina de Lisboa*. Documento Interno da Faculdade de Medicina de Lisboa. Lisboa, 1984, pp. 31-35.
9. SARAIVA, A. J.: *Educação, Instrução e Amestragem*. Expresso, 10.8.85.
10. SOUSA, J. S.: *Programa de Ensino de Pediatría*. Lisboa, não publicado, 1977.
11. CORNBATH, M.: Comunicação pessoal.

Algunas connotaciones pediátrico-sociales en escolares con crisis epilépticas, sin otras complicaciones neurológicas y/o psíquicas

C. GARCÍA CABALLERO

El destino me ha deparado el privilegio de trabajar al lado de un maestro —el querido Profesor don Ernesto Sánchez Villares—, de colaborar con él en ilusionados proyectos y de gozar de su generosa amistad.

RESUMEN: Se recogen 101 casos de escolares con crisis epilépticas, sin complicaciones, remitidos por el Servicio de Neurología Pediátrica. Tras analizar una encuesta-cuestionario con 47 variables, los resultados más sobresalientes son:

Existe un elevado porcentaje de niños que no asisten regularmente al colegio y que no son bien aceptados por profesores y alumnos. Las calificaciones de estos niños son, en general, peores. Ante una crisis, en el colegio no saben actuar adecuadamente.

Los perfiles socio-culturales de los padres no difieren de los de la población general, aunque en la muestra se aprecia una cierta desviación hacia calificaciones un poco más bajas. Destaca el elevadísimo porcentaje (el 96,0 %) de padres que no han recibido educación para la salud (general o específica). El 23 % de las familias han visto alteradas sus relaciones y el 5,0 % han tenido que modificar el trabajo.

El tratamiento fue interrumpido en el 12,8 % de los casos. Ningún niño era portador de un carnet de epiléptico. Los padres critican la falta de coordinación entre los centros sanitarios y educativos. Las calificaciones dependen del nivel de instrucción de las madres y del grado de aceptación por parte de los profesores. Carecemos de estadísticas a nivel estatal. PALABRAS CLAVE: CRISIS EPILEPTICAS. CONNOTACIONES PEDIÁTRICO-SOCIALES. ESCOLARES.

SOME PEDIATRIC AND SOCIAL REMARKS IN SCHOOL CHILDREN WITH EPILEPTIC CRISIS, WITHOUT OTHER NEUROLOGICAL AND/OR PSYCHOLOGICAL COMPLICATIONS (SUMMARY): One hundred and one school children with no complicated epileptic crisis were received from the Pediatric Neurology Service. The following results were got by a survey including 47 questions: A high percentage of patients does not regularly attend to school, and they are not very well accepted by professors and students. The marks of these patients are, in general, worse. The professors did not know to act correctly in case of seizure. The social and cultural shape of parents does not differ from the general population, although we found a light decreased level. It is striking the high percentage of parents (96 %), who did not received a health education. The 23 % of families has had problems in his connections and the 5 % had to modify this job. The treatment was with drawn in 12,8 % of cases. No children had an epileptic card. The parents criticized the lacking in coordination between sanitary and instruction Centers. The marks are dependent on instruction level of mothers and the acceptance of professors. We lack national statistics. KEY WORDS: EPILEPTIC CRISIS. PEDIATRIC AND SOCIAL REMARKS. SCHOOL CHILDREN.

* Jefe de la Unidad de Pediatría Social del Hospital Infantil «La Paz».

INTRODUCCIÓN

Sin adentrarnos en sus aspectos puramente clínicos y terapéuticos, la importancia de la epilepsia viene dada por su frecuencia, por sus connotaciones pediátrico-sociales y por sus características, que impresionan y angustian a la gente, considerándola como una enfermedad temible. Por todo ello, todavía en la actualidad, las familias tratan de disimular u ocultar su presencia, lo que contribuye a marcarla con un sello muy especial.

En España no existen, a nivel estatal, estudios epidemiológicos generales, aunque diversos autores (Oller, Pascual Castroviejo, Nieto, etc.) han realizado importantes investigaciones en áreas concretas de esta enfermedad. Pero extrapolando los datos que poseemos de otros países (1, 2, 3) podemos afirmar, sin cometer demasiados errores, que entre 45.000 y 65.000 escolares españoles padecen epilepsia. Y teniendo en cuenta que, aproximadamente, un tercio de todos los niños con enfermedad crónica presentan otra, de manera asociada (4), el total de niños españoles con crisis epilépticas (sin otras connotaciones neurológicas o psíquicas) puede cifrarse entre 30.000 y 40.000. Dato suficientemente significativo como para considerar la gravedad e importancia de esta enfermedad en su triple vertiente (sanitaria, económica y social).

MATERIAL Y MÉTODOS

Se han escogido, al azar, 101 escolares remitidos por el Servicio de neuropediatría de nuestro hospital. El 53,5 % fueron varones y el 46,5 %, hembras. La media de edad fue de 8,3 años ($\pm 2,11$). Procedían de las siguientes Autonomías: 81,1 %, de Madrid; 9,9 %, de Castilla-La Mancha; 3,0 %, de Extremadura; 2,0 %, de Castilla-León; 2,0 %, de Andalucía;

1,0 %, de Canarias; el 1,0 %, de otras Comunidades.

El 12,9 % viven en el medio rural y el 87,1 %, en el urbano (47,5 % en capitales de provincia y el 39,6 %, en otras ciudades).

En nuestra Unidad se realizó una entrevista a padres y niños, cumplimentándose una encuesta-cuestionario (confeccionada por esta Unidad de Pediatría Social), en la que aparecen 47 variables, tratable por informática. El estudio estadístico se llevó a cabo en colaboración con el Centro de Proceso de Datos del hospital, utilizándose un ordenador IBM 4341. El proceso de datos se verificó mediante un paquete de programas BMDP, empleándose el método estadístico de clasificación en tablas de contingencia. Cuando pudo aplicarse, se utilizó el test de la χ^2 , existiendo dependencia entre dos variables cualitativas cuando $p < 0,05$. Los aspectos socioculturales se han valorado siguiendo las pautas de nuestra Unidad (5).

RESULTADOS

A) Relacionados con la vida del niño (escolar, juegos y distracciones). Aparecen, resumidos, en figuras y tablas.

B) Relacionados con la problemática familiar:

1. Aspectos socio-culturales de los padres.
2. Educación para la salud recibida por los padres.
3. Otros aspectos.

C) Relacionados con la problemática sanitaria:

1. Ningún niño era portador de un carnet de epiléptico ni pertenecía a una sociedad o asociación de los mismos.
2. En el 53,3 % de los casos los padres no están nada satisfechos de la atención primaria recibida. Y en el 100 %, de

enfatan la inexistencia de coordinación entre los diversos niveles de atención, la familia y el colegio.

3. Las interrupciones del tratamiento aparecen en la figura 12.

D) Correlaciones entre diversas variables:

1. Modificaciones del tipo de trabajo de los padres:

a) En el 100 % de las ocasiones: medio urbano; buenas calificaciones de los niños; cuando no han recibido educación para la salud.

b) En el 66,6 % de las circunstancias: cuando surgen graves alteraciones en la vida familiar.

2. Cambio del lugar de trabajo de los padres. Sucede en el 100 % de los casos en el medio urbano; en los padres con profesiones más cualificadas y en las clases sociales más altas.

3. Calificaciones del niño:

a) Son peores en aquellos niños cuyas madres poseen niveles más bajos de instrucción.

b) Son mejores cuando los niños son bien aceptados por sus profesores.

TABLA I. CORRELACION ENTRE LAS CALIFICACIONES OBTENIDAS POR EL NIÑO Y LA INSTRUCCION DE LA MADRE (MAYOR NIVEL = 1)

Calificaciones	Instrucción		
	3 - 4	5 - 6	Total
Buenas	13	39	52
Malas	1	17	18
TOTAL	14	56	70

$$\chi^2 = 3,15 \quad p = 0,0329$$

TABLA II. CORRELACION ENTRE LAS CALIFICACIONES OBTENIDAS POR EL NIÑO Y LA ACEPTACION DEL NIÑO POR PARTE DEL PROFESOR

Calificaciones	Aceptación buena		Total
	SI	NO	
Buenas	46	5	51
Malas	12	6	18
TOTAL	58	11	69

$$\chi^2 = 5,49 \quad p = 0,019$$

TABLA III. CARACTERISTICAS ESCOLARES

A) Grado de escolarización de los niños	
Escuela normal pública	59,4 %
Escuela normal privada	38,6 %
Escuela especial	1,0 %
No escolarizados	1,0 %
B) Calificaciones obtenidas	
Buenas	52,5 %
Regulares	29,7 %
Malas	17,8 %
C) Actitud de los Colegios ante una crisis	
Saben actuar	4,8 %
Esperan	19,4 %
Llaman al médico	6,5 %
Llaman a la familia	69,4 %

TABLA IV. ALTERACIONES EN EL AMBIENTE FAMILIAR

A) Preocupación por el futuro del niño	
Por la orientación profesional . .	64,0 %
Por la orientación social	62,0 %
Por el matrimonio	52,0 %
B) Modificaciones en el trabajo de los padres	
En el tipo de trabajo	3,0 %
En el lugar del trabajo	2,0 %
C) Alteraciones en la vida familiar	
No se produjeron	77,0 %
Alteraciones leves	10,0 %
Alteraciones importantes	7,0 %
Alteraciones graves	6,0 %

ASISTENCIA REGULAR A CLASE

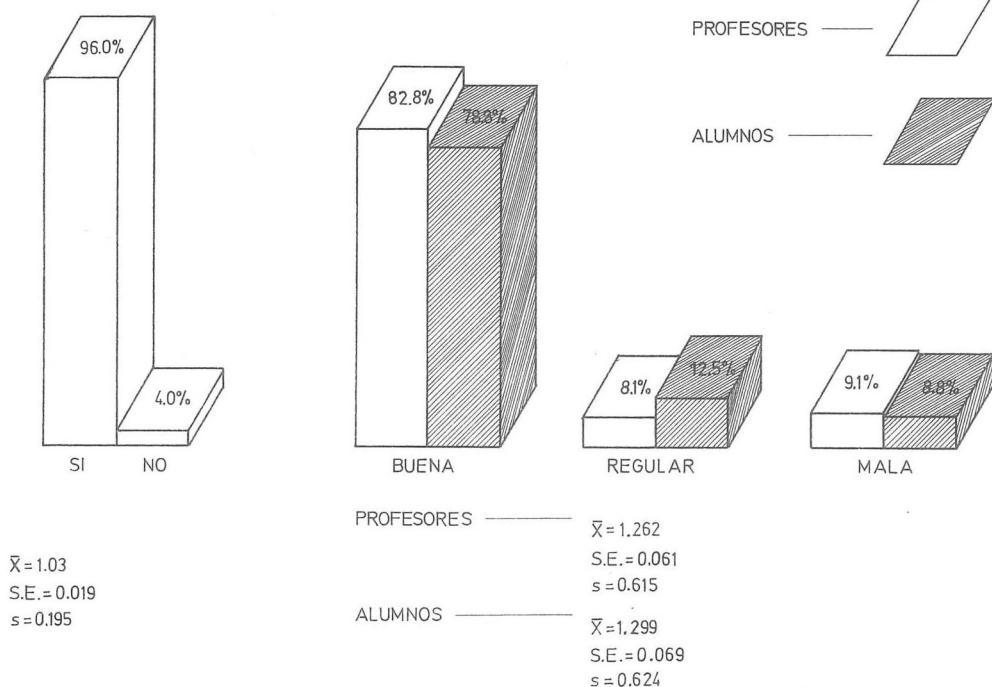


FIG. 1. Grado de asistencia regular a clase y aceptación por parte de profesores y alumnos

COMENTARIOS

A) En relación con la problemática escolar y la vida de juegos y distracciones del niño caben destacarse varios hechos significativos:

1. Sólo el 1,0 % de los niños asiste a colegios especiales.
2. Una cifra nada despreciable —el 1,0 %— no recibe escolarización.
3. El 38,6 % —porcentaje muy alto— acude a colegios privados.
4. El 4,0 % no asiste regularmente a clase.
5. El 5,0 % asiste forzado al colegio.
6. Entre calificaciones malas (17,8 %) y regulares (29,7 %), casi la mitad de

los niños no obtienen buenas calificaciones.

7. Alrededor de una quinta parte de los niños (17,2 % por parte de los profesores y 21,3 % por parte de los alumnos) no son bien aceptados en el colegio.

8. No conocen la enfermedad el 11,9 % de los profesores y el 61,4 % de los alumnos.

9. Sólo el 4,8 % de los colegios, al decir de los padres, saben lo que debe realizarse ante la presencia de una crisis.

B) En relación con la problemática familiar:

No existen grandes diferencias o desviaciones en relación con el perfil de la población española (6) aunque se aprecia una ligera desviación negativa, más marca-

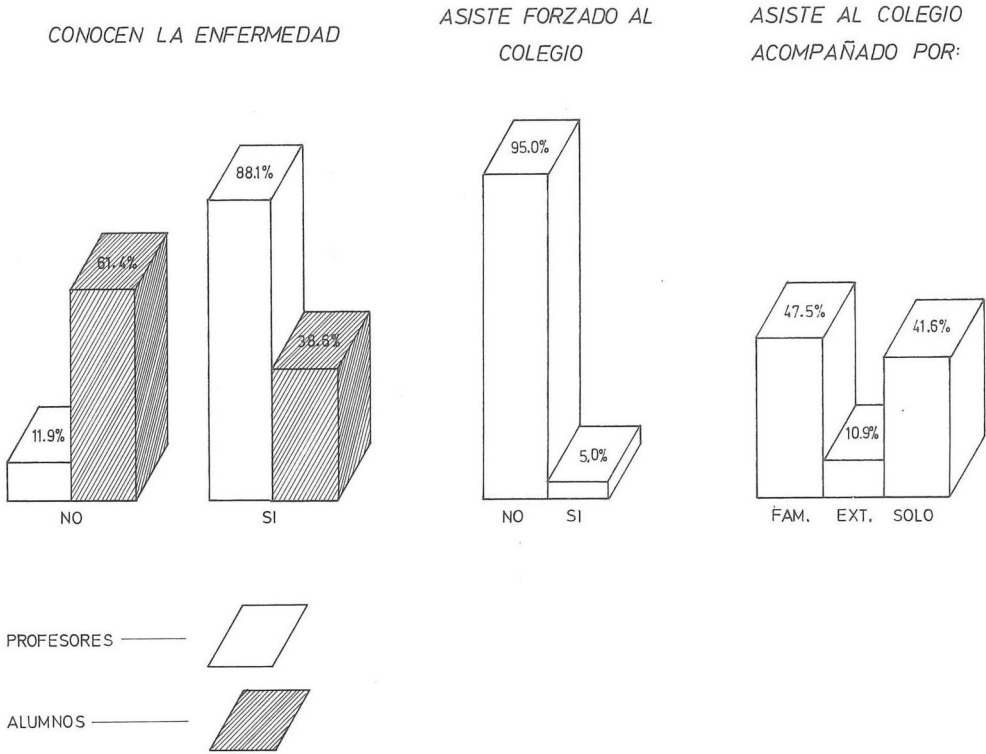


FIG. 2. Formas de asistencia del niño al colegio y conocimiento de la enfermedad por parte de profesores y alumnos

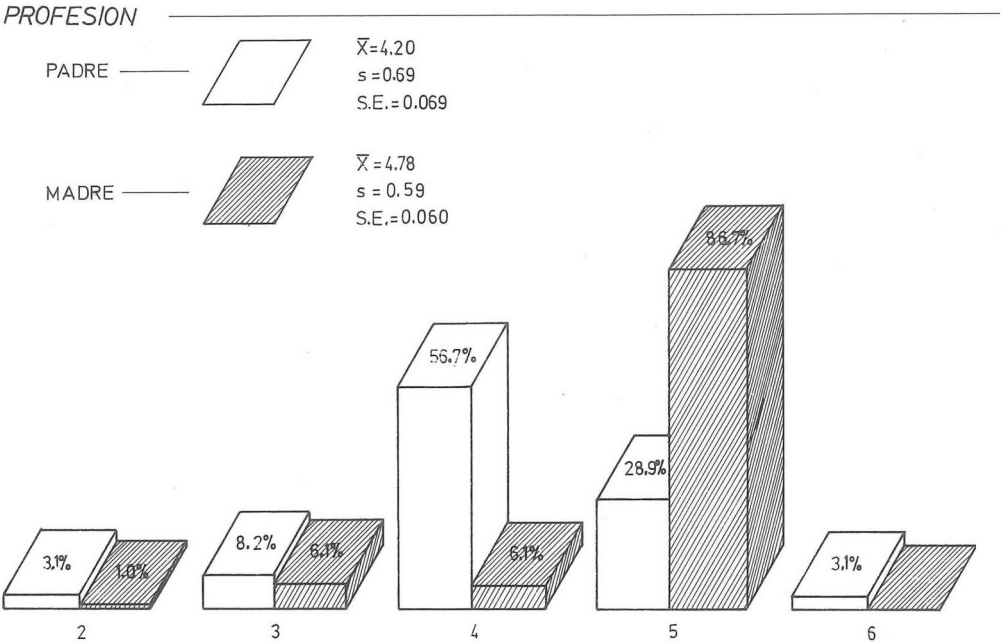


FIG. 3. Cualificación de las profesiones de padres y madres. Profesión más cualificada (1) y menos cualificada (6)

INSTRUCCION

PADRE

 $\bar{X}=4.67$
 $S.E.=0.091$
 $s=0.917$

MADRE

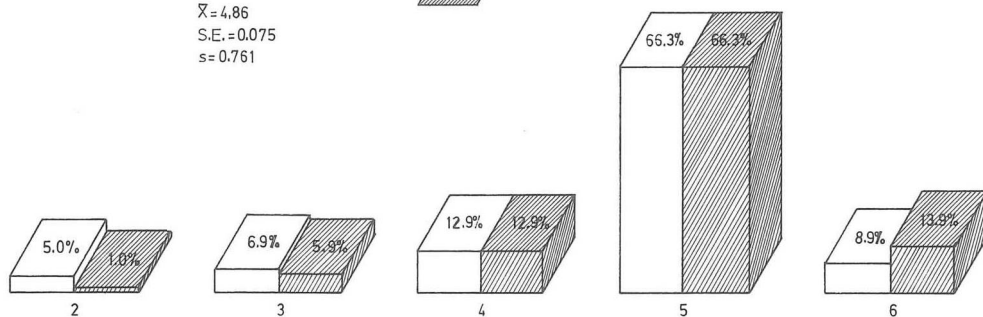
 $\bar{X}=4.86$
 $S.E.=0.075$
 $s=0.761$


FIG. 4. Instrucción de padres y madres. Mayor instrucción (1) y menor instrucción (6)

VIVIENDA

 $\bar{X}=3.97$
 $S.E.=0.077$
 $s=0.763$

BARRIO

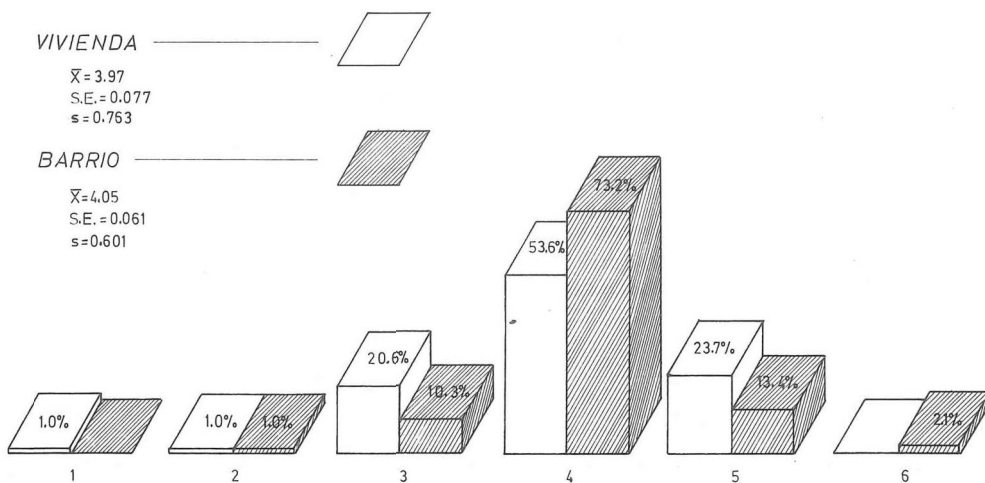
 $\bar{X}=4.05$
 $S.E.=0.061$
 $s=0.601$


FIG. 5. Tipificación de las viviendas y del barrio habitados. Mayor nivel (1) y menor nivel (6)

da, sobre todo, en las parcelas correspondientes a la profesión de la madre, a la instrucción de ambos progenitores, al barrio habitado y la clasificación social.

Resalta muy negativamente el escaso número de padres que han recibido educación para la salud —análogo al de la población general (5)—, pero sobre todo, en los aspectos específicos relacionados con la enfermedad de su hijo.

Cabe señalar que a una tercera parte de los padres no les preocupa demasiado el futuro profesional, social y matrimonial de sus hijos enfermos. Pero en algo más de la quinta parte de las situaciones (el 23,0 %) se han producido alteraciones de la vida familiar. Y en un 5,0 % de los casos, cambios de trabajo.

C) En relación con la problemática sanitaria:

Dejando al margen las justificadas críticas familiares sobre la atención primaria, las conexiones entre los niveles de atención, la familia y el colegio, impresiona el gran porcentaje de niños a los que se les ha interrumpido el tratamiento (12,8 %), de los que el 69,2 % fue por olvido. La inexistencia de asociaciones de niños epilépticos y que ningún niño portara su carnet de epiléptico también deben señalarse.

D) En relación con las correlaciones entre variables es preciso remarcar dos hechos muy importantes: el grado de ins-

trucción de las madres y la buena aceptación por parte de los profesores. Ambos van a incidir muy positivamente en las calificaciones de los niños y, por tanto, en su futuro.

CONCLUSIONES

Como consecuencia de la frecuencia e importancia socio-sanitaria de las crisis epilépticas en la infancia, es preciso realizar un estudio epidemiológico, a nivel estatal y por Autonomías, que permita un conocimiento en profundidad de las mismas, el análisis de la situación en cada momento y las evaluaciones necesarias.

Igualmente, es indispensable informar adecuadamente a padres, niños, maestros y a la población en general, sobre el alcance y las características de esta enfermedad, auspiciándose y promocionándose las asociaciones de niños epilépticos —y la de sus padres—, así como la puesta en vigor del carnet de epiléptico. También deberá orientarse el futuro social y laboral de la infancia afecta, excluyéndose de su formación las profesiones de riesgo.

La adopción de medidas generales (mejorar la escolarización, la atención sanitaria, los apoyos sociales, etc.), que beneficiarían grandemente el desarrollo y la salud de estos niños, así como su futuro, representarían los pilares básicos para su terapia y para su integración social.

BIBLIOGRAFIA

1. WRIGHY, F. S.: *La epilepsia en la infancia*. Cl. Ped. Nort. (versión española), 1984; 1: 180-192.
2. GORTMAKER, S. L.; SAPPENFIELD, N.: *Afecciones crónicas en la infancia: incidencia e impacto*. Cl. Ped. Nort. (versión esp.), 1984; 1: 3-19.
3. MANCIAUX, M.: *Principales maladies chroniques*. En *Pédiatrie Sociale*. Flammarion Sciences (París), 2.ª ed., 1977; 463-468.
4. MANCIAUX, M.; DESCHAMPS, J. P.; FRITZ, M. T.: *Enfants handicapés et malades chroniques*. En *Santé de la Mère et de l'Enfant: nouveaux concepts en Pédiatrie Sociale*. Flammarion Sciences (París), 1984; 345-369.
5. GARCÍA CABALLERO, C.: *Desarrollo de la Pediatría Social en el primer nivel asistencial*. Libro de Actas. V Simposio Español de Pediatría Social. Tenerife, 1981; 7-120.
6. DEL CAMPO, S.; NAVARRO, M.: *Análisis sociológico de la familia española*. Ariel (Barcelona), 1.ª ed., 1985; 167-184.

Cirugía sin cateterismo en cardiopatías congénitas por cortocircuito

J. ARDURA, H. GONZÁLEZ, D. MARTÍN y S. ALBEROLA

RESUMEN: Se valoran las posibilidades de llevar a cabo cirugía cardíaca sin cateterismo cardíaco en cardiopatías congénitas con shunts arteriovenosos. Se aplican fórmulas multivariantes derivadas de la clínica (CIV) y se comparan con parámetros equivalentes determinados por exploraciones complementarias y cateterismo. Se cuantifican parámetros morfológicos por ecocardiografía bidimensional y se comparan con las mismas cuantificaciones efectuadas en el tiempo quirúrgico. Existe buena correlación entre las determinaciones anatómicas cuantitativas determinadas por eco y cirugía para la CIA (r 0,99, $p < 0,001$) y la PCA (r 0,95, $p < 0,01$). Así como en la CIV, para la relación del diámetro del corazón (IC/T) y el QP/QS estimado por fórmula clínica (r 0,73, $p < 0,01$); y la relación de presiones pulmonar y aórtica por clínica y cateterismo (r 0,72, $p < 0,05$). La clínica y sus exploraciones complementarias incruentas pueden rebasar el nivel de diagnóstico morfológico y acercarse con precisión a la valoración funcional, permitiendo tomar decisiones quirúrgicas sin necesidad de cateterismo en algunas de las cardiopatías por cortocircuito más prevalentes. PALABRAS CLAVE: CARDIOPATÍA CONGÉNITA. CIRUGÍA. ECOCARDIOGRAFÍA. CATETERISMO CARDÍACO. COMUNICACIÓN INTERAURICULAR. COMUNICACIÓN INTERVENTRICULAR, PERSISTENCIA DEL CONDUCTO ARTERIOSO.

SURGERY WITHOUT CATHETERISME FOR CONGENITAL HEART DISEASES WITH ARTERIOVENOUS SHUNT (SUMMARY): The clinical and echocardiographic parameters, in patients with congenital heart disease with arteriovenous shunt are studied in order to establish surgical indications without cardiac catheterization. The correlations among clinical multivariate formula and TM, and cross sectional echocardiographic applications, are made; and also between them and the data obtained from catheterism and surgical procedures in the same patients. There is a good correlation between echo and surgical data in anatomical measurement in patients with atrial septal defect ($r = 0,99$; $p < 0,001$) and ductus arteriosus ($r = 0,95$; $p < 0,01$). Significant correlation was also found between clinical (QP/QS) and radiological (C/T ratio) data in ventricular septal defect ($r = 0,73$; $p < 0,01$), and between clinical and hemodynamic data of the pulmonary and aortic pressure ratio ($r = 0,72$; $p < 0,05$). The clinical studies and the non aggressive explorations are able to give more anatomic information such as true functional diagnosis. These new explorations could be used to establish surgical operations in some prevalent congenital heart diseases. KEY WORDS: CONGENITAL HEART DISEASE. CARDIAC SURGERY. ECHOCARDIOGRAPHY. CARDIAC CATHETERISME. ATRIAL SEPTAL DEFECT. DUCTUS ARTERIOSUS. VENTRICULAR SEPTAL DEFECT.

INTRODUCCIÓN

La conjunción de numerosos esfuerzos ha producido los cambios en los resultados de la atención médica al niño portador de cardiopatía congénita (CC). El problema que actualmente se plantea, concierne a la posibilidad de llevar a cabo la cirugía, eludiendo el cateterismo cardíaco, sus riesgos y costes (1). En casos muy limitados será teóricamente posible, tal como la persistencia del conducto arterioso (PCA) asintomática en niños mayores de dos años; o la cirugía paliativa en CC cianógenas con isquemia pulmonar de recién nacido y lactante (2). Pero dado lo asequible de las exploraciones incruentas, repetibles y fiables, como los ultrasonidos (US), con su información anatómica y fisiopatológica, en la práctica nunca se da tal posibilidad, ni debe darse ese supuesto teórico.

Pero el intento de eludir el cateterismo no es nuevo; como tantas otras cosas ya se hizo la experiencia americana; y se hizo en una época en la que los US no estaban disponibles con la misma facilidad, y por el único recurso incruento era la clínica, incluyendo las exploraciones complementarias clásicas de radiología y EGB.

El estudio cooperativo regional de New England (3-6), llegó a producir una serie de fórmulas multivariantes a expensas de datos clínicos, cuya información cuantificable se correlacionaba significativamente con los datos hemodinámicos; y por tanto se acercaba al intento teórico de poder sustituirlos o cuando menos establecer la indicación del «tiempo para la cirugía». La indicación de cateterismo vendría exigida por la necesidad de información anatómica o fisiopatológica adicionales para el cirujano.

Personalmente hemos utilizado las fórmulas de estimación indirectas del grupo americano en una serie de CC, algunas de las cuales tienen además el refrendo he-

modinámico y quirúrgico. Otras han ido a cirugía con la base clínica (Ductus arteriosus), o con la ayuda supletoria del eco bidimensional (Comunicación interauricular y Ductus). Los resultados de esta experiencia son el motivo de esta comunicación.

MATERIAL Y MÉTODOS

La población de estudio está constituida por 18 casos de comunicación interauricular (CIA), 42 casos con persistencia del conducto arterioso (PCA) y 13 casos de comunicación interventricular (CIV). Todos los PCA fueron operados sin cateterismo; 7 de las 18 CIA fueron operadas sin cateterismo, con la base exclusiva del eco bidimensional (BD); los 13 casos de CIV fueron valorados hemodinámicamente con fórmulas multivariantes y por cateterismo cardíaco y 7 de ellos posteriormente operados.

En cada caso se han cuantificado las variables básicas de la clínica cardiológica, radiología de tórax, electrocardiograma y fonocardiograma. Se obtuvieron parámetros ecográficos en modo M en todos los casos; y bidimensionales en 7 casos de CIA y 5 PCA. En las CIV se cuantificaron los parámetros hemodinámicos QP/QS, Presión pulmonar/aórtica y Resistencia pulmonar/aórtica, mediante fórmulas multivariantes elaboradas por el programa regional de New England (4, 5); tomando como controles los mismos parámetros cuantificados a través del cateterismo cardíaco según el principio de FICK.

En los casos en los que la cirugía aportó información anatómica cuantitativa, fue correlacionada con la misma información obtenida por ecografía bidimensional.

El análisis estadístico y gráfico de la información se llevó a cabo en un ordenador Apple II C con programas ED-SCI Statistics, Appleplot e Imagewriter ToolKit.

Las variables cuantitativas se expresan en valores de la media \pm desviación estándar. La comparación y asociación entre grupos se realizó con el test de Student y regresión lineal. Se tomó como nivel de significación un valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Los aspectos generales de mayor interés se concentra en la tabla I y los parciales de cada tipo de CC en las tablas II-IV. El contraste de la fiabilidad de parámetros

TABLA I. DATOS DE INTERES GENERAL EN TODAS LAS CC

	CIA	PCA	CIV
CASOS	18	47	13
HEMBRAS	72 %	64 %	15 %
EDAD	$5,7 \pm 3$	$3,8 \pm 3$	$4,5 \pm 7$
SÍNTOMAS	28 %	32 %	69 %
FREMITO	—	46 %	84 %
SOPLO S.	3,13	$4 \pm 0,9$	$4 \pm 0,7$
FRECUENCIA	98 ± 14	—	—
EJE QRW	81 ± 60	—	—
I C/T	55 ± 6	54 ± 6	57 ± 6

I C/T = índice cardio-torácico.

TABLA II. DATOS DE INTERES EN LA CIA

SOPLO DIASTÓLICO	50 %
ONDA P	$1,5 \pm 0,6$
P-R	152 ± 29
M. PARADÓJICO	66 %
CIA (ECO BD)	$1,44 \pm 1$
SHUNT I-D	$4,72 \pm 2,4$
QP/QR	$2,68 \pm 0,8$

TABLA III. DATOS DE INTERES EN LA PCA

S. CONTINUO	46 %
AI/AO (ECO TM)	$1,25 \pm 0,2$
AI/AO (ECO BD)	$1,34 \pm 0,32$
TAMAÑO PCA (ECO BD)	$5,4 \pm 1$
TAMAÑO PCA (CIRUGÍA)	$6,91 \pm 2$

TABLA IV. DATOS DE INTERES EN LA CIV

SOPLO DE LLENADO	46 %
AUMENTO DE VASCULARIDAD	92 %
RV 5 + SV 1	20 ± 7
RELACIÓN AI/AO ECO TM	$1,2 \pm 0,3$
QP/QS ESTIMADO	$2,1 \pm 0,6$
QP/QS EN CATETERISMO	$1,9 \pm 0,5$
RP/RS ESTIMADO	$0,4 \pm 0,1$
RP/RS EN CATETERISMO	0,12
SHUNT IZDA.-DERECHA EN CATETER.	$2,3 \pm 0,3$
PP/PAo EN CATETERISMO	$0,5 \pm 0,3$
TAMAÑO CIV EN CIRUGÍA	8 ± 5

clínicos para la predicción de la indicación quirúrgica se llevó a cabo mediante diversas correlaciones y comparaciones (Figuras 1-4). En 7 casos de CIA operados sin cateterismo, la correlación entre el tamaño del defecto médico por eco BD y la constatación anatómica quirúrgica, presentó una r de 0,99 con $p < 0,001$ (Figura 1). También mostraron correlación significativa el cortocircuito y la relación QP/QS (8 casos), con r de 0,63 y $P < 0,05$. La correlación del cortocircuito y la relación QP/QS con el tamaño quirúrgico de la CIA no fue significativa; pero solamente pudo establecerse en 5 casos.

En 5 casos de PCA operados sin cateterismo, el diámetro medio por eco BD y en el acto quirúrgico, mostró una correlación significativa con $r = 0,95$ y $P < 0,01$ (Figura 2); y la relación AI/AO medidas por eco TM y BD una r de 0,97 con $P < 0,01$. Pero no fueron significativas las correlaciones de la razón AI/AO medida por eco TM y BD con el diámetro del ductus medido con eco BD y en la cirugía, si bien el número de casos era muy reducido.

Finalmente, los 13 casos de CIV explorados hemodinámicamente, en los que se hicieron estimaciones clínicas con fórmulas multivariantes, mostraron correlación significativa el IC/T con el QP/QS estimado ($r = 0,73$, $p < 0,001$; Figura 3); la relación AI/Ao con el QP/QS estimado

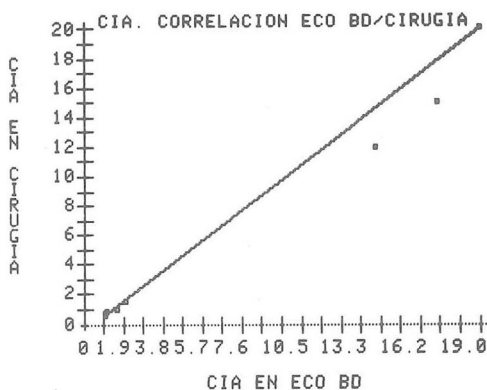


FIG. 1. Tamaño de la CIA. La medición incruenta por eco y su control durante la cirugía, se muestran asociados de forma estadísticamente significativa con $r = 0,99$ y $p < 0,001$

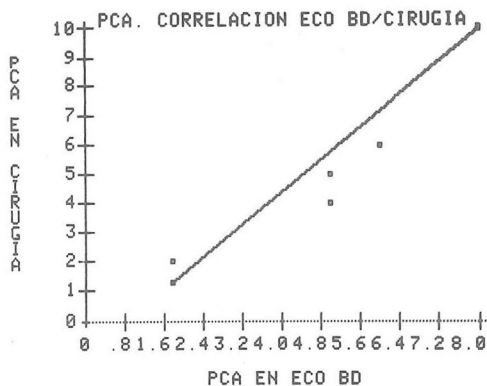


FIG. 2. Medición del diámetro del ductus. Correlación entre la comprobación quirúrgica y el eco bidimensional

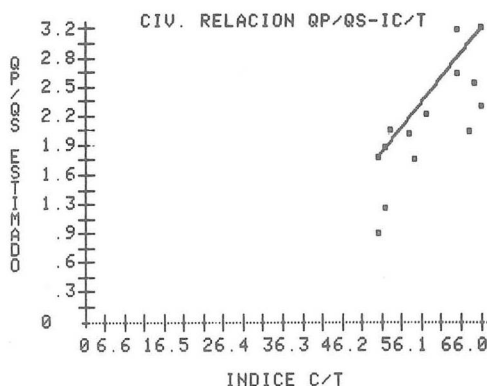


FIG. 3. Relación entre el flujo del cortocircuito (QP/QS) estimado por fórmula multivariable y el diámetro del corazón (IC/T). La relación resulta estadísticamente significativa

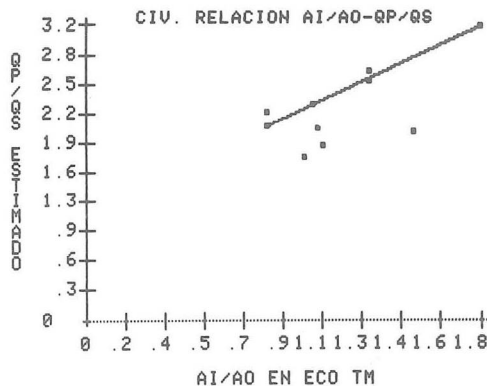


FIG. 4. Valoración incruenta del volumen del cortocircuito en la CIV. Correlación entre el método de fórmula multivariable y el cociente AI/Ao por eco TM. La asociación es significativa con $r = 0,95$ y $p < 0,01$

($r = 0,67$, $p < 0,05$; Figura 4) y la relación Presión pulmonar/Presión aórtica ($r = 0,72$, $p < 0,05$). No resultaron significativas las correlaciones siguientes:

RVS + SVI. Relación AI/Ao por eco TM
 RV5 + SVI. QP/QS estimado
 QP/QS estimado. QP/QS cateterismo
 QP/QS estimado. . . Shunt Izqda.-dcha. cat.
 RP/RS estimado. RP/RS cateterismo
 QP/QS cateterismo. . . Shunt I-D cateterismo
 QP/QS estimado. . . Tamaño CIV en cirugía
 QP/QS cateterismo. Tamaño CIV en cirugía

DISCUSIÓN

Los resultados previamente expuestos demuestran que el tamaño y localización de las CIA por eco BD es fiable y permite la indicación quirúrgica sin cateterismo en casos no complicados, particularmente sin aumento de la presión pulmonar. La estimación del diámetro del PCA por eco BD, se asocia significativamente con la estimación anatómica quirúrgica; no así la relación AI/AO. La aplicación de fórmulas

multivariantes en la CIV, sólo muestra asociación significativa entre los cálculos de la relación QP/QS y el IC/T; así como para la relación AI/Ao por eco TM y el cálculo estimado de la relación QP/QS. A destacar que no ha habido correlación para las cuantificaciones de QP/QS ni RP/RS estimadas con fórmulas multivariantes y por cateterismo; así como tampoco entre las mediciones del shunt y la relación QP/QS cuantificados por cateterismo. Así pues, la clínica puede rebasar el nivel del mero diagnóstico morfológico y acercarse con precisión a la valoración funcional. La confirmación de sus previsiones por medio de la eco BD y el Doppler (7-11), creemos que son elementos que pueden conferir mayor seguridad y garantía a la decisión de operar sin necesidad de cateterismo cardíaco previo, en algunas de las CC más prevalentes.

La CIV se muestra como la cardiopatía en la que menor relación existe entre los cálculos por fórmulas estimadas y los cálculos hemodinámicos. Ello puede ser debido al porcentaje de niños menores de dos años (38 %), que restan fiabilidad a las fórmulas multivariantes, tal como señalan los autores americanos (6). La clínica y las exploraciones clínicas incruentas, pueden establecer el grado de repercusión funcional de una CC a través de los diversos parámetros de uso habitual. De ello puede derivar la indicación de cirugía en cada caso individualizado. Así, la edad, complicaciones evolutivas (insuficiencia cardíaca, crisis hipoxémicas, endocarditis bacteriana, etc.), peso y estado nutricional, son parámetros habituales en discusión clínico-quirúrgica. Otros como el EGB, fono, radiología y determinaciones de laboratorio, tienen por una parte valor diagnóstico, bien sindrómico, bien de especificidad; y además valor como indicadores para la cirugía (refuerzo creciente de 2.º ruido, soplo diastólico de llenado, cardiomegalia, hipervasculariad, etc.).

En las indicaciones urgentes, en general paliativas, la información clínica puede constituir base suficiente. En las indicaciones electivas suelen sentar la base que inicia el proceso de la indicación quirúrgica. Otros numerosos tipos de CC, requieren información anatómica (naturaleza, localización, severidad, asociaciones, circulación coronaria, etc.) y fisiopatológica (shunts, presiones, resistencias, etc.) adicionales, antes de la cirugía y hoy por hoy, es imprescindible el cateterismo cardíaco. En la evaluación postoperatoria, de nuevo adquieren vigencia los métodos con base clínica o tecnología incruenta.

En nuestra experiencia personal, el análisis que presentamos apoya en nuestro entender la posibilidad de cirugía sin cateterismo en la CIA y PCA sin complicaciones.

En la actualidad es preponderante el crecimiento de los métodos no invasivos (eco, doppler, Holter, ergometría) (1, 2, 7-12) o escasamente invasivos (radioisótopos), en el diagnóstico cardiológico determinando el desplazamiento del cateterismo como recurso exclusivo en la fiabilidad; y por otro lado, la tendencia de éste a suplir funciones terapéuticas en otro tiempo exclusivas de la cirugía (atrioseptostomía, embolizaciones, valvuloplastias, etc.) (9, 13, 14).

Hasta el momento y con carácter general, esta evolución no parece aportar sino beneficios. En primer lugar para el paciente, que se ve expuesto a menos riesgos y molestias y puede ser atendido con mayor rapidez. En segundo lugar para los hospitales y su economía, al sustituir procedimientos gravosos (cateterismo, circulación extracorpórea) por otro mucho más baratos (eco, doppler, materiales fungibles).

Los resultados, aun con el número de casos reducidos en alguno de los diagnósticos, se muestran significativos y acreditan la confianza otorgada en su día por el es-

tudio colaborativo americano a series más amplias. En consecuencia, las estimaciones clínicas que asocian diversos parámetros (multivariantes), constituyen un método suficiente para valorar la repercusión hemodinámica de estas CC y son válidas para llegar hasta la indicación del «tiempo para la cirugía», que requiere la matización de la exploración hemodinámica. Pero en algunas (CIA, PCA) puede ser obviado con suficiente garantía cuando se dispone de eco BD y doppler.

La verificación anatómica durante el acto quirúrgico, nos ha permitido asegurar la confianza en los métodos no invasivos para estos tipos de CC, cuando no hay complicaciones añadidas. Y esperamos que este criterio se confirme en la experiencia de centros con mayor volumen asistencial.

De ser así, podríamos pasar a la indicación rutinaria de cirugía sin cateterismo, con protocolos incruentos específicos para algunas de las CC más prevalentes en la práctica clínica, alcanzando un nuevo objetivo de trascendencia médica y social. Es-

te objetivo podría a su vez ser el primero de una cadena, cuyo futuro no podemos vislumbrar; pero que intuimos como asequible cuando consideramos el crecimiento y perfección de las tecnologías que ahora nos ayudan.

El riesgo derivado de la posibilidad de errores, aun los imponderables, se minimizan en esos tipos de CC por la posibilidad de ser enmendados en el mismo acto quirúrgico, sin repercusión adicional en las estadísticas de resultados.

Por todo ello, desde aquí proponemos la constitución de una o más comisiones que elaboren los protocolos necesarios para el estudio colaborativo español de cirugía sin cateterismo cardíaco, en los tipos de CC que se estimen más idóneos y con los parámetros y controles pertinentes. Labor que puede iniciarse desde las Sociedades Científicas, o en su defecto por los propios interesados, que somos todos los grupos preocupados por la recuperación de niños portadores de CC, para su completa integración e inserción en la sociedad.

BIBLIOGRAFIA

1. HUHTA, J. C.; GLASOW, P.; GUTGESELL, H. P.; MURPHY, D. J.; MCNAMARA, D. G.: *Surgery for Congenital Heart Disease with and without cardiac catheterization: An analysis of operative mortality*. *Pediatr. Cardiol.*, 1978; 8: 65.
2. QUERO, M.; MAITRE, M. J.; MONTEROSO, J.; RICO, F.: *Palliative shunts indicated on the basis of non invasive diagnosis (2D echocardiography)*. *Pediatr. Cardiol.*, 1987; 8: 72.
3. NADAS, A. S.: *General introduction. Report from the joint study on the natural history of congenital heart defects*. *Circulation*, 1977; 56 (suppl. I): 3-4.
4. MIETTINEN, O. S.; REES, J. K.: *Methodology. Report from the joint study on the natural history of congenital heart defects*. *Circulation*, 1977; 56 (suppl. I): 5-12.
5. WEIDMAN, W. H.; GERSONY, W. N.; NUGENT, E. W.; DU SHANE, J. W.; ROWE, R. D.: *Indirect assessment of severity in ventricular septal defect. Report from the joint study on the natural history of congenital heart defects*. *Circulation*, 1977; 56 (suppl. I): 24-33.
6. WEIDMAN, N. H.: *Summary and conclusion. Report from the joint study on the natural history of congenital heart defects*. *Circulation*, 1977; 56 (suppl. I): 34-35.
7. CASALDÁLIGA, J.; SERES, L.; GIRONA, J.; SAMARTÍ, J.; MESTRE, M.; ROCA, J.: *Cálculo del gradiente de presión en la estenosis aórtica y pulmonar mediante doppler pulsado. Nuestra experiencia en pacientes en edad pediátrica*. *Rev. Esp. Cardiol.*, 1986; 39 (sup. I): 52-58.
8. BRITO, J. M.; MAITRE, M. J.; RICO, F.; PÉREZ, J.; VILLAGRA, F.; LÓPEZ, S.; GÓMEZ, R.; VELLIBRE, D.; SÁNCHEZ, P. A.: *Cirugía de las cardiopatías congénitas. Indicación quirúrgica mediante ecocardiografía 2D*. *Rev. Esp. Cardiol.*, 1987; 40 (sup. I): 17.

9. LAN, K.-C.; MOK, C.-K.; LO RNS; LEUNG, M. P.; YEUNG, C.-Y.: *Ballon atrial sptostomy under two-dimensional echocardiographic control*. *Pediatr. Cardiol.*, 1987; 8: 35-38.
10. KADAR, K.; BENCHY, L.; PALIK, T.; LOZADI, K.; HARTYANSZKY, I.: *Two-dimensional and doppler echocardiographic evaluation of coarctation in newborns and in fans*. *Pediatr. Cardiol.*, 1987; 8: 85.
11. SUTHERLAND, G. R.; COLLO, A. M.; KEETON, B. R.; MONRO, J. L.; SHORE, D. F.: *Surgery without invasive investigation in infantile coarctation syndrome*. *Pediatr. Cardiol.*, 1987; 8: 76.
12. BERRY, G. C.; LÓPEZ, M. S.: *Ergometría en niños*. En P. A. Sánchez, *Cardiología Pediátrica* I. Salvat. Barcelona, 1986: 139-142.
13. SIMÓN, J.; SAMARTÍ, J.; DE PABLO, J. M.: *Valvuloplastia pulmonar. Procedimiento simplificado*. *Rev. Esp. Cardiol.*, 1987; 40 (sup. I): 74.
14. GARCÍA, A.; FERNÁNDEZ, A.; BENITO, F.; CASTRO, M. C.; RUBIO, D. M.; MORENO, F.: *Angioplastia transluminal de coartación aórtica. Experiencia en 18 casos*. *Rev. Esp. Cardiol.*, 1987; 40 (sup. I): 8.

Disminución de los anticuerpos antigliadina y de la beta-2 microglobulina en los niños celíacos de acuerdo a su edad *

E. ARRANZ; A. BLANCO; M. ALONSO; C. CALVO y P. SOLÍS **

RESUMEN: El estudio de la beta-2 microglobulina (B-2m) y de los anticuerpos antigliadina de clase IgG (AAG-G) y de clase IgA (AAG-A) habían sido anteriormente propuestos como una ayuda en el diagnóstico de la enfermedad celíaca. En el presente trabajo se incluyen 48 sueros de 33 niños celíacos en actividad, con atrofia vellositaria subtotal. Se encontró una correlación negativa entre la edad de los pacientes y los AAG-G ($p < 0,05$); AAG-A ($p < 0,05$) y la B-2m ($p < 0,01$). No hubo diferencias significativas entre los resultados obtenidos al diagnóstico o durante la prueba de provocación, aunque existía una ligera disminución. Varios factores intervienen en la intensidad de la respuesta inmunitaria al gluten y la edad de los enfermos en uno de ellos. Los resultados muestran la necesidad de tener en cuenta la edad de los niños antes de interpretar los datos de los AAG y B-2m. **PALABRAS CLAVE:** ENFERMEDAD CELÍACA. ANTICUERPOS ANTIGLIADINA. BETA-2 MICROGLOBULINA.

DECREASE OF ANTIGLIADIN ANTIBODIES AND BETA-2 MICROGLOBULIN IN COELIAC CHILDREN ACCORDING TO THEIR AGE (SUMMARY): The measurement of antigliadin antibodies of IgG-class (AGA-G), IgA-class (AGA-A) and seric beta-2 microglobulin (B-2m) had previously been proposed as a help in the diagnosis of coeliac disease. In the present work are included 48 sera from 33 active coeliac children with subtotal villous atrophy. A negative correlation between the patients age and the levels of AGA-G ($p < 0,05$), AGA-A ($p < 0,05$) and B-2m ($p < 0,01$) was found. There was not significant differences between the results obtained at the diagnosis moment or during the challenge test, although they had a light decrease. Several factors contribute to the intensity of immune response to gluten, and the patients age is one of these. The results show the need of taking into account the age of coeliac children before interpreting data of AGA or B-2m. **KEY WORDS:** COELIAC DISEASE. ANTIGLIADIN ANTIBODIES. BETA-2 MICROGLOBULIN.

El diagnóstico de la enfermedad celíaca puede sospecharse por la historia y la exploración clínica. En unos casos es muy típica, pero en otros se presenta con escasa sintomatología. Sólo puede confirmarse por la biopsia intestinal. Teóricamente se precisan 3 biopsias, pero la ma-

yoría de los pacientes acaban sufriendo muchas más. Con el fin de hacerlas en los momentos más idóneos y en los pacientes más sugerentes y atípicos (1), se propuso la determinación previa de pruebas de laboratorio menos agresivas, como la beta-2 microglobulina (B-2m) (2) y es-

* Trabajo realizado con ayudas del FIS (86/993 y 86/394).

** Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina. Valladolid.

pecialmente los anticuerpos antigliadina (3, 4, 5, 6).

Los anticuerpos antigliadina de clase IgG (AAG-IgG) y de clase IgA (AAG-IgA) están elevados en la fase de actividad, se normalizan durante la remisión y vuelven a hacerse positivos en las pruebas de provocación (7). Su uso diagnóstico se está extendiendo ampliamente y numerosos hospitales la emplean ya rutinariamente. El tiempo que tardaban los enfermos en recaer después de la reintroducción de gluten es muy variable, tanto en lo que se refiere a manifestaciones clínicas como a las puramente serológicas. Además es frecuente observar que la intensidad y extensión de los síntomas, durante las provocaciones no es tan intensa como lo fue al diagnóstico. Esta situación puede ser debida a la mayor edad de los enfermos, a la maduración intestinal e inmunológica o a otras circunstancias todavía no conocidas (8, 9).

En este artículo intentamos conocer el comportamiento de los anticuerpos AAG en niños celiacos según la edad de los pacientes y que se trate de un caso en el momento del diagnóstico o durante la prueba de provocación.

MATERIAL Y MÉTODOS

Pacientes. En el estudio se incluyeron 48 sueros correspondientes a 33 niños celiacos, de los que 16 estaban en el momento del diagnóstico y los otros 32 en fase de provocación. En todos los casos la extracción de sangre coincidió con la realización de la biopsia intestinal presentando una mucosa plana. Los sueros se guardaron a -20°C hasta el momento de su estudio. El estudio seriado, al diagnóstico y en provocación, fue posible en 8 de los casos. La edad osciló entre 11 meses y 8 a. 4 m. para los niños estudiados al diagnósti-

co, y entre 2 a. 8 m. y 6 a. 9 m. para los que estaban en fase de provocación.

Métodos. Los AAG se midieron por la técnica de ELISA, según detalles previamente publicados (8). En resumen, la técnica consistió en fijar gliadina (Sigma) 50 $\mu\text{g}/\text{dl}$. 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 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:

$$uu = (\text{DO suero del enfermo} / \text{DO suero de referencia}) \times 100$$

La beta-2 microglobulina (B-2m) se midió por ensayo comercial (Pharmacia). En todas las determinaciones se consideraron elevadas las cifras que superaron los niveles medios más 2 desviaciones estándar de un grupo de niños normales de edad comparable previamente estudiados (8, 9).

Para valorar los resultados se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson y la prueba de Spearman realizándolos en un ordenador Macintosh con el programa Stat View 512+.

RESULTADOS

Los valores de AAG-G, AAG-A y B-2m tienen una correlación inversa con la edad que resultó significativa con el test de Pearson y el de Spearman (Tabla I y Fig. 1). La correlación es ligeramente superior para la B-2m ($p < 0,01$) que para los anticuerpos ($p < 0,05$) (Tabla II). Estos valores no son totalmente dependientes entre sí, sólo hubo correlación positiva entre las cifras de B-2m y AAG-G ($p < 0,01$) (Tabla III).

TABLA I. ANTICUERPOS ANTIGLIADINA Y BETA-2 MICROGLOBULINA EN ENFERMOS CELIACOS EN ACTIVIDAD

EDAD	AAG-G*	AAG-A*	B-2m ($\mu\text{g/dl.}$)
0-2a.(n.12)	126 \pm 29	71 \pm 60	3,1 \pm 1,2
2-4a.(n.12)	87 \pm 46	58 \pm 50	2,8 \pm 1,0
4-6a.(n.15)	93 \pm 40	31 \pm 23	2,1 \pm 0,8
6-8a.(n.8)	88 \pm 35	27 \pm 32	2,1 \pm 0,4
0-2a.(n.12)	<46,2	<22,7	<2,00

* AAG-G y AAG-A: anticuerpos anti gliadina de clase IgG e IgA expresados en unidades aleatorias (%) de acuerdo a un suero patrón.

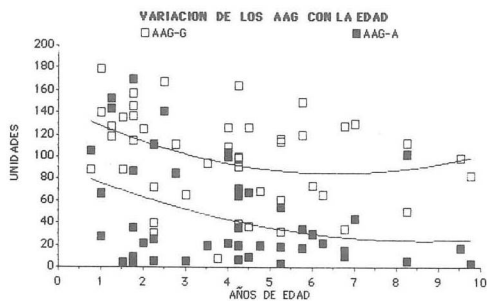


FIG. 1. Correlación entre los valores de AAG de clase IgG y de clase IgA en 48 celiacos en actividad con biopsia plana, simultáneamente realizada, y la edad. La línea superior representa la regresión polinomial de los AAG-G y la inferior de los AAG-A

TABLA II. CORRELACION ENTRE LA EDAD Y LOS NIVELES DE ANTICUERPOS ANTIGLIADINA Y DE BETA-2 MICROGLOBULINA SERICA

GRUPO DE CASOS	AAG-G		AAG-A		B2m	
	n	p	n	p	n	p
AL DIAGNÓSTICO	21	N.S.	21	N.S.	20	N.S.
EN PROVOCACIÓN	27	N.S.	27	N.S.	22	N.S.
GRUPO TOTAL	48	<0,05	48	<0,05	42	<0,01

n.: Número de casos estudiados.

p.: Probabilidad estadística para el coeficiente de correlación (r).

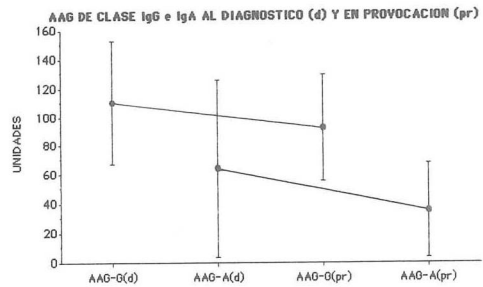


FIG. 2. Niveles medios \pm DS de los AAG-G y AAG-A realizados al diagnóstico y en la provocación. Las diferencias no fueron estadísticamente significativas

TABLA III. CORRELACION ENTRE LOS AAG DE CLASE IgG E IgA Y LOS NIVELES DE BETA-2 MICROGLOBULINA

B-2m / AAG-G	p < 0,01
B-2m / AAG-A	N.S.
AAG-G / AAG-A	N.S.

Cuando se valoraron por separado los celiacos en el momento del diagnóstico (16 casos) y los que estaban durante la prueba de provocación (32 casos) no se encontró correlación inversa con la edad ni de los AAG, ni de la B-2m, aunque mostraban tendencia hacia el descenso (Tabla II). Tampoco resultaron significativas las diferencias entre las diferentes series de valores obtenidas al diagnóstico y durante la provocación (Fig. 2).

DISCUSIÓN

El aumento de AAG-G y AAG-A y de beta-2m en el suero, es habitual en los celiacos durante la fase de actividad de la enfermedad. Nosotros habíamos encontrado cifras altas de AAG-G en el 91 %; AAG-A en el 61 % y beta-2m en el 40 % (9, 10). Al suprimir el gluten de la dieta los valores de AAG tendían a la normalidad, volviendo a subir tras someter a los pacientes a una prueba de provocación con

gluten. La elevación fue menor en este momento, que al diagnóstico, aunque no llegó a ser significativa la diferencia.

El progresivo descenso observado puede estar relacionado directamente con la edad del niño. Otra posibilidad es que la situación antigénica en las provocaciones, que se realiza en edades posteriores, no sea equivalente a la del momento del diagnóstico, y que la edad no sea exactamente la causa del progresivo descenso. Sin embargo, el grado de atrofia de la biopsia intestinal fue idéntico en ambos grupos.

Cuando relacionamos con la edad únicamente los valores del grupo de casos estudiados en fase de diagnóstico o en fase de provocación, se mantiene la misma correlación negativa del grupo general, pero ya no es suficientemente significativa. Quizás un número mayor de casos, con un rango de edades más amplio, le diera la precisa significación a los tests estadísticos.

La edad del niño parece jugar un importante papel en la respuesta contra antígenos orales, que varía con el grado de madurez de la mucosa gastrointestinal (11). Es conocido el aumento de anticuerpos de clase IgA frente a diversas proteínas de la dieta, entre las que el gluten es una de las más comunes. La edad de la primera ingesta de esta proteína puede condicionar las posteriores respuestas (12). Por otra parte, la composición de la dieta varía con los años, de modo que la cantidad de gluten ingerida por un lactante es proporcionalmente más alta que la de un niño mayor, con dieta más diversificada. Todavía no está perfectamente aclarada la relación dosis-efecto que pudiera existir en la enfermedad celiaca. Algunos autores vieron en niños menores de 2 años un aumento de AAG-A, sin un comportamiento similar de otras clases de anticuerpos, lo que configura, según ellos, un patrón de maduración fisiológico de IgA habitual en los niños (13).

La prueba de provocación suele realizarse en niños mayores, cuando cabe esperar la existencia de una mucosa intestinal más madura y quizás menos permeable. El aumento de los anticuerpos es menor. Parece existir una cierta «adaptación» al antígeno, o quizás los anticuerpos locales lleguen a comportarse como protectores impidiendo el contacto de la gliadina con la mucosa intestinal.

Otro factor importante podría ser el diferente grado de susceptibilidad a la gliadina, y a sus distintas fracciones, entre unas personas y otras. Ciertos factores genéticos parecen estar implicados en el control de la respuesta inmune humoral a la gliadina, tal es el caso de los pacientes con fenotipos HLA-DR3 y DR7 que son portadores de títulos más elevados de AAG (14, 15, 16). Apoyando esos hechos se cita el retraso en la aparición de los síntomas en niños que mostrando estos fenotipos reciben lactancia materna. Otros marcadores genéticos relacionados con la respuesta de anticuerpos son los fenotipos Gm de las cadenas pesadas de la inmunoglobulinas (17).

Estos factores, de carácter genético, tendrían muy probablemente escasa importancia para explicar nuestros hallazgos. Sin embargo, es posible que sobre una base genética, la respuesta inmunitaria contra la gliadina resulte influenciada por factores ambientales relacionados con infecciones víricas intestinales (18), que favorecerían la aparición de reacciones cruzadas de anticuerpos. El número de contactos con estos virus, que puede ser variable con la edad, influiría en el grado de respuesta generada por la prueba de provocación con la gliadina.

Ribes y col. (19) hallaron, como nosotros (Fig. 3), un aumento de la B-2m en celíacos en actividad comparado a controles, pero sus diferencias eran menores. Quizás la explicación radique en que los 23 casos que ellos estudiaban estaban to-

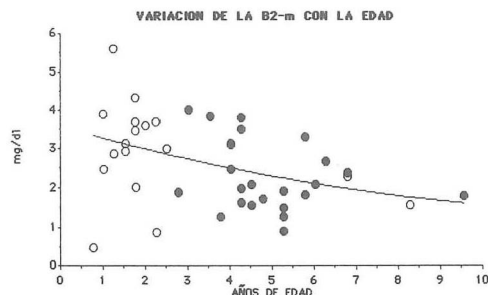


FIG. 3. Las cifras de B-2m descenden con la edad ($p < 0,01$), pero no hubo diferencias entre las obtenidas al diagnóstico (círculos blancos) y en la provocación (círculos negros)

dos en fase de provocación y es de suponer que tuvieran una edad media más elevada

que las de nuestros enfermos. Una de las hipótesis que intentaban explicar la elevación de la B-2m es que resultara de la destrucción masiva de enterocitos y su posterior reabsorción. Sin embargo el grado de lesión histológica es similar y su descenso con la edad, muy paralelo al de los AAG, sugiere que pueda relacionarse directamente con los mecanismos inmunológicos.

Independientemente del significado patogénico que pudiera tener el descenso de los AAG y de la B-2m con la edad, es un hallazgo que debe tenerse en cuenta a la hora de valorar sus resultados en un niño mayor, con el fin de indicar, o no, la realización de una biopsia.

BIBLIOGRAFIA

1. CACCIARI, E.; SALARDI, S.; VOLTA, U. y col.: *Can antigliadin antibody detect symptomless coeliac disease in children with short stature?* Lancet, 1985; 1: 1469-1471.
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. Gastroenterol. Nutr., 1985; 4: 388-392.
3. ARRANZ, E.; TELLERÍA, J. J.; BLANCO, A.: *Valor de los anticuerpos antigliadina.* 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 reticulín antibodies in childhood coeliac disease.* Lancet, 1983; 1: 874-875.
6. RIBES, C.; GILIAMS, J. P.; POLANCO, I.; PEÑA, A. S.: *IgA antigliadin antibodies in coeliac and inflammatory disease.* J. Pediat. Gastroenterol. Nutr., 1984; 3: 676-682.
7. VOLTA, U.; BONAZZI, C.; PISI, E.; SALARDI, S.; CACCIARI, E.: *Antigliadin and antireticulin antibodies in coeliac disease and at onset of diabetes in children.* Lancet, 1987; II: 1034-1035.
8. RIBES, C.; PEREDA, R. A.; FERRER, J.; PEÑA, A. S.: *The role of the measurement of IgA antigliadin antibodies in a pediatric unit in Spain.* J. Clin. Nutr. Gastroenterol., 1986; 1: 26-29.
9. ARRANZ, E.; BLANCO, A.; ALONSO, M.; GUIASOLA, J. A.; CALVO, C.: *Estudio sobre la especificidad de los diferentes anticuerpos antigliadina, séricos y secretores y de la beta-2 microglobulina en el diagnóstico de la enfermedad celiaca.* Premios Ordesa a la Investigación Pediátrica. Ed. Ordesa, S.A. Barcelona 1986, pp. 11-38.
10. BLANCO, A.; ARRANZ, E.; ALONSO, M.; TELLERÍA, J. J.: *Probable origen sistémico de los anticuerpos antigliadina de tipo IgA.* Rev. Esp. Alergol. Inmunol. Clín., 1987; 2: 185.
11. ARRANZ, E.; BLANCO, A.; ALONSO, M.; CALVO, C.; TELLERÍA, J. J.; GUIASOLA, J. A.; SÁNCHEZ VILLARES, E.: *IgA antigliadin antibodies are the most specific in children with coeliac disease.* J. Clin. Nutr. Gastr., 1986; 1: 291-295.
12. BLANCO, A.; LINARES, P.; ANDIÓN, R.; ALONSO, M.; SÁNCHEZ VILLARES, E.: *Development of humoral immunity system of the small bowel.* Allergol. Immunopathol., 1976; 4: 235-240.
13. FERGUSON, A.; CARSWELL, F.: *Precipitins to dietary proteins in serum and upper intestinal secretions of coeliac children.* Brit. Med. J., 1972; I: 75-77.

14. SAVILAHTI, E.; VIANDER, M.; PERKKIO, M.; VAINIO, E.; REUNALA, T.: *IgA antigliadin antibodies: A marker of mucosal damage in childhood coeliac disease*. Lancet, 1983; I: 320-322.
15. MEARIN, M. L.; RIBES, C.; BIEMOND, I.; POLANCO, I.; PEÑA, A. S.: *Influence of genetic factors on the serum levels of antigliadin antibodies in coeliac disease*. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr., 1984; 3: 373-377.
16. SCOTT, H.; HIRSCHBERG, H.; THORBY, E.: *HLA-Dr3 and HLA-Dr7 restricted T cell hyporesponsiveness to gluten antigen: A clue to the etiology of coeliac disease*. Scand. J. Immunol., 1983; 18: 163-167.
17. TOSI, R. VISHARA, D.; TANIGAKI, N.; FERRARA, G. B.; CICIMARRA, F.; BUFFOLANO, W.; FOLLO, D.; AURICCHIO, S.: *Evidence that coeliac disease is primarily associated with a Dc locus allelic specificity*. Clin. Immunol. Immunopathol., 1983; 28: 395-404.
18. KAGNOFF, M. F.; WEISS, J. B.; BROWN, R. J.; LEE, T.; SCHANFIELD, M. S.: *Immunoglobulin allotype markers in gluten-sensitive enteropathy*. Lancet, 1983; I: 952-953.
10. KAGNOFF, M. F.; AUSTIN, R. K.; HUBERT, J. J.; BERNARDIN, J. E.; KASARDA, D. D.: *Possible role for a human adenovirus in the pathogenesis of coeliac disease*. J. Exp. Med., 1984; 160: 1544-1557.
20. RIBES, C.; ENGUIDANOS, M. J.; PEREDA, A.; FERRER, J.: *Valores de beta 2 microglobulina en niños celiacos*. XI Reunión Gastr. Nutr. Pediatr. La Coruña 1986, p. 30.

Valor terapéutico de uma dieta hipoalérgica em crianças com dermatose por hipersensibilidade às proteínas do leite de vaca

L. BENTO, A. DA SILVA, J. SALAZAR DE SOUSA

RESUMEN: Veinte lactantes de ambos sexos y edades comprendidas entre un mes y dos años, con dermatosis de aparición posterior a la introducción de la leche de vaca, fueron estudiados clínica y analíticamente, procurando los autores investigar la existencia de una alergia a las proteínas de la leche de vaca y valorar la utilidad de una fórmula hipoalérgica a base de hidrolizado de caseína. En 14 lactantes (70 %) había historia familiar de atopia y en 17 (85 %) el valor de la IgE total (PRIST) era superior a 2 DS de las cifras medias para su edad, testimoniando la presencia de un fondo alérgico. En 8 (40 %) el RAST fue positivo, clase 3 y 4, para leche de vaca, lo que habla en favor de una alergia tipo I, debiéndose considerar la existencia de otros mecanismos inmunológicos en los restantes casos, en los que el RAST fue negativo o dudoso. En 14 (70 %) hubo buena respuesta clínica a la dieta de exclusión y la fórmula hipoalérgica fue bien tolerada. El test de provocación fue efectuado en 8 lactantes, después de un período de dieta de exclusión no inferior a 3 meses, pero dependiente de la severidad del cuadro clínico, edad del niño y respuesta al tratamiento. Se observó una recaída clínica en 2 de ellos y en los restantes se fue introduciendo progresivamente la leche de vaca en la dieta. Los autores concluyen que la leche de vaca y sus derivados son una importante causa de dermatosis infantil, especialmente en niños que tienen un elevado riesgo de alergia y que el uso de fórmulas hipoalérgicas es un tratamiento que debe ser considerado en estas situaciones. PALABRAS CLAVE: ALERGIA. LECHE DE VACA. HIDROLIZADO DE CASEÍNA.

THERAPEUTIC VALUE OF HIPOALLERGIC FORMULAS IN INFANTS WITH HYPERSENSITIVITY DERMATOSIS TO COW'S MILK PROTEIN (SUMMARY): Twenty children of both sexes from one to two years of age with dermatosis appearing after introduction of cow's milk or derivatives in their diet, were studied from a clinical and a laboratory point of view. In an attempt to investigate the existence of an allergy to the proteins of cow's milk and to evaluate the therapeutic effect of an hypoallergic formula made of casein hydrolysate. In fourteen children (70 %) there was a family history of atopic disease and in seventeen (85 %) the total IgE (PRIST) was higher than 2SD above the average for that age, proving the presence of an atopic background. In eight children (40 %) RAST was positive (class 3 and 4) for cow's milk, which is in favour of type I allergy. Other immunological mechanisms may have been present in the remaining cases in which RAST was negative. In fourteen children (70%) there was a good clinical response to diet exclusion and the hypoallergic formula was well tolerated. An oral challenge test was carried out in eight children after a period of exclusion diet not shorter than three months, but dependent on the severity of the clinical picture, the initial age of the child and the promptness of response to treatment. A clinical relapse was observed in two of them and in the others cow's milk was

progressively reintroduced in the diet. The authors conclude that cow's milk is an important cause of childhood dermatosis, especially in children who have a high allergic risk and the use of hypoallergic formulas is a treatment to be considered in these situations. KEY WORDS: COW'S MILK. ALLERGY. CASEIN HYDROLYSATE.

As dermatoses infantis, nas suas múltiplas formas clínicas, entre as quais se encontram a dermatite seborreica o eczema atópico e a urticária, têm uma incidência elevada na criança. O perigo de infecção secundária pelo prurido intenso que as acompanha e a fraca resposta à terapêutica tópica, com tendência para a recaída ou cronicidade, constituem um motivo de preocupação para os pais e para os pediatras. A sua etiologia nem sempre é clara, pensando-se resultarem da conjugação de factores constitucionais, atopia, reactividade alterada das glândulas sudoríparas e sebáceas e de factores ambientais, tendo especial importância o tipo de alimentação desde o nascimento. Muitas vezes são a primeira manifestação duma alergopatia que mais tarde vai revestir a forma de rinite alérgica ou de asma brônquica.

O presente trabalho tem como objectivo averiguar a importância etiológica do leite de vaca nestas dermatoses e avaliar a eficácia terapêutica duma formula hipoalérgica à base de hidrolizado de caseína*.

MATERIAL E MÉTODOS

Estudaram-se vinte crianças, dezasseis do sexo masculino e quatro do sexo feminino, de idades compreendidas entre um mês e dois anos, alimentadas com leite de vaca ou derivados à data do aparecimento das manifestações cutâneas. Cinco crianças (25 %) que correspondiam ao grupo etário até aos dois meses de vida, apresentavam um quadro de dermatite seborreica, nove (45 %) de eczema atópico, cinco (25 %) de urticária aguda e uma (5 %) de urticária crónica.

Uma história clínica foi efectuada em todos os casos, dando-se especial relevo à idade de introdução do leite de vaca ou seus derivados na dieta, idade de aparecimento das primeiras manifestações cutâneas, existência de outra sintomatologia associada e antecedentes familiares de atopia.

O doseamento da IgE total (PRIST) e da IgE específica para o leite de vaca (RAST) foi efectuada em todos os casos no início do ensaio e em alguns no seu final.

Todas as crianças foram submetidas a uma dieta de exclusão de leite de vaca e derivados durante um período mínimo de três meses sendo-lhes adminitrada, em alternativa, uma formula hipoalérgica à base de hidrolizado de caseína e mantendo-se os outros alimentos já introduzidos.

Uma avaliação clínica quinzenal foi feita durante o primeiro mês do ensaio e mensal nos meses seguintes.

No final do ensaio procedeu-se a um teste de provocação oral com leite de vaca em oito das vinte crianças em estudo. No primeiro dia o prova foi iniciada com a administração de 5 ml. de leite de vaca pasteurizado, duplicando-se a dose de meia em meia hora até se atingirem 40 ml. Nos dias seguintes foi-se aumentando progressivamente a dose, caso não surgisse qualquer sintomatologia, até ser atingida a dose diária adequada à idade da criança.

RESULTADOS

Em catorze crianças (70 %) havia história familiar de atopia e numa delas havia antecedentes familiares de alergia ao leite de vaca.

* Nutramigen, Mead Johnson, Bristol Farmacêutica Portuguesa.

O intervalo de tempo que decorreu entre a introdução do leite de vaca ou derivados e o aparecimento das manifestações cutâneas foi variável, parecendo relacionar-se com o tipo de dermatose.

Nas cinco crianças com urticária aguda os sintomas sauriram poucos minutos após a ingestão do leite e em todos os casos, excepto num, seguiu-se um quadro de prostração, sudorese, palidez cutâneo-mucosa, vômitos e ou diarreia; após a segunda administração do leite a sintomatologia repetiu-se, duma forma mais intensa, necessitando as crianças de recorrer a Serviços de Urgência.

Numa criança de nove meses com uma erupção urticariforme desde os quatro meses de vida, coincidindo com a introdução do leite de vaca na dieta, acompanhada de prurido intenso e renitente ao tratamento dermatológico, a sua etiologia só se tornou evidente pelo desaparecimento da dermatosa após instituição da dieta hipolérgica.

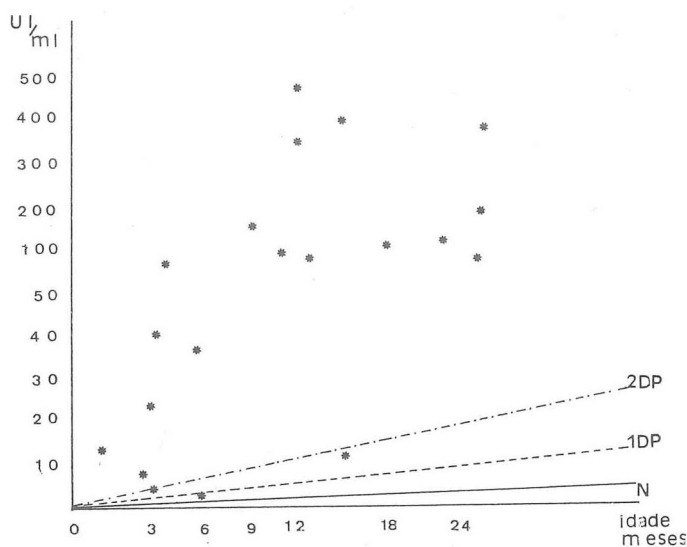
Nas cinco crianças com dermatite seborreica as manifestações cutâneas surgiram em média ao fim de três semanas e

em todas havia sintomas associados, nomeadamente diarreia crónica com malnutrição, obstrução nasal persistente ou infecções respiratórias recorrentes.

Nos nove casos de eczema atópico o intervalo médio foi de mês e meio e apenas em duas crianças o eczema constituía uma manifestação clínica isolada. Nas restantes, para além do eczema havia sintomas associados, como vômitos recorrentes, falência em ganhar peso, tosse crónica e bronquite sibilante com ou sem dispneia.

O doseamento da IgE total (PRIST) mostrou uma grande disparidade de valores que oscilaram entre 2 UI/ml. e 406 UI/ml., sendo o valor médio de 114,4 UI/ml. (valor médio normal 3,7 UI/ml.; valor médio + IDP 11,6 UI/ml.; valor médio + 2DP 35,6 UI/ml.). Dezassete crianças (85 %) tinham valores de IgE total superiores a 2DP acima da média para a idade; duas (10 %) tinham valores compreendidos entre IDP e 2DP e apenas num caso (5 %) o valor da IgE total estava no limite superior da normalidade (Figura 1).

FIGURA 1. Valores de IgE total (PRIST) nas vinte crianças estudadas. As linhas (—), (---) e (-.-) representam respectivamente, a média dos valores normais para as diferentes idades, 1 DP acima da média e 2 DP acima da média



O RAST para o leite de vaca foi negativo em nove crianças (45 %), da classe 1 em três crianças (15 %), da classe 2 em seis crianças (30 %) e da classe 4 em duas crianças (10 %).

Após a dieta de exclusão e introdução da formula hipoalérgica a dermatose e manifestações clínicas associadas desapareceram completamente em catorze crianças (70 %), quatro melhoraram significativamente (20 %) e duas mantiveram o mesmo estado (10 %), pelo que interromperam o ensaio.

O teste de provocação oral com leite de vaca foi efectuado em oito crianças que tinham evoluído para a cura após introdução da formula hipoalérgica (casos clínicos nos 1, 3, 4, 7, 8, 10, 12 e 18). O período durante o qual foi mantida a dieta de exclusão de leite de vaca e derivados nunca foi inferior a três meses mas variou com a gravidade do quadro clínico inicialmente apresentado, evolução clínica e idade da criança no início do ensaio. Em nenhum caso o teste de provocação criança no início do ensaio. Em nenhum caso o teste de provocação oral foi efectuado antes do sexto mês de vida.

Houve recaída clínica em duas crianças que apresentavam inicialmente urticária aguda e eczema atópico, respectivamente. Na primeira criança, ao segundo dia da prova, poucos minutos após a ingestão do leite de vaca surgiu urticária peribucal e algumas horas depois diarreia que se manteve durante alguns dias. Na segunda, cerca de uma semana após a reintrodução do leite de vaca, observou-se exacerbação do eczema, aparecimento de diarreia e não progressão de peso. Em ambas a sintomatologia desapareceu com a exclusão do leite de vaca e sua substituição pela formula hipoalérgica. Nas outras seis crianças não houve recaída clínica e o leite de vaca foi reintroduzido livremente na dieta.

Numa criança com idade inicial de dois meses que apresentava inicialmente um quadro de dermatite seborreica e malnutrição a reintrodução accidental de leite de vaca aos três meses de vida ocasionou o aparecimento de diarreia aguda com desidratação, necessitando de internamento hospitalar. Ao sexto mês de vida, por impossibilidade económica dos pais na aquisição da formula hipoalérgica, o leite de vaca foi-lhe de novo administrado sem que tivesse havido recaída clínica.

Três crianças cuja evolução clínica estava a ser favorável com a formula hipoalérgica abandonaram o ensaio desconhecendo-se a sua evolução posterior e noutras duas observou-se ao longo do ensaio rejeição da formula hipoalérgica, tendo-lhes sido reintroduzido o leite de vaca pelos pais.

Em três crianças a formula hipoalérgica foi mantida após terminado o ensaio, pela gravidade do quadro clínico inicialmente apresentado, pela coexistência de sintomatologia respiratória alérgica e persistência de valores elevados de IgE total (PRIST) e IgE específica para o leite de vaca (RAST).

Por não concordância dos pais o teste de provocação oral não foi efectuado no caso nº 17, tendo sido mantida a dieta hipoalérgica.

DISCUSSÃO

A alergia às proteínas do leite de vaca tem uma incidência de cerca de 2 % no lactente e é a principal responsável pelo aparecimento de manifestações alérgicas durante a primeira infância. As dermatoses ocupam um lugar de relevo pela sua frequência, constituindo em geral, a primeira manifestação clínica de alergia (1).

O maior número de crianças do sexo masculino por nós estudadas está de acordo com os resultados apontados pela

maioria dos autores sobre a maior incidência de alergopatias neste sexo.

Uma história familiar de atopia em 70 % das crianças e o achado dum valor médio de IgE total muito superior ao normalmente encontrado em crianças do mesmo grupo etário, são a favor da existência dum fundo atópico. Segundo Kyellman (2, 3) a medição seriada da IgE total desde o nascimento, quando há história familiar de atopia, permite detectar precocemente as crianças de alto risco alérgico e tomar medidas profilácticas adequadas, tais como a incentivação do aleitamento materno durante os primeiros seis meses de vida, o uso de formulas hipoalérgicas quando a mãe não possa amamentar e a introdução tardia dos alimentos com maior poder alergénico. Businco e col. (4), num estudo efectuado em crianças filhas de pais atópicos, concluiu que o aleitamento materno exclusivo durante os primeiros seis meses de via, ou suplementado com formulas hipoalérgicas, assim como a adopção de medidas de controlo do meio ambiente, reduziām significativamente o aparecimento futuro de alergopatias.

Em 55 % das crianças foram detectados anticorpos IgE específicos para o leite de vaca, o que é a favor duma alergia de tipo I, imediata ou reagínica. Nos restantes casos em que o RAST foi negativo ou duvidoso mas que responderam favoravelmente à dieta de exclusão, é possível que a activação doutros mecanismos imunológicos fosse responsável pelo aparecimento da dermatose e manifestações clínicas associadas (reações de tipo III mediadas por anticorpos precipitínicos, com formação de complexos imunes e activação do complemento e reações de tipo IV de imunidade celular). Nas reações de tipo I as alterações inflamatórias resultantes da acção dos mediadores químicos libertados após o contacto dos mastocitos da mucosa com os

alergénios alimentares (histamina, serotonina, leucotrienos, etc.) ocasionam aumento da permeabilidade intestinal e uma maior passagem de partículas alimentares antigenicamente activas, facilitando deste modo as reações de tipo III e IV (5).

A alergia às proteínas do leite de vaca é, habitualmente, uma situação transitória da infância deixando de haver sintomatologia, na maioria das crianças, a partir do segundo ou terceiro anos de vida. O aparecimento de tolerância não cursa paralelamente com a diminuição do nível de anticorpos IgE específicos que podem permanecer elevados numa grande percentagem de casos (6). A avaliação da tolerância clínica baseia-se na efectuação periodica do teste de provocação oral com o alimento ofensor (leite de vaca) o qual deve ser efectuado sob estricτα vigilância médica.

Os quadros clínicos de maior gravidade, nomeadamente as dermatoses extensas, as diarreias graves com desidratação ou o choque anafilactico, surgem habitualmente nas crianças de idade inferior a seis meses, altura da vida em que a mucosa intestinal é mais permeável à penetração de proteínas estranhas antigenicamente activas (no que respeita ao leite de vaca a beta-lactoglobulina bovina é a fracção proteica com maior capacidade antigénica), assim, os testes de provocação oral não deverão ser efectuados antes do sexto mês de vida a fim de evitar o aparecimento de recaídas clínicas graves, que possam pôr em risco a vida das crianças. Segundo Savilahti e col. (7) há maior risco de choque anafilático após um período prolongado de dieta de exclusão.

Nas crianças que pertencem aos grupos etários mais elevados (a partir do primeiro ano de vida), em que para além da alergia alimentar haja simultaneamente manifestações de alergia respiratória, parece-nos vantajoso manter uma dieta hipoalérgica

se a RAST se mantiver positivo para o leite de vaca ou suas frações proteicas. Neste casos dever-se-ão tomar outras medidas profiláticas como o controlo do meio ambiente e, inclusivamente, a profilaxia medicamentosa.

Em conclusão, o leite de vaca parece ser um factor etiológico importante nas dermatoses infantis, sobretudo em crianças com história familiar de atopia. Uma dieta hipoalérgica à base de hidrolizado de caseína, deve ser encarada ao considerar-se essa possibilidade.

BIBLIOGRAFIA

1. ATHERTON, D. J.: *Food allergy and atopic eczema*. Clin. Immunol. Allergy, 1982; 2: 77-100.
2. KYELLMAN, N.-I. M.: *Prediction and prevention of atopic allergy*. Allergy 1982; 37: 463-473.
3. KYELLMAN, N.-I. M.: *Food allergy-treatment and prevention. Proceedings of The Third International Symposium on Immunological and Clinical Problems of Food Allergy*. Taormina, 1986: 51.
4. BUSINCO, M. L.; CANTARI, A.; BRUNO, G.; BOSI, G. F.; NISINI, R.; MANCHETTI, F.: *Prevention of atopy in at-risk infants. Proceedings of The Third International Symposium on Immunological and Clinical Problems of Food Allergy*. Taormina, 1986: 54.
5. BENTO, M. L.: *Alergia alimentar na criança*. Edição do autor. Lisboa, 1984.
6. MARTÍN ESTEBAN, M.; PASCUAL, C.; MADERO, R.; DÍAZ PENA, J. M.; OJEDA, J. A.: *Natural history of immediate food allergy in children. Proceedings of The First Latin Food Allergy Workshop*. Rome, 1985: 27-30.
7. SAVILAHTI, E.; KUITUNEN, P.; VISAKORPI, J.: *Cow's milk allergy. In Lebenthal, E., ed. Textbook of Gastroenterology and Nutrition in Infancy*. New York: Raven Press 1981: 689-708.

Eosinofilia pulmonar causada por ascaris lumbricoides

I. FIDALGO ALVAREZ, J. A. GÓMEZ CARRASCO

RESUMEN: Se describen dos niños de corta edad con un cuadro de eosinofilia pulmonar causada por ascaris lumbricoides. El cuadro clínico se manifestó por tos, fiebre, dificultad respiratoria, infiltrados pulmonares, eosinofilia y niveles elevados de IgE. La eosinofilia pulmonar en estos casos representa una reacción de hipersensibilidad al ascaris lumbricoides. PALABRAS CLAVE: EOSINOFILIA. EOSINOFILIA PULMONAR.

PULMONARY EOSINOPHILIA ASSOCIATED WITH ASCARIS LUMBRICOIDES INFECTIONS (SUMMARY): Two children with pulmonary eosinophilia associated with ascaris lumbricoides infections are reported. The clinical picture is manifested by cough, fever, respiratory distress, pulmonary infiltrates, eosinophilia and elevated IgE immunoglobulin levels. Pulmonary eosinophilia in these cases represents a hypersensitivity reaction to ascaris lumbricoides. KEY WORDS: EOSINOPHILIA. PULMONARY EOSINOPHILIA.

La enfermedad eosinofílica del pulmón consiste en una afectación tanto de vías aéreas como del parénquima, caracterizada por infiltración predominante de polimorfonucleares eosinófilos, con o sin eosinofilia periférica del pulmón. Aunque se ha hecho sinónimo el síndrome de Löeffler a infiltrado pulmonar por parásitos, en la actualidad éstos se clasifican en su apartado correspondiente, reservando la denominación de síndrome de Löeffler para aquellos casos de etiología desconocida.

Aportamos dos casos de eosinofilia pulmonar inducida por ascaris lumbricoides, observados en niños procedentes de ambiente rural.

CASOS CLÍNICOS

CASO 1. E. R. S., varón de 22 meses de edad, ingresó en agosto de 1976, a

causa de un cuadro de 15 horas de evolución consistente en tos, fiebre elevada y dificultad respiratoria. Es el tercero y último hijo de una familia que habita en medio rural y convive con un perro. *Exploración de ingreso*: Peso 9.390 g. ($P < 3$), talla 75 cm. ($P < 3$); frecuencia respiratoria 46 p.m., tiraje subcostal, subcrepitanes en hemitórax derecho. Hígado 2 cm. bajo reborde costal. *Exámenes complementarios*: Hemoglobina 11 g/dl, hematocrito 0.34; leucocitos $12.1 \times 10^9/l$, con 35 % eosinófilos. VSG 26 mm. a la 1.^a hora. Radiografía de tórax (Fig. 1a) muestra una densificación homogénea de lóbulo superior derecho con engrosamiento de la cisura media y aumento de la trama broncovascular parabiliar izquierda.

Es inicialmente tratado con tienda de oxígeno y ampicilina a dosis de 200 mg/kg/día. Al tercer día de evolución y ante

TABLA I. CLASIFICACION DE LA ENFERMEDAD EOSINOFILICA DEL PULMON

GRUPO	SUBGRUPO	DENOMINACION PARTICULAR
EOSINOFILIA PULMONAR IDIOPÁTICA	— Eosinofilia Pulmonar Transitoria	— Síndrome de Loëffler.
	— Eosinofilia Pulmonar Prolongada	— Neumonía Eosinófila Crónica. Síndrome Hipereosinófilo.
EOSINOFILIA PULMONAR DE ETIOLOGÍA DETERMINADA	— Parásitos	— Ascaris Lumbricoides Toxocara Canis y Catis Filarias Estrongiloidiasis Esquistosomas Eosinofilia Pulmonar Tropical Paragonimiasis
	— Medicamentos	— Nitrofurantoína, Clorpropramida, etc.
	— Inmunológica	— Sarcoidosis, Artritis Reumatoide
	— Bacterias	— Brucella, Mycobacterias
	— Hongos	— Aspergilosis Broncopulmonar Granulomatosis Broncocéntrica Coccidioidomicosis, Histoplasmosis
	— Asociada a Asma	
EOSINOFILIA PULMONAR ASOCIADA A ANGEÍTIS Y/O GRANULOMATOSIS	— Arteritis sistémicas necrotizantes	— Enfermedad de Churg-Strauss Granulomatosis de Wegener Panarteritis Nodosa Alveolitis Necrotizante Granuloma Eosinófilo Angéitis Necrotizante «Sarcoïdal»

Tomada de Fraser-Pare (2) y Schatz (3).

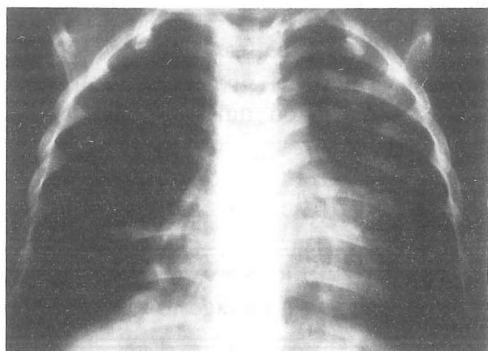
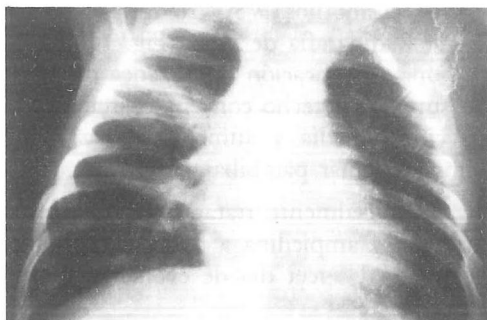


FIG. 1a. Condensación a nivel de lóbulo superior derecho que regresa (1b) en dos días y aparecen opacidades en lóbulo superior izquierdo y lingula

una mejoría clínica apreciable, el cambio de imagen radiológica (Fig. 1b), y la expulsión por boca de un ascaris lumbricoides adulto, nos hace considerar el diagnóstico de infiltrado eosinófilo por parasitación ascaridiana y modificar el tratamiento. Se suprimió la ampicilina y se administró una dosis de citrato de piperazina a 75 mg/Kg. Otros estudios complementarios: proteínas totales 52 g/l; albúmina 24.5, alfa-1 3.4, alfa-2 5.8, betaglobulina 7.1 y gammaglobulina 9.1 g/l. GOT 27, GPT 27, gamma-GT 16, LAP 9 U/L. Abundantes huevos de ascaris lumbricoides en heces.

A las 6 semanas de evolución el paciente está asintomático y en sangre periférica muestra $6.8 \times 10^9/l$. leucocitos con 6 % de eosinófilos. La radiografía de tórax es normal y el examen de huevos y parásitos en heces es negativo.

CASO 2. A. S. P., varón de 3 años, procedente de medio rural y ambiente social desfavorable. El padre padece hepatopatía crónica sin filiar y una hermana falleció en el primer año de vida por gastroenteritis aguda. Carece de antecedentes personales de interés. Una semana antes del ingreso y con motivo de dolor abdominal inespecífico, recibió tratamiento antihelmíntico, tras lo cual expulsó un gusano de ascaris lumbricoides en la deposición. Dos días antes del ingreso, en julio 1986, inicia cuadro de tos seca, irritativa, en ocasiones emetizante, y anorexia. *Exploración de ingreso*: Peso 13.400 g. (P 10-25), talla 95 cm. (P 25). Buen estado general, auscultación cardio-pulmonar normal; abdomen sin hallazgos. *Exámenes complementarios*: Hemoglobina 12.3 g/dl, hematocrito 0.36; leucocitos $37.0 \times 10^9/l$, con 41 % de eosinófilos. VSG 6 mm. a la 1.^a hora. Urea, glucosa, proteínas totales y transaminasas normales. IgE sérica total 2.000 kU/l. Estudio de parásitos en heces, en tres días consecutivos, negativo. Radiografía

de tórax (Fig. 2) se aprecian infiltrados nodulares bilaterales diseminados. Mantoux negativo. Ecografía abdominal normal.

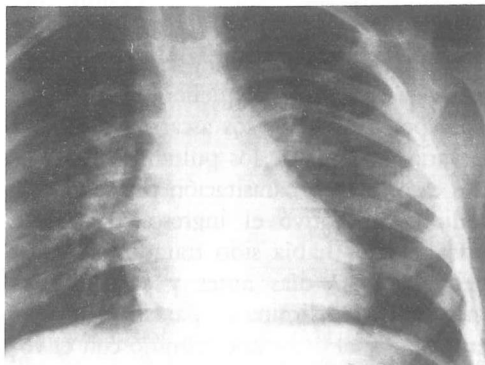


FIG. 2. Patrón intersticial micronodular

El juicio clínico fue de eosinofilia pulmonar por probable ascaridiasis y recibió tratamiento con tiabendazol 350 mg. cada 12 horas, durante 5 días y prednisona 2 mg/kg/día, durante el mismo período. Al 4.^o día de ingreso desaparece la tos y es dado de alta libre de síntomas. Doce días más tarde la radiografía de tórax fue normal y presentaba $9.7 \times 10^9/l$, con 8 % de eosinófilos; el estudio de parásitos en heces persiste negativo. A los dos meses de evolución expulsa espontáneamente ascaris en las heces y en ese momento recibe nuevo ciclo de tiabendazol; la radiografía de tórax era normal y tenía $12.3 \times 10^9/l$ leucocitos en sangre periférica con 2 % de eosinófilos.

COMENTARIO

La eosinofilia pulmonar ha sido descrita en asociación con varias enfermedades parasitarias, incluidas las infestaciones con miembros de la familia de los nematodos (ascaris), trematodos (fasciola) y cestodos (tenias) (4). Con menor frecuencia la neumonía eosinófila ha sido inducida

por medicamentos (1), hongos (2, 5), e infecciones por brucella (6), micobacterias atípicas (7) y *Corynebacterium pseudotuberculosis* (8).

Nuestros dos niños presentaron una eosinofilia pulmonar, que se manifestó por tos, en ambos casos, y se asoció fiebre y disnea en el más pequeño. Estuvo motivada por el paso de los ascaris, en su fase larvaria, a través de los pulmones. En ambos casos existió parasitación previa al episodio que motivó el ingreso, dado que uno de ellos había sido tratado con antihelmínticos 7 días antes y subsecuentemente había eliminado parásitos adultos en heces, y el otro niño eliminó con el vómito un parásito adulto, en los primeros días de ingreso. Es decir, el proceso que motivó el ingreso era claramente una reinfección.

La infección por *ascaris lumbricoides* es la infección helmíntica más prevalente. Según la O.M.S. probablemente 900 millones de personas, el 25 % de la población mundial, sufren dicha parasitosis (9). El paso de las larvas a través de los pulmones produce una enfermedad pulmonar transitoria, parecida al síndrome de Löeffler, cuya patogenia es de tipo alérgico y que se acompaña invariablemente de eosinofilia periférica (2). Las manifestaciones clínicas en esta fase pueden ser graves en algunos casos, pero la mayor parte de las veces los pacientes están asintomáticos o sufren síntomas discretos y totalmente inespecíficos. Las imágenes radiológicas pulmonares no poseen características diferenciales, salvo en lo que se refiere al carácter transitorio y migratorio de las condensaciones parenquimatosas. Las áreas de consolidación pueden ser únicas o múltiples y afectan a uno o ambos pulmones, e incluso a un solo segmento pulmonar. En las formas benignas puede haber un infiltrado «blando», transitorio de contornos mal definidos, sugestivo de consolidación

lobular, localizado en la región perihiliar o lóbulo superior o medio (Fig. 1a). En las formas más graves la consolidación puede ser «parcheada» y extensa, y de distribución que recuerda a las imágenes del edema de pulmón (10). Otras imágenes descritas consisten en nódulos semejantes a las metástasis pulmonares o un patrón reticulonodular o micronodular, como en nuestro segundo caso (1, 10).

El diagnóstico de ascariasis pulmonar se sospecha ante la presencia de infiltrados pulmonares transitorios o migratorios, con eosinofilia en sangre periférica. Durante el estado larvario el examen parasitológico de las heces es constantemente negativo, a condición de que no haya existido infección anterior, y no se hace positivo hasta unos 60 días después, momento en que pueden detectarse los huevos del ascaris en la masa fecal. En la fase larvaria pulmonar pueden demostrarse larvas en el esputo o en material gástrico obtenido por aspiración (2). Las pruebas serológicas para el diagnóstico de las larvas migratorias viscerales son incompletas e insatisfactorias (11). Utilizan como antígeno una fracción del líquido perientérico del parásito, o mejor, extractos de huevos embrionados (12), y las técnicas que se suelen emplear son la hemaglutinación indirecta, la floculación con bentonita, o el ELISA. Sus principales inconvenientes son las considerables reacciones cruzadas, la baja especificidad y baja sensibilidad. Se consideran positivos títulos de 1:32 o superiores (11). Por todo ello y a falta de mejores pruebas serológicas, el diagnóstico de la infección pulmonar por *ascaris* sigue siendo fundamentalmente clínico.

En el diagnóstico diferencial deben ser consideradas las neumonitis víricas, particularmente la influenza, e incluso debe ser tenida en cuenta la tuberculosis (7, 8, 10). Deben considerarse otras causas de eosinofilia pulmonar (ver Tabla 1), inclu-

yendo un amplio grupo de medicamentos tales como nitrofurantoína, aspirina, carbamazepina, penicilamina, sulfamidas, clorpromazina, cromoglicato disódico y clorpropamida (1, 2).

El tratamiento de elección para la infección por ascaris lumbricoides es el pa-moato de pirantel, en dosis única de 11

mg/kg. o el mebendazol a dosis de 100 mg. dos veces al día, durante 3 días. Como alternativa puede utilizarse el citrato de piperacina (13). En todo caso no existe ningún medicamento útil en la fase pulmonar de la infección (14, 15). En las reacciones sistémicas graves pueden estar indicados los esteroides (16).

BIBLIOGRAFIA

1. DURIEUX, P.; SOLAL-CELIENY, P.: *Poumon éosinophile. Conceptions actuelles, démarches diagnostiques et thérapeutique*. Rev. Fr. Malad. Resp., 1981; 9: 5-26.
2. FRASER, R. G.; PARE, J. A.: *Enfermedad eosinofílica del pulmón*. En *Diagnóstico de las enfermedades del tórax*. Ed. Salvat, Barcelona, 1981, p. 867.
3. SCHATZ, M.; WASSERMAN, S.; PATTERSON, R.: *The eosinophil and the lung*. Arch. Inter. Med., 1982; 142: 1.515-1.519.
4. SPRY, C. J. F.: *Lung disease associated with eosinophils*. En *Current perspectives in allergy*. Churchill-Livingstone, Edinburg, 1982, p. 67.
5. LOMBAR, C. H.; TAZELAARD, H.; KRASNE, D. L.: *Pulmonary eosinophilia in coccidioidal infections*. Chest, 1987; 91: 734-736.
6. ELSOM, K. A.; INGELFINGER, F. J.: *Eosinophilia and pneumonitis in chronic brucellosis. A report of two cases*. Ann. Intern. Med., 1942; 16: 995-1.002.
7. WRIGHT, J. L.; PARE, P. A.; HAMMOND, M.; DONEVAN, R. E.: *Eosinophilic pneumonia and atypical mycobacterial infection*. Am. Rev. Resp. Dis., 1983; 127: 497-499.
8. KESLIN, M. H.; MCCOY, E. L.; MCTUSKER, J. J.; LUTCH, J. S.: *Corynebacterium pseudotuberculosis: A New cause of infectious disease and eosinophilic pneumonia*. Am. J. Med., 1979; 67: 298-302.
9. CABRERA, B. D.: *Ascaris, most popular worm*. World Health 8-9 March, 1984.
10. PALMER, P. E. S.: *Métodos de radiodiagnóstico en las parasitosis*. Clin. Ped. Nort., 1985; 4: 1.058-1.080.
11. KAGAN, I. J.; NORMAN, L.: *Serodiagnosis de las enfermedades parasitarias*. En *Manual de Microbiología Clínica*, Lennette, E., Spaulding, E., Truant, J. Ed. Salvat, S.A., Barcelona, 1981, pp. 660-677.
12. KAGAN, I. J.: *Serodiagnosis of parasitic Diseases*. En *Manual of Clinical Immunology*, Rose, N. R., Friedman, H. American Society for Microbiology, Washington DC, 1980, pp. 573-604.
13. *Medicamentos antiparasitarios*. The Medical Letter (ed. esp.), 1986; 8(8): 29-39.
14. DUCAN, B.: *Infestaciones helmínticas*. En *Patología Infecciosa Pediátrica*, Wedwood, R., Davis, S. D., Ray, G., Kelley, V. Ed. Doyma, S.A., Barcelona, 1984, pp. 1.050-1.089.
15. HOWARD, W.: *Síndrome de Loëffler*. En *Trastornos Pulmonares*, Kendig, E. L. Ed. Salvat, Barcelona, 1977, pp. 797-801.
16. LAWLOR, G. J.; FISHER, T. J.: *Manual de alergia e inmunología*. Ed. Salvat, Barcelona, 1985, p. 176.

Alergia a hongos en niños de la provincia de Murcia

L. GARCÍA-MARCOS; P. BARBERO MARÍ; E. GARCÍA GARRO; J. C. INIGUEZ CARBONELL;
R. BELTRÁN BUITRAGO y E. BORRAJO

RESUMEN: Se realiza un estudio retrospectivo sobre 88 niños con alergia a hongos. Se comparan los sexos, procedencia y síntomas con otro grupo de 60 niños alérgicos no a hongos de la misma edad. La distribución por sexos fue la misma en ambos grupos. En el primero, los síntomas tendieron a aparecer en los varones, antes de los 3 años ($p < 0,05$), mientras que en el segundo, esto mismo ocurrió con las hembras ($p < 0,05$). En el primer grupo sólo hubo 12 niños exclusivamente alérgicos a hongos, mientras que los demás combinaban esta posibilidad con las de polvo, polen o ambas. La positividad más frecuente corrió a cargo de la *Alternaria*. Los niños menores de 3 años del grupo primero debutaban significativamente con crisis de asma ($p < 0,05$), mientras que en el segundo, no. Se halló asociación ($p < 0,01$) entre positividad y *Penicillium* y presentación no asmática. No hubo diferencias entre grupos en cuanto a la procedencia. **PALABRAS CLAVE:** ALERGIA A HONGOS. ASMA INFANTIL.

MOULD ALLERGY IN CHILDREN FROM MURCIA PROVINCE (SUMMARY): A retrospective investigation on 88 children with mould allergy is made. Results on sex, symptoms and origin of children are compared with a second group of 60 allergic-not-to-mould children watched on age. The sex distribution was equivalent in both groups. Within the first group symptoms used to appear in male children younger than 3 years ($p < 0,001$), whereas in the second group this association was significant for females ($p < 0,05$). Only 12 children were exclusively positive to moulds; others combining mould with pollen or dust or both positivities. The most frequent mould encountered was *Alternaria*. Male children younger than 3 years in the first group started symptomatology with asthma attacks ($p < 0,05$), whereas those in the second group did not. More often were encountered non-asthma than asthma symptoms ($p < 0,01$) in children with positiveness to *Penicillium*. There were no differences on origin between both groups. **KEY WORDS:** MOULD ALLERGY. CHILDREN ASTHMA.

INTRODUCCIÓN

La alergia a hongos en la edad pediátrica no es muy frecuente —más baja que en los adultos (1)—, al menos en determinadas zonas geográficas de nuestro país (2), aunque la prevalencia puede verse grandemente modificada según sean las

condiciones de calor y humedad de una determinada área. Parece bien establecido que entre las positividades de los niños sensibilizados a estos alérgenos la más frecuente es la producida por la *Alternaria*, seguida del *Cladosporium*, *Aspergillus*, *Penicillium* y *Mucor* (2, 3). De éstos algunos crecen predominantemente en los in-

teriores, como el *Aspergillus*; otros se encuentran tanto en el interior como al aire libre, como el *Penicillium*, pero la mayoría son hongos ambientales de exteriores, siendo los más importantes la *Alternaria* y el *Cladosporium* (4, 5).

También es bien conocido que estos niños con positividades a hongos tienen una peor evolución a la hiposensibilización (3, 6), aunque algunos autores obtienen buenas respuestas (2). En cualquier caso, no son muchos los estudios que se interesen exclusivamente de este tipo de alergia en la edad pediátrica. Con este trabajo intentamos aportar nuestra experiencia personal en este campo en nuestra región.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha realizado un estudio retrospectivo en 88 casos de alergia a hongos. El diagnóstico de dicha alergia se efectuó por prick-test (2, 3 ó 4+) en la mayoría de los casos, utilizando extractos alergénicos suministrados por Laboratorios Abelló. En aquellos en que el resultado del prick-test no fue aclaratorio se realizó un RAST (Pharmacia) para determinar el diagnóstico. Previamente, la historia clínica orientaba a este grupo de alérgenos.

Los datos recogidos fueron los siguientes: edad de comienzo del cuadro, sexo, procedencia, tipo de hongo u hongos a los que el niño dio positivo, asociación con alérgenos del grupo de los pólenes, asociación con alérgenos del grupo del polvo doméstico, sintomatología predominante (asmática u otras). Este fue considerado el grupo I. Se escogieron, además, al azar, 60 historias más de niños atendidos en nuestra consulta excluyendo los alérgicos a hongos, para utilizarlas como grupo control (grupo II). A éstas se les extrajeron los siguientes datos: edad de comienzo del cuadro, sexo y sintomatología predomi-

nante. Las procedencias se distribuyeron en tres zonas distintas, según se tratara de poblaciones situadas en la costa, en área de regadío o en área de secano.

El análisis de los datos se efectuó por medio de un ordenador personal Amstrad PCW8512, realizándose el test de χ^2 con análisis de los residuos.

RESULTADOS

La distribución por sexos en el grupo I fue de 49 varones y 39 hembras, mientras que en el grupo II fue de 29 varones y 31 hembras, no existiendo diferencias significativas entre ambos grupos. Si unimos ambos grupos en una misma población y comparamos la relación v:h con la generalmente aceptada (7) para los menores de 10 años de 2:1, tampoco existen diferencias (p NS). Si establecemos una prueba de conformidad por separado; es decir, de la proporción de sexos en el Grupo I con la teórica y la del Grupo II con esa misma, entonces nos encontramos con que el grupo I sigue la regla de que la proporción v:h es de 2:1, mientras que en el Grupo II esto no es así, existiendo una proporción significativamente mayor (p < 0,05) de hembras de las que cabría esperar.

Con respecto a las edades de comienzo de los síntomas en el Grupo I, quedan reflejadas en la Fig. 1. Es llamativo el dato de que los varones tienden a ser menores de 3 años de una forma muy significativa (p < 0,001), mientras que las hembras tienden a serlo mayores. Esto no ocurre en el Grupo II (Fig. 2). Analizando estos datos con mayor profundidad, y comparando las diferencias de los porcentajes del mismo sexo entre los dos Grupos, cuando se establecen subgrupos de mayores y menores de 3 años, se observa que entre las hembras menores de esta edad

hay diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$). Además, entre el mismo sexo para mayores de 3 años, las relaciones se invierten, siendo significativamente mayor el porcentaje de hembras con positividad a hongos que el que tiene positividad a otros alérgenos excluyendo hongos.

De los 88 casos del grupo I sólo 12 (3 v/9 h) eran positivos exclusivamente sólo a hongos; asociaron polen-hongos 9; polvo-hongos 42; y polvo-polen-hongos 25 (Fig. 3). En este mismo grupo, 47 enfermos eran positivos exclusivamente a un tipo de hongos, con o sin combinación con otros

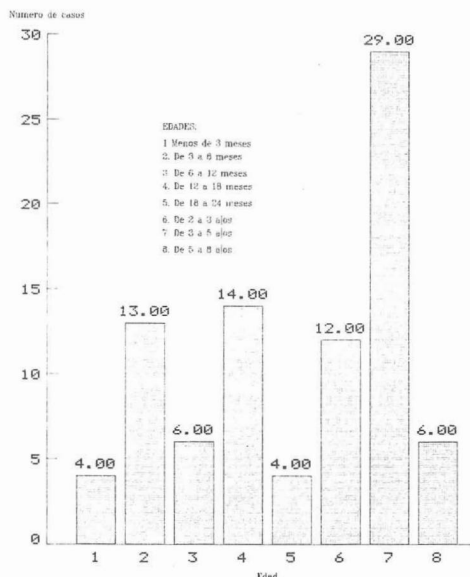


FIG. 1. Edad de comienzo del cuadro

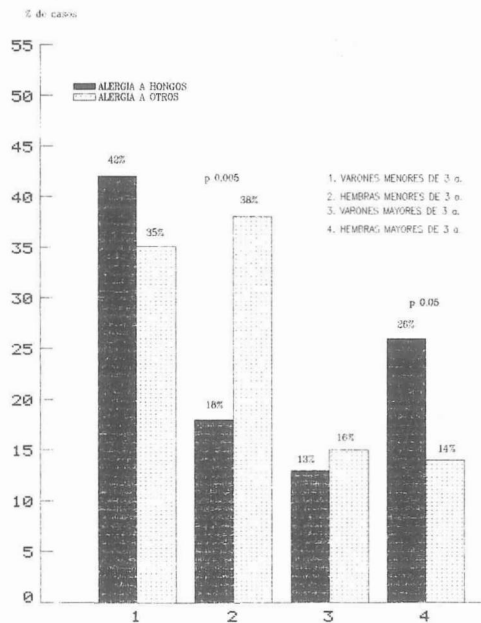


FIG. 2. Edad de comienzo y sexo

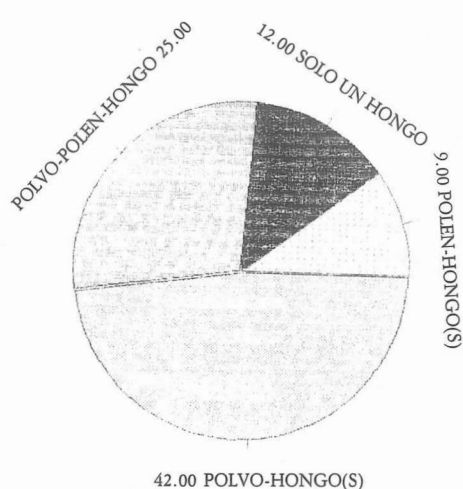


FIG. 3. Asociación con otros alérgenos

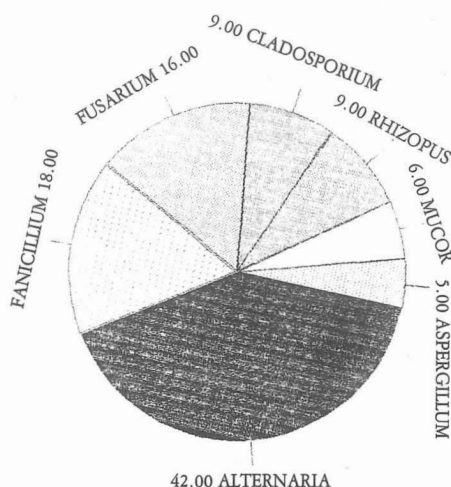


FIG. 4. Distribución de positividades

alergenos de grupos distintos. La *Alternaria Tenuis* fue el hongo más frecuente en estos 47 enfermos, siendo responsable del 53,2 % de ellas. Tuvieron positivities a tres o más hongos 11 niños. En el total del grupo I los hongos produjeron un total de 105 pápulas, siendo también la *Alternaria Tenuis* el alérgeno más frecuente (Fig. 4).

En el Grupo I predominó la sintomatología asmática en 40 casos (45,4 %), mientras que en el Grupo II lo hizo sólo en 22 casos (36,6). En el Grupo I existió una tendencia, aunque no significativa, a la asociación entre sintomatología asmática y pluripositividad a hongos ($p < 0,1$). Sí hubo, sin embargo, asociación significativa ($p < 0,05$) entre niños menores de 3 años y sintomatología asmática (Tabla I). En el Grupo II los resultados no indicaron que hubiera asociación entre grupos de edad (< 2 años y > 3 años) y grupos de sintomatología (con asma o sin asma). Analizando las dos posibilidades sintomatológicas en relación a los distintos hongos, existe una asociación significativa entre positividad a *Penicillium* y sintomatología no asmática ($p < 0,01$). La presentación clínica con o sin asma no tuvo relación con la procedencia de los casos: como se ve en la Tabla II la distribución fue prácticamente al 50 %.

TABLA I. PRESENTACION CLINICA SEGUN LA EDAD EN EL GRUPO I

	ASMA	OTRAS	TOTAL
MENORES DE 3	29*	24	53
MAYORES DE 3	11	24	35
TOTAL	40	48	88

* Asociación significativa $p < 0,05$.

En el Grupo I las distribuciones por zonas fueron las siguientes: 23 correspondieron a zona costera, 58 a regadío y 7 a zona de secano. En el Grupo II la distribución fue: 12 casos provenientes de la costa, 44 de regadío y 4 de secano. No hubo diferen-

TABLA II. PRESENTACION CLINICA SEGUN LA PROCEDENCIA EN EL GRUPO

	COSTA	REGADIO	SECANO
CON ASMA	11	36	3
SIN ASMA	12	32	4
TOTAL	23	58	7

cias estadísticamente significativas entre ambos grupos con respecto a este parámetro. Tampoco hubo asociación en el Grupo I cuando se cruzaron las variables de procedencia y de positividad a hongos exclusiva o a hongos asociada. Sin embargo, sí se detectó una asociación significativa ($p < 0,05$) entre la positividad a la especie *Cladosporium* y la procedencia costera considerando sólo los casos de monopositividad. La frecuencia absoluta y relativa de pápulas según la procedencia se especifica en la Tabla III en donde se aprecia esta misma tendencia. Según pone de relieve la Tabla IV, los niños procedentes de la costa tienden a tener más de tres años ($p < 0,01$).

TABLA III. POSITIVIDADES A HONGOS Y PROCEDENCIAS

	SECA	REGADIO	COSTA
ALTERNARIA	4 (3,8)	29 (27,6)	9 (8,6)
PENICILLIUM	2 (1,9)	11 (10,5)	5 (4,8)
ASPERGILLUS	2 (1,9)	3 (2,9)	—
FUSARIUM	4 (3,8)	8 (7,6)	4 (3,8)
RHIZOPUS	1 (0,9)	7 (6,7)	1 (0,9)
CLADOSPORIUM	—	4 (3,8)	5 (4,8)*
MUCOR	—	4 (3,8)	2 (1,9)

* Asociación significativa $p < 0,05$.

TABLA IV. PROCEDENCIA DE LOS NIÑOS

	SECANO	REGADIO	COSTA
MENORES DE 3	5	39	9
MAYORES DE 3	2	19	14*
TOTAL	7	58	23

* Asociación significativa $p < 0,01$.

DISCUSIÓN

En este apartado comentaremos los hallazgos más significativos de este estudio en relación a los parámetros estudiados.

En primer lugar, llaman la atención las diferentes distribuciones de sexos. Clásicamente se acepta que en pediatría la relación v:h es 2:1. Hemos encontrado que en el Grupo I esta relación se mantiene, mientras que en el grupo II no ($v:h = 1:1$). Este dato es chocante debido a que, en principio, si la proporción de niños alérgicos a hongos es muy pequeña en relación a la población general de niños alérgicos, la proporción v:h de esta última relación en nuestros enfermos debería estar también invertida. Sin embargo esto no es así, porque cuando unimos ambos grupos la relación no se aparta significativamente de la teórica. Este hecho se explica probablemente porque en nuestro medio las positivities a hongos son más frecuentes que en otros. Téngase en cuenta que en Murcia la mayoría de la población vive en zona de regadío o de costa. Por otro lado, debe tenerse en cuenta que cabe la posibilidad de que, a pesar de escoger al azar las 60 historias del Grupo II, éstas no den una idea clara de la realidad en cuanto a los sexos.

Otro de los datos llamativos de este estudio es el de que los varones con positividad a hongos tienden a ser menores de 3 años, con una significación estadística muy alta. Con las hembras ocurre lo contrario. Estos resultados se apartan sustancialmente de los hallados en el Grupo II. En el análisis estadístico más a fondo de este problema se observa que estas diferencias entre el Grupo I y el Grupo II son a costa de las hembras fundamentalmente. O sea, las positivities a hongos en las hembras son más frecuentes des-

pués de los 3 años. Además, por encima de estos 3 años el porcentaje de hembras con positividad a hongos es significativamente superior al porcentaje de este mismo sexo en la positividad a otros alérgenos distintos de los hongos. Hechos éstos a los cuales no encontramos una explicación concreta, por lo cual nos limitamos a exponerlos.

En cualquier caso, lo que sí está claro es que la positividad exclusiva a hongos es muy poco frecuente, habiéndose encontrado exclusivamente 12 casos. Una vez más dentro de estos 12 casos la relación varones:hembras es de 1:3.

De acuerdo con la literatura disponible, la *Alternaria* fue el hongo que más positivities dio. Sin embargo, el *Cladosporium* ocupó el cuarto lugar y el *Penicillium* el segundo. Cuando se establece la distinción de frecuencia por zonas, puede observarse que en la costa sigue siendo más frecuente la *Alternaria*, mientras que el *Cladosporium* se sitúa a continuación. Además, en este estudio, hay una tendencia a que los niños provenientes de la costa muestren más positivities a *Cladosporium* que los que viven en zona de regadío. Esto puede explicarse si se tiene en cuenta que el *Cladosporium* es un hongo ambiental de exteriores y la brisa habitual de la costa puede favorecer su diseminación (7).

Por último, hemos observado que en los niños menores de 3 años con positividad a hongos aparece con más frecuencia la sintomatología asmática que en los mayores de 3 años. Este hecho no ha podido ser constatado en el Grupo II, por lo que puede tener relación con la conocida peor evolución del asma alérgica a hongos con respecto, por ejemplo, al polvo. En este sentido, parece bien establecido que evolucionan peor los niños cuya sintomatología comienza más precozmente.

BIBLIOGRAFIA

1. ANTONAYA MUELAS, J. y MUÑOZ MARTÍNEZ, M. C.: *Etiopatogenia del asma infantil*. PAR, 1985; 38: 35-47.
2. MARTÍNEZ ALZAMORA, F.; LÓPEZ SERRANO, M. C.; OJEDA CASAS, J. A. y cols.: *Sensibilización a hongos en asma*. Revista Española de Inmunología y Alergología Clínica, 1986; 1: 154.
3. MUÑOZ MARTÍNEZ, M. C.; ALONSO LEBRERO, E.; LASO BORREGO, M. T. y cols.: *Alergia a hongos en asma infantil*. Revista Española de Inmunología y Alergología Clínica, 1986; 1: 154.
4. CALVO M. A.; GUARRO, J.; SUÁREZ, G. and RAMÍREZ, C.: *Air-borne fungi in Barcelona city (Spain). A two-year study (1976-1978)*. Mycopathologia, 1980; 71: 89-93.
5. RAMÍREZ, C. and MARTÍNEZ, T.: *Some new species of Penicillium recovered from the atmosphere in Madrid and from other substrata*. Mycopathologia, 1980; 72: 181-191.
6. MUÑOZ LÓPEZ, F. y MARTÍN MATEOS, M. A.: *Alergia a hongos*. Información Médica Sandoz. Barcelona: Vila Sala Hnos., 1983; pp. 63-64.
7. OJEDA, J. A.: *Asma Infantil*. CDA: Madrid, 1986, p. 12.

Predicción del riesgo de atopia en el recién nacido

A. ROMO*, M. P. MARTÍN*, M. P. GALINDO**, F. LORENTE* y V. SALAZAR*

RESUMEN: La predicción del riesgo de padecer atopia con vistas al establecimiento de medidas preventivas está adquiriendo un interés creciente. La concentración de IgE en sangre de cordón, junto con una historia familiar de atopia son los parámetros más valiosos en este sentido. Sobre una muestra de 195 individuos en los que se determinó el nivel de IgE en sangre de cordón hemos considerado 9 caracteres cualitativos: Sexo, peso al nacimiento, edad gestacional, antecedentes de infecciones durante el embarazo, parto, condiciones socio-económicas, hábitat, características del domicilio, y antecedentes familiares de atopia. Mediante una técnica de representación geométrica multidimensional hemos hallado que en la población en que la concentración de IgE en sangre de cordón es > 1 kU/l. se concentran diversas circunstancias que actuarían presuntamente como predisponentes a padecer atopia. **PALABRAS CLAVE:** INMUNOGLOBULINA E. HIPERSENSIBILIDAD. PREVENCIÓN PRIMARIA. RECIÉN NACIDO.

PREDICTION OF THE RISK OF ATOPY IN THE NEWBORN (SUMMARY): Prediction of the risk of atopy with a view to establishing preventive measures has revealed increasing attention. IgE concentration in cord blood together with a family history of atopy are the most useful parameters in this way. In a population of 195 neonates in which cord blood IgE levels were determined, we considered nine qualitative characters: sex, weight at birth, gestational age, history of infections during pregnancy, delivery, family socio-economic conditions, habitat, dwelling conditions and family history of atopy. By means of a multidimensional geometric plot of the populations and of the variables we have found that in the populations in which IgE levels were > 1 kU/l. the circumstances presumably predisposing to atopy were concentrated. **KEY WORDS:** IMMUNOGLOBULINS (IgE). HYPERSENSITIVITY. PRIMARY PREVENTION. NEWBORN.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades alérgicas constituyen un problema pediátrico capital dada su elevada prevalencia en la edad infantil (1, 2). Como estos trastornos suelen asociarse con un grado variable de incapacidad del niño y su tratamiento requiere un notable esfuerzo profesional y económico, en los

últimos años se ha puesto especial interés en intentar su prevención.

Varios autores han demostrado que el seguimiento de ciertas medidas preventivas reduce, o al menos pospone, el desarrollo de síntomas de índole atópico en los niños predispuestos, cuando aquéllas se instauran muy precozmente. Estas medidas deben combinar una lactancia materna

* Departamento de Pediatría. Hospital Clínico Universitario. Salamanca.

** Facultad de Medicina. Universidad de Salamanca (BIOESTADISTICA).

prolongada (o, en su defecto, un hidrolizado de proteínas lácteas), con el retraso en la introducción de la alimentación complementaria y la exclusión del contacto con neumoaerógenos, como epitelios de animales, ácaros y, si es posible, pólenes (3).

Diversos estudios prospectivos han demostrado que la lactancia materna ejerce un papel protector contra el desarrollo de una patología alérgica (4, 5). Este papel puede verse potenciado cuando se modifica la dieta de la madre durante la gestación y la lactancia, reduciendo la ingestión de alimentos potencialmente alergénicos, dada la posibilidad de que moléculas con capacidad antigénica, procedentes de los mismos, puedan atravesar la barrera placentaria o pasar a través de la leche humana (6, 7), sensibilizando consecuentemente al feto o lactante, respectivamente. Sin embargo, ningún estudio riguroso ha podido demostrar aún este efecto beneficioso de una dieta hipoalergénica materna (2).

En todo caso, las medidas profilácticas indicadas implican un régimen de vida tan estricto que deberá precisarse cuidadosamente quiénes deben seguirlas. Durante los últimos años, por eso, se han ensayado diversos parámetros que parecen tener un valor predictivo del riesgo de padecer un proceso atópico. Entre ellos, los que actualmente son considerados más valiosos para este fin son una concentración sérica elevada de inmunoglobulina E (IgE) en la sangre del cordón umbilical y una historia familiar de enfermedad atópica (2, 3, 8-10).

Según KJELLMAN (10), el 81 % de los niños que tienen un nivel de IgE en sangre de cordón $\geq 0,9$ kU/l. van a presentar algún proceso atópico durante los seis primeros años de su vida. BOUSQUET y cols. (3), a partir de los datos extraídos de su propia casuística y de la revisión de los publicados por otros autores, estiman que

el riesgo de desarrollar una enfermedad atópica es de cinco a diez veces mayor cuando el nivel de IgE en el período neonatal inmediato supera 1 kU/l. Además, la sintomatología aparecerá tanto más precozmente cuanto mayor sea ese nivel, y así KJELLMAN ha observado que más del 80 % de los niños que tienen una concentración sérica de IgE en sangre de cordón $\geq 1,3$ kU/l. desarrollan algún cuadro atópico en los 18 primeros meses de vida, frente a menos del 8 % de los que tienen un nivel $< 0,9$ kU/l. en esa primera edad (10). Estos hallazgos subrayan la indicación de un «screening» neonatal de la concentración sérica de IgE en los casos que tengan antecedentes inmediatos de atopia, siendo quizás necesaria una mayor experiencia que confirme plenamente su utilidad antes de extender su práctica con carácter generalizado.

Si a este factor, como vimos, se asocia la existencia de antecedentes familiares inmediatos su valor predictivo se eleva considerablemente (3, 10). La posibilidad de predecir una enfermedad alérgica en un niño cuyos progenitores son ambos alérgicos está próxima al 80 %, frente al 50 % si lo es sólo uno de ellos, al 30 % si el atópico es un hermano del niño y al 10 % si carece de antecedentes familiares (11).

Junto a estos factores han sido propuestas otras variables presuntamente dotadas también de capacidad predictiva, como el sexo del recién nacido, el mes de su nacimiento, la alimentación ingerida por la madre durante la gestación, las circunstancias patológicas de ésta o la alimentación del propio niño en los primeros meses de su vida. No obstante, la capacidad predictiva de todas ellas parece ser variable y, en muchos casos, no se conoce con certeza (2, 3, 10).

A la luz de estos conocimientos, nos hemos propuesto estudiar la concentración sérica de IgE en sangre de cordón umbili-

cal de recién nacidos para, después de valorar sus antecedentes familiares y peristáticos, establecer las circunstancias determinantes de un mayor riesgo de atopia.

MATERIAL Y MÉTODOS

Población estudiada

Se han estudiado 195 recién nacidos no seleccionados en cuanto a sus antecedentes familiares ni gestacionales, nacidos en el Hospital Clínico Universitario de Salamanca entre el 1 de julio y el 30 de septiembre de 1985.

Obtención de las muestras

Se obtuvo sangre del cabo placentario del cordón umbilical en el momento del parto. El suero fue superado dentro de las primeras 24 horas subsiguientes al mismo y congelado para su conservación a -20 grados hasta que se llevó a cabo el estudio.

Determinación de la concentración sérica de IgE

La IgE de suero de cordón fue medida mediante ensayo inmunoenzimático usando VENTREZYME IgE (Ventrex, Portland, ME, EE.UU.), que emplea dos anticuerpos anti IgE diferentes, uno monoclonal en fase sólida (esferas) y otro policlonal conjugado con peroxidasa.

Estudio clínico

La historia familiar y ambiental fue tomada mediante un cuestionario, concretando lo referente a signos o síntomas de posible origen alérgico.

Metodología estadística

Se consideró la muestra de 195 individuos clasificada en cuatro grupos: Población 1, con un valor de IgE comprendido entre 0 y 0,5 kU/l.; Población 2, cuyo valor de IgE pertenecía al intervalo 0,5-1 kU/l.; Población 3, si ese valor pertenecía al intervalo 1-2 kU/l.; Población 4, si el valor de IgE superaba las 2 kU/l.

Sobre dicha muestra se consideraron nueve caracteres cualitativos multiestado: Sexo, Peso al nacimiento, Duración del embarazo, Parto, Condiciones socioeconómicas (C.S.E.), Hábitat, Vivienda, Antecedentes familiares de atopia y Antecedentes de infecciones durante la gestación. Para dichos caracteres se definieron veinte estados (Tabla 1). Cada población se caracterizó por el número de individuos en cada uno de los cuales estaban presentes los estados considerados.

Se llevó a cabo una representación geométrica multidimensional de las poblaciones y de las variables en un espacio vectorial de baja dimensión donde eran interpretables sus posiciones relativas.

Se utilizó como técnica de representación simultánea el HJ-BIPLLOT GALINDO

TABLA 1. CARACTERES CUALITATIVOS CONSIDERADOS

1. VARÓN	11. HÁBITAT RURAL
2. HEMBRA	12. HÁBITAT URBANO
3. PESO NAC. \leq 2.500 g.	13. PRESENCIA ANIMALES DOMICILIO
4. PESO NAC. $>$ 2.500 g.	14. HUMEDAD VIVIENDA
5. EMBARAZO A TÉRMINO	15. POLVO ABUNDANTE EN VIVIENDA
6. EMBARAZO PRETÉRMINO	16. ANTEC. ALERGIA MATERNA
7. PARTO EUTÓCICO	17. ANTEC. ALERGIA PATERNA
8. PARTO DISTÓCICO	18. ANTEC. ALERGIA AMBOS PROGENITORES
9. C.S.E. MEDIAS	19. ANTEC. ALERGIA OTROS FAMILIARES
10. C.S.E. BAJAS	20. INFECCIÓN GESTACIONAL

TABLA 2. CARACTERIZACION DE LAS POBLACIONES

	0-0,5 kU/l.	0,5-1 kU/l.	1-2 kU/l.	Más de 2 kU/l.
SEXO	Hembra			Varón
PESO NAC.	> 2.500 g.		≤ 2.500 g.*	
EMBARAZO		Pretérmino		
C.S.ECON.	C.S.E. medias			Bajas
HÁBITAT	Urbano			Rural
VIVIENDA			Polvo Animales*	Polvo Humedad
ATOPIA			Ant. pat.	Ant. maternos Ant. ambos Ant. otros
INFECC. GESTAC.				Inf. maternas

(12, 13), el cual permite interpretar la proximidad entre poblaciones en términos de covariación. Además de poder comparar las posiciones relativas de distintos pares de puntos-población con respecto al conjunto de variables y viceversa, es posible interpretar la distancia de una población a una variable de manera que una variable próxima a una población indica que aquélla ha tomado un valor preponderante para esa población. Por otro lado, cuanto menor sea el ángulo que forman los vectores que unen el centro de gravedad con los puntos que representan las variables, más correlacionadas estarán éstas.

La aproximación a bajo rango se ha hecho siguiendo a GOLUB y REINSCH (14). La importancia relativa de cada eje se mide por el porcentaje de inercia representado por el valor propio correspondiente.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En nuestro estudio hemos hallado una concentración media de IgE de 0,85 kU/l., con una desviación típica de 1,57 kU/l., siendo ≤ 1 kU/l. en 154 recién nacidos (78,97 %) y solamente superior a

10 kU/l. en dos casos (1,02 %). Resultados similares han sido observados por numerosos autores, variando, no obstante, en su magnitud en función de la técnica empleada para su medición y de la selección efectuada de los pacientes a estudiar.

La representación geométrica multidimensional de las poblaciones clasificadas en función de la concentración de IgE en la sangre del cordón umbilical y caracterizadas por medio de diversas variables recogidas en su historia clínica, nos ha permitido diferenciar al conjunto de individuos con IgE superior a 1 kU/l., y por ello presuntamente sujetos a un mayor riesgo de atopia (3).

Los gráficos 1 a 3 recogen las proyecciones de las hipernubes en los planos de máxima inercia. El primer eje principal absorbe el 49 % de la inercia y la tasa en el primer plano principal es del 86,94 %. La bondad de ajuste tanto para variables como para poblaciones sobrepasa el 95 % (15).

Al analizar el plano 1-2 (gráfico 1) observamos que las poblaciones 1 (IgE ≤ 0,5 kU/l.) y 4 (IgE > 2 kU/l.) ocupan posiciones extremas sobre el eje 1 y son las mejor representadas con respecto a ese eje,

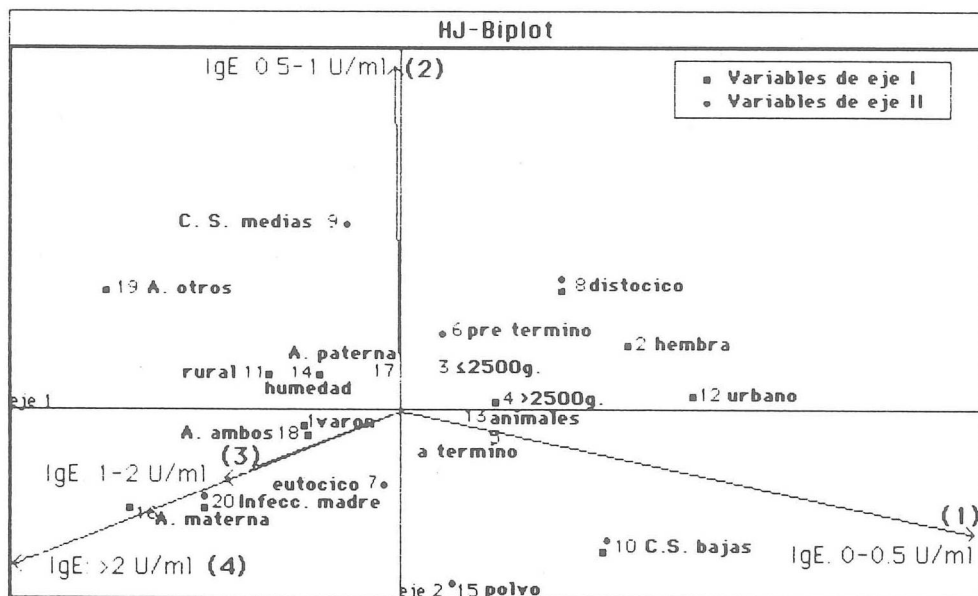


GRÁFICO 1. Proyección sobre el primer plano principal, 1-2 (Los marcadores de variables vienen representados por números y los de las poblaciones por vectores. Las variables con mayor importancia en el eje 1 vienen señaladas con ■, mientras las variables características del eje 2 aparecen identificadas con ●)

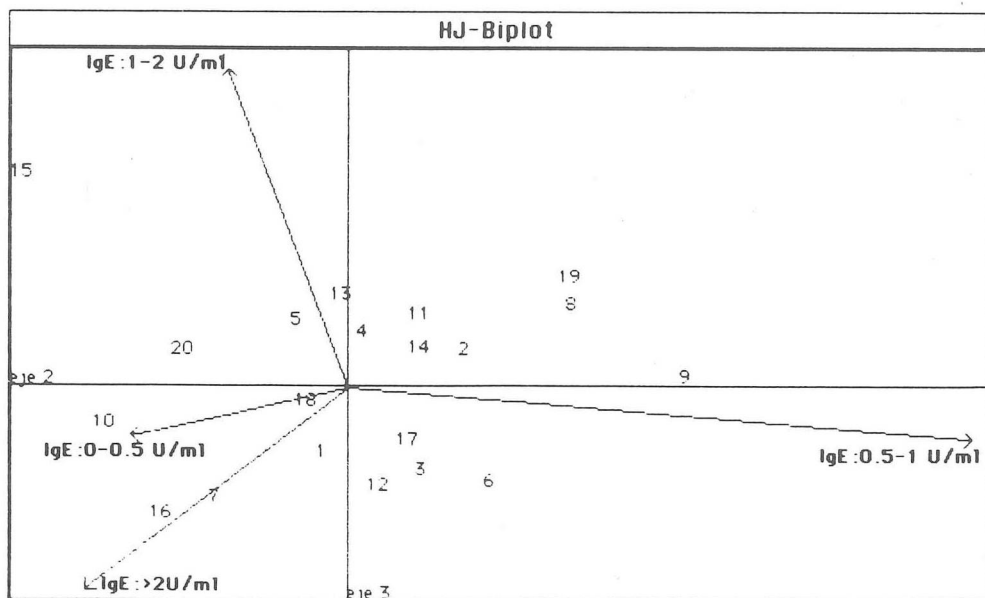


GRÁFICO 2. Proyección sobre el plano 2-3

es decir, guardan, al proyectar, una posición similar a la que ocupaban en el hiperespacio. Las variables con mayor poder discriminante entre esas dos poblaciones son las características del eje 1, que aparecen en el gráfico señaladas con un cuadradito. La población 2 es característica del eje 2. Las variables con mayor importancia en este eje son las que aparecen identificadas en el gráfico con un circulito. La población 3 es característica del eje 3 (15).

En el plano 1-3 (gráfico 3) sólo son valorables las posiciones de las poblaciones 1, 3 y 4. La población 2 no es valorable en este plano porque aparece muy próxima al origen. Las únicas variables importantes en este plano son la 1 (varón), 2 (hembra), 11 (hábitat rural), 12 (id. urbano) y 16 (ant. maternos de alergia); la 2 y la 12 son preponderantes en la población 1, con IgE menor de 0,5 kU/l., mientras la 1, 11 y 16 son características de la población 4 (IgE > 2 kU/l.).

Las poblaciones 2 y 4 ocupan posiciones extremas sobre el eje 2, en el plano 2-3

(gráfico 2), luego las variables con mayor importancia para ese eje serán las responsables del distinto comportamiento entre ellas; la población 3 está separada de la 4 por el eje 3. Las variables a considerar en este plano son la 3, 6, 9, 11, 16 y 20 sobre el eje 2 y la 3, 6, 13, 15 y 17 en el eje 3 (15).

Los resultados recogidos en estos gráficos se sintetizan en la tabla 2, donde aparece la información en términos de los estados de carácter considerados. Todas las variables aparecen como preponderantes en las poblaciones 3 y 4 (a excepción de las señaladas con un asterisco) y ocupan una posición separada del resto, caracterizando claramente al conjunto de individuos con IgE > 1 kU/l. y por ello sujetos a un mayor riesgo de alergia. Estos individuos serían predominantemente varones, habitarían en el medio rural, en una vivienda en situación desfavorable, pertenecerían a una familia de un nivel socio-económico bajo, y presentarían antecedentes de alergia en la madre, el padre, ambos

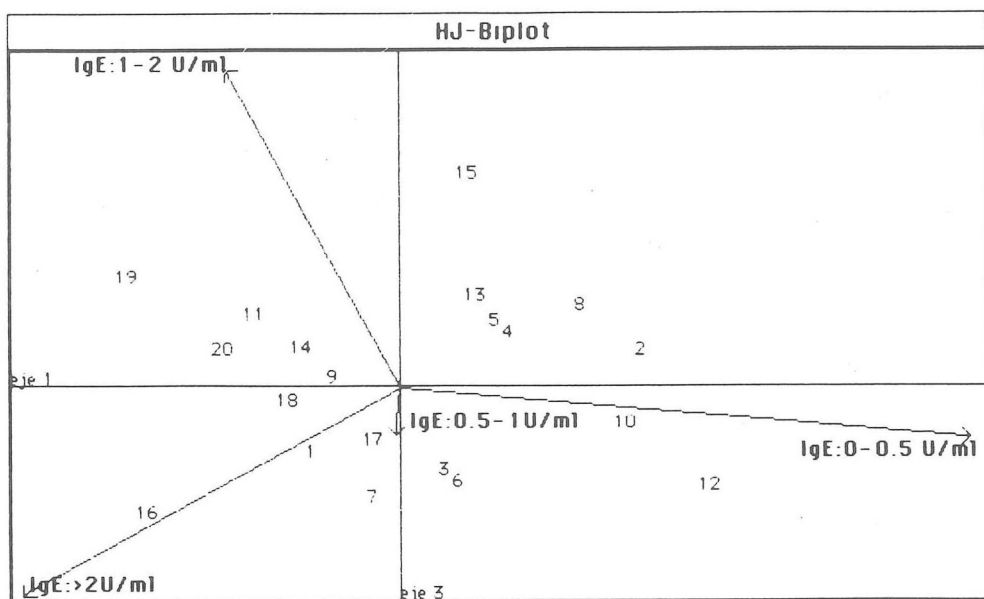


GRÁFICO 3. Proyección sobre el plano 1-3

progenitores u otros miembros de la familia, así como de infecciones maternas durante la gestación. Es posible, por ello, que el riesgo de atopia detectado cuando se observa una concentración elevada de IgE en la sangre del cordón traduzca no solamente una predisposición genética,

sino también la influencia de factores ambientales que, actuando en la vida prenatal, determinen la mencionada propensión a padecer procesos de índole alérgico, en cuyo caso las medidas de prevención exclusivamente posnatal podrían tener sólo un valor limitado.

BIBLIOGRAFIA

1. SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA: *Libro Blanco: Las enfermedades alérgicas en España*. Gabinete de Estudios Sociológicos Bernard Krief. Madrid, 1983.
2. CHANDRA, R. K.; PURI, S.; CHEEMA, P. S.: *Predictive value of cord blood IgE in the development of atopic disease and role of breastfeeding in its prevention*. Clin. Allergy 1985; 15: 517-522.
3. BOUSQUET, J.; MENARDO, J. L.; MICHEL, F. B.: *Predictive capacity of cord blood IgE for the development of allergy in infancy and childhood*. Ann. Allergy, 1984; 53: 692-5.
4. MATTHEW, D. J.; TAYLOR, B.; NORMAN, P. A.; TURNER, M. W.; SOOTHILL, J. F.: *Prevention of eczema*. Lancet, 1977; i: 321.
5. SAARINEN, U. M.; KAJOSAARI, M.; BACKMAN, A.; SIIMES, M. A.: *Prolonged breast-feeding as prophylaxis for atopic disease*. Lancet, 1979; ii: 163-6.
6. STUART, C. A.; TWISELTON, R.; NICHOLAS, M. K.; HIDE, D. W.: *Passage of cow's milk proteins in breast milk*. Clin. Allergy, 1984; 14: 533-5.
7. KILSHAW, P. J.; CANT, A. J.: *The passage of maternal dietary proteins into human breast milk*. Int. Arch. Allergy appl. Immunol., 1984; 75: 8-15.
8. MICHEL, F. B.; BOUSQUET, J.; GREILLIER, P.; ROBINET-LEVY, M.; COULOMB, Y.: *Comparison of cord blood immunoglobulin E concentrations and maternal allergy for the prediction of atopic diseases in infancy*. J. Allergy Clin. Immunol., 1980; 65: 422-430.
9. BUSINCO, L.; MARCHETTI, G.; PELLEGRINI, G.; PERLINI, R.: *Predictive value of cord blood IgE levels in «at-risk» newborn babies and influence of type of feeding*. Clin. Allergy, 1983; 13: 503-8.
10. KJELLMAN, N. I. M.; CRONER, S.: *Cord blood IgE determination for allergy prediction. A follow-up to seven years of age in 1651 children*. Ann. Allergy, 1984; 53: 167-171.
11. KJELLMAN, N. I. M.: *Atopic disease in seven years old children*. Acta Paediatr. Scand., 1977; 66: 465-471.
12. GALINDO VILLARDÓN, M. P.: *Una alternativa de representación simultánea: HJ-Biplot*. Questiió, 1986; 10: 13-23.
13. GALINDO VILLARDÓN, M. P.; CUADRAS AVELLANA, C. M.: *Una extensión del método Biplot y su relación con otras técnicas*. Barcelona. Publicaciones de Bioestadística y Biomatemática. Universidad de Barcelona, 1986.
14. GOLUB, G. H.; REINSCH, C.: *Singular value decomposition and least squares solution*. Numer Math 1970; 14: 403-420.
15. GALINDO, M. P.; LORENTE, F.; ROMO, A.; MARTÍN, M. P.: *Inspección de matrices de datos multivariantes utilizando el método HJ-Biplot: Aplicación a un problema médico*. Cuadernos de Bioestadística y sus aplicaciones informáticas, 1987; 1: 88-101.

Cuantificación del consumo de nutrientes en 113 escolares de la Comunidad Valenciana: Resultados de 452 encuestas dietéticas

C. MARTÍNEZ COSTA, J. BRINES SOLANES, P. CODOÑER FRANCH, A. GARCÍA VILA
y F. NÚÑEZ GÓMEZ

RESUMEN: Se realiza un análisis de la ingesta de nutrientes en 113 escolares de primera enseñanza de nuestra Comunidad. La metodología empleada fue la siguiente: De cada uno de ellos se recogió todo lo ingerido durante 4 días, distribuidos según la técnica de recolección de los datos en una entrevista de 24 h. y 3 encuestas prospectivas, practicándose un total de 452. De la información recogida se obtuvo la media aritmética diaria ingerida respecto a calorías, proteínas, lípidos, hidratos de carbono, calcio, hierro y vitaminas A, C, D, B12 y ácido fólico. Estos datos se compararon con los requerimientos según la edad y sexo de cada niño, obteniéndose un índice para la comparación de los datos conseguidos. Nuestros resultados han sido los siguientes: Los hábitos alimentarios de nuestros escolares conllevan un consumo de calorías y grasas ligeramente inferior al recomendado, mientras que el de proteínas e hidratos de carbono fue de 2 a 3 veces superior. En cuanto al consumo de calcio, hierro, ácido fólico y vitamina D, éste fue inferior al recomendado, mientras que la vitamina B12 se consumió en cantidades 2 veces superiores a las vitaminas A y C en cantidades adecuadas. **PALABRAS CLAVE:** ENCUESTA DIETÉTICA. ESCOLARES.

CUANTIFICATION OF NUTRIENT INTAKES IN 113 SCHOOL CHILDREN FROM THE VALENCIA COMMUNITY: RESULTS FROM 452 DIETARY SURVEYS (SUMMARY): An analysis of nutrient intakes was carried out in 113 first grade school children from Autonomous Community in Valencia. The following methodology was used: Total food intake was recorded for four days and distributed according to standard techniques of data collection by a 24 hour interview and 3 prospective surveys. A total of 452 were conducted. The average daily intake of calories, proteins, fats, carbohydrates, calcium, iron, vitamins A, C, D, B12, and folic acid was obtained this way. This data was compared to requirements according to the age and sex of every child, obtaining an index for the comparison of the obtained data. Our results were the following: The alimentary habits of our children showed an intake of calories and fats less than recommended, while the proteins and carbohydrates were 2-3 times higher. Regarding the intake of calcium, iron, folic acid and vitamin D the results were lower than recommended. The vitamin B12 was ingested twice as much as the require, while vitamins A and C were adequate. **KEY WORDS:** DIETARY SURVEY. SCHOLAR CHILDREN.

INTRODUCCIÓN

El consumo de alimentos es un determinante del estado nutritivo, que está

condicionado por factores ambientales tales como los económicos, educacionales y culturales de una colectividad. La valoración dietética mediante la cuantificación

de nutrientes que consume un individuo es una parte integral del análisis nutricional, dado que muchas enfermedades nutricionales son secundarias a desórdenes en la alimentación (1).

Se han descrito diversas técnicas de recogida del consumo de los alimentos, ofreciendo todas ellas dificultades de realización en el niño, sobre todo si se encuentra en edades escolar o preescolar (1, 3 y 4). En este sentido, el propósito de nuestro trabajo es aportar datos referentes a la población infantil valenciana, procedentes de niños escolares, investigando la alimentación mediante el empleo de encuestas dietéticas y cuantificación del consumo de nutrientes.

MATERIAL Y METODOS

I. CASUÍSTICA

El estudio comprendió el análisis de la ingesta de nutrientes de 113 niños en edad preescolar y escolar de primera enseñanza divididos según su procedencia en dos grupos:

Grupo 1: Integrado por una muestra de 73 niños pertenecientes a un colegio del medio rural. De ellos 31 eran niños y 42 niñas de edades comprendidas entre 2 y 14 años. *Grupo 2:* Compuesto por 40 niños procedentes de un colegio del medio urbano. De ellos 21 eran niños y 13 niñas de edades comprendidas entre 4 y 14 años.

Ambas muestras fueron elegidas al azar según las tablas de distribución de SNEDECOR y COCHRAN (2,5). En ambos grupos la mayoría pertenecían a un nivel socioeconómico medio según la clasificación del estudio FOESSA (5).

II. ENCUESTA DIETÉTICA

Se han realizado 452 encuestas dietéticas procedentes de los 113 niños integran-

tes de los grupos 1 y 2. En cada uno de ellos se obtuvo la información de todos los alimentos ingeridos durante 4 días, distribuidos según la técnica de recogida siguiente:

a) Una entrevista de recuerdo de 24 horas (15, 16 y 17), método a través del cual se recogió la ingesta individual de todo lo ingerido el día anterior.

b) Tres encuestas recogidas en forma de dietario (17, 18, 19 y 20), con carácter prospectivo que se realizaron coincidiendo con los 3 días de recogida de las muestras de heces para el estudio parasitológico.

Se eligió esta combinación por considerarla óptima para conocer la cantidad y calidad de los nutrientes ingeridos (17 y 21). El *formato de recogida* fue idéntico en todos ellos. Se realizaron en días no consecutivos, incluyendo tres días laborales y uno festivo.

Para garantizar la calidad de recogida y la homogenización de los datos, se tuvieron en cuenta las siguientes circunstancias: 1. El entrenamiento del investigador, con la finalidad de estandarizar cantidades y familiarizarse con la preparación de los alimentos. 2. El orden de realización de las encuestas fue siempre el mismo, siendo la entrevista de recuerdo, la realizada en primer lugar. Este hecho tuvo los siguientes objetivos: La no modificación de los hábitos familiares, al tomar por sorpresa al encuestado y el entendimiento por parte del encuestado de la minuciosidad que se exigía para la realización de las encuestas dietéticas. 3. La entrevista de recuerdo de 24 horas, se realizó siempre a la persona encargada directamente de la alimentación del niño. 4. Para la realización de las encuestas dietéticas, el entrevistador informó personalmente al familiar encargado de su realización adjuntándose hojas informativas de las consideraciones más importantes para su realización (Tabla I).

TABLA I
MEDIA Y DESVIACIÓN ESTANDAR DE LOS NUTRIENTES CONSUMIDOS POR CADA
REFERIDOS A LAS RECOMENDACIONES PARA LA EDAD Y SEXO

i NUTRIENTES	GRUPO 1. (n = 73)		GRUPO 2. (n = 40)	
	\bar{x}	DS	\bar{x}	DS
i Kcal/r	0.8554	0.246	0.8623	0.225
i Proteína/r	1.9422	0.562	2.2032	0.601
i Lípido/r	0.7739	0.263	0.8736	0.244
i H.C./r	2.3605	1.211	2.2514	0.908
i Calcio/r	0.6844	0.230	0.7691	0.223
i Hierro/r	0.7834	0.261	0.9542	0.294
i Vit. B12/r	2.0151	4.344	1.6190	1.104
i Fólico/r	0.3033	0.218	0.3077	0.140
i Vit. C/r	0.9085	0.865	0.9594	0.581
i Vit. A/r	0.8007	0.941	1.2634	0.933
i Vit. D/r	0.8653	1.863	0.2947	0.215

r = Cantidad de nutriente recomendado por la edad y sexo.

i Nutriente = Índice obtenido de la razón nutriente consumido/r.

La transformación de los datos obtenidos en principios inmediatos, requirió la siguiente secuencia metodológica:

1. *Codificación de los alimentos*: Todos los alimentos y bebidas consumidos por los niños estudiados, fueron codificados en 177 tipos, elaborándose la tabla de composición de los mismos a partir de los análisis realizados por el C.S.I.C. (Madrid 1983) (22). Se incorporaron a la misma algunos alimentos prefabricados cuya información se obtuvo a partir de casas comerciales (23), panaderías, etc. Se han codificado también todos los suplementos vitamínicos y minerales que consumieron estos niños.

2. *Cálculo del consumo de nutrientes*: De cada uno de los alimentos se calcularon según la cantidad consumida, los siguientes parámetros: 1. Porción comestible por cada 100 g. del alimento. 2. Contenido en proteínas, lípidos, hidratos de carbono, calcio, hierro y vitaminas B12, A, D y ácido fólico por cada 100 g. de porción comestible. Después de calcular la composición de cada alimento, se

calculó el total de nutrientes consumidos cada día, durante 4 días, y la media de consumo de cada nutriente por niño.

3. *Consumo de nutrientes en relación con los requerimientos para la edad y sexo*: Para poder valorar el consumo de nutrientes en niños de distintas edades y sexo, se compararon los resultados, con la ingesta de cada nutriente recomendada para su edad y sexo, según los datos obtenidos por el Comité de Nutrición de Washington, 1980 (24).

4. *Consumo de nutrientes en relación con las calorías totales*. Con los valores medios obtenidos de cada nutriente, se calculó el porcentaje de proteínas, de lípidos y de hidratos de carbono con respecto a las calorías consumidas.

$$\begin{aligned} \text{a) Índice proteína / Kcal.} &= \\ &= \frac{\text{g. proteínas} \times 4 \text{ Kcal/g.}}{\text{Kcal. totales}} \times 100 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{b) Índice lípido / Kcal} &= \\ &= \frac{\text{g. lípidos} \times 9 \text{ Kcal/g.}}{\text{Kcal. totales}} \times 100 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{c) Índice hidrato de carbono / Kcal.} &= \\ &= \frac{\text{g. h. c.} \times 4 \text{ Kcal/g.}}{\text{Kcal totales}} \times 100 \end{aligned}$$

Para el *análisis estadístico* de los valores medios entre grupos independientes, se aplicó la prueba de igualdad de las varianzas «F» para determinar si las varianzas de ambas series de muestra eran significativamente diferentes entre sí. Cuando esta prueba no alcanzó el umbral de significación establecido ($p < 0.05$) se aplicó la «t» de student para la comparación entre medias. En caso contrario se empleó la prueba de Behrens y Fisher (25). Para determinados parámetros, se ha aplicado un análisis de regresión simple de acuerdo con la ecuación $y = a + bx$, calculándose el coeficiente de correlación r , y determinándose la significación según los grados de libertad ($f = n - 2$). Las gráficas se han construido en el contexto de un eje de coordenadas (26). El nivel de significación establecido ha sido el convencional de $p < 0.05$ para fenómenos biológicos.

Los resultados de la descripción simple de datos, así como de los estadísticos analizados, se expresan en tablas junto a su significación. Para realizar el tratamiento estadístico, se ha utilizado el paquete de programas SPSS* (Statistical Package for Social Science) (27).

RESULTADOS

a) Consumo de nutrientes en relación con los requerimientos para la edad y sexo

Con el fin de poder comparar los nutrientes consumidos por cada grupo compuesto por niños de distinto sexo y edad, calculamos un índice resultante de los nutrientes consumidos en cada caso, en relación con las recomendaciones para cada edad y sexo, establecidas por el Comité de Nutrición de Washington (1981). Con

los índices obtenidos, calculamos la \bar{X} y DS de cada uno de los grupos cuyos resultados recogemos en la Tabla I. El consumo de calorías en los grupos 1 y 2 (escolares) resultó ligeramente inferior a las cantidades recomendadas (índice < 1). El consumo de proteínas e hidratos de carbono fue del doble al triple de las necesidades en los 2 grupos, mientras que para los lípidos fue inferior. El consumo de calcio, hierro, ácido fólico y vitamina D resultó inferior a las cantidades recomendadas en ambos grupos. La vitamina B12 consumida fue claramente superior a los estándares y las vitaminas C y A se consumieron en cantidades semejantes a las recomendadas.

b) Análisis de las diferencias del consumo de nutrientes entre los diferentes grupos

No hemos observado diferencias estadísticamente significativas en cuanto al consumo de calorías, hidratos de carbono, calcio, vitamina B12, ácido fólico y vitamina C entre ambos grupos (Tabla II). Sin embargo, los escolares de procedencia rural consumieron una mayor cantidad de vitamina D que los de procedencia urbana ($p < 0.05$). Por contra, los segundos consumieron significativamente mayor cantidad de proteínas ($p < 0.05$), lípidos ($p = 0.05$), hierro ($p < 0.005$) y vitamina A ($p < 0.05$).

c) Consumo de nutrientes en relación con las calorías totales de la dieta

Con los valores obtenidos del consumo medio de los 4 días encuestados, calculamos el porcentaje de proteínas, lípidos e hidratos de carbono, con respecto al total de calorías consumidas. Los porcentajes obtenidos de cada uno de ellos, los comparamos con los recomendados (15 % de las calorías de la dieta, en forma de proteínas, 35 % en forma de lípidos, 50-60 % en forma de hidratos de carbono)

TABLA II
ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS ÍNDICES DE NUTRICIÓN CONSUMIDOS EN RELACIÓN
A LOS REQUERIMIENTOS DE LOS GRUPOS 1 y 2

VARIABLE	GRUPOS		F	p	t	p
	1. (n = 73)	2. (n = 40)				
i Kcal/r	0.8554	0.8623	1.19	0.565	-0.15	0.881 (NS)
i Proteína/r	1.9422	2.2032	1.14	0.611	-2.30	0.023
i Lípido/r	0.7739	0.8736	1.16	0.614	-1.98	0.050
i H.C./r	2.3605	2.2514	1.78	0.052	0.50	0.620 (NS)
i Calcio/r	0.6844	0.7691	1.06	0.868	-1.89	0.061 (NS)
i Hierro/r	0.7834	0.9542	1.27	0.372	-3.07	0.003
i Vit. B12/r	2.0151	1.6190	15.47	0	0.74	0.463 (NS)
i Fólico/r	0.3033	0.3077	2.47	0.003	-0.13	0.896 (NS)
i Vit. C/r	0.9085	0.9594	2.22	0.008	-0.37	0.710 (NS)
i Vit. A/r	0.8007	1.2634	1.02	0.975	-2.51	0.014
i Vit. D/r	0.8653	0.2947	72.98	0	2.62	0.011

r = Cantidad de nutriente recomendado para la edad y sexo.

variables = índices obtenidos de la razón nutriente consumido/r.

TABLA III
MEDIA Y DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE LOS ÍNDICES PROTEÍNA/Kcal, LÍPIDO/Kcal E
HIDRATO CARBONO/Kcal PARA CADA GRUPO

ÍNDICE	GRUPO 1. (n = 73)		GRUPO 2. (n = 40)	
	\bar{x}	DX	\bar{x}	DS
Prot./Kcal (%)	15.04	2.43	16.36	2.21
Líp./Kcal (%)	32.24	5.01	36.19	5.06
H.C./Kcal (%)	56.68	6.67	51.19	6.67

(29, 30 y 31). Con los índices obtenidos, calculamos la \bar{X} y DS de cada grupo, cuyos resultados recogemos en la Tabla III en donde se muestra el análisis estadístico de los mismos.

a) Hemos observado, que los escolares de procedencia rural (grupo 1) consumen la proporción adecuada de proteínas sobre el total de calorías de la dieta, siendo este resultado significativamente menor cuando lo comparamos con el grupo de escolares urbanos (grupo 2) ($p < 0.01$).

b) Con respecto a la proporción de lípidos sobre las calorías totales de la dieta, el grupo 1 consumía menos de las

proporciones recomendadas, siendo estos resultados significativamente menores que los del grupo 2 ($p = 0.000$).

c) En cuanto a la proporción de hidratos de carbono sobre las calorías totales de la dieta, el grupo 1 consumía cantidades adecuadas, siendo éstas significativamente mayores que las consumidas por el grupo 2 ($p = 0.000$).

COMENTARIOS

En la constitución de los grupos, elegimos la población escolar por el interés epidemiológico que tiene, no sólo la edad es-

tudiada (4 a 14 años), sino también el tratarse de una población infantil supuestamente sana, con lo que sus resultados pudieran servir de referencia para la población general infantil de nuestra Comunidad. De igual forma, tuvimos en cuenta elegir dos poblaciones escolares de diferentes hábitat, rural y urbano, por la complementariedad que ambos grupos pudieran ofrecer, en la consecución de nuestros objetivos. La colaboración fue muy satisfactoria, no produciéndose ninguna reacción adversa por parte de los mismos. Las encuestas dietéticas se obtuvieron en un 93,2 % de su totalidad resultados superiores a los de otros estudios (SALAS).

En cuanto a la valoración dietética que nos planteamos, los dos problemas básicos fueron:

1. La recogida de datos del ingreso habitual de alimento.

2. La conversión de la información obtenida en sus nutrientes constituyentes.

Los métodos de recolección dietética han constituido un importante obstáculo en cuanto a su realización, puesto que son múltiples las variables que pueden modificar la información obtenida. Las tres técnicas de recolección de datos habitualmente utilizadas son las siguientes:

- a) *Entrevista de recuerdo de 24 horas*, que consiste en la recogida a través de un entrevistador, de todos los alimentos consumidos 24 horas antes. La información recogida tiene carácter cualitativo y cuantitativo, sin embargo posee el inconveniente de que el nivel de evaluación que se consigue es mínimo, ya que una sola entrevista no es buen índice de la ingesta habitual (3, 4, 16 y 18). Las cantidades consumidas no son medidas directamente sino aproximadamente, lo cual puede conducir a la sobreestimación de las mismas, y a omitir ingestiones realizadas entre comidas (2).

- b) *Cuestionario de frecuencia*: Consiste en la recogida mediante un listado, de los alimentos más frecuentemente consumidos, agrupados por categorías, en donde se especifica el número de veces que se consuma un determinado alimento, por semana (3, 16 y 19). Este método está indicado para estudios de naturaleza epidemiológica por su fácil realización y bajo costo pero su nivel de evaluación es mínimo y de carácter cualitativo, ya que no sirve para conocer el consumo específico de nutrientes (3 y 4).

- c) *Encuesta dietario de 3 a 7 días*. Consiste en la realización mediante un diario escrito de los alimentos que va consumiendo el individuo a lo largo de cada día, con medición de sus cantidades. Este método proporciona información detallada de carácter cuantitativo y cualitativo, pero precisa de la cooperación del individuo encuestado y de sus familiares para su realización; y, dado su carácter prospectivo, puede inducir a la modificación de la dieta habitual (3, 17, 18, 19 y 21). Cada uno de estos métodos ofrece ventajas e inconvenientes que hacen que ninguno sea el ideal, si bien, la elección de los mismos dependerá de la finalidad que se persiga y del material técnico y humano de que se disponga (3). Muchos autores coinciden en aconsejar como método más adecuado, la combinación de todos o parte de estas técnicas (3, 4, 16); Se considera que la forma óptima de recogida sería la realización de una entrevista de recuerdo de 24 horas, más la realización de 3 encuestas dietarios, y/o la realización de un cuestionario de frecuencia (17, 19 y 21). La combinación de las dos primeras fue la que elegimos para este estudio, ya que nuestro objetivo perseguía el conocimiento cuantitativo y cualitativo de la ingesta de nutrientes.

En su realización tuvimos como objetivo, el establecimiento de una serie de circunstancias que garantizasen la calidad de

recogida y la homogeneidad de los datos tal como detallamos en el método (QUEEN 84, MCHS 1971). El formato de encuesta utilizado (Tabla I) se elaboró a partir de las empleadas por otros autores (18, 21), con numerosas adiciones y modificaciones propias. Muchos estudios han confirmado las diferencias en el consumo dietético realizado durante la semana y el realizado durante el fin de semana, aconsejando tal como hicimos también en nuestro estudio, incluir un día festivo entre los días encuestados (3, 18). La conversión de los datos recogidos en sus nutrientes constituyentes, siguió una secuencia metodológica referida en el Método, semejante a la practicada en otros estudios.

Los valores obtenidos del consumo de cada nutriente se refirieron a las recomendaciones para cada edad y sexo del Comité de Nutrición de Washington, 1980 y adoptados por la Academia Americana de Pe-

diatría (24, 29), obteniendo un índice, el cual utilizamos para establecer la comparación del consumo de nutrientes entre grupos.

Con respecto a los resultados, en la población escolar estudiada, hemos observado que consumen el doble de las cantidades recomendadas de proteínas e hidratos de carbono mientras que el consumo de grasas fue inferior al recomendado, datos semejantes a los de otros autores (SALAS I.). Sin embargo, mientras en los escolares de procedencia rural las proteínas guardaban la proporción adecuada sobre las calorías totales de la dieta, en el grupo urbano la proporción de proteínas era superior, y menor la de hidratos de carbono. Estando ambos grupos por debajo de las cantidades recomendadas, los escolares rurales consumieron *más* cantidad de vitamina D y *menos* de vitamina A y hierro que los del medio urbano ($p < 0.05$).

BIBLIOGRAFIA

1. McLAREN, D. S., ed.: *Nutritional assesment*. Textbook of Pediatric Nutrition. 2nd ed. London: Churchill Livingstone 1982; 91-102.
2. TOJO, R.: *Valoración del estado nutricional*. Nutr. Clin. Diet. Hosp., 1983; 3: 26-47.
3. QUEEN, P. M.: *The evaluatijon of nutritional status*. En: Howard, R. B., Winter, H. S., eds. *Nutritioon and feedings of infants and toddlers*. Boston: Little, Brown, 1984; 167-208.
4. HUBBARD, V. S.; HUBBARD, L. R.: *Clinical assesment of nutritional status*. En: Walker, W. A., Watkins, J. B., eds. *Nutrition in Pediatrics*. Boston: Little, Brown and company 1985; 121-150.
5. FOESSA: *Estudios sociológicos sobre la situación social de España 1975*. Madrid, 1976; 880-883.
6. HERNÁNDEZ RODRÍGUEZ, M. ed.: *Valoración del estado de nutrición*. En: Alimentación infantil. Madrid: C.E.A. 1985; 21-28.
7. FRISANCHO, R.; FLEGEL, P. N.: *Relative merits of old and new indices of body mass with reference to skinfold thickness*. Am. J. Clin. Nutr. 1982; 36: 697-699.
8. TANNER, J. M.; WHITEHOUSE, M. H.: *Standards for subcutaneous fat in Britisch children*. Br. Med. J. 1962; 27: 446-450.
9. TANNER, J. M.; WHITEHOUSE, M. H.: *Revised standards for triceps and subscapular skinfolds in British children*. Arch. Dis. Chilchen. Arch. Dis. Child. 1975; 50: 142-145.
10. GURNEY, J. M.; JELLIFE, D. B.: *Arm anthropometry in nutritional assesment: Nomogram for rapid calculation of muscle circumference and cross-sectional muscle and fat areas*. Am. J. Clin. Nutr. 1973; 26: 912-915.
11. McLAREN, D. S.; READ, W. W. C.: *Classification of nutritional status in early childhood*. Lancet 1972; 2: 146-148.
12. McLAREN, D. S.; READ, W. W. C.: *Meight/length classification of nutritional status*. Lancet 1975; 2: 219-221.
13. BROOK, C. G. D.: *Determination of body composition of children from skinfold measurements*. Arch. Dis. Child. 1971; 46: 182-184.
14. DURNIN, J. V. G. A.; RAHAMAN, M. M.: *The assesment of the amount of fat in the human body from measurement of skinfeld thickness*.

15. KNAPP, J. A.; HAFFNER, S. M.; YOUNG, E. A.; HAZUDA, H. P.; GARDNER, L.; STERN, M. P.: *Dietary intakes of essential nutrients among Mexican-Americans and Anglo-Americans: the San Antonio Heart study*. Am. J. Clin. Nutr. 1985; 42: 307-316.
16. MCHS: *Screening children for nutritional status: suggestions for child health programs: United States 1971*. Rockville, Maryland: Department of Health, Education and Welfare.
17. NESHEIM, R. D.: *Measurement of food consumption-past, present, future*. Am. J. Clin. Nutr. 1982; 35: 1292-1296.
18. McLAREN, D. S.: *Nutritional assesment*. En: McLaren, D. S., Burman, D., eds. *Textbook of Pediatric Nutrition*. 2nd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1982; 91-102.
19. STUFF, J. E.; GARZA, C.; SMITH, E. O.; NICHOLS, B. L.; MONTANDON, C. M.: *A comparison of dietary methods in nutritional studies*. Am. J. Clin. Nutr. 1983; 37: 300-306.
20. VISVEVARA, G. S.: *Giardiasis in children*. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 1982; 1: 463-465.
21. WALKER, W. A.; HENDRICKS, K. M., eds.: *Manual of Pediatric Nutrition*. Philadelphia: W. B. Saunders, 1985.
22. Instituto de Nutrición (C.S.I.C.). *Tablas de composición de alimentos*. Madrid, 1983.
23. NOGALES, A.: *Vademecum de dietética infantil*. Madrid. C. E. A., 1985.
24. Committee on Dietary Allowances Food and Nutrition Board. *Recommended dietary allowances*. 9th ed. Washington, D.C.: National Academy of Sciences, 1980.
25. SNEDECOR, G. W.; COCHRAN, W. G.: *Statistical methods*. 6th ed. Iowa: Ames, 1967.
26. SPIEGEL, M. R.: *Estadística*. México: Mc Graw-Hill, 1962; 241.
27. SPSSX User's Guide. 2nd ed. SPSS Inc. 1986.
28. ALLEN, A. V. H.; RIDLEY, D. S.: *Further observations on the formol ether concentration technique for faecal parasites*. J. Clin. Pathol. 1970; 23: 245-546.
29. Committee on Nutrition. American Academy of Pediatrics. *Pediatric Nutrition Handbook*, 1985.
30. ESCOBAR, H.; CAMARERO, C.; SUÁREZ, L.: *Nutrición durante los períodos preescolar, escolar y adolescente*. Jano 1984; 598: 67-71.
31. KELTS, D. G.: *Normal diet and digestion*. En: Kelts, D. G.; Jones, E. G., eds. *Manual of pediatric nutrition*. 1st ed. Boston: Little Brown and Company, 1984; 2-9.
32. SALAS, J.; FONT, I.; CANALS, J.; GUINOVAR, L.; SOSPEDRA, C.; MARTÍ, C.; HENNEBERG, C.: *Consumo, hábitos alimentarios y estado nutricional de la población de Reus: (IV). Distribución por edad y sexo del consumo de raíces y tubérculos, cereales, azúcares y frutas*. Med. Clín. (Barc.) 1985; 84: 557-562.
33. McLAREN, D. S.: *Protein energy malnutrition (PEM). Classification, pathogenesis, prevalence and prevention*. En: McLaren, D. S., Burman, D., eds. *Textbook of Paediatric Nutrition*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1976; 105-117.
34. COOPER, A.; HEIRD, W.: *Nutritional assesment of the pediatric patient including the low birth weight infant*. Am. J. Clin. Nutr. 1982; 35: 1132-1141.
35. HERNÁNDEZ RODRÍGUEZ, M., ed.: *Valoración del estado de nutrición*. En: Alimentación infantil. Madrid: C.E.A. 1985; 21-28.
36. ROSENBLATT, J. E.; EDSON, R. S.: *Metronidazole*. Mayo Clin. Proc. 1983; 58: 154-157.

Secular trend en Galicia. 1900-1985: Evolución del crecimiento, maduración y desarrollo humano

R. TOJO; C. IGLESIAS; I. CASTRO; B. ALONSO; R. SEGADE y A. NORES

RESUMEN: La aceleración secular en el crecimiento y maduración humanos comenzó a observarse en el siglo XIX en los países desarrollados. Doce mil niños de Galicia, entre 6 y 18 años de edad, fueron estudiados en 1980 y los resultados se compararon a los datos obtenidos por Suárez y Peña en 1955. La estatura de los muchachos de 18 años aumentó 5,4 cm. y el peso 5.800 gr. La edad de la menarquía disminuyó 2 años y 6 meses desde 1900 a 1985. Los autores se preguntan si la aceleración secular puede ser considerada como un índice de buena salud y si la aceleración puede ser un peligro en la vida posterior. **PALABRAS CLAVE:** CRECIMIENTO SECULAR. TALLA. PESO. MENARQUIA.

SECULAR TREND IN GALICIA. 1900-1985: EVOLUTION OF HUMAN GROWTH, MATURATION AND DEVELOPMENT (SUMMARY): The secular trend in human growth and maturation began to be observed by the XIX century in developed countries. Twelve thousand children from Galicia, between 6 and 18 year old were studied in 1980 and the results compared to data obtained by Suárez and Peña in 1955. The stature of 18 year old boys increased 5.4 cm. and the weight 5.800 gr. The menarche age decreased 2 years and 6 months from 1900 to 1985. The authors wonder whether the secular trend may be considered an index of good health and whether the acceleration could be a danger in later life. **KEY WORDS:** SECULAR TREND. GROWTH. WEIGHT. MENARCHE.

1. *Justificación.* El interés de conocer profundamente la realidad de Galicia en su faceta de evolución del desarrollo humano, viene determinado por dos hechos que desde nuestro punto de vista son importantes; uno, ligado a los cambios experimentados a lo largo de este siglo en el mundo occidental que necesariamente influyen en la salud y el desarrollo, y otro relacionado con el hecho de ser Galicia un país estable en cuanto a los aspectos raciales de su población (escasa o nula inmigración, predominio endogámico y

fuerte tasa migratoria), lo que permite valorar más correctamente cuál es la cuota de los factores ambientales y cuál la de la genética en los cambios auxológicos de la población.

2. *Crecimiento y desarrollo desde la concepción hasta la edad adulta: interacción de la herencia y el ambiente en el control de crecimiento.* El crecimiento es el producto de una continua y compleja interacción entre la herencia y el ambiente, entre la dotación genética y las varia-

* Universidad de Santiago de Compostela. Hospital General de Galicia. Departamento de Pediatría. Unidad de Investigación en Nutrición, Crecimiento y Desarrollo Humano de Galicia.

bles ecológicas desde la concepción hasta la edad adulta (9).

En cualquier caso el fantástico crecimiento que supone pasar del cigoto a 10^{14} células al concluir el crecimiento humano está condicionado por el equilibrio de estos dos factores. Cuanto mejores sean las condiciones ambientales más se podrá expresar en su totalidad el potencial genético de crecer. En otras palabras cuanto mejores sean las condiciones de vida de una comunidad el tanto por ciento de variación de altura de la misma se deberá fundamentalmente a la variación genotípica, mientras que en circunstancias ambientales adversas, éstas deben intervenir más decisivamente. Todo ello conduce a que la velocidad de crecimiento, de maduración o la talla final adulta de una población determinada no sean estáticas, sino que sean cambiantes con el tiempo, y tanto en un sentido positivo como negativo en función de las variaciones en la dotación genética o ambiental. Es decir, la predisposición genética y la ecosensibilidad individual o colectiva marcan el tiempo de crecimiento y la talla final (4, 9, 10, 34, 36, 44, 46).

3. *Aceleración secular del crecimiento. La revolución industrial.* Es en el siglo XVIII cuando se comienza a realizar estu-

dios longitudinales y transversales del crecimiento con una cierta garantía técnica y metodológica. Pero es a partir del siglo XIX cuando se comienza a observar cambios que afectan a la tasa o tiempo de crecimiento tanto en tamaño como forma o composición del niño, adolescente y adulto. Estos cambios han continuado a lo largo del siglo XX, lo que ha originado una aceleración del crecimiento y la maduración así como la consecución de una talla adulta cada vez más alta y paradójicamente a una edad cada vez más temprana.

Este cambio secular se puede interpretar como un fenómeno de microevolución genética y de adaptación fenotípica cuyas causas son múltiples pero que parecen estar ligadas a la revolución industrial (2, 8). Aunque los efectos de la industrialización en el siglo XIX fueron inicialmente negativos en especial en Inglaterra (peores condiciones de vida, horario de trabajo excesivo, trabajo infantil y juvenil, hacinamiento, etc.), y lo ha continuado siendo en el siglo XX, en los países que inician su industrialización con la consiguiente creación de suburbios, el progreso de la misma hizo y hace posible que comiencen a mejorar las condiciones socioeconómicas que a su vez influyan favorablemente en las condiciones de vida, la salud, el crecimiento, la educación, etc. (2, 3) (Tabla I).

TABLA I. ACELERACION DEL CRECIMIENTO HUMANO

Causas	Consecuencias
Nutricionales	Mayor talla neonatal
Genéticas	Mayor talla lactante
Higiénicas	Mayor talla preescolar
Sanitarias	Mayor talla escolar
Sociales	Mayor talla adolescente
Económicas	Aceleración maduración esquelética
Neuroendocrinas	Aceleración maduración sexual
Familiares	Aceleración maduración psíquica
	Más temprana edad conclusión crecimiento
	Mayor talla adulto

Ello permitió (aunque un importante sector de la población mundial sigue marginado de este proceso más por razones político-económicas que técnicas de la producción de alimentos), progresivamente un aporte de nutrientes cualitativa y cuantitativamente mejor, lo que inevitablemente repercutió positivamente sobre el crecimiento y la talla adulta (2, 6, 29, 30, 31, 33, 41). En conjunto en los últimos 10 años y especialmente en el siglo XX existe, concomitante con el progreso económico, un mayor consumo de grasa, proteínas y azúcares refinados. Es decir, hay un paralelismo entre industrialización y mayor consumo de nutrientes (2, 8, 40) (Tabla II).

sumo de leche (fuente de calcio) y el incremento de estatura en niños y adolescentes (2, 36). También el mayor consumo de azúcar en Europa y USA está relacionado con el incremento de la talla adulta (2). En Japón, la producción de trigo y fundamentalmente de arroz que proporciona alrededor del 70 % de las calorías de la dieta, guarda relación con los cambios de crecimiento y las expectativas de vida (2).

La industrialización influyó también muy positivamente en las tasas de mortalidad infantil, de morbilidad y en las expectativas de vida, como reflejo de las mejores condiciones de vida, nutrición más adecua-

TABLA II. EVOLUCION DE LA DIETA DE GALICIA. 1964-1984

Nutriente (día)	1964	1974	1984
Kcal.	3.363	3.620	3.724
Proteínas animales (g.)	35,4	58,6	71,2
Grasas (% Kcal.)	25,9	35,6	27,0
Cereales (% Kcal.)	40,5	28,0	26,6
Pan (% Kcal.)	35,3	20,9	19,0
Patatas (% Kcal.)	15,8	10,1	10,0
Hortalizas (% Kcal.)	19,0	12,6	13,0

Numerosos estudios demuestran que el mayor consumo de uno o varios nutrientes han tenido un papel importante en los cambios experimentados en el crecimiento. Así, los japoneses que emigraron a California son más altos que los que permanecen en Japón, lo que es imputable a un mayor consumo de proteínas en los primeros (8). Un hecho parecido ocurre en los hijos de gallegos que emigraron a Caracas y que han conseguido una posición socioeconómica alta. Estos niños y adolescentes de padres de extracción rural tienen una talla media semejante a los niños y adolescentes urbanos que viven en Galicia (42). El mayor consumo de calcio ha sido implicado en los cambios de crecimiento por su papel en el crecimiento del hueso, demostrándose una correlación entre con-

da, y de la revolución en la prevención y tratamiento de las enfermedades, especialmente las infecciosas (2, 3, 8, 12).

Pero la industrialización permitió además la posibilidad de comunicarse y posteriormente entrecruzarse las poblaciones. La aparición del tren, del barco de vapor o incluso la bicicleta han favorecido de forma manifiesta las comunicaciones, la emigración y la movilidad inter-clase en el siglo XIX (2). Esto mismo acontece ya en mucha mayor escala en el siglo XX con la aparición del automóvil y el avión. Todo ello va a tener importante repercusión sobre el emparejamiento humano, ya que hasta el siglo XIX predominaba la endogamia, mientras que a partir de esa fecha las posibilidades exogámicas son cada vez mayores, lo que lleva a un mayor porcen-

taje de heterocigotos y favorece la posibilidad de una talla mayor (4, 2, 8).

Además la industrialización provoca cambios importantes en la estructura familiar, pasando progresivamente de una familia numerosa y patriarcal a una nuclear más limitada. De 1880 a 1960, se pasa de una media de 6 hijos por familia a una de 2-3 (3). Esta circunstancia del descenso del número de hijos favorece la consecución de una talla más alta (2, 7, 10).

Es decir, la revolución industrial con su determinismo en la urbanización, mecanización, automoción, actividad física y laboral, estructura familiar, sanidad, higiene, alimentación, estilo de vida, educación, mortalidad, morbilidad y longevidad, etc., ha influido de forma notable no sólo en el ambiente del hombre sino también en su genotipo y en su fenotipo. La consecuencia del impacto de los factores ambientales, pero también del fenómeno biológico del descenso del número de hijos y de la hibridación, es la de favorecer la aceleración del crecimiento y la maduración, así como la consecución de una talla adulta mayor (2, 4, 5, 8, 10, 11, 43). Pero no sólo es evidente la aceleración secular del crecimiento, sino que también parece probable a tenor de estudios sobre el peso del cerebro humano en los últimos 100 años o de la respuesta de los tests de inteligencia según la talla, que puede haber una aceleración secular cerebral (25, 26).

4. *Evolución de la aceleración secular del crecimiento en niños y adolescentes en el mundo durante el siglo XIX y XX.* Esta evolución no fue rectilínea, ni mundial, e incluso hubo retrocesos en varios países. Tampoco comenzó al mismo tiempo en todos ellos, ni tuvo la misma intensidad, y en algunos existe cierta evidencia de que pudo haber finalizado. Es decir, en cada país, aun en cada región, e incluso en los

diferentes grupos socioeconómicos de sus poblaciones, la evolución del crecimiento ha tenido diferente comienzo, dirección, velocidad y extensión (2, 3, 13, 45).

En general en Europa y USA los niños urbanos eran y son más altos que los rurales, los de clase social alta más que los de la baja, y, aunque atenuadas, estas diferencias persisten en el adulto (46). Sin embargo, recientemente en Suecia las diferencias en cuanto a la profesión del padre o los ingresos familiares no influyen ya sobre la talla de los niños o de los reclutas y lo mismo en Holanda con relación al área urbana y rural, o en USA también en niños urbanos y rurales cuando los factores socioeconómicos son controlados (ingresos familiares y educación de los padres) (2, 3, 5, 7, 10).

De los numerosos estudios en Europa y USA, se puede afirmar que desde 1860 a 1960 el incremento de la talla asciende a un promedio de 1,5 cm. década en niños, a 2,5 cm/década en adolescentes y a 1 cm/década en adultos o lo que es lo mismo un incremento de 2-3 cm/generación (2, 8). Algo similar ha acontecido con el peso con un incremento de 0,5-1 Kg/década de los niños, y 1,5-2 Kg/década en adolescentes. Por tanto cada generación es más alta y pesada que la anterior.

La evidencia de aumento de talla y peso se pone de manifiesto ya desde recién nacido (14). En los niños preescolares las diferencias son más manifiestas, así en niños entre 3-6 años estudiados en Munich entre 1860 y 1960, el incremento de la talla fue de 10 cm., lo que significa un adelanto en edad talla de 1 1/2 años y lo mismo aconteció con el peso (8). En los niños escolares de varios países europeos estudiados en períodos que van de 1880 a 1960, el incremento fluctúa entre 10 y 17 cm. lo que significa 2-2 1/2 años de adelanto en edad talla y 1,6 a 2,3 años de edad peso. En España, entre 1954 y 1958,

para niños de 6 a 14 años, el incremento en cms. fue máximo para niños de 9 años (129.4 vs 135.7: Δ 6.3 cm.) y mínimo para niños de 11 años (139.9 vs 143.2: Δ 3.2 cm.) (3, 7, 8, 36). En los adolescentes el incremento de la talla en los últimos 100 años, fue de hasta 21 cm. Para este mismo período de tiempo el desarrollo de los caracteres sexuales externos, el pico de velocidad de talla, la eyaculación y los cambios de voz en el varón o la presentación de la menarquia en las hembras se inician dos o tres años antes (3, 3). En los adolescentes, al igual que ocurre en los niños, el nivel socioprofesional familiar alto, el hábitat urbano o el cursar estudios preuniversitarios está relacionado con una talla superior, que los de familias de *status* más bajo, o que estudian formación profesional no universitaria (46).

4.1. *Evolución de la aceleración del crecimiento en niños y adolescentes de Galicia. 1955-1985.* Hemos revisado los trabajos realizados por Suárez y Peña en 1955 en niños de clase media alta de Santiago de Compostela en los que valoraban talla, peso y circunferencia de cráneo de 7 a 18 años (35) y los hemos comparado con

los realizados por nosotros en 1980 en una muestra de niños también de Santiago de Compostela y también de clase media alta, así como con una muestra de toda Galicia de 12.000 niños entre 6 y 18 años con la que hemos obtenido las gráficas de crecimiento de Galicia (37).

Los resultados del estudio ponen de manifiesto un aumento de la estatura a todas las edades de los niños examinados en 1980 con relación a los de 1955. Las diferencias aumentan con la edad (2,7 cm. a los 7 años, 6,7 a los 10, 9,8 a los 15 y 5,4 a los 18 años). Esto quiere decir, que un niño de 8 años en 1980 es tan alto como uno de 9 años de 1955 y que un adolescente de 15 años de 1980 mide igual que uno de 18 de 1955. En 25 años la talla de los adolescentes de 18 años de clase media ha pasado de 166,9 a 172,3 cm. (Tabla III). Para el peso también se pone de manifiesto un incremento importante del mismo en los últimos años. Al igual que ocurría con la talla, el incremento es mayor con la edad pasando de 4,6 k a los 8 años a 8,1 k a los 13 para disminuir a 5,8 k a los 17 años. Por tanto, un niño de 11 años en 1980 pesa como uno de 13 en 1955, y

TABLA III. EVOLUCION DE LA TALLA EN NIÑOS DE CLASE MEDIA ALTA DE SANTIAGO DE COMPOSTELA. 1955-1980 (35, 37)

Edad (años)	\bar{X} talla (cm.)		
	1955	1980	Δ cm. 1955-1980
7	121,4	124,1	2,7
8	123,6	128,9	5,3
9	128,2	134,1	5,9
10	132,3	138,8	6,5
11	136,1	144,9	8,8
12	145,0	149,6	4,6
13	147,1	156,7	9,6
14	153,0	162,8	9,8
15	159,2	167,6	8,4
16	163,0	171,1	8,1
17	164,0	171,9	7,9
18	166,9	172,3	5,4

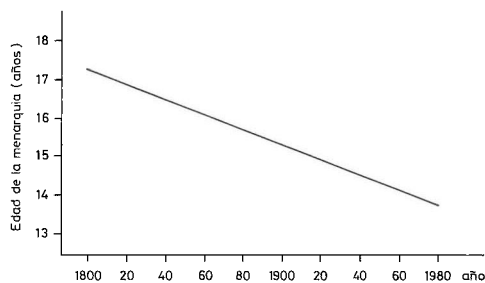
uno de 15 años en 1980 como uno de 17 años en 1955. En 25 años el peso de un adolescente de 17 años pasó de 58,1 k a 63,9.

Nuestro estudio de Galicia pone también de manifiesto que en todas las áreas geográficas y grupos sociales se experimentó una aceleración del crecimiento y la maduración así como la consecución de una talla adulta más alta aunque persisten aún diferencias entre estos grupos de población y entre los grupos sociales, siendo la situación más favorable para los urbanos y de clase socioeconómica alta, y peor para la rural del grupo socioeconómico bajo. A los 16 años los urbanos miden 171,0 cm. y los rurales 167,4 cm. Esta diferencia no es sólo para las medias sino también para el porcentaje de niños por debajo del percentil 10 (10,4 % urbanos vs 23,3 % rurales) y por encima de 90 (9,2 % vs 4,8 %) de las gráficas de Tanner, límites de alerta de defecto o exceso de nutrición o crecimiento (37-39).

5. *Evolución de la edad de presentación de la menarquia (1.ª regla) en el mundo durante el siglo XIX y XX.* Al igual que acontece con la aceleración de la talla y el peso, ocurre para la edad de presentación de la menarquia. En unos países ha sido muy evidente el descenso de la edad de presentación mientras que en otros ha sido moderada o negativa. En unos se ha iniciado hace un siglo o más, en otros muy recientemente y en algunos parece haber concluido la tendencia secular. Asimismo existen diferencias para un mismo país según los grupos socioeconómicos, o según el medio rural o urbano. Es decir, la evolución no ha sido uniforme (2, 22).

La edad de presentación de la menarquia ha descendido de una forma lineal especialmente en los países occidentales pasando de 15,5-17,4 años en el siglo XIX

a 12,5-14,0 años en el siglo XX, lo que viene a representar un descenso de 2-3 años en los últimos 100 ó 125 años y aproximadamente de 3-4 meses por década y cerca de 1 año por generación (2, 3, 8, 17, 18, 19, 20, 21, 23) (Fig. 1).



Evolución de la edad media de presentación de la menarquia en Europa

FIGURA 1

Un factor que incide de forma importante en la edad de presentación de la menarquia es el número de hijos, habiéndose demostrado un incremento en la edad de 0,15-0,25 años por hijo (3, 15). Actualmente en los países desarrollados este factor familiar es tanto o más determinante de la edad de la menarquia que la nutrición y los factores ambientales y sociales, mientras que en los subdesarrollados tanto el número de hijos como la malnutrición y los factores ambientales son sumativos (16, 17, 18, 20).

5.1. *Evolución de la edad de presentación de la menarquia en Galicia 1900-1980.* Para valorar la edad de la menarquia hemos revisado los estudios de Martínez de la Riva con material de 1900-1934, que comprende 8.000 protocolos de menarquia (23), Burguera en 1958 que comprende 1.350 protocolos de colegialas entre 10 y 18 años (24) y nuestro propio estudio de 1978 y 1980 realizado en 4.300 niñas escolares entre 9 y 18 años. Estos tres estudios fueron evaluados por el «Método retrospectivo». En 1980 realizamos un estudio adicional utilizando el método

de *statu quo* (probits) en 1600 niñas entre 9 y 18 años.

Con el método retrospectivo la edad de presentación de la menarquia era en Galicia de 15,6 años en 1900, en 1934 de 14,9, en 1958 de 13,8, en 1978 de 12,7 y en 1980 de 12,6 años, es decir, en 80 años ha descendido 3 años (Tabla IV).

TABLA IV. EVOLUCION DE LA EDAD DE PRESENTACION DE LA MENARQUIA EN GALICIA. 1900-1980

Estudio: año y método	Menarquia. Edad: años (\bar{X})
Respectivo	
1900-1910	15,6
1910-1930	14,9
1930-1934	14,3
1900-1934	15,2
1958	13,8
1978	12,7
1980	12,6
<i>Statu quo</i>	
1980	12,7

Analizando con un método más fiable, como es el *statu quo*, la edad de presentación de la menarquia en 1980 es de 12,7 años, siendo más precoz en el medio urbano y costero y más tardía en el medio rural, tal como acontecía a principios de siglo. Cuando valoramos los porcentajes acumulativos de niñas con menarquia según la edad, utilizando el método retrospectivo, observamos que mientras en 1900 sólo un 26,6 % habían presentado la menarquia a los 14 años o antes, en 1980 representaba el 97,3 %.

La precocidad de la menarquia tiene como consecuencia un mayor período de fertilidad en la mujer, que aún sería mayor de confirmarse el retardo del tiempo de presentación de la menarquia como algunos estudios sugieren. Es decir, aumentaría significativamente el tiempo de capacidad de procrear (2, 10, 44).

6. *Evolución de la talla adulta en el mundo durante el siglo XIX y XX.* Igual que para el crecimiento de niños o para la edad de presentación de la menarquia, la evolución de la talla adulta no ha sido igual en todos los países, ni grupos sociales, ni áreas de población, ni con la misma intensidad; más aún, en algunos ha sido negativo y en otros parece que ha concluido.

En los últimos 100 años, el estudio de la talla de los reclutas, representación ideal de la población de jóvenes adultos de un país, pone de manifiesto un aumento de la talla en Europa y USA de 10-15 cm., lo que significa pasar de 160-165 cm. a 175-180 cm., que representa alrededor de 1 cm. década y de 2-3 cm/generación. La tendencia secular también se evidencia para el peso. Una evolución similar ha acontecido para el sexo femenino tanto para el peso como la talla (2, 3, 6, 7, 8).

Un ejemplo de estudio lingitudinal de la talla en reclutas es el que ha sido realizado en Holanda de 1851 a 1975 demostrándose un incremento de 15 cm. Los primeros 5 cm. se alcanzaron en 52 años, los segundos en 35 y los últimos en 5 cm. solamente en 23 años, lo que presenta un aumento medio por década de 1,0, 1,4 y 2,2 cm. respectivamente, siendo el incremento en el último decenio 1965-75 de 2,7 cm. La talla media de los reclutas holandeses pasó de 165 cm. en 1865 a 170 cm. en 1917 y a 180 cm. en 1975, mientras que el porcentaje con talla inferior a 170 cm. pasó de 77 % en 1983 a 9 % en 1970 (3, 6). Tampoco se inició en el mismo período y tuvo la misma intensidad en toda la población, primero se evidenció en los que estaban por encima de la media y después los que estaban alrededor de la media y finalmente los que eran de talla inferior a la media, no siendo hasta 1900 cuando se observó un incremento importante en el porcentaje de los que

medían más de 180 cm. (3). Como actualmente los más altos y los más bajos aún siguen creciendo, no se vislumbra aún cuál será el potencial genético máximo de crecer para esta población. En cualquier caso la tendencia de distribución de la talla de población es hacia la derecha (2, 3, 6, 46).

Los estudios en reclutas ponen en evidencia otro hecho biológico importante, el descenso de la edad de conclusión del crecimiento. Estudios realizados en el siglo XIX ponen de manifiesto que reclutas tallados a los 20 años y revisados a los 25, habían aumentado de 2-5 cm., es decir, finalizaba el crecimiento humano alrededor de los 25 años, mientras que actualmente el final del crecimiento se establece entre los 18 y 20 años para los varones y de 16 a 18 para las hembras (2, 3). Estos hallazgos son concordantes con los obtenidos por nosotros en el estudio sobre la maduración esquelética entre los 18 y 20 años (Tabla V). Es decir, en el último siglo ha habido una importante aceleración de la maduración esquelética (8).

1930 a 1960 y se caracteriza por un ligero incremento (164 cm. vs 165 cm.), incluso de 1935 a 1945 período que comprende la Guerra Civil y los años de hambre de la postguerra no se evidencia cambio en la talla (163 cm.). Por el contrario en los últimos 25 años (1960-1985), la talla se incrementa en 7 cm. (165 cm. vs 173 cm.) siendo especialmente importante la aceleración entre 1970-1985 (167 cm. vs 172 cm.). Asimismo, la $X + 2 DS$, pasa de 176 cm. en 1930 a 186 cm. en 1985 y la $X - 2 DS$ pasa de 151 cm. a 158 cm. Es decir, en 55 años el incremento de la talla media fue de 8 cm. En cuanto al porcentaje de reclutas con talla ≤ 165 cm. pasa de 61,8 % en 1930 a 17,5 % en 1985, y con talla ≥ 175 cm., pasa de 5,12 % en 1930 a 29,9 % en 1985.

Cuando se valora el contraste de medias de la talla de los reclutas por generaciones (1930 vs 1955, 1955 vs 1980 y 1930 vs. 1980) se observa una diferencia estadísticamente significativa (Tablas VI-IX). Por lo que se refiere al peso, en los últimos 25 años se experimentó un incremento de la

TABLA V. CONCLUSION DE LA MADURACION ESQUELETICA EN ADOLESCENTES Y JOVENES DE GALICIA (37)

Grupo	%			
	Conclusión de la maduración esquelética (consecución de la talla adulta)			
	N	18	19	20 años
Guardiamarinas de la Armada	318	97,4	98,7	100
Marineros de la Armada	827	97,1	98,3	99,8
Estudiantes de Medicina	153	98,0	93,3	100
Adolescentes de BUP-COU	427	98,7	99,0	

6.1. *Evolución de la talla adulta en Galicia. 1930-1985.* Hemos realizado una revisión de los datos antropométricos de 10.674 reclutas del Ejército durante los años 1930-1985.

El estudio pone de manifiesto la existencia de dos períodos diferentes en la evolución de la talla. El primero abarca de

media de 2,5 k (64,1 k vs. 66,6 k). En cuanto a la circunferencia torácica, el incremento entre 1930-1985 fue de 6,2 (85,4 cm. vs 91,6 cm.).

Todos estos estudios ponen de manifiesto que en el período 1900-1980 existe en Galicia una aceleración del crecimiento y de la maduración, así como la consecu-

TABLA VI. EVOLUCION DE TALLA MEDIA DE LOS RECLUTAS EN GALICIA (1930-1985)

AÑOS	COSTA			RURAL			URBANO			TOTAL		
	X + 2D	X	X - 2D	X + 2D	X	X - 2D	X + 2D	X	X - 2D	X + 2D	X	X - 2D
1930	1,76	1,63	1,77	1,77	1,63	1,48	1,77	1,65	1,52	1,76	1,64	1,51
1935	1,76	1,63	1,50	1,74	1,62	1,49	1,76	1,64	1,51	1,75	1,63	1,50
1945	1,75	1,62	1,48	1,74	1,62	1,49	1,77	1,64	1,51	1,76	1,63	1,49
1950	1,74	1,64	1,53	1,75	1,63	1,51	1,77	1,64	1,51	1,76	1,64	1,51
1955	1,77	1,65	1,52	1,76	1,64	1,51	1,79	1,66	1,52	1,79	1,66	1,52
1960	1,78	1,66	1,53	1,75	1,63	1,50	1,79	1,66	1,52	1,78	1,65	1,51
1965	1,80	1,66	1,52	1,88	1,65	1,52	1,80	1,67	1,53	1,79	1,66	1,52
1970	1,80	1,66	1,52	1,79	1,66	1,52	1,79	1,67	1,54	1,80	1,67	1,54
1975	1,78	1,67	1,55	1,79	1,66	1,54	1,82	1,69	1,55	1,81	1,68	1,55
1980	1,83	1,69	1,54	1,82	1,69	1,55	1,84	1,72	1,59	1,83	1,70	1,56
1985	1,82	1,71	1,59	1,81	1,70	1,58	1,88	1,73	1,57	1,86	1,72	1,58

TABLA VII. CONTRASTE DE MEDIAS DE TALLA DE LOS RECLUTAS DE GALICIA (1930-1980)

	1930 - 1955		1955 - 1980		1930 - 1980	
	p	Z	p	Z	p	Z
URBANO VS URBANO	<0,001	4,1	<0,001	13,4	<0,001	18,1
COSTA VS COSTA	NS	<0,001	6,7	<0,001	7,8	
RURAL VS RURAL	<0,001	2,5	<0,001	8,3	<0,001	11,9
GALICIA VS GALICIA	<0,001	5,5	<0,001	16,8	<0,001	22,5

TABLA VIII. EVOLUCION DEL PORCENTAJE DE RECLUTAS CON TALLA ≤ 165 CM. o ≥ 175 CM. (1930-1985)

AÑOS	COSTA		RURAL		URBANO		TOTAL	
	$\leq 1,65$	$\geq 1,75$	$\leq 1,65$	$\geq 1,75$	$\leq 1,65$	$\geq 1,75$	$\leq 1,65$	$\geq 1,75$
1930	65,9	6,8	68,4	2,4	56,5	6,2	61,8	5,1
1935	70,8	3,1	74	3	58,8	3,1	65,5	3,2
1945	65,5	2,6	67,3	2,3	56,9	7,1	61,1	4,8
1950	67,3	2,6	65,5	3	58,9	4,7	62,3	3,8
1955	61,5	3,9	54,8	2,9	44,08	9,6	50,3	7,6
1960	50,5	6,9	64,5	2,7	50,2	9,8	55,01	7,1
1965	55,8	9,7	57,4	6,2	39,2	12,6	46,1	10,1
1970	44,2	14,1	51,1	9,9	37,8	13,1	43,1	12,3
1975	41,5	10,5	43,1	13,1	27,6	20,2	34,8	24,5
1980	31,5	16,4	31,6	20,1	15,4	30,2	23,2	24,5
1985	17,9	25,1	25,1	19,6	13,04	36,1	17,5	29,9

TABLA IX. CONTRASTE DE PORCENTAJE DE RECLUTAS DE GALICIA CON TALLA INFERIOR A 160 CM. Y SUPERIOR A 175 CM. (1930-1980)

TALLA (cm.)	1930 VS 1955		1955 VS 1980		1930 VS 1980	
	p	X ²	p	X ²	p	X ²
<160	<0,001	22,8	<0,001	60,9	<0,001	153,8
<175	<0,001	10,1	<0,001	73,3	<0,001	138,2

ción de una talla adulta cada vez mayor. El efecto de las mejores condiciones ambientales sobre el crecimiento ha alcanzado a todas las áreas geográficas de Galicia y a todos los grupos socioeconómicos, pero aún no ha eliminado totalmente las diferencias entre ellos, lo que es indicativo de que, al contrario de lo que ocurre en países más desarrollados, en los que la tendencia secular a crecer está finalizando o ha finalizado, en Galicia continuará aún por tiempo, siempre que las condiciones socioeconómicas y ambientales lo permitan. Posiblemente estemos al comienzo del fin de lo que García Sabell considera el estado de hambre crónico de los gallegos que afectó a la personalidad y conducta individual y colectiva (1).

7. *Pero ¿son la aceleración del crecimiento y maduración o la consecución de una talla adulta mayor buenos indicadores de salud de los individuos y la población?* Actualmente y en especial para los países no desarrollados la aceleración de crecimiento y maduración puede ser considerado un indicador de salud, incluso mejor que la renta per cápita o el producto nacional bruto (2, 3, 22, 46).

Sin embargo algunos factores que condicionan la aceleración del crecimiento comienzan a ser preocupantes para la salud o potencialmente para el futuro de los individuos y la sociedad. Entre estos factores cabe destacar el mayor consumo de grasas y de azúcares refinados, que va parejo con

el aumento de enfermedades cardiovasculares, hipertensión, diabetes y obesidad (27, 28, 32). Por otra parte los cambios revolucionarios en la alimentación del primer año de vida, al sustituir la leche de madre por leche de vaca o de fórmula, y la más precoz introducción de alimentos distintos de la leche (*beikost*), han favorecido un más rápido crecimiento y aumento de peso en los lactantes, pero probablemente también del número de los adipocitos con lo que el riesgo de obesidad infantil aumenta (2).

Otro problema potencial es el del incremento de heterocigotos en la población, pues mientras que en condiciones ambientales favorables y de buena nutrición su ecosensibilidad es mayor que la de los homocigotos, en condiciones desfavorables los primeros son más ecosensibles, siendo en ambas circunstancias el varón más ecosensible que la mujer (4).

La presentación cada vez más temprana de la menarquia aumenta significativamente el número de embarazos en adolescentes con todo el riesgo de morbilidad y mortalidad que ello implica.

Los cambios experimentados en el crecimiento en el último siglo han influido de forma decisiva en la educación, el modo de vivir y las relaciones sociales y familiares, muy especialmente en los niños y adolescentes (10). El adolescente alcanza su capacidad reproductiva unos 2-3 años antes que sus abuelos y 1-2 años antes que sus padres, es decir, cada vez alcanzan

más tempranamente la madurez biológica pero más tardíamente la madurez social, económica o profesional, lo que es un factor de riesgo de dificultades emocionales y de adaptación social y familiar.

Es decir, los cambios de crecimiento originan una revolución en el modo de vivir que debe hacer modificar las costumbres, la legislación y la educación. Pe-

ro la pregunta es cuál es la talla óptima para un individuo o una población o si una talla mayor o una más precoz pubertad es necesariamente favorable en términos biológicos (2, 3). De momento parece que es beneficioso, pero debemos tener presente la sentencia de Julio Verne: «*Cuanto más rápido se crece más rápido se muere*».

BIBLIOGRAFIA

- GARCÍA SABELL, D. (1966): *Notas para una antropología del hombre gallego*. Ediciones Península. Madrid.
- ROCHE, A. F. (1979): *Secular trend in human growth, maturation and development* Society for research in child development (Monograph serial N.º 179). University of Chicago Press. Chicago.
- VAN WIERINGEN, J. C. (1978): *Secular growth changes*. En *Human Growth* (2 Postnatal growth), pp. 445-473. Editors F. Falkner, J. M. Tanner. Plenum Press, New York.
- WOLANSKI, N. (1978): *Genetic control of human growth and ecosenitivity*. En *Auxology: Human growth in health and disorders*, pp. 33-48. Editors: L. Gedda, P. Parisi: *Proceeding of the Sero Symposium* (vol. 13). Academic Press, London.
- EVELETH, P. B.; TANNER, J. M. (1976): *World-wide variation in human growth*. Cambridge University Press, Cambridge.
- VAN WIERINGEN, J. C. (1978): *Some characteristics of the postwar secular growth in the Netherlands*. En *Auxology: Human growth in health and disorders*, pp. 153-156. Editors: L. Gedda, P. Parisi: *Proceeding of Sero Symposium* (vol. 13), Academic Press, London.
- PROKOPEC, M.; LIPKOVA, (1978): *Biological response to social change: Acceleration of growth in Czechoslovakia*. En *Auxology: Human growth in health and disorders*, pp. 175-186. Editors: L. Gedda, P. Parisi: *Proceeding of Sero Symposium* (vol. 13). Academic Press, London.
- DE TONI, E. (1968): *Accelerazione dell'accrescimento humano ed incremento secolare del soma*. En *Auxologia* (vol. 2.º: *Auxologia post-natale fisiologica*), pp. 727-843. Editore G. De Toni. Edizione Minerva Medica, Torino.
- TANNER, J. M. (1978): *Foetus into man: Physical growth from conception to maturity*. Open Books, London.
- WOLANSKI, N. (1978): *Secular trend in man: evidence and factors*. Coll. Antrop., 2: 69-86.
- CAMERON, N.: *The growth of London Schoolchildren 1904-1966: An Analysis of secular trend and intra-country variation*. Ann. Hum. Biol., 6: 505-525.
- MALINA, R.; ZAVALA, A. N. (1980): *Secular trend in the stature and weight of mexican-american children in Texas between 1930-1970*. Am. J. Phys. Anthropol., 52: 453-461.
- MALINA, R.; SELBY, H.; BUSCHANG, P. (1980): *Growth status of schoolchildren in a rural Zapotec Community in the Valley of Oaxaca, Mexico, in 1968 and 1978*. Ann. Hum. Biol., 7: 367-374.
- CLARSON, C. L.; BARKER, M.; MARSHALL, T.; WHARTON, B. A. (1982): *Secular change in birthweight of Asian babies born in Birmingham*. Arch. Dis. Child., 57: 867-871.
- ROBERTS, D. F.; DANSKIN, M.; CHINN, S. (1975): *Menarcheal age in Northumberland*. Acta Paediatr. Scand., 64: 845-852.
- ROBERTS, D. F.; CHINN, S. (1977): *A Study of menarcheal age in India*. Ann. Hum. Biol., 4: 1271-1277.
- SATYANARAYANA, K.; NADAMUNI, A. (1979): *Nutrition and menarche in rural Hyderabad*. Ann. Hum. Biol., 6: 163-165.
- BRUDEVOLL, J. E.; LIESTOL, K.; WALLOE, L. (1979): *Menarcheal age in Oslo during the last 140 years*. Ann. Hum. Biol., 6: 407-416.
- BRUNDTLAND, G. H.; LIESTOL, K.; WALLOE, L. (1980): *Height, Weight and menarche age of Oslo Schoolchildren during the last 60 years*. Ann. Hum. Biol. 7: 307-322.

20. WYSHAK, G.; FRISCH, R. E. (1982): *Evidence for a secular trend in age of menarche*. N. Engl. J. Med., 306: 1033-1035.
21. FARID-COUPAL, N.; LÓPEZ CONTRETAS, M.; MÉNDEZ CASTELLANO, H. (1981): *The age at menarche in Carabobo (Venezuela) with note on the secular trend*. Ann. Hum. Biol., 8: 283-288.
22. DANN, T. C.; ROBERTS, D. F. (1973): *End of the trend? A 12-year study of age at menarche*. Br. Med. J., 3: 265-267.
23. MARTÍNEZ DE LA RIVA, A. (1935): *La menarquia en Galicia*. Acta XIV Congreso Asociación Española para el Progreso de las Ciencias, pp. 1-16. Santiago de Compostela.
24. BURGUERA, B. (1959): *Contribución al estudio del crecimiento y desarrollo en la adolescencia*. Tesis Doctoral. Universidad de Santiago de Compostela.
25. MILLER, A. K.; CORSELLIS, J. A. (1977): *Evidence for a secular increase in human brain weight during the past century*. Ann. Hum. Biol., 43: 253-257.
26. TANNER, J. M. (1971): *Education and physical growth*. International University Press Inc, New York.
27. KUBBLER, W. (1982): *Aspects of epidemiology of nutrition infants and children and consequences for later life*. En *Nutrition in early childhood and its effects in later life*. Editors: J. C. Somogyi, H. Haenel, S. Karger, Basel.
28. LEITCH, I. (1976): *Change in shape of the human body*. Proc. Ed. Nutr. Sci., 2: 99-141.
29. CANOSA, C. A. (1977): *Nutrición y factores socioculturales*. An. Esp. Pediat., 10: 413-426.
30. VALERA MOSQUERA, G. (1968): *Contribución al estudio de la alimentación en España*. Estudios del Instituto de Desarrollo Económico, Madrid.
31. TOJO, R.; PAVÓN, P.; IGLESIAS, H. (1981): *Alimentación en el primer año de vida: Interrelación entre el tipo de alimentación, la patología nutricional e infecciosa y el crecimiento*. En *Nutrición y Gastroenterología infantil*, pp. 95-116. Editor: R. Tojo. Monografía de la VI Reunión de la S. Gastroenterología y Nutrición A.E.P. Santiago de Compostela.
32. GRANDE COBIÁN, F. (1981): *Efectos de la alimentación infantil sobre la salud a medio y largo plazo. Lípidos y lipoproteínas del nacimiento a la edad escolar*. En *Avances Nutrición y gastroenterología infantil*, pp. 117-130. Editor: R. Tojo. Monografía de la VI Reunión de la S. Gastroenterología y Nutrición. A.E.P. Santiago de Compostela.
33. TOJO, R.; ANTELO, J.; MOURIÑO, M. (1982): *Vitamin D and its metabolites. Advances in the diagnosis and treatment of rickets*. Acta Vitam. Enzymol., 4: 1-11.
34. TANNER, J. M. (1981): *A history of the study of human growth*. Cambridge University Press, Cambridge.
35. SUÁREZ PERDIGUERO, M.; LAMEIRO, A.; TEJEIRA, J. (1975): *El crecimiento en Galicia*. En *Estudios de pediatría* (vol. V), pp. 41-69. Editor M. Suárez Perdiguero. Editorial Científico-Médica. Barcelona.
36. PALACIOS MATEOS, J. M.; GARCÍA ALMANSA, A. (1972): *El crecimiento y sus defectos*. Sandoz, Madrid.
37. TOJO, R.; FRAGA, J. M.; PEÑA, J. (1981): *Nutrition and growth status in children and adolescents of Galicia. Anthropometric and biochemical survey*. En *Nutritional deficiencies in industrialized countries*, pp. 43-69. Editors: J. C. Somogyi, G. Varela. Karger, Basel.
38. TOJO, R. (1982): *Bocio endémico en Galicia*. Fundación Pedro Barrié de la Maza. Conde de Fenosa. «Colección Medicina Galaica». Real Academia de Medicina y Cirugía de Galicia. La Coruña.
39. TOJO, R. (1984): *Crecimiento y desarrollo en niños de Galicia rural*. Monografía. Santiago de Compostela.
40. OERGA (1980): *La alimentación en Galicia*. Ministerio de Economía. Observatorio Estadístico Regional de Galicia. Santiago de Compostela.
41. TOJO, R.; IGLESIAS, H.; ALONSO, M. C.; ESQUETE, C.; IGLESIAS DIZ, J. L. (1975): *Nutritional status of schoolchildren in Galicia*. En *Nutrition growth and development*, pp. 247-263. Editors: A. Canosa, F. Falkener, E. Rossi. Karger, Basel.
42. VÁZQUEZ GIGIREY, E. (1979): *Crecimiento y desarrollo en niños y adolescentes hijos de gallegos residentes en Caracas*. Tesis doctoral. Universidad de Santiago.
43. RALLISON, M. L. (1986): *Growth disorders in infants, children, and adolescents*. John Wiley & Son, New York.
44. WOLANSKI, N. (1985): *Secular trend, secular changes, or long-term adaptational fluctuations?* Acta Med. Auxol., 17: 7-19.
45. MALINA, R. M. (1985): *Secular comparisons of the statures of mexican and mexican-american children. Youth and Adults*. Acta Med. Auxol., 17: 21-34.
46. ROEDE, M. J. (1985): *The privilege of growing*. Acta Med. Auxol., 17: 217-226.

Estudio longitudinal de crecimiento en Bilbao. Comparación con otros estudios

M. HERNÁNDEZ, I. RUIZ, A. ZURIMENDI, B. SOBRADILLO y E. SÁNCHEZ

Al Profesor Sánchez Villares en su año jubilar con el respeto, admiración y cariño de siempre.

RESUMEN: El estudio longitudinal de Bilbao, es el primero de estas características realizado en España. Se ha seguido el crecimiento durante siete años consecutivos de tres cohortes de 600 niños cada una, varones y hembras, siendo la edad del primer control al nacimiento, cinco y nueve años respectivamente. Hemos comparado nuestros datos de altura, peso, relación peso/talla y el pliegue cutáneo del tríceps con los datos publicados por otros cinco países: Inglaterra, Francia, Suecia, Suiza y U.S.A. El estudio francés obtiene valores inferiores a los nuestros en todos los parámetros, siendo la diferencia estadísticamente significativa. Al comparar la talla con el resto de los países, sus cifras son significativamente más elevadas que las nuestras en la mayoría de las edades. En relación al peso, encontramos datos significativos en las edades en las cuales no existen diferencias para la talla, teniendo nuestros niños un peso superior. Cuando estudiamos la relación peso/talla, hallamos cifras inferiores a las nuestras en los cinco estudios, lo cual indica que nuestros niños tienen un sobrepeso en relación con los países con los cuales los hemos comparado. Los valores del pliegue cutáneo tricipital son inferiores en nuestro estudio hasta los cinco años, siendo a partir de esta edad superiores. Las diferencias obtenidas nos demuestran la ventaja del uso de estándares locales y nacionales obtenidos con una muestra representativa de la población. **PALABRAS CLAVE:** CRECIMIENTO. PESO. ALTURA. PLIEGUE CUTÁNEO.

LONGITUDINAL GROWTH STUDY FROM BILBAO. COMPARISON WITH OTHER GROWTH STANDARDS (SUMMARY): A mixed-longitudinal growth study was carried out in Bilbao, an industrial city in northern Spain. In this study, the first longitudinal study conducted in Spain, three cohorts of about 600 children, males and females, were followed for seven years. The ages at first examination were birth, five and nine years respectively. A comparison of our data on height, weight, weight/height ratio and triceps skinfold has been performed with those from five other countries: England, France, Sweden, Switzerland and U.S.A. The French study showed lower values than ours for all the parameters, the difference being statistically significant. When compared with the rest of the studies, for height it can be seen that all the countries show significantly higher values than ours at most ages. For weight, we found significance in the differences just where we didn't find it for height, our children being heavier.

Regarding the weight/height ratio, all the studies showed lower values than ours, thus it can be assumed our children are overweight in relation to those from the countries we have compared with. For triceps skinfold our values are lower up to the age of five and thereafter the sign of the differences changes. The differences observed demonstrate that in clinical practice local and national standards obtained from a representative sample of population are more suitable than international standards. KEY WORDS: GROWTH. WEIGHT. HEIGHT. SKINFOLD.

INTRODUCCIÓN

Aunque la mayoría de los autores recomiendan la utilización de estándares de crecimiento nacionales, debido a la influencia que tienen sobre el mismo la raza, condiciones climáticas, socioeconómicas, culturales, etc. (Graffar y Corbier 1966, Graffar 1971, International Union of Nutritional Sciences 1971, Goldstein y Tanner 1980, Grogner 1981, Hernández, Rincón, Narvaiza y Castellet 1982), se ha propuesto el uso de unos únicos patrones de crecimiento internacionales para todas las poblaciones (WHO 1978, Falkner 1985).

Nuestro grupo ha realizado un estudio longitudinal de crecimiento en Bilbao, estableciendo los estándares de 0-14 años y hemos comparado nuestros resultados con los publicados por los investigadores Europeos y Americanos para determinar si existen diferencias significativas.

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio de crecimiento se ha llevado a cabo en Bilbao y sus alrededores, en el área conocida como el Gran Bilbao (Hernández y cols. 1985). Se inició en 1978, continuándose en la actualidad con la recogida de datos. La muestra está formada por tres cohortes de 607, 584 y 657 niños respectivamente. Los niños del primer grupo fueron reclutados al nacimiento en la maternidad del Hospital Civil de Bilbao, y los niños pertenecientes al segundo y ter-

cer grupo fueron tomados de escuelas seleccionadas al azar.

La edad del primer control fue al nacimiento, cinco y nueve años respectivamente. Los niños fueron examinados cada tres meses el primer año, con un margen de tolerancia de \pm una semana y posteriormente dos veces al año con un intervalo de \pm dos semanas.

En relación a las características socioeconómicas de la muestra, nuestro grupo pertenece a una clase media-baja según los criterios de Graffar (1956).

Las medidas corporales han sido tomadas siguiendo las normas recomendadas por el Centro Internacional de la Infancia de París, y los instrumentos utilizados en este estudio han sido los Holtain Harpenden. Hemos comparado la talla, el peso, la relación peso/talla y el pliegue cutáneo sobre el crecimiento. Hemos seleccionado el estudio de Londres (Tanner, Whitehouse, Takaishi 1965) y el de Boston (Stuart, Meredith 1973) debido al amplio uso de sus estándares en nuestro país, a pesar de que estos últimos han sido obtenidos a través de un estudio transversal. Además hemos comparado nuestros datos con los obtenidos por grupos de estudio sobre el crecimiento cuya metodología era similar a la nuestra y que junto con el de Londres estaban coordinados por el Centro Internacional de la Infancia, como son: Suecia (Karlberg 1959), Suiza (Prader y Budliger 1972) y Francia (Sempé, Pedron, Roy-Pernot 1979), incluyendo de esta forma países del Norte y Centroeuroa, y el

más próximo geográficamente a nosotros que es Francia.

Las funciones estadísticas que hemos utilizado para el estudio de la significancia de las diferencias han sido la *t* de Student y la *F* de Fisher. Además hemos calculado el «standard deviation score» valorando las desviaciones típicas que se alejan los valores medios de los otros estudios de nuestros datos, y los hemos representado gráficamente para cada parámetro.

La fórmula empleada ha sido:

$$\text{S.D.S.} = \frac{\bar{X}_B - \bar{X}}{\text{SD}_B}$$

Siendo \bar{X}_B = Media del estudio de Bilbao a una edad determinada.

\bar{X} = Media del estudio objeto de comparación.

SD_B = Desviación típica del estudio de Bilbao.

RESULTADOS

Los resultados están representados en las tablas y figuras siguientes.

Longitud-talla (Tablas 1 y 2; Figura 1).

Todos los países menos Francia presentan datos superiores a los nuestros. Las diferencias son significativas excepto a los dos años entre Londres y Bilbao. En la comparación con las niñas del estudio de Londres, las diferencias son más significativas a los trece y catorce años, lo cual puede estar relacionado con la diferencia en el tiempo de cambios puberales (Fig. 1).

Peso (Tablas 3 y 4; Figura 2).

Las diferencias con el estudio de París son significativas a todas las edades, con cifras superiores en nuestros niños. Las diferencias con el estudio de Londres son significativas en los períodos prepuberal y puberal, con un peso superior de nuestros niños también exceptuando las niñas a la

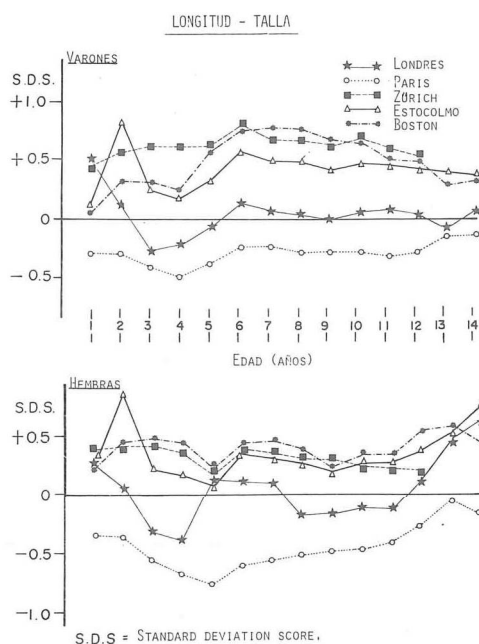


FIG. 1. Comparación de la talla con otros estudios

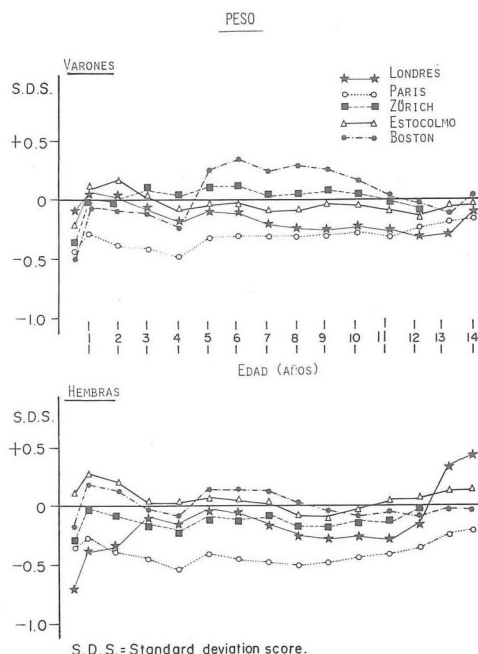


FIG. 2. Comparación del peso con otros estudios

edad de catorce años. Los varones del estudio de Boston tienen un peso superior a los cinco, seis y nueve años. Un dato de interés es que no encontramos diferencias significativas en el peso en las edades en las que existen para la talla. Esto ha conducido a valorar la relación peso/talla, en la cual vemos reflejadas estas diferencias.

Relación peso/talla (Tablas 5 y 6; Figura 3).

Todos los estudios, exceptuando los varones de 8 años del estudio de Boston, tienen valores inferiores a los nuestros, lo cual indica que nuestros niños tienen un sobrepeso en relación con los niños pertenecientes a los países con los cuales los hemos comparado.

Pliegue cutáneo tricipital (Tablas 7 y 8; Figura 4).

Las diferencias con los datos de París son significativas a todas las edades. Con los otros estudios encontramos diferencias

significativas con cifras inferiores en nuestros niños en los primeros cinco años de vida, siendo a partir de esta edad superiores.

DISCUSIÓN

En este estudio encontramos diferencias significativas en los parámetros antropométricos principales al compararlos con otros cinco estudios.

Hemos seleccionado estos cinco grupos por diversas razones. Los estándares de Boston han tenido gran difusión siendo los más empleados por la gran mayoría de los pediatras de nuestro país. Pensamos además comparar nuestros datos con poblaciones geográfica y culturalmente más próximas a nosotros por lo que decidimos confrontar nuestras cifras a las de otros estudios europeos y cuya metodología fuera similar a la nuestra. Los están-

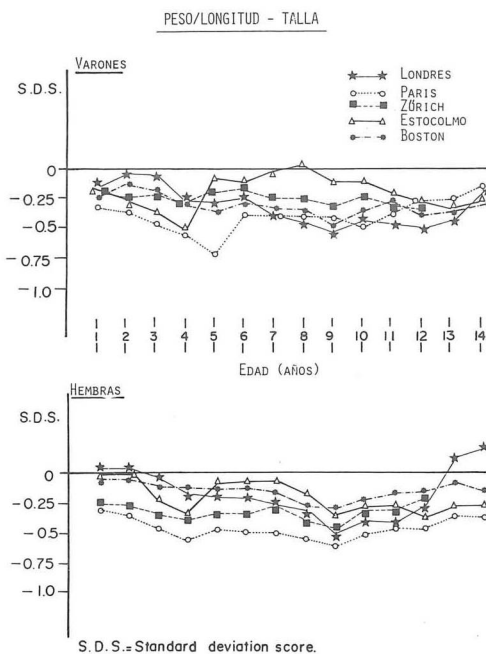


FIG. 3. Comparación de la relación peso/talla con otros estudios

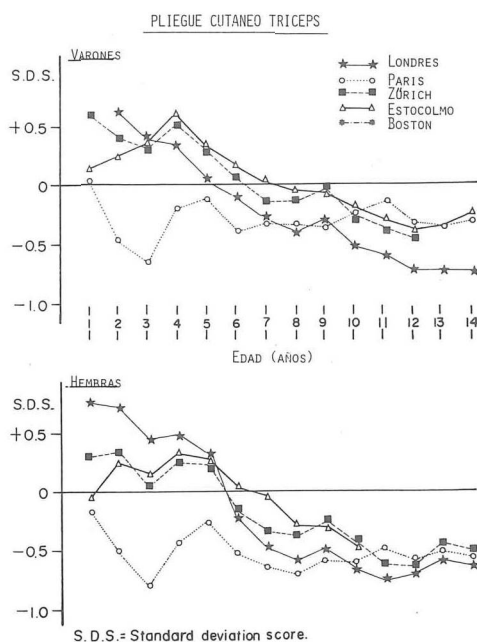


FIG. 4. Comparación del pliegue cutáneo con otros estudios

dares de Londres (Tanner y cols. 1965) son utilizados ampliamente en nuestro país (quizás por ser el primer estudio europeo publicado). Otro motivo que nos indujo a comparar nuestros datos con los obtenidos por este grupo, fue que nuestro estudio se inició bajo su tutela.

Además seleccionamos otros tres grupos de estudio sobre el crecimiento coordinados junto con el de Londres por el Centro Internacional de la Infancia y que son el de París (Sempé y cols. 1979), Estocolmo (Karlberg y cols. 1959) y el de Zürich (Prader y cols. 1977). De esta forma incluimos países del Norte y Centroeuropa y el más próximo geográficamente a nosotros que es Francia.

Llama la atención, que el estudio más próximo al nuestro por sus características geográficas, étnicas y culturales, es con el que mayores diferencias hemos encontrado. Estas diferencias podrían ser explicadas por: a) el nivel socioeconómico de la población estudiada (clase baja en el de París y media-baja en el nuestro), y b) los niños del estudio francés nacieron en 1953-1954, por lo que en parte podría ser atribuido a la tendencia secular, pero además hay que tener en cuenta que estos niños vivieron durante la postguerra un «período de hambre».

En la comparación con los otros estudios, observamos diferencias tanto en la talla como en el peso. En general, nuestros niños son de menor estatura y de mayor peso para su edad. Estas diferencias son más evidentes cuando comparamos la relación peso/talla. Las diferencias en la talla, probablemente reflejan diferencias genéticas, mientras que el sobrepeso puede atribuirse a los hábitos nutricionales o a la interacción entre éstos y los factores genéticos.

Un hallazgo interesante ha sido el resultado obtenido en la comparación del tejido celular subcutáneo obtenido mediante la medida del pliegue cutáneo del tríceps. En los primeros seis años, nuestros niños tienen un pliegue cutáneo de menor grosor, siendo

esta diferencia en sentido inverso a partir de esta edad. No hemos encontrado una explicación satisfactoria, pudiendo ser simplemente una expresión de las diferencias genéticas, en relación con el grado de acumulación de grasa. Otro hecho que puede haber influido es que los niños del primer grupo (0-5 años) son controlados desde el nacimiento y el contacto frecuente de los padres con los pediatras puede haber influido en las modificaciones de los hábitos alimenticios, mientras que los niños de los otros dos grupos habrían consolidado ya sus costumbres alimenticias al incorporarse a este estudio.

Sin embargo, la conclusión principal de este trabajo es que existen diferencias significativas entre los estándares de crecimiento de poblaciones infantiles de diferentes países. Estas diferencias afectan no sólo a la talla, sino también a la relación peso-talla y a la composición tisular. Además, estas diferencias aparecen en todas las edades, y hace que sea un error el uso de unos únicos estándares de crecimiento para diferentes grupos a edades distintas. Este es un hecho que señaló Van Loon y cols. (1986) y apoya la recomendación de Goldstein y Tanner (1980) de que para el estudio del crecimiento y estado nutritivo de un individuo, se deben utilizar estándares propios que sean representativos de la población a la que pertenece el sujeto. Los estándares internacionales son útiles para estudios comparativos entre diferentes poblaciones, pero solamente deben ser utilizados en la clínica cuando no se dispone de unos estándares nacionales obtenidos mediante una metodología adecuada.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos al Profesor J. M. Tanner por su colaboración y asesoramiento.

TABLA 1. LONGITUD - TALLA
(cm.)
VARONES

Edad	n.º	BILBAO media	SD	BOSTON F t	LONDON F t	PARIS F t	STOCKHOLM F t	ZÜRICH F t
0	199	50,16	1,92	1,16 1,81	1,02 —0,68	1,08 —0,88	— —	— —
3 m	185	60,43	2,12	1,05 —0,11	1,04 1,02	1,08 —2,50	1,09 3,42	1,04 2,03
6 m	192	66,74	2,12	★ 1,41	—1,21 1,22	★ ★ ★ —13,02	1,18 —1,56	1,11 4,98
9 m	194	71,11	2,34	1,16 0,30	1,16 5,36	1,04 —1,35	1,20 4,87	1,09 5,9
12 m	197	71,11	2,45	1,06 0,62	1,21 4,13	★ ★ —2,94	1,11 4,96	1,03 4,47
18 m	180	81,37	2,66	1,12 1,27	1,28 2,10	★ —3,13	1,03 6,40	1,1 3,21
24 m	179	86,68	2,89	1,06 2,29	1,30 0,58	★ ★ ★ —3,48	1,11 6,33	1,84 3,02
3 y	162	95,18	3,36	★ 1,03	2,36 1,37	★ —2,16	★ ★ ★ —3,92	1,09 1,94
4	149	102,51	3,86	★ 1,41	1,64 1,24	—1,73 1,03	★ ★ ★ —4,56	1,03 1,24
5	247	108,71	4,42	1,06 4,97	1,15 —0,74	1,11 —3,96	1,10 2,86	1,04 6,02
6	147	114,12	4,40	1,24 5,63	★ 1,36	0,78 1,05	★ —2,09	1,11 4,43
7	137	120,21	5,09	1,04 5,74	1,15 0,42	1,08 —2,06	1,07 3,92	1,07 5,82
8	120	126,10	5,24	★ 1,41	★ ★ ★ 5,02	1,20 0,13	1,1 —2,37	1,03 3,61
9	325	131,70	5,82	1,27 5,57	1,1 1,49	1,20 —3,68	1,08 5,71	1,06 6,36
10	266	136,53	5,67	1,15 5,54	1,2 0,54	1,14 —3,11	1,09 3,95	1,21 6,37
11	214	141,51	5,60	★ ★ 1,75	★ ★ ★ 3,55	1,29 0,69	1 —2,82	1,18 3,81
12	200	146,70	6,18	1,14 3,90	1,17 0,26	1,03 —2,34	1,12 3,44	1,33 3,95
13	191	152,81	7,34	★ 1,37	★ 2,27	1,26 —0,7	1,01 —1,28	1,09 3,08
14	156	160,01	8,20	1,04 1,86	★ ★ 1,57	0,6 1,04	—1,08 1,08	★ ★ 2,79

F: ★ 0,05 < P < 0,01
t: ★ 0,01 < P < 0,05

★ ★ 0,01 ≤ P
★ ★ 0,001 < P < 0,01

★ ★ ★ P < 0,001

TABLA 2. LONGITUD - TALLA
(cm.)
HEMBRAS

Edad	n.º	BILBAO		BOSTON		LONDON		PARIS		STOCKHOLM		ZÜRICH	
		media	SD	F	t	F	t	F	t	F	t	F	t
0	204	49,10	1,73	★ ★	★ ★ ★	2,15	5,72	1,26	1,81	1,08	1,80	—	—
3 m	194	58,90	1,71	1,08	★ ★	2,80	1,6	0,43	★	1,37	—1,63	★	★ ★ ★
6 m	191	65,27	1,91	1,17	—0,29	★	1,50	0,9	★	1,33	—2,28	★	★ ★ ★
9 m	192	69,35	2,12	1,25	★ ★	★	1,41	★ ★	3,03	1,18	—1,12	1,16	★ ★ ★
12 m	200	73,34	2,37	1,13	★ ★	2,89	1,29	★ ★	2,82	1,11	★ ★	3,01	1,02
18 m	188	79,85	2,58	★	★ ★	3,11	1,36	★ ★	1,91	1,26	★ ★	0,90	1,13
24 m	185	85,39	2,81	★	★ ★	★	1,38	★	0,56	1,22	—3,46	1,15	★ ★ ★
3 y	178	94,11	3,26	★ ★	★ ★	★	1,38	★	—2,55	1,04	★ ★ ★	—5,02	1,08
4	153	101,54	3,83	1,01	★ ★ ★	★	1,26	★	—2,2	1,2	★ ★ ★	—6,14	1,01
5	298	102,91	4,17	1,29	★ ★ ★	13,56	1,29	—1,22	1,09	★	—2,46	1,06	0,36
6	187	114,00	4,47	1,27	★ ★	★	1,34	1,02	1,08	★ ★ ★	—5,2	1,09	★ ★
7	183	120,04	4,91	1,18	★ ★ ★	3,58	1,24	0,72	1,14	★ ★ ★	—4,76	1,08	★
8	174	125,96	5,23	1,04	★ ★	3,08	1,20	—1,41	1,19	★ ★ ★	—4,35	1,09	★
9	383	131,44	5,78	1,16	★	2,21	1,03	—1,44	1,34	★ ★ ★	—4,45	1,01	1,77
10	288	136,85	5,93	1	★ ★	2,83	1	—0,94	1,21	★ ★ ★	—4,01	1,14	★
11	227	142,48	6,37	1,1	★ ★	2,85	1,14	—1,04	1,21	★ ★ ★	—3,36	1,21	★
12	198	148,43	6,31	1,22	★ ★ ★	4,31	1,11	1,40	1,03	★	—2,14	1,41	★ ★
13	183	153,71	6,28	1,02	★ ★ ★	4,6	1,10	★ ★ ★	4	1,1	—0,50	1,30	★ ★ ★
14	137	156,81	5,96	1,04	★ ★ ★	3,52	1,01	★ ★ ★	4,8	1,09	0,94	1,20	★ ★ ★

F: ★ 0,05 < P < 0,01

★ ★ 0,01 ≤ P

★ ★ ★ P < 0,001

t: ★ 0,01 < P < 0,05

★ ★ 0,001 < P < 0,01

Boston (Stuart *et al.*, 1959); London (Tanner *et al.*, 1966); París (Sempé *et al.*, 1979); Stockholm (Kalberg *et al.*, 1976); Zürich (Prader *et al.*, 1977).

TABLA 3. PESO
(Kg.)
VARONES

Edad	n.º	BILBAO media	SD	BOSTON F t	LONDON F t	PARIS F t	STOCKHOLM F t	ZÜRICH F t					
0	199	3,50	0,45	★ 1,39	—1,7	★ 1,39	0	1,05	★★ —2,68	—	—	—	—
3 m	136	6,24	0,67	1,03	★★★ —5,90	1,03	★★★ —3,52	1,25	★★★ —7,37	★ 1,32	★★★ —3,76	1,06	★ 2,09
6 m	192	7,99	0,82	1,1	★★★ —3,97	1,05	—0,89	1,11	★★★ —5,25	1,18	★ —2,12	1,17	★★★ 3,81
9 m	195	9,23	1,02	1,04	—1,28	1,27	—0,23	1,20	★★★ —3,64	1,04	—0,75	1,04	—1,81
12 m	198	10,14	1,13	1,09	—0,51	1,25	0,45	1,12	★★ —3,02	1,22	0,61	1,18	—0,08
18 m	179	11,49	1,13	1,02	—0,42	1,07	0,77	1,11	★★ —2,9	1,30	1,767	1,18	0,87
24 m	180	12,70	1,33	1,02	—0,84	1	0	1,19	★★★ —3,88	1,22	1,22	1,03	0,07
3 y	162	14,86	1,66	1,35	—1,24	1,06	—0,76	1,49	★★ —4,32	1,01	—0,13	1,06	0,06
4	148	17,01	1,95	★ 1,35	★ —2,08	1,05	—1,63	1,45	★★ —4,8	1,01	—0,04	1,05	0,23
5	245	18,76	2,67	1,29	★ 2,12	★★ 1,51	—0,86	1,93	★★ —3,51	★ 1,38	—0,56	★ 1,40	1,20
6	146	20,87	3,13	★ 1,43	★★ 2,72	★★ 1,65	—0,99	1,95	★★ —3,02	★ 1,35	—0,19	★★ 1,46	0,90
7	134	23,59	4,20	★★ 1,87	★ 1,90	★★ 2,33	★ —2,04	★★ 2,25	★★ —2,95	★★ 1,55	—0,8	★★ 1,76	0,20
8	120	26,08	4,15	★ 1,48	★★ 2,26	★★ 1,77	★ —2,14	★★ 1,63	★★ —2,74	★ 1,34	—0,74	1,26	0,30
9	327	28,80	4,61	★ 1,46	★★ 2,24	★ 0,59	★ —2,29	★ 1,45	★★ —2,74	1,25	—0,41	1,26	0,70
10	167	31,83	5,53	★ 1,49	★ 1,26	★★ 1,62	★ —2,18	★★ 1,65	★ —2,49	★ 1,37	—0,55	★ 1,37	0,20
11	214	35,18	6,30	★ 1,41	★ 0,03	★★ 1,53	★ —2,27	★★ 1,59	★★ —2,62	1,28	—0,8	★ 1,36	—0,40
12	199	38,79	7,21	1,31	—0,6	★ 1,38	★★ —3,11	★ 1,42	★ —2,40	1,28	—0,95	1,12	—0,80
13	188	43,34	8,55	1,08	1,11	1,02	★ —2,49	★ 1,34	—1,64	1,28	—0,64	—	—
14	155	49,09	9,84	1,1	—0,22	1,09	—0,55	1,29	★ —1,08	★ 1,35	—0,33	—	—

F: ★ 0,05 < P < 0,01

★★ 0,01 ≤ P

★★★ P < 0,001

t: ★ 0,01 < P < 0,05

★★ 0,001 < P < 0,01

TABLA 4. PESO
(Kg.)
HEMBRAS

Edad	n.º	BILBAO media	SD	BOSTON F t	LONDON F t	PARIS F t	STOCKHOLM F t	ZÜRICH F t
9	205	3,32	0,41	1,26	0,76	★ ★ 1,60 —0,02	★ 1,31 —1,44	— — — —
3 m	194	5,75	0,56	1,08	0,58	1,1 —7,81	★ ★ ★ 1,07 —7,14	★ 2,15 2,24
6 m	192	7,42	0,81	★ ★ 1,52	—1,47	1,05 —5,06	★ ★ ★ 1 —3,85	★ ★ 1,71 0,71
9 m	193	8,59	1,05	1,02	—1,47	1,28 —4,21	★ ★ ★ 1,17 —1,97	★ ★ 2,07 2,16
12 m	200	9,56	1,11	1,23	1,44	1,25 —3,28	★ ★ 1,21 —2,59	★ ★ 1,70 2,16
18 m	188	10,90	1,26	1,22	0,04	1,02 —2,76	★ ★ 1,29 —2,72	★ ★ 3,56 2,29
24 m	185	12,12	1,39	1,04	0,97	1 —3	★ ★ 1,44 —3,96	★ ★ 1,39 1,60
3 y	178	14,48	1,91	1,67	1,31	★ ★ 1,54 —0,80	★ ★ ★ 1,92 —4,67	★ ★ 1,69 0,08
4 m	152	16,71	2,46	★ 1,45	—0,97	★ ★ 2,12 —0,32	★ ★ ★ 2,39 —5,53	★ ★ 1,66 0,04
5 m	294	18,42	2,87	★ ★ 2,26	1,17	1,17 —0,37	★ ★ ★ 2,17 —4,33	★ ★ 1,53 0,52
6 m	185	20,69	3,58	★ ★ 2,08	0,99	1,12 —0,66	★ ★ ★ 2,58 —4,52	★ ★ 1,67 0,24
7 m	181	23,26	4,17	★ ★ 2,23	0,9	1,03 0	★ ★ ★ 2,67 —4,58	★ ★ 1,53 0,11
8 m	175	26,33	4,83	★ ★ 1,94	0,04	1,18 —1,96	★ ★ ★ 2,56 —4,70	★ ★ 1,52 0,86
9 m	383	29,32	5,40	★ ★ 1,58	—0,65	★ 1,38 —2,57	★ ★ ★ 2,39 —4,62	★ ★ 1,30 0,8
10 m	283	32,47	6,23	1,22	—0,82	★ ★ 1,54 —2,28	★ ★ ★ 2,15 —4,16	★ ★ 1,26 0,48
11 m	337	36,37	7,20	1,22	—0,75	★ 1,45 —2,35	★ ★ ★ 1,99 —3,62	★ ★ 1,15 —0,08
12 m	198	40,68	7,50	1,12	—1,04	★ ★ 1,61 —1,06	★ ★ 1,60 —3,20	★ ★ 1,19 0,21
13 m	181	45,38	8,10	1,21	—0,44	★ 1,46 2,21	★ ★ 1,55 —2,12	★ 1,07 0,83
14 m	137	49,68	8,05	★ 1,41	—0,51	★ 1,48 2,85	★ 1,38 —1,74	— — 0,72

F: ★ 0,05 < P < 0,01

★ ★ 0,01 ≤ P

★ ★ ★ P < 0,001

t: ★ 0,01 < P < 0,05

★ ★ 0,001 < P < 0,01

TABLA 5. PESO/LONGITUD - TALLA
(gr/cm.)
VARONES

Edad	BILBAO media	BOSTON SDS	LONDON SDS	PARIS SDS	STOCKHOLM SDS	ZÜRICH SDS
0	69,47	—0,36	0,05	—0,27	—	—
3 m	103,64	—1,01	—0,68	—0,81	—0,88	—1,02
6 m	120,06	—0,57	—0,43	—0,57	—0,69	—0,69
9 m	129,96	—0,25	—0,33	—0,42	—0,16	—0,49
12 m	135,15	—0,15	—0,17	—0,30	—0,23	—0,23
18 m	140,84	—0,15	—0,09	—0,27	—0,30	—0,09
24 m	146,29	—0,23	—0,01	—0,33	—0,09	—0,21
3 y	156,76	—0,36	—0,05	—0,43	—0,19	—0,20
4	166,74	—0,5	—0,28	—0,52	—0,26	—0,28
5	175,78	—0,07	—0,24	—0,71	—0,33	—0,22
6	184,29	—0,10	—0,24	—0,38	—0,26	—0,18
7	198,00	—0,01	—0,37	—0,39	—0,32	—0,23
8	208,56	—0,04	—0,40	—0,38	—0,33	—0,24
9	223,89	—0,10	—0,50	—0,41	—0,36	—0,30
10	235,42	—0,10	—0,42	—0,31	—0,27	—0,22
11	251,56	—0,20	—0,45	—0,34	—0,30	—0,29
12	267,90	—0,29	—0,49	—0,34	—0,32	—0,32
13	287,42	—0,33	—0,43	—0,28	—0,28	—
14	311,15	—0,22	—0,19	—0,21	—0,24	—

TABLA 6. PESO/LONGITUD - TALLA
(gr/cm.)
HEMBRAS

Edad	BILBAO media	BOSTON SDS	LONDON SDS	PARIS SDS	STOCKHOLM SDS	ZÜRICH SDS
0	67,75	—0,17	0,02	—0,23	—	—
3 m	97,80	—0,46	—0,50	—0,85	—0,64	—0,97
6 m	113,94	—0,29	—0,15	—0,45	—0,45	—0,58
9 m	124,17	—0,05	—0,06	—0,28	—0,30	—0,43
12 m	130,61	0,02	—0,04	—0,31	—0,06	—0,29
18 m	136,75	0	0,05	—0,29	0,01	—0,25
24 m	142,22	—0,02	0,02	—0,36	—0,07	—0,30
3 y	154,75	—0,24	—0,06	—0,48	—0,11	—0,35
4	165,87	—0,35	—0,18	—0,57	—0,13	—0,41
5	173,39	—0,10	—0,21	—0,49	—0,14	—0,35
6	183,41	—0,06	—0,22	—0,51	—0,14	—0,35
7	196,10	—0,08	—0,29	—0,50	—0,18	—0,28
8	211,56	—0,18	—0,33	—0,56	—0,28	—0,40
9	228,88	—0,32	—0,47	—0,61	—0,35	—0,48
10	240,78	—0,28	—0,39	—0,51	—0,22	—0,31
11	258,81	—0,27	—0,41	—0,47	—0,17	—0,31
12	237,71	—0,37	—0,29	—0,46	—0,15	—0,23
13	298,88	—0,28	0,13	—0,36	—0,09	—
14	320,18	—0,26	0,21	—0,37	—0,15	—

TABLA 7. PLIEGUE CUTANEO TRICEPS
(mm.)
VARONES

Edad	n.º	BILBAO media	SD	LONDON		PARIS		STOCKHOLM		ZÜRICH							
				F	t	F	t	F	t	F	t						
0	198	5,31	1,04	—	—	—	—	—	—	—	—						
3 m	184	10,12	2,05	★	1,45	0,73	1,16	★★★	10,5	★★	1,60	★★★	★★★	—10,03			
6 m	191	10,11	2,17	1,25	★★★	6,53	1,07	★	—2,44	★	1,45	—1,3	1,05	0,04			
9 m	194	9,55	2,14	1,28	★★★	9,14	1,03	0,7	1,22	1,86	1,11	★★★	5,68				
12 m	198	9,57	2,06	★	★★★	1,44	8,57	1,14	0,14	1,28	1,43	1,09	★★★	5,53			
18 m	130	9,69	2,05	★	★★★	1,36	5,41	1,15	★★	—2,83	1,33	1,26	★	★★★	4,24		
24 m	179	9,46	2,20	1,2	★★★	4,76	★	1,34	★★★	★	—4,90	1,3	★	2,16	1,29	★★★	3,94
3 y	162	9,05	2,21	★	★★★	1,38	3,37	★	1,35	★★★	—6,40	1,88	★★★	3,54	1,14	★★	2,95
4	149	8,55	2,05	1,22	★	2,46	1,16	★	—1,98	★★	1,77	★★★	5,47	1,08	★★★	4,49	
5	247	8,55	2,46	1,04	0,35	★★	1,68	—1,47	★★	2,25	2,98	1,38	★	★★	2,99		
6	140	8,64	3,01	1,26	1,01	★★	3,54	★★★	—4,2	★★	2,83	1,44	★★	2,04	0,6		
7	136	9,03	3,59	1,3	★	—2,51	★★	3,22	★★	—3,27	★★	3,22	—0,08	★★	2,74	—1,51	
8	119	9,40	4,40	1,47	★	—3,11	★★	3,66	★★★	—3,43	★★	5,14	—0,09	★★	3,02	—1,74	
9	324	9,24	4,18	1,05	★★★	—5,34	★★	2,8	★★★	—3,67	★★	3,48	—1,06	★★	2,82	—1,05	
10	259	10,45	5,59	1,06	★★★	—4,88	★★	2,55	★	—2,31	★★	5,04	—2,44	★★	3,21	★★	—3,05
11	214	11,16	5,91	1,11	★★★	—4,85	★★	2,42	★★	—1,49	★★	4,55	—2,95	★★	3,27	★★★	—4,29
12	200	12,38	7,26	1,06	★★★	—5,94	★★	3,85	★★	—3,00	★★	6,49	—3,93	★★	5,31	★★★	—5,59
13	192	11,64	5,80	1,31	★★★	—5,53	★★	2,21	★★	—3,01	★★	3,43	—3,47	—	—		
14	155	11,05	7,02	1,27	★★★	—5,53	★★	5,13	★★	—2,89	★★	3,82	—2,3	—	—		

F: ★ 0,05 < P < 0,01

t: ★ 0,01 < P < 0,05

★★ 0,01 ≤ P

★★ 0,001 < P < 0,01

★★★ P < 0,001

TABLA 8. PLIEGUE CUTANEO TRICEPS
(mm.)
HEMBRAS

Edad	n.º	BILBAO media	SD	LONDON		PARIS		STOCKHOLM		ZÜRICH	
				F	t	F	t	F	t	F	t
0	202	5,27	1,12	—	—	—	—	—	—	—	—
3 m	195	10,28	1,88	1,31	★★ —2,64	1,1	★★★ —12,65	1,31	★★★ —8,31	1,21	★★★ —11,70
6 m	192	10,41	2,04	★★ 1,74	★ 2,24	1,16	★★★ —3,84	★ 1,42	—0,43	1,16	★ —2,29
9 m	191	9,86	2,09	★ 1,45	★★★ 5,73	★★ 1,43	—0,26	★ 1,53	0,93	1,02	★ 2,28
12 m	199	9,98	2,15	★★ 1,55	★★★ 5,62	1,05	—1,53	1,6	—0,30	1,27	★★ 3,1
18 m	188	10,00	2,47	1,27	★★★ 5,04	★ 1,26	★★★ —4,1	★★ 2,32	0	★★ 1,52	★ 2,49
24 m	182	9,64	2,47	1,12	★★★ 5,62	★★ 1,88	★★★ —5,34	★★ 1,90	★ 2,19	★★ 1,69	★★ 3,04
3 y	175	10,02	2,39	1,31	★★★ 3,37	★★ 1,58	★★★ —7,86	★★ 2,35	1,32	★★ 1,44	0,83
4	152	9,52	2,32	★ 1,40	★★★ 3,77	★★ 1,49	★★★ —4,09	★★ 1,93	★★ 2,68	★ 1,31	★★ 2,68
5	298	9,49	2,74	1,05	★ 2,47	★★ 2,08	★★ —2,60	★★ 2,34	★ 2,51	★★ 1,9	★★ 2,98
6	183	10,55	3,64	1,24	—1,27	★★ 2,74	★★★ —5,22	★★ 3	0,34	★★ 2,79	—1,96
7	182	11,25	3,88	1,04	★★★ —3,79	★★ 3,11	★★★ —6,11	★★ 2,39	—0,32	★★ 2,28	★★★ —3,64
8	174	12,22	4,63	1,07	★★★ —4,66	★★ 4,43	★★★ —6,78	★★ 3,48	★ —2,40	★★ 2,53	★★★ —4,02
9	384	12,57	4,85	1,20	★★★ —4,40	★★ 3,23	★★★ —5,63	★★ 2,88	★ —2,43	★★ 2,25	★★ —3,13
10	272	13,84	5,36	1,30	★★★ —5,33	★★ 2,80	★★★ —5,57	★★ 2,84	★★★ —4,00	★★ 2,17	★★★ —4,67
11	227	14,78	5,50	★ 1,35	★★★ —5,86	★★ 2,47	★★★ —4,34	★★ 3,17	★★★ —4,86	★★ 1,84	★★★ —6,43
12	199	15,00	5,59	★ 1,33	★★★ —5,42	★★ 2,87	★★★ —5,34	★★ 3	★★★ —5,03	★★ 1,73	★★★ —6,46
13	183	15,13	6,00	1,16	★★★ —4,54	★★ 2,94	★★★ —4,29	★★ 3,61	★★★ —3,88	—	—
14	137	16,24	5,81	★ 1,33	★★★ —4,54	★★ 2,11	★★★ —4,48	★★ 2,76	★★★ —3,56	—	—

F: ★ 0,05 < P < 0,01

★★ 0,01 ≤ P

< 0,001

t: ★ 0,01 < P < 0,05

★★ 0,001 < P < 0,01

BIBLIOGRAFIA

- CROGNIER, E. (1981): *Climate and anthropometric variation in Europe and Mediterranean are*. Annals of Human Biology, 8: 99.
- FALKNER, F. (1985): *Evaluación del crecimiento desde la edad fetal hasta los dos años de edad*. En *Nutrición Clínica en la Infancia*, edited by O. Brunser *et al.* (New York: Raven Press), pp. 23-38.
- GOLDSTEIN, H.; TANNER, J. M. (1980): *Ecological considerations in the creation and the use of child growth standards*. Lancet, 1: 582-585.
- GRAFFAR, M. (1956): *Une méthode de classification sociale d'échantillons de population*. Courier C.I.E., 6: 445-459.
- GRAFFAR, M. (1971): *L'influence des facteurs sociaux sur la croissance et développement de l'enfant*. Les carnets de l'enfance, 15: 23-35.
- GRAFFAR, M.; CORBIER, J. (1966): *Contribution à l'étude de l'influence des conditions socio-économiques sur la croissance et le développement*. Courier, 16: 1-25.
- HERNÁNDEZ, M.; RINCÓN, J. M.; NARVAIZA, J. L.; CASTELLET, J. (1982): *Correlations between anthropometrics socioeconomic factors. A multivariate analysis*. Abstract No. 036, 3rd International Congress of Auxology, Brussels.
- HERNÁNDEZ, M.; CASTELLET, J.; GARCÍA, M.; NARVAIZA, J. L.; RINCÓN, J. M.; RUIZ, I.; SÁNCHEZ, E.; SOBRADILLO, B.; ZURIMENDI, A. (1985): *Curvas de crecimiento* (Madrid: Editorial Garsi), pp. 1-29.
- INTERNATIONAL UNION OF NUTRITIONAL SCIENCES (1971): *The creation of growth standards: a committee report of a meeting in Tunis*. American Journal of Clinical Nutrition, 25: 218.
- KARLBERG, P.; PERMAN, A. (1969): *Some physical measurement (weight, length, head circumference and chest circumference in healthy Swedish children in the first two years of life*. Acta Paediatrica Scandinavica, 48 (Suppl. 117): 128-138.
- PRADER, A.; BUDLIGER, H. (1977): *Körpermasse, Wachstumsgeschwindigkeit und Knochenalter gesunder Kinder in den ersten zwölf Jahren (Longitudinale Wachstumsstudien, Zürich)*. Helvetica Paediatrica Acta, Suppl. 37: 1-44.
- SEMPÉ, M.; PEDRON, G.; ROY-PERNOT, M. P. (1979): *Auxologie, méthode et conséquences* (Paris: Laboratoire Théraplix).
- STUART, H. C.; MEREDITH, H. V. (1974): *Textbook of Pediatrics*, 6th edition, edited by W. Nelson, Philadelphia.
- TANNER, J. M.; WHITEHOUSE, R. H.; TAKAISHI, M. (1966): *Standards from birth to maturity for height, weight, height velocity, and weight velocity: British children, 1965*. Archives of Disease in Childhood, 41: 454-471 and 613-635.
- VAN LOON, H.; SAVERYS, V.; VUYLSTEKE, J. P.; VLIETINCK, R. F.; BECKELS, R. (1986): *Local versus universal growth standards: the effect of using NCHS as universal reference*. Annals of Human Biology, 13: 347-357.
- W. H. O. (1978): *A Growth Chart for International Use in Maternal and Child Care: Guidelines for Primary Health Care Personnel* (Geneva: World Health Organization).

Estudio del crecimiento estatural en niños con síndrome nefrótico idiopático córtico-sensible

J. RODRÍGUEZ SORIANO, A. VALLO, M. UBETAGOYENA, F. ARIZA,
M. SÁNCHEZ, R. OLIVEROS y M.^a J. QUINTELA

RESUMEN: Se analizaron estadísticamente los datos de crecimiento de 77 niños con síndrome nefrótico idiopático córtico-sensible. La mayoría de estos niños habían recibido tandas múltiples de tratamiento esteroideo a dosis elevadas. Se pudo demostrar que el tratamiento con prednisona repercute sobre el crecimiento durante el tiempo de administración y que este efecto guarda relación con la dosis total administrada. Sin embargo, los tratamientos intermitentes, aún a dosis elevadas, no repercuten sobre la talla observada al final del seguimiento ya que los períodos de remisión permiten la recuperación del crecimiento perdido durante los períodos de tratamiento. La talla adulta definitiva pudo ser estimada en 7 pacientes y se situó en el rango de normalidad, no guardando relación con la cantidad total de prednisona recibida a lo largo de la infancia. **PALABRAS CLAVE:** SÍNDROME NEFRÓTICO. CRECIMIENTO. CÓRTICOESTEROIDES.

A HEIGHT-GROWTH STUDY OF CHILDREN WITH STEROID-RESPONSIVE NEPHROTIC SYNDROME (SUMMARY): The heights of 77 children with steroid-responsive nephrotic syndrome were measured. Most patients had received repeated courses of high-dose corticosteroids. The results demonstrate that at the time of taking corticosteroid therapy growth was impaired and that this effect was related to the total amount of prednisone administered. However, repeated courses of high-dose corticosteroids do not affect the height attained at the end of the follow-up because catch-up growth occurred during the periods off therapy. The adult ultimate height could be measured in 7 patients and it was situated within normal percentiles. There was no correlation between ultimate height attainment and total dose of prednisone received during childhood. **KEY WORDS:** NEPHROTIC SYNDROME. GROWTH. CORTICOSTEROIDS.

INTRODUCCIÓN

El retraso de crecimiento estatural representa una complicación importante del tratamiento prolongado con corticoesteroides (1, 3). El mayor grupo de niños sometidos a tratamientos repetidos o mantenidos con dosis elevadas de esteroides está constituido por aquellos afectos de

síndrome nefrótico idiopático córtico-sensible. Aunque la opinión generalmente aceptada es que el crecimiento perdido se recupera en los períodos de remisión de la enfermedad, esta afirmación está únicamente sustentada por el estudio reciente de Foote y cols. (4).

El objetivo del presente trabajo es analizar estadísticamente los datos de creci-

miento de un amplio grupo de niños con síndrome nefrótico idiopático para establecer la posible influencia de tandas múltiples de tratamiento esteroideo sobre la talla alcanzada al final del período de seguimiento o en la edad adulta.

PACIENTES Y MÉTODOS

Pacientes. Se analizaron las historias de 77 pacientes (56 varones, 21 hembras) seguidos en nuestro Hospital entre 1972 y 1987 y diagnosticados de síndrome nefrótico idiopático córtico-sensible (Tabla I). La edad media al diagnóstico fue de 5.4 ± 2.5 años y el período de seguimiento fue de 4.6 ± 3.5 años. Todos habían sido tratados con esteroides siguiendo la pauta recomendada por el Internacional Study for Kidney Disease in Children. Este tratamiento comportaba la administración diaria de prednisona (60 mg/m^2) durante 4 semanas en el primer brote de la enfermedad, o hasta la desaparición de la proteinuria durante más de 3 días en brotes sucesivos. En todos los casos se seguía administrando prednisona a días alternos (40 mg/m^2) durante las 4 semanas siguientes. El tratamiento era después reducido de manera progresiva durante el mes siguiente, con la excepción de casos córtico-dependientes que requerían la administra-

ción mantenida de una dosis determinada de prednisona. Estos niños, o aquellos con recidivas extremadamente frecuentes, habían recibido también a menudo una tanda de ciclofosfamida oral o de clorometina intravenosa.

El número total de recidivas por paciente osciló entre 1 y 22, con un promedio de 5 ± 4 recidivas/paciente. El número total de recidivas por paciente y año osciló entre 0.9 y 5.9, con un promedio de 1.9 ± 1.1 recidivas/paciente/año. La dosis total de prednisona administrada en cada paciente fue calculada a partir del número total de días que recibieron tratamiento, tanto continuo como alterno. La dosis total por paciente varió entre 2.1 y 65.5 g/m^2 , con un promedio de $13.4 \pm 11.1 \text{ g/m}^2$.

Métodos. La estatura fue medida mediante un estadiómetro y expresada en desviaciones estándar (DE) con respecto al valor promedio de la población normal del mismo sexo y edad cronológica. Para ellos se utilizó el llamado «standard deviation score» (SDS), que fue calculado a partir de la fórmula de Tanner (5):

$$\text{SDS talla} = \frac{\text{talla observada} - \text{talla normal (en cm.)}}{\text{DE de la talla normal (en cm.)}}$$

La velocidad de crecimiento (VC) fue también expresada de manera semejante:

TABLA I. DATOS CLINICOS DE LOS NIÑOS NEFROTICOS

N.º: 77 (56 V., 21 H.)
Edad al diagnóstico: 5.4 ± 2.5 años
rango: 8 meses - 11 años
Tiempo de seguimiento: 4.6 ± 3.5 años
rango: 0.4 - 11.2 años
N.º total de recidivas/paciente: 5 ± 4
rango: 1 - 22
N.º total de recidivas/paciente año: 1.9 ± 1.1
rango: 0.2 - 5.9
Dosis total de prednisona/paciente: $13.4 \pm 11.1 \text{ g/m}^2$
rango: 2.1 - 65.5 g/m^2

SDS VC =

$$= \frac{VC \text{ observada} - VC \text{ normal (en cm/año)}}{DE \text{ de la VC normal (en cm/año)}}$$

La talla y la velocidad de crecimiento normales (percentil 50), y la DE correspondiente, fueron obtenidas a partir de los datos de normalidad (0 - 14 años) establecidos para la población de Bilbao por Hernández y cols. (Fundación F. Orbegozo). Para niños mayores de 14 años se utilizaron los datos publicados por Tanner et al. (6).

Las diferencias estadísticas fueron analizadas mediante el test de la t de Student para muestras apareadas. La correlación entre dos variables fue establecida por el método de regresión lineal. Los datos se expresan en forma de media \pm DE. Una p menor de 0.05 fue considerada como significativa.

RESULTADOS

Las figuras 1 y 2 analizan el efecto sobre el crecimiento de una sola tanda de tratamiento esteroideo, administrada para controlar el primer brote de síndrome nefrótico. Esta primera tanda representa un total de 2.1 g/m² de prednisona. Esta valoración pudo ser realizada únicamente en 60 niños. El SDS de talla pasó de 0.26 ± 1.2 a 0.007 ± 1.2 ($p < 0.001$), y la velocidad de crecimiento disminuyó claramente en relación con la esperada para su edad y sexo ya que el SDS de dicha velocidad de crecimiento se hizo negativo: -3.0 ± 2.7 .

La comparación entre el SDS de la talla inicial y el obtenido al final del período de seguimiento, después de haberse administrado tandas múltiples de tratamiento

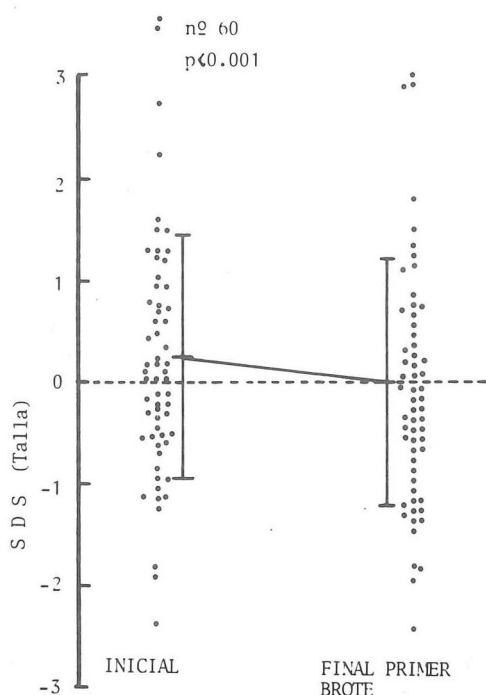


FIG. 1. SDS de talla al diagnóstico y al final del tratamiento con prednisona del primer brote de síndrome nefrótico

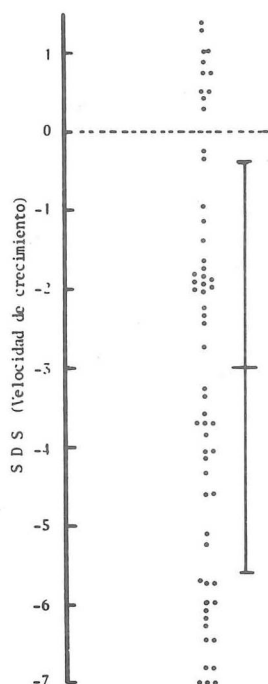


FIG. 2. SDS de velocidad de crecimiento durante el tratamiento con prednisona del primer brote de síndrome nefrótico

esteroideo, se presenta en la Figura 3. Puede observarse que no existen diferencias significativas entre ambas tallas. Sin embargo, los niños que presentaron mayor número de recidivas ($r = -0.42$, $p < 0.01$), y aquellos que habían recibido mayor cantidad de prednisona ($r = -0.39$, $p < 0.01$), presentaban una talla significativamente menor (Figura 4).

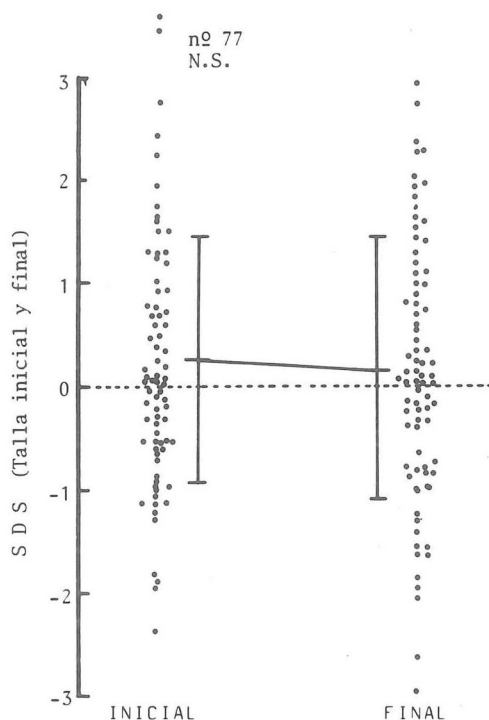


FIG. 3. SDS de talla al diagnóstico y al final del período de seguimiento clínico

Para determinar si existe capacidad de recuperación del crecimiento perdido tras un período de tiempo sin tratamiento, los pacientes fueron divididos en 2 grupos. En 39 niños que no habían recibido esteroides durante el año anterior a la última medición de talla, ésta no guardaba relación con la cantidad de prednisona recibida previamente ($r = -0.19$, $p = \text{NS}$), pero esta correlación persistía como signifi-

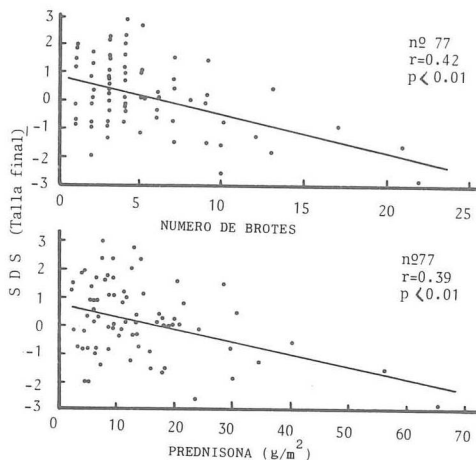


FIG. 4. SDS de talla (en todos los 77 pacientes) en relación con el número de brotes de síndrome nefrótico y con la dosis total de prednisona administrada

cativa en 38 niños que habían recibido al menos una tanda de tratamiento durante el año anterior ($r = -0.53$, $p < 0.001$) (Figura 5).

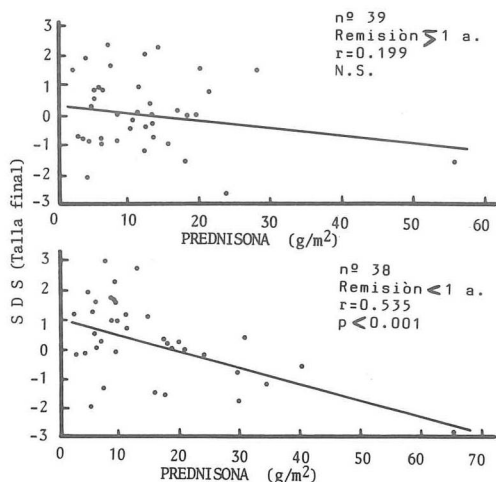


FIG. 5. SDS de talla en relación con la dosis total de prednisona administrada. Figura superior: en 39 niños que no habían recibido esteroides durante un año o más antes de la última medición de talla. Figura inferior: en 38 niños que habían recibido al menos una tanda de tratamiento durante el año anterior a la última medición de talla

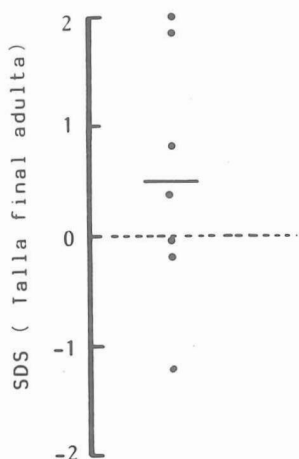


FIG. 6. SDS de talla en 7 pacientes con síndrome nefrótico idiopático que habían alcanzado la edad adulta

De los 77 pacientes, 7 pudieron ser reestudiados después de alcanzar la edad adulta. Como se demuestra en la Figura 6 todos ellos presentaron una talla final adulta dentro del rango de la normalidad. No se demostró correlación entre esta talla final y la dosis total de prednisona recibida a lo largo de la infancia.

DISCUSIÓN

El presente estudio demuestra que dosis elevadas de esteroides suprimen el crecimiento durante su administración como tratamiento del primer brote de síndrome nefrótico. Este efecto deletéreo guarda relación con la cantidad total de prednisona administrada ya que, cuando se analiza el efecto de tratamientos repetidos, los pacientes de menor talla tienden a ser aquellos que habían presentado mayor número de recaídas y, por lo tanto, habían recibido una mayor cantidad de prednisona. El crecimiento perdido se recupera cuando se suprime el tratamiento esteroideo, de manera que la correlación entre talla alcanzada y cantidad de prednisona

recibida desaparece cuando se valoran únicamente los niños que habían mantenido la remisión del síndrome nefrótico durante un período superior a un año.

El fenómeno de «catch-up» permite que la talla de la casi totalidad de los niños nefróticos, valorada al final del período de seguimiento, se sitúe dentro del rango de normalidad a pesar de la administración de tandas repetidas de tratamiento, confirmando los datos presentados por otros autores (4, 7). Es importante señalar que el número de recaídas de síndrome nefrótico decrece, por lo general, con la edad del niño, siendo mucho menor a partir de los 10 años. Este hecho contribuye a que no exista repercusión sobre la talla adulta definitiva, como se demostró en 7 pacientes de nuestra serie y en 28 pacientes de la serie reportada por Foote y cols. (4). No existe tampoco ninguna evidencia que indique que la administración de otros agentes inmunodepresores (ciclofosfamida, clorometina) ejerza una influencia desfavorable sobre el crecimiento a las dosis y duración empleadas en el tratamiento de niños nefróticos (4).

Cabe preguntarse si estos resultados favorables son extrapolables a niños con síndrome nefrótico que requieren tratamientos muy prolongados, generalmente a días alternos, para controlar situaciones de córtico-dependencia o la aparición de recaídas de la enfermedad extremadamente frecuentes. La respuesta va a depender de la dosis utilizada, de la edad del niño y de la duración del tratamiento. Diversos autores han mostrado que la administración prolongada de prednisona, a la dosis de 0.5 mg/kg. en días alternos, no repercute desfavorablemente sobre el crecimiento estatural de niños prepuberales, aunque el tratamiento se prolongue durante varios años (8, 10). Debe mencionarse, sin embargo, que el tratamiento esteroideo puede ejercer una influencia mayor sobre

el crecimiento cuando se aplica a niños en edad puberal por su importante acción retrasando la maduración ósea y el desarrollo sexual (11). Este hecho explicaría los hallazgos de Chesney et al. (12) que

mostraron una importante repercusión sobre el crecimiento en un conjunto de niños sometidos a tratamiento prolongado por síndrome nefrótico y otras glomerulopatías.

BIBLIOGRAFIA

1. BLODGETT, F. M.; BURGEN, L.; IEZZONI, D.; GRIBETZ, D.; TALBOT, N. D.: *Effects of prolonged cortisone therapy on the statural growth, skeletal maturation and metabolic status of children*. N. Engl. J. Med., 1956; 245: 636-641.
2. FRIEDMAN, M.; STRANG, L. B.: *Effect of long-term corticosteroids and corticotrophin on the growth of children*. Lancet, 1966; II: 568-572.
3. LAM, C. N.; ARNEIL, C. G.: *Long-term dwarfing effects of corticosteroid treatment for childhood nephrosis*. Arch. Dis. Child., 1968; 43: 589-594.
4. FOOTE, K. D.; BROCKLEBANE, J. T.; MEADOW, S. R.: *Height attainment in children with steroid-responsive nephrotic syndrome*. Lancet, 1985; IV: 917-919.
5. TANNER, J. M.; WHITEHOUSE, R. H.; HIGHER, P. C. R.; VINCE, F. P.: *Effects of growth hormone treatment for 1 to 7 years on growth of 100 children, with growth hormone deficiency, low birthweight, inherited smallness, Turner's syndrome and other complaints*. Arch. Dis. Child., 1971; 46: 745-782.
6. TANNER, J. M.; WHITEHOUSE, R. H.; TAKAISHI, M.: *Standards from birth to maturity for height, weight, height velocity and weight velocity. British children, 1965. II*. Arch. Dis. Child. 1966; 41: 613-635.
7. SÁNCHEZ JACOB, M.; DEL MOLINO, A.; MARTÍNEZ SOPENA, M. J.; GARCÍA FUENTES, M.; SANTOS, F.; MÁLAGA, S.: *Estudio del crecimiento en niños con síndrome nefrótico idiopático*. Actas de la XIV Reunión de Nefrología Pediátrica, San Sebastián, 17-20 junio 1987, p. 8.
8. BROYER, M.; KLEINKNECHT, C.: *Traitement des néphroses corticosensibles par la corticothérapie discontinue prolongée*. En: Journée Parisienne de Pédiatrie. París. Flammarion Médecine-Science 1978, pp. 158-170.
9. SADEGHI-NEJAD, A.; SENIOR, B.: *Adrenal function, growth, and insulin in patients treated with corticoids on alternate days*. Pediatrics 1969; 43: 277-283.
10. POLITO, C.; OPORTO, M. R.; TOTINO, S. F.; LA MANNA, A.; DI TORO, R.: *Normal growth of nephrotic children during long-term alternate-day prednisone therapy*. Acta Paediatr. Scand., 1986; 75: 245-250.
11. MARTIN, A. J.; LANDAU, L. I.; PHELAN, P. D.: *The effect on growth of childhood asthma*. Acta Paediatr. Scand., 1981; 70: 683-688.
12. CHESNEY, R. W.; MAZESS, R. B.; ROSE, P.; JAX, D. K.: *Effects of prednisone on growth and bone mineral content in childhood glomerular disease*. Am. J. Dis. Child., 1978; 132: 768-772.

Aspectos hormonales en la hipoglucemia del recién nacido de madre diabética*

M. CRUZ, R. JIMÉNEZ y X. PASTOR

Dedicado por los autores y los estamentos que representan al Maestro de Maestros de la Pediatría española, Profesor E. Sánchez Villares, siempre ejemplar en su trayectoria docente, científica y humana.

RESUMEN: La hipoglucemia del recién nacido HMD, aunque ya conocida, ha sido estudiada de forma poco rigurosa por lo que respecta al estudio cinético de la glucemia e influida por la hipótesis dominante del hiperinsulinismo. En un estudio de 100 RN, 65 de ellos hijos de diabéticas, se demuestra la relación de la hipoglucemia en la 1.^a hora de vida de control metabólico materno, el hiperinsulinismo, la capacidad de inhibición de la célula B y especialmente por la insensibilidad de la célula A frente a la hipoglucemia. Este último es el factor más importante entre los citados, estando especialmente alterado en los hijos de diabética con mal control. PALABRAS CLAVE: INSULINA. GLUCAGÓN. DIABETES MELLITUS. GESTACIÓN. RECIÉN NACIDO. HEMOGLOBINA GLUCOSILADA.

HORMONAL ASPECTS RELATED TO HYPOGLYCEMIA IN THE INFANT OF DIABETIC MOTHER (SUMMARY): Although well known, the hypoglycemia in the infants of Diabetic Mothers has not been studied strictly as related to the close follow-up of the glycemic levels, and it has been influenced by the dominant hypothesis of hyperinsulinism. In this study, with a total of 100 newborns, 65 of them delivered from a diabetic mother, the relation of the early hypoglycemic changes with the degree of maternal metabolic control, hyperinsulinism, blockage capacity of B-cell and especially the insensibility of the A-cell in front of the hypoglycemia is well demonstrated. The last one is the most important factor among the ones cited above and is especially impaired in the Infants of Diabetic Mothers with poor control. KEY WORDS: INSULINISM. GLUCAGON. DIABETES MELLITUS. PREGNANCY. NEWBORN. GLYCOSYLATED HEMOGLOBIN.

INTRODUCCIÓN

El recién nacido hijo de madre diabética (HMD) ha sido considerado como un «compendio de patología neonatal» (1, 2), comprobando su elevada morbi-mortalidad,

que justifica su inclusión en el grupo de «alto riesgo» (3). Estudios muy precoces como los llevados a cabo por P. White en el período comprendido entre los años 1940 y 1960 (4, 5) pusieron de relieve este hecho, confirmado posteriormente en es-

tudios epidemiológicos realizados en diversos países (6, 7, 8, 9, 10, 11) incluido el nuestro, donde se ha estudiado la gestación diabética y toda su problemática en distintos centros, siendo incluso tema destacado en varias reuniones científicas (12, 13).

En una amplia revisión llevada a cabo en nuestro Departamento (14), se comprobó una frecuencia de 2.85 % de RN HMD sobre el total de partos, coincidiendo con el intervalo aceptado universalmente que oscila entre el 1 y el 3 % según otras series (15, 16, 17, 18). Dentro de este grupo, que comprende unos 300 HMD, destaca como patología más frecuente la hipoglucemia neonatal, presente en un 22.3 % de casos (Figura 1). Al revisar este fenómeno en la literatura no se encuentran estudios en profundidad sobre el comportamiento «*in vivo*» de la glucemia y de las principales hormonas encargadas de su regulación y menos aun cuando el objeto de la investigación es el propio ser humano. Se suele referir siempre «la hipo-

glucemia precoz que acontece hacia las 2 horas de vidas» (19, 20) y se relaciona con el «hiperinsulinismo fetal intraútero» como causa fundamental, siguiendo la hipótesis de Pedersen (21). Sin embargo nunca ha sido contrastado con la teoría de un fallo en los mecanismos de contrarregulación. Por este motivo se ha realizado dicho estudio para conocer en profundidad la variación de la glucemia durante la primera hora de vida, evaluar el funcionalismo de las células A y B del páncreas a través de los niveles plasmáticos de sus productos hormonales, el péptido-C y el glucagón y dilucidar la importancia de cada uno de ellos en la génesis del fenómeno hipoglucémico.

MATERIAL Y MÉTODO

Se estudian un total de 80 RN a término (37-42 semanas de gestación), sin sufrimiento fetal y agrupados en 15 RN con estado neonatal normal (RNN), 38 hijos de madre con diabetes mellitus gestacional

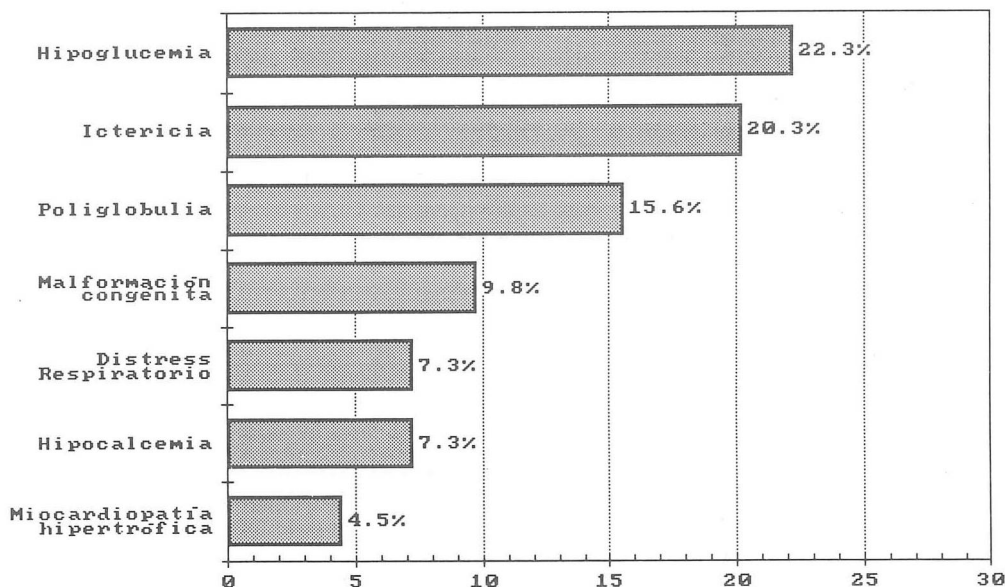


FIGURA 1. Morbilidad neonatal en el recién nacido hijo de diabética

(HMDG) diagnosticados según los criterios de O'Sullivan y Mahan actualizados (22), y 27 hijos de madre diabética insulino-dependiente (HMDID). El parámetro discriminativo de control metabólico materno ha sido la determinación por cromatografía de intercambio iónico (23) de la hemoglobina glucosilada materna (HbA1) en el parto. Con este criterio el grupo de HMD ha quedado subdividido en 48 RN con buen control ($HbA1 \leq 8.2\%$) y 16 RN con mal control ($HbA1 > 8.2\%$). Bajo un punto de vista analítico en todos los RN se determina la glucemia por polarografía, y el péptido-C (CPR) (24) y glucagón (IRG) (25) inmunorreactivos por RIA, en plasma de vena umbilical y de vena femoral a los 65 minutos de vida. Durante este intervalo se determina cada 15 minutos la glucemia capilar por reflectometría (26). La razón para utilizar el CPR en vez de la insulinemia se basa en evitar la interferencia que esta última tendría con los inmunocomplejos de anticuerpos anti-insulina maternos. De esta forma se valora exclusivamente la secreción de la célula B del páncreas neonatal sin interferencias (27). Derivados de estos resultados se calculan las «*ratios*» molares CPR/glucosa e IRG/glucosa mediante los siguientes factores de conversión:

$$\begin{aligned} \text{Ratio CPR/Glucosa} &= \\ &= \frac{\text{CPR (ng/ml.)}}{\text{Glucosa (mg/dl)}} * 595.8 * 10^{-8} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Ratio IRG/Glucosa} &= \\ &= \frac{\text{IRG (ng/ml.)}}{\text{Glucosa (mg/dl)}} * 0.52 * 10^{-8} \end{aligned}$$

Como parámetros de descenso glucémico se calcula la caída glucémica absoluta y porcentual, así como la semivida de la glucosa mediante la fórmula $t_{1/2} = 0.693/K$, siendo K la pendiente de la regresión exponencial de las cinco determinaciones de glucosa capilar. Todos los resultados se expresan con la media \pm el

error estándar ($X \pm es$). Para el cálculo estadístico se han utilizado los procedimientos ANOVA, ONENAY, NPAR-TEST y REGRESSION del paquete de programas SPSS/PC+ (28) en un microordenador IBM PC/XT, estableciendo en 0.05 el nivel de significación válido para rechazar la hipótesis nula.

RESULTADOS

La glucemia en cordón no mostró diferencias significativas entre los distintos grupos neonatales. Tampoco el IRG resultó discrepante en dicho momento. Sin embargo, se comprueba la elevación del CPR en el grupo de HMDID con valores dobles (2.47 ± 0.28) a los RNN (1.14 ± 0.12) y también elevados respecto a los HMDBC (1.53 ± 0.20), ($p < 0.001$). Estas diferencias se comprueban, asimismo, al analizar las ratios CPR/Glucosa donde los HMDID ostentan unos valores muy elevados (17.26 ± 2.66) respecto a los RNN (7.78 ± 0.82) y los HMDG (9.15 ± 0.96), ($p < 0.005$) (Figura 2). La ratio IRG/Glucosa en cordón no muestra diferencias significativas. Si se utiliza el control metabólico materno en vez del tipo clínico de diabetes mellitus materna, los resultados son superponibles (Tabla 1).

A los 65 minutos de vida aparecen importantes modificaciones: la glucemia muestra diferencias correspondiendo los valores más bajos a los HMDID (44 ± 5) mientras que los RNN se mantienen (64 ± 5), así como los HMDG (58 ± 3) ($p < 0.01$), persisten las diferencias en el péptido-C ($p < 0.005$) e incluso se acentúan en la ratio CPR/Glucosa (Figura 2) debido al mayor descenso glucémico. Sin embargo, el glucagón sigue sin mostrar diferencias. Si cambiando de óptica se utiliza el control metabólico materno como parámetro discriminativo (Tabla 2) aumentan las diferencias entre las gluce-

TABLA I. VALORES HORMONALES EN PLASMA DE VENA UMBILICAL
SEGUN TIPO CLINICO DE DIABETES MELLITUS MATERNA
(Para significado de las abreviaturas, véase texto)

	RNN	HMDG	HMDID	Sign.
Glucemia	89 ± 5	102 ± 4	98 ± 6	n.s.
Péptido-C	$1.14 \pm .12$	$1.53 \pm .2$	$2.47 \pm .28$	0.001
Glucagón	222 ± 60	179 ± 18	161 ± 21	n.s.
Ratio CPR/Glucosa	$7.78 \pm .82$	9.15 ± 9.6	17.3 ± 2.7	0.005
Ratio IRG/Glucosa	$1.39 \pm .44$	$.94 \pm .10$	$.98 \pm .16$	n.s.

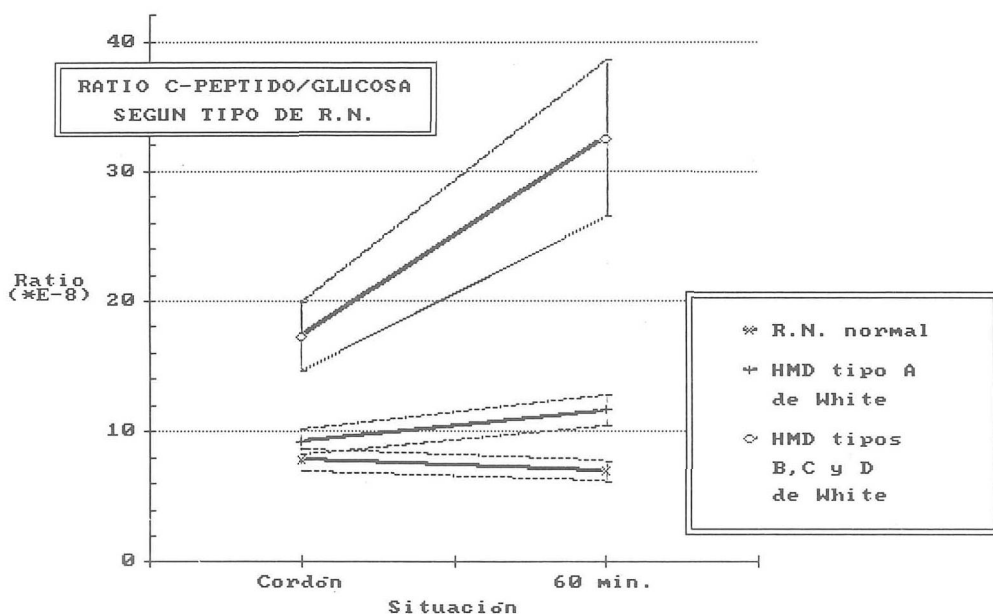


FIGURA 2. Variación de la Ratio CPR/Glucosa durante la primera hora de vida

TABLA 2. VALORES HORMONALES EN PLASMA DE VENA FEMORAL A LOS 65 MINUTOS DE VIDA, SEGUN CONTROL METABOLICO MATERNO
(Para significado de las abreviaturas, véase texto)

	RNN	HMDBC	HMDMC	Sign.
Glucemia	64 ± 5	55 ± 3	36 ± 6	0.005
Péptido-C	$.69 \pm .04$	$1.31 \pm .16$	$1.31 \pm .21$	0.005
Glucagón	243 ± 72	207 ± 14	132 ± 12	0.05
Ratio CPR/Glucosa	$6.9 \pm .75$	18.98 ± 3.7	30.2 ± 6.2	0.001
Ratio IRG/Glucosa	$2.32 \pm .86$	$2.38 \pm .36$	$3.31 \pm .94$	n.s.

mias ($p < 0.005$), péptido-C ($p < 0.005$), ratio CPT/Glucosa ($p < 0.001$) y aparece diferencia significativa en las cifras de IRG, de forma que los RNN tienen unos valores casi dobles (242 ± 71) que los HMDMC (132 ± 12) ($p < 0.05$).

Al analizar la semivida de la glucosa en minutos durante este intervalo se constata una diferencia muy significativa ($p < 0.001$) entre los RNN (244 ± 78), los HMD-BC (113 ± 17) y los HMDMC (47 ± 10) (Figura 3). Al comparar los mismos datos utilizando la prueba t de Student para datos apareados puede comprobarse la reducción de la secreción de CPR en todos los grupos neonatales y sin embargo el incremento de IRG sólo ocurre significativamente en los HMDBC ($p < 0.001$) (Figura 4).

De un total de 72 modelos de regresión múltiple, el más significativo fue el que se relaciona mediante la siguiente expresión:

Descenso glucémico porcentual

$$= 0.19 * \text{Variación porcentual de CPR} + \\ + 1.46 * \text{CPR en cordón umbilical} - \\ - 0.07 * \text{IRG a los 65 minutos} + \\ + 67.82$$

$$R = 0.6999; R^2 = 0.4899; F = 5.76; \\ p < 0.01$$

El coeficiente β , índice de correlación dentro del modelo, resultó ser de 0.38 para el IRG a los 60 minutos, 0.32 para la variación porcentual del CPR y tan sólo de un 0.14 para el CPR en cordón.

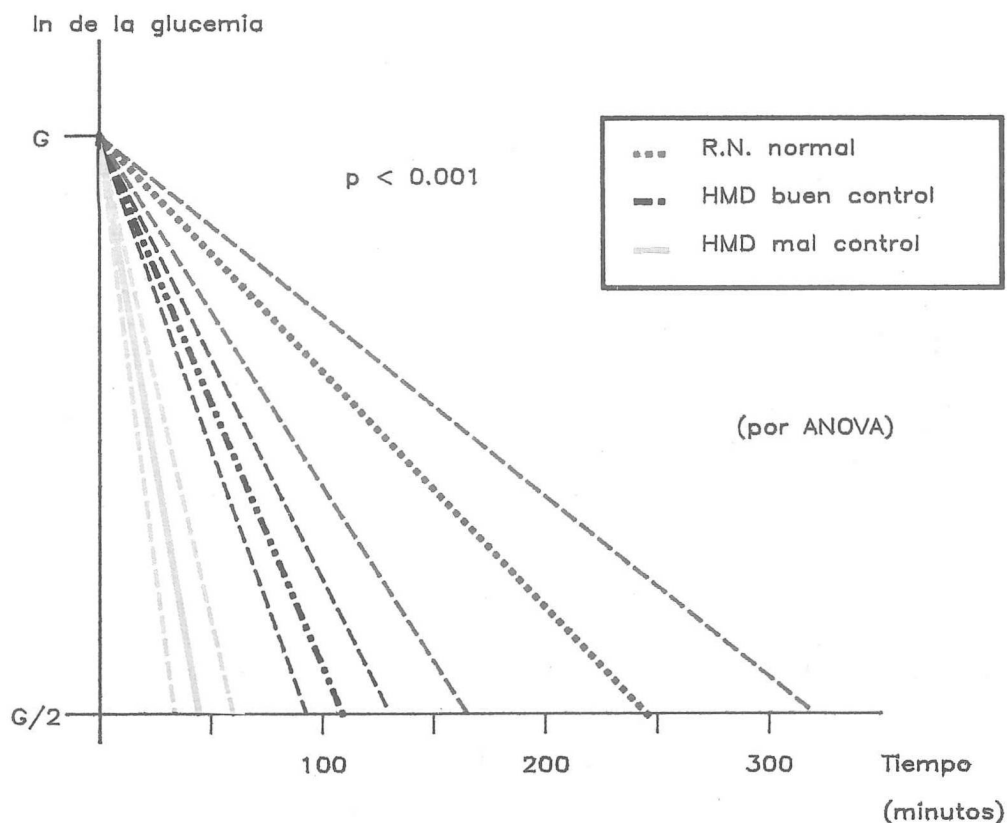


FIGURA 3. Semivida de la glucosa en los tres grupos neonatales según control metabólico materno

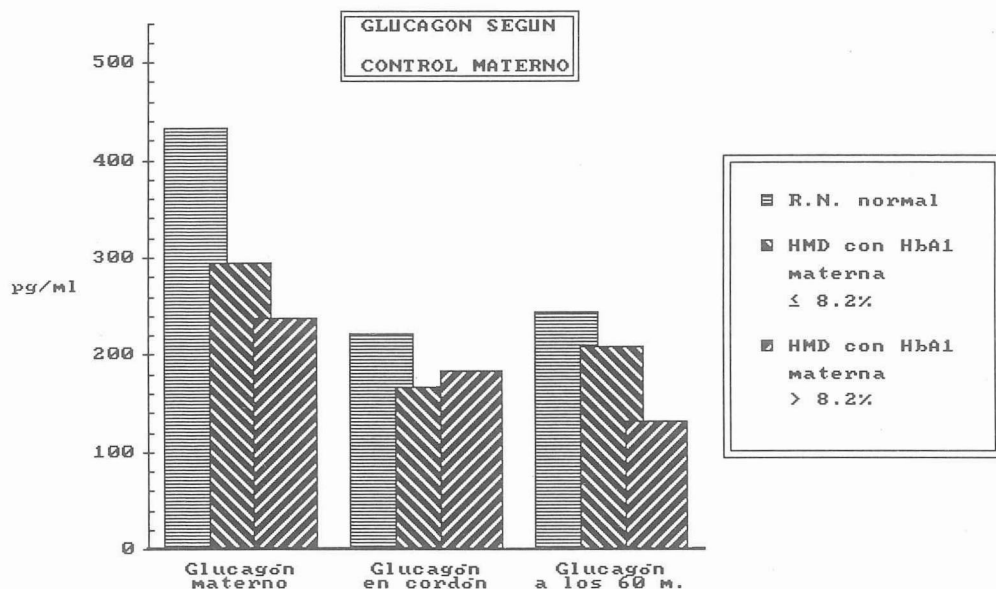


FIGURA 4. Variación de la IRG en los tres grupos neonatales según el control materno

DISCUSIÓN

A la vista de los resultados es evidente el enorme dinamismo endocrino-metabólico en esta etapa tan temprana de vida. Queda bien establecido que la hemoglobina glucosilada materna es un fiel índice del impacto hiperglucémico en el feto al discriminar muy bien a los grupos neonatales. En ciertos trabajos se demuestra la correlación entre la HbA1c materna y la hipoglucemia neonatal (29), pero el grado de correlación es muy débil para intentar ser predictivo. No se pretende aquí ofrecer una fórmula para predecir la glucemia. Aunque sea interesante no sería práctica puesto que las determinaciones hormonales se hacen en diferido. Para este problema clínico se ha utilizado otro tipo de aproximación más útil (30).

Como ya se ha señalado al inicio, para la mayoría de los autores el hiperinsulinismo sería la causa principal (19, 20, 31, 32). Incluso ciertos trabajos realizados en líquido amniótico confirman dicha relación (33, 34). Pero tan importante como

los niveles de insulina, en el momento de cortar el cordón umbilical y sin ninguna otra manipulación exógena, puede serlo la propia capacidad de inhibición de la secreción de la célula B, como la reacción de la célula A frente a la hipoglucemia que es un estímulo más potente (35). En este sentido el resultado de la regresión múltiple refleja bien dichos fenómenos y establece la importancia de cada uno merced al coeficiente β . A mayor CPR en cordón, mayor descenso glucémico, confirmando los datos previos. Aunque la variación del CPR tiene una correlación positiva con el descenso glucémico, debe tenerse en cuenta que en la realidad se expresa con signo negativo, pues se trata de una reducción de los valores; por lo tanto, a mayor reducción de CPR menor descenso glucémico. Esta posibilidad ha sido recientemente apuntada por Köhl (19) haciendo frente a la idea «clásica» nunca demostrada, en el sentido de que la célula B adolecía de una marcada inercia para inhibir su secreción excesiva. En el presente estudio las mayores reducciones se han visto precisamente en los

HMD más hiperinsulinémicos, con cifras de hasta 44 %.

Respecto al IRG destaca una correlación inversa: a mayor IRG menos descenso glucémico. En especial en el grupo de HMD-MC, donde el descenso glucémico es más intenso con una media de 76 mg/dl/1.^a hora, la célula A se muestra insensible a los 65' para responder a esta situación; mientras que los HMD-B reaccionan favorablemente aún con un estímulo menor, ya que la media de su descenso glucémico es de 41 mg/dl/1.^a hora, fenómeno ya expuesto en 1972 por Johnston y Bloom (36) y en 1974 por Sperling y cols. (37). Queda por aclarar si esta falta de respuesta es debida a una incapacidad de secreción por hipoplasia de las células A, merced a un conflicto de espacio por hiperplasia e hipertrofia a la célula B (38), o bien a un bloqueo paracrino u hormonal de la secreción de la célula A por el hiperinsulinismo (39). Datos propios (30) y de la literatura (40) parecen apuntar hacia esta segunda hipótesis, si bien se requieren ulteriores estudios para confirmarlo.

Así y todo, las variables independientes introducidas en el modelo sólo explican un 50 % del fenómeno hipoglucémico ($R^2 = 0.4899$), indicando que otros factores o el azar explican el 50 % restante. Entre éstos, otros factores aquí no contemplados, estarían las catecolaminas, el estado de los receptores de insulina (número y afinidad) y el estado metabólico intracelular (estado REDOX y ratios ADP/ATP).

En resumen, la hipoglucemia del HMD es un fenómeno dinámico precoz y complejo, donde están involucrados múltiples mecanismos hormonales y metabólicos. El impacto del control metabólico materno sobre el feto condiciona un hiperinsulinismo y una insensibilidad de la célula A que explican parcialmente la hipoglucemia en la 1.^a hora de vida a pesar de una inhibición importante de la secreción de la célula B. Nuevas investigaciones deben aclarar el papel de otras hormonas de contrarregulación, de los receptores hormonales, los segundo mensajeros y la cinética enzimática.

BIBLIOGRAFIA

1. AVERY, G. B.: *Neonatology*. 2.^a ed., J. B. Lippincott Co., Philadelphia, 1981.
2. FREINKEL, N.: *Banting Lectura 1980: Of Pregnancy and Progeny*. Diabetes, 1980; 29: 1023-1025.
3. AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS: *Committee on Fetus and Newborn Identification of High-risk Fetus*. En *Standards and Recommendations for Hospital Care of Newborn Infants*. 6.^a ed., Evanston, 1977; pp. 41-50.
4. WHITE, P.: *Pregnancy Complicating Diabetes*. Am. J. Med., 1949; 7: 609.
5. WHITE, P.: *Pregnancy and Diabetes, Medical Aspects*. Med. Clin. North. Am., 1965; 49: 1015-1024.
6. GRENET, P.; PAILLERETS, F.; BADOUAL, J.; GALLET, J. P.; BABINET, J. M.; TICHET, J.: *Le Nouveau-né de Mère Diabétique*. Arch. Franç. Ped., 1972; 29: 925-933.
7. SALVIOLI, G. P.; DALLACASA, P.; BOTTIGLIONI, F.; GUERRESI, E.: *Prognosi dei Figli nati da Madri Affette de Diabete Mellito*. Minerva Ped., 1976; 28: 212-216.
8. LOWY, C.; BEARD, R. W.; GOLDSCHMIDT, J. V.: *Outcome of Infants of Diabetic Mothers in the United Kingdom*. Diabetologia, 1984; 27: 305 A.
9. COWETT, R. M.; SCHWARTZ, R.: *The Infant of Diabetic Mother*. Ped. Clin. North. Am., 1982; 29: 1213-1232.
10. FARQUHAR, J. W.: *The Infant of the Diabetic Mother*. Clin. Endocrinol. Metabol., 1976; 5: 237-264.

11. OLOFSSON, P.; SJOBERG, N. O.; SOLUM, T.; SVENNINGSEN, N. W.: *Changing Panorama of Perinatal and Infant Mortality on Diabetic Pregnancy*. Acta Obstet. Gynecol. Scand., 1984; 63: 467-472.
12. *Resúmenes y comunicaciones de la V Reunión Anual de la Sección de Medicina Perinatal*. Córdoba. An. Esp. Pediatr., 1984, 20.
13. *Resúmenes y Comunicaciones de Symposium Internacional sobre Diabetes y Embarazo*. Sevilla, 1985, 1987, Ediciones de la Universidad de Sevilla.
14. PASTOR, X.; JORBA, J. M.; CRUZ, O.; DOMENECH, P.; MARTÍNEZ, A.; ROSELLÓ, M.; MICALÓ, T.; JIMÉNEZ, R.: *Recién nacido de madre diabética: estudio clínico del período 1980-1985*. An. Esp. Pediatr., 1987, en prensa.
15. MCFARLAND, K. F.; HEMAYA, E.: *Neonatal Mortality in Infants of Diabetic Mothers*. Diabetes Care, 1985; 8: 333-336.
16. HOLLINGSWORTH, D. R.: *Pregnancy, Diabetes and Birth: a Management Guide*. 1.ª ed. Williams and Wilkins. Baltimore, 1984.
17. LAVIN, J. P.: *Screening of High-Risk and General Populations for Gestational Diabetes. Clinical Application and Cost Analysis*. Diabetes, 1985; 34 (Suppl. 2): 24-27.
18. COUSTAN, D. R.; CARPENTER, N. W.: *Detection and Treatment of Gestational Diabetes*. Clin. Obstet. Gynecol., 1985; 28: 507-515.
19. KÜLH, C.; ANDERSEN, G. E.; HERTEL, J.; MØLSTED-PEDERSEN, L.: *Metabolic Events in Infants of Diabetic Mothers During First 24 hours after Birth. 1. Changes in Plasma Glucose, Insulin and Glucagon*. Acta Paediat. Scand., 1982; 71: 19-25.
20. SOSENKO, I. R.; KIRZMILLER, J. L.; LOO, S. W.; BLIX, P.; RUBINSTEIN, A. H.; GABBAY, K. H.: *The Infant of Diabetic Mother: Correlation of Increased Cord C-peptide Levels with Macrosomia and Hypoglycemia*. N. Engl. J. Med., 1979; 301: 859-862.
21. PEDERSEN, J.; BOJEN-MÖLLER, B.; PULSEN, H.: *Blood Sugar in Newborn Infants of Diabetic Mothers*. Acta Endocrinol., 1954; 15: 33-52.
22. O'SULLIVAN, J. B.; MAHAM, C. M.: *Screening Criterion for High Risk Gestational Diabetic Patients*. Am. J. Obstet. Gynecol., 1973; 116: 895-900.
23. HELENA LABORATORIES: *Glyco Hb Quink Column Procedure*. Helena Laboratories Inc. Beaumont (Texas), 1983.
24. KANEKO, T.; OKA, H.; MUNEMURA, M.; ODA, T.; SUZUKI, H.; YASUDA, H.; YANAIHARA, N.; NAKAGAWA, S.; MAKEBE, K.: *Radioimmunoassay of Human proinsulin c-Peptide Using Synthetic Human Connecting Peptide*. Endocrinol. Japan., 1974; 21: 141-145.
25. HARRIS, V.; FALOONA, G. R.; UNGER, R. H.: *Glucagon*. En Methods of Hormone Radioimmunoassay, Jaffe, B. M., Behrman, H. R., eds. 1.ª ed. Academic Press Inc. New York, 1978.
26. BOEHRINGER MANNHEIM: *Instrucciones de Servicio de Reflocheck-Glucose*. 1.ª ed. Boehringer Mannheim. Mannheim, 1984.
27. HOEKSTRA, J. B. L.; VAN RIJN, H. J. M.; ERKELENS, D. W.; THIJSEEN, J. H. H.: *C-Peptide*. Diabetes Care, 1982; 5: 438-446.
28. NORUSIS, M. J.: *SPSS/PC+ for the IBM PC/XT/AT*. 1.ª ed. SPSS Inc. Chicago, 1984.
29. COWETT, R. M.; SUSA, J. B.; GILETTI, B.; OH, W.; SCHWARTZ, R.: *Glucose Kinetics in Infants of Diabetic Mothers*. Am. J. Obstet. Gynecol., 1983; 146: 781-786.
30. PASTOR, X.: *Regulación Glucémica y Páncreas Endocrino en el Recién Nacido Normal e Hijo de Diabética. Estudio Funcional y Evolutivo*. 1987, Tesis Doctoral, Universidad de Barcelona.
31. KALHAN, S. C.; SAVIN, S. M.; ADAM, P. A. J.: *Attenuated Glucose Production Rate in Newborn Infants of Insulin-Dependent Diabetic Mothers*. N. Eng. J. Med., 1977; 296: 375-376.
32. GUISASOLA, F. J. A.; HERMOSO, F.; GÓMEZ, C.; ARQUEROS, J.; MARTÍNEZ, J. V.; SÁNCHEZ-VILLARES, E.: *Correlación entre las cifras de glicohemoglobinas maternas y la secreción de insulina en los hijos de madres diabéticas*. An. Esp. Pediatr., 1984; 21: 657-663.
33. STANGENBERG, M.; PERSSON, B.; VOCLAVINKOVA, V.: *Amniotic Fluid Volumes and Concentrations of C-Peptide in Diabetic Pregnancies*. Br. J. Obstet. Gynecol., 1982; 89: 536-542.
34. GRECO, A. V.; REBUZZI, A. G.; SERRI, F.; ALTOMONTE, L.; GHIRLANDA, G.; MANNA, R.; MONETA, E.: *Amniotic Fluid Content of Glucose, C-Peptide and Insulin in Normal and Diabetic Pregnancies*. Horm. Metabol. Res., 1984; 16 (Suppl.): 180-182.
35. WEIR, G. C.: *Glucagon in Normal Physiology and Diabetes Mellitus*. En Handbook of Diabetes Mellitus. Vol. I, Browhlee, M. 1.ª ed. John Wiley & Sons. Chichester, 1981.
36. BLOOM, S. R.; JOHNSTON, D. I.: *Failure of Glucagon Release in Infants of Diabetic Mothers*. Br. Med. J., 1972; 4: 453-454.
37. SPERLING, M. A.; DELAMATER, P. V.; PHILPS, D.; FISER, R. H.; OH, W.; FISHER, D. A.: *Spontaneous and Amino-Acid Stimulated Glucagon Secretion in the Immediate Postnatal Period; Relation to Glucose and Insulin*. J. Clin. Invest., 1974; 53: 1159-1166.

38. VAN ASCHEE, A.: *Pancreatic Islet Cells in the Infant of Diabetic Mother*. 1972, Tesis Doctoral. Universidad de Leuven.
39. FELIG, P.: *Disorders of Carbohydrate Metabolism*. En *Metabolic Control and Disease*, Bondy P. K., Rosenberg, L. E. eds. 8.^a ed. W. B. Saunders Co. Philadelphia, 1980.
40. HERTEL, J.; KÜHL, C.: *Metabolic Adaptations During the Neonatal Period in Infants of Diabetic Mothers*. *Acta Endocrinol.*, 1986; Suppl. 277: 136-140.

Sepsis neonatal: Cambios evolutivos en frecuencia, etiología y mortalidad durante un período de 10 años *

G. D. COTO; A. RAMOS; L. MENÉNDEZ; A. GARCÍA MERINO; M. J. ALONSO
y M. CRESPO

RESUMEN: Se estudian 418 sepsis neonatales consecutivas, observadas entre el 1 de enero de 1976 y el 31 de diciembre de 1985. Para valorar la evolución de la frecuencia, etiología y mortalidad se comparan los resultados de dos períodos consecutivos de 5 años. La incidencia en el primer quinquenio fue de 9,16 % ingresos y de 7,04 ‰ nacidos vivos, siendo en el segundo de 6,05 % ingresos y de 5,52 ‰ neonatos vivos. En ambos períodos hubo un predominio de microorganismos Gram-negativos (76,6 % y 64,7 %, respectivamente), siendo la *Klebsiella* el germen más frecuentemente aislado en ambos períodos. En el segundo quinquenio se observó un incremento notable de sepsis precoces y de gérmenes Gram-positivos a expensas fundamentalmente de *Streptococo* beta-hemolítico del grupo B y *Stafilococo* coagulasa (—). La mortalidad fue similar en ambos períodos, destacando la baja mortalidad por sepsis precoz (29 %), muy inferior a la comunicada por otros autores. PALABRAS CLAVE: SEPSIS NEONATAL. FRECUENCIA. ETIOLOGÍA. MORTALIDAD.

NEONATAL SEPSIS: EVOLUTIVE CHANGES IN FREQUENCY, ETIOLOGY AND MORTALITY RATE DURING A 10 YEARS PERIOD (SUMMARY): We refer 418 neonatal sepsis followed from 1 of january of 1976 and 31 of december of 1985. To evaluate the evolution of frequency, etiology and mortality rate, the results are compared in two consecutive periods of 5 years. The incidence in the first period was 9,16 % of hospitalized and 7,04 ‰ of newborns, being in the second one of 6,05 % of hospitalized and 5,52 ‰ newborns. In both periods the predominant flora was Gram-negative (76,6 % and 64,7 % respectively), and *Klebsiella* the most isolated germ. In the second period a remarkable increment of precocious sepsis was observed, so as Gram-positive bacteria, specially beta-hemolytic streptococcus Group B and coagulasa (—) staphylococcus. The mortality rate was similar in both periods, remarking the low rate associated to precocious sepsis (20 %), quite less than other author references. KEY WORDS: NEONATAL SEPSIS. FREQUENCY. ETIOLOGY. MORTALITY.

INTRODUCCIÓN

La sepsis bacteriana neonatal es una infección sintomática y generalizada, que se manifiesta en los primeros 28 días de

vida y que es confirmada por un hemocultivo positivo tomado en vena periférica (1, 2, 3, 4). Su incidencia es variable, oscilando entre 1 y 10 ‰ recién nacidos vivos y la tasa de mortalidad se sitúa entre

* En homenaje al Prof. Dr. E. Sánchez Villares.
Departamento de Pediatría. Hospital Materno-Infantil «N. S. de Covadonga». Facultad de Medicina. Oviedo.

el 20 y el 75 % (5, 6). Esta entidad viene siendo considerada como el problema más importante en las unidades de recién nacidos y publicaciones recientes comunican una incidencia creciente de esta infección, sobre todo de las infecciones nosocomiales (1, 7, 8, 9). Este incremento está relacionado, en cierta medida, con las nuevas técnicas de inhibición del trabajo del parto y con el desarrollo de los cuidados intensivos neonatales, que propician condiciones más favorables para la aparición de septicemia (10).

La etiología de la sepsis neonatal varía notablemente de unas zonas geográficas a otras e incluso dentro de un mismo hospital, se aprecian variaciones importantes a lo largo de los años (5, 7, 8, 9, 11).

MATERIAL Y MÉTODOS

Se estudian 418 sepsis neonatales consecutivas, confirmadas por hemocultivo, observadas en el Servicio de Neonatología de nuestro hospital entre el 1 de enero de 1976 y el 31 de diciembre de 1985. De ellos, 343 pacientes habían nacido en la Maternidad de nuestro hospital, ingresando en el Servicio de Neonatología por diferentes motivos. Los 75 casos restantes (17,94 %) ingresaron procedentes de otros centros hospitalarios, generalmente, por patología quirúrgica o respiratoria. Durante el período de tiempo que abarca el estudio, se contabilizaron 53.924 recién nacidos vivos, en nuestra Maternidad. Para valorar la evolución de la frecuencia y de la etiología, se comparan los resultados de dos períodos consecutivos de 5 años, 1976-80 y 1981-85.

Nuestra Unidad Neonatal funciona como *centro de referencia o de tercer nivel*, que recibe los pacientes procedentes de su maternidad y del área sanitaria correspondiente. A él también drena patología neonatal grave, subsidiaria de atención

quirúrgica o asistencia intensiva, remitida de otros centros hospitalarios de la región y de provincias vecinas.

Cuando existe sospecha de sepsis se realiza un *chequeo infeccioso* que incluye la determinación de varios parámetros de diagnóstico precoz (hemograma y proteína-C-reactiva, fundamentalmente) y diferentes análisis bacteriológicos: hemocultivo a partir de una muestra de sangre obtenida de una vena periférica, urocultivo con orina obtenida por punción vesical, cultivo de líquido cefalorraquídeo, coprocultivo, cultivo de exudados periféricos, etc...

Cuando la clínica es sugerente de sepsis y los parámetros de diagnóstico precoz están alterados, aun en ausencia de resultados bacteriológicos, se inicia tratamiento antibiótico. Habitualmente utilizamos la asociación de penicilina y gentamicina, en las infecciones de comienzo precoz (menos de tres días) y de ampicilina y gentamicina, en las que se inician más tarde.

RESULTADOS

La *frecuencia* evolutiva en relación al *número de ingresos* y de *recién nacidos vivos* se puede apreciar en la Fig. 1. La incidencia global fue mayor en el primer quinquenio, tanto en relación al número de ingresos (9,16 % frente a 6,05 %) como al de recién nacidos vivos (7,04 ‰ frente a 5,52 ‰). Se puede apreciar cómo a partir de unos índices realmente bajos en 1976, se produjo un incremento espectacular en los años 1977-78-79 y 80, disminuyendo en el quinquenio siguiente para mantenerse, con oscilaciones, alrededor de 6 % ingresos y de 5 ‰ neonatos vivos.

La *edad de los pacientes al comienzo de las manifestaciones clínicas* se presenta en la Fig. 2.

La clínica se inició dentro de los tres primeros días de edad (*sepsis precoz*) en

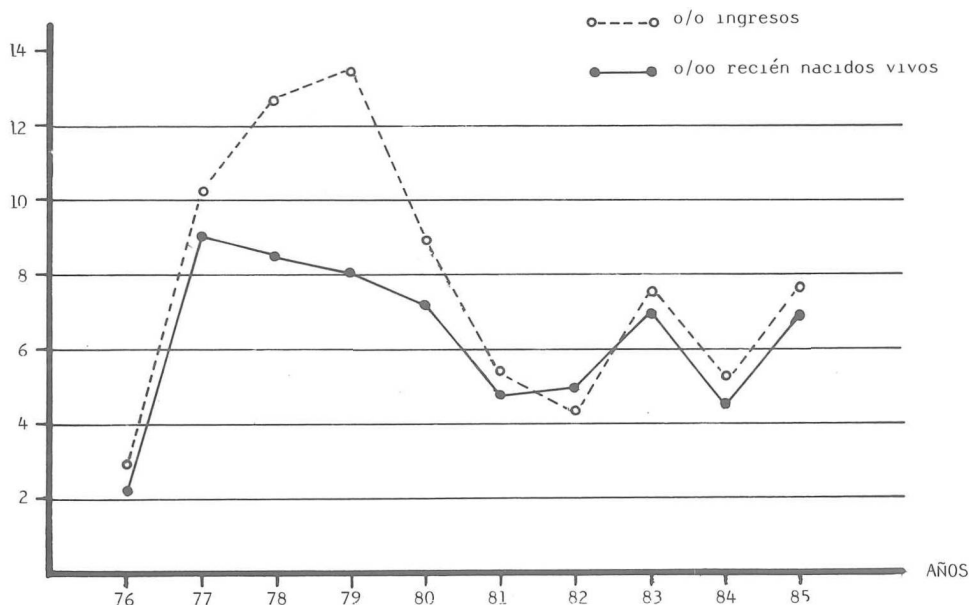


FIG. 1. Frecuencia evolutiva de sepsis neonatal en relación al número de ingresos y al número de recién nacidos vivos

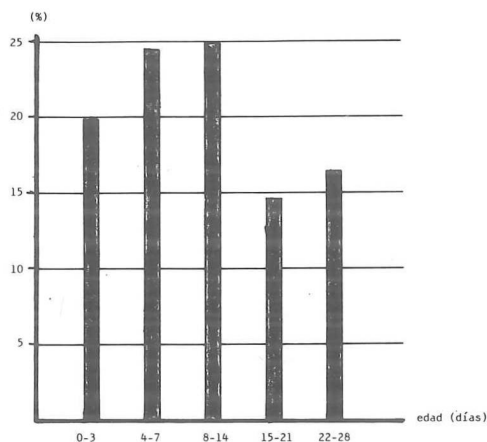


FIG. 2. Edad al comienzo de las manifestaciones clínicas

83 casos (19,85 %), siendo este porcentaje del 10,94 % en el primer período y el 31,76 % en el segundo. Los 335 casos restantes (80,15 %) fueron *sepsis tardías*, de las cuales, 102 (24,40 %, se iniciaron entre el 3.º y 7.º día, 104 (24,88 %) entre 8-14

días, 61 (14,59 %) entre 15-21 días y 68 (16,27 %) después de los 21 días.

Los *agentes etiológicos* responsables de sepsis en los dos períodos estudiados se presentan en la Fig. 3.

El hecho de contabilizar 435 gérmenes es debido a que en 14 casos del primer período y en 3 del segundo, se aislaron dos microorganismos en el hemocultivo.

Se observó un *predominio claro* de los gérmenes *Gram-negativos* en ambos períodos, aunque menos acusado en el segundo (76,80 % y 64,71 %, respectivamente). Es de destacar la elevada incidencia de *Klebsiella*, que se mantuvo estable en ambos períodos (alrededor del 27 %). *Enterobacter* se aisló en el 20 % de las sepsis del primer período, disminuyendo al 14 % en el segundo. *E. Coli* tuvo una frecuencia relativa, cercana al 14 % en ambos períodos. *Serratia* alcanzó una incidencia de 9,43 % en el primer grupo, bajando en el segundo al 4,7 %. *Pseudomona* se aisló

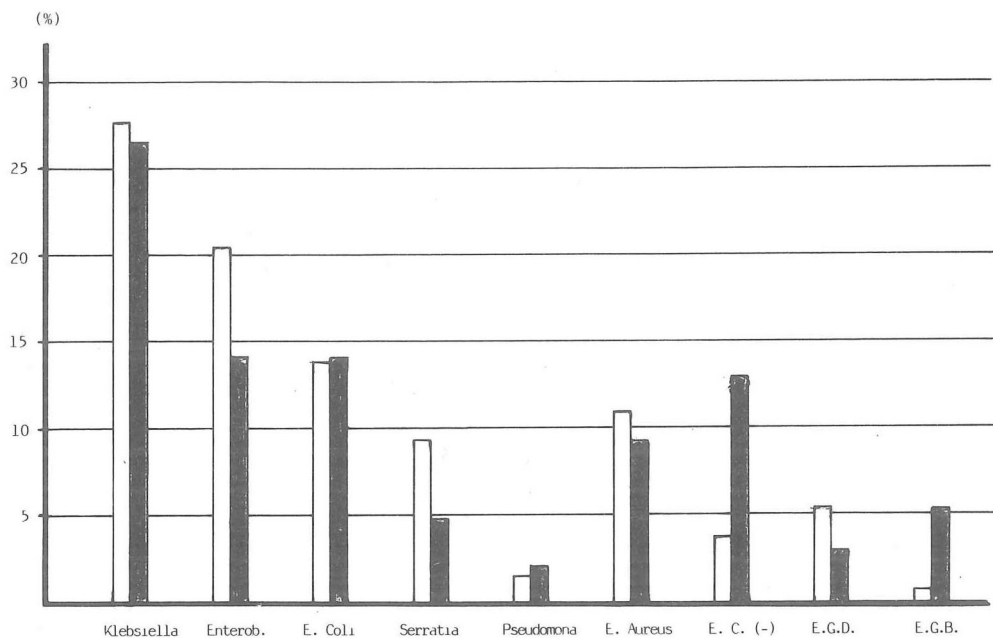


FIG. 3. Frecuencia relativa de los gérmenes responsables de sepsis neonatal, en dos períodos consecutivos de 5 años. Las barras en blanco representan los años 1976-80 ($n = 251$) y 1981-85, en sombreado ($n = 167$)

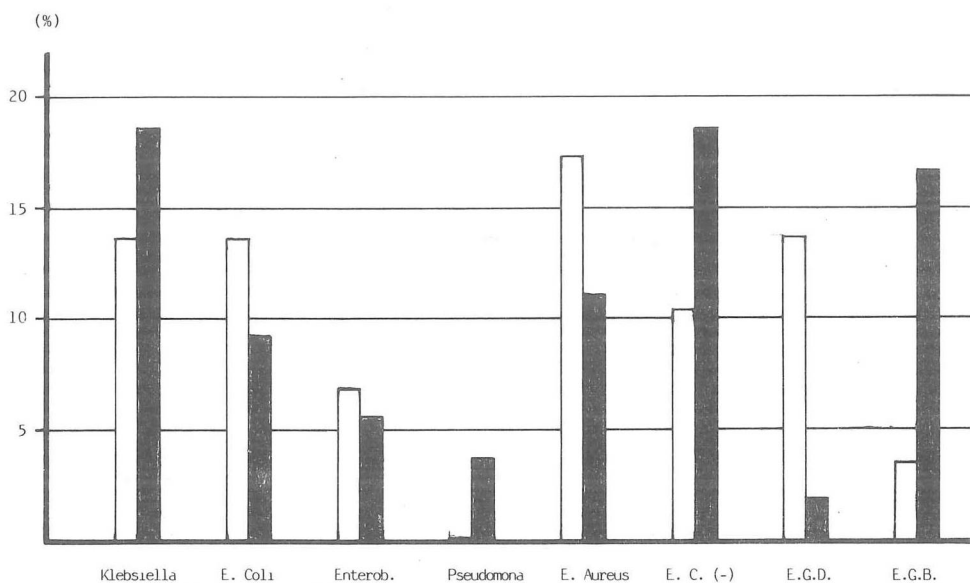


FIG. 4. Frecuencia relativa de los gérmenes responsables de sepsis neonatal precoz, en dos períodos consecutivos de 5 años. Las barras en blanco representan los años 1976-80 ($n = 29$) y 1981-85, en sombreado ($n = 54$)

en 4 ocasiones en ambos períodos con una frecuencia relativa de 1,51 y 2,3 %, respectivamente. Otros Gram-negativos, se aislaron con una frecuencia muy inferior y siempre en forma esporádica, exceptuando *Citrobacter freundii* que fue responsable de un pequeño brote epidémico (5 casos, 1,89 %) a finales de 1978 y principios de 1979. En dos casos del período 1981-85 se aisló un anaerobio Gram-negativo, en el hemocultivo.

Los Gram-positivos tuvieron menor incidencia, aunque con tendencia a subir, ya que pasaron del 23,40 % en el primer período al 35,29 % en el segundo. El *Staphylococcus aureus* mantuvo una frecuencia estabilizada, alrededor del 10 %, en ambos períodos. Los estafilococos coagulasa (—) (*Staf. epidermidis* y otros) mostraron un importante incremento de su frecuencia relativa al pasar del 3,77 %, en el período 76-80, al 12,94 % en el período 81-85. Destaca la tendencia a la disminución en la incidencia del Estreptococo-beta hemolítico del grupo D (EGD) (enterococo y no enterococo) y el aumento de la incidencia del Estreptococo-beta hemolítico del grupo B (EGB o *St. agalactiae*) que pasó del 0,75 % al 5,29 %. En ningún caso se aisló *Listeria monocytogenes*. En un ca-

so de ambos períodos, se aisló un anaerobio Gram-positivo en el hemocultivo.

Consideradas separadamente las sepsis de comienzo precoz (83 casos) se puede apreciar (Fig. 4) un incremento en la frecuencia relativa y absoluta en el segundo período: 29 casos (10,94 %) entre 1976-80 y 54 casos (31,76 %) entre 1981-85. Los microorganismos Gram-negativos, supusieron el 44,82 % en el primer período y el 42,55 % en el segundo, siendo en ambos grupos los gérmenes más frecuentemente aislados *Klebsiella* y *E. coli*.

Los gérmenes Gram-Positivos se aislaron con mayor frecuencia (55,18 % y 57,41 % respectivamente), destacando la incidencia de *St. aureus*, con tendencia a bajar (17,24 % y 11,11 %) y del Estafilococo coagulasa (—) con tendencia a subir (10,34 % y 18,52 %). Es de destacar el notable incremento del EGB, que pasó del 3,45 % al 16,67 % y el importante descenso de EGD, que de una incidencia, en sepsis precoces, del 13,79 % en el período 1976-80, pasó al 1,85 % entre 1981-85.

La evolución de los índices de mortalidad en el tiempo que comprende el estudio se recoge en la Tabla I y, de forma gráfica, en la Fig. 5.

TABLA I. EVOLUCION DE LA TASA DE MORTALIDAD POR SEPSIS NEONATAL EN LOS DOS PERIODOS QUE COMPRENDE EL ESTUDIO

AÑO	EXITUS/N.º SEPSIS		(%)
1976	0/21		(0,00)
1977	2/67		(2,98)
1978	10/60		(16,67)
1979	17/59		(28,81)
1980	10/44		(22,73)
1976-80	39/251		(15,54)
1981	2/30		(6,67)
1982	6/24		(25,00)
1983	9/46		(19,56)
1984	3/28		(10,71)
1985	8/39		(20,51)
1981-85	28/167		(16,76)
TOTAL	28/418		(16,03)

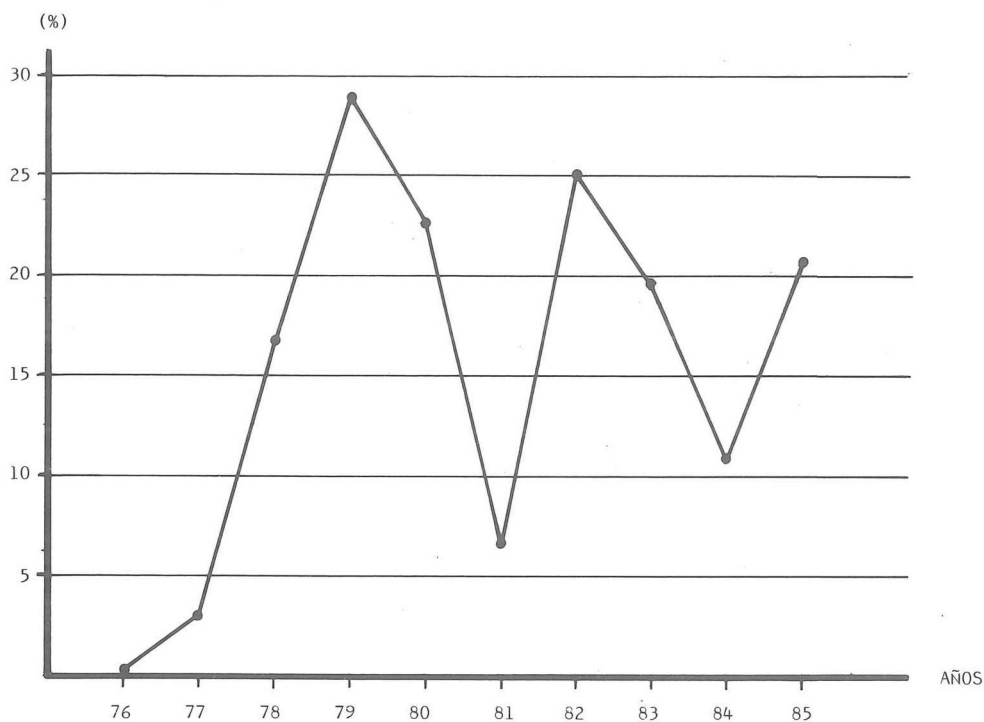


FIG. 5. Evolución de la mortalidad por sepsis neonatal entre los años 1976-85

TABLA II. MORTALIDAD EN RELACION CON LA EDAD AL COMIENZO DE LA SEPSIS

	EDAD AL COMIENZO	EXITUS/N.º SEPSIS	(%)
SEPSIS PRECOZ	0-3 días	17/85	(20,00)
SEPSIS TARDÍA	3-28 »	50/333	(15,01)
	3-7 »	19/101	(18,81)
	8-14 »	18/104	(17,31)
	15-21 »	6/60	(10,00)
	22-28 »	7/68	(10,29)

La mortalidad fue similar en ambos períodos de tiempo, aunque con variaciones a lo largo de los años, más marcadas en el primer período. La tasa más elevada se observó en el año 1979 (28,81 %).

El porcentaje de *exitus* en relación a la edad al comienzo (Tabla II) fue algo más elevado en las sepsis precoces (20 %) que en las tardías (15 %), observándose una

disminución progresiva, a medida que aumentaba la edad del paciente.

En la Tabla II se muestra la tasa de mortalidad en relación al agente etiológico responsable. Se puede apreciar cómo ésta fue más elevada en la sepsis por Gram-negativos (17,09 %), destacando la debida a *Klebsiella* (24,58 %) y a *Serratia* (21,21 %). Por el contrario, la morta-

TABLA III. MORTALIDAD POR SEPSIS NEONATAL, EN RELACION AL GERMEN CAUSAL

GERMENES	EXITUS/N.º SEPSIS	(%)
<i>Gram negativos</i>	54/316	(17,09)
Klebsiella	28/118	(24,58)
Serratia	7/33	(21,21)
Enterobacter	11/78	(14,10)
Pseudomona	1/8	(12,50)
E. Coli	6/61	(9,84)
<i>Gram-positivos</i>	13/119	(10,92)
Estreptococo grupo B	5/11	(45,45)
Estreptococo grupo D	3/13	(23,01)
E. Aureus	5/45	(11,11)
Estaf. coagulasa (—)	0/327	(0,00)

lidad más baja fue la debida a *E. Coli* (9,84 %).

La mortalidad global por Gram-positivos fue del 10,92 %. La debida a *Estreptococos* fue del 20 %, si bien la producida por EGB fue del 45,45 % (5 *exitus* de 11 *sepsis*) y por EGD, del 23 % (3 *exitus* de 13 *sepsis*). La tasa de mortalidad por *St. Aureus* fue del 11,11 %. Es de destacar que las *sepsis* por *Estafilococo coagulasa* (—) se siguieron de una mortalidad del 0 %.

DISCUSIÓN

La *frecuencia global* de *sepsis* observada en nuestro estudio, fue mayor en el primer período (7,04 ‰) que en el segundo (5,52 ‰). El incremento espectacular observado en el año 1977 (pasó de 2,22 ‰ en 1976 a 9,19 ‰ en 1977), que se mantuvo, con ligera tendencia a la baja, en los años siguientes, consideramos guarda relación con la puesta en marcha de la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) neonatal y del Servicio de Cirugía Infantil, que posibilitó una mayor supervivencia de neonatos de alto riesgo (muy pequeños y/o con patología grave) a costa de unas

estancias más prolongadas y de una mayor morbilidad de estos pacientes. Posteriormente, en el segundo período, la frecuencia disminuyó, aunque discretamente, en relación a las mejoras en las medidas de prevención, permaneciendo en niveles moderados para lo que se cita en la literatura.

Estudios recientes comunican incrementos notables, en la frecuencia de la *sepsis* del recién nacido, barajándose cifras que oscilan entre 1 y 10 ‰ nacidos vivos (5, 6). BENNET *et al.* (1, 8) comunican una incidencia de 1,4 ‰ entre 1969-73, que asciende a 3,1 ‰ entre 1974-78, para bajar a 2,4 ‰ entre 1979-83. VESIKARI *et al.* en 1985 (12), comunican 410 *sepsis* neonatales estudiadas entre 1976-80, con una frecuencia de 3,02 ‰ y OHLSSON *et al.* en 1986 (9) encuentran una incidencia de 2,5 ‰ recién nacidos vivos, índices inferiores a los observados en nuestro estudio. En nuestro país, COMAS *et al.* en 1983 (13) comunican 134 *sepsis*, observadas entre 1975-80 con una frecuencia de 10,6 ‰ en 1975-76, de 12,1 ‰ en 1977-78 y de 8,43 ‰ en 1979-80, índices algo superiores a los observados en el primer período estudiado por nosotros. MÉNDEZ *et al.* en 1986 (14), observa en un estudio sobre infecciones neonatales, 29 casos de *sepsis*,

con una frecuencia de 5,2 %, similar a la encontrada en el segundo período de nuestro estudio.

En nuestro trabajo, el porcentaje de sepsis precoces (19,85 %) fue inferior al observado por otros autores (11, 12), aunque experimentó un incremento notable en el segundo período (pasó de 10,94 % a 31,76 %), valor similar al observado por COMAS *et al.* (13) aunque éstos consideran sepsis precoz hasta el 5.º día de edad, siendo ligeramente superior al comunicado por PLACZEK y HITELAW (10) que encuentran en su estudio un 26,15 % de sepsis precoces, aunque ellos consideran sepsis precoz la que se inicia dentro de las primeras 48 horas de vida.

Como otros autores (11) consideramos que este incremento de las sepsis precoces guarda relación con el aumento de la frecuencia con que se aíslan EGB y *St. epidermidis* y, por otra parte, también es debido a que el índice de sospecha es más elevado, lo que facilita el diagnóstico. Además, el aumento de supervivencia de los neonatos de muy bajo peso, incrementa el riesgo de desarrollar sepsis precoz (15). Estudios recientes (12, 16) consideran que aproximadamente un 30 % de las septicemias neonatales son de comienzo precoz lo que concuerda con lo observado en el segundo período de nuestro estudio.

La etiología de la sepsis neonatal observada en nuestro trabajo, fue similar, con algunas variaciones, a la comunicada por otros autores que citan *E. Coli* y *Klebsiella*, como los gérmenes más frecuentemente aislados entre los Gram-negativos y *St. Aureus* y EGB entre los Gram-positivos (2, 5, 8, 9). No obstante es habitual observar variaciones notables a lo largo de los años por motivos no suficientemente aclarados (5, 7, 8, 9, 11) y también se pueden observar diferencias importantes en relación con su distribución geográfica. Así, BENNET *et al.* en Suecia, entre 1969-1983

(8) encuentran un predominio franco de *St. Aureus* (31 % del total); PLACZEK y HITELAW en Londres, entre 1979-1982 (10), aíslan con mayor frecuencia EGB y *E. Coli* en sepsis precoces y *St. Epidermidis* en las tardías; FREEDMAN *et al.* en Estados Unidos, entre 1967-1978 (11) observan un claro predominio de EGB y *E. Coli* (ambos, 32 %); VESIKARI *et al.* en Finlandia, entre 1976-1980 (12) comunican una mayor incidencia de EGB (32 %) seguido de *St. Aureus* (22 %). En nuestro país, BALLABRIGA (7), entre 1970-1975, observa una mayor frecuencia de estafilococos (19,7 %), *Listeria* (19,7 %) y *E. Coli* (17,6 %), mientras que entre 1976-1982, predominan estreptococos (31,8 %), estafilococos (19,2 %) y *E. Coli* (18,3 %), con una importante caída de *Listeria* (5,2 %) y COMAS *et al.* entre 1975-1981 (13) encuentran predominio de estafilococos (25 %), enterococo (14,5 %), *Enterobacter-Serratia* (11 %), *Proteus* (9 %) y *Klebsiella* (9 %). En nuestro estudio, entre 1976-1980, predominó claramente *Klebsiella* (27,5 %), seguida de *Enterobacter* (20,4 %), *E. Coli* (14 %) y *St. Aureus* (11 %) y entre 1981-1985, siguió aislándose más frecuentemente *Klebsiella* (26,4 %), seguida de *Enterobacter* y *E. Coli* (ambos 14,1 %) y *St. Epidermidis* (13 %).

Estos últimos años viene alcanzando importancia creciente, el *St. Epidermidis* como germen responsable de sepsis neonatal, sobre todo de pacientes hospitalizados en UCI (1, 8, 11, 16, 17, 18, 19). Recientemente, en nuestro país, PÉREZ FERNÁNDEZ *et al.* (20), comunican 11 casos de sepsis, observados en UCI neonatal durante un período de 18 meses. Destacan entre los antecedentes, la elevada frecuencia de cateterismo (100 %), ventilación asistida (45,4 %) y cirugía previa (36,5 %). En nuestro estudio observamos una incidencia creciente de este germen, que pasó de una frecuencia de 4 %, en el primer período,

riodo, a casi el 13 %, en el segundo, lo que está de acuerdo con lo que comunican los autores mencionados.

En nuestro trabajo llama la atención la baja frecuencia con que se aisló EGB (0,75 % en el primer período y 5,29 % en el segundo), pero si observamos las sepsis de comienzo precoz exclusivamente, vemos que experimentó un incremento notable al pasar del 3,45 % al 16,67 %. Es de suponer que, al igual que en otras Unidades de neonatos, en los próximos años asistiremos a un aumento importante de las sepsis neonatales por este germen.

Es de destacar la ausencia de *Listeria Monocytogenes* como agente etiológico en nuestro estudio, ya que si bien es un germen escasamente citado en la literatura anglosajona, sí ha sido frecuentemente responsable de sepsis en nuestro país (7, 21) y en Francia, donde HENRION *et al.* (22) en 1979, comentan que la listeriosis está a punto de plantear un problema de salud pública.

La *tasa de mortalidad global* observada en nuestro estudio fue del 16 %, similar en ambos períodos, aunque con variaciones notables a lo largo de los años. Esta mortalidad fue semejante a la comunicada recientemente por BENNET *et al.* (8) y COMAS *et al.* (13), pero muy inferior a la citada por BALLABRIGA (7), que entre 1970-1975 es del 52 % y entre 1976-1982, es del 34 %; OHLSSON *et al.* (9) que comunican una mortalidad global del 33 % en sepsis de 1980-1984 y FREEDMAN *et al.* (11), que entre 1967-1978 obtienen una mortalidad del 26 %.

La mortalidad por sepsis precoz en nuestro estudio (20 %) fue notablemente

menor que la que comunican recientemente algunos autores como PLACZEK y WHITELAW (10) que es del 70 % y OHLSSON *et al.* (9) del 42 %.

En relación al agente etiológico responsable, en nuestro estudio, la mortalidad más elevada fue por EGB (45 %), lo que está de acuerdo con lo citado por otros autores (19), seguido de *Klebsiella* (24,5 %). En cambio, la mortalidad más baja fue la debida a *E. Coli* (9,8 %) considerado por diferentes autores como el germen responsable de letalidad más alta en sepsis neonatal (8, 12). La mortalidad por *St. Epidermidis*, en nuestro estudio (0 %) difiere claramente de la obtenida por PÉREZ FERNÁNDEZ *et al.* (20) que fue del 18 %.

Como conclusión, consideramos que tanto *la disminución de la frecuencia como de la mortalidad por sepsis neonatal*, va a depender de varios factores: En primer lugar, de la *eficacia de las medidas de prevención*, tendentes a evitar, en la medida de lo posible, el uso profiláctico de antibióticos y las técnicas invasivas de diagnóstico y tratamiento de los neonatos enfermos, así como el riguroso lavado de manos en el manejo de los mismos. En segundo lugar, de una *buena vigilancia epidemiológica* a fin de conocer en cada momento la flora predominante y su sensibilidad a los antibióticos. Finalmente, el personal encargado de estos pacientes debe poseer un *elevado índice de sospecha y disponer de un protocolo de diagnóstico precoz rápido y efectivo*, que permita diagnosticar la enfermedad en los primeros estadios.

BIBLIOGRAFIA

1. BENNET, R.; ERIKSSON, M.; ZETTERSTROM, R.: *Increasing incidence of neonatal septicemia; Causative organism and predisposing risk factors*. Acta Paediatr. Scand., 1981; 70: 207-210.
2. COTO COTALLO, G. D.; LÓPEZ SASTRE, J.; BOUSO-NO GARCÍA, C.; ÁLVAREZ BERCIANO, F.; CRESPO HERNÁNDEZ, M.: *Sepsis bacteriana neonatal. A propósito de 116 observaciones*. Bol. Soc. Cast. Ast. Leon. Pediat., 1982; 23: 371-392.

3. KLEIN, J.; MARCY, S.: *Bacterial sepsis and meningitis*. En: Remington, J. S. y Klein, O., eds., *Infectious diseases of the fetus and newborn infants*. Philadelphia, Ed. W. B. Saunders Company, 1983.
4. FEIGIN, R. D.; CALLAMAN, D. L.: *Postnatally acquired infections*. En: Fanaroff, A., Martin, R. J., eds., *Behrman's neonatal perinatal medicine: Diseases of the fetus and infant*. St. Louis-Toronto, Ed. Mosby, Third Ed., 1983.
5. SIEGEL, J. D.; MCKRACKEN, G. H., Jr.: *Sepsis neonatorum*. N. Eng. J. Med., 1981; 304: 642-647.
6. ERIKSSON, M.: *Neonatal septicemia*. Acta Paediatr. Scand., 1983; 72: 1-8.
7. BALLABRIGA, A.: *Infecciones bacterianas en el recién nacido*. An. Nestlé, 1984; 42: 19-29.
8. BENNER, R.; ERIKSSON, M.; MELEN, B.; ZETTERSTROM, R.: *Cambios en la incidencia y en el espectro de la septicemia neonatal durante un período de quince años*. Acta Paediatr. Scand. (Ed. Esp.), 1985; 2: 759-762.
9. OHLSSON, A.; BAILEY, T.; TAKIEDDINE, F.: *Etiología cambiante y evolución de la septicemia neonatal en Riad, Arabia Saudita*. Acta Paediatr. Scand. (Ed. Esp.), 1986; 3: 585-589.
10. PLACZEK, M. M.; WHITELAW, A.: *Early and late neonatal septicaemia*. Arch. Dis. Child. 1983; 58: 728-731.
11. FREEDMAN, R. M.; INGRAM, D. L.; GROSS, I.; EHRENKRANDZ, R. A.; WARSCHAW, J. B.; BALTIMORE, R. S.: *A half century of neonatal sepsis at Yale*. Am. J. Dis. Child., 1981; 135: 140-144.
12. VESIKARI, T.; JANAS, M.; GRONROOS, P.; TUPPURAINEN, N.; RENLUND, M.; KERO, P.; KOIVISTO, M.; KUNNAS, M.; HEINONEN, K.; NYMAN, R.; PETTAY, O.; OSTERLUNG, K.: *Neonatal septicaemia*. Arch. Dis. Child., 1985; 60: 542-546.
13. COMAS, L.; ARCAS, R.; GASPA, J.; JIMÉNEZ, R.: *Sepsis neonatal: Etiología, epidemiología y antibioterapia*. Arch. Pediatr., 1982 (supl. 1); 33: 259-265.
14. MÉNDEZ, A.; DOMÉNECH, E.; CORTABARRÍA, C.; ORMAZÁBAL, C.; PÉREZ GARCÍA, A.: *Infecciones bacterianas neonatales. Revisión de 81 observaciones*. Acta Pediatr. Esp., 1986; 44: 26-31.
15. BENNET, R.; ERIKSSON, M.; ZETTERSTROM, R.: *Septicemia neonatal. Comparación del inicio y de los factores de riesgo durante tres períodos consecutivos de 5 años*. Acta Paediatr. Scand. (Ed. Esp.), 1987; 4: 391-392.
16. BATTISTI, O.; MITCHISON, R.; DAVIES, P. A.: *Changing blood culture isolates in a regional intensive care unit*. Arch. Dis. Child., 1981; 56: 775-778.
17. MUNSON, D. P.; FALIS, S.; THOMPSON, T. R.; JOHNSON, D. E.; RHAME, F. S.; VAN DRUNEN, N.; FERRIERI, P.: *Coagulase-negative staphylococcal septicemia: Experience in a neonatal intensive care unit*. J. Pediatr., 1982; 101: 602-605.
18. BAUMGART, S.; HALL, S. E.; CAMPOS, J. M.; POLIN, R. A.: *Sepsis with coagulase-negative staphylococci in critically ill newborns*. Am. J. Dis. Child., 1983; 137: 461-463.
19. STARR, S. E.: *Antimicrobial therapy of bacterial sepsis in the newborn infant*. J. Pediatr., 1985; 106: 1.043-1.048.
20. PÉREZ FERNÁNDEZ, J. M.; SOLER CARRERAS, C.; ESQUE RUIZ, M. T.; LLAGOSTERA BENEDICO, J.; CARBONELL-ESTRANY, X.: *Sepsis a estafilococo plasmocoagulasa negativo. Experiencia en una unidad de cuidados intensivos neonatales*. An. Esp. Pediatr., 1987; 27: 103-106.
21. GONZÁLEZ RIVERA, I.; MOLINA PIÑAL, M.; GARCÍA PEÑUELA, M. D.; GÓMEZ JUNQUERA, J. M.: *Listeriosis neonatal. Aportación de 9 casos*. 1978; 34: 448.
22. HENRION, R.; RELIER, J. P.; AMIEL-TISSON, C.: *Place de l'infection bactérienne dans la pathologie néonatale*. Rev. Praticien, 1979; 29: 2.007-2.010.

Enterocolitis necrotizante neonatal: Hallazgos radiológicos en una serie de 59 casos *

A. RAMOS; J. L. FERNÁNDEZ FANJUL; G. D. COTO; M. MORENO; F. J. ALVAREZ;
M. V. RODRÍGUEZ DE LA RÚA; M. ORENSE ** y M. CRESPO

RESUMEN: Se han estudiado 59 pacientes en el período neonatal. Todos ellos han presentado signos clínicos de enterocolitis necrotizante y su diagnóstico ha sido confirmado mediante el estudio radiográfico del abdomen. Se ofrecen los hallazgos radiológicos de la serie y además se valoran los resultados de los enemas opacos realizados, para detectar la existencia de posibles estenosis intestinales secundarias a la enfermedad. PALABRAS CLAVE: ENTEROCOLISIS NECROTIZANTE NEONATAL. RADIOLOGÍA.

NECROTIZING ENTEROCOLITIS IN THE NEWBORN: RADIOLOGIC FINDINGS IN 59 CASES (SUMMARY): We refer 59 patients diagnosed in neonatal period. All of them have presented clinical signs of necrotizing enterocolitis confirming the diagnosis by means of abdominal chest X rays plain films. We show the radiologic signs of the casuistic, and the results of barium enemas realized afterwards to confirm the possible intestinal stenosis secondary to the disease. KEY WORDS: NECROTIZING ENTEROCOLITIS IN THE NEWBORN. RADIOLOGY.

La enterolitis necrotizante (E.N.), enfermedad que fundamentalmente afecta a recién nacidos (R.N.) prematuros y, con menor frecuencia, a R.N. a término (1, 2, 3), consiste en ulceraciones y necrosis de la mucosa y/o de las diferentes capas del intestino delgado y colon. Sugieren su diagnóstico las siguientes manifestaciones clínicas: distensión abdominal, retención gástrica, vómitos y presencia de sangre en heces.

La necesaria confirmación radiológica se obtiene en placas simples de abdomen en proyección ántero-posterior y lateral, valorando: distensión de asas intestinales, neumatosis intestinal, aire en sistema porta, ascitis, neumoperitoneo, asa fija, ede-

ma de pared intestinal y modificaciones bruscas del patrón gaseoso (4). Presentamos los hallazgos radiológicos de una serie de 59 pacientes diagnosticados de E.N. en período neonatal.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se estudian 59 pacientes que, durante el período neonatal, presentaron clínica de enterocolitis necrotizante; los signos clínicos se presentan en la tabla I.

De los 59 neonatos, 50 (84,72 %) eran R.N. pretérmino (tres de ellos R.N. de bajo peso para la edad de gestación) y 9

* En homenaje al Prof. E. Sánchez Villares.

** Sección de Radiología Infantil. Servicio de Radiología.

Departamento de Pediatría. Hospital Materno-Infantil «N. Sra. de Covadonga». Facultad de Medicina. Oviedo.

(15,52 %) a término (de ellos, tres de bajo peso para la edad de gestación). Los 50 R.N. pretérmino tenían edad gestacional media de 33,18 semanas, con valores extremos de 26 y 37 semanas, peso medio de 1.808,36 grs. y valores extremos de 900 grs. y 1.950 grs.

Los 9 R.N. a término tenían edad de gestación media de 39 semanas, con valores extremos de 38 y 44 semanas, peso medio de 2.711 grs. y valores extremos de 2.200 grs. y 3.850 grs.

En esta serie, 34 pacientes eran hembras y 25 varones.

Cuando se estableció el diagnóstico clínico de sospecha, se realizaron radiografías simples de abdomen en proyección ántero-posterior y lateral; una vez realizado el diagnóstico, los estudios radiológicos fueron repetidos a intervalos de 6-8 horas, o cuando se presentó empeoramiento clí-

nico. En quince casos se realizó enema opaco, después de superada la enfermedad, para indagar la existencia de posibles estenosis intestinales, como secuela de la misma.

RESULTADOS

Los hallazgos radiológicos se muestran en la tabla II.

Hemos observado *distensión de asas intestinales* (Fig. 1) en 51 de los 59 pacientes (86,44 %); *neumatosis intestinal* (Figs. 2 y 3) en 50 de los casos (80,44 %); *gas en sistema porta* (Fig. 4) en 29 (49,15 %); signo de *ascitis radiológica* (Fig. 5), es decir, líquido libre en la cavidad peritoneal en 6 (10,16 %); *neumoperitoneo* (Fig. 6), se ha constatado en 8 niños (13,55 %); y *asa rígida persistente* (Fig. 7), ha sido hallada en 10 (16,99 %).

TABLA I. HALLAZGOS CLINICOS

SIGNO CLINICO	N.º CASOS	%
Distención abdominal.....	55/59	93,22
Aspecto séptico.....	50/59	84,74
Sangre en heces.....	47/59	79,66
Rechazo de tomas.....	36/59	61,01
Retención gástrica.....	24/59	40,67
Vómitos.....	24/59	40,66
Fases de apnea.....	22/59	37,28
Ictericia.....	19/59	32,20
Hipertermia.....	9/59	20,33
Hipotermia.....	6/59	10,16

TABLA II. HALLAZGOS RADIOLOGICOS

SIGNO RADIOLOGICO	N.º CASOS	%
Distensión de asas intestinales.....	51/59	86,44
Neumatosis intestinal.....	50/59	84,74
Gas en porta.....	29/59	49,15
Asa rígida.....	10/59	16,99
Neumoperitoneo.....	8/59	13,55
Ascitis.....	6/59	10,16

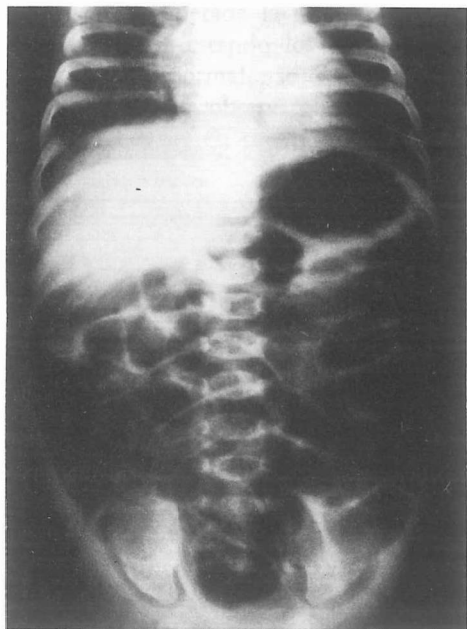


FIG. 1. *Distensión de asas intestinales*

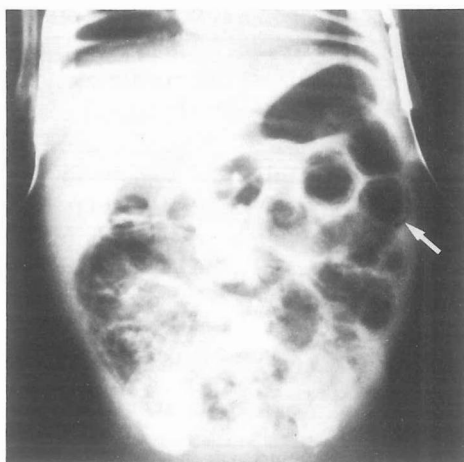


FIG. 3. *Neumatosis intestinal, imagen arrosariada*

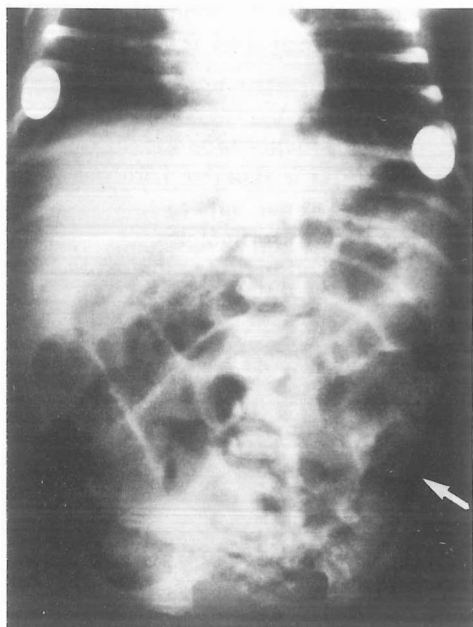


FIG. 2. *Neumatosis intestinal, imagen lineal*

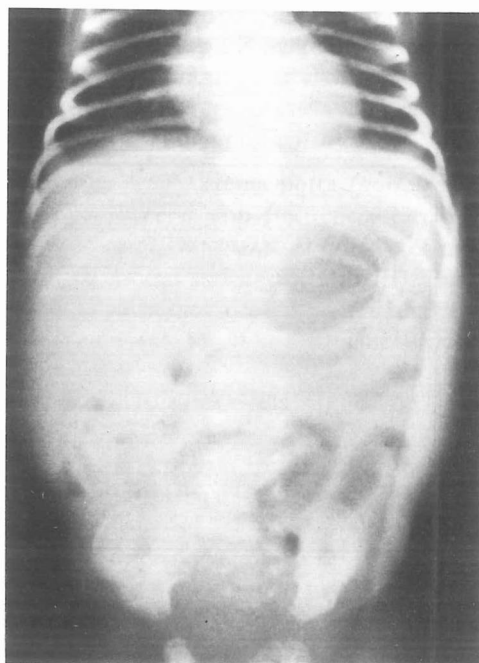
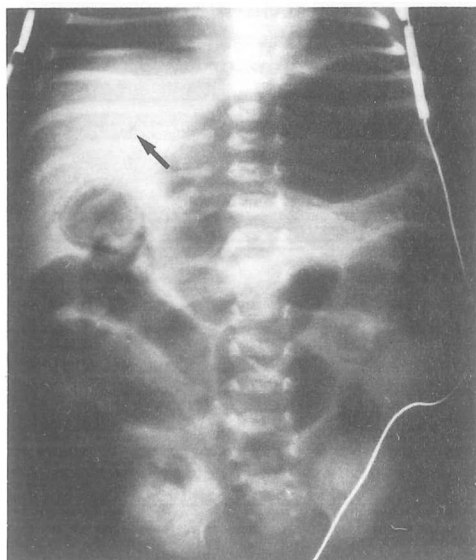
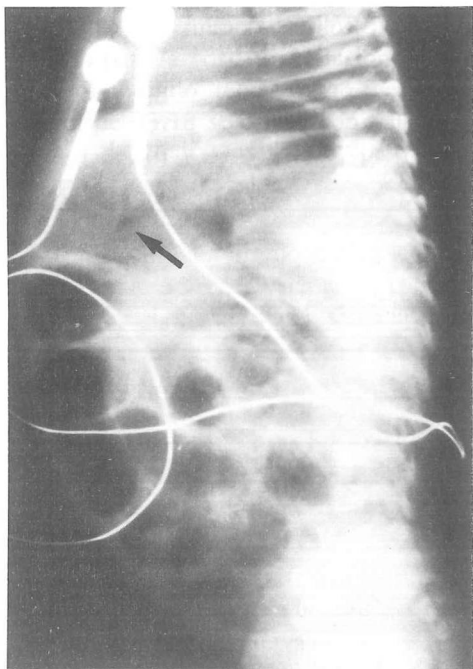
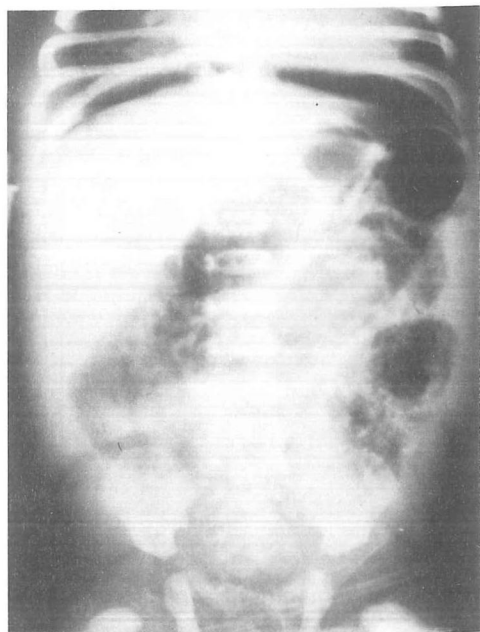
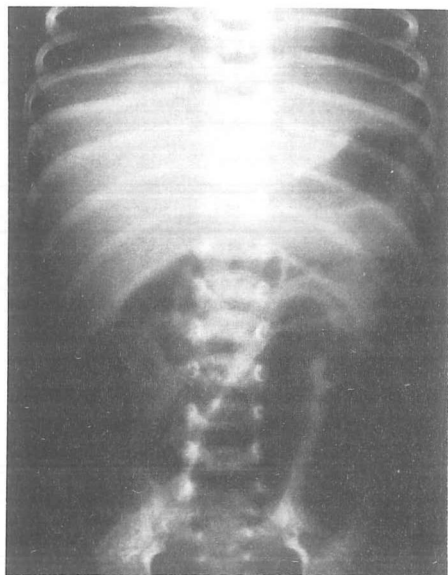


FIG. 5. *Ascitis*

FIG. 4. *Aire en sistema porta*FIG. 6. *Neumoperitoneo*FIG. 7. *Asa rígida*

Una vez superada la fase aguda de la enfermedad, y estando los pacientes con alimentación normal, se realizó enema opaco en 15 y se observaron signos de *estenosis intestinal* en tres ocasiones.

DISCUSIÓN

El estudio radiológico es fundamental en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad. Además, la presencia de algún signo radiológico determinado, puede hacer modificar la terapéutica empleada.

La *dilatación de asas intestinales* es un signo radiológico que se presenta precozmente. Para algunos autores, precede a los signos clínicos en el 99 % de los casos (5). Nosotros lo hemos observado en el 86,44 %. A veces este hallazgo puede ser el único signo de enterocolitis necrotizante; serían formas leves. No se suelen incluir en las series de E.N., casos que sólo muestren tal hallazgo radiológico (2), aunque se han observado pacientes que no tienen otros signos y, posteriormente, han presentado perforación intestinal, encontrándose en el estudio histológico lesiones de E.N. en la pared enteral (4, 6).

Este signo radiológico no es específico de E.N. y se observa con frecuencia en la sepsis neonatal que se acompaña de íleo paralítico. Es difícil asegurar si la dilatación de asas intestinales que no se acompaña de otros signos radiológicos, se debe a una sepsis neonatal o es el preludio de una E.N. En este supuesto el seguimiento radiológico es

es incuestionable valor. No obstante, si se acompaña de clínica positiva, SIEGLE *et al.* (6) creen indicado iniciar tratamiento de E.N.

La *neumatosis intestinal* consiste en imágenes aéreas lineales, que enmarcan longitudinalmente las asas intestinales o imágenes arrosariadas, si se visualizan en sentido frontal (7). Este signo se asocia, en ocasiones, a imagen de aspecto espumoso en el interior de la luz intestinal, causada por la mezcla de agas y coágulos de sangre (8). Localizable en diferentes tramos de intestino delgado y grueso, se observa con frecuencia variable que, para DANEMAN *et al.* (4), es de un 60 %. En nuestra serie la frecuencia ha sido del 84,74 %.

La intensidad de la neumatosis no se relaciona con la gravedad y puede desaparecer en horas, sin que ello signifique evolución favorable (4, 9). Aunque la neumatosis es un hallazgo casi patognomónico de E.N., se ha observado en otras situaciones clínicas, como procesos diarreicos en los que haya dislaceración de la mucosa y se produzca paso de aire de la luz a la pared intestinal (10, 11, 12). No obstante, si se acompaña de un cuadro clínico sugerente de E.N., resulta definitivo para el diagnóstico.

El gas en el sistema porta (*portograma aérea*) se observa con frecuencia variable; el 10 % para DANEMAN *et al.* (4), es más elevada en otras series (ver tabla III). En la nuestra, lo hemos observado en una alta proporción (48,15 %). La mejor proyec-

TABLA III. COMPARACION DE LOS HALLAZGOS RADIOLOGICOS ENTRE DIFERENTES AUTORES Y NUESTRA CASUISTICA

	YU (19)	STEVENSON (5)	DANEMAN (4)	HALLAZGOS PROPIOS
DISTENSIÓN DE ASAS INTESTINALES	55 %	99 %	90 %	86,44 %
NEUMATOSIS INTESTINAL	73 %	92 %	60 %	84,74 %
GAS EN PORTA	14 %	31 %	10 %	49,15 %
NEUMOPERITONEO	32 %	12 %	—	13,55 %
LÍQUIDO LIBRE EN CAVIDAD PERITONEAL	11 %	—	—	10,16 %

ción para demostrarlo es la radiografía lateral de abdomen (7, 13).

La presencia de gas en porta casi siempre sugiere gravedad (14). Puede desaparecer en horas, sin que ello suponga una evolución favorable. WOLLMAN *et al.* (15) refieren un caso de recurrencia de gas en porta en el curso evolutivo de un paciente con E.N. El aire en sistema porta no es signo patognomónico de E.N., pues se ha observado después de canalizaciones de la vena umbilical (4).

El *neumoperitoneo* (presencia de aire libre en la cavidad peritoneal), es un signo radiológico que se presenta en la E.N., cuando se han producido una o más perforaciones intestinales y se observa con frecuencia variable; para STEVENSON *et al.* (5) es del 10 %; en nuestra serie ha sido del 13,55 %. La presencia de neumoperitoneo es indicación de tratamiento quirúrgico.

La *ascitis radiológica* se debe al acúmulo de líquido en cavidad peritoneal, lo que da una imagen de aumento difuso de densidad, convexidad en los flancos y asas intestinales en el centro, como flotando. Para algunos autores (16, 17) es sugerente de pequeña perforación que no conduce a neumoperitoneo, pero sí a peritonitis con oclusión secundaria de aquélla. En nuestra serie la frecuencia ha sido del 10,16 %, similar a la observada en otras (tabla III).

El *signo de asa fija* o *asa dilatada persistente* consiste en la aparición reiterada de una o más asas intestinales que se encuentran dilatadas en las radiografías seriadas (4). Estas imágenes se identifican en segmentos intestinales con necrosis. En nuestra casuística se han observado en el 16,99 %.

La *disminución de gas intestinal*, junto con la presencia de *asimetría* en la distribución de las asas intestinales instaurada bruscamente, es un signo que precede a una importante necrosis de la pared intes-

tinal y consiguiente perforación (4, 16, 18). YU *et al.* (19) han señalado que este cambio brusco en la distribución de aire intestinal, es indicación de tratamiento quirúrgico.

El seguimiento de los pacientes con E.N. durante la fase aguda, será clínico, y de manera muy especial, radiológico. Este estudio debe realizarse cada 6-8 horas durante los dos primeros días de la enfermedad y, en cualquier momento, si se observa deterioro clínico.

El éxito en el pronóstico de la enfermedad está basado en el diagnóstico precoz y tratamiento médico o quirúrgico instaurado de manera inmediata.

Es muy importante hacer la indicación de la terapéutica quirúrgica, cuando sea preciso, de manera precoz; en este sentido la exploración radiológica seriada nos servirá de ayuda inestimable. El neumoperitoneo es un signo radiológico de intervención quirúrgica inmediata (4), como también lo es la existencia de ascitis radiológica. Otros signos de alerta quirúrgica deben ser la presencia de asa fija y la disminución brusca de aire intestinal con distribución anómala.

Estos signos radiológicos, como indicación de intervención quirúrgica, en ocasiones resultan demasiado tardíos. El estudio de líquido peritoneal obtenido por paracentesis, es una ayuda importante. Se valora para ello la coloración del líquido y la presencia de gérmenes, con la tinción de Gram. El color oscuro así como la presencia de gérmenes, sientan la indicación de intervención (20).

La estenosis intestinal es una secuela que puede presentarse después de la E.N. (21). Tales estenosis tienen su origen en los fenómenos de cicatrización de las lesiones. Pueden observarse en diferentes localizaciones en intestino delgado o colon; su presencia no tiene relación con la intensidad de la enfermedad. En ocasiones

pueden manifestarse clínicamente por cuadro de estreñimiento rebelde, vómitos y distensión abdominal (22), y resolverse espontáneamente sin intervención (23).

Es aconsejable realizar enema opaco a los pacientes que han superado la enfermedad, como despistaje de tales secuelas.

Hasta el momento, la radiología ha sido un elemento primordial en el diagnóstico de E.N. y prácticamente el único. Pero en la actualidad existen otras pruebas de valor diagnóstico. La *hexosaminidasa* se considera como un marcador bioquímico que indica daño tisular a nivel intestinal;

en efecto, LOBE *et al.* (24, 25) han observado su elevación plasmática en pacientes afectados de E.N. La *ultrasonografía abdominal* puede prestar otra ayuda diagnóstica importante. La neumatosis intestinal y el aire en sistema porta, pueden ser observados por el estudio de ultrasonidos (26, 27, 28). Destaquemos que, probablemente, los referidos signos pueden ser vistos antes por ultrasonografía que por radiología. Si se confirma este hecho, significará un paso importante para hacer el diagnóstico precoz y conseguir así, mejorar el pronóstico de esta enfermedad.

BIBLIOGRAFIA

1. KLEGMAN, R.: *Neonatal necrotizing enterocolitis: Implications for an infectious disease*. *Pediatr. Clin. North. Am.*, 1979; 26: 327-344.
2. KANTO, W.; WILSON, R.; BREART, G.; ZIERLER, S.; PUROHIT, D.; PECKHAM, G. and ELLISON, C.: *Perinatal events and necrotizing enterocolitis in premature infants*. *Am. J. Dis. Child.*, 1987; 141: 156-174.
3. KLEGMAN, R. and FANAROF, A.: *Necrotizing enterocolitis*. *N. Engl. J. Med.*, 1984; 310: 1.093-1.103.
4. DANEMAN, A.; WOODWARD, S. and DE SILVA, M.: *The radiology of neonatal necrotizing enterocolitis (NEC). A review of 47 cases and the literature*. *Pediatr. Radiol.*, 1978; 7: 70-77.
5. STEVENSON, O. K.; GRAHAM, C. B. and STEVENSON, J. K.: *Neonatal necrotizing enterocolitis: 100 new cases*. *Advances in Pediatric*, 1980; 27: 319-340.
6. SIEGLE, R.; RABINOWITZ, J. G. and KORONES, S.: *Early diagnosis of necrotizing enterocolitis*. *Am. J. Roentgenol. Radium Ther. Nucl. Med.*, 1976; 127: 629-632.
7. BELL, R. S.; GRAHAM, C. B. and STEVENSON, J. R.: *Roengenologic and clinical manifestations of neonatal necrotizing enterocolitis*. *Am. J. Roentgenol. Ther. Nucl. Med.*, 1971; 112: 123-134.
8. DOMÍNGUEZ MAYORAL, R.: *Hallazgos radiológicos en la enterocolitis necrotizante del recién nacido*. *Radiología*, 1978; 20: 195-200.
9. RICHMOND, J. A. and MIKITY, V.: *Benign form of necrotizing enterocolitis*. *Am. J. Roentgenol. Radium Ther. Nucl. Med.*, 1975; 123: 301-306.
10. COELLO-RAMÍREZ, P.; GUTIÉRREZ-TOPETE, G. and LIFSHITZ, F.: *Neumatosis intestinalis*. *Am. J. Dis. Child.*, 1970; 120: 3-9.
11. ROBINSON, A. E.; GROSSMAN, H. and BRUMLEY, G. W.: *Pneumatosis intestinalis in the neonate*. *Am. J. Roentgenol. Ther. Nucl. Med.*, 1974; 120: 333-341.
12. SANTULLI, T. V.; SCHULLINGER, J. N.; HEIRD, W. C.; GONGAWARE, R. D.; WIGGER, J.; BARLOW, B.; BLANC, W. A. and VERDON, W. E.: *Acute necrotizing enterocolitis in infancy: a review of 64 cases*. *Pediatrics*, 1975; 55: 376-387.
13. KIRKS, D. and O'BYRNE, S. A.: *The value of the lateral abdominal roentgenogram in the diagnosis of neonatal hepatic portal venous gas*. *Am. J. Roentgenol. Radium Ther. Nucl. Med.*, 1974; 122: 153-158.
14. BURAS, R.; GUZZETTA, P.; AVERY, G. y NAULTY, Ch.: *Acidosis y presencia de gas en el sistema venoso hepato portal: indicaciones quirúrgicas en la enterocolitis necrotizante*. *Pediatrics*, 1986; 22: 101-104 (Ed. Esp.).
15. WOLMAN, J. H.; SMITH, W. L. and TSANG, R. C.: *Necrotizing enterocolitis with recurrent hepatic portal venous gas*. *J. Pediat.*, 1976; 88: 486-487.

16. LEONIDAS, J. C.; KRASNA, I. H.; FOX, H. A. and BRODER, M. S.: *Peritoneal fluid in necrotizing enterocolitis a radiologic sign of clinical deterioration*. J. Pediat., 1973; 82: 672-675.
17. RABINOWITZ, J. G. and SIEGEL, R. L.: *Changing clinical and roentgenographic patterns of necrotizing enterocolitis*. Am. J. Roentgenol., 1976; 126: 560-566.
18. WEXLER, H. A.: *The persistent loop sign in neonatal necrotizing enterocolitis a new indication for surgical intervention*. Radiology, 1978; 126: 201-204.
19. YU, V. Y.; TUDEHOPE, D. I. and GILL, G. J.: *Neonatal necrotizing enterocolitis: Radiological manifestations*. Aus. Paediatr. J., 1977; 13: 200-207.
20. KOSLOSKE, A. M. and LILLY, J. R.: *Paracentesis and lavage for diagnosis of intestinal gangrene in neonatal necrotizing enterocolitis*. J. Pediat. Surg., 1978; 13: 315-320.
21. COSTIN, B. S. and SINGLETON, E. B.: *Bowel stenosis as a late complication of acute necrotizing enterocolitis*. Radiology, 1978; 128: 435-438.
22. WALSH, M. C. and KLEGMAN, R.: *Enterocolitis necrotizante. Tratamiento basado en criterios de establecimiento de etapas*. Clinic. Pediat. Nort., 1986; 1: 187-209 (Ed. Esp.).
23. TONKIN, F. L.; BJELLAND, J. C.; HUNTER, T. B.; CAPP, M. P.; FIROR, H. and ERMOCILLO, R.: *Spontaneous resolution of colonic structures caused by enterocolitis: therapeutic implications*. Am. J. Radiol. Rad. Ther. Nucl. Med., 1978; 130: 1.077-1.081.
24. LOBE, T. E.; SHAWARTZ, M. Z.; RICHARDSON, C. J.; RASSIN, D. K.; SRIVASTAVA, S. K. and STOROZUK, R. B.: *Hexosaminidase: A marker for intestinal gangrene in necrotizing enterocolitis*. J. Ped. Surg., 1983; 18: 449-452.
25. LOBE, T. E.; RICHARDSON, C. J.; RASSIN, D. K.; MILLS, R. and SHAWARTZ, M.: *Hexosaminidase: A biochemical marker for necrotizing enterocolitis in the preterm infant*. Am. J. Surg., 1984; 147: 49-52.
26. MALIN, S. W.; BHUTANI, V. K.; RITCHIE, W. W.; HALL, L. and PAUL, D.: *Echogenic intravascular and hepatic microbubbles associated with necrotizing enterocolitis*. J. Pediat., 1983; 103: 637-640.
27. KODROFF, B.; HARTENBERG, A. and GOLDSCHMIDT, R. A.: *Ultrasonographic diagnosis of gangrenous bowel in neonatal necrotizing enterocolitis*. Pediatr. Radiol., 1984; 14: 168-170.
28. MERRIT, C. R.; GOLDSMITH, J. P. and SHARP, M. J.: *Sonographic detection of portal venous gas in infants with necrotizing enterocolitis*. A. J. R., 1984; 143: 1.059-1.062.

Significado de los quistes subependimarios en el recién nacido con patología perinatal

E. DOMÉNECH; J. R. CASTRO; C. CASABONA; A. MÉNDEZ y C. ORMAZÁBAL

RESUMEN: Hemos seguido la evolución ecográfica transfontanelar de 106 RN con riesgo perinatal (69 a término y 37 pretérmino), de los cuales hemos seleccionado a 21 neonatos (9 a término y 12 pretérmino) que presentaron en cualquier momento imágenes sonográficas indicativas de la presencia de quiste/s subependimario/s. Se analizan en ellos los antecedentes gestacionales y perinatales, los datos clínicos, otras patologías del SNC y el cociente de desarrollo (CD) de estos niños, al año de edad. Los resultados más sobresalientes fueron, la mayor incidencia de los quistes en los niños pretérminos, su alta correlación con patología perinatal, el hallazgo simultáneo frecuente de otras lesiones del SNC propias de la encefalopatía isquémica-hipóxica y la aparición frecuente de convulsiones neonatales en los recién nacidos a término con quistes subependimarios.

Los quistes se localizaron en la matriz germinal, semanas después que aconteciese la agresión (casi siempre hemorrágica o isquémica) al SNC. Su localización exacta en la dirección ántero-posterior (cuerpo caudado a plexo coroideo) va a depender de la edad concepcional del RN. En cuanto al CD, los quistes subependimarios per se, no tienen correlación pronóstica alguna; siendo ésta determinada por la existencia o no de otras lesiones o componentes del SNC. **PALABRAS CLAVE:** QUISTES SUBEPENDIMARIOS. ENCEFALOPATÍA HIPÓXICO-ISQUÉMICA. HEMORRAGIA MATRIZ GERMINAL. CONVULSIONES NEONATALES.

SIGNIFICANCE OF SUBEPENDYMAL CYSTS IN NEWBORNS WITH PERINATAL PATHOLOGY (SUMMARY): We have studied the evolution of transfontanelar sonography of 106 newborns with perinatal risk. We have selected 21 newborns (9 terms and 12 preterms) who presented subependymal cysts in the ultrasound study. Their gestational and perinatal factors, their clinical data, others central nervous system lesions, and their developmental patterns during the first year of life were analyzed. The most relevant results were: the great incidence of subependymal cysts in preterm infants; the close relation with the perinatal pathology, other findings of hypoxic-ischemic encephalopathy coincidental with the cysts, and the association of neonatal seizures in term newborns with subependymal cysts.

The cysts appears in germinal matrix some weeks after the central nervous system injury (ischemic or hemorrhagic injury). Their exact location on anterior-posterior axis (Caput Nuclei Caudate, choroid plexus) will depend on the gestational age of the newborn. The subependymal cyst doesn't affect the prognosis of these infants. Their neurologic development depends on others lesions of central nervous system. **KEY WORDS:** SUBEPENDYMAL CYST. HYPOXIC-ISCHEMIC ENCEPHALOPATHY. MATRIX GERMINAL HAEMORRHAGE. NEONATAL SEIZURES.

INTRODUCCIÓN

Tal como demostraron Shen y Huang (1), los quistes subependimarios son un hallazgo relativamente frecuente en el recién nacido (RN) término normal, ya que estuvo presente en 25 de los 500 RN (5 %) de su serie. Sin embargo, existen pocas referencias bibliográficas hasta la actualidad que hagan mención a los mismos, relacionándolos con patología perinatal. La primera publicación sobre ellos fue realizada por Larroche en 1972 (2) al detectar 11 casos en el examen *post mortem* de 22 RN prematuros, siendo la localización de estas cavidades quísticas en el suelo del ventrículo lateral adyacente al foramen de Monro, que es el lugar habitual del origen de la hemorragia de la matriz germinal (HMG) (3). Con posterioridad se han publicado casos aislados como el de Horbar y cols. (4) que informaron de la formación de pseudoquistes subependimarios en un paciente prematuro afecto de ventriculitis; Levene (5) aportó dos casos de hemorragia subependimaria con la posterior formación de pseudoquistes, y más recientemente Baerts y Meradji (6) en un estudio de seguimiento de 66 niños con cortes ultrasonicos anormales en la primera semana de vida, encontraron que en 8 de ellos se visualizaba la formación de quistes subependimarios, de los cuales 2 casos no tuvieron relación con HMG.

En la literatura revisada existen escasos trabajos referentes a los quistes subependimarios, y los encontrados (7, 8, 9) los mencionan al enumerarlos entre las complicaciones o hallazgos casuales posteriores sin analizar su origen ni su significado.

MATERIAL Y MÉTODOS

En el período comprendido entre abril de 1984 y junio de 1986 se estudiaron un total de 106 RN que mostraron en la pri-

mera semana patología cerebral. A todos ellos se les practicaron cortes ultrasonicos por medio de un ecógrafo sectorial portátil de tiempo real con transductor de cabeza rotatoria de 5 MHz utilizado a la cabecera del enfermo siguiendo el método estándar (9), tomando como punto de referencia la grieta caudotalámica en la sección sagital para la localización del proceso patológico subependimario, según el esquema propuesto por Naidich y col. (10).

Todos aquellos neonatos que tuvieron alteraciones demostradas en la ultrasonografía transfontanelar en las primeras semanas o que mostraron signos de afectación del SNC (sobre todo depresión del nivel de conciencia, afectación del tono muscular o convulsiones) fueron seguidos sonográficamente al menos una vez por semana durante el primer mes de vida. Aparte, en los neonatos a término con signos clínicos de encefalopatía isquémico-hipóxica se practicó una TAC a las 2-3 semanas de vida. Con posterioridad se prosiguió el seguimiento ultrasonico quincenalmente hasta la edad de 3 meses.

Finalmente, de todos ellos, seleccionamos a 21 neonatos que presentaron imágenes ecográficas compatibles con la existencia de quistes subependimarios con posterioridad a la agresión perinatal. Se analizaron en cada uno de ellos las distintas variables implicadas (antenatales, perinatales y postnatales), la naturaleza de la lesión, la fecha en que fue detectado por primera vez y cuándo desapareció, y, sobre todo, la existencia de otras lesiones parenquimatosas asociadas. Su evolución neurológica fue seguida hasta el año de edad, momento en el que se les practicó una evaluación de su cociente de desarrollo (CD) aplicando el test de Brunet-Lezine (11).

Los 21 neonatos fueron divididos en dos grupos: el grupo 1 formado por aquellos que tenían sólo quistes subependimarios, incluyendo en este grupo tam-

bién aquellos que sólo mostraban alguna otra lesión en la matriz germinal (hemorragia MG contralateral) y el grupo 2 formado por los que además presentaban otras lesiones parenquimatosas. Los resultados obtenidos en la evaluación del cociente de desarrollo y la presencia de secuelas neurológicas mayores fueron comparados estadísticamente en los dos grupos mediante el test de la X^2 , con la finalidad de comprobar si los quistes subependimarios aislados tienen correlación pronóstica.

RESULTADOS

Del total de los 106 RN: 69 a término y 37 prematuros (<36 semanas de gestación), se evidenció en 21 neonatos el ha-

llazgo ultrasonográfico de al menos un quiste subependimario. De ellos 9 fueron RN a término y 12 prematuros. Lo cual mostró una incidencia significativa estadísticamente superior en los RN prematuros ($p < 0,02$). La distribución por sexos fue en los RN a término 4 hembras y 5 varones y entre los prematuros 5 hembras y 7 varones.

En cuanto a los datos de la historia obstétrica y neonatal quedan reflejados en las tablas I y II. Entre los datos más sobresalientes destacan: 7 de los neonatos a término presentaron convulsiones en la época neonatal; 6 tuvieron antecedentes de asfixia perinatal; 4 padecieron sufrimiento respiratorio; y 6 se mostraron hipotónicos. De los RN prematuros sólo 1 tuvo convulsiones; sin embargo en 9 de los 12 casos

TABLA I. DATOS DE LA HISTORIA OBSTETRICA Y NEONATAL DE LOS NEONATOS A TERMINO

Caso	Edad gestacional	Peso	Antecedent. gestacionales	Patología perinatal	Antecedentes obstétricos
1	40 semanas	1.940	Infección genital	Convulsiones, estupor Hipotonía, hiperreflexia	DIPS II, Cesárea, Apgar 0/5
2	39 »	3.230	No	Irritabilidad, Hipertonía, Convulsiones, Meningitis	Extrahospitalario. Vacuum extractor, Apgar 9/10
3	40 »	3.150	No	Crisis de apnea, Hipotonía, Hipoactividad	Parto eutócico. Apgar 7/9
4	40 »	3.040	No	Distres Respiratorio, hipotonía. Hipoactividad, Convulsiones, Debilidad MSI (a)	D.V.(c), Apgar 5/6 Dos circulares de cordón Líquido meconial
5	40 »	3.600	No	Debilidad MMDD, (b) Crisis focales	Rotura precoz de membrana Amnionitis, Apgar 9/9
6	39 »	3.100	No	Distres respiratorio, Neu- mo-Hipotonía e hipoactividad	Abruptio Placentae, Cesárea Extrahospitalario, Apgar 4/8
7	40 »	3.850	No	Crisis de apnea	Extrahospitalario Fórceps, Apgar 7/8
8	40 »	2.600	Madre	Distress respiratorio, Con- drogadiclavulsiones, Estupor, Hipoto- nía e hipoactividad	Parto eutócico. Apgar 3/5
9	38 »	2.700	No	Distress respiratorio	Apgar 2/6

a) MSI: Miembro Superior Izquierdo.

b) MMDD. Miembros Derechos.

c) D.V.: Desaceleraciones variables.

TABLA II. DATOS DE LA HISTORIA OBSTETRICA Y NEONATAL DE LOS RN PRETERMINO

Caso	Edad gestacional	Peso	Antecedent. gestacionales	Patología perinatal	Antecedentes obstétricos
1	32 semanas	1.560	No	<i>Distress</i> respiratorio, Estupor, Membrana hialina g. IV	Extrahospitalario Apgar 7/8
2	30 »	1.570	No	Membrana hialina g. IV. Estupor. Hipotonía, hipoactividad, hiporreflexia	Extrahospitalario, Apgar 1/6 Rotura precoz membranas Abruptio Placentae
3	35 »	1.930	Hipermesis	Coma con apnea 6 primeras horas. Hipotonía e hipoactividad después	Embarazo gemelar (primer gem.). Apgar 0/4
4	35 »	2.400	Mioma uterino, embarazo con DIU (a), amenaza aborto	Hipotonía e hipoactividad leves	Rotura precoz membranas Apgar 9/9
5	30 »	1.400	No	Apneas, hiporreflexia	Apgar 3/7
6	36 »	2.400	No	Letargia, frialdad, hipoactividad	Cesárea, Apgar 8/9
7	27 »	910	Edemas	Membrana hialina g. IV, apnea, coma, DAP (b), sepsis neonatal, aplasia medular	Sufrimiento fetal Cesárea, Apgar 3/5
8	31 »	1.230	Drogadicción	Estupor a los 4 días, hipotonía, Bradicardia, respiración asistida	Rotura precoz membranas Apgar 7/8
9	36 »	2.220	No	Frialdad, <i>Distress</i> respiratorio, Estupor, Irritabilidad, hipotonía	Sufrimiento fetal, 4 vueltas cordón, cesárea, Apgar 4/8
10	25 »	850	No controlada	Coma, inactivo, hipotónico	Nace en apnea primaria
11	34 »	2.220	No	Membrana hialina g. II	Cesárea, Apgar 9/6
12	28 »	1.140	No	Membrana hialina g. II, enfisema intersticial unilateral, estupor	Apgar 5/6

a) DIU: Dispositivo intrauterino.

b) DAP: Ductus arterioso persistente.

aparecieron signos de depresión de la conciencia y en 6 de los mismos antecedentes de sufrimiento fetal.

En lo referente a la patología propia del SNC, los resultados están reflejados en las tablas III y IV.

De los 9 neonatos a término, en 5 de ellos los quistes estaban ya presentes al nacimiento y salvo en dos casos todos asentaban en el plexo coroideo. En 8 de los 9 trazados EEG se evidenció actividad epileptiforme y en 5 hubo lesiones parenquimato-

TABLA III. PATOLOGIA PROPIA DEL SNC DE LOS NEONATOS A TERMINO

Caso	Fecha aparición	Localización	EEG	TAC	Evaluación alta	Otros hallazgos Ecográficos	(%) C.D.
1	28	Plexo coroideo	Retraso madurativo, asimétrico; puntas y ondas agudas multifocales	Reblandecimiento parietal derecho	Irritabilidad Estrabismo convergente	Hiperecogenicidad parietal derecho	92,1
2	7	Plexo coroideo bilateral	Puntas y ondas agudas pasajeras multifocales	Normal	Normal	No	108,8
3	4	Cuerpo caudado bilateral	Supresión brusca ondas agudas ro-lándicas	Desmielinización Hipotonía, periventricular	Hipotonía Irritabilidad	LPV quística al nacimiento	+
4	21	Plexo coroideo derecho	PLEDs (a) derecho	Reblandecimiento frontal izquierdo y T-P derecho	Hipotonía. Mala succión. Debilidad MSI (e)	Tálamo brillante Infartación F-P derecha	85,5
5	25	Plexo coroideo bilateral	PLEDs derecho	Infarto F-T izquierdo	Normal	Infarto frontal derecho quístico	85,7
6	28	Plexo coroideo derecho	Retraso madurativo. Puntas-on-das agudas pasajeras multifocales	Normal	Normal	No	98,1
7	8	Cuerpo caudado izquierdo	Puntas-on-das agudas pasajeras en hemisferio izquierdo	Normal	Normal	No	95,4
8	40	Plexo coroideo izquierdo	Lentitud polimorfa F-P (b), derecha. Crisis de punta focales T-P (c) derecho	Reblandecimiento F-T izquierdo	Normal	Hiperecogenicidad frontal (quiste a los 35 días)	87,1
9	40	Plexo coroideo	Normal	Normal	Normal	No	111,3

a) PLEDs: Descargas epileptiformes periódicas lateralizadas

b) F-P: Punto parietal

c) T-P: Temporo-parietal

d) F-T: Fronto-temporal

e) MSI: Miembro superior izquierdo

sas asociadas. De los 12 RN prematuros, sólo en dos casos los quistes subependimarios fueron vistos al nacimiento; el resto fueron visualizados entre los 17 y los 59 días. En 9 casos hubo una HMG previa; en 2 se evidenció la existencia de leucomalacia periventricular (LPV) y en 3 hubo hemorragia intraventricular.

Las evoluciones de desarrollo practicadas al año de edad (edad corregida) mostraron un resultado normal en el grupo de neonatos afectos sólo de quistes subependimarios o HMG (media: 98,3 %, rango 85,5 % a 111,3 %). Sin embargo en 4 niños de los supervivientes con otras lesiones parenquimatosas el CD estuvo

TABLA IV. PATOLOGIA PROPIA DEL SNC DE LOS RN PRETERMINO

Caso	Fecha aparición	Localización	EEG	TAC	Evaluación alta	Otros hallazgos Ecográficos	(%) C.D.
1	59	Cuerpo caudado derecho	Supresión brusca puntas rolándicas positivas	Reblandecimiento ténporo-occipital derecho	Irritante Estrabismo	LPV Fronto-parieto-occipital HMG derecha	55
2	29	Cuerpo caudado bilateral	↑ Períodos inactivos, puntas rolándicas positivas	Normal	Normal	HMG derecha a los 7 días	82,8
3	30	Plexo coroideo izquierdo	Normal	Normal	Normal	No	81,7
4	32	Cuerpo coroideo izquierdo	Normal	Normal	Normal	HMG izquierda a los 7 días	98,7
5	19	Cuerpo caudado izquierdo	Normal	Normal	Normal	HMG derecha a los 7 días	103,5
6	7	Cuerpo caudado bilateral	Normal	Normal	Normal	No	100,5
7	45	Cabeza caudado derecho	Períodos inactivos prolongados	Normal	Exitus a los 3 meses	HMG derecha (4 días). LPV frontal derecha	†
8	50	Cabeza caudado bilateral	↑ Períodos inactivos, ondas agudas multifocales, crisis focales	Normal	Irritabilidad Tremor	HMG bilateral a los 4 días	60,3
9	17	Cabeza caudado izquierdo	Inactivo	No	Exitus (25 días)	HPV/IV grado IIB	†
10	20	Cuerpo caudado derecho	Puntas y ondas agudas pasajeras positivas	Hemorragia ventrículo lateral	Normal	HPV/IV grado IIA hemorragia talámica derecha	42,9
11	4	Plexo coroideo derecho	Normal	Normal	Normal	No	107,2
12	28	Cabeza caudado derecho	Crisis focales lentas. ↑ Períodos inactivos	Hemorragia ventrículo lateral derecho	Normal	HPV/IV grado IIB	58,7

por debajo del 60 % (los 2 prematuros con LPV, uno a término con encefalomalacia talámica y el otro a término con LVP visualizada desde el nacimiento). Estadísticamente se mostró altamente significativa ($p < 0,01$). La diferente evolución del desarrollo de los quistes subependimarios según tuviesen o no lesiones parenquimatosas asociadas.

DISCUSIÓN

La matriz germinal (MG) está presente en su localización subependimaria en todos los estadios del SNC en desarrollo. Es el lugar de proliferación de precursores neuronales y gliales. Estas células emigran desde su localización subependimaria a las diversas capas de la corteza por medio de

un mecanismo complejo, y sólo comprendido parcialmente, durante el período del tercer al quinto mes de gestación. En el período comprendido entre las 12 a 16 semanas de gestación esta área se vuelve cada vez menos prominente y casi desaparece al llegar al término de la gestación (12).

La hemorragia en la MG es propia del RN prematuro, pero la distribución de la hemorragia primaria tiende a cambiar de lugar con el incremento de la edad gestacional. Los neonatos de 28 semanas de gestación o menos tienen la hemorragia en la MG descansando sobre el cuerpo del núcleo caudado (3, 13). Los RN de más de 28 semanas de gestación y hasta aproximadamente las 32 semanas tienen la mayoría de las lesiones hemorrágicas sobre la cabeza del núcleo caudado a nivel del foramen de Monro (13). Con posterioridad a las 32 semanas el lugar preferente es el plexo coroideo hasta llegar al término del embarazo.

Por otro lado, Pasternak y col. (14) al estudiar el flujo sanguíneo cerebral regional en cachorros sabuesos, con autorradiografía cuantitativa de alta resolución, encontraron sorprendentemente que el

flujo sanguíneo cerebral en la MG fue bajo, sugiriendo que esta región podría ser particularmente susceptible de una agresión isquémica. Estos mismos autores comprobaron también, con estudios de flujo sanguíneo y metabolismo de la glucosa, una heterogenicidad regional que puede cambiar con la edad gestacional e incrementar con la maduración (15). En el perrito a término, el flujo sanguíneo y la utilización de glucosa son bajos en la porción posterior de la MG, más altos entre el caudado y el epéndimo anterior al caudado, y sus tasas más altas las alcanzan en el extremo anterior de la MG. Este gradiente pósterio-anterior tanto para el flujo cerebral como para la utilización de la glucosa son paralelos a la dirección de la involución de la MG y pueden, en parte, explicar las vulnerabilidades de las diferentes partes de la MG (según aumenta la edad gestacional) a las lesiones isquémicas y/o hemorrágicas.

La evolución ecográfica de las lesiones hemorrágicas subependimarias muestran una típica evolución —sangrado fresco, retracción del coágulo, autólisis y resolución—, si el paciente sobrevive el tiempo

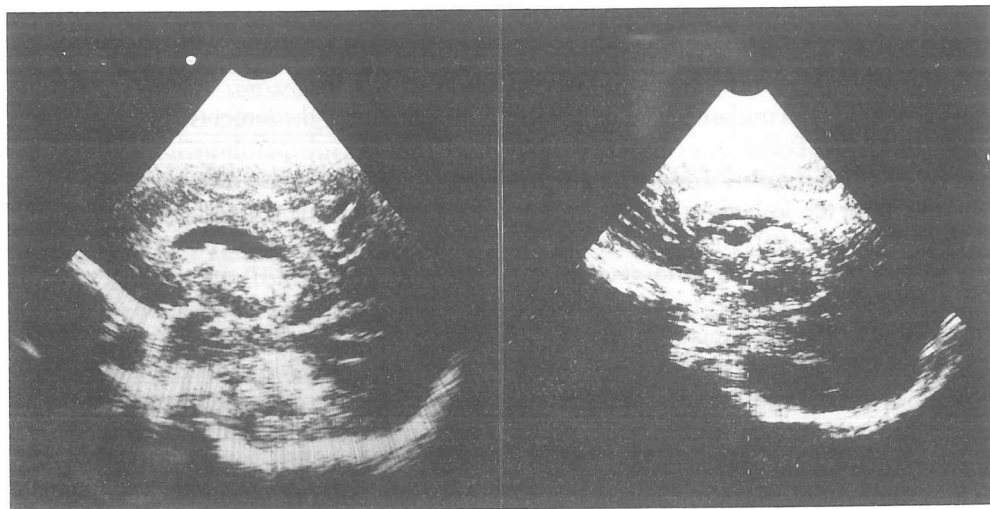


FIG. 1. a) Hemorragia de la matriz germinal detecha a los 7 días de vida
b) Quiste subependimario en la misma localización que se evidenció 7 semanas después

suficiente para que este patrón característico se desarrolle (9, 16). Es por tanto probable que sea en la fase de autólisis cuando puedan desarrollarse, y con ello visualizarse, las cavidades quísticas. Por su parte, lesiones isquémicas tales como la LPV quística tiene una evolución similar; lesión ecodensa que evoluciona en los supervivientes a cavidades libres de ecogenidad, representando la formación quística (17) (Fig. 1).

Nuestros resultados muestran, tanto en prematuros como en neonatos a término, la formación de estas lesiones quísticas sin necesidad de la existencia de una hemorragia subyacente (4 prematuros y 6 neonatos a término), a pesar de haber sufrido la mayoría un episodio asfíctico previo. Este hecho estaría de acuerdo con la primera teoría elaborada para el origen patogénico de la formación de estos pseudoquistes por Larroche (2), que sería la de necrosis con destrucción cerebral focal. También Baerts y Meradji (6) encontraron a dos RN prematuros con formación quística subependimaria que no se pudo correlacionar con HMG y que, sin embargo, coexistían con otras lesiones propias de la encefalopatía hipóxico-isquémica. El resto de publicaciones referentes a la formación de los quistes subependimarios comentan que en su mayoría son secundarios a una hemorragia en la MG. Burstein y cols. (8) describieron una lesión quística con pared gruesa en el lugar de la hemorragia de la MG. Sauerbrei y cols. (9) encontraron un pequeño quiste subependimario que se desarrolló varias semanas después de una hemorragia subependimaria previa. Lo mismo pudo comprobar Levene (5) en dos niños prematuros de 32 semanas de gestación, encontrando dos pseudoquistes a los 29 días y 10 semanas después de una hemorragia en la MG. A ellos podemos sumar los 6 casos de Baerts y Meradji (6), y ya no encontramos más refe-

rencias en la literatura existente. De ahí el escaso conocimiento sobre su fisiopatología y origen.

Registramos un solo caso coincidente con una meningitis por estreptococo beta-hemolítico del grupo B. Sólo existe un antecedente bibliográfico referente a ello: el de Horbar y col. (4) que encontraron un pseudoquiste bien delimitado que protuía en el interior al ventrículo lateral en un prematuro de 32 semanas con ventriculitis por E. Coli. Aunque la naturaleza exacta de ello es aún desconocida, podría tener un origen hipóxico-isquémico. Recientemente Foux y Donn (18) han descrito la asociación de lesiones isquémicas, en concreto LPV, con sepsis por estreptococo del grupo B, relacionadas con los cambios vasculares ocasionados por este germen y también por gram negativos, que conduciría a una hipoperfusión de la zona arterial periventricular con preservación de la sustancia gris, y el desarrollo subsecuente de LPV. Por tanto, aquí podemos especular que si la MG es una zona con flujo bajo de por sí, también se vería comprometida de igual manera que la sustancia blanca periventricular en la sepsis por estreptococo beta-hemolítico del grupo B, especialmente si presenta un *shock* séptico como sucedió en nuestro caso.

En cuanto al momento de aparición de los quistes subependimarios varió desde los 15 días hasta las 12 semanas desde el momento en que supuestamente aconteció la agresión del SNC. Levene (5) los encontró a los 29 días y 10 semanas en sus 2 casos. Larroche (2) informó que en el curso de 3 semanas la MG sería destruida y sustituida por una cavidad quística que estaría formada por una gruesa pared constituida por un entramado glial más que por epitelio subependimario; de ahí el término de pseudoquiste por él asignado. Por nuestra parte pudimos comprobar que los quistes que surgieron sobre una lesión he-

morrágica tenían una pared de mayor espesor que aquellos que supuestamente surgieron de una lesión isquémica, que era más fina, y protuía con mayor claridad en el interior del ventrículo lateral correspondiente. Por tanto, podemos especular que en el primer caso la pared del quiste estaría compuesta además por residuos del coágulo inicial.

En todos los casos los quistes se reabsorbieron espontáneamente, oscilando entre 30 días y 4 meses el tiempo empleado para ello. Igual sucedió con la serie de Shen y Huang (1) quienes objetivaron la desaparición de 13 casos a los 2 meses, de 7 a los 3 meses y de 2 a los 4 meses. En nuestra serie tampoco hubo diferencias en cuanto al tiempo de reabsorción entre las de probable origen isquémico y hemorrágico.

Los datos clínicos obtenidos por nosotros en el presente estudio ponen de manifiesto, sobre todo en los neonatos a término, la alta incidencia de convulsiones neonatales (8/9). Este hecho está en clara discordancia con los hallazgos de Shen y Huang (1), quienes en su serie de 25 neonatos no encontraron manifestación clínica alguna. Esto puede ser explicado si tenemos en cuenta la selección de la muestra; pues estos autores tomaron RN a término sin patología perinatal alguna y con el hallazgo acográfico de los quistes subependimarios ya presentes al nacimiento. Por tanto podemos pensar que el accidente isquémico ocurrió bastante tiempo atrás. Nuestro estudio, por contra, fue realizado en una población de riesgo. Además, al utilizar otras exploraciones complementarias, entre ellas el EEG, pudimos comprobar que en todos ellos (los 8 con convul-

siones) existían manifestaciones eléctricas críticas e intercríticas de naturaleza epileptiforme. Este dato, no justificable por alteraciones metabólicas, infecciosas..., etc., es sólo imputable a la encefalopatía isquémico-hipóxica y viene a confirmar que los quistes subependimarios en este grupo de edad son una manifestación más de la misma.

En lo referente a las evaluaciones del desarrollo nuestros resultados parecen bastante claros. En ninguno de los neonatos, ya fueran prematuros o a término con sólo lesiones en la MG, se pudieron encontrar alteraciones neurológicas significativas, mientras que el 50 % de los que simultáneamente presentaron lesiones parenquimatosas asociadas tuvieron alteraciones neurológicas mayores. Similares hallazgos fueron observados en los 25 casos de quiste subependimario de Shen y Huang (1). Por ello parece evidente que el quiste subependimario por sí sólo no tiene significación pronóstica y que son las lesiones parenquimatosas acompañantes las que la condicionan.

En conclusión, los quistes subependimarios pueden ser un hallazgo casual en el RN tanto prematuro como a término, que se forma como consecuencia de una lesión isquémica y/o hemorrágica en la MG subependimaria, y por ello puede acompañar a otras lesiones de naturaleza hipóxico-isquémica en el parénquima del encéfalo. Dependiendo del momento de la agresión al SNC el quiste se puede localizar en distintos puntos de la MG, que va desde el cuerpo del núcleo caudado hasta el plexo coroideo, pudiendo determinar así la edad concepcional en que se produjo la lesión.

BIBLIOGRAFIA

1. SHEN, E.-Y. and HUANG, F.-Y.: *Subependymal cysts in normal neonates*. Arch. Dis. Child., 1985; 60: 1.072-1.074.
2. LARROCHE, J. C.: *Subependymal pseudo-cysts in the newborn*. Biol. Neonat., 1972; 21: 170-183.
3. GODDARD-FINEGOLD, J.: *Periventricular-Intraventricular hemorrhages in the premature newborn. Update on pathologic features pathogenesis, and possible means of prevention*. Arch. Neurol., 1984; 41: 766-771.
4. HORBAR, J. D.; PHILIP, A. G. S. and LUCEY, J. F.: *Ultrasound scan in neonatal ventriculitis*. Lancet, 1980; I: 976.
5. LEVENE, M. I.: *Diagnosis of subependymal pseudocyst with cerebral ultrasound*. Lancet, 1980; II: 210-211.
6. BAERTS, W. and MERADJI, M.: *Cranial ultrasound in preterm infants: Long term follow up*. Arch. Dis. Child., 1985; 60: 702-705.
7. PAPILE, L.-A.; BURSTEIN, J.; BURSTEIN, R. and KOFFLER, H.: *Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1500 gm*. J. Pediatr., 1978; 92: 529-534.
8. BURSTEIN, J.; PAPILE, L.-A. and BURSTEIN, R.: *Intraventricular hemorrhage and hydrocephalus in premature newborns: a prospective study with CT*. AJR, 1979; 132: 631-635.
9. SAUERBREI, E. E.; DIGNEY, M.; HARRISON, P. B. and COOPERBERG, P. L.: *Ultrasonic evaluation of neonatal intracranial hemorrhage and its complications*. Radiology, 1981; 139: 677-685.
10. NAIDICH, T. P.; YOUZEFADEH, D. K.; GUSNARD, D. A. and NAIDICH, J. B.: *Sonography of the internal capsule and basal ganglia in infant. Part II. Localization of pathologic processes in the section through the caudothalamic groove*. Radiology, 1986; 161-621.
11. BRUNET, O. y LEZINE, J.: *El desarrollo psicológico de la primera infancia*. Cosol, S.A. Madrid, 1978.
12. ALLAN, W. C. y VOLPE, J. J.: *Hemorragia periventricular-intreventricular*. Clin. Pediatr. Nort. Amer. (Ed. Esp.) 1986; 1: 51-68.
13. HAMBLETON, G. and WIGGLESWORTH, J. S.: *Origin of intraventricular haemorrhage in the preterm infant*. Arch. Dis. Child., 1976; 51: 651-659.
14. PASTERNAK, J. F.; GROOTHUIS, D. R.; FISHER, J. M. et al.: *Regional cerebral blood flow in the newborn beagle pup: The germinal matrix is a «low-flow» structure*. Pediatr. Res., 1982; 16: 499-503.
15. PASTERNAK, J. F.; GROOTHUIS, D. R. and FISHER, J. M.: *Regional variability of blood flow and glucose utilization within the subependymal germinal matrix. Abstracted*. Ann. Neurol., 1982; 12: 223.
16. SZYMONOWICZ, W.; SCHAFER, K.; CUSSEN, L. J. and YU, V. Y. H.: *Ultrasound and necropsy study of periventricular haemorrhage in preterm infants*. Arch. Dis. Child., 1984; 59: 637-642.
17. TROUNCE, J. Q.; RUTTER, N. and LEVENCE, M. I.: *Periventricular leucomalacia and intraventricular haemorrhage in the preterm neonate*. Arch. Dis. Child., 1986; 61: 1.196-1.202.
18. FAIX, R. G. y DONN, S. M.: *Asociación de shock séptico debido a la sepsis de comienzo precoz por estreptococo del grupo B con la leucomalacia periventricular en el recién nacido pretérmino*. Pediatrics (Ed. Esp.), 1985; 20: 195-198.
19. DOMENECH, E.; CASTRO, R.; MÉNDEZ, A.; ORMAZÁBAL, C. y RODRÍGUEZ LUIS, J. C.: *Convulsiones neonatales*. MDP. Monografías de Pediatría. Jarpyo Eds., 1986; 31: 31-38.

Importancia de los oligoelementos en el recién nacido de muy bajo peso

I. VILLA ELÍZAGA y F. ANTILLÓN KLUSSMANN

RESUMEN: En los últimos años los médicos han puesto mayor atención al estudio de los elementos traza, fundamentalmente en la importancia que tienen en diferentes patológicas médicas y quirúrgicas. De capital importancia son los recién nacidos de muy bajo peso; no sólo por sus bajas reservas de oligoelementos cuando se les compara con los recién nacidos a término sino por su probable metabolismo inmaduro en lo que respecta a los elementos traza. Estos niños generalmente requieren alimentación parenteral total hasta que se les puede introducir la alimentación enteral. En este capítulo intentamos definir el conocimiento actual del metabolismo de los elementos traza en el feto, y neonato, así como los requerimientos durante la nutrición parenteral y la alimentación enteral durante las primeras semanas de los citados oligoelementos. PALABRAS CLAVE: ELEMENTO TRAZA. NEONATO DE MUY BAJO PESO AL NACER. METABOLISMO. NUTRICIÓN.

VALUE OF TRACE ELEMENTS IN VERY LOW BIRTH WEIGHT NEWBORNS (SUMMARY): In recent years the physicians study have focused increasing attention on the study of trace elements basically in the nutritional management of medical and surgical conditions. Of particular concern is the very low birth weight infant, who in addition to reduced body metal stores when compared to that of the full term infant - will probably have impaired metal metabolism. These infants often require total parenteral nutrition until enteral feeding can be established. In this chapter we intend to describe the current knowledge of trace metal metabolism in the fetus and neonate, as well as the requirements during parenteral nutrition, and enteral feeding. KEY WORDS: TRACE ELEMENT. VERY LOW BIRTH WEIGHT INFANT. METABOLISM. NUTRITION.

La alimentación del recién nacido de muy bajo peso (RNMBP) (< 1.000 gr.) es siempre un reto que tiene planteada la neonatología. El acúmulo de nuevos conocimientos fisiopatológicos, acompañado del incremento de los medios técnicos para tratar los diversos procesos neonatales ha dado como resultado un mejor índice en la supervivencia de RNMBP.

El tratamiento nutricional adecuado del RNMBP durante el período neonatal es crucial para un desarrollo y crecimiento óptimos. A causa de su capacidad para «crecer con rapidez» pero con sus reservas limitadas, los RNMBP están en peligro de presentar deficiencias nutricionales (1) y deficiencias sintomáticas de algunos elementos traza, siendo los mejor conocidos

en la actualidad aquellos que se refieren al zinc (2) y cobre (3).

Estamos viviendo un momento de gran interés en neonatología. Nos referimos acerca de ello en este capítulo: Importancia de los oligoelementos en la nutrición del recién nacido de muy bajo peso.

El 4 % del cuerpo humano engloba a tres grupos de minerales esenciales repartidos de acuerdo con su mayor o menor presencia porcentual y así los clasificamos en:

1. *Cinco macrominerales* cuya presencia en el organismo es de un 0,05 %.
2. *Nueve elementos traza*: que se detectan únicamente en pequeñas cantidades, generalmente expresadas en microgramos. Son éstos el hierro, zinc, cobre, manganeso, selenio, molibdeno, cromo, yodo y cobalto (4) (tabla I).
3. *Once elementos ultratraza* cuya presencia es del orden de los nanogramos por gramo de peso.

El aspecto más importante de los elementos traza, a los que está dedicado este trabajo, es su «esencialidad». Un elemento puede considerarse ESENCIAL cuando se ajusta a los siguientes criterios.

1. Debe de estar presente en los tejidos de diferentes animales y en el hombre en concentraciones comparables.
2. Su déficit debe producir similares anomalías funcionales o estructurales sin tener en cuenta la especie.
3. Su presencia en cantidad fisiológica corrige o previene las anomalías inducidas por su déficit.
4. Las alteraciones funcionales o estructurales deben de poseer una base bioquímica «específica» que puede prevenirse o corregirse con la suplementación también «específica», una vez que se tiene la sospecha clínica o un diagnóstico cierto.

TABLA I. RESUMEN DEL CONTENIDO CORPORAL Y LA FUNCION «BIOQUIMICA» DE LOS ELEMENTOS TRAZA CONOCIDOS HOY COMO ESENCIALES

Elemento	Cantidad aproximada en un hombre adulto	Funciones
Hierro	4 - 5 g.	— Transporte y almacenamiento de oxígeno, citocromos, fosforilación oxidativa.
Cobre	80 - 120 mg.	— Oxidasas, fosforilación oxidativa, antioxidante, metabolismo de ácidos grasos, síntesis de tejidos conectivos.
Zinc	1 - 2 g.	— Catalítico, función estructural y reguladora en muchas enzimas, expresión de genes.
Manganeso	12 - 20 mg.	— Antioxidante, síntesis esteroides, glicosilación, metabolismo de carbohidratos.
Cromo	< 6 mg.	— Optimiza la tolerancia a la glucosa.
Selenio	14 mg.	— Antioxidante, oxidasas microsomales de función mixta, integridad del esperma.
Molibdeno	< 10 mg.	— Metabolismo de purinas y azufres.
Yodo	10 - 20 mg.	— Hormonas tiroideas.

METABOLISMO Y DEFICIENCIA DE LOS ELEMENTOS TRAZA EN EL FETO

COBRE

Durante el embarazo, las concentraciones séricas aumentan de dos a tres veces en comparación con lo observado en mujeres no embarazadas (5). Aparentemente el cobre atraviesa pasivamente la placenta (6). El feto acumula 80-90 µg. de cobre al día entre la 28 y la 36 semanas de gestación (7). Este rápido incremento ocurre en su mayoría durante las últimas 4 a 6 semanas de gestación. Al final del embarazo el feto ha almacenado 20 µg. de cobre, la mitad del cual se desposita en el hígado (6).

La deficiencia del cobre durante el período prenatal tiene efectos teratogénicos en ratones, ovejas y posiblemente en humanos. La mayoría de las malformaciones afectan al sistema esquelético, cardiovascular, respiratorio y sistema nervioso central (8). Nosotros hemos encontrado una correlación entre la concentración de cobre en líquido amniótico y relación de cociente lecitina-esfingomielina en humanos (26, 27).

En el niño, el *síndrome de Menkes* es un desorden del metabolismo del cobre asociado al cromosoma X. Se caracteriza por pelo ralo, pobremente pigmentado y rizado. Los afectados con esta enfermedad también tienen un crecimiento escaso por alteración del esquelato y tejido conectivo, degeneración progresiva del sistema nervioso central y anomalías cardiovasculares. Prematuridad, hipotermia, ictericia son problemas neonatales comunes (6, 9, 10, 11).

No se conoce el mecanismo exacto de este proceso, no obstante una regulación alterada de una proteína que se une específicamente al cobre, o la presencia de una anomalía en el mecanismo de transporte a nivel celular se han sugerido (6). Aún no se conoce un tratamiento efectivo (6, 12).

Se explica que el cobre pueda afectar tantos sistemas debido a que un gran número de enzimas o «cuproenzimas» dependen del citado elemento. Como ejemplo citaremos a las más significativas: superóxido dismutasa (antioxidante), dopamina B hidroxilada (síntesis de adrenalina y noradrenalina), tirosinasa (síntesis de melanina), lisil-oxidasa (síntesis de elastina y colágeno), ceruloplasmina (formación de hemoglobina) (4). Otros procesos también se asocian a la deficiencia de cobre, pero la «alteración funcional» precisa aún se desconoce. Entre otros procesos podemos mencionar a la hipercolesterolemia, mielinización anormal (4).

MANGANESO

En ratas recién nacidas producto de madres deficientes en manganeso se pudo demostrar dos defectos intrauterinos del desarrollo esquelético: cortedad de los huesos largos y cráneos deformes (8), siendo además atáxicos (13). Si bien este elemento se cree está incorporado a sólo ciertas metaloenzimas, activa una gran variedad de otras enzimas incluyendo hidroxilasas, quinasas, descarboxilasas, etc.

Dos de las metaloenzimas manganeso dependientes más conocidas en el hombre son la piruvato descarboxilasa y la superóxido dismutasa mitocondrial. Es difícil de establecer que sea tan esencial el papel del manganeso ya que en seres humanos sólo se ha descrito un caso de deficiencia de manganeso. Más aún, investigaciones en modelos manganeso deficientes indican que el magnesio sustituye al manganeso en muchas de sus funciones (4).

ZINC

El zinc está presente en más de 70 metaloenzimas, incluyendo polimerasas del ADN y ARN, y la quinasa de timidina (6). Todas estas enzimas son importantes en el crecimiento y la división celular. Por lo tanto podemos concluir que el zinc es de

una importancia extrema para el desarrollo y crecimiento fetal.

Un aumento de la retención materna de zinc durante el tercer trimestre del embarazo (comparado con mujeres no embarazadas) sugiere la importancia del zinc para el bienestar del feto humano (14). El mecanismo de transferencia placentario se desconoce, aunque se cree que es por difusión pasiva (5).

La acumulación de zinc fetal en humanos (7) es de 30 μg . al día entre la 28 y 36 semana de gestación. El feto a término contiene 60 μg . de zinc. Una cuarta parte de esta cantidad se deposita en el hígado, un tercio en el hueso y la mayoría del zinc restante en los glóbulos rojos (6).

El papel exacto del zinc en el metabolismo fetal no se conoce, no obstante, en estudios animales, las deficiencias de zinc maternas causan retraso intrauterino del crecimiento y malformaciones congénitas (6, 28, 29, 32).

Los fetos de ratas zinc deficientes tienen pulmones más pequeños con un contenido menor de lecitina, fosfatidiletanolamina, y ADN, y un menor cociente lecitina/esfingomielina (15). No obstante esta última alteración en la relación en el pulmón de la rata, no se puede concluir que la deficiencia de zinc sea un factor contribuyente importante en la incidencia de membrana hialina o en la alta mortalidad de los prematuros, secundaria a problemas pulmonares.

En investigaciones en seres humanos, existe incidencia mayor de anomalías congénitas en los niños nacidos de madres deficientes en zinc. Estas mujeres tienen más riesgo de un parto ineficiente con atonía uterina y sangrado. Los recién nacidos son generalmente más pequeños (16, 30, 31). En tres estudios se ha demostrado una incidencia mayor de anomalías congénitas del SNC en niños concebidos y nacidos en regiones con niveles ambien-

tales bajos en zinc (5). Finalmente existe evidencia de estudios efectuados en animales que la deficiencia de zinc en la gestación causa inmunodeficiencia en la descendencia (6). No insistimos en los otros oligoelementos ya que existe por el momento poca información acerca de su metabolismo en el feto.

EFFECTOS DE LAS DEFICIENCIAS DE ELEMENTOS TRAZA EN EL CRECIMIENTO Y DESARROLLO NEONATALES

Muchas de las anomalías descritas con anterioridad pueden también ser observadas en el período neonatal. Con respecto a la deficiencia de cobre por aporte insuficiente se han descrito signos óseos radiológicos de escorbuto (17). Se ha encontrado anemia hipocrómica, y neutropenia (5). En ratones, la deficiencia de cobre provoca una disminución en la producción de células productoras de anticuerpos, lo que podría explicar la neutropenia observada en niños cobre deficientes (6).

Poco se conoce acerca del metabolismo del manganeso durante el período neonatal, y hasta hoy no ha habido informes acerca de síntomas atribuidos a su deficiencia durante este período. La deficiencia de manganeso podría predisponer a los recién nacidos en terapia con oxígeno a daño tisular debido a altas concentraciones del mismo. Se puede afirmar que el manganeso es importante en la detoxificación, ya que la manganeso-superóxido dismutasa es inducida en respuesta a la exposición al oxígeno.

Con respecto al selenio algunos investigadores han sugerido que un aumento en la hemólisis en prematuros podría ser debida a una deficiencia de selenio (6). En el neonato, la deficiencia de zinc se asocia con un crecimiento pobre, causado por una disminución en la síntesis de proteínas y ácidos nucleicos.

NUTRICIÓN EN LOS RNMBP

La adecuada alimentación de estos niños está planteando serios problemas a los neonatólogos, ya que depende en gran parte de la correcta nutrición el que tengan un crecimiento y desarrollo óptimo. Por ejemplo, la proporción del aumento de peso es mayor en el feto de 26 a 36 semanas de gestación que en cualquier otro momento de la vida humana. Este hecho reside tanto en una adecuada división celular (hiperplasia) como en un aumento del tamaño de las células (hipertrofia).

Es posible que en algunos órganos (especialmente en el SNC) existan «períodos críticos» en la división celular, que precisen un cuidadoso estudio para una correcta administración de nutrientes.

El crecimiento de un lactante pretérmino «fuera de útero» es semejante al de un feto de la misma edad gestacional «in utero». A este principio le denominaremos «crecimiento apropiado». En primer lugar deberemos decir que es difícil que se cumpla en la clínica diaria y en segundo término hasta se podría discutir si este axioma es siempre deseable.

ALIMENTACIÓN

Todos los autores están de acuerdo en la necesidad de administración de elementos traza en aquellos niños de muy bajo peso al nacer que precisen alimentación parenteral total en sus primeros días, o incluso en recién nacidos de peso adecuado, pero que han necesitado de alguna intervención quirúrgica, fundamentalmente digestiva, y que precisan igualmente de alimentación parenteral.

Una primera dificultad que encontramos es conocer las necesidades de oligoelementos que precisan estos niños. El Departamento de Alimentos y Nutrición de la Sociedad Médica Americana (AMA) en 1979 publicó la dosis diaria sugerida de

elementos traza para uso en la alimentación parenteral total (Tabla 2) (19).

TABLA II. REQUERIMIENTOS DE ELEMENTOS TRAZA DIARIOS EN LA ALIMENTACIÓN PARENTERAL TOTAL

Elemento	µg/Kg/día
Cromo (Cr)	0,14-0,20
Cobre (Cu)	20
Manganeso (Mn)	2-10
Zinc (Zn)	
recién nacido a término	100
recién nacido menor de	3 Kg.: 300

En el estudio efectuado por Zlotkin en 1983 encontró que los recién nacidos pretérminos con alimentación parenteral total requirieron tres veces más zinc y cuatro veces más cobre para alcanzar las tasas de acumulación intrauterina fisiológica por lo que aconsejó la siguiente pauta en estos neonatos (6).

Zinc(Zn) 438 µg/Kg/día
Cobre (Cu) 63 µg/Kg/día

Estos valores son mayores que los sugeridos por la AMA. Es aconsejable, hasta no tener más información acerca de los elementos traza, monitorizarlos cuidadosamente. El cobre y el manganeso se excretan por la vía biliar (10). Por lo tanto, es esencial el evitar la posible excesiva retención de estos elementos en pacientes con obstrucción biliar o colestasis. El zinc es relativamente poco tóxico, y puede ser usado con más liberalidad, aunque siempre debe de estudiarse la concentración de éste en el plasma, o en los eritrocitos.

Otros elementos traza y ultra traza como el selenio, vanadio, molibdeno, níquel, sílice, estaño y arsénico aún no se conoce su requerimiento y se precisan más estudios (20, 21, 22).

TABLA III. CONTENIDO EN OLIGOELEMENTOS DE VARIOS PREPARADOS COMERCIALES

Solución	Zn	Cu	Cr	Mn (µg/L)
Aminoácidos:				
*Aminosin 5 %	75	8	0,8	—
7 %	120-140	—	—	—
10 %	30-60	—	—	—
Dextrosa 50 %	30	—	—	—
10 %	—	0,6	—	—
Cloruro de				
Sodio 0,9 %	20-42	—	—	—
Lípidos:				
*Intralipid 10 %	33-46	20-28	0,9	—

(Modificado de los datos publicados en 1979 por la AMA) (19).

* Productos comerciales.

En los Estados Unidos se utilizan diversas soluciones para añadir a los líquidos de la alimentación parenteral, quizás una de las más empleadas sea la Multitrace TPN (Total Parenteral Nutrition) Pediatric que satisface las recomendaciones de la AMA, cuyo contenido es el siguiente:

Cada ml. contiene:

Cloruro de zinc	2,08 mg.
Cloruro de cobre	0,27 mg.
Cloruro de manganeso	0,09 mg.
Cloruro de cromo	5,12 µg.
Agua para inyección	q.s.

Equivalente a:

Zn	1 mg.
Cu	0,1 mg.
Mn	25,0 µg.
Cr	1,0 mcg.

Nosotros empleamos el preparado español *Psimmer* a razón de 2 cc/Kg/día y cuya fórmula es la siguiente:

Por cada mililitro contiene:

Zinc	10,00 µg.
Manganeso	10,00 µg.
Cobre	5,5 µg.
Flúor	0,75 µg.
Cromo	0,05 µg.
Cobre	5,5 µg.
Yodo	12,5 µg.

En la alimentación parenteral de apoyo lo ideal, a nuestro juicio, sería la administración de las soluciones parenterales con la adición de los elementos traza que hemos indicado y como iniciación a la alimentación por conducto digestivo, sea cual fuere la vía (intragástrica, transpilórica) un preparado como la leche de madre biológica; y si la leche humana no fuera posible por déficit de obtención y elaboración: leches especiales.

Al administrar cualquier preparado nutritivo por vía oral debemos de tener presente el principio de viabilidad: «proporción de un nutriente en un alimento el cual es absorbido y utilizado» (25).

Prácticamente podemos indicar que la cantidad de cada oligoelemento del alimento oral en esta fase de apoyo, podrá ser igual a la que recomendaremos en el tercer punto: administración digestiva exclusivamente. Sin entrar en detalles técnicos (momento de comienzo, vía, etc.) que sale fuera de nuestro propósito, intentaremos puntualizar qué elementos traza son recomendables, así como su cuantificación a la luz de los estudios actuales, para terminar con una lista de los preparados comerciales «especiales» con la especificación de oligoelementos según los datos proporcionados por los propios laboratorios.

Prácticamente todos los autores están de acuerdo en que el mejor preparado para los RNMBP es el recomendado en la segunda fase: leche de madre biológica + nutrientes. Cuando esto no sea posible se deberá administrar un preparado «especial» que suministre al niño la cantidad más parecida de elementos traza a la que es recomendada en la actualidad.

Algunos autores han indicado que las fórmulas especiales para estos niños deberían contener semejante cantidad de elementos traza que la leche humana.

Teniendo en cuenta que la leche materna contiene:

Metal	N	Conten. µg/l.	Referencia
Cromo	255	0,30	Casey y Hembidge 1984
Cobre	200	250	Londerdal 1981
Manganeso	450	6	Vuori, 1979
Selenio	80	16	Smith, 1982
Zinc	49	3.700	Villa Elízaga y col., 1982

La ESPGAN en 1987 recomendó que las fórmulas para usar en RNMBP deben de contener las siguientes concentraciones de elementos traza (20).

Cu	90-120 µg/100 Kcal.
Zn	0,55 mg/100 Kcal.
Mn	2,1 µg/100 Kcal.
I	10-30 µg/100 Kcal.
Se	?
Mo	?
Cr	?

La Asociación Americana de Pediatría (AAP) en 1985 aconsejó las siguientes cantidades de oligoelementos para la alimentación oral (22).

Cu	90 µg/100 Kcal.
I	5 µg/100 Kcal.
Mn	5 µg/100 Kcal.
Zn	0,5 mg/100 Kcal.
Mo	?
Co	?
Se	?
Cr	?

Como podemos comprobar, es mucho lo que falta por conocer, no sólo sobre la cuantificación de oligoelementos en el RNMBP, sino lo que es más importante la trascendencia que tienen en el futuro de estos niños.

Alprem:

Cu	0,09 mg/100 Kcal.
I	5 µg/100 Kcal.
Mn	5,2 µg/100 Kcal.
Zn	0,75 mg/100 Kcal.

Edamater Pre-natur

Cu	0,92 mg/100 Kcal.
I	10,72 µg/100 Kcal.
Mn	5,18 µg/100 Kcal.
Se	10,17 µg/100 Kcal.
Zn	0,51 mg/100 Kcal.

Prenogamil

Cu	0,396 mg/100 Kcal.
I	4,60 µg/100 Kcal.
Mn	3,96 µg/100 Kcal.
Zn	0,39 µg/100 Kcal.

Nutricia

Cu	0,96 mg/100 Kcal.
I	7,72 µg/100 Kcal.
Mn	14,475 µg/100 Kcal.
Se	2,702 µg/100 Kcal.
Zn	0,799 mg/100 Kcal.

En estos momentos estamos diseñando un trabajo acerca de «oligoelementos en diferentes productos dietéticos para lactantes, en España», que esperamos pueda clarificar mejor estos problemas, para un mejor uso por el pediatra.

INTERACCIONES DE LOS ELEMENTOS TRAZA

La interacción más conocida es el antagonismo entre el zinc y el cobre. Se ha reportado que la ingesta excesiva de zinc induce la deficiencia del cobre (23). El hierro y el manganeso comparten el mismo mecanismo de transporte. El aumento de la ingesta de calcio, disminuye la absorción del zinc (24).

A medida que vayan saliendo a la luz más estudio se irán conociendo con mayor profundidad las interacciones entre los oligoelementos. No obstante lo poco que se conoce es preciso no olvidarlo para intentar mejorar la nutrición de los RNMBP.

BIBLIOGRAFIA

1. ADAMKIN, D. H.: *Nutrición del lactante de peso excesivamente bajo al nacer*. Perin. Clin. N. Am., 198; 449-476.
2. AGGETT, P. J. y col.: *Symptomatic zinc deficiency in a breast fed preterm infant*. Arch. Dis. Child., 1980; 55: 547-550.
3. BLUMENTHAL, I.; LEALMAN, G. T. y FRANKLYN, P.: *Fracture of the femur, fish odour, and copper deficiency in a preterm infant*. Arch. Dis. Child., 1980; 55: 229-231.
4. AGGETT, P. J.: *Physiology and Metabolism of essential trace elements: An outline*. Clin. Endocr. Metab., 1985; 14: 513-543.
5. MORRIS, F. H.: *Trace elements*. Seminars in Perinatology, 1979; 3: 369-379.
6. PLEBAN, P. A.; NUMEROF, B. S.; WIRTH, F. H.: *Trace element metabolism in the fetus a neonate*. Clin. Endocr. Metab., 1985; 14: 545-565.
7. DAUNCEY, M. J.; SHAW, J.; URMAN, J.: *The absorption and retention of magnesium, zinc and copper by lowbirth weight infants fed pasteurized human breast milk*. Pediatric Research, 1977; 11: 1.033-1.039.
8. HURLEY, L. S.: *Teratogenic aspects of manganese, zinc, and copper nutrition*. Physiological Review, 1981; 61: 249-295.
9. MENKES, J. H. y col.: *A sex linked recessive disorder with retardation of growth, peculiar hair and focal cerebellar degeneration*. Pediatrics, 1962; 29: 764-779.
10. DANKS, O. M. y col.: *Menkes Kinky - hair syndrome: an inherited defect in copper absorption a widespread effects*. Pediatrics, 1972; 50: 188-201.
11. DANKS, O. M. y col.: *Menkes Kinky - hair syndrome*. Lancet, 1972; 1: 1.100-1.103.
12. DANKS, O. M.: *Inborn errors of Trace Element Metabolism*. Clin. Endocr. Metab., 1985; 14: 591-615.
13. HURLEY, L. S.; EVERSON, G. J.; GEIGER, J. F.: *Manganese deficiency in rats: congenital nature of ataxia*. J. Nutr., 1958; 66: 309-320.
14. SANDSTEAD, H. H.: *Zinc nutrition in the United States*. Am. J. Clin. Nutr., 1973; 26: 1.251-1.260.
15. VOJNICK, C.; HURLEY, L. S.: *Abnormal lung development resulting from maternal zinc deficiency in rats*. J. Nutr., 1977; 107: 862-872.
16. JAMESON, S.: *Effects of zinc deficiency in human reproduction*. Acta Med. Scand., 1976; Supplement 593.
17. GRISCOM, N. T.; CRAIG, J.; NEUHAUSER, E. B. D.: *Systemic bone disease developing in premature infants*. Pediatrics, 1971; 48: 883-895.
18. FRIDOVICH, I.: *Superoxide radical: an endogenous toxicant*. Ann. Rev. Pharm. Tox., 1983; 43: 239-257.
19. SHILS, M. E. y col.: *Guidelines for Essential Trace Element Preparations for Parenteral Use* (AMA Dept. of Food and Nutrition: a statement by an expert panel). JAMA, 1979; 241: 2.051-2.054.
20. ESPGAN: *Nutrition and feeding of Preterm Infants*. Acta Paediatr. Scand., Supl. 307, 1987.
21. American Academy of Pediatrics: *Committee on Nutrition. Nutritional need of low birth -weight infants*. Pediatrics, 1977; 60: 519-530.
22. American Academy of Pediatrics: *Committee on Nutrition. Nutritional needs of low birth -weight infants*. Pediatrics, 1985; 75: 976-986.
23. MILLS, C. F.: *Interactions between elements in tissues: studies in animal models*. Federation Proceedings, 1981; 40: 2.138-2.143.
24. GIGSON, R. S.; ANDERSON, B. M.; SCYTHES, C. A.: *Regional differences in hair zinc concentrations: a possible effect of water hardness*. Am. J. Clin. Nutr., 1982; 37: 37-42.
25. O'DELL, B.: *Bioavailability of trace metals*. Nutrition Reviews, 1984; 43: 301-308.
26. VILLA ELIZAGA, I.: *Copper in amniotic fluid of the pregnant women and fetus lung maturity*. International Symposium on environmental aspects of trace elements. UNESCO. Paris. France, 1987.
27. VILLA ELIZAGA y col.: *Trace Elements and Fetal Pulmonary Maturity*. Abstracts of Scientific Presentations. XVIII International Congress of Pediatrics. Hawaii. USA, 1986.
28. VILLA ELIZAGA y col.: *Amniotic fluid zinc level as indicator of fetal growth*. Abstracts of Scientific Presentations. XVIII International Congress of Pediatrics. Hawaii. USA, 1986.
29. DURA, T.; DA CUNHA FERREIRA, R. M.; PUIG, M.; MONREAL, I.; VILLA ELIZAGA, I.: *Zinc concentration in amniotic fluid of zinc deficient rats and its relation to fetal weight*. Biology of the Neonate, 1985; 47: 230-234.
30. DURA, T.; DA CUNHA FERREIRA, R. M.; PUIG, M.; MONREAL, I.; VILLA ELIZAGA, I.: *Effect of zinc nutrition on parturition and post-partum in the rat*. Gynecological and obstetrical investigation, 1984; 18: 275-280.
31. DA CUNHA FERREIRA; VILLA ELIZAGA, I.: *Zinc, Pregnancy and Parturition*. Acta Ped. Scand. Suppl., 1985; 139: 150-157.
32. VILLA ELIZAGA, I.: *Trace Elements in Perinatology*. Abstracts of Scientific Presentation. XVIII International Congress of Pediatrics. Hawaii. USA, 1986.

La proteína C reactiva en las meningitis infantiles

E. CASADO DE FRÍAS, J. CHICOTE POZO, C. GIL LÓPEZ y J. CHAHIN HERRERA

RESUMEN: Se midió la proteína C reactiva (PCR) del suero (PCRs) y del líquido cefalorraquídeo (PCRI), por nefelometría, en 26 niños con meningitis. En las meningitis linfocitarias la PCRs era menor que en las meningitis bacterianas ($p : 0,02$). No hubo correlación entre la PCRs y las proteínas o las células licuorales, ni tampoco entre la PCRI y las células. Sin embargo la correlación entre la PCR y las proteínas del LCR y fue muy elevada ($p < 0,0001$). La PCR puede contribuir al diagnóstico de las meningitis bacterianas. PALABRAS CLAVE: MENINGITIS. PCR. LRC.

THE C-REACTIVE PROTEIN IN INFANTIL MENINGITIS (SUMMARY): The C-reactive protein from serum (sCRP) and cerebrospinal fluid (fCRP) was measured by immunonephelometry in 26 children with meningitis. In lymphocytic meningitis the sCRP was lesser than in bacterial meningitis ($p : 0,02$). There was no correlation between sCRP and proteins or cells from CSF, neither between cells and fCRP. Nevertheless the correlation between fCRP and proteins from CSF was very high ($p < 0,0001$). The CRP may contribute to diagnosis of bacterial meningitis. KEY WORDS: MENINGITIS. CRP. CSF.

En las fases iniciales de una meningitis el diagnóstico puede ser comprometido. No en lo que se refiere al diagnóstico de meningitis, sino en lo que concierne a la etiología. En los muy primeros instantes no siempre es fácil distinguir una meningitis viral de una bacteriana. Y sin embargo, el hecho es enormemente importante, pues estas últimas requieren un urgente y eficaz tratamiento. En este sentido ha existido siempre una gran preocupación por encontrar un método que permitiera hacer aquella distinción. Ni la clínica, ni los exámenes biológicos habituales han sido decisivos. El estudio de la proteína C reactiva (PCR) ha sido uno de los procedimientos aplicados al esclarecimiento del problema.

Ha ocurrido, sin embargo, que los resultados habidos por los diversos autores que se han ocupado del tema, han sido variables. La mayoría encuentra que, si bien suele haber grandes diferencias en los niveles observados en suero entre las meningitis bacterianas y las virales, el dato no puede ser considerado como patognomónico (1, 2). No obstante esto, hay quienes estiman (3) que la elevación de la proteína C reactiva sérica (PCRs) es de una especificidad prácticamente absoluta.

Además de la valoración de la PCRs se han hecho determinaciones de la misma en LCR. Originándose la PCR en el hígado, se ha supuesto que al elevarse sus niveles en el suero se propiciaría su paso al LCR, especialmente cuando las meninges se en-

contraran inflamadas. Tampoco existe acuerdo en los datos emitidos por los distintos autores que han estudiado el tema. Algunos la han considerado como una exploración inútil (4); otros, como de dudoso interés (5); finalmente hay quien estima que es realmente decisiva en el diagnóstico (6).

Con objeto de formarnos nuestro propio criterio hemos abordado el presente trabajo. Hemos estudiado los niveles séricos y en LCR de la PCR en un grupo de niños afectos de meningitis.

MATERIAL Y MÉTODO

El estudio se ha realizado en 26 meningitis que acudieron de manera sucesiva a nuestra clínica, a partir del mes de enero de 1987. 21 de ellas fueron calificadas de bacterianas y 5 como linfocitarias. En las meningitis bacterianas se pudo identificar el agente causal en 17 ocasiones (14 N. meningitidis; 2 H. influenza; 1 St. neumonia). En 4 enfermos más el LCR fue claramente purulento, pero los exámenes bacteriológicos resultaron negativos.

En 5 niños existió un síndrome ninígeo con LCR característico de meningitis linfocitaria (en uno de ellos la etiología fue sarampionosa). Todos evolucionaron favorablemente sin tratamiento. En todos los enfermos se valoró la PCR en suero y en LCR. Asimismo la proteinorraquia y el número de células en el LCR. Las extracciones para todas las determinaciones se practicaron en la primera ocasión en que fue visto cada enfermo.

La PCR fue valorada por inmunonefelometría (7). Para los datos de nuestro laboratorio, el máximo nivel normal en suero es de 0,6 mg/dl. En LCR, con este método, no se detecta PCR en condiciones normales.

RESULTADOS

Los niveles séricos de PCR, diagnóstico etiológico y edades, están expresados en la tabla I. La media de la PCR en las 21 meningitis bacterianas fue 14,83 mg/dl \pm 11,58. En las 17 meningitis bacterianas de etiología conocida la media fue 14,91 mg/dl \pm 12,09. En las de etiología desconocida fue 14,51 mg/dl \pm 10,67. Para las meningitis linfocitarias fue la media 0,69 mg/dl \pm 0,91.

TABLA I. EDAD, ETIOLOGIA Y PCR SERICA

N.º ORDEN	EDAD	ETIOLOGIA	PCR (mg/dl.)
1	14	N. meningitidis	23,9
2	2	N. meningitidis	3,69
3	10	N. meningitidis	23,5
4	12	St. neumonia	3,84
5	5	N. meningitidis	22,2
6	12	N. meningitidis	6,4
7	4	H. influenza	—
8	10	N. meningitidis	—
9	7	N. meningitidis	30,6
10	12	N. meningitidis	10,5
11	3	N. meningitidis	38,1
12	10 m.	H. influenza	9,02
13	10	N. meningitidis	11,7
14	7	N. meningitidis	10,6
15	4 m.	N. meningitidis	26,8
16	2	N. meningitidis	29,6
17	10	N. meningitidis	3,03
18	5	Bacteriana	11,6
19	15	Bacteriana	23,3
20	13	Bacteriana	0,66
21	4 m.	Bacteriana	22,5
22	5	Linfocitaria	2,23
23	6	Linfocitaria	0,60
24	8	Sarampión	—
25	4	Linfocitaria	0,63
26	4	Linfocitaria	—

Es claro que los valores observados en los dos grupos de meningitis bacteriana son prácticamente iguales; no existen diferencias entre ellos. Por el contrario, al comparar los niveles entre meningitis bac-

terianas y linfocitarias se observa que hay diferencias significativas ($p = 0,02$), aplicando t de Student).

Para ver si existía alguna relación entre la PCR y las proteínas o células en el LCR establecimos los coeficientes de correlación entre ellos; no existe correlación alguna. Para observar el comportamiento de la PCR en las diversas edades, consideramos dos grupos: de edad = 5 años, y = 10 años. En el grupo de menor edad la media fue 18,17 mg/dl. \pm 12,77, mientras que en el de mayor edad fue 10,67 mg/dl. \pm 9,85. Entre ellos no existen diferencias significativas.

Los valores de proteína C reactiva en el LCR (PCR), así como los valores de células y proteínas están reflejados en la tabla II. En

4 meningitis bacterianas y en 1 linfocitaria existía PCR en el LCR. Es obvio que, desde este punto de vista, no existen diferencias entre ambos grupos. No obstante su falta de significación, estudiamos la posible relación entre PCR y los otros parámetros líquidos. Para ello establecimos los coeficientes de correlación entre PCR/proteínas de todos los valores, observando que la correlación era positiva ($p < 0,001$). Cuando estos cálculos se aplicaron a los casos positivos, la correlación resultó altamente significativa ($p < 0,0001$).

Finalmente, establecimos también los coeficientes de correlación PCR/células y PCR/proteínas. No se observó ninguna correlación significativa.

TABLA II. PCR, PROTEÍNAS Y NUMERO DE CELULAS EN LCR

N.º ORDEN	PCR	PROTEÍNAS (mg/dl.)	N.º CELULAS
1	—	54	94
2	—	63	40
3	—	270	700
4	—	348	6.840
5	—	21	16
6	—	50	202
7	—	165	5.500
8	—	38	2.020
9	—	60	13.650
10	—	940	16.400
11	—	22	502
12	—	138	12.000
13	—	22	58
14	—	50	1.800
15	—	182	3.100
16	—	91	6.300
17	—	45	250
18	—	30	3.900
19	—	500	5.000
20	—	257	500
21	—	180	4.980
22	—	37	141
23	—	42	116
24	—	53	22
25	—	21	1.353
26	—	35	32

DISCUSIÓN

Parece evidente, a la vista de nuestros datos, que la PCR es un dato interesante que puede contribuir al diagnóstico de las meningitis bacterianas. Su elevada positividad resulta muy sugerente de este diagnóstico, pero la dispersión de la muestra es tan grande que las determinaciones resultan difícilmente aplicables a casos particulares. En definitiva, ante un caso concreto no puede nunca afirmarse o rechazarse un diagnóstico por este solo dato. En 2 de nuestros pacientes con meningitis bacteriana no fue dosificable la PCR, mientras que, y de modo opuesto, al menos en 1 caso de meningitis linfocitaria observamos unos títulos elevados.

Especial interés tiene el hecho de que no hayamos encontrado correlación entre la PCR y los niveles de proteínas y celularidad en el LCR. La razón es que serían los casos de síndrome meníngeo con bajas proteínas en el LCR y pocas células los que más fácilmente se prestasen a confusión sobre si su etiología era bacteriana o vírica; a tenor de nuestros datos la PCR podría ser en ellos un dato que apoyara uno

u otro diagnóstico. De todos modos, insistentemente, no se le podrá conceder nunca un valor absoluto, y sí sólo orientativo, habida cuenta la existencia de excepciones. Cuando hemos explorado la PCR en diferentes grupos de edad, no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas, si bien, y en términos generales, los valores son más altos en el grupo de edad más joven.

La significación de la PCRI resulta mucho menor. Realmente hemos encontrado la misma proporción de positividades entre las meningitis bacterianas y las linfocitarias. Nuestros resultados, coincidentes con los descritos por Guttenberg y

col. (4), nos muestran que se trata de un dato irrelevante.

Es digno de mención que entre la PCRI y la proteinorraquia existe una alta correlación lineal; el dato es especialmente evidente cuando para el estudio de la correlación se utilizan solamente los casos con valores positivos para la PCR en el LCR. Aunque este hallazgo podría ser interesante, la escasa frecuencia de positividades de PCR en el LCR invalida su posible utilidad.

Finalmente, y por lo que se refiere a la PCR en el LCR y el número de células no hemos encontrado que exista correlación entre ambos parámetros.

BIBLIOGRAFIA

1. BENJAMIN, D. B.; OPHEIM, K. E.; BREWER, M. S.: *Is C-reactive protein useful in the management of children with suspected bacterial meningitis?* Am. J. Clin Pathol., 1984; 81: 779-782.
2. PELTOLA, H. D.: *C-reactive protein for rapid monitoring of infections of the central nervous system.* Lancet, 1982; 1 May, 980-983.
3. CLARKE, D.; COST, K.: *Use of serum C-reactive protein differentiating septic from aseptic meningitis in children.* J. Pediatr., 1983; 102: 718-720.
4. GUTTENBERG, T. J.; FLAEGSTAD, T.; JORGENSEN, T.: *Lactoferrin, C-reactive protein, alfa-1-antitrypsin and immunoglobulin GA in cerebrospinal fluid in meningitis.* Acta Paediatr. Scand., 1986; 75: 569-572.
5. DONALD, P. R.; STRACHAN, A. F.; SCHOEMAN, J. F. et al.: *Cerebrospinal fluid C-reactive protein in infective meningitis in childhood.* J. Lab. Clin. Med., 1985; 106: 424-427.
6. CORRAL, J. C.; PEPPE, J. M.; MOXON, E. R. et al.: *C-reactive protein in spinal fluid of children with meningitis.* J. Pediatr., 1981; 99: 365-379.
7. ESCUDERO CASTILLO, M. C.; CASAS LOSADA, M. L.; ALFARO LATORRE, M. et al.: *Evaluación de un sistema nefelométrico para cuantificación de C₃, C₄, FFB, AAG, proteína C reactiva y factor reumatoide en suero.* Biométrica IX, 1984; 49-56.

Meningitis bacterianas

Una muestra de 154 casos

J. SÁNCHEZ MARTÍN, B. GONZÁLEZ DE LA ROSA, J. RODRIGO PALACIOS, A. RUIZ BLANCO,
J. GÓMEZ SAN MIGUEL, G. DE LA MATA FRANCO

RESUMEN: Se analizan los aspectos clínicos y epidemiológicos más destacados, de una muestra de 154 meningitis bacterianas atendidas en el período de 1981-1986. Hay una elevada incidencia por debajo de la edad de dos años, tanto en la morbilidad (35 %) como en la mortalidad (87,7 %). La tasa de mortalidad global ha sido de 4,54 % y de 26 % para las formas con shock avanzado. Se comenta la relación de la mortalidad con algunos criterios y parámetros de gravedad. PALABRAS CLAVE: MENINGITIS BACTERIANAS. ASPECTOS CLÍNICO—EPIDEMIOLÓGICOS.

BACTERIAL MENINGITIS. A SAMPLE OF 154 CASES (SUMMARY): Clinical and epidemiological features of 154 bacterial meningitis treated from 1981 to 1986 are analyzed. Highest incidence occurred in the 2 year-old and under group such as for morbidity (35 %) and mortality (87,7 %). The whole mortality rate has been 4,54 % and 26 % for the severe shock cases. Connection between mortality and some criteria and severe parameters is discussed. KEY WORD: BACTERIAL MENINGITIS. CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL FEATURES.

INTRODUCCIÓN

Las meningitis constituyen una patología de actualidad a pesar de los avances terapéuticos de la última década. El diagnóstico precoz, los nuevos antibióticos y la terapéutica agresiva han conseguido mejorar las tasas de supervivencia y disminuir las secuelas en aquellas formas de diagnóstico precoz o en las fases iniciales de la enfermedad (1, 2). Sin embargo, los resultados conseguidos en las formas fulminantes o estadios avanzados del shock, siguen siendo desalentadores (3, 4, 5). Las esperanzas puestas en la profilaxis de determinadas formas de meningitis, como las meningocócicas y por *Haemophilus Influenzae*,

se esperan impacientemente, pero por ahora sin los resultados deseados (6).

MATERIAL Y MÉTODOS

Se han revisado las historias clínicas de las meningitis bacterianas ingresadas en el Servicio, durante el período 1981-1986, ambos inclusive, de los niños mayores de un mes y menores de 8 años. Se han excluido las meningitis tuberculosas por sus características especiales. Las 154 historias revisadas con este diagnóstico representan el 3,09 % de los 4.982 ingresos atendidos en el Servicio durante estos seis años.

En el estudio hemos valorado los siguientes parámetros: L. C. Raquídeo: Número de células, recuento diferencial, proteínas y glucosa. Se ha realizado examen y aglutinación directa en fresco, Gram y cultivo durante 3 días. Hemograma completo, recuento, Ionograma, gasometría, estado de coagulación. Hemocultivo sistemático de orina y Rx de tórax. Hemos valorado los aspectos clínicos más destacados y los parámetros biológicos siguientes: Tiempo de evolución de las petequias, shock líquido cefalorraquídeo con menos de 20 células, velocidad de sedimentación inferior a 10 mm., recuento leucocitario igual o inferior a 10.000 células por mm³, C.I.D. Acidosis grave. Edad inferior a 2 años, antibioterapia previa y signos neurológicos. Además otros aspectos clínicos o síntomas más destacados. Asimismo hemos estudiado los parámetros epidemiológicos referidos a edad, etiología, incidencia anual, frecuencia estacional, medio y mortalidad.

El protocolo terapéutico seguido ha sido el siguiente:

En menores de 6 meses: Ampicilina 200-400 mg/kg. en 6 dosis i.v. Gentamicina 5-7 mg/kg. i.v. o bien Cefatoxina a 100 mg/kg. i.v.

En mayores de 6 meses: Ampicilina 400 mg/kg. Cloranfenicol 100 mg/kg. a germen desconocido. A germen conocido, según la sensibilidad del antibiograma.

La antibioterapia fue mantenida en relación con la forma, la edad y la evolución clínica, con una media de 7 a 12 días. En todos los casos realizamos punción lumbar al ingreso y a los 8 días como control.

RESULTADOS

Aspectos epidemiológicos

1.º *Número total de enfermos.* El número total de enfermos estudiados as-

ciende a 154, distribuidos por etiologías en: 142 Meningitis Meningocócicas (92 %), 8 Meningitis a Hemofilus I (5,1 %), 2 a Pseudomonas (1,2 %), 1 a Neumococos (0,6 %), y 1 a Salmonela (0,6 %). El número de hallazgos bacteriológicos resulta bajo (40 %), significando que el 37 % del total de la muestra había recibido antibioterapia previa.

2.º *Incidencia:* Representa el 3,09 % de los 4.982 ingresados en el Servicio. En la incidencia por años llama la atención una elevación en los años 1982, 1983 y 1984, con un pico máximo de incidencia en el año 1983 (Tabla I).

TABLA I. INCIDENCIA POR AÑOS

AÑO	NUMERO	INGRESOS	%
1981	22	675	3,25
1982	28	742	3,77
1983	40	859	4,65
1984	29	779	3,72
1985	22	1.039	2,11
1986	13	888	1,46

3.º La afectación por *sexos* denota cierto predominio por los varones con el 55 % (85 casos V, sobre 69 H).

4.º *Distribución por edades:* La afectación por edades demuestra, una máxima afectación durante el primer año de vida y por debajo de dos años la incidencia ha representado el 35 % de todas las meningitis, como se puede ver en la Tabla II.

TABLA II. INCIDENCIA POR EDAD

AÑOS	NUMERO	%
1	30	19,4
2	24	15,5
3	16	10,3
4	21	13,6
5	23	14,9
6	16	10,3
7	24	15,5

5.º *Medio de procedencia*: Medio urbano, 122, el 79,2 %. Medio rural, 32, el 20,8 %. Hay una clara incidencia en el medio urbano sobre el medio rural, más disperso.

6.º *Epoca del año*: Valorando la incidencia por trimestres del año, vemos una máxima durante los meses del segundo trimestre, de marzo a junio, con 56 casos (36,36 %) del total. Y entre 1.º y 2.º trimestre 100 enfermos (64,9 %) (Tabla III).

TABLA III. DISTRIBUCION POR TRIMESTRES

TRIMESTRE	NUMERO
I	44
II	56
III	29
IV	25

Aspectos Clínicos

1.º *Síntomas y signos*: La fiebre, los signos meníngeos y los vómitos se encontraban en más del 60 % de los enfermos, siguiendo por orden de frecuencia las petequias con el 50 % (Tabla IV).

TABLA IV. DATOS CLINICOS

SINTOMAS	N.º	%
Cefalea	41	26,6
Vómitos	97	62,9
Fiebre	123	79,8
Petequias	77	50
S. Meníngeos	92	60
Shock	17	11
S. Nervioso	27	17,5
Otros:	18	11,6
• Artralgia	5	
• Exantema	5	
• Otolgia	6	
• Arritmia	2	

2.º *Criterios estimados de gravedad*: La aplicación de signos de gravedad o criterios se ha realizado según los cinco pará-

metros clásicos de STEIHM y DAMROSCH pero además se han valorado otros signos considerados de gravedad (Tablas V y VI).

TABLA V. CRITERIOS DE STEIHM

PUNTUACION	N.º ENFERMOS
0	58
1	45
2	28
3	10
4	7
5	6

TABLA VI. OTROS SIGNOS DE RIESGO

SIGNO	NUMERO	%
Evolución de la púrpura 12h.	62	40
Shock	17	11
L.C.R., 20 células	34	22
V.S.G., 10 mm.	28	18,1
Leucocitos, 10.000	53	34,4
C.I.D.	22	14,3
Acidosis grave	19	12,3
Edad 2 años	54	35
Antibioterapia previa	57	37
Signos neurológicos (coma, convulsión)	24	15,6

3.º *Mortalidad*: El número de curaciones asciende a 147 niños (95,45 %), fallecieron 7 niños, lo que representa una tasa de mortalidad de 4,54 % de todas las meningitis asistidas. Todos los éxitos lo fueron por meningitis meningocócica fulminante. En la relación *edad-mortalidad*, vemos que de los 7 niños fallecidos, 6 (85,7 %) tienen menos de 2 años y 4 (57,1 %) eran menores de un año, un niño tenía 4 años y el más pequeño de la serie tenía 4 meses. La relación *mortalidad-antibioterapia* previa, muestra cómo 2 (28,5 %) de los 7 fallecidos habían recibido antibióticos previos al ingreso, representando una tasa de mortalidad del 3,5 % de los previamente tratados con antibióticos.

Mortalidad-criterios de STEIHM: con cinco criterios fallecieron 5 niños, es decir, el 85 %, con cuatro criterios el 10 %, lo cual viene a confirmar el lento avance ante aquellas situaciones o formas fulminantes.

El comportamiento del líquido céfalo-raquídeo en los fallecidos nos muestra cómo de los 7, en 6 (85,7 %) existen un número igual o menos a 20 células, es decir, no llegaron a hacer meningitis propiamente dicha.

El 100 % de los fallecidos tenía acidosis importante al ingreso, frente al 12,3 % de la serie general.

Tres de los fallecidos, el 24,8 %, tenía una importante afectación neurológica, coma, convulsiones, hipotonía.

4.º *Secuelas:* Se han detectado cuatro niños con defectos neurológicos. Una pérdida auditiva del 60 % en una meningitis a pseudomona. Una hemiparexia con convulsiones en un niño afecto de meningitis por *Haemophilus Influenzae* y dos niños con convulsiones e irritabilidad córtico-subcortical, afectos de meningitis meningocócica con bacteriemia.

COMENTARIO

Hemos analizado los aspectos clínico-epidemiológicos más importantes, de una muestra de meningitis bacterianas ingresadas en el servicio durante el período de tiempo de 6 años. Comprobamos una mayor incidencia en los niños menores de dos años, como señalan JACOBSON y col. (7) y BURIAN y col. (8) en sus series. Nuestros datos muestran una incidencia de 34,9 % para esta edad. Los meses de mayor incidencia han sido marzo y junio, como describen la mayoría de las series consultadas (9, 10). Por años apreciamos un pico máximo de incidencia en el año 1983 y un gran descenso en el año 1986, coincidiendo probablemente con un descenso de la onda epidémica nacional.

Desde un punto de vista etiológico hay un grupo predominio de las meningitis meningocócicas (92 %), como en los países europeos, donde hay un predominio de este germen, aunque no tan acusado como en nuestra serie, BURDIN y col. (11) y CHABBERT, Y. A. (12). Sin embargo, en las series americanas, hay un evidente predominio de las formas por *Haemophilus influenzae*, que en nuestra serie ocupa un segundo lugar con solamente el 5,19 % del total.

Nuestro porcentaje de cultivos negativos es muy elevado, significando que puede ser debido a problemas técnicos y al gran predominio de antibioterapia previa al ingreso en nuestros enfermos, ya que el 37 % de ellos habían recibido antibióticos antes del ingreso. De forma que hay un descenso de cultivos positivos de 73 % en los tratados respecto de los no tratados.

De los datos clínicos, el más frecuente, como en casi todas las series, ha sido la fiebre, seguida de los vómitos, de las petequias y de los signos meníngeos (13, 14). El shock se ha presentado en 17 pacientes de forma evidente, sin embargo hay que tener en cuenta que en las primeras fases del shock o shock caliente el diagnóstico es difícil y pueden haber quedado excluidos algunos enfermos, que tras las terapéuticas no pasaron de esta fase (15).

Nuestra mortalidad ha sido baja y toda ella referida a meningitis meningocócicas, con una tasa del 4,54 % de todas las meningitis, lo que consideramos dentro del rango de las series más amplias, RODRÍGUEZ VIGIL (16), TORRES, GARCÍA MUÑOZ, BARRERA, M. y col. (17), RODRÍGUEZ LÓPEZ, R. y col. (18). Sin embargo, en las formas con múltiples criterios o signos de gravedad ha sido el 26 %, cifra que permanece elevada en todas las series consultadas (3, 4, 10, 19, 20), a pesar de los

grandes progresos en el manejo hemodinámico de estos pacientes incluso en unidades sofisticadas.

CONCLUSIONES

1. Las meningitis bacterianas representan en su conjunto el 3,09 % de la hospitalización del Servicio, excluidos los neonatos.

2. La máxima incidencia de MB ha sido en el primer año de vida, y con el 54 % de sus formas sépticas.

3. Hay un evidente predominio en el medio urbano.

4. Es llamativo el predominio estacional entre los meses de marzo y junio.

5. Tenemos una tasa de hallazgos bacteriológicos baja (40 %), quizá influenciada por la antibioterapia previa en el 37 % de los enfermos.

6. La mortalidad ha sido baja (4,54 %) en la serie general y del 26 % en las formas con shock séptico.

7. En la serie hay una clara relación de la mortalidad con la edad inferior a dos años, con criterios de gravedad, con la acidosis y los signos neurológicos importantes.

BIBLIOGRAFIA

- JACOBS, R. F.; WILSON, CH. B.; BENJAMIN, D.; SMITH, A. L.; MORROW, R.: *Meningococemia aparente: características clínicas de la enfermedad debida a Haemophilus Influenzae y Neisseria Meningitidis*. Pediatrics (Ed. esp.), 1983; 16: 269.
- MOSS, P. D.: *Outcome of meningococcal group B meningitis*. Arch. Dis. Child., 1982; 57: 616-621.
- TORRES, M. BARRERA, M.; CARRANZA, M.; SANTURINO, D.; SUSO, C. y TOVARUELA, A.: *Shock séptico meningocócico*. An. Esp. Pediatr., 1983; 19: 431-432.
- NADAL, J.; CARRERAS, E.; PUIG, I.; RETANA, A.; FERRER, J. y RIFA, A.: *Infección meningocócica. Factores pronósticos*. An. Esp. Pediatr., 1983; 19: 428.
- AUJARD, Y.; GAUDELUS, J.: *Amelioration du pronostic des meningococcies graves de l'enfant par la prise en compte de l'incompétence myocardique*. Journées Parisiennes de Pédiatrie 1979. París: Flammarion Medique-Sciences, 1979, pp. 131-140.
- BINKIN, N.; BAND, J.: *Epidemic of meningococcal meningitis*. En: Bamaco, Mali; «Epidemiological features and analysis of vaccine efficacy». Lancet, 1982; 2: 315-318.
- JACOBSON, J.; AFLICE, G. y MOLLONAY, J. T.: *La enfermedad meningocócica en las guarderías*. Pediatrícia, 1977; 3: 211-215.
- BURIAN, V.; COTSCHLID, E.; KUREMENSKA, R. y SVANDOVA, G. E.: *Naturally occurring antibodies to neisseria meningitidis*. B. 11 Who, 1977; 55: 653.
- OTERO REGIADA, M. C. y Col.: *Meningitis purulentas en Valencia. Epidemiología y resultados sobre 208 casos*. An. Esp. Pediatr., 1977; 10: 235-244.
- ROMÁN PIÑANA, J. M. y Col.: *Meningitis bacterianas en el niño. Análisis de 181 casos*. An. Esp. de Pediatr., 1984; 21: 229-237.
- BURDIN, J. C. y Col.: *Considerations à propos de 260 germes isolés de meningitis suppurées*. Oresse Med., 1960; 68: 1291-1296.
- CHABBERT, Y. A.: *Le laboratoire d'antibiographie dans les meningites purulentes*. Sem. Mop. París, 1967; 43: 239-243.
- CAHALAME, S. F. y WATERS, M.: *Fulminant meningococcal septicemia*. Lancet, 1975; 2: 120-124.
- MOYA, M.; LEMA, M.; ALVAREZ-PRELMOMS, D.; CASTILLO, J. y OYA, J. C.: *Meningococcal infection in Spain*. Lancet, 1975; 2: 498-504.
- CASADO FLORES, J.: *Shock endotóxico, shock meningocócico*. An. Esp. de Pediatr., 1986; 24: 145.
- RODRÍGUEZ-VIGIL LORENZO, E.; ANTUÑA GARCÍA, J. M.; MENÉNDEZ, M.; POO ARGÜELLES, P.; SOBRINO GONZÁLEZ, A.; SUÁREZ CALVO, E.; MENÉNDEZ MENÉNDEZ, J.; RAMOS POLO, E.; ROZA

- SUÁREZ, M.: *Correlaciones clínico-terapéuticas en la infección meningocócica*. An. Esp. Pediatr., 1981; 15: 343.
17. GARCÍA MUÑOZ, M. T. y Col.: *Tratamiento antibiótico previo a la infección meningocócica*. An. Esp. Pediatr., 1986; 24: 213.
18. RODRÍGUEZ LÓPEZ, R.; TORRES TORTOSA, P.; LORCA CANO, C.; RODRÍGUEZ CAMAÑO, J.; MARTÍNEZ VILLALTA, E.; RODRÍGUEZ PEÑALVER, M. y RODRÍGUEZ COSTA, T.: *Avances en el tratamiento de Shock endotóxico*. An. Esp. Pediatr., 1983; 19: 27.
19. VALDIVIELSO, A.; CASADO FLORES, J. y RUIZ BELTRÁN, A.: *Naloxona y shock endotóxico: Una droga maravillosa?* An. Esp. de Pediatr., 1984; 20: 85-89.
20. FUENTES, C.; CASADO FLORES, J. y GARCÍA PÉREZ, J.: *Factores pronóstico en la sepsis meningocócica fulminante*. XVI Congreso Español de Pediatría. Libro de Actas, 1985, p. 16.

Vértigo paroxístico benigno de la infancia

R. PALENCIA, P. LLANES

RESUMEN: El vértigo paroxístico benigno en la infancia es una enfermedad que afecta a niños entre 1-5 años de edad, que pierden el equilibrio, caen y sienten mareos. Los autores comunican 9 enfermos con este cuadro clínico, que predomina en varones. La exploración neurológica intercrítica, el EEG y las pruebas auditivas fueron normales en todos los casos. El pronóstico es favorable, incluso sin tratamiento, aunque el dimenhidrato y el diazepam pueden usarse para disminuir la frecuencia y la intensidad de las crisis. Sin embargo los fármacos antiepilépticos son inefectivos. **PALABRAS CLAVE:** VÉRTIGO. EPILEPSIA. MAREO.

BENIGN PAROXYSMAL VERTIGO IN CHILDHOOD (SUMMARY): The benign paroxysmal vertigo in childhood is a disease that affects 1-5 year-old patients, who lose their balance, fall down and feel dizzy. The authors report 9 cases with this clinical picture, which predominates in boys. The intercritic neurological reconnaissance, the EEG and the auditive tests were normal in all patients. The prognosis is favourable, even without treatment, although the dimenhydrate and the diazepam may be used to decrease the frequency and the intensity of the crises. Nevertheless the antiepileptic drugs are ineffective. **KEY WORDS:** VERTIGO. EPILEPSY. DIZZINESS.

INTRODUCCIÓN

El vértigo paroxístico benigno de la infancia constituye una entidad, no excepcional en la práctica pediátrica diaria, caracterizada por la aparición de episodios, de inicio brusco y corta duración, en los que el niño pierde el equilibrio, se cae (o se agarra para evitarlo), refiriendo (si su edad se lo permite) que las cosas «le dan vueltas». Aunque, como su nombre indica, el pronóstico es favorable, puede plantear problemas por la aparatosidad del cuadro en algunos pacientes y la necesidad de efectuar un diagnóstico diferencial con entidades que requieren un tratamiento

específico. El motivo de esta aportación es el llamar la atención sobre esta entidad que constituye, sin duda, la forma más frecuente de vértigo periódico en la infancia y de la que no se disponen excesivas comunicaciones en la literatura.

MATERIAL

Incluimos en este trabajo a nueve pacientes, de ambos sexos, que presentaban episodios de aparición periódica con manifestaciones clínicas que permiten el diagnóstico de vértigo paroxístico benigno de la infancia. Sus características más destacables se recogen en la tabla I.

TABLA I. CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES

Caso	Sexo	Edad inicio	Manifestaciones clínicas	Frecuencia	Explor. neurológica	ORL	EEG	Tratamiento
1	V	5a 2m	Giro de cosas Palidez Caída	2 meses	Normal Normal	N N	N N	Carbamazepina No útil
2	V	5a	Giro de cosas	1 mes	Normal Normal	N N	N N	Carbamazepina No útil
3	V	1a 11m	Caída Inmovilidad	2 meses	Normal Normal	N N	N N	—
4	V	3a	Giro de cosas Palidez Sudoración Náuseas	1 mes	Normal	N	N	—
5	H	4a 1m	Giro de cosas Se agarra Palidez	1 mes	Normal Normal	N N	N N	Carbamazepina No útil
6	V	1a 8m	Se agarra Inmóvil	1 mes	Normal Normal	N N	N N	Carbamazepina No útil
7	V	3a 2m	Giro de cosas Palidez Vómitos	1/20 días	Normal	N	N	—
8	V	1a 8m	Se agarra Inmóvil	1 mes	Normal	N	N	—
9	H	2a 6m	Giro de cosas Palidez Vómitos Nistagmus	1/3-4 m.	Normal	N	N	—

COMENTARIOS

La entidad que estamos comentando constituye una situación que sobreviene en pacientes de edad entre 1-5 años (1, 2), los cuales, como ya hemos señalado, presentan episodios durante los que pierden el equilibrio (se agarran a lo más próximo para no caerse y si no hay tal posibilidad se echan al suelo o adoptan la postura de gateo) o se asustan; la duración de las crisis suele ser de alrededor de un minuto y en su transcurso no se perturba la concien-

cia por lo que el niño es capaz de comunicarse con el medio y refiere, si la edad se lo permite, que las cosas giran o dan vueltas. Se afectan ambos sexos, sin diferencias en algunas series (3), aunque en nuestra experiencia predomina en varones (77,77 %); en la mayoría de los casos el inicio del cuadro se sitúa por debajo de los 5 años.

Los episodios son bien descritos por los niños mayorcitos pero en los más pequeños el vértigo puede evidenciarse por la negativa del niño a caminar (echándose

al suelo, agarrándose a personas u objetos o quedándose inmóvil); durante su transcurso pueden observarse fenómenos vegetativos como palidez o sudoración, a veces vómitos y no es excepcional el apreciar un nistagmus. La frecuencia de las crisis es variable, observándose en nuestros pacientes que oscila alrededor de una por mes pero a veces son más cercanas en el tiempo o más aisladas (hasta una al año por ejemplo).

El diagnóstico es eminentemente clínico; la historia de los episodios, con las características descritas, unida a una exploración física estrictamente normal, junto a la negatividad de las pruebas complementarias (en especial del EEG) es suficiente para su catalogación. La exploración auditiva es normal pero si se efectúa una estimulación calórica del laberinto pueden desencadenarse los episodios (1, 2), aunque tal práctica no siempre es fácil por la poca colaboración del paciente debido a la temprana edad en que aparece el cuadro.

En ocasiones es preciso efectuar un diagnóstico diferencial con algunas crisis epilépticas, en especial con las vertiginosas (4) que suelen ser más raras en la práctica

(5); asimismo debe de considerarse la necesidad de diferenciar estos episodios de otros trastornos vestibulares como la neuronitis o la enfermedad de Menière (por otra parte rara en la infancia). Las relaciones entre vértigo paroxístico benigno y migraña han sido destacadas por algunos autores (6, 7, 8), señalándose incluso que aquél podría ser un precursor de la migraña (9).

Aunque la evolución es favorable (de ahí el calificativo de benigno) desapareciendo las crisis a partir de los 6-7 años de edad de forma espontánea, en ocasiones la aparatosidad de las mismas o su frecuente repetición requieren el empleo de terapéuticas entre las que el dimenhidrinato (Biodramina®) (10) y el diazepam (Valium®) (3) se han mostrado eficaces; se señala (11) la inutilidad de los antiepilépticos, cuyo fracaso hemos comprobado en los cuatro pacientes en los que han sido utilizados. Lo fundamental es, en nuestra opinión, explicar a los padres el carácter benigno de la afección cuyo pronóstico será favorable con el paso del tiempo, sin necesidad de efectuar especiales terapéuticas que en el mejor de los casos son ineficaces.

BIBLIOGRAFIA

1. BASSER, L. S.: *Benign paroxysmal vertigo of childhood (a variety of vestibular neuronitis)*. Brain 1964; 87: 141-152.
2. KOENIGSBERG, M. R.; CHUTORIAN, A. M.; GOLD, A. P.; SCHVERY, M. S.: *Benign paroxysmal vertigo of childhood*. Neurology 1970; 20: 1108-1113.
3. FEJERMAN, N.; KOTELNIKOV, I.: *Vértigo paroxístico benigno*. Rev. Hosp. Niños (Buenos Aires) 1977; 19: 3-6.
4. KARBOWSKI, K.: *Vertigo una epilepsie*. Schweiz Rundschau Med. (Praxis) 1982; 71: 1600-1604.
5. SWASH, M.: *Epileptic dizzines: a presenting feature of temporal in epilepsy*. Rose, F. C. (ed.), pp. 144-150. Pitman. London 1983.
6. FENICHEL, G. M.: *Migraine as a cause of benign paroxysmal vertigo in childhood*. J. Pediatr., 1967; 71: 114-116.
7. KOEHLER, B.: *Bening paroxysmal vertigo of childhood: a migraine equivalent*. Eur. J. Pediatr., 1980; 134: 149-151.
8. GOLDEN, G. S.; FRENCH, J. H.: *Basilar artery migraine in young children*. Pediatrics 1975; 56: 722-726.
9. CURATOLO, P.; SCIARRETTA, A.: *Bening paroxysmal vertigo and migraine*. Dev. Med. Child. Neurol. 1987; 29: 405.
10. EVIATAR, L.: *Vértigo del niño*. Tiempos Médicos 1981; 193: 98-100.
11. FERNÁNDEZ ALVAREZ, E.; GONZÁLEZ BENEGAS, X.; PINEDA MARSÀ, M.: *Paroxismos no comiciales en la infancia*. En: Epilepsia: cuestiones actuales. Díez Cuervo, A. (ed.), pp. 36-37. Instituto San José para Epilépticos. Madrid 1975.

Basi molecolari delle malattie genetiche lisosomiali e perossisomiali

PAOLO DURAND

RESUMEN: Actualmente se conocen más de 30 enfermedades lisosomales. La responsabilidad del diagnóstico inicial corresponde al médico de familia. La variación de síntomas clínicos y de fenotipos es muy amplia. La mayoría presentan manifestaciones neurológicas progresivas. Algunos fenotipos especiales, como los de las mucopolisacaridosis, mucolipidosis, síndrome de Zellweger, etc., permiten su orientación diagnóstica. Este artículo resume los conocimientos actuales sobre las enfermedades lisosomales. PALABRAS CLAVE: ENFERMEDADES LISOSOMALES. ENFERMEDADES PEROXISOMALES.

THE MOLECULAR BASIS OF LYSOSOMAL AND PEROXISOMAL GENETIC DISEASES (SUMMARY): Molecular basis of lysosomal and peroxisomal diseases are at this moment well known. The responsibility of initial diagnosis falls to the family physician. The variation of the clinic symptoms and phenotypes is very large. Most patients show progressive neurological manifestation. Some special phenotypes, such as mucopolysaccharidoses, mucolipidoses and Zellweger's syndrome allow their diagnostic orientation. This article summarizes the present knowledge about these diseases. KEY WORDS: LYSOSOMAL DISEASES. PEROXISOMAL DISEASES.

I notevoli progressi compiuti negli ultimi anni nell'individuazione delle malattie genetiche lisosomiali e perossisomiali hanno reso indispensabile una familiarizzazione con esse. Non vi   dubbio, infatti, che la reponsabilit  della iniziale individuazione di queste malattie spetti al pediatra di famiglia.

Il numero delle varie situazioni cliniche, descritte negli ultimi anni,   servito a riconoscere l'ampio spettro di sintomi clinici e di fenotipi, che vanno dalle forme gravi a quelle lievi delle malattie in questione.

La maggioranza dei pazienti affetti da queste malattie presenta progressive e gravi manifestazioni a carico del sistema ner-

voso centrale, quali ritardo mentale fino alla demenza, turbe del tono muscolare, della postura e della motilit  volontaria, movimenti automatici, mioclonie e convulsioni.

Altri segni, derivanti dall'esame obiettivo, possono indirizzare il clinico verso una diagnosi orientativa di queste malattie.   il caso della caratteristiche dismorfiche presenti in alcune malattie lisosomiali, quali le mucopolisaccaridosi, le glicoproteinosi, le mucolipidosi ed in alcune malattie perossisomiali, quali la sindrome di Zellweger e l'adrenoleucodistrofia neonatale.

L'individuazione delle malattie lisosomiali e perossisomiali non solo ha permes-

so di identificare malattie prima inclassificabili e di fornire una maggiore conoscenza dei normali processi metabolici, ma contribuito a nuove e fondamentali conoscenze nell'ambito della moderna biologia medica.

L'articolo non vuole prendere in considerazione l'intero argomento delle malattie lisosomiali e perossisomiali, ma intende riassumerne la attuali conoscenze e ricordare che vi è un significativo numero di pazienti affetti da esse che ancor oggi non vengono diagnosticali.

MALATTIE LISOSOMIALI

Attualmente si conoscono più di 30 malattie lisosomiali. Osservazioni pionieristiche si ebbero più di 100 anni fa; la maggior parte di queste fonti di informazione riguardavano acute osservazioni cliniche ed anatomo-patologiche di pazienti affetti da malattie prima ignote e che sono ormai divenute classiche. Nel 1965 Hers introdusse il concetto di malattie genetiche lisosomiali. Durante gli ultimi 20 anni sono stati descritti nuovi gruppi di affezioni lisosomiali e variazioni cliniche e biochimiche delle stesse e sono stati condotti studi sistematici per la loro definizione molecolare.

Le malattie lisosomiali da accumulo derivano da mutazioni di geni che codificano specifici enzimi, e, mentre la maggior parte di esse viene ereditata in modo

autosomico recessivo, alcune sono legate al cromosoma X. I principali gruppi di malattie lisosomiali da accumulo sono schematizzati nella tabella 1. Le recenti ricerche sono state indirizzate verso la individuazione di correlazioni fra eterogeneità cliniche, biochimiche, enzimatiche e genetiche.

Sono noti 5 differenti gruppi di anomalie dell'attività lisosomiale.

Il primo gruppo è caratterizzato da incapacità a produrre glicoproteine enzimatiche individuabili immunologicamente. Nel secondo viene sintetizzato un enzima cataliticamente inattivo. Nel terzo l'enzima è cataliticamente attivo, ma non è segregato nei lisosomi. Un quarto gruppo di malattie lisosomiali è dovuto a difetto nella produzione di un attivatore o protettore di specifici enzimi lisosomiali.

Infine alcune di queste malattie sono causate da trasporto difettoso di determinati metaboliti attraverso la membrana lisosomiale. Esempi di ciascuna di questi gruppi di malattie da difetti nel ciclo vitale degli enzimi lisosomiali sono tutti ben documentati. Per esempio, le cellule dei pazienti affetti da mucopolidosi II (I-cell) e III (polidistrofia pseudo Hurler) presentano una difettosa attività della N-acetilglucosaminil-fosfotransferasi, cui consegue una incapacità, da parte delle cellule stesse, di sintetizzare il marcatore di riconoscimento di quasi tutti gli enzimi lisosomiali, il mannosio-6-fosfato (M-6-P). Ne consegue che gli enzimi, appena sintetizzati,

TABLA I. MALATTIE DA ACCUMULO LISOSOMIALE
(CASSIFICAZIONE A SECONDA DEL MATERIALE ACCUMULATO)

— Glicoproteinosi
— Glicosfingolipidosi
— Mucopolisaccaridosi
— Mucolipidosi
— Vario (m. di Wolman e m. da accumulo di esteri del colesterolo, Glicogenosi tipo II, Ciostinosi, m. di Salla, m. da accumulo di Vit. B12).

non si legano ai ricettori M-6-P, non entrano nei lisosomi, non svolgono la loro funzione e vengono escreti nei liquidi extracellulari. Ma, mentre i fibroblasti dei pazienti affetti da mucopolipidosi II hanno livelli non identificabili di attività della N-acetilglucosammina-6-fosforotransferasi, quelli affetti da mucopolipidosi III, hanno un'attività residua del 10-20 %, il che si raccorda con il loro decorso clinico benigno.

Inoltre, mentre i fibroblasti di un gruppo di pazienti affetti da mucopolipidosi III presentano un difetto nella fosforilazione degli enzimi lisosomiali, quelli di un altro gruppo di pazienti affetti dalla stessa malattia mostrano una normale attività fosforilante. È probabile che nei pazienti di questo secondo gruppo sia difettosa la funzione di riconoscimento della fosforotransferasi.

Oltre ai summenzionati difetti, in cinque membri di una famiglia libanese con enzimi lisosomiali notevolmente elevati nei liquidi extracellulari, come nella mucopolipidosi II e III, è stata dimostrata una riduzione del 50 % della fosfodiester glicosidasi, enzima che normalmente rimuove i residui di N-acetilglucosamina dagli enzimi lisosomiali ed espone il marcatore di riconoscimento M-6-P.

Questi soggetti apparentemente normali sembrerebbero essere eterozigoti per il deficit di fosfodiester glicosidasi; è probabile che gli omozigoti per un tale difetto sviluppino malattie simili alle mucopolipidosi II o III. Per un certo numero di enzimi lisosomiali che degradano i glicosfingolipidi è necessaria la presenza di attivatori proteici.

Alcuni pazienti affetti da malattie lisosomiali da accumulo, quale una variante della sulfatidosi e una variante AB della gangliosidosi GM2, mostrano normale sintesi e maturazione dei rispettivi enzimi idrolizzanti, arilsulfatasi e beta-esosaminidasi, che però non sono in grado di fun-

zionare per mancanza ereditaria delle specifiche proteine attivatrici.

I pazienti affetti da galattosialidosi presentano un altro difetto, espresso a livello lisosomiale, e cioè la mancanza di una proteina «protettrice» per la β -galattosidasi, che normalmente funziona da subunità della neuraminidasi.

Recentemente è stato dimostrato che talune malattie lisosomiali, quali la cistinosis, la malattia da accumulo di vitamina B12 e la malattia di Salla, presentano turbe del trasporto attraverso la membrana lisosomiale rispettivamente di cistina, cobalamina ed acido sialico.

Tutte le malattie lisosomiali possono essere diagnosticate nel secondo e nel primo trimestre di gravidanza. Nel nostro Istituto durante gli ultimi 10 anni sono state monitorizzate 191 gravidanze a rischio per 33 differenti malattie metaboliche, 149 nel secondo trimestre, 42 nel primo. Dei 191, 150 sono bambini normali e 41 i feti affetti.

Il recente sviluppo della genetica molecolare riveste particolare interesse anche per le malattie lisosomiali, perchè permette di individuare le esatte mutazioni genetiche e per programmare l'eventuale futura terapia genetica. Sono stati clonati alcuni enzimi lisosomiali e l'attivatore proteico della cerebroside solfatasi. Nel nostro Laboratorio di Genetica Molecolare stiamo analizzando il DNA genomico e l'mRNA, estratti dai fibroblasti e/o dai linfoblasti di 7 dei nostri pazienti affetti da fucosidosi. I primi risultati mostrano che in uno dei pazienti e nei genitori sono presenti rispetto agli altri casi differenti mutazioni al «locus» della alfa-L-fucosidasi.

Inoltre la ridotta lunghezza del trascritto di uno dei pazienti suggerisce una delezione del DNA o un incorretto «splicing» dell'mRNA precursore della alfa-L-fucosidasi.

MALATTIE PEROSSISOMIALI

Le malattie perossisomiali sono state individuate recentemente. Grazie a questi recenti sviluppi malattie prima inclassificabili trovano diagnosi precise e possibili misure di prevenzione, poiché gran parte di esse possono essere diagnosticate in epoca prenatale. Nel 1954 Y. A. G. Rhodin scoprì degli organuli subcellulari che sino a poco tempo fa si riteneva avessero un ruolo limitato nel metabolismo cellulare.

De Duve e coll. (1960-1969) dimostrano che questi organuli avevano un ruolo essenziale in alcuni processi metabolici e per enfatizzarne la proprietà perossidasi-liche e catalitiche diedero loro il termine di «perossisomi». Lo studio di malattie genetiche nelle quali è coinvolta la morfologia perossisomiale ha profondamente contribuito alla individuazione del ruolo fisiologico di questi organuli ed a dimostrare che la loro disfunzione può avere gravi conseguenze cliniche. Oggi sappiamo che sono 40 gli enzimi localizzati nei perossisomi e che ad essi sono attribuite determinate funzioni cellulari quali: il catabolismo degli acidi grassi a catena molto lunga; la biosintesi di etero-fosfolipidi; la biosintesi di acidi biliari; il catabolismo di acido pipecolico, di acidi dicarbossilici e di acido fitanico e l'ossidazione di polamine.

La storia delle malattie perossisomiali ebbe inizio molti anni fa con la descrizione della adrenoleucodistrofia da parte di Siemerling e Creutzfeldt (1923) e di altre malattie quali la Refsum (1946) e la Zellweger (1964), che a tutt'oggi portano gli eponimi dei rispettivi scopritori.

Nel 1973 Goldfischer e coll. dimostravano che nel fegato e nei reni dei pazienti affetti da sindrome di Zellweger i perossisomi erano assenti. Nel 1984 una serie di studi effettuati in pazienti affetti da sindrome di Zellweger dimostrò che in essi

vi era accumulo di acidi grassi a lunghissima catena, di acido pipecolico e di derivati del metabolismo intermedio degli acidi biliari, sostanze cioè che vengono metabolizzate da enzimi perossisomiali.

Le più recenti ricerche hanno fatto notevolmente progredire le nostre conoscenze delle malattie perossisomiali. Esse vengono ereditate in modo autosomico recessivo ad accezione della adrenoleucodistrofia, che è legata al cromosoma X.

Tre sono i gruppi di malattie perossisomiali noti.

Il Gruppo I, caratterizzato da assenza completa di perossisomi nei tessuti e da turbe di tutte le normali attività perossisomiali, comprende la sindrome cerebropatato-renale di Zellweger, la forma infantile della malattia di Refsum e l'adrenoleucodistrofia neonatale.

Il Gruppo II, caratterizzato da abnormi strutture e da dificienza di solamente una delle funzioni perossisomiali; per ora in questo gruppo viene inclusa una sola malattia, la condrodipiasia punctata tipo rizomelico.

Il Gruppo III è caratterizzato da una normale struttura perossisomiale e da deficit di una sola delle funzioni. In questo gruppo vengono incluse l'acatalasemia, la malattia di Refsum tipo adulto, l'adrenoleucodistrofia legata all'X e il deficit di acil-CoAossidasi.

Accanto a pazienti affetti dalla classica malattia di Zellweger sono stati osservati pazienti che presentavano varianti o pseudo forme di malattia di Zellweger. Rimane da stabilire se malattie genetiche quali la ipoplasia duttare intraepatica con aumento dell'acido triidrossiprostanoico e la xantomatosi cerebrotendinea possano far parte delle malattie perossisomiali.

Il sospetto diagnostico deve essere confermato mediante alcuni esami biochimici quali l'accumulo nel plasma e nei fibro-

blasti in coltura di acidi grassi a catena molto lunga, di acido pipecolico, di acido fitanico e di metaboliti degli acidi biliari; la notevole riduzione degli eteri fosfolipidi, la ridotta attività della diidrossiacetone fosfato aciltransferasi ed una alterata biosintesi del plasmalogeno de novo; una abnorme localizzazione intracellulare di catalasi. Uno o più dei suddetti esemi vengono ormai utilizzati per la diagnosi prenatale.

Da rilevare che nonostante siano state individuate le suddette anomalie biochimiche, sono tutt'ora ignoti i difetti primari che determinano la maggior delle malattie perossisomiali.

Lo studio delle malattie lisosomiali e perossisomiali ha contribuito non solamente a valorizzare il ruolo fisiologico di questi organelli, ma a farci rendere conto della complessità dei meccanismi che regolano la genesi, la maturazione ed il traffico delle glicoproteine enzimatiche lisosomiali; delle drammatiche deviazioni della morfogenesi e dello sviluppo che si verificano in seguito a mutazioni genetiche e alle conseguenti perturbazioni nell'omeostasi metabolica. Purtroppo le attuali conoscenze non hanno creato le condizioni per attivare trattamenti efficaci, ma hanno permesso di offrire, alle famiglie ed ai gruppi etnici a rischio, degli efficaci mezzi di prevenzione.

BIBLIOGRAFIA ESENCIAL

1. ALEXANDER, D.; DEEB, M.; TALJ, F.: *Heterozygosity for phosphodiester glycosidase deficiency: a novel human mutation of lysosomal enzyme processing*. Hum. Genet., 1986; 73: 63-59.
2. BOWEN, P.; LEE, C. S. N.; ZELLWEGER, H.; LINDENBERG, R.: *A familial syndrome of multiple congenital defects*. Bull. Johns Hopkins Hosp., 1964; 114: 402-414.
3. DE DUVE, C.: *Microbodies in the living cell*. Sci. Am., 1983; 248: 78-84.
4. DURAND, P.: *Il controllo delle malattie genetiche del metabolismo: modelli e prospettive future*. Riv. Ital. Pediat., 1986; 12: 1-7.
5. DURAND, P.: *Recent progress on lysosomal diseases*. Workshop «The fourth Int. Congr. Inborn. Errors of Metabolism». Enzyme, in press.
6. DURAND, P.; O'BRIEN, J.: *Genetic errors of glycoprotein metabolism*. Edi-Ermes, Milano, Springer-Verlag Berlin, 1982.
7. GOLDFISHER, S.; REDDY, J. K.: *Peroxisomes (microbodies) in cell pathology*. Int. Rev. Exp. Pathol., 1984; 26: 45-84.
8. KORNFIELD, S.: *Trafficking of lysosomal enzymes in normal and disease state*. J. Clin. Invest., 1986; 77: 1-61.
9. MOSER, H. W.: *Peroxisomal disorders*. J. Pediat., 1986; 108: 89-91.
10. RENLUND, M.; TIETZE, F.; GAHLA, W. A.: *Defective sialic acid agram from isolated fibroblasts lysosomes of patients with Salla disease*. Science, 1986; 232: 759-762.
11. SCHUNTGENS, R. B. H.; HEYMANS, H. S. A.; WANDERS, R. J. A., v.d. BOSCH, H.; TAGER, J. M.: *Peroxisomal disorders: a newly recognized group of genetic diseases*. Eur. J. Pediat., 1986; 144: 430-440.
12. TOLPERT, N. E.: *Metabolic pathways in peroxisomes and glyoxysomes*. Ann. Rev. Biochem., 1981; 50: 133-157.

Terapia della pubertà precoce vera con LHRH_A (Buserelin)

G. GIOVANNELLI; S. BERNASCONI; L. GHIZZONI; C. VOLTA; C. MARCELLINI;
F. FERRARI; R. VIRDIS

RESUMEN: Tratamiento de la pubertad precoz con LH-RH analógica (Buserelin). Cinco niños, 4 varones y 1 hembra, de 6 a 10 años de edad, que sufrían pubertad precoz fueron tratados con hormona analógica liberadora de la hormona luteinizante (LH-RH_A: Buserelin, Hoechst) por vía intranasal (300 µg × 6/día). Los resultados confirman la utilidad de esta medicación en la supresión del eje hipotálamo-pituitario-gonadal, en los enfermos con pubertad precoz. Probablemente, este tratamiento mejore también la talla definitiva, aunque son necesarios estudios más prolongados. **PALABRAS CLAVE:** PUBERTAD PRECOZ. LH-RH ANALÓGICA.

TREATMENT OF PRECOCIOUS PUBERTY WITH ANALOGUE LH-RH (BUSERELIN) (SUMMARY): Five children, 4 males and 1 female, from 6 to 10 year old, who suffered precocious puberty were treated with analogue luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH_A: Buserelin, Hoechst) by intranasal via (300 µg × 6/day). The result confirm the usefulness of this drug suppressing the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in patients with precocious puberty. Likely, this treatment also improve the ultimate stature, although further studies are needed. **KEY WORDS:** PRECOCIOUS PUBERTY. ANALOGUE LH-RH.

INTRODUZIONE

La recente possibilità di utilizzazione clinica di analoghi dello LHRH ha permesso di prendere in considerazione una nuova terapia della Pubertà Precoce Idiopatica. Tale terapia, come le precedenti con ciproterone acetato o progestinici, viene applicata allo scopo di inibire l'attività gonadica (e di conseguenza far regredire i caratteri sessuali secondari) e la maturazione scheletrica (migliorando così la prognosi di crescita).

In questo lavoro presentiamo i risultati ottenuti in 5 bambini dopo 12-18 mesi di

terapia con Buserelin, un analogo dello LHRH (LHRH_A).

MATERIALI E METODI

La nostra casistica comprende 4 femmine ed 1 maschio di età compresa fra 6 e 10, 7 anni, affetti da pubertà precoce vera. La diagnosi è stata posta in base ai seguenti elementi:

1. Comparsa di caratteri sessuali secondari prima degli 8 anni nelle femmine e dei 9 anni nei maschi.
2. Valori di gonadotropine, basali e di picco, nel range puberale.

3. Valori di steroidi sessuali (estrogeni e testosterone) a livelli puberali.

4. Esclusione di cause organiche della pubertà, per mezzo di esami di laboratorio e strumentali (fra cui TAC ed ecografia).

4 di questi soggetti (n. 1-4 Tab. I) sono stati seguiti per 12 mesi, il quinto per 18 mesi. Un paziente (n. 5 della Tab. I) aveva in precedenza avuto un trattamento farmacologico con ciproterone acetato, per 18 mesi, ma senza alcun risultato positivo; tale farmaco, comunque, era stato sospeso 6 mesi prima che iniziasse la terapia con LHRH_A (Buserelin).

Il Buserelin (D-ser [T-Bu]⁶ - LHRH nonapeptide-ethylamide [1-9] HOE 766) gentilmente fornitoci dalla Hoechst Italia* è stato somministrato per via endonasale alla dose di 300 µg/6 volte al giorno. Un controllo auxologico è stato ripetuto dopo 3, 6, 9, 12, 15, 18 mesi dall'inizio della terapia. Prima del trattamento ed ogni 6 mesi successivamente, è stato effettuato un GnRH test (100 µg/m² e.v.), con dosaggio di LH e FSH ai seguenti tempi dall'iniezione: 0-15-30-45-90 minuti. Sempre ad intervalli di 6 mesi sono state valutate anche: la cortisolemia; le funzionalità tiroidea, epatica e renale; l'esame emocromocitometrico, l'esame delle urine.

I dosaggi dell'estradiolo (E₂) e del Testosterone sono stati invece effettuati ogni 3 mesi. LH, FSH, cortisolo, E₂, Testosterone, T₃, T₄, TSH sono stati determinati con metodo RIA. L'«età ossea» (E.O.) è stata valutata secondo gli standard di Greulich e Pyle; la prognosi di crescita (P.C.) secondo il metodo di Bayley e Pinneau.

I dati sono stati espressi come media \pm DS e per l'analisi statistica è stata usata l'analisi della varianza.

RISULTATI

I principali rilievi clinico-auxologici nei 5 pazienti al momento dell'inizio della terapia sono raccolti in Tabella I.

Dopo un anno di terapia (Tabella 2) l'età è risultata uguale a quella di partenza in 3 pazienti (casi 1, 2, 3) mentre è avanzata con la stessa velocità dell'età cronologica nel caso n. 3. In un solo paziente vi è stato un avanzamento dell'età ossea superiore a quello dell'età cronologica (caso n. 4).

Le prognosi di crescita sono migliorate in tutti i casi. Sono infatti passate da un valore medio di 151.7 ± 6.8 a 157.3 ± 6.10 cm ($p < 0.005$). Tale dato è stato ulteriormente confermato nella paziente n. 5 dopo 18 mesi di terapia.

Variabile è stato il comportamento della velocità di crescita, la quale, dopo 1 anno, è apparsa rallentare in 3 casi (n. 1, 3, 5) ed aumentare nei rimanenti 2. In nessun paziente abbiamo notato modificazioni significative dello stadio puberale.

Per quanto riguarda le gonadotropine, i livelli medi basali di LH e di FSH non hanno subito variazioni. L'LH basale prima della terapia era di 6 ± 3.44 mUI/ml e dopo 12 mesi di 8.9 ± 2.5 mUI/ml mentre l'FSH basale era di 8.78 ± 3.67 mUI/ml e dopo 12 mesi di 5.52 ± 1.69 mUI/ml (Tab. III). Significativamente inferiori ai valori iniziali sono i picchi di entrambe le gonadotropine al GnRH test eseguito dopo 12 mesi di terapia; infatti, da un valore medio di 37.4 ± 17.4 mUI/ml l'LH scende a 13 ± 0.5 mUI/ml, mentre l'FSH passa da 22.66 ± 1.13 mUI/ml a 7.16 ± 1.72 mUI/ml ($p < 0.05$) (Tab. III). Questi dati sono confermati nella paziente trattata per 18 mesi. Nonostante la diminuzione significativa dei picchi delle gonadotropine a di-

* ringraziamo, per essa, il Dr. Sessa.

TABELLA I. PRINCIPALI RILIEVI CLINICO-AUXOLOGICI NEI 5 PAZIENTI ESAMINATI PRIMA DELL'INIZIO DELLA TERAPIA

N.	SESSO	ETÀ CRONOLOGICA (ANNI)	ETÀ OSSEA (ANNI)	STADI PUBERALI (TANNER)	VELOCITÀ DI CRESCITA cm/ANNO	PROGNOSI DI CRESCITA cm.	RANGE FAMILIARE cm.
1	M	10,7	13,5	vel. test 10 cc. PH ₃	9	159,6	167
2	F	9	11	B ₃ PH ₃	9,2	153	163,8
3	F	6,8	6	B ₃ PH ₁	8,2	152,7	154
4	F	8	8	B ₁ PH ₃	5,6	155	149,5
5	F	6	11	B ₄ PH ₃	16,4	139	149,8

TABELLA II. PRINCIPALI RILIEVI CLINICO-AUXOLOGICI NEI 5 PAZIENTI ESAMINATI DOPO 6 MESI (a) E DOPO 12 MESI (b) DALL'INIZIO DELLA TERAPIA

DOPO 6 MESI DI TERAPIA (a)						DOPO 12 MESI DI TERAPIA (b)			
N.	SESSO	ETÀ OSSEA ANNI	STADI PUBERALI (TANNER)	VELOCITÀ DI CRESCITA cm/ANNO	PROGNOSI DI CRESCITA cm.	ETÀ OSSEA ANNI	STADI PUBERALI (TANNER)	VELOCITÀ DI CRESCITA cm/ANNO	PROGNOSI DI CRESCITA cm.
1	M	13,5	vel. test 12 cc. PH ₅	9	162	13,5	vel. test 12 cc. PH ₅	7,3	163,1
2	F	11	B ₄ PH ₃	7,6	154	11	B ₄ PH ₄	11,2	158,3
3	F	6,7	B ₃ PH ₁	9,2	153,5	6,10	B ₃ PH ₁	5,9	158,4
4	F	8,5	B ₂ PH ₃	11	158,3	10	B ₃ PH ₄	8,4	159,9
5	F	11	B ₄ PH ₃	8,6	141	11	B ₄ PH ₃	3,9	147

TABELLA III. VALORI DI LH ED FSH PRIMA E DOPO STIMOLO CON GnRH PRIMA DELL'INIZIO DELLA TERAPIA (a), DOPO 6 (b) E 12 MESI (c) DI TRATTAMENTO

N.	a				b				c			
	LH BASE	LH PICCO	FSH BASE	FSH PICCO	LH BASE	LH PICCO	FSH BASE	FSH PICCO	LH BASE	LH PICCO	FSH BASE	FSH PICCO
1	5,9	25,3	6,7	9,8	16,7	15,4	4,7	5,9	8,1	18,2	4,7	8
2	6,3	66,4	12,4	35,7	8,4	6,1	4,7	6,1	12,2	17	7,4	8,7
3	2,5	36,3	6,9	20,5	6,2	6,3	2	2,4	7,8	7,5	5,2	4,8
4	3,8	22,3	4,9	29,5	2,7	12,7	5,8	6,9	10,8	14,4	7	8,4
5	11,5	36,7	13	17,8	4,8	6,5	1	1	5,9	7,8	3,3	5,9

stanza di un anno dall'inizio della terapia si deve sottolineare che anche questi ultimi si possono ritenere come valori da inizio di pubertà.

Nelle 4 pazienti di sesso femminile i valori basali di estradiolo (E_A) sono scesi, dopo soli tre mesi di terapia, a livelli pre-

puberi (< 15 pg/ml) e tali si sono mantenuti.

Nel paziente di sesso maschile si è rilevata una analoga diminuzione a livelli prepuberi del testosterone: da 7.8 ng/ml prima dell'inizio della terapia, a 1.29 ng/ml dopo 6 mesi ed a 0.2 ng/ml dopo

12 mesi. La funzionalità epatica, renale e tiroidea sono rimaste invariate e in nessun caso sono stati osservati effetti collaterali indesiderati.

DISCUSSIONE

Progestinici a antiandrogeni (ciproterone acetato) sono stati tra i farmaci fino ad oggi più usati nella terapia della pubertà precoce vera. Essi si sono dimostrati in grado di indurre la regressione dei caratteri sessuali secondari, ma incapaci di bloccare la rapida maturazione scheletrica tipica di questa condizione morbosa (5). L'avvento degli LHRH_A ha fornito la possibilità di un nuovo approccio terapeutico per la pubertà precoce. I nostri risultati confermano le segnalazioni (1-2-3-4 e 6) secondo le quali l'LHRH_A è capace di una desensibilizzazione ipofisaria con conseguente soppressione della secrezione gonadotropinica e degli steroidi sessuali. Questi effetti sono già evidenti a breve distanza dall'inizio della terapia, come dimostrano i bassi livelli ematici di estradiolo e testosterone dopo 3 mesi, che si mantengono tali in corso di trattamento prolungato. Non abbiamo invece osservato una concomitante regressione dei caratteri sessuali secondari (come riportato da altri Autori; 1-2-3-6) che hanno però usato preparati e vie di somministrazione diversi. Risultati analoghi ai nostri sono comunque riportati da Stanhope *et al.* (4) con l'impiego del Buserelin per via endonasale, pur con dosi differenti da quelle da noi applicate.

La velocità di crescita non ha subito un rallentamento significativo nei primi 6 mesi di terapia; ma dopo 12 mesi è apparso evidente in 3/5 casi, facendo così, supporre la necessità di un periodo prolungato di soppressione gonadica prima

che si possa asservire un miglioramento sul piano clinico.

Un rallentamento della maturazione ossea è stato osservato in 4 pazienti e si è mantenuto costante per l'intero periodo di osservazione; questo ha comportato un miglioramento della prognosi di crescita, come segnalato anche da Mansfield *et al.* (1) in un gruppo di 9 casi seguiti per 18 mesi. L'arresto dell'età ossea e l'aumento della prognosi di crescita fanno ritenere che la statura finale di questi pazienti sarà superiore a quella prevista in assenza di terapia.

Studi longitudinali a lungo termine saranno comunque necessari al fine di confermare questa ragionevole previsione. Solo in un caso (n. 4) non si è evidenziato l'arresto della maturazione ossea; ma esistono fondati dubbi circa la regolare assunzione della terapia da parte di questa paziente.

La discrepanza tra la netta riduzione della velocità di maturazione ossea e la persistenza di una velocità di crescita staturale a livelli pre-terapeutici nei primi 6 mesi non è in accordo con quanto osservato da altri Autori (1-2-3-6) che hanno riscontrato una riduzione parallela dei due parametri. La spiegazione può risiedere nel fatto che essi hanno in genere usato la via sottocutanea, con dossi differenti e su casistiche più ampie. D'altra parte è anche ipotizzabile che l'arresto della maturazione ossea sia dovuto al rapido calo degli steroidi sessuali (già evidente nelle prime settimane di terapia), essendo noto come tali steroidi siano tra i maggiori responsabili della maturazione ossea stessa; mentre per quanto riguarda la velocità di crescita staturale i fattori interessati sono più numerosi e l'azione degli steroidi in questo senso appare essere in gran parte mediata dal sistema GH-somatomedine*.

* In effetti Harris *et al.* (7) riportano un'elevazione della somatomedina-C a livelli puberali nei pazienti affetti da pubertà precoce, con ripristino dei normali valori prepuberli dopo almeno 6 mesi di terapia con LHRH_A.

Tale ipotesi trova riscontro anche nei dati della velocità di crescita dei nostri pazienti dopo 12 mesi di terapia.

In conclusione, i nostri dati confermano l'efficacia dell'LHRH_A nel sopprimere la funzionalità dell'asse ipofisi-gonadi nella

pubertà precoce e fanno ritenere che, con tale terapia, si possa ottenere un miglioramento della statura definitiva di questi pazienti, anche se tale previsione necessita di una conferma da ulteriori studi a più lungo termine.

BIBLIOGRAFIA

1. MANSFIELD, M. J.; BEARDSWORTH, D. E.; LOUGHLIN, J. S.; CRAWFORD, J. D.; BOSE, H. H.; RIVIER, J.; VALE, W.; KUSHNER, D. C.; CRIGLER, J. F.; CROWLEY, E. F.: *Long-term treatment of precocious puberty with a long-acting analogue of luteinizing hormone-releasing hormone: effects on somatic growth and skeletal maturation*. N. Engl. J. Med., 1983; 309: 1286.
2. LUDER, A. S.; HOLLAND, F. J.; COSTIGAN, D. C.; JENNER, M. R.; WIELGOSZ, G.; FAZEKAS, A. T. A.: *Intranasal and subcutaneous treatment of central precocious puberty in both sexes with a long-acting analogue of luteinizing hormone-releasing hormone*. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1984; 58: 966.
3. STYNE, D. M.; HARRIS, D. A.; EGLI, C. A.; CONTE, F. A.; KAPLAN, S. L.; RIVIER, J.; WYLIE, V.; GRUMBACH, M. M.: *Treatment of true precocious puberty with a potent luteinizing hormone-releasing factor agonist: effect on growth, sexual maturation, pelvic sonography, and the hypothalamic-pituitary-gonadal axis*. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1985; 61: 142.
4. STANHOPE, R.; ADAMS, J.; BROOK, C. G. D.: *The treatment of central precocious puberty using an intranasal LHRH analogue (Buserelin)*. Clin. Endocrinol., 1985; 22: 75.
5. KAPLAN, S. L. et al. in GRUMBACH, M. M., SIZONENKO, P. C.; AUBERT, M. (eds.): *The control of the Onset of Puberty*, II, Williams and Wilkins, Baltimore 1984.
6. PESCOVITZ, O. H.; COMITE, F.; HENCH, K.; BARNES, K.; MCNEMAR, A.; FOSTER, C.; KENIGSBERG, D.; LORIAUX, D. L.; CUTLER, G. B.: *The NIH experience with precocious puberty: diagnostic sub-groups and response to short-term luteinizing hormone releasing hormone analogue therapy*. J. Pediatr., 1986; 108: 47.
7. HARRIS, D. A.; VAN VLIET, G.; EGLI, C.; GRAUMBACH, M. M.; KAPLAN, S. L.; STYNE, D. M.; VAINSEL, M.: *Somatomedin-C in normal puberty and in true precocious puberty before and after treatment with a potent luteinizing hormone releasing hormone agonist*. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1985; 61: 152.

L'identification sexuelle chez les filles atteintes d'hyperplasie congénitale des surrénales

M. PIERSON*; B. LEHEUP*; F. HIMON*; E. MANGIN et R. SAVONNIERE**

RESUMEN: Identificación sexual en jóvenes con hiperplasia suprarrenal congénita. Los autores hacen un balance médico y psicológico de 7 chicas con hiperplasia suprarrenal congénita por defecto de 21 hidroxilasa, que ya se hicieron adultas, entre una serie total de 50 casos. Todas las enfermas tienen una vida sexual normal y 5 de ellas están casadas y con hijos. Las diferentes fases de la identificación sexual fueron analizadas retrospectivamente en las 7 enfermas con la ayuda de sus médicos, padres y su propio testimonio. Un error en la selección civil del sexo, el único, necesitó un cambio en el registro a los 33 meses de edad. La incertidumbre acerca de un error en el sexo perturbó más a las madres que a las enfermas, que no parecen tener problemas importantes en su identificación sexual. Por el contrario, hay una correlación directa o indirecta entre las alteraciones del comportamiento social de las chicas y el desequilibrio que los padres sufren secundariamente a la enfermedad. **PALABRAS CLAVE:** HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA. IDENTIFICACIÓN SEXUAL.

SEXUAL IDENTIFICATION IN GIRLS WITH CONGENITAL ADRENAL HYPERPLASIA (SUMMARY): The authors draw up a medical and psychological balance of 7 girls with congenital adrenal hyperplasia by 21 hydroxylase defect, who became adults, among a total of 50 cases. All patients have a normal sexual life and 5 of them are married and have sons. The different phases of sexual identification have been retrospectively analyzed in the 7 patients with the help of their doctors, parents and their own evidence. An error, the only one, in the selection of sex needed a change in the official register at 3 months of age. The uncertainty about the wrong sex upset more to mothers than patients, who does not seem to have important problems about their sexual identification. On the contrary, there is a direct or indirect correlation between the social behaviour disturbs of girls and the imbalance of parents that they suffer secondary to the disease. **KEY WORDS:** CONGENITAL ADRENAL HYPERPLASIA. SEXUAL IDENTIFICATION.

INTRODUCTION

L. WILKINS et ses élèves, en découvrant le mécanisme de la virilisation in utéro des fillettes atteintes de l'hyperplasie

congénitale des surrénales, et du même coup le moyen d'en stopper l'évolution, ont permis à des générations de patientes de parvenir à l'âge adulte et de mener une existence acceptable.

* Service de Pédiatrie I - Hôpital d'Enfants - Centre Hospitalo-Universitaire de Nancy (Allée du Morvan - 54500 - VANDOEUVRE-les-NANCY. France).

** Clinique de Psychiatrie Infanto-Juvenile (Pr. TRIDON) — Hôpital J. B. Thiéry (13, rue de la République - 54320 - MAXEVILLE. France).

Tirés à part: Professeur M. PIERSON.

Avant d'y parvenir, les patientes auront naturellement dû supporter le lourd passé d'un traitement permanent pendant toute l'enfance avec ce que cela représente de pesanteur psychologique et familiale du fait: des consultations fréquentes, des hospitalisations heureusement exceptionnelles, mais aussi des examens biologiques, des examens gynécologiques, et surtout des interventions restauratrices sur les organes génitaux externes.

Si le résultat est extrêmement positif sur le plan médical, somatique et endocrinien, les patientes traitées dans la période déjà ancienne ne sont pas toujours parvenues à l'âge adulte avec un résultat sexuel —anatomique et fonctionnel— sans défaut. Bon nombre même se considèrent comme handicapées.

Les jeunes filles traitées dans de meilleures conditions, qui ont bénéficié des progrès thérapeutiques acquis au fil de l'expérience des équipes pédiatriques, sont parvenues à l'âge adulte avec une taille et une morphologie féminine normales. Leurs fonctions sexuelles se sont établies à l'âge normal et en tous points comparables aux filles du même âge. Leur sexualité n'est pas différente des autres, beaucoup d'entre elles ont eu une vie sexuelle satisfaisante et sont devenues des mères heureuses avec des enfants bien portants.

Dès les années 1960, les Psychiatres du Groupe de WILKINS, MONEY et HAMPTON (1, 2) notamment, avaient soulevé la question de savoir si cette affection ne provoquait pas des perturbations importantes de l'image de soi et de l'identification sexuelle en raison de la forte imprégnation androgénique de ces petites filles avant même la naissance. Les premières enquêtes étaient assez affirmatives sur ce sujet et MONEY n'hésitait pas à dire que l'identité du sexe féminin était jamais acquise pour ces filles, restées presque toutes des «garçons manqués».

STOLLER, Psychanalyste, entrepris une étude à long terme sur une dizaine d'années et publia ses résultats en 1968. Son travail sert encore de pilote à la plupart des études analytiques. Ces études ont été reprises en France dès par SOULE et par KREISLER, avec des conclusions nettement plus nuancées.

A partir de l'expérience de notre Groupe d'Endocrinologie Infantile, qui a suivi depuis les années 1960 une cinquantaine de filles atteintes d'hyperplasie congénitale avec une certaine homogénéité dans le suivi des malades, nous avons voulu, à notre tour, tenter d'évaluer d'une façon plus directe, l'impact de la maladie, des traitements, des relations Médecin-malade-famille et, en général, des autres composantes de l'environnement sur le phénomène identité du genre et sur son élaboration: l'identification sexuelle. Parmi 20 patients qui pouvaient se prêter à ce type d'étude, nous avons sélectionné les 7 des plus démonstratives, qui font l'objet de la description suivante.

OBSERVATIONS

De l'ensemble de nos patientes, 7 sont des adultes depuis plusieurs années. Trois d'entre elles, âgées respectivement de 30, 28 et 20 ans, sont mariées et ont deux enfants chacune. Nous n'avons pas pu, pour elles, reprendre un protocole d'étude psychologique aussi détaillé que pour les 4 autres, mais sur de nombreux points, nous avons des données confrontables avec les autres (Tableau I).

Observation n° 1

Nicole R..., née en 1950, de parents bien portants: taille des parents: 165-150. Le couple se séparera et elle sera élevée par sa mère seule. Née à 8 mois (36 semaines), pesant 4.100 g. pour une taille

de 52 cm., les circonstances de la naissance expliquent qu'on n'a pas porté attention à l'aspect des organes génitaux. Il n'est pas signalé de difficultés de la période néonatale, et retrospectivement, on peut noter l'accélération de la croissance staturale et pondérale à partir de la première année de vie. La mère a noté l'apparition de poils pubiens vers 3 ans. L'aspect «athlétique» de la fillette a été remarqué à l'école maternelle.

A l'entrée à l'école primaire, Nicole, âgée de 6 ans, mesurait 131 cm., et pesait 30 kg. Elle était très masculine de trait avec de l'acné et un peu de moustache. Les premiers médecins consultés s'étonnent de cet état et découvrent pour la première fois l'anomalie des organes génitaux externes. La région pubienne est recouverte de poils, stade V selon PRADER. Un organe érectile médian mesurant près de 10 cm. surplombe une fente très petite, ressemblant à un urèthre hypospade. Les replis labio-scrotaux latéraux sont séparés et ne contiennent aucun organe glandulaire.

Le Chirurgien consulté diagnostique une ambiguïté sexuelle. Le diagnostic exact d'hyperplasie congénitale à forme virilisante pure est porté et le traitement médical est mis en route.

A 7 ans et demi, la taille est de 139 cm., le poids de 34 kg., l'âge osseux de 15 ans. Les premiers signes de puberté féminine: développement des seins, apparaissent à 9 ans et demi. La taille est de 145 cm. La ménarche à 12 ans et demi: taille 150,5 cm., âge osseux: 16 ans. La puberté est complète à 13 ans. Pendant ce temps, Nicole a suivi une scolarité régulière mais médiocre. Elle n'est pas très douée et peu motivée, dolente malgré une apparence physique très masculine. Le clitoris a beaucoup diminué avec le traitement médical. Une ablation subtotale a été réalisée à 10 ans. Le vagin s'est dilaté

en partie spontanément et quelques dilations l'ont rendu fonctionnel. A 17 ans, les premières relations sexuelles ont pu avoir lieu sans problèmes majeurs. A 18 ans: naissance d'un premier enfant bien portant, garçon suivi en consultation pendant quelques mois. A 19 ans: deuxième grossesse, sans difficulté et naissance d'une fille normale. A l'occasion de ces grossesses et des naissances, Nicole a bien voulu reprendre contact avec l'Equipe Médicale qui l'a suivie pendant toute son enfance.

Elle a souffert de sa situation de fillette trop développée aux traits masculins et de cet organe qu'elle identifie à un pénis, même après l'intervention d'ablation. Sa mère, elle-même perturbée par la divorce, n'a pas été capable de la situer clairement par rapport à cet objet. Mois, heureusement, l'apparition des règles, puis les premiers contacts sexuels ont été très encourageants.

Malgré l'opposition de sa mère, elle avait des relations régulières avec le père de son premier enfant, ce qui la rassurait pleinement sur sa situation de femme.

La situation de Nicole est assez originale car il n'y a eu aucune «ambiguïté» sur son sexe féminin jusque vers l'âge de 7 ans, et la situation familiale, avec une mère seule, a eu plus d'impact sur sa personnalité que le problème de la virilisation tardive.

Observation n° 2

Marcelle R... est née le 20 juin 1955. C'est le deuxième enfant, le premier né est un garçon de 18 mois, bien portant. Elle est la première patiente diagnostiquée en 1955. La sage-femme, intriguée par l'aspect des organes génitaux externes, le déclarera comme un garçon. On le prénomera Marcel. Il pèse 3.200 g., mais dès les premiers jours, il a du mal de boire et se déshydrate. Il est accueilli au Service à 17

jours. On note tout de suite l'ambiguïté sexuelle type III de PRADER. Le syndrome de perte de sel est important. Le diagnostic sera confirmé sur l'élimination très élevée des 17 cétostéroïdes et présence de pregnantriol.

Le traitement est mis en route à 2 mois, avec un résultat très rapide à la fois sur le plan somatique et sur celui de l'aspect anatomique des organes génitaux. Le changement d'état civil, s'il ne semble pas beaucoup poser de problème de transcription (Marcelle pour Marcel), est en fait mal vécu par la mère. Le milieu est assez fruste. De plus, le traitement n'est pas très bien suivi, et l'enfant sera hospitalisée à plusieurs reprises pendant les cinq premières années.

La croissance staturale et pondérale est rapide pendant les trois premières années de vie: à 3 ans: 104 cm., et l'âge osseux progresse également très vite: environ 6 ans. Les doses thérapeutiques sont augmentées et la croissance se ralentit. Le clitoris a été enfoui à 7 ans.

* L'enfant est perdue de vue pendant plusieurs années, mais le traitement a été suivi tant bien que mal. La puberté a débuté vers 10 ans, la taille était alors de 145 cm., et l'âge osseux de 16 ans. Premières règles à 12 ans, après plastie vaginale.

Observation n° 3

Fabienne C.H... est née le 11 septembre 1966, de parents bien portants, non consanguins, et de taille supérieure à la moyenne: père: 1 m. 77, mère: 1 m. 73. Poids de naissance: 3.200 g. Diagnostic d'hyperplasie congénitale des surrénales posé à 2 mois, sur l'association ambiguïté des organes génitaux externes, type 3 de PRADER, et vomissements accompagnés de mauvaise prise de poids. Diabète sodé évident. Confirmation biologique immédiate et traitement. La croissance se fait régulièrement.

Le traitement est très bien accepté et bien donné par la famille. A 8 ans, on pratique un enfouissement du clitoris. Les premiers signes de puberté apparaissent à 9 ans et demi. A cette date, Fabienne mesure 137 cm. L'âge osseux est de 12 ans 8 mois. Les règles débutent à 12 ans pour une taille de 148 cm. et une maturation osseuse de 14 ans et demi. On pratique une plastie vaginale à ce moment. La croissance se poursuit encore une année pour se terminer à 151? cm. L'enfance de Fabienne n'a pas été perturbée grâce au diagnostic précoce, et surtout à l'extrême compliance des parents, surtout de la mère. Les entretiens avec Fabienne n'ont pratiquement jamais posé de problèmes et la question sexuelle a été abordée lors de la première intervention. L'étude psychologique approfondie à 19 ans a pu être réalisée sans réticence.

Observation n° 4

Sandrine R... est née le 11 mars 1966, d'une famille modeste et peu attentive. Grossesse normale, accouchement à terme. 3.400 g. L'anomalie des organes génitaux externes est notée: pseudohermaphroditisme de type III: il n'y a pas d'incidents métaboliques et le diagnostic d'hyperplasie n'est pas porté. Il sera suspecté à 5 ans sur le vu du développement du clitoris et de la pilosité pubienne, ainsi que l'avance staturale (123 cm.), correspondant à 7 ans 9 mois, et un âge osseux de 11 ans.

Traitement mis en route mais qualité du suivi médiocre. Néanmoins, les signes de puberté se précisent à partir de 6 ans et demi. L'âge osseux est alors de 12 ans et la taille de 131 cm. Un contrôle à 14 ans et demi, après plusieurs années de «relâchement», constate que la taille adulte est pratiquement atteinte: 151,5 cm. pour un âge osseux supérieur à 17 ans, mais les règles ne sont pas apparues.

On pratique l'enfouissement du clitoris. Le traitement est mal adapté et mal

suivi, la famille peu coopérante et l'adolescence très immature. Après réajustement thérapeutique, les règles apparaîtront à 15 ans, irrégulièrement pendant les deux premières années. A l'âge de 19 ans, la jeune fille est très renfermée et il est difficile d'aborder avec elle les problèmes sexuels, pas plus qu'avec la famille. On ne sait pas grand chose d'une sexualité probable mais plus on moins secrète.

Observation n° 5

Corinne K...-C... est née de 17 juillet 1961. 2e enfant d'un couple dynamique et évolué, mais qui, malheureusement, va se séparer peu de temps après la naissance de Corinne. L'anomalie des organes génitaux externes a été reconnue à la naissance. Il s'agit d'un type III de PRADER. On hésite un peu sur le sexe à déclarer. Une certaine angoisse maternelle s'installe mais celle-ci est accrue du fait de problèmes conjugaux. Personne ne soulève le diagnostic de troubles endocrinien. Ils ne sont suspectés qu'à 5 ans, à cause de l'apparition d'une pilosité pubienne et de l'augmentation de volume du clitoris. Le diagnostic est porté à 5 ans 4 mois: Corinne est grande: 119 cm., et musclée. L'âge osseux correspond à 8 ans et demi.

Le traitement est mis en route, malheureusement plus ou moins bien suivi du fait du divorce des parents. L'ouverture du sinus uro-génital est réalisée à 5 ans et demi. Les premiers signes de puberté apparaissent à 8 ans 4 mois. A ce moment, Corinne mesure 131 cm. et l'âge osseux est de 11 ans 3 mois. On pratique une clitoridectomie sub-totale. Les premières règles font leur apparition à 11 ans 7 mois. La taille est alors de 146 cm., le poids de 38 kg., l'âge osseux de 12 ans. A partir de cette période, la situation familiale s'étant stabilisée, Corinne semble bien plus motivée pour son traitement et la puberté s'achève dans de

bonnes conditions. L'examen gynécologique montre un vagin anatomiquement satisfaisant, qui ne nécessite plus d'intervention, ni même de dilatation.

Revue à l'âge de 21 ans, Corinne se prête facilement aux examens demandés, et à l'entretien psychologique. Elle s'est mariée il y a un an et vient de mettre au monde un garçon bien désiré, et sans problème de grossesse ni d'accouchement.

Taille adulte acquise: 152,5 cm. (mère: 1 m. 55, père: 1 m. 83). Morphologie très féminine. Sexualité en activité, sans problèmes apparents. Désire se marier et avoir des enfants. L'essentiel de ses perturbations réside dans la séparation des parents.

Observation n° 6

Collette BR..., épouse S... est née en 1958. Le pseudohermaphrodisme de type III a été noté à la naissance mais le diagnostic d'hyperplasie congénitale des surrénales n'a pas été fait. Pas d'incident notable pendant les premières années de vie. Le sexe féminin n'a pas été mis en discussion, et l'enfant élevée en fille.

Le diagnostic et le traitement ont été mis en oeuvre à 8 ans 9 mois. A ce moment, la taille est de 148 cm., et l'âge osseux de 12 ans 9 mois. La virilisation était importante, notamment la pilosité génitale. Les seins se sont développés dès la mise en route du traitement, et les règles sont apparues à 9 ans 10 mois. La taille était alors de 158,5 cm. Le poids de 51 kg., et l'âge osseux de 13 ans 9 mois. Un arrêt intempestif de traitement fit stopper les règles. La reprise après quelques mois les fit réapparaître. Ce n'est qu'à 17 ans qu'on pratiqua une plastie périnéale qui permit rapidement des rapports sexuels satisfaisants. A 20 ans, Collette avait une vie conjugale normale et elle mit au monde à 22 ans, un enfant normal à terme par voie basse (ventouse) et un deuxième

TABLEAU I. RESUME DE LES 7 OBSERVATIONS

	Nicole R...	Marcelle R...	Fabienne CH...	Sandrine R...	Corinne K...-C...	Colette B...	Michèle G...
Famille	Mère célibataire	Fruste	Bien	Médiocre	Bien. Divorce	M. Célib.	Difficile divorce
N° fratrie	2	2	3	1	2	2	1
Terme	36 semaines	36 sem.	N	N	N	N	N
P.N.	4.100 g.	3.200 g.	3.500 g.	3.400 g.	3.600 g.	?	3.400 g.
Taille	53 cm.	50 cm.	51 cm.	50 cm.	50 cm.	?	51 cm.
O.G.E.	Pas noté	PRADER 3	Stade 3	Stade 3	Stade 3	Stade 3	Stade 3
Diagnostic	7 ans	2 mois	2 mois	5 ans	5 A 4 M	8 A 9 M	3 semaines
A.O.	16 ans	1 an	9 mois	11 ans	8 A 1 M	12 A 9 M	12 mois
A. St.	137 cm.	1 an	9 mois	7 A 3 M	7	12 A 3 M	55 cm.
Traitement	+	±	++	+	++	+	+
Puberté II	10 ans	10 ans	9 ans ½	6 A 6 M	8 A 4 M	8	9 ans
A.O.	16 ans	15 ans	12 ans	12 ans	11 A 7 M	12	12 ans
1ère règles	12 ans	12 ans	12 ans	15 ans	14 ans	9 A 10 M	12 ans
A.O.	16 ans	16 ans	14 ans ½	14 ans	146 cm.	13 A 7 M	13 ans
A. St.	145 cm.	145 cm.	148 cm.	145 cm.	N	158 cm.	155 cm.
Cycles	N	±	N	N	N	N	N
Sexualité	N	?	N	?	1 enfant	N	N
Fécondité	2 enfants	?	?	?	Bon	2 enfants	?
Niveau Mental	N	N	Bon	Bon	±	Bon	N
Scolarité	±	0	Bien	Bien	Mariée	Bien	±
Status fam.	Mariée	0	Mariée	Concub.	Bien	Mariée	Célibataire
Etat psych.	Bien	Caractérielle	Bien	Bien	8	Bien	± Bien
Eufouissement	8 ectomie	7	8	11 ans	Non	9	6 et 9 ans
Plastie	12 ans	10	12	15 ans	152 cm.	17 ans	10 ans
Taille adulte	150,5 cm.	149 cm.	151,5 cm.	151,5 cm.		165 cm.	151 cm.

me, deux ans plus tard. Les contacts avec cette jeune femme sont faciles.

Sa taille est de 167 cm., son morphotype est bien féminin, malgré une musculature «sportive» et une pilosité sexuelle abondante. Elle se sent tout à fait bien «dans sa peau» et ne conserve que le souvenir désagréable de la plastie vaginale et des dilatations quotidiennes poursuivies pendant une année.

Observation n° 7

Michèle G... est née le 14 mars 1968. Le diagnostic de pseudo-hermaphroditisme stade IV de PRADER est porté à la naissance. Michèle est déclarée et élevée en fille.

A 6 ans, on procède à on constate au cours d'une consultation des signes avancés de puberté avec un morphotype qui se masculinise: on procède à un ré-enfouissement du clitoris et à la réadaptation du traitement hormonal: HYDROCORTISONE et FLUDROCORTISONE.

La génitographie montre le bon développement du vagin et de l'utérus. Une vulvoplastie est pratiquée à 10 ans. Une vaginoplastie d'agrandissement à 13 ans, suivie de dilatations vaginales jusque 14 ans et demi. L'évolution pubertaire se produit spontanément vers 12 ans. Michèle a ses premières règles à 12 ans et demi.

Sur le plan socio-familial, Michèle est assez défavorisée. Elle est le produit d'une grossesse accidentelle et culpabilisée d'une mère de 16 ans. Elle est confiée à la grand-mère maternelle pendant 4 ans. la mère, remariée deux fois, la prend chez elle à 6 ans, mais peu de temps: jusqu'au second divorce. Michèle est alors placée en Foyer. A 13 ans et demi, elle intègre un autre foyer, sa grand-mère ne voulant pas la reprendre chez elle. Nous rencontrons Michèle à 14 ans. Dépressive et agressive (proteste contre sa maladie, contre son père, etc...), elle se montre attachée à sa mère (qui l'a abandonnée et vit dans le

sud de la France), et à sa grand-mère maternelle. Elle sait qu'à la naissance, «on l'avait prise pour un garçon», mais elle ne manifeste aucun doute quant à son identité féminine, au cours d'entretiens répétés. Cette orientation se fit plus nette dans les mois suivants, Michèle devint plus coquette, exprima le désir de se marier et d'avoir des enfants, avait un petit ami et prenait la pilule.

Peur-être pourrait-on supposer que le doute initial, ou l'erreur de la nature, s'était déplacé sur des conflits moins vitaux que le choix du sexe psychologique: Michèle semblait sensible aux situations de mensonges, et y réagissait par une certaine culpabilité (coupable d'avoir aidé sa mère à divorcer, en usant d'un mensonge; mal à l'aise de ne pouvoir révéler à ses deux demi-soeurs qu'elle était aussi de la famille).

RESULTATS

Nous avons retrouvé dans toutes nos observations, certaines caractéristiques communes:

L'ambiguïté des organes génitaux externes à la naissance a le plus souvent eu un impact très important sur la mère, puis sur la famille; tandis que l'identité sexuelle a pu s'établir sans ambiguïté chez nos patientes.

Par ailleurs, les relations mère-fille se sont souvent avérées conflictuelles, reflétant par là parfois les conflits internes des adolescentes, mais n'entamant en rien leur certitude d'être des filles; leur maladie, les contraintes et les agressions qu'elle impose, n'est cependant pas étrangère à la forme des conflits (cf. Michèle G.).

La certitude que toutes nos patientes avaient d'être des filles, était bien intégrée dans leur JE, elles pouvaient parler de leur désir en tant qu'être sexué. La

persistance d'un bourgeon péniforme au-delà de l'âge de 2 ans, ou la masculinisation tardive survenues chez certaines de nos patientes (Nicole R.) n'ont pu entamer cette certitude; par contre, ces aléas de leur maladie ont déclenché des réactions diverses, réactions retrouvées habituellement devant ce qui est ressenti comme une menace, une atteinte à l'intégrité de l'image corporelle.

DISCUSSION

Selon L. KREISLER, l'identité sexuelle est le fait, pour un individu, de se reconnaître et d'être reconnu par autrui, comme appartenant au sexe féminin ou au sexe masculin.

L'étude des ambiguïtés et des intersexualités a bien contribué à éclairer les aspects et la genèse de la psychosexualité normale.

Trois constatations se sont successivement dégagées, que nous retrouvons bien expliquées chez nos patientes:

1. L'identification sexuelle s'élabore conformément au sexe éducatif, même si celui-ci est en contradiction avec le sexe génétique ou biosomatique.

Le sexe dans lequel la mère va élever son enfant est essentiellement déterminé par l'aspect des OGE. Dans les cas d'ambiguïté des OGE, le rôle du personnel médical est déterminant: son attitude sans ambiguïté procurera à la mère la certitude que la nature ne peut lui donner.

2. Très précoce, l'identité sexuelle est établie de façon sûre à 2 ans, et sans doute même avant.

3. L'identité sexuelle est indélébile. Elle forme une empreinte psychologique, et sa remise en cause au-delà de 2-3 ans a toujours provoqué des troubles importants (sauf dans le cas de «personnalité hermaphrodite»).

Actuellement, ce problème est devenu très rare, une seule fois dans notre expérience, le sexe a dû être rectifié à l'état civil, à 3 mois, et cela n'a pas posé de problèmes majeurs.

Trois éléments vont contribuer à l'établissement de l'identité sexuelle, selon R. STOLLER: la mère, avec derrière elle la pression d'institutions sociales, ancrées dans le registre biologique; l'enfant, avec son apparence physique et sa dynamique interne de développement; la relation entre ces deux éléments, relation dyadique, relation d'identifications.

1. *Le pôle maternel*: La grossesse et la maternité représentent pour la femme, un nouveau stade dans son évolution affective. La période des premières semaines après l'accouchement, dite «période d'attachement au bébé», est propice à la constitution de quelques empreintes chez la mère, des caractéristiques sans doute très simples, dont le sexe de son enfant; la certitude du sexe de l'enfant se basant habituellement sur la perception des OGE.

Dans tous nos cas, les OGE étaient ambigus et répondaient au type III ou IV de PRA-DER.

L'entourage, et en particulier le médecin et la sage-femme, ont eu alors un rôle particulièrement bien mis en évidence dans tous nos cas. Rappelons que nos patientes sont nées dans les années 1950-1960 et que les causes des ambiguïtés sexuelles n'étaient pas toujours bien connues des médecins et leurs collaborateurs.

Ainsi, l'expérience des intersexuels a démontré l'importance première de ces facteurs d'environnement dans l'établissement de l'identité sexuelle.

2. *Le pôle infantile*: a) L'élément génétique déterminant le sexe morphologique est contrecarré par un élément hormonal dans le cas de nos patientes.

b) Un autre élément génétique cependant, ayant sous sa dépendance, les

cycles des stades évolutifs de développement décrits par la psychanalyse, va s'exprimer et entrer en relation avec l'environnement représenté essentiellement par la mère.

Il est probable que la cristallisation définitive de l'identité sexuelle est l'enjeu du «stade du miroir» décrit par LACAN, et se déroulant entre 6 et 18 mois.

c) La notion de bisexualité, adoptée par la psychanalyse, désigne la potentialité présente en chacun de nous d'une évolution vers l'un ou l'autre sexe, aussi bien morphologique (comme le démontrent bien nos patientes), que psychologique.

L'identité sexuelle étant la résultat d'une imprégnation inconsciente de l'une des deux tendances.

3. *La relation d'identification:* L'identification est un processus psychologique fondamental décrit par FREUD, et par lequel un sujet assimilé une propriété de l'autre et se transforme sur le modèle de celui-ci (cf. le langage). L'identité sexuelle n'est pas simple imitation, mais appropriation d'une caractéristique de la mère se rapportant à un élément commun à la mère et à l'enfant, et qui pourrait être l'image du corps, inconsciente, et renvoyant au Désir de chacun.

Dès les premières années, grâce à la relation émotionnelle qui s'établit entre l'enfant et sa mère, celle-ci contribue chez son enfant à l'élaboration de son image corporelle, dont l'identité sexuelle représente un des aspects conscients.

L'image corporelle se distingue ainsi du schéma corporel, donnée gnostique constamment présente à l'esprit, dépendant de nos impressions coenesthésiques et conservant ainsi des attaches biologiques plus directes.

Chez certaines de nos patientes, des phénomènes de virilisation tardive ont pu ainsi modifier le schéma corporel sans mo-

difier leur image du corps, à laquelle se rapporte leur désir. Leur demande, ou celle de la mère, de rectifier leur morphologie allait donc toujours dans le sens de leur identité sexuelle.

Mise en place vers l'âge de 2 ans, l'identité sexuelle peut être considérée comme un «organisateur» (SPITZ), résultat d'un processus d'intégration de divers courants de développement les uns aux autres. La conséquence en sera une restructuration du système psychique à un niveau plus complexe, l'identité sexuelle intervenant alors comme un axe régulateur sur tout le développement à venir; elle introduit une nouvelle façon d'être.

Les entretiens avec nos patientes nous ont permis de constater que ce processus d'intégration a pu aboutir à l'établissement d'une identité sexuelle conforme au sexe éducatif; pourtant il y avait dans le vécu de chacune d'elles bien des éléments qui eurent fait penser à des obstacles majeurs. C'est probablement l'indice que l'attitude des mères de ces jeunes filles a été déterminante, par leur certitude sur le sexe de leur bébé, puis leur assurance éducative et affective. Les problèmes relationnels survenus par la suite ont eu des conséquences diverses, conflits psychiques et troubles du comportement, mais fait important, n'ont jamais perturbé le schéma d'identification sexuelle ni leur comportement sexuel ultérieur (pas d'homosexualité par exemple).

CONCLUSIONS

Il a été démontré que les différents éléments qui vont concourir à l'établissement de l'identité sexuelle s'impriment chez le nourrisson dès la naissance, et ceci à travers un comportement spécifique de la mère. Ces impressions vont se fixer, un peu avant deux probablement, et former une empreinte. C'est ce que STOLLER a appelé le «noyau d'identité de genre», irréversible.

La détermination du moment précis de ce choix paraît avoir un support biologique, de même que le sens donné, féminin ou masculin. Support biologique lui-même articulé aux fondements biologiques des comportements de l'entourage.

Dans le cas de PHF par hyperplasie surrénale, une prise en charge de la dyade mère-enfant a pour but de soutenir chez l'un et l'autre les comportements spécifiques, adaptés au sexe génétique de l'enfant, et déroutés par la configuration ambiguë des organes génitaux externes.

BIBLIOGRAPHIE

1. WILKINS, L.: *Diagnostic, choix du sexe et traitement des anomalies de la différenciation sexuelle*. Congrès Intern. Pédiatrie, 1959, Montréal.
2. MONEY, J.; HAMPSON, J. G.; HAMPSON, J. L.: *Hermaphroditism recommendation concerning assignment of sex, change of sex, and psychological management*. Bull. John's Hopkins Hosp., 1955; 97: 284-300.
3. STOLLER, R. J.: *Recherches sur l'identité sexuelle*. 1978, Gallimard, Paris.
4. SOULE, M.: *Carences de soins maternels dans la petite enfance*. Psychiatr. Enfant, 1958; 1: 523-540.
5. KREISLER, L.: *Les intersexuels avec ambiguïté génitale*. Psychiatr. Enfant, 1970; 13: 127-135.
6. LACAN, A.: *Ecrits*. Le Seuil, 1968, Paris.
7. SPITZ, J.: *De la naissance à la parole*. P.U.F., 1968, Paris.

Le reflux gastro-oesophagien chez l'enfant: d'après une expérience de 3.000 cas

J. BATTIN* et J. GUILLET**

«Gr ce à la création du Groupe Latin de Pédiatrie en 1981, j'ai pu connaître et apprécier l'amitié du Professeur E. S NCH Z-VILLARES. C'est donc avec plaisir que je réponds à l'honneur de participer à son jubilé en traitant d'un sujet auquel il s'est beaucoup intéressé».

Professeur J. BATTIN, Universit  de Bordeaux

RESUMEN: El reflujo gastroesofágico (RGE) se ha convertido en una entidad funcional por su frecuencia elevada y su mejor diagnóstico gracias a las nuevas técnicas exploratorias. El esfínter gastroesofágico inferior controla la continencia del card s y los autores muestran los factores fisiológicos y los factores exógenos que pueden modificar sus presiones. El cuadro clínico es diferente de acuerdo a la edad. Los síntomas gastrointestinales son muy corrientes en los lactantes. Las manifestaciones respiratorias aparecen principalmente después de los 2 años de edad y son muy engañosas. El cuadro clínico del recién nacido es el más recientemente descrito. El RGE pudiera también estar relacionado con el síndrome de muerte súbita del lactante. La Escuela de Burdeos proporciona su larga experiencia en cine-gastro-escintigrafía que es comparada a otras técnicas de seguimiento. Resulta más fisiológica y no se precisa la hospitalización. PALABRAS CLAVE: REFLUJO GASTROESOFÁGICO. V MITOS. ESF INTER ESOFÁGICO.

THE GASTROESOPHAGEAL REFLUX IN CHILDHOOD. EXPERIENCE FROM 3.000 CASES (SUMMARY): The gastroesophageal reflux (GER) has become a complete functional entity due to its high frequency and its better diagnosis with new exploratory techniques. The lower oesophageal sphincter control the card s continence and the authors show the physiological factors and the exogenous factors which can modify the pressures in the lower oesophageal sphincter. The clinical picture is different according to the age. Gastrointestinal symptoms are very common in infants. Respiratory manifestations appear after 2 year of age and they are very misleading. The clinical picture of newborn is the most recently described. The GER could also be related to sudden infant death syndrome. The School of Bordeaux provides his prolonged experience in cine-gastro-scinigraphy which is compared to other follow-up techniques. It is more physiological and the hospitalization is not needed. KEY WORDS: GASTROESOPHAGEAL REFLUX. VOMITING. OESOPHAGEAL SPHINCTER.

* Clinique Universitaire de Pédiatrie et Génétique Médicale, Pr. J. BATTIN, Hôpital des Enfants, CHU 33000 Bordeaux, France.

** Service de Biophysique, Dr. J. GUILLET, Centre Hospitalier d'Agen, 47000, France.

INTRODUCCIÓN

L'histoire du reflux gastro-oesophagien (RGO) est exemplaire de l'évolution des concepts en médecine. Considéré d'abord comme secondaire, il était seulement associé à la constatation radiologique de hernies par l'hiatus oesophagien qu'il fallait opérer, ou de malformations cardio-tubérositaires à l'origine de vomissements du nourrisson qui devaient disparaître en quelques mois. C'est grâce à l'adjonction au transit radiologique et à l'endoscopie, techniques anatomiques, d'épreuves fonctionnelles telles que la manométrie, la pHmétrie et la scintigraphie que l'on démontra la grande fréquence du RGO et son rôle dans des situations pathologiques où on ne le soupçonnait pas, troubles respiratoires chroniques de l'enfant, et plus récemment, accidents paroxystiques post-nataux à risque vital.

Le reflux est devenu alors une entité à part entière et la terminologie de malposition surannée. Si la littérature continue à être abondante à son sujet, c'est parce que de nombreuses questions sont encore en suspens. Dans quelles mesures est-il physiologique? Quelle est sa responsabilité réelle dans la pathologie respiratoire chronique, à l'évidence multi-factorielle, ce qui impose sa quantification? Les reflux constatés chez l'adulte ont-ils débuté dans l'enfance? Quelle est l'efficacité du traitement médical, la meilleure position à adopter pour réduire le reflux et quelle est son évolution à long terme? Quant au recours au traitement chirurgical anti-reflux, après quel délai faut-il le proposer et quels en sont les résultats à long terme? De grands progrès ont été obtenus grâce à la recherche plus méthodique du reflux dans les centres pédiatriques, grâce aux mises au point périodiques et aux congrès (1). Si tel est le cas dans les pays industrialisés, il ne faut pas oublier qu'il n'en est malheureusement pas de même

dans les pays de moindre niveau économique où les enfants sont amenés en grand nombre au stade terminal de la sténose peptique (2).

A défaut d'estimations précises suivant les âges, la fréquence du RGO peut être estimée à environ 1/500 à 1/1000 dans le tranche de 2 mois à 15 mois et d'environ 1/5000 de 2 à 15 ans. Cette grande fréquence et le souci de sa recherche —au point de provoquer une certaine saturation— sont prouvés par les chiffres du service de Médecine Nucléaire du C.H.U. de Bordeaux (Pr. BRENDÉL): du 1 janvier 1985 au 30 juin 1986, sur 459 recherches de RGO par scintigraphie, 203 étaient négatives, 33 correspondaient à un reflux minime et 223 à un reflux majeur, soit dans 48 % des demandes.

PHYSIOPATHOLOGIE

Le cardia doit permettre le transit normal des aliments, s'ouvrir à l'occasion des éructations et des vomissements et s'opposer au reflux gastro-oesophagien. La continence est assurée par le système sphinctérien inférieur de l'oesophage. Il s'agit d'un dispositif fonctionnel et non d'un véritable sphincter au sens anatomique. Sa définition est manométrique: zone de haute pression oesophagienne distale qui se relâche lors de la déglutition.

La continence est facilitée par l'existence d'un dispositif anatomique qui comprend l'hiatus diaphragmatique qui forme une fronde péri-oesophagienne, l'angle de His, très aigu, formé par la jonction oesogastrique, la valvule formée par la jonction des muqueuses oesophagienne pavimenteuse stratifiée et gastrique cylindrique, et les mésos d'amarrage. Ces derniers ont leur importance. De leur relâchement dépend le glissement de l'oesophage et de la grosse tubérosité vers le thorax créant des malpositions cardio-tubérositaires et des hernies

hiatales par glissement, et le reflux de liquide gastrique acide.

La zone d'hyper-pression est sensible à divers agents physiologiques et pharmacologiques qu'il est utile de connaître (Tableau I), en particulier ceux favorisant la diminution de pression du sphincter inférieur de l'oesophage (SIO) car les études manométriques ont montré la corrélation entre le reflux pathogène et une basse pression du SIO. Ces mêmes études ont montré que la gravité du reflux est liée au nombre et à la durée des accès de reflux, ce qui les oppose au reflux physiologique occasionnel de brève durée et limité à l'oesophage terminal.

contraire, inquiètent moins, en raison de leur banalité chez le petit nourrisson. Leur persistance, malgré l'épaississement des repas et leur association à d'autres symptômes, doivent mettre en éveil.

— L'anorexie manifestée par un refus du biberon, les pleurs pendant l'ingestion, l'agitation nocturne ou postprandiale, traduisant le caractère douloureux du reflux, ne doivent pas être interprétés comme de simples caprices.

— Le caractère sanglant des régurgitations, les hématémèses de sang pur, la pâleur par anémie hypochrome due au saignement occulte, motivent une oesophagoscopie qui montrera une oesopha-

TABLEAU I

	Subst. diminuant pression du SOI	Subst. augmentant pression du SOI
PHYSIOLOGIQUES	Sécrétine, cholécystokinine	Gastrine
	G.I.P. - V.I.P.	Prostaglandines F ₂
	Glucagon - progestérone - estrogènes	Acétylcholine
	Prostaglandines, E ₁ , E ₂ , A ₂	α - adrénérergiques
	β - adrénérergiques	Repas protéique
	Dopamine	Motiline
	Histamine H ₂	Histamine H ₁
	Repas gras	Pression abdominale
		Enképhalines
PHARMACOLOGIQUES	Anticholinergiques	Cholinergiques
	β_2 - adrénérergiques	Métoclopramide
	Contraceptifs oraux	Trimébutine
	Théophylline	Indométacine
	Chocolat (théobromine)	
	Alcool	
	Nicotine (inhalation passive)	

MANIFESTATIONS CLINIQUES ET EVOLUTIVES DU RGO

1. Troubles digestifs

— Le rejet alimentaire post-prandial est précoce, dès la naissance. Quant il est important, véritable vomissement, il inquiète l'entourage et fait rechercher une anomalie digestive. Les régurgitations, au

gite peptique à l'un des trois stades. Celle-ci évolue en général favorablement dans la période post-natale sans que l'intervention chirurgicale soit nécessaire (GHI-SOLFI, 1).

— Un retentissement pondéral est rarement observé sous nos climats, à cause de la vigilance des parents et de la recherche du reflux au moindre doute par les pédi-

tres avertis. La dénutrition implique une forme compliquée, apanage des pays de la zone intertropicale où la reconnaissance se fait par la dysphagie au stade de la sténose peptique (2). A l'inverse, un état floride ne saurait à lui seul exclure un reflux.

2. Troubles respiratoires

Ceux-ci apparaissent après un délai variable. La toux chronique, surtout nocturne, en rapport avec le decubitus, a une grande valeur d'orientation associée aux régurgitations, car elle prouve la contamination bronchique.

Une forme respiratoire peut même être envisagée, depuis que le reflux est recherché systématiquement dans les bronchites dyspnéiques ou non, les pneumopathies segmentaires, en particulier celles du lobe moyen, les syndromes asthmatiques (8), les laryngites récidivantes, les toux chroniques. Le pourcentage de reflux varie selon les séries et la technique employée, de 10 % à

51 % dans notre expérience utilisant la ciné-oeso-gastro-scintigraphie (COGS) (Tableau II) (14). Il est clair que dans les affections respiratoires où la nature allergique est affirmée par les tests biologiques (IgE, RAST) la présence d'un reflux a la valeur d'un facteur surajouté à beaucoup d'autres. Dans l'asthme, le RGO peut être secondaire à la distension thoracique et disparaître avec l'amélioration clinique: la Théophylline est déconseillée en pareil cas car aggravant le reflux. Cependant, dans une série de 600 cas, le RGO nous est apparu la seule cause dans 10 % (Tableau III), pour BACULARD et Coll. (1) pour 8 %. Le devenir de ces patients est mal connu.

Mais l'amélioration ou la disparition de la symptomatologie respiratoire est quasi-constante après cure de RGO, lorsqu'aucune autre cause n'est indentifiée. La contamination pulmonaire est rarement mise en évidence, mais présente, elle affirme la pathogénicité respiratoire du RGO (14).

TABLEAU II. FREQUENCE DU R.G.O. DANS LES B.P. RECIDIVANTES

AUTEURS		N	METHODES DE DIAGNOSTIC	% R.G.O.
FRIEDLAND	1973	54	T.O.G.D.	48
DANUS	1976	44	T.O.G.D. + man.	59
DUTAU	1977	36	T.O.G.D. + endo.	10
DARLING	1978	507	T.O.G.D.	68
SHAPIRO	1979	19 asthmes cortico-dépendants > 8 ans	T.O.G.D. + man. pH - Test H Cl	47
EULER	1979	30	T.O.G.D. + man. + pH + endos.	63
BOONYAPRAPA	1980	20	Scintigraphie	25
BACULARD	1981	500 > 3 ans	T.O.G.D. et siphonnage	64
BERQUIST	1981	87 (5 mois - 16 ans)	T.O.G.D. + test H Cl man. + endos. + biopsie	49
GUILLET	1984	600 (4 mois - 16 ans)	C.O.G.S.	51

TABLEAU III. BRONCHO-PNEUMOPATHIES RECIDIVANTES R.G.O. / C.O.G.S.
n = 600 (Bordeaux)

DEGRE DU R.G.O.	4 m - 4 ans	4 - 8 ans	8 - 16 ans	4 m. - 16 ans TOTAL (%)
Absent	42 %	30 %	38 %	36 %
Mineur	10 %	18 %	9 %	13 %
Majeur	48 %	53 %	53 %	51 %
Contamination pulmonaire				3 %
Signes respiratoires cliniques déclenchés par R.G.O.				7 %
R.G.O. seule cause identifiée				10 %

3. *Malaises et accidents paroxystiques comportant un risque de mort subite*

On y insiste depuis quelques années, car ils posent un problème de gravité immédiate, par leurs récides et la responsabilité du RGO dans la mort subite du nourrisson. Il s'agit d'accès cardio-respiratoires et/ou neurologiques, de pâleur, de cyanose, d'hypotonie, de gêne respiratoire paroxystique, ou d'apnées, de bradycardie, de perte de connaissance survenant pendant ou après, de bradycardie, de perte de connaissance survenant pendant ou après la tétée, pendant la veille ou le sommeil, lors de cris ou des changements de position (22). Certains accidents nécessitent une réanimation d'urgence, tandis que d'autres ont récupéré à domicile sous l'effet d'une simple stimulation, réalisant le classique «near missed sudden infant death syndrome», autrement dit l'enfant rescapé de mort subite.

Comme pour la deuxième rubrique, le pourcentage de RGO dans les malaises graves du nourrisson varie avec les auteurs, l'orientation des services, les protocoles. Pour HERBST, la corrélation est de 100 %: sur des enregistrements simultanés, il constate que l'apnée survient juste après le reflux, alors qu'il persiste des mouvements thoraciques, ce qui suggère un laryngospasme (15, 16). Pour FARRELL et Coll., le pourcentage est de 49 % (6). Pour FOUCAUD, CARGILL et NAVARRO, qui explorent avec un protocole complet et rigoureux 22 nourrissons, il est de 65 %: sur les 15 nourrissons qui ont un RGO certain, affirmé par la concordance de deux examens pathologiques, 5 seulement sont des rejeteurs chroniques (7). L'expérience bordelaise sur 164 cas aboutit également à 65 % (Tableau IV).

Le meilleur argument est d'ordre évolutif et thérapeutique, quand les apnées

TABLEAU IV. RISQUE DE MORT SUBITE - EPISODES D'APNEE, CYANOSE...
R.G.O./C.O.G.S. n = 164 (Bordeaux)

DEGRE DU R.G.O.	0 - 1 mois	1 - mois	4 - 12 mois	0 - 12 mois
Absent	33 %	27 %	60 %	35 %
Mineur	5 %	30 %	10 %	17 %
Majeur	62 %	43 %	30 %	48 %
Contamination pulmonaire				4 %

disparaissent avec le traitement médical ou chirurgical et la normalisation du score pHmétrique (FARRELL). Ainsi, parmi les nombreuses étiologies incriminées dans les malaises graves du nourrisson et à côté de l'hypertonie vagale paroxystique, les avis convergent actuellement pour un rôle nocif du RGO, ce qui requiert de le rechercher et de le traiter afin de protéger ces nourrissons du risque de mort subite (22).

Lorsqu'une contamination pulmonaire est mise en évidence, secondaire au reflux gastro-oesophagien, la pathogénicité du RGO dans l'accident paroxystique peut être affirmée (9).

Les reflux secondaires méritent seulement une mention. Ils sont associés à diverses anomalies digestives, telles que atresie oesophagienne, sténose du pylore (Sd de Roviralta), hernie hiatale vraie, grands encéphalopathes, trisomiques.

Le tableau récapitulatif des *trois principaux motifs de recherche* de RGO (d'après 151 cas repris dans la thèse de E. DUCHANGE-CHRISTOPHE, Bordeaux, 1982) montre l'intérêt de distinguer trois formes en fonction de l'âge et de la fréquence: une forme digestive classique pendant la première année, une forme respiratoire au delà de deux ans. Il nous paraît légitime d'isoler une forme du nouveau-né qui risquerait d'être occultée par la notion d'incompétence passagère du SOI et du reflux quasiment physiologique en période néonatale. C. LEJEUNE et MANACH ont repris en 1980 l'étude de 100 dossiers de nourrissons porteurs de reflux dont la symptomatologie avait débuté pour 75 % avant le 10^{ème} jour de vie. Ils insistent sur la fréquence des troubles digestifs, de l'hypotrophie, des douleurs à la tétée, de la précocité des hématemèses spontanées (19 %) et des accès paroxystiques (39 %) et concluent à la nécessité à cet âge d'un traitement anti-

reflux plus systématique car sans danger et efficace (17). Cette distinction n'est pas arbitraire car à chacune des ces trois périodes correspondent des aspects cliniques, un risque évolutif et une discussion thérapeutique particuliers.

La fréquence des *rétrécissements de l'oesophage* est difficile à établir car diversement appréciée: ils sont en général tardifs. Dans la série de 59 cas rapportée par NIHOUL-FEKETE et Coll., la moitié survient avant 2 ans, 25 % entre 2 et 5 ans, et 25 % de 5 à 15 ans (19). Comme cette complication peut survenir après un intervalle libre asymptomatique, la seule prévention pour ces auteurs est l'intervention anti-reflux complète dans les RGO persistant après l'âge de la marche. D'autres auteurs interviennent après un traitement médical plus ou moins long.

MOYENS DE DEPISTAGE ET DE SURVEILLANCE DU RGO

Leur objectif est de prouver l'incontinence du cardia et ses répercussions sur l'oesophage. En raison de l'implication de nombreuses substances dans le tonus du SOI, le patient sera sevré de toute médication broncho-dilatatrice (Théophylline) dans les affections respiratoires, d'antispasmodique chez les vomisseurs et ne prendra ni prémédication myorelaxante (Diazepam) ni boisson chocolatée (Tableau I).

1. *Le transit baryté oesophagien*

Il a été longtemps la méthode classique. On y a ajouté le siphonnage en faisant ingérer de l'eau après la baryte, mais la mise en déclive et la compression abdominale sont dangereuses chez le nourrisson au RGO massif. Par contre, c'est le seul examen vraiment anatomique qui montre en particulier si le RGO est lié à

une malposition cardio-tubérositaire, une hernie hiatale ou est isolé sans anomalie de la jonction.

2. *L'oesophagoscopie*

Le fibroscope permet d'affirmer l'oesophagite par la vue et la biopsie et d'évaluer son classement en trois stades ainsi que son caractère sténosant.

3. *L'oesomanométrie*

Par la sonde à plusieurs orifices, on enregistre les pressions à trois niveaux: positives dans l'estomac, fortes très élevées au niveau du SOI, négatives dans l'oesophage. Le RGO est défini par une pression du SOI inférieure à 10 mmHg. Le coût est peu élevé, mais cette technique n'est guère utilisée en routine car peu pratique et insuffisante à elle seule à prouver un RGO.

4. *La pHmétrie*

C'est assurément la méthode la plus employée en pédiatrie. Elle permet d'étudier la fréquence du reflux gastro-oesophagien au cours du nycthémère, en fonction des repas, du type d'alimentation et de la position. Le coût est peu élevé. Mais si l'on veut faire une étude prolongée, avec enregistrement de 24 heures, il faut aussi considérer le prix de l'hospitalisation. De plus, cette méthode, considérée comme de référence, n'est pas exempte de critiques (13) chez les plus jeunes enfants en particulier, où le débit acide est faible, et où le lait vient tamponner cette acidité, un certain nombre de faux-négatifs peuvent être suspectés. De plus, les mesures sont faites après introduction d'un corps étranger qui, s'il est insuffisamment miniaturisé, peut être suspecté d'induire des anomalies de la motricité favorisant le reflux gastro-oesophagien. De plus, la pHmétrie mesu-

re la durée pendant laquelle le pH est abaissé. Ceci dépend du débit salivaire notamment. Si un peu de liquide acide est piégé à l'interface entre la sonde et la muqueuse, la durée mesurée de la baisse d'acidité ne correspondra pas véritablement à la durée mesurée du reflux gastro-oesophagien. Il y aura donc une surestimation.

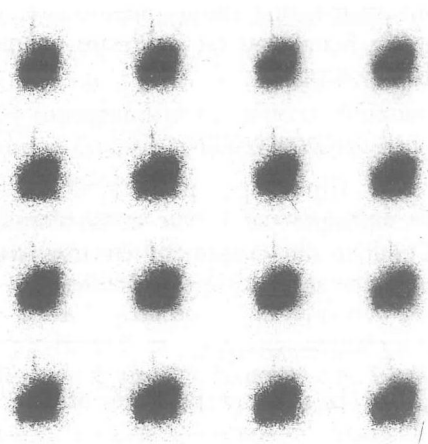
5. *La scintigraphie ou ciné-oeso-gastro-scintigraphie (COGS)*

La relative rareté des services de Médecine Nucléaire à orientation pédiatrique explique qu'il s'agisse d'une technique moins répandue. Elle est cependant considérée comme aussi fiable que la pHmétrie et surtout plus physiologique.

Elle apporte des données moins fragmentaires que la simple chute du pH. Elle permet de mesurer les anomalies de la motricité oesophagienne qui peuvent être associées au reflux gastro-oesophagien par le biais d'une oesophagite ou d'une dyskinésie primitive. Sa sensibilité est dans cette indication supérieure à celle de la manométrie.

Elle mesure et objective les anomalies de la vidange gastrique (10). Pour ce qui concerne le reflux gastro-oesophagien, elle donne précisément le niveau atteint par le RGO dans l'oesophage, met en évidence les contaminations pulmonaires secondaires à l'inhalation du reflux (Figs. 1, 2, 3). Elle apporte également des données morphologiques certes d'une moins bonne qualité que l'examen radiologique mais cependant fort utiles.

Au total, la COGS est l'examen qui apporte avec la meilleure sensibilité une information étendue sur l'unité motrice oeso-gastro-intestinale (12, 13) (Tableau V).



COURBES D'ACTIVITE OESOPHAGIENNE
PENDANT LA REPLETION (30 MIN)

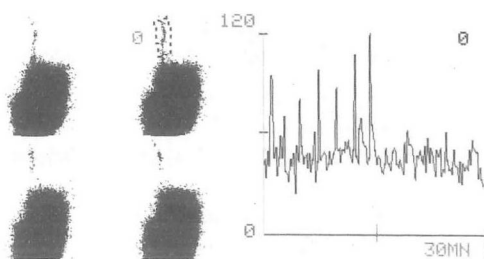


FIG. 1. Bronchopneumopathies récidivantes (lobe moyen). Contamination pulmonaire des deux sommets plus importante à droite qu'à gauche

FIG. 2. RGO permanent, remontant jusqu'à l'oesophage cervical. L'activité ayant reflué est inférieure à 1 % du contenu gastrique
La vidange gastrique est très lente: deux heures après l'ingestion, 63 % de l'ingestat persistent dans l'estomac

FIG. 3. Courbes d'activité oesophagienne montrant de nombreux accès de RGO (asthme allergique)

TABEAU V. POURCENTAGE DE R.G.O. EN FONCTION DE LA METHODE EMPLOYEE

	BYRNE 1978 n = 38	FISHER 1976 n = 20	CHAPOY 1981 n = 20	ARASU 1979 n = 30	MALMUD 1980 n = 30	GUILLET 1982 n = 57	MOY 195 cas	Gain sensibilité par COGS
pHmétrie	95,6	63,3	93	96	63	—	82,2	0 %
Oesomanométrie	57,6	56,7	75	41	56,7	—	57,4	25 %
Oesophagoscopie + biopsie (oesophagites)	22 37	40 —	27,2 —	71 —	40 46	—	32,3 51	31 %
T.O.G.D.	21	50	90	50	60	54	54	28 %
C.O.G.S.		90	90	57	90	80	82	

LE TRAITEMENT ANTI-REFLUX

1. *Médicaments augmentant la pression du SOI*

- Métoclopramide (PRIMPERAN®):
0,5 mg/kg/j
- Trimébutine (DEBRIDAT®)
- Dompéridone (MOTILIUM®)

Proscrire les produits abaissant la pression du SOI (Atropine, Théophylline, Diazépam).

2. *Mesures diététiques*

Fractionnement des repas pour éviter la distension gastrique et permettre le tamponnement de l'acidité gastrique par la salive. Épaississement des repas par des épaississants et gélifiants (GELOPECTOSE®, GUMILK®) plutôt que par les farines. C'est d'ailleurs l'épaississement naturel de l'alimentation avec la diversification et le passage à la station debout qui expliquent l'amélioration fréquente du RGO avec l'âge. Repas pauvres en graisses. Le reflux étant lié à la vidange gastrique, il peut être intéressant de choisir un lait à transit rapide comme les laits acidifiés (11).

3. *Antiacides et pansements*

Après les repas, PHOSPHALUGEL®, MAALOX®, GELUSIL®, POLYSILANE®, GAVISCON®, plutôt que la Cimétidine. Éviter l'acide acétyl-salicylique.

4. *Traitement postural*

Celui-ci est essentiel et peut être appliqué en continu la nuit et même le jour. L'orthostatisme post-prandial est par contre discuté. Une étude récente de OREINSTEIN et WHITINGTON, réalisée en pHmétrie chez des nourrissons présentant un reflux bien documenté, remet en cause la position demi-assise en Baby-joy ou Baby-relax (20). Ces auteurs remarquent

en effet qu'aucune étude rigoureuse ne justifie ce choix, que la situation postérieure de la jonction oeso-gastrique risque d'être facilement submergée en position demi-assise, que le maintien dans cette position est illusoire chez un nourrisson au tonus axial insuffisant et que l'augmentation de la pression abdominale dans cette position augmenterait le risque de reflux. Leur étude témoigne que le decubitus ventral, tête surélevée, est préférable à l'orthostatisme, y compris le simple decubitus ventral horizontal.

Pour BYRNE et Coll., l'efficacité du traitement postural serait liée plus à l'effet de la gravité sur le bol gastrique qu'à son action sur la pression sphinctérienne (5). BLUMENTHAL et Coll., au contraire, constatent que chez des nouveau-nés de petit poids, alimentés par sonde oro-gastrique, le reflux est moins important en decubitus dorsal qu'en decubitus ventral horizontal (3). Pour MYERS et HERBST, l'état de veille et de sommeil interviendrait également sur le reflux qui diminuerait pendant le sommeil quelle que soit la position (18).

L'efficacité du traitement postural sur la fréquence de survenue des accès du RGO et sur la durée de ces accès, ainsi que sur le niveau atteint dans l'oesophage, est prouvée par les données quantitatives et l'imagerie obtenue avec la COGS (21). Il existe un net avantage de l'orthostatisme par rapport au procubitus horizontal et un avantage minime du procubitus tête surélevée, en plaçant un lange entre les jambes, ce qui remplace aisément le harnais, et en soulevant la tête du lit par deux cales (4). Nous suggérons donc d'étudier l'apparition et la disparition du reflux gastro-oesophagien dans diverses positions avec les techniques les plus appropriées, pHmétrie et COGS, ce qui permettrait de proposer un traitement adapté à chaque type de reflux.

5. *Le traitement chirurgical*

Les protocoles ne sont pas univoques, ce qui complique l'analyse des résultats. Ils comportent par sécurité:

- une reposition du cardia dans l'abdomen avec gastropexie pour fermer l'angle de His;

- une suture de l'hiatus diaphragmatique pour éviter un glissement secondaire de l'oesophage abdominal qui lui aussi est attaché par 4 points;

- une fundo-plicature circulaire selon NISSEN pour renforcer l'efficacité du SOI: 60 % des équipes la pratiquent plutôt qu'une fundo-plicature partielle antérieure ou postérieure, d'après l'enquête multicentrique de VAYSSE et Coll. (1);

- la pyloroplastie a l'avantage de faciliter la vidange gastrique.

L'efficacité de l'intervention anti-reflux est excellente, à 99 % pour les vomissements, les hémorragies et l'oesophagite, à 85 % dans les manifestations respiratoires paroxystiques, à 70 % dans les troubles respiratoires chroniques en raison de la multiplicité des facteurs associés (VAYSSE, 1). Les échecs surviennent surtout lors de la première année et sont le fait de techniques incomplètes, plus rarement de lâchage des sutures. Les risques liés à l'acte chirurgical, morbidité et mortalité, sont d'environ 10 %, mais peuvent

être réduits par une indication précoce, une préparation nutritionnelle et respiratoire convenable et une technique rigoureuse (1).

La fréquence des sténoses peptiques est difficile à établir car très diversement appréciée. Les indications de l'intervention découlent logiquement de l'échec du traitement médical. Après l'âge de 2 ans, un RGO a peu de chance de disparaître s'il n'est pas opéré. Les formes hémorragiques représentent une indication à ne pas différer à partir des stades 2 et 3. La discussion est plus délicate dans les pneumopathies chroniques qui concernent des enfants plus âgés. L'amélioration clinique ne suffit pas. La disparition du reflux doit être prouvée par l'une des deux méthodes réputées aussi fiables, la pHmétrie et la COGS.

En conclusion, des progrès certains ont été réalisés dans la connaissance des aspects polymorphes du RGO, mais de nombreuses questions persistent. En pratique, l'amélioration clinique ne signifie pas guérison. La surveillance doit être prolongée en raison du risque évolutif imprévisible. La COGS, par sa facilité d'exécution, peut contribuer à améliorer cette surveillance et à réduire le risque de sténose oesophagienne, complication majeure de ce trouble fonctionnel.

BIBLIOGRAPHIE

1. XXVI^e Congrès Pédiatres de Langue Française, Toulouse, 1981. 5-93, 1er vol. des rapports.
2. XVI^e Congrès de l'Union des Sociétés de Pédiatrie du Moyen Orient et de la Méditerranée, Marrakesh, novembre 1985.
3. BLUMENTHAL, I.; LEALMAN, G. T.: *Effect of posture on GOR in the newborn*. Arch. Dis. Child., 1982; 7: 555.
4. BOUX, G.: *Choix du traitement postural dans le traitement du RGO du nourrisson de moins de 7 mois*. Mémoire pour le C.E.S. de Pédiatrie, Bordeaux, 1984.
5. BYRNE, W. J.; EULER, A. R.; CAMPBELL, M.: *Body position and oesophageal sphincter pressure in infant*. Arch. Dis. Child., 1982; 6: 523.
6. FARRELL, M. K.; WOLSKE, S.: *Therapy of GOR in infants with apnea*. Gastroenterology, 1982; 82: 1.053.
7. FOUCAUD, P.; CARGILL, G.; NAVARRO, J.: *Malaises du nourrisson et reflux gastro-oesopha-*

- gien. Journées Paris. Péd., 1985; 191-198. Flammarion Ed.
8. GUILLET, J.; BASSE-CATHALINAT, B.; SOUBIRAN, G.; BLANQUET, P.; SAUDUBRAY, F.; BATTIN, J.: *Asthme provoqué ou aggravé par reflux gastro-oesophagien, preuve directe par la ciné oesogastrosclintigraphie*. Nouv. Pr. Méd., 1982; 7: 529.
9. GUILLET, J.; BASSE CATHALINAT, B.; CHRISTOPHE, E.; DUCASSOU, D.; BLANQUET, P.; DEMARQUEZ, J. L.: *The cine-oesophagogastroscintigraphy and the sudden deaths of infants and newborns*. 3rd World Congress Nucl. Med. Biol. C. Raynaud Ed. Pergamon Press. Paris 1982, 2.419-2.422.
10. GUILLET, J.; WYNCHANK, S.; CHRISTOPHE, E.; BASSE-CATHALINAT, B.; DUCASSOU, D.; BLANQUHET, P.: *Gastro-oesophageal reflux and gastric emptying of liquids in Paediatric patients*. Int. J. Nucl. Med. Biol., 1984; 11: 254-258.
11. GUILLET, J.; BILLEAUD, C.; DEMARQUEZ, J. L.: *Vidange gastrique des liquides et RGO*. Rev. Péd., 1984; 6: 273-276.
12. GUILLET, J.; BASSE-CATHALINAT, B.; CHRISTOPHE, E.; DUCASSOU, D.; BLANQUET, P.; WYNCHANK, S.: *Routine studies of swallowed radio-nuclide transit in paediatrics: experience with 400 patients*. Eur. J. Nucl. Med., 1984; 9: 86-90.
13. GUILLET, J.: *Exploration isotopique de la motricité digestive: ciné-oesogastrosclintigraphie*. Les cahiers pratiques de Médecine Nucléaire. Malinckrodt Le Mée sur Seine, 1985.
14. GUILLEMETEAU, C.; SAUDUBRAY, F.; GUILLET, J.: *Retentissement respiratoire du reflux gastro-oesophagien et ciné-oesophagogastroscintigraphie*. Ann. Pediat., 1984; 31, n.° 8: 649-653.
15. HERBST, J. J.; BOOK, L. S.; BRAY, P. F.: *GOR in the «near miss» sudden infant death syndrome*. J. Péd., 1978; 92: 73 and 1979 95: 763.
16. HERBST, J. J.; MINTON, S. D.; BOOK, L. S.: *GOR causing respiratory distress and apnea in newborn infants*. J. Ped., 1979; 95: 763.
17. LEJEUNE, C.; MANAC'H, Y.: *Symptômes révélateurs du RGO en période néonatale. Etude d'une série de 100 cas*. Journées Paris. Péd., 1980: 123, Flammarion Ed.
18. MYERS, W. F.; HERBST, J. J.: *Effectiveness of positioning therapy for GOR*. Pediatrics, 1982; 6: 768.
19. NIHOUL-FEKETE, Cl.; MITROFANOFF, P.; LORTAT-JACOB, S.: *Les sténoses peptiques de l'oesophage chez l'enfant. Etude de 59 cas*. Ann. Péd., 1979; 26: 692.
20. OREINSTEIN, J. R.; WHITINGTON, P. F.: *Positioning for prevention of infant GOR*. J. Ped., 1983; 4: 534.
21. PEYRAUD, J.; GUILLET, J.; BOUIX, G.; BRENDÉL, A. J.: *Cine oesogastrosclintigraphie et traitement postural du reflux gastro-oesophagien du nourrisson*. J. Biophys. Blomec., 1985; 9: 217-219.
22. SPITZER, A.; BOYLE, J.; TUCHMAN, D.; FOX, W.: *Awake apnea associated with GOR: a specific clinical syndrome*. J. Ped., 1984; 104: 200.

Estudio teórico del llenado esofágico en el reflujo *

J. A. TOVAR y J. ARANA

RESUMEN: Hemos calculado a partir de un modelo matemático teórico las variaciones del volumen del esófago y del estómago desde el período neonatal hasta la edad adulta y correlacionado dichas variables con la longitud del esófago en un intento de comprender el comportamiento clínico de los pacientes con RGE a diversas edades y de disponer de datos para la más adecuada colocación de la punta del electrodo de pH-metría. El volumen esofágico máximo equivale al 6,01 % del total del estómago en el RN, al 5,05 % del de un niño de 24 meses y al 5,34 % del de un adulto, lo que muestra un crecimiento proporcional de ambas vísceras. La cantidad de líquido necesaria para llenar el 20 % de la longitud del esófago adulto llenaría casi el 100 % del de un niño de 24 meses y casi el 200 % del de un recién nacido. Teniendo en cuenta solamente estos datos calculados a partir de un modelo teórico estático, y haciendo abstracción de todos los factores funcionales implicados en el fenómeno del vómito, podríamos explicar parcialmente las variaciones de expresión clínica del RGE a diversas edades, la mejoría espontánea de los vómitos al llegar a la edad de la marcha y la menor expresividad clínica del RGE en el adulto. Por otra parte, nuestro estudio demuestra que la posición clásica del extremo del electrodo de pH-metría en el adulto (13 % de la longitud manométrica por encima del límite superior del EEI, en la zona de llenado del 20 % del volumen esofágico) puede ser fijada menos rigurosamente en el lactante hacia la mitad de la longitud teórica del esófago donde permitiría detectar con igual eficacia los episodios de RGE. **PALABRAS CLAVE:** ESÓFAGO. ESTÓMAGO. REFLUJO GASTROESOFÁGICO.

THEORETICAL STUDY OF OESOPHAGEAL FILLING IN GASTROESOPHAGEAL REFLUX (SUMMARY): Using a theoretical model we have calculated the variations of oesophageal and gastric volumes between birth and adult age and correlated these variables with oesophageal length aiming at understanding their influence on the clinical pattern of GER at various ages and at providing data to allow an appropriate location of pH-electrode tip in children. Maximal oesophageal volume was equal to 6,01 % of that of neonatal stomach, to 5,05 % of that of a 24 month toddler and to 5,34 % of that of an adult revealing a rather proportionate growth of both organs. The fluid necessary to fill up 20 % of the length of an adult oesophagus would fill up 100 % of that of a 24 month toddler and almost 200 % of that of a newborn. Taking into account only this theoretical data and disregarding all the functional factors involved in vomiting we could partially explain the variations of clinical patterns of GER at several ages, the tendency of vomiting to improve after bipedestation and the milder expression of GER at adult age.

Universidad del País Vasco. Departamento de Pediatría. Servicio de Cirugía Pediátrica. Hospital Materno-Infantil N.º S.º de Aránzazu. Unidad de Investigación del FISSS. 20014 San Sebastián.

* A Ernesto Sánchez Villares, maestro en tantas cosas.

On the other hand, our study demonstrates that the current practice of positioning pH-electrode tip in adults 13 % of the manometric length above LES, in the zone of filling of the 20 % of oesophageal volume, can be loosened in infants in whom, very probably, a less accurate position in the mid oesophagus would detect GER episodes as well. KEY WORDS: OESOPHAGUS. STOMACH. GASTROESOPHAGEAL REFLUX.

Una interesante peculiaridad del reflujo gastro-esofágico (RGE) es su variabilidad clínica a lo largo del tiempo: en efecto, en el recién nacido y en el lactante joven el síntoma principal es el vómito y/o la regurgitación, mientras que en el adulto rara vez llega a expulsarse por la boca el contenido gástrico, siendo más frecuente que el paciente sufra pirosis, disfagia y/o microhemorragias. El tránsito entre ambos tipos de cuadros clínicos preferentes acontece en las cercanías de la edad de la marcha, época en la que, con o sin ayuda de tratamientos médico-posturales, se alivian y hasta desaparecen los vómitos, quedando solamente en algunos casos manifestaciones menos frecuentes (respiratorias, posturales, etc.).

Tenemos la sospecha de que, por una parte, esta evolución en el tiempo de la enfermedad está escasamente condicionada por fenómenos madurativos de los mecanismos antirreflujo, y, por otra, de que la aparente mejoría o curación de los síntomas después del primer año no representa siempre, ni mucho menos, la del RGE, sino que, más bien, el silencio clínico de éste se debe en ocasiones a la dificultad del niño para referir síntomas como los del adulto.

En este trabajo intentamos poner a prueba la hipótesis de que dicha evolución en el tiempo tiene mucho que ver con las dimensiones de los órganos digestivos y de las cavidades abdominal y torácica a diversas edades. Reconocemos que los resultados de una especulación puramente teórica como la que presentamos son vulnerables en varios puntos, pero la dificultad de reproducir los innumerables factores

que conducen al fenómeno del RGE en modelos experimentales y, con más razón, teóricos, permitirán al lector comprender la prudencia con la que interpretamos nuestros resultados.

Adicionalmente trataremos de juzgar críticamente la pertinencia de la colocación de la punta del electrodo de pH-metría en el punto habitualmente aconsejado, situado en la mágica cifra de un 13 % por encima del borde manométrico superior del esfínter esofágico inferior (EEI).

MATERIAL Y MÉTODOS

Hemos intentado cifrar las dimensiones del esófago y del estómago a diversas edades, utilizando para ello textos anatómicos clásicos (12), medidas endoscópicas generalmente aceptadas (34), nuestras propias medidas obtenidas a lo largo de una larga experiencia de endoscopia esofágica y algunas mediciones en cadáveres pediátricos de diversas edades.

El volumen esofágico ha sido calculado aplicando la fórmula

$$V.Esof. = L.Esof. \cdot \Pi \cdot r^2$$

siendo «r» el radio estático del esófago considerado éste como un cilindro e ignorando las variaciones de su calibre.

El volumen del estómago ha sido calculado aplicando la fórmula

$$V.Estom. = \Pi/6 \cdot A \cdot B \cdot C$$

siendo «A» la longitud en cm. del eje mayor del estómago, «B» la del transversal y «C» la del antero-posterior. Esta fórmula es considerada como la más adecuada para

deducir el volumen del elipsoide de revolución (al que groseramente podemos assimilar el estómago) en el cálculo ecográfico del volumen renal actualmente más usado (5).

El cálculo en el neonato y en el adulto han sido relativamente fáciles al haber numerosas medidas anatómicas de longitud y anchura, pero en los puntos intermedios hemos tenido en algunas ocasiones que calcular por interpolación al no existir medidas diferenciadas en todas las edades.

Es obvio que en nuestros cálculos hemos asimilado las vísceras estudiadas a estructuras no elásticas e inertes, lo que es, naturalmente, falso, y, además, hemos hecho abstracción de las variaciones impuestas a su volumen por los cambios en las presiones de las cavidades circundantes. Algunas variables han sido relacionadas con otras gráficamente en forma de nubes de puntos. Para el cálculo hemos usado una «hoja de cálculo» (Multiplan®) y para la representación gráfica el módulo correspondiente de un programa estadístico

(Statview 512®) en un ordenador McIntosh Plus (Apple).

RESULTADOS

Los valores de la longitud esofágica (L.Esof.), el diámetro esofágico (D.Esof.), el volumen esofágico (V.Esof.), las longitudes del eje mayor (Eje > Est.) diámetros transversal /Diam. > Est.), antero-posterior (Diam. > Est.) y el volumen del estómago (Vol.Est.) aparecen en la Tabla I junto a la edad y la talla correspondientes. En la Figura 1 aparecen resumidos estos valores para el recién nacido, el adulto y el niño de 24 meses.

La Figura 2 muestra las variaciones del volumen esofágico y del gástrico (A), y la relación bastante constante entre la longitud esofágica y el porcentaje del volumen gástrico equivalente al esofágico a lo largo del tiempo.

La Figura 3 demuestra que el volumen equivalente al 20 % del de un esófago

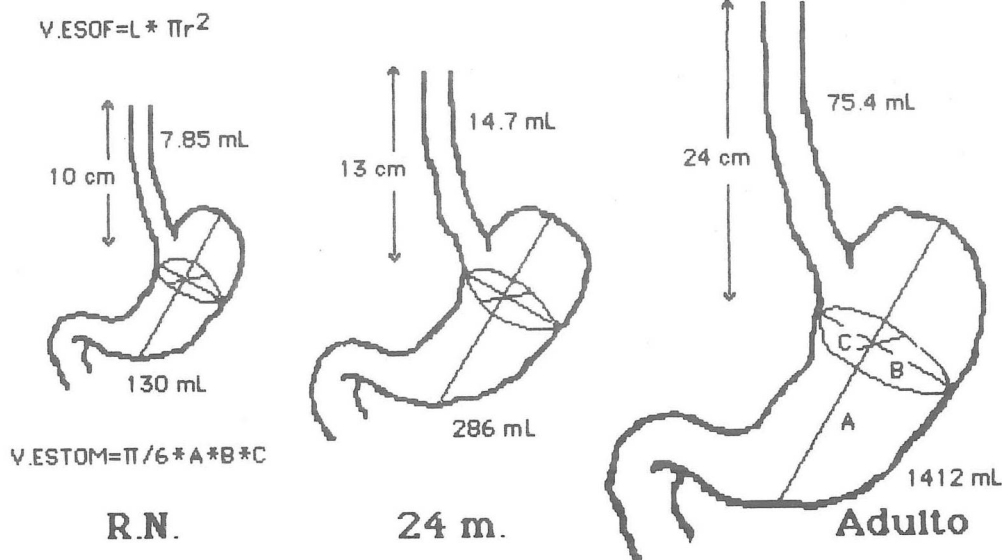


FIG. 1. Dimensiones del esófago y del estómago calculadas teóricamente a tres edades diferentes. En la figura aparecen las fórmulas de cálculo de los volúmenes respectivos

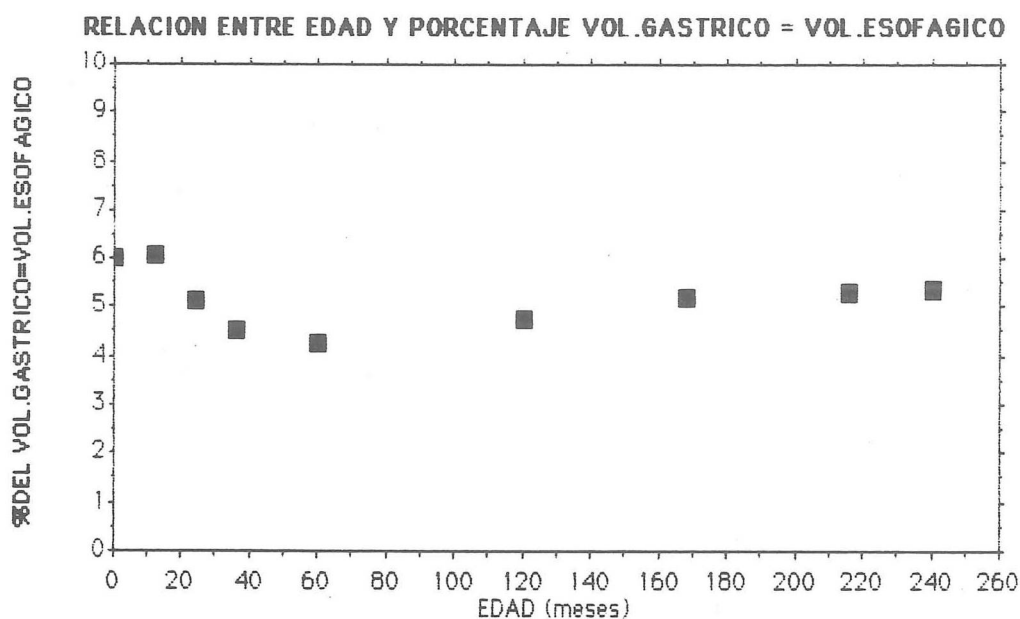
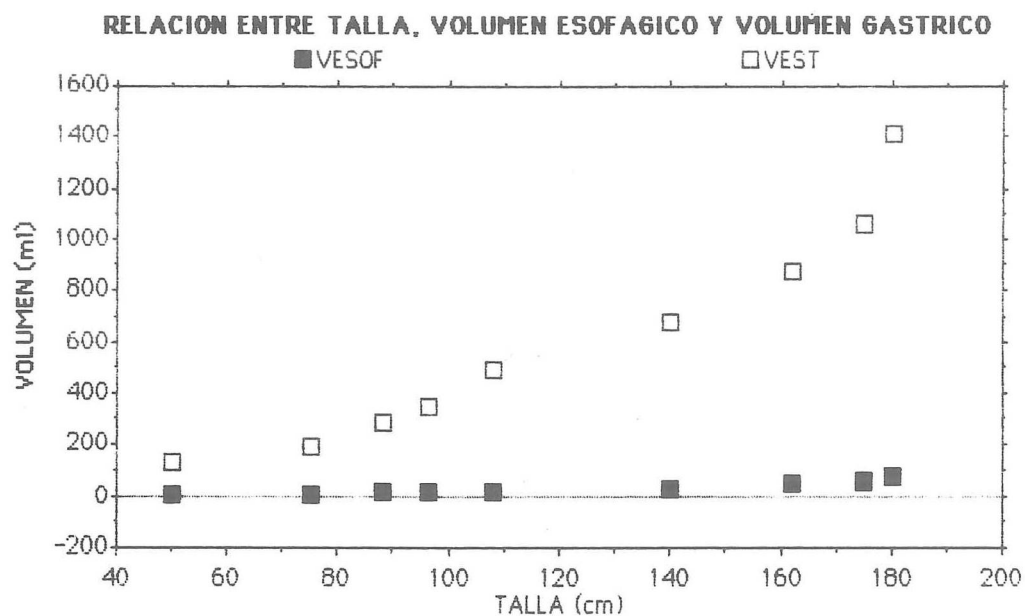


FIG. 2. A: Crecimiento de los volúmenes esofágico y gástrico en relación con la talla. B: Porcentaje del volumen gástrico equivalente al volumen esofágico a lo largo de la vida. Puede verse que, según nuestro cálculo teórico, este porcentaje se mantiene relativamente constante a diferentes edades

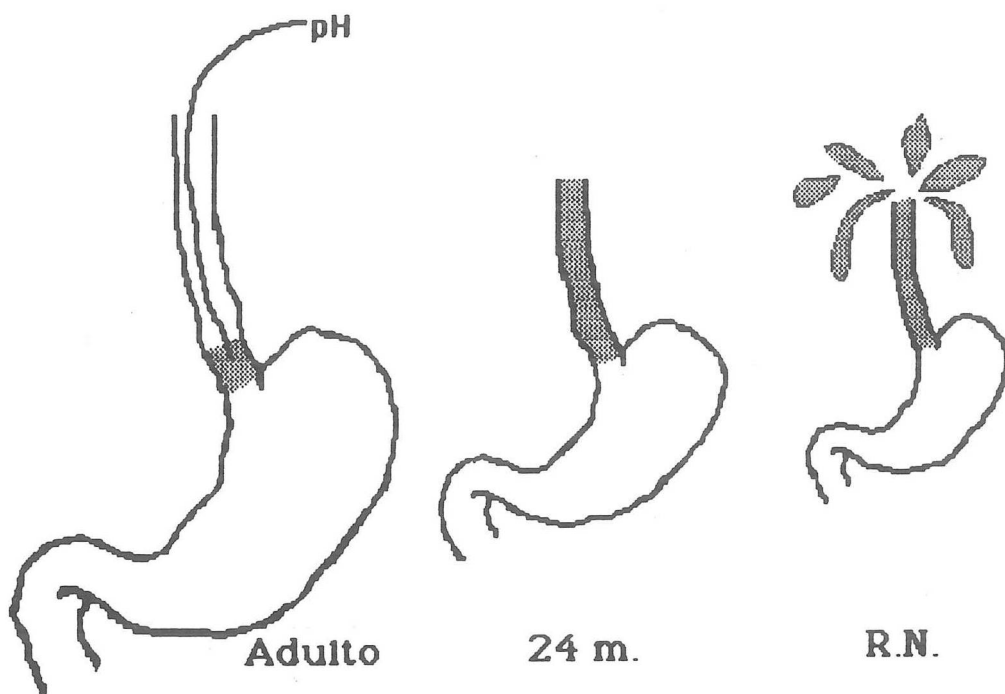
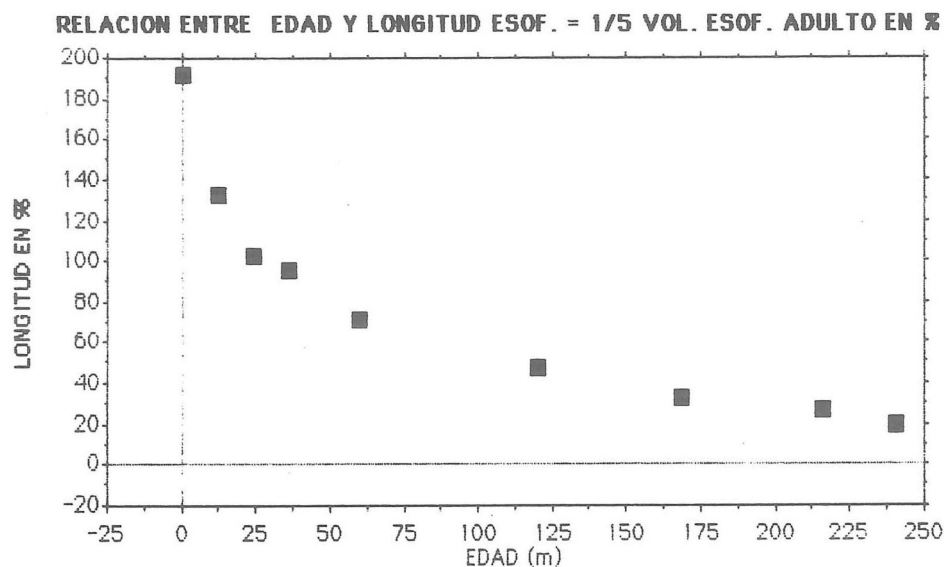


FIG. 3. A: Longitud teórica del esófago que se llenaría con el 20 % del volumen del adulto. Puede apreciarse que en el recién nacido dicho volumen llenaría 200 % de la longitud esofágica, y que en el niño de 24 meses llenaría el 100 %

TABLA I. DIMENSIONES DEL ESOFAGO Y ESTOMAGO A DIVERSAS EDADES

EDAD (Meses)	TALLA (cm.)	L.Esof. (cm.)	D.Esof. (cm.)	V.Esof. (mL.)	Eje > Est. (cm.)	Diam. > Est. (cm.)	Diam. < Est. (cm.)	Vol. Est. (mL.)
0	50	10	1	7,85	10	5	5	130,75
12	75	12	1,1	11,40	12	6	5	188,28
24	88	13	1,2	14,70	14	6,5	6	285,56
36	96	14	1,2	15,83	16	7	6	351,46
60	108	16	1,3	21,24	17	8	7	497,90
120	140	18	1,5	31,81	19	9	7,5	670,75
168	162	20	1,7	45,40	21	10	8	878,64
216	175	22	1,8	55,98	23	11	8	1058,55
240	180	24	2	75,40	25	12	9	1412,10

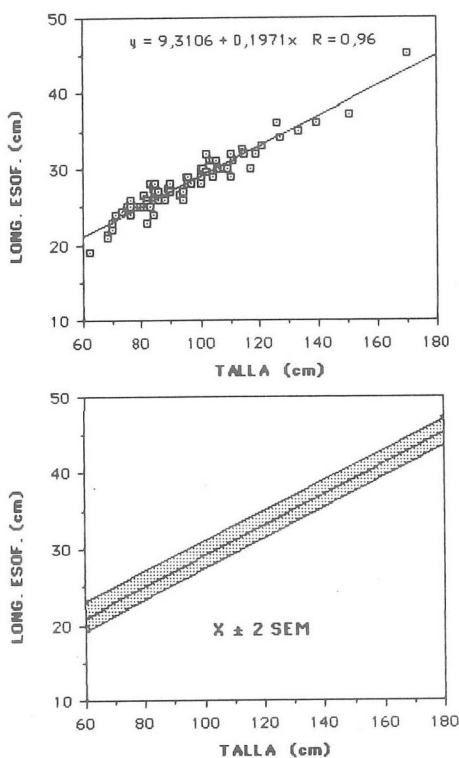


FIG. 4. Relación entre la longitud esofágica (narina-EEI) y la talla en 77 niños con reflujo. En la parte superior aparece la dispersión, la R de Pearson y la ecuación de regresión, mientras que en la parte inferior se aprecian los límites de dispersión del 95 %. Nótese que, por debajo de la talla de 70 cm., y más aún, en el primer año de la vida, que está parcialmente fuera de la figura, la posición de la punta del electrodo de pH-metría podría fijarse, si nuestras conclusiones son válidas, entre 10 y 15 cm. del borde narinario, donde podría detectar los episodios de RGE con suficiente fiabilidad

adulto (zona en la que se aconseja detectar el ácido refluído en esa edad) llenaría casi el 200 % del de un recién nacido y el 100 % del de un niño de 24 meses. Por el contrario, el volumen de llenado de un 20 % del esófago neonatal solamente llenaría 1/10 del esófago del niño de 24 meses y 1/48 del de un adulto.

La Figura 4, por fin, tomada de un trabajo nuestro anterior (6) demuestra la excelente correlación entre la longitud esofágica (desde el reborde narinario) y la talla de nuestros pacientes pediátricos con RGE, la ecuación de su recta de regresión y los límites de dispersión del 95 % de la población. La colocación del electrodo de pH-metría 2 cm. por encima del límite inferior de dispersión del 95 % nos colocaría con seguridad en el 1/5 distal esófago.

DISCUSIÓN

Es obvio que con los datos que anteceden solamente puede elaborarse una discusión teórica con innumerables puntos sin aclarar, pero, con todas las reservas, creemos útil servirnos de ellos para desafiar algunas de las concepciones vigentes en la comprensión del fenómeno del RGE. Es posible que alguna faceta de este estudio pueda tener desarrollo experimental o

merezca discusión, con lo que los fines del mismo se verán colmados.

El trabajo de GAUDERER sobre las incisiones quirúrgicas abdominales del niño (7), en el que se midieron varios diámetros abdominales a diversas edades, evidencia la escasa variación de las dimensiones verticales del abdomen entre el lactante y el adulto y el crecimiento considerable de las transversales durante el primero y parte del segundo año pasando la forma de ser aproximadamente elipsoidal de eje mayor transverso a ser más bien cilíndrica o elipsoidal de eje mayor vertical. En este proceso pierde el cuerpo la desproporción a favor del abdomen con respecto al tórax y a los miembros que es característica de la primera edad de la vida.

La gráfica elaborada por BELTRÁN y cols. (4) mostrando el crecimiento del esófago y de la talla pone de manifiesto un ascenso proporcionado excepto en el primer año de vida en cuya primera mitad se produce un rápido crecimiento esofágico, seguramente coincidiendo con el mayor desarrollo del tórax en esa época.

De acuerdo con esta evidencia podría pensarse que la amplitud mayor del abdomen en el recién nacido y lactante joven se acompañaría de una desproporción entre los tamaños relativos del esófago y el estómago en favor de este último y que el crecimiento torácico durante el primer año aumentaría las dimensiones esofágicas reduciendo esta desproporción. HERBST (8, 9) explica la mayor frecuencia del vómito en el niño pequeño que en el adulto con RGE a través de la diferencia de volumen relativo del esófago a ambas edades recordando que «...el volumen potencial de depósito de un adulto de 70 kg. es aproximadamente 40 veces mayor que el de un niño...» y que el volumen de cada toma alimentaria por kg. de peso es en el niño doble que en el adulto. Nuestros datos elaborados teóricamente no concuer-

dan completamente con esta explicación ya que no es tan enorme la desproporción entre el volumen esofágico a las dos edades y parecen mantenerse bastante constantes las proporciones entre el volumen del estómago y el del esófago a lo largo de la vida. Justo es recordar, sin embargo, que solamente hemos tomado puntos de medida en el recién nacido y al año de vida, por lo que podemos haber infravalorado este crecimiento rápido inicial y que nuestro método de cálculo no tiene en cuenta la distensibilidad del esófago ni otros factores funcionales.

Precisamente, el juego de estos factores funcionales en el determinismo de la clínica del RGE debe ser de importancia decisiva:

El papel del proceso de «maduración» del esfínter esofágico inferior (EEI) durante la primera época de la vida (10) que haría cada vez más difícil el vómito no aparece muy claro, ya que hay estudios que han evidenciado, con poco lugar a dudas, que la eficacia presora del EEI es similar en el recién nacido y en el niño mayor (11, 12). Pueden ser más importantes las relajaciones esfinterianas extemporáneas que parecen ser cruciales en la disregulación que conduce al RGE (13) y que podrían ser más fáciles en las edades más tempranas.

Probablemente son de igual importancia las propiedades elásticas de la pared esofágica y la influencia sobre las presiones gástricas y esofágicas del diámetro del tronco a diversas edades. La aplicación de la Ley de Laplace [$P = T(1/r_1 - 1/r_2)$], donde P es la presión, T es la tensión de la pared, y r son los radios mayor y menor de curvatura (en el caso de un cilindro sería $P = t/r$, y en el de la esfera sería $P = 2T/r$), que explica, por ejemplo, la ineficacia expulsiva del corazón dilatado, a otras estructuras tubulares u ovoideas como el abdomen del niño o su esófago demostrando que, cuando mayor es el radio,

mayor tendrá que ser la tensión parietal para obtener semejante presión en el interior. En otras palabras, parece lógico que la contracción del estómago neonatal dentro del abdomen neonatal sea más eficaz que la del adulto para variar retrógradamente aquél. A su vez, cuanto menor sea el radio del esófago, menor es su «compliance» en el supuesto de que la materia que forma su pared fuera la misma. No estamos en las mejores condiciones para argumentar teóricamente sobre la aplicación de esta ley, pero estamos seguros de que explica algunas de las diferencias en la expresividad clínica del reflujo a diversas edades.

El volumen del vómito en un lactante puede representar la totalidad del volumen gástrico, y el de una regurgitación, acontecimiento aún más frecuente en el RGE, es, aunque menor, suficiente para superar el volumen de llenado esofágico. En el adulto, por el contrario, la acción patógena del RGE se ejerce sobre la parte distal del esófago o, todo lo más, sobre la encrucijada faringoesofágica, porque el fenómeno implica la movilización retrógrada de solamente una parte del volumen gástrico.

Es nuestra opinión que el tamaño de ambas vísceras y las leyes físicas que regulan los juegos de presiones dentro de las mismas son responsables de esta variabilidad de la expresión clínica del RGE a diversas edades. La mejoría del cuadro emético poco después de la edad de la marcha coincide curiosamente con la época en la que el volumen de llenado de 1/5 del esófago adulto deja de exceder la capacidad total del esófago pediátrico.

Por otra parte hemos intentado juzgar críticamente la necesidad de respetar la posición convencional de la punta de

electrodo de pH-metría un 13 % de la longitud esofágica por encima del borde manométrico superior del EEL. Estamos tan acostumbrados a aceptar esta instrucción convencional que no nos interrogamos sobre el porqué de tan curiosa cifra, cuyo origen no nos ha sido posible hallar. Es evidente que lo que se busca así es situar el electrodo con seguridad en el 1/5 distal del esófago, que es el nivel al que supone que llega el contenido gástrico durante la mayoría de los episodios de RGE. Al iniciarse más adelante la aplicación de esta técnica al diagnóstico en los niños se adoptó, por extensión, la misma sistemática convencional (14, 15, 16), aunque muchos otros autores han preferido usar referencias distintas: 2,5 (17, 18, 19) o 3 cm. (20, 21) por encima del EEL. Nuestro estudio parece evidenciar que esta práctica, resultado una vez más de transpolar usos de la medicina del adulto a la edad infantil como si el niño fuera un adulto en miniatura, es demasiado rigurosa. Si en los primeros 18 ó 24 meses de la vida el RGE llena completamente el esófago en la mayoría de las ocasiones, de poco vale esforzarse en localizar la presencia de ácido solamente en el 1/5 distal cuando éste debe llegar, seguramente, a la mayoría de la longitud de la víscera. Los estudios, escasos por cierto, en los que se ha estudiado el pH en la parte alta del esófago (22, 23) o a varios niveles del mismo (24) para juzgar su posible influencia sobre el aparato respiratorio parecen dar razón a nuestra conclusión.

Para terminar, reiteramos la prudencia con la que queremos apuntar estas conclusiones convencidos como estamos de los numerosos puntos débiles que un estudio tan teórico como este puede tener.

BIBLIOGRAFIA

1. TESTUT, L.: *Tratado de Anatomía Humana*. Vol. 4, Salvat e hijo, Barcelona, 1898, págs. 131 y ss.
2. NETTER, F. H.: *Digestive System*. The CIBA collection of Medical Illustration, vol. III, parte I, CIBA, U.S.A., 1959, págs. 35 y ss.
3. AMOURY, R. A.: *Structure and function of the esophagus in infancy and early childhood*, en *Pediatric Esophageal Surgery*, eds.: K. W. Ashcraft y T. M. Holder, Grune & Stratton, Orlando, 1986, pág. 3.
4. BELTRÁN, S.; VAREA, V.; VILAR, P.: *La Fibroendoscopia en Patología Digestiva Infantil*. Editorial Jims, Barcelona, 1980, pág. 60.
5. JONES, T. B.; RIDDICK, L. R.; HARPEN, M. D.; DUBUISSON, R. L.; SAMUELS, D.: *Ultrasonographic determination of renal mass and renal volume*. J. Ultrasound Med., 1983; 2: 151-154.
6. DOVAR, J. A.; ARANA, J.; GARAY, J.; TAPIA, I.: *Estudio manométrico del esfínter esofágico inferior en niños con reflujo gastroesofágico*. Osa-kidetza, 1987; 2: 361-367.
7. GAUDERER, M. W. L.: *A rationale for the routine use of transverse abdominal incisions in infants and children*. J. Pediatr. Surg., 1981; 16 (Sup. 1): 583-586.
8. HERBST, J. J.: *Diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux in children*. Pediatrics in Review, 1983; 5: 75-79.
9. HERBST, J. J.; MEYERS, W. F.: *Gastroesophageal reflux in children*. Adv. in Pediatr., 1982; 28: 159-186.
10. BOIX OCHOA, J.; CANALS, J.: *Maturation of the lower esophagus*. J. Pediatr. Surg., 1976; 11: 749-756.
11. HOLLWARTH, M.: *Die Entwicklung der Speisohrenfunktion bei Neugeborenen: eine manometrische Studie*. Z. Kinderchir., 1979; 27: 201-215.
12. HOLLWARTH, M.: *Esophageal manometry*. Pediatr. Surg. int., 1986; 1: 177-183.
13. WERLIN, S.; DODDS, W. L.; HOGAN, W. L.; ARNDORFER, R. C.: *Mechanisms of gastroesophageal reflux in children*. J. pediatr., 1980; 97: 244-249.
14. EULER, A. R.; AMENT, M. E.: *Detection of gastroesophageal reflux by Tuttle test*. Pediatrics, 1977; 60: 65-68.
15. ARASU, T. S.; WYLLIE, R.; FITZGERALD, J. F.; FRANKEN, E. A.; SIDDIQUI, A. R.; LEHMAN, G. A.; EIGEN, H.: *Gastroesophageal reflux in infants and children-Comparative accuracy of diagnostic methods*. J. Pediatr., 1980; 96: 798-803.
16. EULER, A. R.; BYRNE, W. J.: *Twenty-four-hour esophageal intraluminal pH probe testing: a comparative analysis*. Gastroenterology, 1981; 80: 957-961.
17. JOLLEY, S. G.; JOHNSON, D. G.; HERBST, J. J.; PEÑA, A.; GARNIER, R.: *An assessment of gastroesophageal reflux in children by extended pH monitoring of the distal esophagus*. Surgery, 1978; 84: 16-24.
18. BOIX-OCHOA, J.; LAFUENTE, J. M.; GIL-VERNET, J. M.: *Twenty-four hour esophageal pH monitoring in gastroesophageal reflux*. J. Pediatr. Surg., 1980; 15: 74-78.
19. REYES, H. M.; OSTROVSKY, E.; RADHAKRISHNAN, J.: *Diagnostic accuracy of a 3-hr continuous intraluminal pH monitoring of the lower esophagus in the evaluation of Gastro-esophageal reflux in infancy*. J. Pediatr. Surg., 1982; 17: 625-631.
20. KOCH, A.; GASS, R.: *Continuous 20-24 hr esophageal pH-monitoring in infancy*. J. pediatr. Surg., 1981; 16: 109-113.
21. HILL, J. L.; PELLIGRINI, C. A.; BURRINGTON, J. D.; REYES, H. M.; DEMEESTER, T. R.: *Technique and experience with 24-hour esophageal pH-monitoring in children*. J. Pediatr. Surg., 1977; 12: 877-887.
22. RAMENOFSKI, M. L.; LEAPE, L. L.: *Continuous upper esophageal pH monitoring in infants and children with gastroesophageal reflux, pneumonia and apneic spells*. J. Pediatr. Surg., 1981; 16: 374-379.
23. JOHNSON, D. G.; JOLLEY, S. G.; HERBST, J. J.; CORDELL, L. J.: *Surgical selection of infants with gastroesophageal reflux*. J. Pediatr. Surg., 1981; 16: 587-594.
24. HAASE, G. M.; MEAGHER, D. P.; GOLDSON, E.; FALOR, W. H.: *A unique teletransmission system for extended four-channel esophageal pH-monitoring in infants and children*. J. Pediatr. Surg., 1987; 22: 68-74.

Diagnóstico precoce da hipossiderose. Import ncia da prova terap utica com ferro oral

M. G. GOMES DA COSTA *, N. CORDEIRO FERREIRA *

RESUMEN: Los autores estudiaron 45 lactantes con niveles hematológicos normales, pero cerca de los límites inferiores. Se realizó una prueba oral con 3 mg/k/día de sulfato ferroso. Los enfermos fueron divididos en 3 grupos de acuerdo a su edad. El resultado fue positivo en todos los casos. El aumento medio de los niveles de hemoglobina fue 1 gr/dl. También aumentó la cifra de hematocrito y el valor corpuscular medio. Los autores consideran la prueba terap utica con hierro muy fácil de realizar y muy útil en el diagnóstico de la ferropenia latente. PALABRAS CLAVE: FERROPENIA. ANEMIA. HIERRO.

PRECOCIOUS DIAGNOSIS OF IRON DEFICIENCY. VALUE OF A THERAPEUTIC TRIAL WITH ORAL IRON (SUMMARY): The authors studied 45 infants with normal hematological levels, but close to the inferior limits. An oral test with 3 mg/k/day of ferrous sulfate was carried out. The patients were divided in 3 groups according to their age. The result was positive in all cases. The mean increase of hemoglobin level was 1 g/dl. The hematocrite and mean corpuscular volume also increased. The authors consider the iron therapeutic trial very easy to accomplish and useful to the diagnosis of latent iron deficiency. KEY WORDS: IRON DEFICIENCY. ANEMIA. IRON.

A prova terap utica com administração de ferro na dose de 3 mgr/kg/día de sulfato ferroso por via oral e dada em jejum antes do pequeno almoço é bem tolerada na infância (1). É equivalente a cerca de 30 mgr/día de ferro elemento na criança de 1 a 2 anos de idade. Na criança mais velha os 3 mgr/kg/d a podem ser divididos em 2 a 3 doses parciais. A medicação é melhor absorvida entre as refeições do que durante estas (2). Em determinados casos raros, de intolerância gastro-intestinal, o medicamento pode ser administrado durante as refeições (2).

A prova terap utica deve ter a duração de um mês, sendo a recuperação da anemia completa em 2/3 dos casos (3). Se a concentração de hemoglobina aumenta significativamente, cerca de 1 gr/dl. ou mais, durante o mês da prova terap utica, o que se observa na maioria dos doentes com anemia, a medicação marcial deve ser prosseguida por 3 a 5 meses com a finalidade de criar depósitos de ferro de reserva. Um tratamento mais prolongado, não traz benefícios e pode mesmo originar sobrecarga em ferro, em crianças com estigma talassêmico, onde a absorção do

Departamento de Pediatria da Faculdade de Ciencias Médicas da U.N.L. Serv cio 1 do Hospital Dona Estefânia. Unidade de Hematologia. Lisboa.

* Professora Associada.

** Professor Catedrático.

metal é muito superior à do individuo normal (3, 4).

Se não se verifica resposta terapêutica após um mês de administração de sulfato ferroso e a anemia persistir, deve ser realizado um estudo laboratorial para um diagnóstico correcto do tipo e mecanismo da anemia em causa, principalmente se os valores encontrados de hemoglobina são menos de 0,5 gr/Hb/dl em relação aos normais para a idade e sexo (3-5). O diagnóstico efectuado por meio da prova terapêutica rápida em um mês, nas crianças com anemia moderada, pode ser actualmente considerada, o exame mais importante de todos os utilizados na investigação dos casos de hipossiderose infantil.

Se após um mês de prova terapêutica, não existir resposta e a criança continuar com os mesmos níveis de hemoglobina no limite minimo da normalidade para a idade e sexo, não são necessárias mais provas laboratoriais e pode ser considerado normal (3, 4, 5).

De grande interesse nesta prova, é o estudo de crianças, consideradas ainda dentro dos parametros normais, mas em que os valores de hemoglobina se situam perto dos percentis 3 a 10, variando entre 10,5 gr/dl. a 12 gr/dl. conforme o sexo e a idade nas escalas de percentis. A proporção da reposta terapeutica a esta prova pelo ferro oral de curta duração, neste grupo de crianças é significativamente elevada, tendo muitas vezes como média uma subida de cerca de 1 gr/Hb/dl., assim como do volume globular médio e hematocrito (3, 5, 6).

Tratando portanto só os doentes com anemia, deixamos evoluir um grupo de crianças que potencialmente irão desenvolver a curto prazo um estado de hipossiderose clinico e laboratorial com todas as suas consequencias. Esta prova terapêutica contitui um dilema entre a opção ou não de um tratamento marcial no grupo

de crianças consideradas ainda normais, mas que apresentam valores minimos nas escalas padrão de percentis para os valores hemotológicos determinados, não se pretendendo de maneira nenhuma, que esta terapêutica possa vir a cair no extremo oposto, o do exagero.

A prova terapêutica com administração de ferro oral, por tempo curto e limitado, é a base do nosso trabalho de investigação que vamos apresentar seguidamente.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada uma prova terapêutica com administração de ferro oral, a curto prazo, a um grupo de crianças potencialmente susceptível de responder a esta prova. O estudo foi realizado em 45 crianças, 23 do sexo feminino e 22 do sexo masculino, de idades compreendidas entre 16 meses a 14 anos. As crianças foram divididas em 3 grupos etários, sendo 15 de idades compreendidas entre 16 meses a 3 anos, 15 de 6 a 8 anos e 15 de 12 a 14 anos, idades de crescimento mais rápido, onde as necessidades marciais são mais acentuadas.

RESULTADOS OBTIDOS

A administração de sulfato ferroso na dose de 3 mg/kg/dia, em jejum, em dose única nas crianças abaixo de 3 anos e em 2 doses parciais no intervalo das refeições nas crianças acima dos 6 anos, durante um mês, foi muito bem tolerada. Não sendo referidas alterações gastro-intestinais, dificuldades de administração do medicamento ou outras em qualquer dos casos em estudo. Foram escolhidas 45 crianças, nas quais os níveis de hemoglobina, se situavam em todos os casos entre os percentis 3 a 10 nas escalas de Dallman e col. (7), e o volume globular médio raramente

atingia o percentil 50 das mesmas escalas. Os hematócritos variaram em média entre 31,7 % a 35,4 %, sendo considerados normais os valores encontrados da ferritina sérica, protoporfirina eritrocitária e percentagem de saturação da transferrina.

Após prova terapêutica com ferro oral, durante 1 mês, os mesmos parâmetros laboratoriais foram determinados, protocolo B, e comparados com as determinações efectuadas anteriormente, protocolo A.

As médias de *hemoglobina*, subiram em todos os casos, passando no primeiro grupo de crianças de 16 meses a 3 anos de médias de 11,2 gr/dl. a 12,3 gr/dl., no segundo grupo de 6 a 8 anos de 11,7 a 12,9 gr/dl. e no terceiro grupo de 12 a 14 anos de 12,1 a 13,4 gr/dl. As subidas verificadas foram em média de 1,1 gr/dl., 1,2 gr/dl. e 1,3 gr/dl., variando de um mínimo de 0,4 gr/dl a um máximo de 2 gr/dl.

TABLA I. MEDIAS DE HEMOGLOBINA (gr/dl.)

IDADES	A	B
16 M - 3 A	11,2	12,3
6 - 8 A	11,7	12,9
12 - 14 A	12,1	13,4

Após realização de prova terapêutica, os níveis de hemoglobina e volume globular médio situam-se quase todos acima do percentil 10 e cerca de metade no percentil 50.

As médias de *hematócrito* foram mais elevadas após prova terapêutica, nos três grupos etários:

TABLA II. MEDIAS DE HEMATOCRITO (%)

IDADES	A	B
16 M - 3 A	31,7	33,8
6 - 8 A	34,4	35,8
12 - 14 A	35,4	37,1

As médias do *volume globular médio*, apresentaram-se também mais elevadas após prova terapêutica com ferro oral, comparando-as com os valores obtidos inicialmente:

TABLA III. MEDIAS VOLUME GLOBULAR MEDIO (1)

IDADES	A	B
16 M - 3 A	77,3	80,3
6 - 8 A	79,3	82,06
12 - 14 A	80,3	84,3

As médias dos valores encontrados na *ferritina sérica*, *protoporfirina eritrocitária* e *saturação da transferrina*, não sofreram alterações antes e após a prova terapêutica com ferro oral a curto prazo, sendo os valores encontrados semelhantes no protocolo A e B.

TABLA IV. MEDIAS FERRITINA SERICA (ng/ml.)

IDADES	A	B
16 M - 3 A	18,3	18,9
6 - 8 A	28,9	27,9
12 - 14 A	32,2	34,4

TABLA V. PROTOPORFIRINA ERITROCITARIA (mgr/dl. sangue)

IDADES	A	B
16 M - 3 A	26,06	26,2
6 - 8 A	30,3	30,8
12 - 14 A	27,0	26,9

TABLA VI. MEDIAS SATURAÇÃO DA TRANSFERRINA %

IDADES	A	B
16 M - 3 A	21,6	22,07
6 - 8 A	23,2	23,5
12 - 14 A	26,1	26,08

CONCLUSÕES

— A prova terapêutica com ferro oral deve ser efectuada a todas as crianças em risco de hipossiderose, que apresentem pa-

rametros hematológicos no limite inferior da normalidade para a idade e sexo, embora ainda considerados normais.

— A prova terapêutica com administração de sulfato ferroso na dose de 3 mg/kg/dia, por via oral e durante um mês, foi muito bem tolerada num grupo de 45 crianças.

— A prova foi considerada positiva nos casos estudados, observando-se nos 3 grupos etários uma subida de hemoglobina de ≥ 1 gr/Hb/dl., do hematócrito e do volume globular médio.

— Salienta-se a importância em Pediatria, desta prova simples, como diagnóstico precoce da hipossiderose latente.

BIBLIOGRAFIA

1. DRIGGERS, D. A.; REEVES, J. D.; LO EYT, DALLMAN, P. P.: *Iron deficiency in one-year-old infants: comparison of results of a therapeutic trial in infants with anemia or low-normal hemoglobin values*. J. Pediatr., 1981; 98: 753-758.
2. HALLBERG, L.; BJÖRN, R. E.; EKENVED, G.; GARBY, L.; ROSSANDER, L.; PLEEHACHINDA, R.; SUWANIK, R.; ARVIDSSON, B.: *Absorption from iron tablets given with different types of meals*. Scand. J. Haematol., 1978; 21: 215-224.
3. NORBY, A.: *Iron absorption studies in iron deficiency*. Scand. J. Haematol., 1974; (Suppl.) 20: 1-25.
4. REEVES, J. D.; DRIGGERS, D. A.; LO EYT, DALLMAN, P. R.: *Screening for iron deficiency anemia in one-year-old infants: hemoglobin alone or hemoglobin and mean corpuscular volume as predictors of response to iron treatment*. J. Pediatr., 1981; 98: 894-898.
5. DALLMAN, P. P.; REEVES, J. D.: *Laboratory Diagnosis of Iron Deficiency*, in *Iron Nutrition in Infancy and Childhood*. Ed. Abraham S. M. D., New York, Nestlé Nutrition 1984: 11-44.
6. PINTAR, J.; SKIKNE, B. S.; COOK, J. D.: *A Screening test for assessing iron status*. Blood 1982; 59: 110-113.
7. DALLMAN, P. R.; SIIMES, M. A.; STEKEL, A.: *Iron deficiency in infancy and childhood*. Am. J. Clin. Nutr., 1980; 33: 86-118.

Ferropenia resistente al tratamiento con hierro

F. J. ALVAREZ GUIASOLA; H. GONZÁLEZ; ANA BLANCO

RESUMEN: Los autores analizan las diferentes causas del fallo de la respuesta a la terapéutica con hierro oral. Se revisa la respuesta normal a la terapéutica férrica y se señalan las causas más importantes que alteran ésta: fallo o administración irregular, dosis insuficiente, quelación de hierro, diagnóstico incorrecto, no supresión de la causa, coexistencia de enfermedades que interfieren con la absorción o utilización de hierro. **PALABRAS CLAVE:** SIDEROPENIA. RESPUESTA ORAL AL HIERRO.

SIDEROPENIA RESISTANCE TO IRON TREATMENT (SUMMARY): The different reasons of the failure of response to oral iron treatment are revised. The normal response to oral iron therapy is considered and the conditions which interfere with it are pointed out: failure of irregular administration of oral iron, inadequate dose, ineffective preparation, incorrect diagnosis, coexistent disease which interferes with absorption or utilization of iron. **KEY WORDS:** SIDEROPENIA. RESPONSE TO ORAL IRON THERAPY.

Uno de los problemas más frecuentes en la Hematología Pediátrica son las repercusiones hematológicas que conlleva el déficit de hierro. Dicha alteración adquiere extraordinaria importancia en el lactante entre el 5.º a 10.º mes de vida, condicionada su alta incidencia al balance negativo fisiológico y la concurrencia de factores agravantes. A partir del 2.º año de vida la frecuencia disminuye, pero así y todo ocupa un lugar destacado dentro de la patología hematológica sobre todo en áreas en situación socio-económica y sanitaria deprimidas.

En la actualidad y a pesar de la poca especificidad de las manifestaciones clínicas en la infancia, el diagnóstico de la sideropenia es sencillo con la ayuda de los datos aportados por el laboratorio. Así po-

demostramos distinguir tres estadios en el déficit férrico: ferropenia latente, ferropenia manifiesta y anemia sideropénica (1, 2).

La *ferropenia latente* es el primer estadio en el déficit de hierro, no presenta manifestaciones clínicas y se detecta como único dato de laboratorio un descenso de la ferritina sérica (menor de 10 ng/ml.).

La *ferropenia manifiesta* es un estadio intermedio con manifestaciones clínicas inespecíficas (inapetencia, alteraciones de carácter, fiebre, etc.) y que desde el punto de vista bioquímico se caracteriza por: sideremia descendida, incremento de la capacidad total de captación de hierro (C.T.C.H.), disminución del índice de saturación de la transferrina (I.S.T.) y descenso de la ferritina plasmática.

La *anemia sideropénica* corresponde a la deplección férrica máxima. Clínicamente se añade a la sintomatología anterior signos de discreta anemia (fatigabilidad, palidez, soplo...). Hemotológicamente se caracteriza por una disminución más o menos marcada de la tasa de hemoglobina y número de hematíes, con un V.C.M. disminuido y C.H.C.M. descendida (anemia microcítica e hipocroma), protoporfirinas libres eritrocitarias (P.L.E.) aumentadas con cifras de reticulocitos variable. La bioquímica hemática demuestra los datos constatados en el caso de la ferropenia manifiesta.

Una vez establecido el diagnóstico, el tratamiento se basa en la supresión de la causa y la administración de hierro a la dosis adecuada (5-7 mg/kg/día de hierro elemento) y durante un tiempo correcto (no menos de 4 meses).

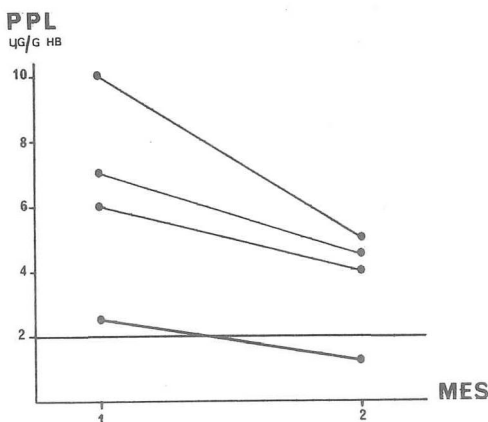


FIG. 1. Concentración de protoporfirinas libres eritrocitarias (PPL) al mes y a los dos meses de tratamiento con hierro oral de la anemia ferropénica

En ocasiones y a pesar del tratamiento, el pediatra se encuentra con que las alteraciones bioquímico-hematológicas no se corrigen. Estos casos son los que denominamos como *ferropenias resistentes al tratamiento*. Podemos pues definir esta situación como la falta de respuesta o respuesta parcial a la terapéutica férrica. Para su valoración es imprescindible conocer la cronología de modificación de los parámetros alterados, en respuesta a la ferroterapia.

En una *respuesta normal*, a la semana de tratamiento obtenemos un incremento de los reticulocitos. A partir de la segunda semana se observa un incremento de la hemoglobina a razón de 1 gr. cada diez días. Después de la cuarta semana se normalizan las protoporfirinas eritrocitarias y no antes del 4.º mes se alcanzan tasas normales de ferritina (Figs. 1, 2) (Tabla I).

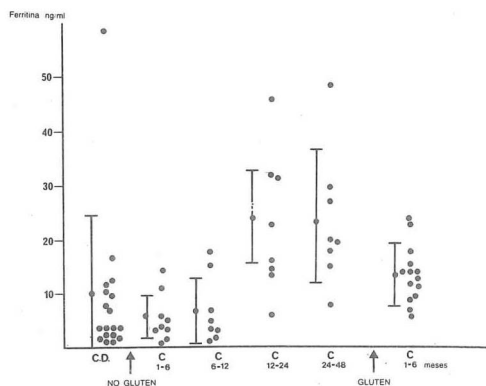


FIG. 2. Normalización de los niveles plasmáticos de ferritina en anemias ferropénicas debidas a enfermedad celíaca y posterior caída del mismo parámetro al introducir el gluten

TABLA I. PARAMETROS DE RESPUESTA A LA TERAPEUTICA FERRICA

2.º a 3.º día: Mejoría clínica.

1.ª semana: Incremento de la cifra de reticulocitos.

2.ª semana: Incremento de la cifra de hemoglobina:

Primeros 10 días 0,25 a 0,4 g/dl/día

Posteriormente 0,1 a 0,15 g/dl/día

3.ª a 4.ª semana: Normalización de las protoporfirinas.

4.º mes: Normalización de la ferritina.

Ante una ferropenia resistente debemos reflexionar sobre las siguientes cuestiones:

- A) Administración de hierro de forma correcta.
- B) Posibilidad de error diagnóstico.
- C) No supresión del agente causal.
- D) Atrapamiento orgánico de hierro.

A) ERRORES EN LA ADMINISTRACIÓN DEL HIERRO

La terapéutica férrica puede resultar ineficaz por: dosis insuficiente, quelación de la dosis administrada e insuficiente duración del tratamiento.

La *dosis* recomendada de hierro se refiere siempre a hierro elemento y en el prospecto de los fármacos utilizados aparece en ocasiones de forma exclusiva la concentración del producto férrico, la cual es mucho mayor que la primera. Si nosotros calculamos la dosis terapéutica (5-7 mg/kg/día) con la concentración del compuesto de hierro la dosis aprovechable de éste será menor (Tabla II).

como los fitatos, fosfatos o carbonatos disminuyendo significativamente su absorción. Dichos quelantes se pueden encontrar en concentraciones variables en las comidas habituales del niño, por lo que se recomienda que el preparado se administre en ayunas para que su efectividad sea máxima. Por el contrario el hierro orgánico no sufre este proceso de quelación.

La *terapéutica* con hierro debe tener por finalidad no solamente corregir el déficit hístico en dicho metal, sino llenar los depósitos férricos que se encuentran depleccionados. Este segundo objetivo no se logra hasta que se observe una normalización total de la tasa de ferritina sérica, lo que no se logra en la mayoría de las ocasiones antes de los cuatro meses de tratamiento. Esta debe ser pues la duración mínima de una terapéutica férrica. La normalización de la hemoglobina o del hierro plasmático no debe de tomarse como parámetro para la supresión del tratamiento.

B) ERROR DIAGNÓSTICO

Ciertas situaciones patológicas pueden simular tanto clínica como biológicamente

TABLA II. DOSIFICACION DEL HIERRO

Producto	Compuesto químico	Concentración del compuesto	Concentración de Hierro elemento
A	Complejo polisacárido	4,494/100 ml.	2,07 g/100 ml.
B	Sulfato ferroso	525 mg/tableta	105 mg/tableta
C	Ferritina	100 mg/vial	20 mg/vial

Para evitar estos errores de dosificación es necesario emplear preparados de hierro sin asociación a vitaminas u otros metales y en los que se especifique la dosis de hierro elemento, sobre la que habrá que hacer el cálculo de la dosis terapéutica diaria.

Los preparados de hierro inorgánico son fácilmente *quelados* por compuestos

un déficit de hierro o incluso coincidir con el mismo, siendo en tales casos la terapéutica férrica ineficaz. Las que con más frecuencia pueden plantear problemas diagnósticos son: Beta talasemia menor, intoxicación con plomo y déficit de cobre, entre otras (Tabla III).

La *beta talasemia* menor cursa con una microcitosis e hipocromia con valores cor-

TABLA III. ALTERACIONES ASOCIADAS A HIPOCROMIA Y MICROCITOSIS

1. Deficiencia de hierro.
2. Alteraciones de la hemoglobina.
3. Alteraciones de la síntesis del hem producidas por tóxicos.
4. Anemias sideroblásticas.
5. Orótico aciduria.
6. Deficiencia de oligoelementos y vitaminas.

pusculares medios (V.C.M.) muy bajos. Si bien en esta enfermedad las tasas de hierro sérico y de ferritina se suelen encontrar normales en ciertas ocasiones de importante déficit de aporte de hierro, como ocurre en algunos lactantes puede coincidir con sideropenia plasmática. En esta situación se observa que la tasa de HbA2 es normal. Cuando se trata con hierro se corrigen los valores plasmáticos incrementándose la A2 hasta valores supranormales pero las alteraciones hematocitométricas no sufren variación. Otras hemoglobinopatías pueden cursar de forma similar tales como: Hb Koln, Lepore, H, E.

La *intoxicación con plomo* debido a la incapacidad de ligar hierro por parte del anillo protoporfirínico puede cursar con microcitosis e hipocromia y con tasas de protoporfirinas libres eritrocitarias elevadas. En este proceso tanto la sideremia como la ferritina se encuentran normales y las tasas de plomo en sangre están elevadas. Idéntica situación la puede producir la pirazinamida y la isoniacida (Fig. 3).

El *déficit de cobre* puede producir una microcitosis con hipocromia asociada generalmente a granulocitopenia (3). En ocasiones a ello puede sumarse un déficit de hierro que completa el cuadro. Dicha concomitancia hace que la terapéutica resulte insuficiente para normalizar los valores hematológicos. Ello puede ocurrir en otras carencias vitamínicas combinadas con la sideropenia tales como la deficiencia de ác. fólico, B12 o hipotiroidismo.

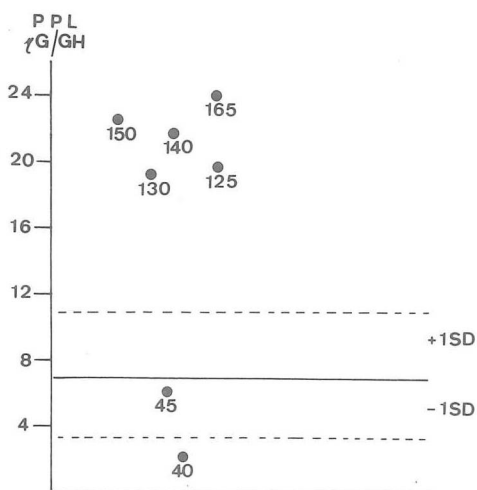


FIG. 3. Niveles de protoporfirinas libres eritrocitarias (PPL) en las intoxicaciones por plomo. En número debajo de cada caso la tasa plasmática de plomo

E) NO SUPRESIÓN DEL AGENTE CAUSAL

Esta eventualidad se suele producir con mayor frecuencia cuando la sideropenia es debida a incremento de las pérdidas generalmente de origen intestinal. Merece destacar aquí como causas más frecuentes: *enfermedad celiaca, alergia a la leche de vaca, divertículo de Meckel, hemosiderosis pulmonar idiopática*, etc.

D) ATRAPAMIENTO DE HIERRO O ALTERACIONES DEL TRANSPORTE PLASMÁTICO DEL MISMO

En este apartado podemos distinguir dos situaciones:

a) *Alteraciones en la movilización de hierro a partir del sistema retículo endotelial.* b) *Alteraciones del transporte plasmático.*

La primera es la que ocurre en las infecciones crónicas, inflamaciones y algunos tumores. En estas situaciones el hierro es blanqueado en el S.R.E. mermando el aporte eritrocitario del mismo. Nos encontramos con una anemia microcítica e hipocrómica con sideremia baja, protoporfirinas elevadas pero ferritina normal o alta. La normalización del cuadro se produce al suprimir la causa y nunca responde a la terapéutica férrica.

Al segundo mecanismo corresponden las alteraciones congénitas de la transferrina plasmática o las adquiridas (hepatopa-

tia). Consideraremos por sus peculiaridades dos situaciones: Atransferrinemia congénita y alteración de la transferrina en la cesión de hierro a los eritoblastos.

La atransferrinemia congénita es caracterizada por una anemia hipocrómica y microcítica severa que se presenta al nacimiento con ausencia de transferrina en el suero. El hierro es absorbido y acumulado en los tejidos dando lugar a una hemocromatosis (4).

La anomalía en la cesión de hierro al hematíe es una alteración molecular de la transferrina que se presenta como una anemia hipocrómica y microcítica. El hierro plasmático se encuentra elevado así como la ferritina condicionando un estado de hemocromatosis (5).

BIBLIOGRAFIA

1. GUISASOLA, F. J. A.; GÓMEZ, C.; VALBUENA, C.; BLANCO, A.: *Sideropenia en la infancia*. Edit. IDEPSA, 1980; pp. 553-560. Barcelona.
2. DALLMAN, P. R.: *Iron deficiency and related nutritional anemias. Hematology of Infancy and Childhood* (Nathan y Oski). Edit: W. B. Saunders Company, 1987; pp. 274-314. Philadelphia.
3. PRASAD, A. S.: *Diagnostic approaches to trace element deficiencies. Trace elements in nutrition of children* (Chandra R. K.) Edit. Raven Press, 1985; pp. 17-39. New York.
4. GOYA, N.: *A family of congenital atransferrinemia*. Blood, 1972; 40: 239-242.
5. STAVEM, P.: *Congenital hypochromic microcytic anemia with iron overload of the liver and hyperferranemia*. Scand. J. Haematol, 1973; 10: 153-158.

Displasia linfática abdominal con metrorrea quilosa y quiluria

J. LÓPEZ SASTRE, M.^a JESÚS ANTUÑA y F. BONGERA *

RESUMEN: Se presenta un caso de displasia linfática abdominal en el que se constató linfangectasia intestinal, quiluria y pérdida de linfa por vagina (metrorrea quilosa). En este caso, debido a la extensión e intensidad de la displasia linfática, no se pudo hacer corrección quirúrgica y se recurrió a terapéutica dietética con triglicéridos de cadena media (TCM), con el fin de disminuir la producción intestinal de linfa. La evolución a lo largo de 30 meses de seguimiento ha sido favorable. **PALABRAS CLAVE:** METRORREA QUILOSA. DISPLASIA LINFÁTICA. QUILURIA.

ABDOMINAL LYNPHATIC DYSPLASIE WITH CHYLURIA AND CHYLOUS METRORRHEA (SUMMARY): An example of abdominal lymphatic dysplasie associated with intestinal lymphangiectasia, chyluria and vaginal discharge of chyle (chylous metrorrhea) is presented. In this case, surgical correction was not attempted due to the extension and severity of the lymphatic displasie, and so our patient underwent dietary therapy with middle-chain triglycerides (MCT) to decrease the intestinal production of chyle. Evolution was satisfactory after a 30 mo. follow-up. **KEY WORDS:** CHYLOUS METRORRHEA. LYNPHATIC DYSPLASIE. CHYLURIA.

I. INTRODUCCIÓN

La pérdida de linfa por vagina (metrorrea quilosa) es una anomalía muy infrecuente habiéndose publicado sólo 5 observaciones en el adulto (1, 2, 3, 4) y 4 en el niño (5, 6, 7, 8).

Nosotros creemos de interés publicar un nuevo caso por tres motivos: 1.º porque la metrorrea quilosa se acompañaba de quiluria y linfangectasia intestinal como expresión de una displasia generalizada de los linfáticos abdominales; 2.º porque la existencia de esta displasia generalizada hizo difícil la corrección quirúrgica y

se recurrió a terapéutica dietética y 3.º porque la pérdida masiva de linfa motivó niveles bajos de proteínas totales, albúmina e inmunoglobulina G.

II. CASO CLÍNICO

Niña de 9 años que ingresó en octubre de 1984 porque presentaba leucorrea blanquecina abundante y continua desde hacía tres meses, que aumentaba con el ejercicio y disminuía por la noche en la posición supina. La leucorrea obligaba a la niña a utilizar compresas de lactante, necesitando

cambiarlas de 6 a 10 veces por día. En la exploración de ingreso presentaba buen estado general, con discreta obesidad y siendo la exploración general normal. Destacaba la existencia de un flujo blanquecino y con grumos de tal intensidad que en la posición erecta se deslizaba por la cara interna de los muslos y goteaba al suelo. No existían antecedentes familiares de casos semejantes. Entre sus antecedentes patológicos destacaba el haber padecido múltiples infecciones (meningitis meningocócicas, hepatitis, neumonía y otitis de repetición).

Se realizó exploración ginecológica bajo anestesia y se objetivó un flujo blanquecino que fluía por cuello uterino y fondo vaginal, no existían cuerpos extra-

ños ni signos de colpitis. La ecografía pélvica realizada mostró útero y anexos normales. Se realizaron cultivos de flujo para bacterias, hongos, parásitos y bacilos tuberculosos con resultados negativos. El estudio citológico del flujo evidenció gran cantidad de linfocitos maduros embebidos en material proteico. Se realizó estudio bioquímico del flujo con los siguientes resultados: colesterol 21 mg/dl.; triglicéridos 2.240 mg/dl.; proteínas 3 gr/dl. y lipidograma con quilomicrones en origen. De los análisis complementarios destacaron los siguientes datos: proteínas totales 4,9 gr/dl., albúminas 2,6 gr/dl., IGG 200 mg/dl., IgA 144 mg/dl., IgM 123 mg/dl., colesterol 183 mg/dl., triglicéridos 61 mg/dl. y lipidograma normal.

Teniendo en cuenta la bioquímica y citología del flujo se pensó que existía escape de linfa a nivel vaginal y para corroborar el diagnóstico se inyectó en dorso de pie derecho 100 μ ci de oro coloidal realizándose scan abdominal y del flujo a las 3, 6, 24 y 48 horas, objetivándose radioactividad en canalículos y ganglios linfáticos del lado derecho de la pelvis con paso temprano al lado izquierdo como expresión de dificultad de drenaje. A nivel del líquido de flujo se constató radioactividad

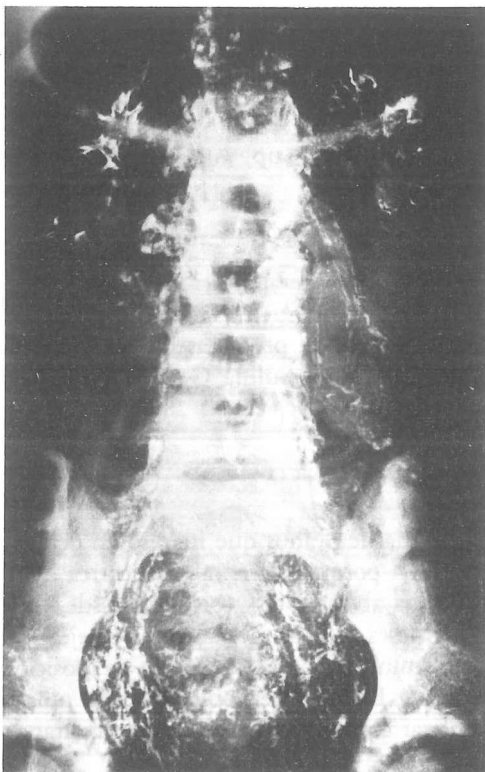


FIG. 1. Tras linfografía convencional se objetivan a nivel pélvico y mesentérico, canalículos linfáticos dilatados y tortuosos. A nivel renal es posible visualizar los linfáticos renales dilatados

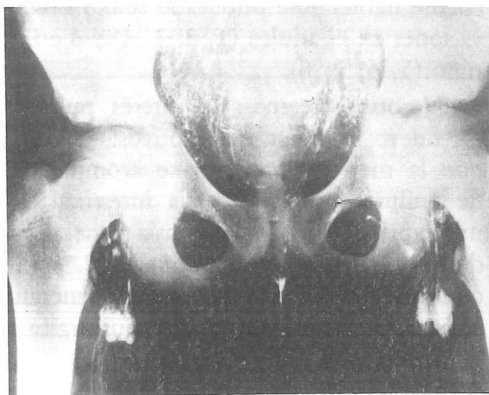


FIG. 2. Tras linfografía convencional es posible visualizar el paso de contraste desde el sistema linfático a vagina

a las 6 horas pero no a las 24. Posteriormente se realizó linfografía convencional que mostró existencia de displasia linfática con gran número de canalículos dilatados y tortuosos tanto en pelvis como en riñones y región mesentérica (Fig. 1), también se objetivó paso de contraste a vagina (Fig. 2).

Ante la existencia de displasia linfática tan generalizada se realizó biopsia intestinal que mostró linfangectasia intestinal, no obstante no existían datos objetivos de malabsorción (ácidos grasos en heces 9 mmlol \times 24 h., carotenos 55 mg/dl., zinc 60 mg/dl., xilosuria 45 %). Por las dilataciones linfáticas a nivel renal se realizó estudio de la orina que evidenció en varias ocasiones quiluria (colesterol de 1,5 a 3 mg/dl., triglicéridos de 9 a 30 mg/dl.).

Por la pérdida de proteínas a nivel vaginal, los antecedentes de infecciones de repetición y los niveles de inmunoglobulinas se realizó estudio de la inmunidad que mostró normalidad tanto en el nivel inespecífico como en el específico (linfocitos T totales 64 %, cooperadores 3 %, supresores 28 %, B linfocitos 8 %, hipersensibilidad retardada frente a antígenos normal, movilidad y actividad de polimorfonucleares normal, etc.).

En cuanto a tratamiento, y como la displasia linfática era tan generalizada, no se realizó intervención quirúrgica destinada a la resección de las conexiones linfáticas de las cadenas pélvicas con vagina y se introdujo una dieta con TCM (0,6 gr. \times Kg.), como única fuente de grasa, con el ánimo de disminuir la producción de linfa.

La evolución fue favorable desapareciendo la metrorrea quillosa y después de 30 meses de seguimiento no ha vuelto a tener pérdida de linfa por vagina. Los controles realizados en varias revisiones objetivaron desaparición de la quiluria y normalidad en sangre de los niveles de proteínas totales, albúmina e inmunoglobulinas.

III. COMENTARIO

El flujo unidireccional de linfa está mantenido por la existencia de válvulas en los canalículos linfáticos, las fibras musculares lisas de la pared de los linfáticos y por la actividad muscular que actúa de masaje (1, 7). En el caso de dilatación de los canalículos linfáticos las válvulas y las fibras musculares lisas pierden su función y el flujo de linfa se dificulta acumulándose en el interior de los vasos linfáticos a los que dilata aún más y pasando al espacio intersticial.

Las causas de la dilatación de los canalículos linfáticos son diversas (1, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 11). En zonas endémicas es frecuentemente secundaria a infestación con filaria bancrofti que motiva obstrucción al flujo de linfa con dilatación y acúmulo por debajo de la obstrucción (1, 11). En otras ocasiones la causa también es obstructiva por tumores, tejido de granulación infeccioso o cicatrices que comprimen los canalículos linfáticos (1, 11). En el linfedema congénito de Milroy se piensa en displasia linfática por alteración del desarrollo linfático entre la 15 y 20.^a semana de gestación (1). En el linfedema congénito pulmonar también se especula que la dilatación y tortuosidad de los canalículos linfáticos puede ser secundaria a defecto del desarrollo linfático (9, 10). En la metrorrea quillosa la objetivación de un caso que inició la sintomatología a los 14 días de vida (5) y el caso aportado por nosotros con linfangectasia generalizada y ausencia de nivel obstructivo apoyan la teoría de la alteración del desarrollo fetal de los linfáticos pélvicos y abdominales (4, 5, 7, 8).

Las consecuencias de las linfangectasias son diversas y están en relación con su situación topográfica. A nivel pulmonar pueden ser causa de distress respiratorio, y en muchas ocasiones muerte en el período

neonatal por fallo respiratorio (9). A nivel de las extremidades es causa de linfedema (1, 9, 11). La dilatación de linfáticos abdominales puede originar ascitis quilosa, quiluria y en muy raras ocasiones metrorrea quilosa. Para que se produzca metrorrea quilosa es necesario que el fallo del flujo de linfa esté localizado a nivel o por encima de la gran cistena quilosa, de tal forma que la linfa que procede de los canalículos mesentéricos, por flujo retrógrado a través de los canalículos pélvicos, alcanza vagina y refluye a la misma (1, 4, 8).

La clínica de la metrorrea quilosa se caracteriza por la existencia de un flujo blanquecino, en ocasiones muy abundante (7), que aumenta con la actividad y disminuye con el reposo (3). En 4 de los casos descritos previamente se había constatado la existencia de linfedema de extremidad inferior (3, 5, 6, 7). En 2 casos a nivel de los genitales externos e íngule existían unas vesículas blanquecinas por las que fluía un líquido lechoso (4, 7). En 2 casos además del flujo de linfa se objetivó la existencia de quiluria (1, 2). Solamente en nuestro caso existía de forma simultánea linfangectasia intestinal, metrorrea quilosa y quiluria.

Como datos complementarios JUNOD señala normalidad de las proteínas y lípidos plasmáticos (4). Los demás casos publicados no refieren estudios complementarios (1, 2, 3, 5, 6, 7, 8). En nuestro caso existía hipoproteinemia, hipoalbuminemia y niveles bajos de IgG, como expresión de pérdida de proteínas por el flujo vaginal.

El diagnóstico de la metrorrea quilosa se basa en el estudio citológico del flujo vaginal (3, 6, 7), y en el análisis de la morfología de los linfáticos abdominales mediante scan de oro coloidal (7) y linfografía convencional (3, 4, 6, 7). En el estudio citológico se objetiva la existencia de

linfocitos normales inmersos en un magma amorfo de naturaleza proteica (3, 7). Los datos bioquímicos aportan un nivel elevado de triglicéridos, colesterol, proteínas y quilomicrones (6, 7). En el scan abdominal realizado a las 6, 24 y 48 horas de inyectar 100 μ ci de oro coloidal en dorso de pie derecho se evidencia, radioactividad en canalículos y ganglios linfáticos del lado derecho de la pelvis con paso temprano al lado izquierdo como expresión de dificultad de drenaje (7). En el scan a las 24 y 48 horas existe escasa radioactividad a nivel hepático lo que indica el fallo del flujo linfático hacia el gran conducto torácico (7). También se describe la existencia de radioactividad en el líquido de flujo (7). Con la linfografía es posible objetivar la dilatación y tortuosidad de los canalículos linfáticos a nivel pélvico, mesentérico y/o renal (3, 4, 6, 7). También es posible detectar el contraste pasando a vagina (Figura 2).

El tratamiento consiste en la resección quirúrgica de las comunicaciones linfáticas a vagina siendo los resultados favorables (1, 2, 3, 4, 5, 7, 8). En nuestro caso, por la extensión de la displasia linfática, era muy difícil la corrección quirúrgica por lo que se realizó tratamiento médico utilizando triglicéridos de cadena media como único aporte graso con la finalidad de disminuir la producción intestinal de linfa, con ello se consiguió hacer desaparecer la metrorrea y la quiluria durante los 30 meses de seguimiento efectuados hasta la fecha. Esta evolución satisfactoria no es posible saber si es debida a la dieta o si por el contrario estamos en una fase de inactividad y posteriormente reaparecerá la sintomatología. En cualquier caso en esta eventualidad se podría disminuir la presión en los canalículos linfáticos y así evitar el flujo retrógrado, mediante la conexión linfática a sistema venoso, concretamente conexiando canalículos linfáticos a la vena epigástrica o sus tributarias (12).

BIBLIOGRAFIA

1. WATSON, J.: *Chonic Lymphoedema of the extremities and its management*. Brit. J. Surg., 1953; 41: 31-37.
2. KINMONTH, J. B.; TAYLOR, G. W.; JANTET, GH.: *Chylous complication of primary lymphoedema*. J. Cardiovasc. Surg., 1964; 5: 327-335.
3. BURNETT, W.; MCCAFFREY, J.: *Metrorrea quillosa*. Angiología 1967; XIX: 1-4.
4. JUNOD, J. M.: *Chylous metrorrhagia*. J. Cardiovasc. Surg., 1985; 26: 107-107.
5. MARTORELL, F.: *Chylous metrorrhag. Succesful treatment by pelvic lymphangiectomy*. J. Cardiovascular Surg., 1965; 6: 13.
6. PEREIRA, L.; ALMEIDA, O.: *Metrorrea quillosa. Presentación de un caso*. Angiología, 1972; XXIV: 49-52.
7. MA'LUF, T. J.; WEED, J. C.; FACOG, M.: *Chylous Metrorrhea*. Obstrettrics and Gynecol., 1971; 37: 227-281.
8. RONDACCIO, M.; JUNOD, J. M.; GAGNO, T.; BIANCHI, M.; GALLI, G.: *Displasia linfática con sintomatología atípica in bambina*. Ped. Med. Chir., 1981; 3: 419-422.
9. NOONAN, J. A.; WALTERS, L. R.; REEVES, J. T.; KY, L.: *Congenital pulmonar Lymphangiectasis*. Amer. J. Dis. Child., 1970; 120: 314-319.
10. LAURENCE, K. M.: *Congenital pulmonary cystic lymphangiectasis*. J. Path. Bact., 1955; 70: 325-333.
11. KOELLER, R. P.; CHIANG, T. C.; LIN, C. T.; CHEN, K. C. C.; CHEN, K. Y.: *Lymphography in chyluria*. Amer. J. Roentgen, 1968; 102: 405-465.
12. COCKETT, A. T. K.; GOODWIN, W. E.: *Chylurias attempted surgical treatmente by lymphatic-venous anastomosis*. J. Urol., 1962; 88: 566-570.

Cisplatino ad alte dosi per infusione continua ed etoposide nel trattamento del rhabdomyosarcoma dell'età infantile

M. A. CASTELLO, C. DOMINICI, A. CLERICO y C. IMPERATO

RESUMEN: Ocho pacientes de 10 meses a 12 años con rhabdomyosarcoma embrional (4) o alveolar (4) fueron tratados con altas dosis de cisplatino ($40 \text{ gm/m}^2/\text{d.}$, durante 5 días) en infusión intravenosa continuada asociado a etoposide ($100 \text{ mg/m}^2/\text{d.}$, durante 5 días). Tres de los ocho pacientes habían recibido tratamiento clásico y estaban en una fase de progresión de la enfermedad; los otros cinco no habían sido tratados con anterioridad. La toxicidad gastrointestinal, la nefrotoxicidad y la neurotoxicidad fueron leves y aceptables. En un solo caso que había recibido cisplatino previamente, hubo pérdida grave de la capacidad auditiva. La toxicidad medular fue intensa si bien transitoria y se demostró el único factor dosis-limitante.

En los tres pacientes tratados anteriormente se obtuvieron dos respuestas parciales y una menor; en los cinco pacientes no pretratados se obtuvieron cinco respuestas parciales. Por la escasa toxicidad y la elevada eficacia terapéutica este esquema puede ser utilizado como el tratamiento inicial, prequirúrgico de los sarcomas de tejidos blandos en la infancia. **PALABRAS CLAVE:** CIPLASTINO A ALTAS DOSIS. INFUSIÓN CONTINUA. ETOPOSIDE. RABDOMIOSARCOMA.

HIGH-DOSE CISPLATIN BY CONTINUOUS INFUSION AND ETOPOSIDE IN THE TREATMENT OF CHILDHOOD RHABDOMYOSARCOMA (SUMMARY): Eight patients from 10 months to 12 years of age with embryonal (4) or alveolar (4) rhabdomyosarcoma were treated with high doses of cisplatin ($40 \text{ mg/m}^2/\text{d.}$, during 5 days) by I.V. infusion; 3/8 patients had received a traditional therapy, the other 5 children had been not previously treated. The gastrointestinal toxicity, nephrotoxicity and neurotoxicity were low and acceptable. Only 1 case, previously treated, suffered an important loss of hearing capacity. The marrow toxicity was severe, although transient, and the dose-dependent factor was proved. Two partial responses and 1 minor response were got in the 3 cases previously treated and 5 partial responses in the 5 no-treated before cases.

This schedule can be used as an initial treatment, pre-surgical, of soft tissue sarcomas of children because it is effective and has a low toxicity. **KEY WORDS:** HIGH-DOSE CISPLATIN. CONTINUOUS INFUSION. ETOPOSIDE. RHABDOMYOSARCOMA.

INTRODUZIONE

Il cisplatino (cis-diamminodichloroplatino-II) è un composto di coordinazione del

platino dotato di elevata efficacia terapeutica in una ampia serie di tumori umani: i tumori del testicolo e dell'ovaio, il carcinoma della vescica, il carcinoma

Clinica Pediatrica I, Università «La Sapienza», Viale Regina Elena 324, 00161 Roma (Italia).

Studio realizzato con il contributo CNR, Progetto Finalizzato «Oncologia», contratti n. 85.02079.44 e 86.00348.44.

della testa e del collo, il carcinoma a piccole cellule del polmone, l'osteosarcoma e i linfomi maligni tra gli altri (1). La dimostrazione per tale farmaco di una relazione dose-risposta in vitro pressoché lineare (2, 3), ha incoraggiato negli anni i tentativi di incrementare progressivamente le dosi così da migliorare le percentuali di risposta sia nei pazienti non-pretrattati che in quelli pretrattati divenuti resistenti al farmaco a dosi minori. Attualmente, con le convenzionali metodiche di somministrazione per infusione endovenosa rapida, la dose massima tollerata resta fissata a 200 mg/m²/ciclo, purché la somministrazione avvenga in soluzione salina ipertonica (NaCl 3 %) e sia associata a iperidratazione parenterale: in tali condizioni i fattori dose-limitanti si sono dimostrati la mielodepressione e la neurotossicità, quest'ultima grave e per lo più irreversibile (4).

La dimostrazione in vitro che l'effetto citotossico di alcuni farmaci antitumorali, tra i quali il cisplatino, è correlato sia alla concentrazione che al tempo di esposizione —al prodotto Cxt— e che lo stesso effetto citotossico è ottenibile permutando l'uno o l'altro di tali parametri (2, 3), ha suggerito nuove possibilità terapeutiche. Per farmaci infatti per i quali la tossicità sia correlata principalmente alla concentrazione plasmatica massima quale appunto il cisplatino (5, 6), è possibile ipotizzare un miglioramento dell'indice terapeutico effettuando la somministrazione per infusione endovenosa continua per periodi protratti di tempo, così da, ottenendo concentrazioni plasmatiche minori per periodi di tempo più lunghi —mantenendo cioè invariato il prodotto Cxt—, diminuire gli effetti tossici lasciando immutata l'efficacia terapeutica.

Negli studi clinici finora effettuati, la somministrazione di cisplatino per infusione continua di 5 giorni è stata realizza-

ta per dosi varianti tra i 100 e i 200 mg/m²/ciclo, impiegando il farmaco come agenti singolo o in combinazione con altri farmaci (11-13), con risultati incoraggianti. Rispetto alla somministrazione per infusione rapida, la tossicità gastrointestinale è più lieve e la nefrotossicità, purché si associ l'iperidratazione parenterale, più contenuta. La risposta terapeutica sembra essere almeno pari a quella ottenuta mediante l'infusione rapida e, particolare promettente, l'infusione continua sembra in grado di indurre risposte obiettive, a parità di dose, in casi resistenti all'infusione rapida (9). Non esistono invece a nostra conoscenza segnalazioni riguardanti la somministrazione di cisplatino per infusione continua in pazienti in età pediatrica.

Visti comunque gli incoraggianti risultati ottenuti nell'adulto e sulla base dell'attività del cisplatino e dell'etoposide come agenti singoli (14, 15) e in combinazione (16) nel rhabdomyosarcoma, abbiamo iniziato uno studio pilota volto ad accertare la tossicità e l'efficacia terapeutica della combinazione cisplatino ad alte dosi in infusione continua ed etoposide in pazienti in età pediatrica affetti da tale tumore.

MATERIALI E METODI

Lo studio ha riguardato 8 pazienti, di età compresa tra 10 mesi e 12 anni e 9 mesi affetti a rhabdomyosarcoma: 4 dal sottotipo embrionale e 4 dal sottotipo alveolare. Di essi 3 erano in fase di progressione dopo trattamento con chemioterapia il primo, chemioterapia e radioterapia il secondo, chemioterapia comprendente cisplatino a dosi convenzionali per infusione rapida e radioterapia il terzo. I rimanenti 5 non avevano ricevuto in precedenza né chemioterapia né radioterapia. I dati riguardanti a pazienti all'ingresso nello studio sono riportati nella Tab. I.

TABELLA I. CARATTERISTICHE DEI PAZIENTI ALL'INGRESSO NELLO STUDIO

Paziente n°	1	2	3	4
Età (anni-mesi)	0-10	12-6	3-0	1-10
Sesso	M	F	F	F
Sottotipo	embr.	alv.	embr.	embr.
Metastasi a distanza	—	—	—	+
Midollo osseo infiltrato	—	—	—	—
Precedente chirurgia	—	—	+	—
Precedente chemioterapia	—	—	—	—
Precedente cisplatino	—	—	—	—
Precedente radioterapia	—	—	—	—
Paziente n°	5	6	7	8
Età (anni-mesi)	11-0	1-5	7-6	12-9
Sesso	M	F	F	M
Sottotipo	alv.	embr.	alv.	alv.
Metastasi a distanza	+	+	+	+
Midollo osseo infiltrato	+	—	+	—
Precedente chirurgia	—	+	+	+
Precedente chemioterapia	—	+	+	+
Precedente cisplatino	—	—	—	+
Precedente radioterapia	—	—	+	+

Embr. = rabdomiosarcoma embrionale.

Alv. = rabdomiosarcoma alveolare.

— = assente o non effettuato/a.

+ = presente o effettuato/a.

Per essere ammesso nello studio ogni paziente doveva assolvere ai seguenti requisiti: a) rabdomiosarcoma confermato dall'esame istologico; b) malattia valutabile all'ecotomografia o all'indagine TC; c) valori di globuli bianchi \geq di 4.000/ul. e di piastrine \geq 150.000/ul. nel sangue periferico; d) normale funzionalità epatica valutata sulla base della bilirubinemia e della SGOT; e) normale funzionalità renale valutata sulla base dell'azoto ureico e della creatininemia; f) attesa di vita di almeno 6 settimane. In ciascun caso è stato ottenuto il consenso informato del paziente e/o dei genitori.

Ogni ciclo di terapia è durato 5 giorni. La dose giornaliera di cisplatino (40 mg/m²) è stata diluita in soluzione fisiologica (3 l/m²) addizionata di cloruro di potassio

(20 mEq/l.), cloruro di potassio al 10 % (3,5 ml/l.) e solfato di magnesio al 50 % (1,5 ml/l.) e infusa continuativamente nelle 24 ore. La dose giornaliera di etoposide (100 mg/m²) è stata diluita in 100 ml. di soluzione fisiologica e infusa in 1 ora. L'iperidratazione parenterale con soluzione fisiologica addizionata di KCl, CaCl₂ e MgSO₄ è stata anche praticata il giorno precedente e quello seguente i 5 giorni di trattamento. Come terapia diuretica è stata somministrata furosemide alla dose di 1 mg/Kg/giorno, e come terapia antiemetica alizapride alla dose di 8 mg/Kg/giorno e desametasone alla dose di 20 mg/m²/giorno. I cicli sono stati ripetuti ad un intervallo di 21-28 giorni, finché la tossicità non è divenuta inaccettabile o il tumore primario asportabile.

La tossicità è stata valutata secondo i criterio ECOG (17), e la risposta terapeutica secondo i criteri standard.

RISULTATI

Sono stati effettuati 29 cicli in totale, con una mediana di 4 cicli per paziente. Un paziente ha ricevuto 2 cicli, due pazienti 3 cicli, quattro pazienti 4 cicli e un unico paziente 5 cicli.

La tossicità indotta dalla terapia è riassunta nella Tab. II. La mielodepressione è stata grave anche se transitoria. Leucopenia e trombocitopenia di grado 4 sono state osservate in 6/8 pazienti (75 %) e il nadir si è verificato in media 13 e 14 giorni dopo l'inizio dell'infusione, rispettivamente. In tutti e 6 i pazienti si è reso necessario istituire una terapia antibiotica

Dopo il primo ciclo infatti la mediana del valore minimo dei globuli bianchi è stata di 900/ul. (range, 300-2.000), e di 700/ul. (range, 400-1.600) dopo il quarto ciclo. Analogamente è accaduto per le piastrine: la mediana del valore minimo è discesa da 35.000/ul. (range, 20.000-80.000) dopo il primo ciclo, a 20.000/ul. (range, 20.000-60.000) dopo il quarto ciclo.

Tossicità gastrointestinale come nausea e vomito di solito controllabili dalla terapia antiemetica somministrata, è stata riscontrata in 5/8 pazienti (63 %). Non sono state evidenziate invece alterazioni epatiche.

Nefrotossicità come incremento transitorio della creatininemia maggiore di 1,2 mg/dl. è stata osservata in 2/8 pazienti (25 %), dei quali uno pretrattato con cisplatino e l'altro sottoposto a 4 cicli di

TABELLA II. TOSSICITÀ RISCOSTRATA NEGLI 8 PAZIENTI

	Numero di pazienti	%
Mielodepressione		
leucopenia (G.B. < 1.000/ul.)	6	75
trombocitopenia (Plt < 25.000/ul.)	6	75
anemia (Hb < 9.5 g/dl.)	8	100
Tossicità gastrointestinale		
nausea e vomito	5	63
Nefrotossicità		
creatininemia < 1.2 mg/dl.	2	25
magnesiemia < 1.5 mg/ul.	8	100
Neurotossicità		
ipoacusia grave	1	13
deficit a 4.000 Hz (*)	2	25
deficit a 8.000 Hz (*)	4	50

(*) L'indagine audiometrica è stata effettuata in 5/8 pazienti.

empirica e somministrare una o più trasfusioni di concentrati piastrinici. Anemia di grado 3 è stata osservata in 8/8 pazienti. La mielodepressione si è inoltre progressivamente aggravata al succedersi dei cicli.

terapia. In entrambi i pazienti comunque la creatininemia è tornata a livelli normali entro un periodo di 2 settimane. Come la mielodepressione, anche la nefrotossicità si è esaltata al susseguirsi dei cicli: così la

mediana del valore massimo della creatinemia è aumentata da 0.8 mg/dl. (range, 0.8-1.1) dopo il primo ciclo, a 1.0 mg/dl. (range, 0.8-2.8) dopo il quarto ciclo. Ipo-magnesemia transitoria indotta dal cisplatino è stata riscontrata in 8/8 pazienti ed ha richiesto in tutti i casi una supplementazione di magnesio.

Neurotossicità come ipoacusia grave, disabilitante, è stata evidenziata soltanto nell'unico paziente pretrattato con cisplatino, nel quale la successiva indagine audiometrica ha dimostrato deficit anche a 4.000 e a 8.000 Hz. L'indagine audiometrica è stata effettuata inoltre in 4 pazienti non-pretrattati: un deficit a 4.000 Hz è stato evidenziato nell'unica paziente sottoposta a 5 cicli di terapia, e un deficit a 8.000 Hz nella stessa paziente e in altri 2 pazienti sottoposti a 4 ciclo di terapia.

Non è stato invece osservato alcun caso di neuropatia periferica.

La risposta terapeutica è riassunta nella Tab. III. Nei 3 pazienti pretrattati si sono ottenute 2 risposte parziali e 1 risposta minore, questa ultima nel paziente pretrattato con cisplatino. Per le 2 risposte parziali la durata della risposta è stata di 2 e 3 mesi, rispettivamente. Nei 5 pazienti non-pretrattati le percentuale di risposta è stata del 100 %, con 5 risposte parziali. Dei 2 pazienti con metastasi a distanza, entrambi sottoposti ad intervento di asportazione del tumore primario e a successiva chemioterapia di mantenimento, l'una affetta da rabdomiosarcoma embrionale è libera da malattia a 2 mesi dall'intervento, l'altro affetto da rabdomiosarcoma alveolare ha presentato progressione di malattia 7 mesi dopo l'in-

TABELLA III. RISPOSTA TERAPEUTICA NEI 3 PAZIENTI PRETRATTATI E NEI 5 NON-PRETRATTATI

Risposta	Numero di pazienti pretrattati/non-pretrattati (durata della risposta in mesi)
Risposta parziale	2 (2, 3) / 5 (2, 2+, 3, 7, 10+)
Risposta minore	1 (3) / —

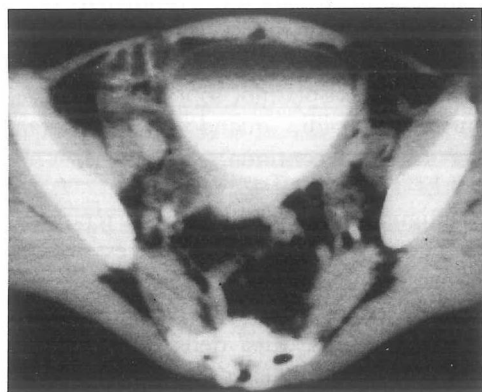


FIG. 1. Indagine TC pre-trattamento nel caso della paziente n° 2. Processo espansivo nell'emiscavo pelvico di destra, a struttura disomogenea e a margini irregolari, che prende rapporto con lo sfondato postero-laterale destro della vescica e con la parete omolaterale della vagina

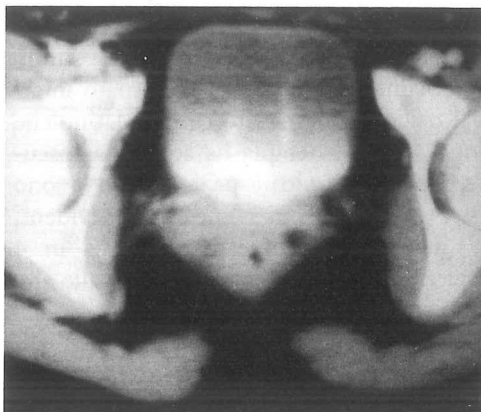


FIG. 2. Indagine TC dopo 4 cicli di terapia nella stessa paziente della Fig. 1. Regressione pressoché completa della neoformazione; permangono soltanto delle zone a maggior densità in prossimità del piano muscolare degli otturatori

tervento. Nei rimanenti 3 pazienti con malattia in fase locoregionale, la terapia è stata sospesa non appena ottenuta la risposta parziale e il tumore, inizialmente considerato inoperabile, completamente asportato. Uno, affetto da rabdomiosarcoma embrionale, è tuttora libero da malattia a 10 mesi dall'intervento; gli altri 2 hanno presentato progressione di malattia 2 e 3 mesi dopo l'intervento, rispettivamente (Fig. 1, 2).

DISCUSSIONE

A causa del numero limitato dei pazienti studiati, i dati sopra riportati devono essere considerati soltanto indicativi. Da essi tuttavia risulta ulteriormente confermato che la tossicità gastrointestinale e la nefrotossicità indotte dal cisplatino risultano sensibilmente attenuate dalla somministrazione per infusione endovenosa continua: il 27 % dei nostri pazienti infatti non ha accusato nè nausea nè vomito, e il 75 % ha presentato un incremento della creatininemia di così modesta entità da non poter essere definito in termini di tossicità con i criteri impiegati. Ci sembra inoltre importante sottolineare come la neurotossicità sia stata in questo studio estremamente contenuta. Eccettuato infatti il paziente pretrattato con cisplatino che dopo 4 cicli di terapia ha accusato ipoacusia grave, negli altri 7 pazienti non si sono osservate alterazioni clinicamente evidenti e l'indagine audiometrica eseguita in 4 pazienti non ha dimostrato deficit alle alte frequenze che dopo il quarto ciclo. Non si è osservato inoltre alcun caso di neuropatia periferica, sintomo assai invalidante e soltanto parzialmente reversibile che costituisce il principale fattore dose-limitante in altre casistiche nelle quali il cisplatino ad alte dosi sia stato somministrato per infusione rapida (4, 17, 18).

Se la tossicità gastrointestinale, la neurotossicità e la nefrotossicità sono risultate estremamente attenuate dalla somministrazione del cisplatino per infusione continua, diversamente si è verificato per la mielodepressione che ha interessato il 75-100 % dei pazienti in modo grave pur se transitorio, dimostrandosi cumulativa con l'aumentare della dose totale somministrata, e che ha costituito per le susseguenti complicanze infettive e/o emorragiche una situazione ad elevato rischio per la vita. In quale misura la gravità della mielodepressione sia da attribuire a una più accentuata mielotossicità del cisplatino quando somministrato ad alte dosi per infusione continua e/o a un sinergismo tossico tra cisplatino ed etoposide —farmaco quest'ultimo spiccatamente mielotossico (19)— non è possibile accertare sulla base dei dati in nostro possesso. Tuttavia, il confronto con i dati della letteratura concernenti la somministrazione di cisplatino ad alte dosi per infusione rapida associata ad etoposide a dosi equivalenti a quelle da noi impiegate, che pur riportando una incidenza di leucopenia e trombocitopenia gravi paragonabili a quelle da noi osservate non segnalano nè l'anemia nè il carattere cumulativo della mielodepressione (20, 21), sembrerebbe sostenere l'ipotesi di una esaltata mielotossicità del cisplatino, soprattutto sui precursori eritroidi, quando somministrato per infusione continua.

Riguardo infine alla risposta terapeutica, ci sembra che se essa possa essere considerata soddisfacente in quanto a percentuale di risposte obiettive ottenute, altrettanto non possa dirsi della durata di tali risposte la cui mediana è attualmente di 3 mesi sia nei pazienti pretrattati che in quelli non-pretrattati. La tendenza ad avere breve durata nel tempo delle risposte parziali ottenute nel rabdomiosarcoma dalla combinazione cisplatino-etoposide,

pur se impiegati a dosi minori di quelle utilizzate in questo studio, è stata già segnalata (16).

Anche se i dati finora disponibili sono soltanto preliminari, sembrerebbe quindi ragionevole affiancare al cisplatino e all'etoposide altri dei farmaci convenzionalmente impiegati nel trattamento del rhabdomyosarcoma quali la ciclofosfamide, la vincristina e l'actinomicina D. In quest'ottica, la somministrazione per infusione continua di un farmaco indub-

biamente efficace pur se notevolmente tossico quale il cisplatino, attenuandone la tossicità, potrebbe appunto consentire la somministrazione alternata di schemi chemioterapici non-cross resistenti. Crediamo quindi che anche nel caso del rhabdomyosarcoma l'efficacia della somministrazione del cisplatino ad alte dosi per infusione continua, opportunamente integrata nel senso che è stato detto, meriti di essere ulteriormente verificata in più ampi studi clinici controllati.

BIBLIOGRAFIA

1. DURANT, J. R.: *Cisplatin: a clinical overview*. In: Prestayko, A. W.; Crooke, S. T.; Carter, S. K. (eds.); «Cisplatin. Current Status and New Developments». Academic Press, New York, 1980; 317-321.
2. BERGERAT, J. P.; BARLOGIE, B.; DREWINKO, B.: *Effects of cis-dichlorodiammineplatinum (II) on human colon carcinoma cells in vitro*. Cancer Res., 1979; 39: 1.334-1.338.
3. RUPNIAK, H. T.; WHELAN, R. D. H.; HILL, B. T.: *Concentration and time-dependent interrelationships for antitumour drug cytotoxicities against tumour cells in vitro*. Int. J. Cancer, 1983; 32: 7-12.
4. OZOLS, R. F.; CORDEN, B. J.; JACOB, J. et al.: *High-dose cisplatin in hypertonic saline*. Ann. Intern. Med., 1984; 100: 19-24.
5. REDDEL, R. R.; KEFFORD, R. F.; GRANT, J. M. et al.: *Ototoxicity in patients receiving cisplatin: importance of dose and method of drug administration*. Cancer Treat. Rep., 1982; 66: 19-23.
6. KELSEN, D. P.; ALCOCK, N.; YOUNG, C. W.: *Cisplatin, nephrotoxicity. Correlation with plasma platinum concentrations*. Am. J. Clin. Oncol., 1985; 8: 77-80.
7. SALEM, P.; HALL, S. W.; BENJAMIN, R. S. et al.: *Clinical phase I-II study of cis-dichlorodiammineplatinum-II given by continuous i.v. infusion*. Cancer Treat. Rep., 1978; 62: 1.553-1.555.
8. LOKICK, J. J.: *Phase I study of cis-diammine-dichloroplatinum-II administered as a constant 5-day infusion*. Cancer Treat. Rep., 1980; 64: 905-908.
9. POSNER, M. R.; SKARIN, A. T.; CLARK, J.; ERVIN, T. J.: *Phase I study of continuous infusion cisplatin*. Cancer Treat. Rep., 1986; 70: 847-850.
10. POSNER, M. R.; FERRARI, L.; BELLIVEAU, J. F. et al.: *A phase I trial of continuous infusion cisplatin*. Cancer, 1987; 59: 15-18.
11. SALEM, P.; KHAYL, M.; JABBOURY, K.; HASHIMI, L.: *Cis-Diamminedichloroplatinum-II by 5-day continuous infusion. A new dose schedule with minimal toxicity*. Cancer, 1984; 53: 837-840.
12. CASTELLO, M. A.; CLERICO, A.; DOMINICI, C. et al.: *High-dose cisplatin by 5-day continuous i.v. infusion and pulsed etoposide in childhood malignant solid tumors*. Abstracts of the 14th International Cancer Congress, Budapest 21-27 agosto 1986; 1.034.
13. LOKICH, J. J.; ZIPOLI, T.; GREEN, R.: *Infusional cisplatin plus cyclophosphamide in advanced ovarian cancer*. Cancer, 1986; 58: 2.389-2.392.
14. BAUM, E. S.; GAYNON, P.; GREENBERG, L. et al.: *Phase II trial of cisplatin in refractory childhood cancer: Children's Cancer Study Group Report*. Cancer Treat. Rep., 1981; 65: 815-822.
15. CHARD, R. L. JR.; KRIVIT, W.; BLEYER, W. A.; HAMMOND, D.: *Phase II study of VP-16-213 in childhood malignant disease: a Children's Cancer Study Group Report*. Cancer Treat. Rep., 1979; 63: 1.755-1.759.
16. CARLI, M.; PASTORE, G.; PERILONGO, G. et al.: *Phase II trial of cisplatin (CDDP) and VP-16 in previously treated children with advanced soft tissue sarcomas*. Abstracts of the XVII Meeting

- of International Society of Paediatric Oncology (SIOP), Venice 30th September-4th October 1985; 102-103.
17. OZOLS, R. F.; OSTCHEGA, Y.; MYERS, C. E.; YOUNG, R. C.: *High-dose cisplatin in hypertonic saline in refractory ovarian cancer*. J. Clin. Oncol., 1985; 3: 1.246-1.250.
 18. LEGHA, S. S.; DYMER, I. W.: *High-dose cisplatin administration without hypertonic saline: observation of disabling neurotoxicity*. J. Clin. Oncol., 1985; 3: 1.373-1.378.
 19. O'DWYER, P. J.; LEYLAND-JONES, B.; ALONSO, M. T. *et al.*: *Etoposide (VP-16-213). Current status of an active anticancer drug*. New Engl. J. Med., 1985; 312: 692-700.
 20. TRUMP, D. L.; HORTVET, L.: *Etoposide and very high dose cisplatin: salvage therapy for patients with advanced germ cells neoplasms*. Cancer Treat. Rep., 1985; 69: 259-261.
 21. PHILIP, T.; HARTMANN, O.; ZUCKER, J. M. *et al.*: *Etoposide and very high dose cisplatin: salvage therapy for patients with advanced neuroblastoma*. Abstracts of the XVIIth Meeting of International Society of Paediatric Oncology (SIOP), Venice 30th September-4th October 1985; 246-251.

Una nueva forma de distrofia ósea. La primera historia clínica de la picnodisóstosis *

F. COLLADO OTERO **

RESUMEN: El autor publicó en 1956 una nueva forma de distrofia ósea (Acta Pediatr. Esp. 14: 1-27, 1956) que se caracterizaba por una baja estatura, retraso en el cierre de las fontanelas, separación de las suturas craneales, hipoplasia de las falanges terminales, manos y pies cortos, hiperfragilidad, tibias encorvadas con gran hiperdensidad de los huesos. Sin embargo la forma de la metáfisis era normal. PALABRAS CLAVE: OSTEODISTROFIA. PICNODISÓSTOSIS.

A NEW FORM OF OSTEODYSTROPHY. THE FIRST CLINICAL HISTORY OF PYCNODYSTOSIS (SUMMARY): The author published in 1956 a new form of osteodystrophy (Acta Pediatr. Esp. 14: 1-27, 1956) who was characterized by small stature, delayed closure of the fontanels, separated cranial sutures, hypoplasia of the terminal phalanges, short hands and feet, hyperfragility, bowed tibiae with a great density of bones. Nevertheless the metaphyseal shape was normal. KEY WORDS: OSTEODYSTROPHY. PYCNODYSTOSIS.

En el curso académico de la Sociedad de Pediatría de Madrid, del año 1955, presentamos una historia clínica con el título de «Nueva forma de distrofia ósea» que obtuvo el premio Sáinz de los Terreros. En enero de 1956 y con un título menos atrevido publicamos en Acta Pediatrica Española «Una forma más de distrofia ósea». Es cierto que anteriormente se habían publicado más casos de picnodisóstosis, pero no como una entidad individualizada, sino como variantes del síndrome de Albers-Schoenberg y que posteriormente (1962) Maroteaux demostró que eran picnodisóstosis. Por ello insistimos en recordar que nuestro caso fue publicado como una enfermedad dife-

rente. En nuestra presentación decíamos que no pretendíamos describir una nueva entidad clínica, sino una nueva forma de distrofia ósea.

En este artículo queremos hacer un recuerdo de aquella primera descripción.

HISTORIA CLÍNICA

R.C.C. de 10 años de edad, natural de Avila, es visto por primera vez en mayo de 1954.

Motivo de consulta. Aprovechando que vienen a visitar al padre que está ingresado en el Hospital, traen al niño

* Este artículo es una revisión del que fue publicado en el año 1956 y es considerado por el autor como el mejor homenaje que puede hacer al Prof. Sánchez Villares.

** Ex-Director de la Clínica Infantil la Paz. Madrid.

porque tiene la cabeza todavía abierta, las piernas torcidas y especialmente porque les parece que tiene una talla muy corta para su edad.

Antecedentes familiares. Noveno hijo de 9 hermanos, de los que han fallecido 3. Uno lo hizo por epístaxis, otro sin causa conocida y el tercero con un cuadro muy semejante al del paciente. Los padres niegan ser consanguíneos, pero tienen el mismo apellido y son del mismo pueblo. Las radiografías de esqueleto fueron normales en ambos progenitores. No se pudo estudiar al resto de los hermanos, pero los padres aseguraron que eran normales.

Antecedentes personales. El embarazo, parto y lactancia fueron normales. El desarrollo psico intelectual fue normal. Destaca que hace 3 años se cayó de una silla y estuvo unos meses sin poder andar. Le entablillaron pero no le hicieron radiografías.

Exploración clínica. Llama la atención su talla baja, 104 cm., aunque entonces no determinamos los percentiles, es claro que correspondía a un severo enanismo. Su peso de 17 kg. era proporcionado a la talla (Fig. 1).

Cara. Nariz larga y arqueada. Ojos discretamente exoftálmicos, hipoplasia de

ambos maxilares, discreta hendidura velopalatina y anomalías de la dentición. Desaparición del ángulo mandibular.

Cráneo. Lo más sorprendente es que todas las fontanelas y suturas están abiertas, presentando una evidente disóstosis craneal. La radiología confirmó estos hechos. La densidad de los huesos de la bóveda es normal, siendo más acusada la densidad en la base, pero sin llegar a una verdadera petrosis. En este momento se hace un diagnóstico diferencial de las causas de alteración en el cierre de las fontanelas y suturas (Fig. 2).

Clavículas. Aunque la radiografía de cráneo podría hacer pensar en una disóstosis cleidocraneana, la placa de tórax muestra unas clavículas normales. En esta placa de tórax ya se aprecia hiperdensificación de los húmeros.

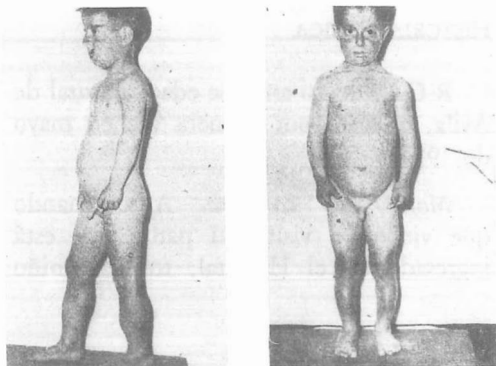


FIG. 1. Aspecto corporal del niño en el que resalta el enanismo con incurvación de las piernas

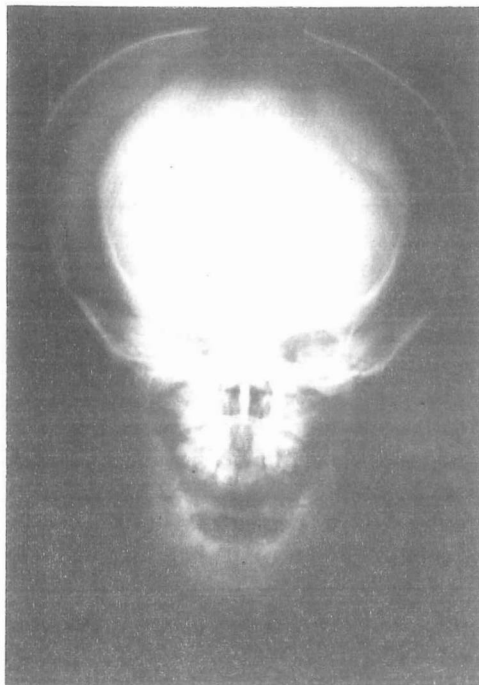


FIG. 2. Radiografía del cráneo con dehiscencia de suturas y fontanelas abiertas a los 10 años de edad

Manos y pies. Ambos eran muy pequeños, sobre todo en sus extremos distales. En la radiografía se ve que los metacarpianos y metatarsianos son cortos y las falanges terminales muy hipoplásicas. En los pies se demuestra fractura del tercer y quinto metacarpiano que había curado de manera indolora, por lo tanto se demuestra una hiperfragilidad ósea con fracturas espontáneas indoloras.

Columna vertebral. Las imágenes de las vértebras apenas muestran hiperdensificación, pero sí una forma en «diabolo» que es propia de los retrasos en la osificación normal. En la pelvis había hiperdensificación y coxa valga.

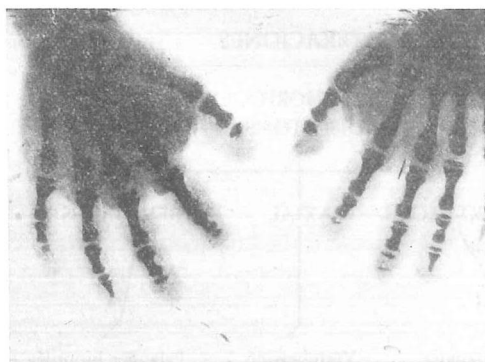


FIG. 3. Radiografía de las manos con gran hipoplasia de las falanges terminales

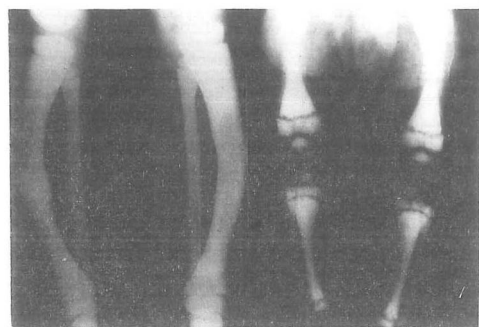


FIG. 4. Gran incurvación de las tibias e hiperdensificación. Se comparan a las imágenes de una osteopetrosis

Tibia y peroné. La incurvación de las piernas se vio confirmada en la radiología que muestra las más interesantes imágenes del paciente. Las metáfisis o áreas metafisarias no están ensanchadas, pero la hiperdensificación es enorme, con alguna pequeña fractura subperióstica. El resumen del caso es de disóstosis craneal con osteopetrosis generalizada frágil, incurvación de las tibias, normalidad en el modelado metafisario y severo enanismo (Figs. 3, 4, 5 y 6).



FIG. 5. En los pies existían fracturas espontáneas de metatarsianos



FIG. 6. Columna vertebral con imagen en «diabolo» de algunos cuerpos

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Después de una amplia discusión acerca de la hiperdensificación ósea adquirida, secundaria y primitiva, hereditaria, llegamos a la conclusión de que este caso no encaja ni en la enfermedad de Camuratti-Engelman ni en la de Albers-Schoenberg. Después del fracaso de una punción tibial, que provocó la rotura del trocar, hicimos una punción esternal que mostró una ligerísima y no valorable hipoplasia, lo que apoyaba nuestra opinión de que no era una enfermedad de Albers-Schoenberg (Tabla I).

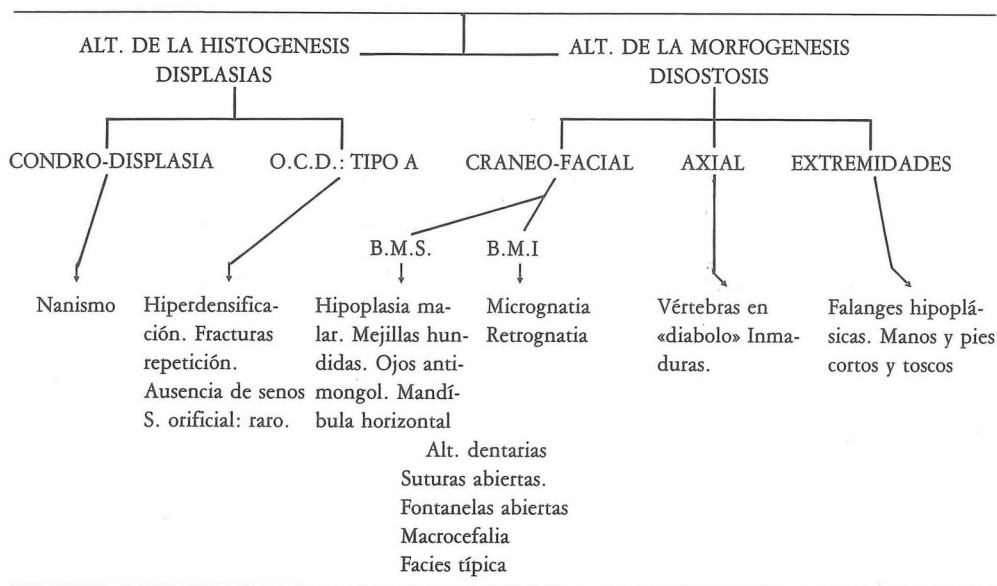
Terminamos este resumen con las palabras que señalábamos en nuestro trabajo:

«Si bien no queremos hacer pasar este caso como una nueva enfermedad, podríamos considerarla como tal. Aunque, por supuesto no hemos revisado toda la literatura, no encontramos ninguna asociación patológica similar».

ADDENDA

En 1982 bajo el título «Picnodisóstosis, una interpretación de sus manifestaciones clínico-radiológicas» y en contra de las descripciones clínicas al uso, propusimos una interpretación estructurada de la enfermedad, considerándola como una *asociación de Disóstosis y Displasia Ósea*.

TABLA I. INTERPRETACION DE LAS ALTERACIONES



BIBLIOGRAFIA

COLLADO OTERO, F.: *Una forma más de distrófia ósea*. Acta Pediatr. Esp., 1956, 14: 1-27.

COLLADO OTERO, F.: COLLADO ORLANDO, F.: *Picnodisóstosis, una interpretación de sus manifestaciones clinicoradiológicas*. An. Esp. Pediatr., 1982, 16: 1-4.

BOLETIN DE LA SOCIEDAD CASTELLANO-ASTUR-LEONESA DE
PEDIATRIA

I N D I C E S

NUMEROS 123 AL 126

VOLUMEN XXVIII

1987

INDICE DE SUMARIOS

Volumen XXVIII enero-marzo 1987 - n.º 123	Páginas
Editorial	
LUZURIAGA TOMÁS C.: <i>Protocolo diagnóstico, terapia y de control evolutivo del hipotiroidismo primario congénito</i>	7
Pediatría Extrahospitalaria	
TRIGUEROS J., BLANCO A.: <i>Profilaxis de las enfermedades infecciosas. Vacunaciones</i> ...	9
Revisiones	
GONZÁLEZ H., BACHILLER M. R., GUIASOLA F. J.: <i>Déficit de anticoagulantes naturales y enfermedad tromboembólica</i>	27
Pautas diagnóstico y terapéuticas	
HERRANZ FERNÁNDEZ J. L.: <i>Convulsiones febriles</i>	37
SECCIÓN DE ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA DE LA A.E.P.: <i>Protocolo diagnóstico, terapéutico y de control evolutivo del hipotiroidismo primario congénito</i>	41
Pediatría Social	
GARCÍA DE LEÓN M. A., NOGALES ESPERT A.: <i>La Natalidad en Soria: 1900-1980</i>	47
Originales	
HUESO PÉREZ J., RICO SÁNCHEZ J., CORRAL MONFORTE R., ROMO CORTINA A., PÉREZ-SANDOVAL D.: <i>Valor de la actividad de adenosina desaminasa sérica en hepatitis agudas víricas, ictericias fisiológicas del recién nacido y sangre del cordón</i>	53
Casos Clínicos	
RODRÍGUEZ SALINAS E., ROZA SUÁREZ M., GALBE SADA M., GONZÁLEZ RODRÍGUEZ F., LÓPEZ SASTRE J.: <i>Aspergiloma pulmonar</i>	59
SÁNCHEZ MARTÍN J., DE LA MATA FRANCO G., SASTRE HUERTA E., ALONSO ALVAREZ B., APARICIO LOZANO P.: <i>Tirotoxicosis neonatal</i>	65
ALEIXANDRE BLANQUER F. A., LOZANO M. J., GARCÍA-FUENTES M.: <i>Hiponatremia secundaria al drenaje externo de líquido cefalorraquídeo. A propósito de una observación</i>	69
PLAZA ROMO F., MORO PÉREZ M. J., PLAZA MARTÍN M.D.: <i>Diabetes insípida nefrogenética inducida por la administración de minociclina</i>	73
Hace 25 años	
ALVAREZ SUÁREZ P. V., SOLÍS CAGIGAL J. L.: <i>Epidemiología de la poliomielitis en Asturias (1950-1961)</i>	77
Normas de Publicación	
Normas de Publicación	79
Noticario	
III Curso de Avances en Cirugía Pediátrica	83
Salón de Actos del Colegio Oficial de Médicos	83
IV Curso Internacional de Perinatología	84
III Curso de Asistencia Primaria en Pediatría	85
X Reunión anual de Hematología Pediátrica	86
Premio «Guillermo Arce» sobre Nutrición Infantil 1987	87
Convocatoria del Premio ORDESA de Investigación 1987 sobre Pediatría Extrahospitalaria	88
A la docencia en formación continuada de Pediatras extrahospitalarios	89
Curso monográfico del Doctorado (1986-1987)	90

Editorial	
SÁNCHEZ VILLARES, E.: <i>Planificación demográfica y sanitaria</i>	97
Pediatría Extrahospitalaria	
BAREA I., MUÑOZ C., MURGA M. L., ARROBA M. L., LAMA R., POLANCO I.: <i>Diagnóstico y tratamiento del estreñimiento en el niño</i>	103
Revision	
BLANCO A., CEÑA R.: <i>Causas de la muerte súbita del lactante</i>	111
Pautas diagnósticas y terapéuticas	
PALENCIA R.: <i>Coma en la infancia</i>	121
ARDURA J., SILVA J. C., MARTÍNEZ, J. V., ALBEROLA S.: <i>Insuficiencia cardíaca en la infancia</i>	125
Originales	
RODRÍGUEZ M. L., FIDALGO I., LÓPEZ PALACIOS D.: <i>Incidencia y tipo de malformaciones congénitas. Casuística 1984-1986</i>	129
Pediatría Social	
CASTELLANO BARCA G.: <i>Aspectos demográficos y asistenciales del adolescente</i>	135
Caso Radiológico	
FRAILE E., FIDALGO I., RODRÍGUEZ M. R.: <i>Quiste del plexo coroideo</i>	141
Casos Clínicos	
CABRERO A., GÓMEZ CARRASCO J. A., FIDALGO I., JUANES F.: <i>Enfermedad de Blount</i> .	143
GONZÁLEZ DE LA ROSA J. B., SÁNCHEZ MARTÍN J., MATA FRANCO G., AVELLANOSA ARNÁIZ A., PINTO CEBRIÁN M., LEÓN ARENCIBIA L.: <i>Déficit de alfa-1 antitripsina. Aportación de un caso</i>	147
GARCÍA AMORÍN Z., RAMOS POLO E., SALAS PUCH J., ALVAREZ PÉREZ R., LÓPEZ SASTRE J.: <i>Agnesia del cuerpo calloso, atrofia óptica y epilepsia. A propósito de un caso</i>	151
MARUGÁN J. M., TRESIERRA F., PALENCIA R.: <i>Shock hemorrágico y encefalopatía. ¿Un nuevo síndrome?</i>	155
SÁNCHEZ MARTÍN J., APARICIO LOZANO P., DE LA MATA FRANCO G., SASTRE HUERTA E., ALONSO ALVAREZ B., AVELLANOSA ARNÁIZ A.: <i>Enanismo diatrófico</i>	161
Hace 25 años	
SÁNCHEZ VILLARES E.: <i>Clínica de la insuficiencia tiroidea infantil con especial referencia al crecimiento, maduración y signos radiológicos</i>	165
Cartas al editor	
Carta al editor	167
Normas de Publicación	
Normas de Publicación	169
Noticiario	
Reunión Científica de la Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León	173
Curso de Formación continuada y asistencia primaria en Pediatría	174
Entrega del premio Ordesa a la investigación	175

Volumen XXVIII julio-diciembre 1987 - n.º 125-126

	Páginas
COLLADO OTERO F.: <i>Editorial; Homenaje al Prof. Ernesto Sánchez Villares con motivo de su jubilación</i>	187
ESCARDÓ F.: <i>Editorial; Los discaminos de la Pediatría</i>	193
SÁNCHEZ Y SÁNCHEZ VILLARES E.: <i>Curriculum vitae</i>	207
SÁNCHEZ GRANJEL L.: <i>Perfil histórico de la Pediatría española</i>	223
RAMOS DE ALMEIDA JM.: <i>Traves mestras da formação em Pediatría</i>	227
GARCÍA CABALLERO C.: <i>Algunas connotaciones pediátrico-sociales en escolares con crisis epilépticas, sin otras complicaciones neurológicas y/o psíquicas</i>	233
ARDURA J., GONZÁLEZ H., MARTÍN D. y ALBEROLA S.: <i>Cirugía sin cateterismo en cardiopatías congénitas por cortocircuito</i>	241
ARRANZ E., BLANCO A., ALONSO M., CALVO C. y SOLÍS P.: <i>Disminución de los anticuerpos antigliadina y de la beta-2 microglobulina en los niños celíacos de acuerdo con su edad</i>	249
BENITO L., DA SILVA A. y SALAZAR DE SOUSA J.: <i>Valor terapêutico de uma dieta hipoalérgica em crianças com dermatose por hipersensibilidade às proteínas do leite de vaca</i>	255
FIDALGO ALVAREZ I. y GÓMEZ CARRASCO JA.: <i>Eosinofilia pulmonar causada por ascaris lumbricoides</i>	261
GARCÍA-MARCOS L., BARBERO MARI P., GARCÍA GARRO E., INIGUEZ CARBONELL JC., BELTRÁN BUITRAGO R. y BORRAJO E.: <i>Alergia a hongos en niños de la provincia de Murcia</i>	267
ROMO A., MARTÍN MP., GALINDO MP., LORENTE F. y SALAZAR V.: <i>Predicción del riesgo de atopía en el recién nacido</i>	273
MARTÍNEZ COSTA C., BRINES SOLANES J., CODOÑER FRANCH P., GARCÍA VILA A. y NÚÑEZ GÓMEZ F.: <i>Cuantificación del consumo de nutrientes en 113 escolares de la Comunidad Valenciana: Resultados de 452 encuestas dietéticas</i>	281
TOJO R., IGLESIAS C., CASTRO I., ALONSO B., SEGADÉ R. y NORES A.: <i>Secular trend en Galicia. 1900-1985: Evolución del crecimiento, maduración y desarrollo humano</i> ..	289
HERNÁNDEZ M., RUIZ I., ZURIMENDI A., SOBRADILLO B. y SÁNCHEZ E.: <i>Estudio longitudinal del crecimiento en Bilbao. Comparación con otros estudios</i>	301
RODRÍGUEZ SORIANO J., VALLO A., UBETAGOYENA M., ARIZA F., SÁNCHEZ M., OLIVEROS R. y QUINTELA M. ^a J.: <i>Estudio del crecimiento estatural en niños con síndrome nefrótico idiopático córtico-sensible</i>	315
CRUZ M., JIMÉNEZ R. y PASTOR X.: <i>Aspectos hormonales en la hipoglucemia del recién nacido de madre diabética</i>	321
COTO GD., RAMOS A., MENÉNDEZ L., GARCÍA MERINO A., ALONSO MJ. y CRESPO M.: <i>Sepsis neonatal: Cambios evolutivos en frecuencia, etiología y mortalidad durante un período de 10 años</i>	331

Volumen XXVIII julio-diciembre 1987 - n.º 125-126

Páginas

RAMOS A., FERNÁNDEZ FANJUL JL., COTO GD., MORENO M., ALVAREZ FJ., RODRÍGUEZ DE LA RÚA MV., ORENSE M. y CRESPO M.: <i>Enterocolitis necrotizante neonatal: Hallazgos radiológicos en una serie de 59 casos</i>	341
DOMÉNECH E., CASTRO JR., CASABONA C., MÉNDEZ A. y ORMAZÁBAL C.: <i>Significado de los quistes subependimarios en el recién nacido con patología perinatal</i>	349
VILLA ELÍZAGA I. y ANTILLON KLUSMANN: <i>Importancia de los oligoelementos en el recién nacido de muy bajo peso</i>	359
CASADO DE FRÍAS E., CHICOTE POZO J., GIL LÓPEZ C. y CHAHIN HERRERA J.: <i>La proteína C reactiva en las meningitis infantiles</i>	367
SÁNCHEZ MARTÍN J., GONZÁLEZ DE LA ROSA B., RODRIGO PALACIOS J., RUIZ BLANCO A., GÓMEZ SAN MIGUEL J. y DE LA MATA FRANCO G.: <i>Meningitis bacterianas</i>	371
PALENCIA R. y LLANES P.: <i>Vértigo paroxístico benigno de la infancia</i>	377
DURAND PAOLO: <i>Basi molecolari delle malattie genetiche lisosomiali e perossimali</i>	381
GIOVANNELLI G., BERNASCONI S., GHIZZONI L., MARCELLINI C., VOLTA, C., FERRARI F. y VIRDIS R.: <i>Terapia della pubertà precoce vera con LHRH_A (Buserelin)</i>	387
PIERSON M., LEHEUP B., HIMON F. y MAGIN E. ET SAVONNIÈRE R.: <i>L'identification sexuelle chez les filles atteintes d'hyperplasie congénitale des surrénales</i>	393
BATTIN J. et GUILLET J.: <i>Le reflux gastro-oesophagien chez l'enfant: d'après une expérience de 3.000 cas</i>	403
TOVAR JA. y ARANA, J.: <i>Estudio teórico del llenado esofágico en el reflujo</i>	415
GOMES DA COSTA MG. e CORDEIRO FERREIRA N.: <i>Diagnóstico precoce da hiposiderose. Importância da prova terapêutica com ferro oral</i>	425
ALVAREZ GUIASOLA FJ., GONZÁLEZ H. y BLANCO A.: <i>Ferropenia resistente al tratamiento con hierro</i>	429
LÓPEZ SASTRE J., ANTUÑA M. ^a Jesús y BONGERA F.: <i>Displasia linfática abdominal con metrorrea quilosa y quiluria</i>	435
CASTELLO MA., DOMINICHI C., CLERICO A. e IMPERATO C.: <i>Cisplatino ad alte dosi per infusione continua ed etoposide nel trattamento del rabdomiosarcoma dell'età infantile</i>	441
COLLADO OTERO F.: <i>Una nueva forma de distrofia ósea. La primera historia clínica de la picnodisóstosis</i>	449

INDICE DE AUTORES

	Páginas
Aberola, S.	241
Alberola, S.	125
Aleixandre Blanquer, FA.	69
Alonso, M.	249
Alonso, MJ.	331
Alonso Alvarez, B.	65, 161, 289
Alvarez Guisasola, FJ.	429
Alvarez Pérez, R.	151
Alvarez, FJ.	341
Alvarez Suárez, RV.	77
Antillón Klussmann, F.	359
Antuña, MJ.	435
Aparicio Lozano, P.	65, 161
Arana, J.	415
Ardura, J.	125, 241
Ariza, A.	315
Arraz, A.	249
Arroba, ML.	103
Avellanosa Arnáiz, A.	147, 161
Bachiller, MR.	27
Barbero Marí, P.	267
Barea, I.	103
Batini, J.	403
Beltrán Buitrago, R.	267
Bento, L.	255
Bernasconi, S.	387
Blanco, A.	429
Blanco Quirós, A.	9, 111, 249
Bongera, F.	435
Borrajo, E.	267
Brines Solanes, J.	281
Cabrero, A.	143
Calvo, C.	249
Casabona, C.	349
Casado de Frías, E.	367
Castellano Barca, G.	135
Castelló, MA.	441
Castro, I.	289
Castro, R.	349
Ceña, R.	111
Clerico, A.	441
Codoñer Franch, P.	281
Collado Otero, F.	206, 449
Cordeiro Ferreira, N.	425
Corral Monforte, R.	53
Coto, GD.	331, 341

	Páginas
Crespo, M.	331, 341
Cruz, M.	321
Chahín Herrera, J.	367
Chicote Pozo, J.	367
Chizzoni, L.	387
Da Silva, A.	255
De la Mata Franco, G.	65, 161, 371
Dobradillo, B.	301
Doménech, E.	349
Domínici, C.	441
Durand, P.	381
Escardó, F.	207
Fernández Fanjul, JL.	341
Ferrari, F.	387
Fidalgo Alvarez, I.	129, 143, 241
Fraile, E.	141
Galbe Sada, M.	59
Galindo, MP.	273
García Amorín, Z.	151
García Caballero, C.	233
García de León, MA.	47
García Fuentes, M.	69
García Garro, E.	267
García Marcos, L.	267
García Merino, A.	331
García Vila, A.	281
Gil López, C.	367
Giovannelli, G.	387
Gómez Carrasco, JA.	143, 261
Gomez da Costa, MG.	425
Gómez San Miguel, J.	371
González, H.	27, 241, 429
González de la Rosa, B.	147, 371
González Rodríguez, F.	59
Guillet, J.	403
Guisasola, F.J.	27
Hernández, M.	302
Herranz Fernández, JL.	37
Himon, F.	393
Hueso Pérez, J.	53
Iglesias, C.	289
Imperato, C.	441
Jiménez, R.	321
Juanes, F.	143
Lama, R.	103
Leheup, B.	393
León Arencibia, L.	147
Llanes, P.	379
López Palacios, D.	129
López Sastre, J.	59, 151, 435

	Páginas
Lorente, F.	273
Lozano, MJ.	69
Luzuriaga, T.	7
Mangin, E.	393
Marcellini, C.	387
Martín, D.	241
Martín, MP.	273
Martínez, JV.	125
Martínez Costa, C.	281
Marugán, JM.	155
Mata Franco, G.	147
Menéndez, L.	331
Méndez, A.	349
Moreno, M.	341
Moro Pérez, MJ.	73
Murga, ML.	103
Muñoz, C.	103
Nogales, A.	47
Nores, A.	289
Ñíguez Carbonell, JC.	267
Núñez Gómez, F.	281
Oliveros, R.	315
Orense, M.	341
Ormazábal, C.	349
Palencia, R.	121, 155, 377
Pastor, X.	321
Pérez Sandoval, D.	53
Pierson, M.	393
Pinto Cebrián, M.	147
Plaza Martín, MD.	73
Plaza Romo, F.	69
Polanco, I.	103
Quintela, JM.	315
Ramos, A.	331, 341
Ramos de Almeida, JM.	227
Ramos Polo, E.	151
Rico Sánchez, J.	53
Rodrigo Palacios, J.	371
Rodríguez, ML.	129
Rodríguez, MR.	141
Rodríguez de la Rúa, MV.	
Rodríguez Salinas, E.	59
Rodríguez Soriano, J.	315
Romo Cortina, A.	53, 273
Roza Suárez, M.	59
Ruiz, I.	301
Ruiz Blanco, A.	371
Salas Puch, J.	151
Salzar, V.	273
Salazar de Sousa, J.	255

	Páginas
Sánchez, E.	301
Sánchez, M.	315
Sánchez Granjel, L.	223
Sánchez Martín, J.	3, 65, 147, 161
Sánchez Villares, E.	97, 165, 209
Sastre Huerta, E.	65, 161
Savonnière, R.	393
Segade, R.	289
Silva, J.C.	125
Solís, P.	249
Solís Cagigal, J.L.	77
Tojo, R.	289
Tovar, J.A.	415
Tresierra, F.	155
Trigueros, J.	9
Ubetagoyena, M.	315
Vallo, A.	315
Villa Elizaga, I.	359
Virdis, R.	387
Volta, C.	387
Zurimendi, A.	301

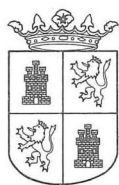
INDICE DE MATERIAS

Accidentes	111
Adenosina deaminasa	53
Adolescencia.	135
Agnesia del cuerpo calloso	151
Alergia	255
Alergia a hongos	267
Alveolitis alérgica.	59
Anemia.	425
Anticoagulantes	27
Anticuerpos antiplasmina.	249
Antitrombina	27
Apnea	111
Asma infantil	267
Aspergillus	59
Beta 2 microglobulina.	249
Broncoconstricción	59
C.S.F.	69
Calendario vacunal	9
Cardiopatía congénica.	241
Cateterismo cardíaco	241
Cirugía	241
Coma	121
Comunicación interventricular	241
Comunicación intraauricular.	241

	Páginas
Connotaciones pediátrico-sociales	233
Convulsiones febriles	37
Convulsiones neonatales	349
Corticoesteroides	315
Crecimiento	301, 315
Crecimiento secular	289
Crisis epilépticas	233
Curriculum vitae Prof. E. Sánchez Villares	209
Déficit de alfa 1 antitripsina	147
Demografía	47, 97, 135
Diabetes mellitus	321
Diabetes insípida	73
Dietética	281
Discaminos de la Pediatría	207
Displasia Diastrófica	161
Displasia epífiso-metafisaria	143
Displasia linfática	435
Ecocardiografía	141
Elemento traza	359
Enanismo	161
Encefalopatía	155
Encefalopatía hipóxico-isquémica	349
Encuesta dietética	281
Endocrinología	7
Enfermedad celíaca	249
Enfermedad de Blount	143
Enfermedades lisosomales	381
Enfermedades perilisomales	381
Enterocolitis necrotizante neonatal	341
Eosinofilia	261
Eosinofilia pulmonar	261
Epidemiología de meningitis bacterianas	371
Epilepsia	151, 377
Escolares	233, 281
Esfínter esofágico	403
Esófago	415
Estómago	415
Estreñimiento	103
Fenotipo PiZZ	147
Ferropenia	425
Formación en Pediatría	227
Genu varum	143
Gestación	321
Glucagón	321
Hemoglobina glucosilada	321
Hemorragia	155
Hemorragia matriz germinal	349
Hepatitis	53
Hidrocefalia	69
Hidrolizado de Caseína	255

	Páginas
Hierro	425
Hiperplasia suprarrenal congénita	393
Hipersensibilidad	273
Hipocalcemia	167
Hiponatremia	69
Hipotiroidismo	7, 41
Hipoxia	111
Historia de la Pediatría española	223
Homenaje al Prof. E. Sánchez Villares	206
Ictericia	53
Identificación sexual	393
Índice natalidad	47
Infecciones	9
Inmunización	9
Inmunoglobulina E	273
Insuficiencia cardíaca	125
Insuficiencia tiroidea	165
Insulina	321
Leche de vaca	255
LH-RH análogica	387
LRC	367
Malformaciones congénitas	129
Mareo	377
Menarquia	289
Meningitis	367
Meningitis bacterianas	371
Metabolismo	359
Metrorrea quillosa	435
Mortalidad de sepsis neonatal	331
Muerte súbita	111
Natalidad	47
Neonatal	53, 65
Neonato	331, 341
Neonato de bajo peso	359
Nutrición	359
Osteodistrofia	449
PCR	367
Persistencia del conducto arterioso	241
Peso	289, 301
Picnodisóstosis	449
Planificación sanitaria	79
Plexo coroideo	141
Pliegue cutáneo	301
Poliomielitis	77
Prevención primaria	273
Profilaxis	9
Proteína C	27
Pubertad precoz	387
Quiluria	435
Quiste del plexo coroideo	141

	<u>Páginas</u>
Quites subependimarios	349
Recién nacido	53, 273, 321
Rufluo gastroesofágico	403, 415
Respuesta oral al hierro	429
Retraso psicomotor	151
Rhabdomiosarcoma	441
Sepsis neonatal	331
Shock	155
Sideropenia	429
Síndrome nefrótico	315
Talla	289, 301
Tetraciclinas	73
Tibia vara	143
Tirotoxicosis	65
Vacunaciones	9
Vértigo	377
Vómitos	403



ESTA REVISTA SE EDITA CON LA COLABORACION DE

LA JUNTA DE CASTILLA Y LEON

Y

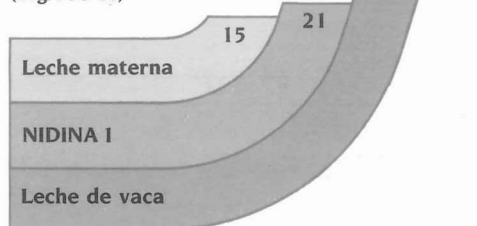
EL GOBIERNO AUTONOMICO DE CANTABRIA

NIDINA.1[®]

con el contenido en fósforo
más semejante al de la leche materna



Contenido en fósforo
(mg/100 cc)



Sus ventajas:

- El bajo contenido en fósforo, similar al de la leche materna, junto con una relación Ca/P igual a 2,0, contribuye a una adecuada mineralización de los huesos y favorece el desarrollo de una flora intestinal semejante a la de los niños alimentados con leche materna.
- Contenidos de ácidos grasos esenciales, fosfolípidos y colesterol prácticamente idénticos a los de la leche materna.
- La presencia de dextrinomaltoza permite ahorrar parte de la actividad lactásica, con lo que se consigue una excelente digestibilidad de los hidratos de carbono.
- Enriquecida con las sales minerales y vitaminas necesarias para un adecuado desarrollo del lactante.

NIDINA.1

Leche de inicio

NIDINA.2

Leche de 2ª edad

NOTA IMPORTANTE:

La leche materna es el mejor alimento para el lactante durante los primeros meses de su vida y cuando sea posible será preferida a cualquier otra alimentación.

Información para la Clase Médica





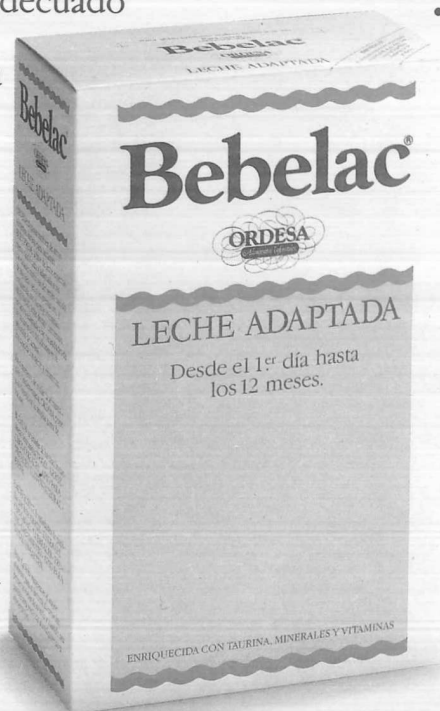
Bebelac®

Una fórmula que vale por dos

BEBELAC es una leche adaptada y completa para todo el período de lactancia, que favorece el adecuado crecimiento y desarrollo del bebé desde el 1^{er} día hasta los doce meses.

CARACTERÍSTICAS

- Proteínas de elevado valor biológico que mantienen la relación caseína/lactoalbúmina 40:60.
- Equilibrado aporte en ácidos grasos esenciales: linoleico, linolénico y araquidónico.
- Contiene lactosa como único carbohidrato.
- Enrichida con TAURINA.
- Adecuado nivel de carnitina.
- Baja osmolaridad, osmolalidad y carga renal.
- Proporciona una cantidad y calidad de nutrientes más semejante a la leche materna.
- Indicada para los primeros doce meses.



Cumple totalmente con las recomendaciones establecidas por los Comités de Nutrición de los organismos: Sociedad Europea de Gastroenterología Pediátrica (ESPGAN), Academia Americana de Pediatría (A.A.P.) y FAO/OMS.



Después de una madre