

BOLETIN
DE LA
SOCIEDAD CASTELLANO-ASTUR-LEONESA
DE PEDIATRIA

SOCIEDAD DE PEDIATRIA DE ASTURIAS, CANTABRIA, CASTILLA Y LEON

Miembro de la Asociación Española de Pediatría

PUBLICACION TRIMESTRAL



Vol. XXVIII

enero-marzo, 1987

Núm. 123

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 al 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

enero - marzo 1987

Núm. 123

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 ÁLVAREZ 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. VILLOBOS (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. ÁNGEL 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)

ardine bronquial

1 sobre cada 8 h.



NUEVA PRESENTACION
INFANTIL



sobres de 250 mg.

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 catharralis*, *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 indigestión 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 hidrolizados 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 intrascendentes 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 Y TIEMPO DE VALIDEZ DE LAS PREPARACIONES EXTEMPORANEAS.**—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

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>Profylaxis 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
ALEXANDRE 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 nefrogénica inducida por la administración de minociclina</i>	73

Hace 25 años

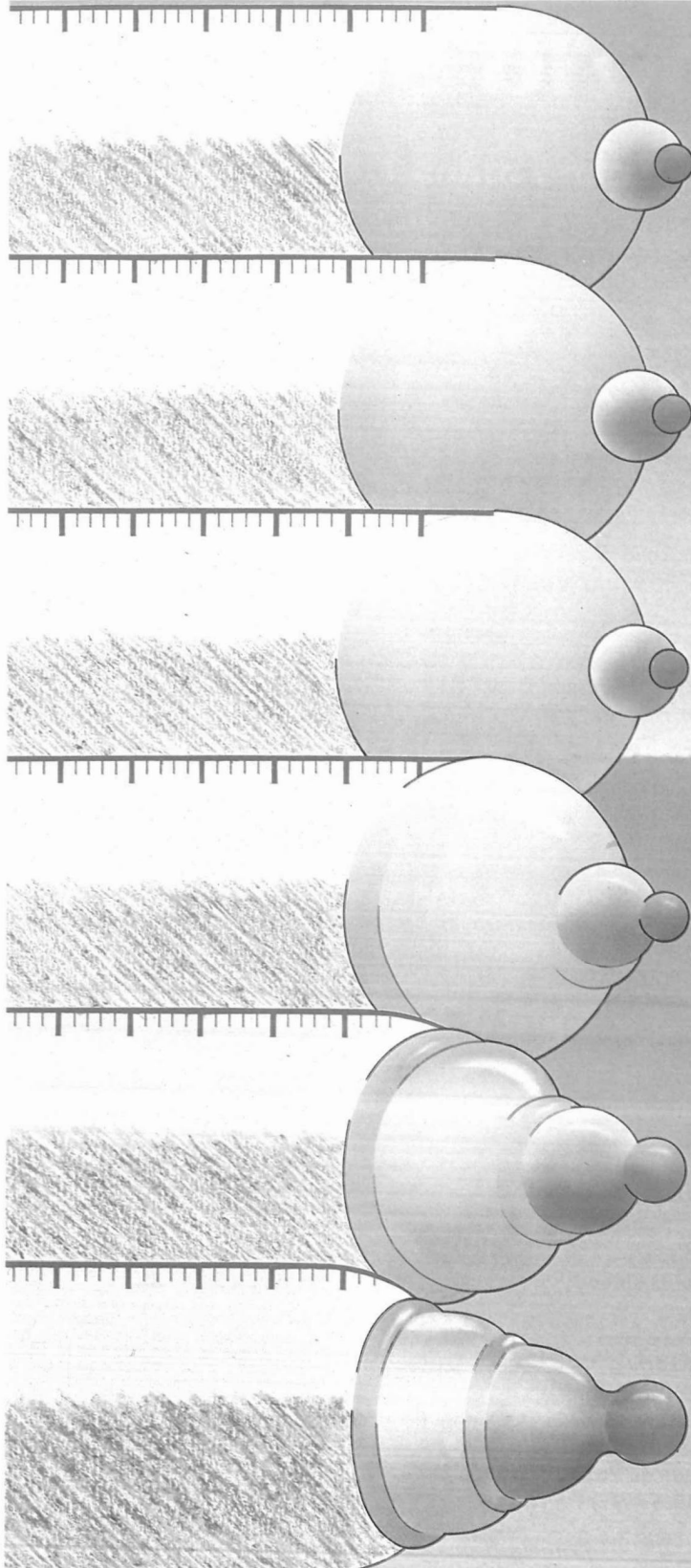
ALVAREZ SUÁREZ P. V., SOLÍS CAGIGAL J. L.: <i>Epidemiología de la poliomielitis en Asturias (1950-1961)</i>	77
---	----

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



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

S U M M A R Y

Páginas

Editorial

LUZURIAGA TOMÁS C.: <i>Congenital hypothyroidism: Diagnosis and treatment protocols</i>	7
---	---

Ambulatory Pediatrics

TRIGUEROS J., BLANCO A.: <i>Prophylaxis of infectious diseases. Vaccinations</i>	9
--	---

Reviews

GONZÁLEZ H., BACHILLER M. R., GUIASOLA F. J.: <i>Natural anticoagulants deficiency and thrombotic disease</i>	27
---	----

Diagnosis and Treatment Protocols

HERRANZ FERNÁNDEZ J. L.: <i>Febrile convulsions</i>	37
SECCIÓN DE ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA DE LA A.E.P.: <i>Congenital hypothyroidism. Diagnosis and treatment protocols</i>	41

Social Pediatrics

GARCÍA DE LEÓN M. A., NOGALES ESPERT A.: <i>The birthrate in Soria: 1900-1980</i>	47
---	----

Originals

HUESO PÉREZ J., RICO SÁNCHEZ J., CORRAL MONFORTE R., ROMO CORTINA A., PÉREZ-SANDOVAL D.: <i>Value of activity of serum adenosine deaminase in viral acute hepatitis, physiological jaundice of newborns and cord blood</i>	53
--	----

Case Reports

RODRÍGUEZ SALINAS E., ROZA SUÁREZ M., GALBE SADA M., GONZÁLEZ RODRÍGUEZ F., LÓPEZ SASTRE J.: <i>Aspergilloma pulmonary</i>	59
SÁNCHEZ MARTÍN J., DE LA MATA FRANCO G., SASTRE HUERTA E., ALONSO ALVAREZ B., APARICIO LOZANO P.: <i>Neonatal thyrotoxicosis</i>	65
ALEXANDRE BLANQUER F. A., LOZANO M. J., GARCÍA-FUENTES M.: <i>Hyponatremia secondary to external drainage of cerebrospinal fluid. Apropos of one case</i>	69
PLAZA ROMO F., MORO PÉREZ M. J., PLAZA MARTÍN M.D.: <i>Nephrogenic diabetes insipidus induced by minocycline administration</i>	73

Twenty five years ago

ALVAREZ SUÁREZ P. V., SOLÍS CAGIGAL J. L.: <i>Epidemiology of Poliomyelitis in Asturias (1950-1961)</i>	77
NOTICIARY	83

Para crecer bien de aquí hasta aquí



necesitan de aquí hasta aquí



y a nosotros los farmacéuticos.

Ser farmacéutico es algo más que una profesión.

Comporta una determinada filosofía en la manera de enfrentar y resolver los problemas.

Con método. Con rigor científico. Con sentido de responsabilidad.

Y mucho más cuando se trata de niños.

Así hacemos las cosas.

Nutribén NATAL

Concebida, preparada y controlada para respetar al máximo posible el modelo de la leche materna.

Asimilable. Equilibrada. Completa.

Desde el primer día hasta el año.

Desde los primeros meses

Nutribén Harinas es una completísima gama de papillas en las que el equilibrio con que se incorporan sus componentes y el rigor en sus tratamientos y controles aseguran una perfecta adecuación de la gama a las peculiaridades de cada niño.

Cereales sin gluten.

Cereales solos.

Cereales con leche.

Hasta los dos años

Nutribén Tarros supone la gama más completa del mercado en alimentos infantiles homogeneizados. Carnes, pescados, frutas y verduras que

aseguran los aportes de proteínas, vitaminas y sales minerales necesarios para un crecimiento óptimo.

En tres tamaños de tarros, para crecer con el apetito del niño.

Y con dos gruesos distintos para habitar a la masticación.

Programa de alimentación infantil.

Nutribén

Para crecer bien.

 ALTER. Somos farmacéuticos.

EDITORIAL

PROTOCOLO DIAGNOSTICO, TERAPIA Y DE CONTROL EVOLUTIVO DEL HIPOTIROIDISMO PRIMARIO CONGENITO

El hipotiroidismo congénito es una de las enfermedades endocrinas más frecuentes de la infancia. Según datos recogidos de la ESPE (Collaborative Study on congenital hypothyroidism). La incidencia en Europa es de 1/3.500 R.N. En España la incidencia hasta 1985 es de 1/2.853.

El déficit de secreción de hormonas tiroideas puede presentarse intraútero pues el feto desde la 14 semana de gestación funciona con su propio eje hipotálamo-hipófisis tiroideos y por vía transplacentaria hay muy poco paso de las hormonas tiroideas maternas. Sin embargo los períodos prenatal y postnatal son críticos para el desarrollo cerebral. Pickering y Fisher han demostrado que la mitad del crecimiento cerebral postnatal se completa a los seis meses de edad.

Si no existe un nivel suficiente de hormonas tiroideas los procesos metabólicos como síntesis de proteínas y de R.N.A., activación de enzimas del S.N.C. proliferación dentrítica axonal y gial, mielinización y continua división de neuroblastos tanto de cerebro como del cerebelo sufren alteraciones importantes produciéndose un DAÑO CEREBRAL IRREPARABLE.

Hay urgencia de acortar al máximo la duración de la deficiencia tiroidea postnatal con DIAGNOSTICO PRECOZ extensible a toda población de R.N. y TRATAMIENTO URGENTE de los casos detectados con hormonas sustitutivas de tiroides.

En el año 1985 en las provincias de nuestra área de influencia, hay gran disparidad en el tanto por ciento de cobertura, Avila 82,8 %; Burgos 89,9 %; Cantabria 99 %; León 76,9 %; Palencia 82,9 %; Salamanca 79,9 %; Valladolid 94 % y Zamora 69,3 %.

Según las recomendaciones de la O.M.S. un programa de «detección precoz» de una enfermedad debe reunir unas CONDICIONES ESPECIFICAS para que su realización a gran escala pueda considerarse aconsejable. La enfermedad que se desea detectar debe ser:

- Grave
- De importancia general para la comunidad.
- Detectable inequívocamente mediante la prueba propuesta cuando el DIAGNOSTICO CLINICO PRESENTE PROBLEMAS.

- *Tratarse precozmente para evitar graves consecuencias.*
- *Debe realizarse con una prueba sencilla y específica que seleccione a la población.*

LOS PROGRAMAS DE DETECCIÓN PRECOZ DEL HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO
CUMPLEN LAS RECOMENDACIONES DE LA O.M.S.

La Sección de Endocrinología Pediátrica de la A.E.P. en un intento de mejorar la realización de este programa en España ha reunido a un grupo de Pediatras-Endocrinólogos y ha elaborado un protocolo diagnóstico terapéutico y de control evolutivo del hipotiroidismo primario congénito con el fin de:

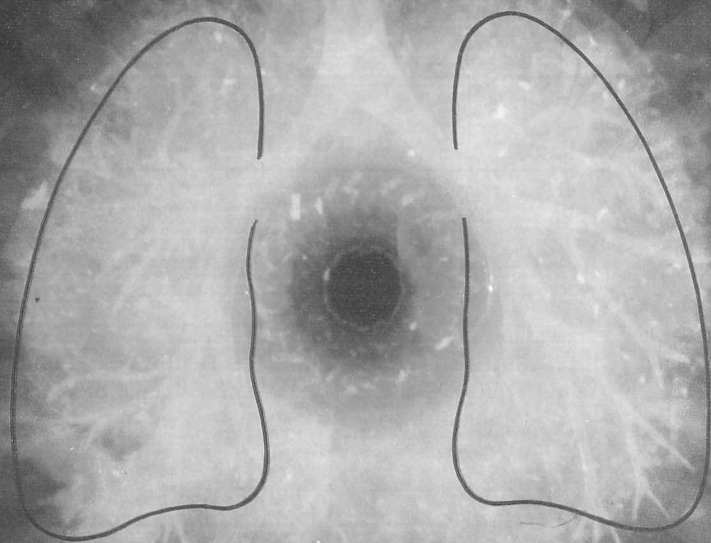
- *Conseguir coberturas del 100 %.*
- *Tener datos epidemiológicos reales.*
- *Tratamientos lo más precoz posible y por pediatras o pediatras-endocrinólogos.*
- *Incidencia de hipotiroidismo transitorios.*
- *Estudio de posibles causas de hipotiroidismo transitorio.*
- *Resultados a largo plazo del desarrollo intelectual.*

Todos deseáramos que en nuestras Comunidades Autónomas de Cantabria, Castilla-León fuesen un modelo en el seguimiento de este protocolo y la cobertura en 1987 fuese del 100 % de los recién nacidos.

CRISTINA LUZURIAGA TOMÁS

*Grupo de Trabajo sobre Hipotiroidismo primario congénito.
Sección de Endocrinología Pediátrica A.E.P.*

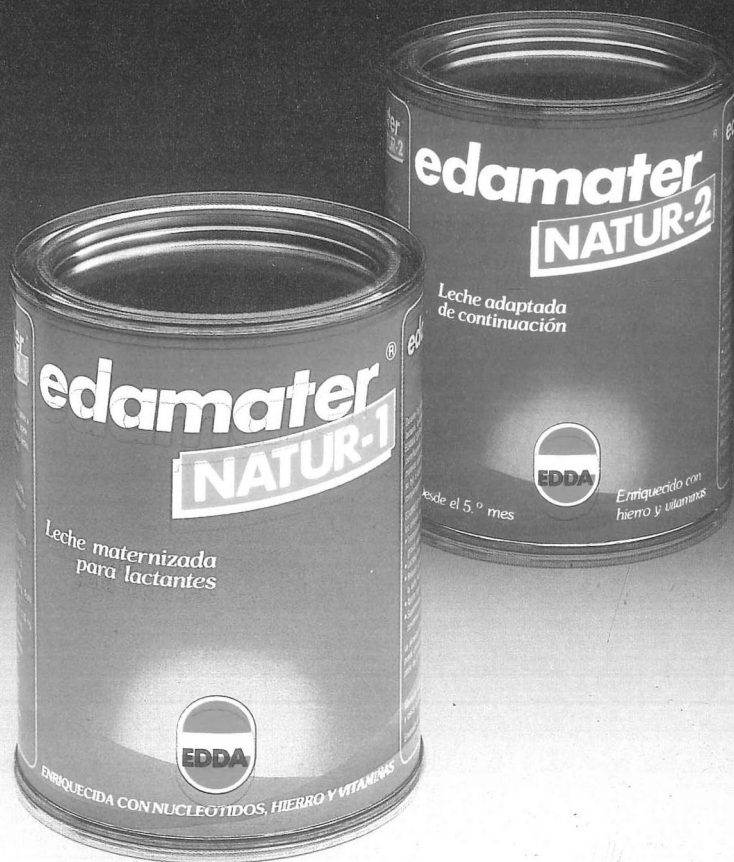
**Ayudando a sus pacientes a
respirar mejor**



AEROSOLTERAPIA A DOMICILIO

- Eficaz
- Cómodo
- Sencillo

24 horas a su servicio



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



Camino de Purchil, 66
18004 GRANADA (España)
Apdo. de Correos 228
Teléfono (958) 28 08 00

PEDIATRIA EXTRAHOSPITALARIA*

Profilaxis de las enfermedades infecciosas. Vacunaciones

J. TRIGUEROS y A. BLANCO QUIRÓS

Las enfermedades infecciosas, pueden prevenirse total o parcialmente por varios métodos. Unos van encaminados al aislamiento del foco infeccioso o de la persona susceptible y a lograr interrumpir la cadena de contagio. Se le denomina *profilaxis de exposición*. Con frecuencia resulta muy difícil de conseguir porque, p.e., no se logra reconocer al enfermo hasta días después de estar contagiando.

Una forma más perfecta es la *profilaxis de disposición* que consiste en aumentar la resistencia inmunológica del individuo frente a una determinada infección, ya sea de una *forma pasiva*, transfiriendo anticuerpos desde una persona previamente inmunizada (como ocurre por ejemplo de una forma natural con la IgG que pasa de la madre al feto o de una forma artificial mediante obtención de gammaglobulinas humanas) con lo que se consigue una protección rápida, pero transitoria, ya sea de una *forma activa*, más eficaz, cuyo modelo natural es la protección obtenida tras padecer una enfermedad, y los cambios inmunológicos que en ella se producen son exactamente los que se intentan conseguir artificialmente inyectando derivados o partículas del germen. A esta inyección de productos bacterianos o víricos se le llama *inmunización o vacunación*.

Con las vacunaciones se pretende en primer lugar, conseguir la *protección del*

individuo frente a una determinada infección, y que esta situación sea prolongada a ser posible durante toda la vida. Sin embargo, siempre hay otros fines más ambiciosos que consisten en disminuir la incidencia de la enfermedad natural y romper así la cadena epidémica. Cuando se sobrepasa un elevado porcentaje de personas inmunizadas, las probabilidades de contagio son mínimas y se puede llegar a *erradicar la enfermedad* como ha ocurrido con la viruela.

La vacunación es una de las medidas preventivas que presenta mayor rentabilidad. Con una inversión mínima, se ha podido obtener resultados que hubieran sido difíciles de imaginar en el pasado.

Los planes masivos de vacunaciones tienen objetivos diferentes según se trate de países industrializados o en vías de desarrollo. Concretamente, la OMS estableció unos fines a conseguir el año 1990 en Europa, consistentes en la erradicación del sarampión, poliomielitis, tétanos neonatal, difteria y rubeola congénita. Estos ambiciosos fines exigen obligadamente la participación de todos los países europeos para alcanzar así un nivel de inmunización entre el 95-100 % de la población.

Los avances logrados en el conocimiento de las bacterias, sobre todo de los virus, han hecho que cada vez sea mayor el nú-

* Sección patrocinada por el Laboratorio Ordesa.
Departamento de Pediatría. Hospital Clínico. Valladolid.

mero de vacunas de eficacia demostrada, y en la actualidad se encuentra en avanzado estado de estudio varias vacunas para hacer frente a diversas enfermedades que sin duda serán de interés en un futuro próximo.

CLASES DE VACUNAS

Podemos clasificar las vacunas en 2 grandes grupos: Vacunas vivas o atenuadas y vacunas muertas o inactivadas.

1. *Vacunas vivas o atenuadas*

Contienen bacterias o virus modificados, conseguidos generalmente mediante cultivos repetidos, selección de mutantes avirulentos o de virulencia atenuada, que sean estables, presenten una capacidad de transmisión reducida y no estén contaminados. Su objetivo es conseguir una infección inaparente o con un mínimo de síntomas que confiera una inmunidad semejante a la infección natural.

Tienen la ventaja de requerir únicamente la administración de una sola dosis mínima, ya que el germen se multiplica dentro del organismo. No existe relación entre la dosis y la intensidad de la respuesta inmunitaria, por lo que presentan el inconveniente de ser difíciles de homologar. Sólo cuando se administran por una vía natural, como la vacuna de la polio oral, puede ser necesario administrar varias dosis para evitar los fenómenos de intolerancia con otros enterovirus. Algunos ejemplos de este tipo de vacunas son la BCG, polio oral tipo Sabin y rubeola tipo R.A. 27/3.

2. *Vacunas muertas o inactivadas*

Pueden prepararse a partir de bacterias o virus totales o a partir de antígenos purificados, como por ejemplo la difteria y el tétanos que utiliza toxinas desnaturaliza-

das o toxoides. Son vacunas seguras, pero plantean el problema de su eficacia. Proporcionan una inmunidad de menos intensidad y duración que las vacunas vivas, ya que éstas no se multiplican en el organismo y precisan por tanto una dosis mayor, que generalmente oscila entre 1.000 y 9.000 millones de bacterias/ml. salvo la de la tosferina, que es más elevada.

Algunas vacunas están compuestas por bacterias o virus totales como en el caso de la B. Pertussis. Se utilizan por lo general cuando los antígenos inmunizantes no se conocen o no se han logrado aislar y purificar en cantidad. Otras vacunas sólo tienen fracciones celulares antigénicas como por ejemplo los polisacáridos del neumococo o del meningococo.

Para potenciar el estímulo de la inmunidad, suelen asociarse con sustancias coadyuvantes como el hidróxido de aluminio, sustancias oleosas o compuestos bacterianos como el lípido A de las bacterias Gram negativas.

Las vacunas pueden ser según su composición *monovalentes*, preparadas a partir de una única cepa como el sarampión, rubéola, parotiditis o fiebre tifoidea; *polivalentes*, cuando el germen es heterogéneo y se deben incluir antígenos de varios serotipos distintos, como por ejemplo la vacuna antigripal; *combinadas*, cuando se asocian gérmenes de varios virus o bacterias como la T.A.B., triple vírica o D.T.P. (Tabla I).

RESPUESTA INMUNITARIA

Cuando se administra una vacuna, salvo excepciones, será el primer contacto entre el germen y el sistema inmunitario del niño.

En esta situación ocurrirá una *reacción primaria* con sus habituales características. La síntesis de anticuerpos será escasa y se retrasará 4 - 7 días. La IgM será el tipo de

TABLA I. VENTAJAS Y PROBLEMAS DE LAS VACUNAS ATENUADAS Y DE LAS VACUNAS INACTIVADAS

	Problemas	Ventajas
V. atenuadas	Dificultad de homologación Problemas de conservación	Mayor eficacia Persistencia mas prolongada Dosis única
V. inactivadas	Eficacia dudosa o menor Precisan revacunaciones	Seguridad completa Exactitud de la dosificación Fácil conservación

inmunoglobulina predominante. Si se trata de una vacuna con gérmenes vivos, el estímulo antigénico persistirá y dará tiempo también a que aparezca anticuerpos de tipo IgG.

En las dosis de recuerdo, habrá una respuesta *secundaria* y los anticuerpos aparecerán inmediatamente predominando la IgG y con niveles muy elevados. La situación es muy interesante en las vacunaciones de tétanos o difteria con las que se pueden conseguir protecciones más eficaces y rápidas que con la gammaglobulina. Una reacción peculiar ocurre en las *vacunaciones orales*. En estos casos la reacción es preferentemente local. Hay anticuerpos de tipo IgA con pieza secretora y la protección ocurre en la luz intestinal. Este dato es fundamental porque impide la aparición de gérmenes en las heces con capacidad contagiante rompiéndose la cadena epidemiológica.

Es necesario tener en cuenta que la capacidad de respuesta inmunitaria de tipo humoral, no aparece de forma completa hasta los 2-3 meses de edad. Asimismo, los anticuerpos maternos transmitidos pasivamente pueden interferir las vacunaciones realizadas en los primeros meses de vida. Por el contrario, la inmunidad de tipo celular, alcanza ya su desarrollo definitivo en el nacimiento.

CONSERVACIÓN DE LAS VACUNAS

Desde que la vacuna es fabricada hasta que se administra, recorre un largo camino, sometida a diversos factores ambientales, siendo el térmico el más nocivo. La cadena de frío trata de evitar esto. Como norma general, se puede decir que las vacunas víricas pueden transportarse y almacenarse congeladas (a excepción de la hepatitis B obtenida de plasma humano) o bien a temperaturas comprendidas entre 2 y 8°C sin sobrepasar los 10°C. Las vacunas bacterianas no deben ser congeladas en el transporte o almacenamiento; pueden soportar temperaturas superiores a 25°C siempre que en su envío y recogida no transcurran más de 72 horas; en ningún caso estarán expuestas a más de 38°C (Recomendaciones de la D.G. de Farmacia y productos sanitarios).

Una revisión (1) de las vacunas utilizadas en dispensarios y clínicas, puso de manifiesto que casi un 30 % de las vacunas sometidas a revisión, habían perdido algún grado de potencia, lo que indica un manejo inadecuado en algún momento a lo largo de la cadena de distribución. Los patrones *standars* para un manejo idóneo de las vacunas, deberán ser tan exigentes como los que se indican para la sangre de donantes.

CALENDARIO VACUNAL

La protección vacunal debe conseguirse *lo más pronto posible*, porque la mayoría de las enfermedades, como la tosferina, tienen peor pronóstico cuanto menor es el niño. Sin embargo hay limitaciones que impiden la vacunación masiva neonatal. La edad para iniciar la vacunación dependerá del momento a partir del cual el niño es susceptible a las distintas enfermedades infecciosas (período de receptividad) ya que en un primer momento se encuentra protegido por los anticuerpos pasivos de origen materno. *También dependerá de su capacidad* para desarrollar una buena respuesta inmunitaria, ya que como se ha citado anteriormente, hasta los 3 meses la respuesta frente a estímulos antigénicos es imperfecta. En el neonato, como en el feto, predomina la función inmunosupresora y las respuestas inmunológicas son pobres y a expensas principalmente de la IgM. Además clásicamente se afirma que el paso de anticuerpos de la madre, puede bloquear la acción de las vacunas, (ya sea los recibidos durante la vida fetal o a través de la lactancia), aunque se ha visto que la respuesta del niño a la vacuna poliovirus oral trivalente no se ve afectada por la leche materna ingerida recientemente, ya que la cantidad de anticuerpos secretada en esta no parece ser suficiente para neutralizar dicha vacuna.

También es necesario tener en cuenta otros factores, como son el período en que existe un menor riesgo de complicaciones o en el que la vacunación será mejor aceptada por la población.

El calendario vacunal se puede dividir en 2 períodos, el período de inmunización básica que abarca los 2 primeros años de la vida y el período de las dosis de recuerdo que se debe continuar periódicamente a lo largo de la vida.

Aunque lo ideal es dar *el mayor número de vacunas en el mismo momento*, las hay que no se pueden asociar, porque se crearía una competencia inmunológica, que impediría alcanzar los niveles de anticuerpos necesarios para cada una de las inmunizaciones. Pueden administrarse simultáneamente hasta 9 antígenos (vacuna D.T.P. sarampión, parotiditis, rubeola y vacuna oral trivalente contra la poliomielitis) sin modificar los índices de seroconservación ni aumentar los efectos colaterales. Esta conducta se recomienda cuando desde un punto de vista administrativo o médico, es preferible administrar varios antígenos de 1 sola vez (emigrantes, nómadas, determinados grupos sociales etc.).

Finalmente hay vacunas que protegen transitoriamente, obligando a repetir las inmunizaciones. Los intervalos de las dosis de estas vacunas, dependen de la probabilidad de enfermar. Los resultados son peores si se acortan mucho, pero si se alargan, exponemos al niño a un riesgo. Otro aspecto importante es que algunas revacunaciones aumentan la frecuencia de reacciones. En unos casos como la rubeola, porque pudo haber enfermedad natural no aparente y en otros, como la tosferina, porque sus efectos indeseables son más frecuente en niños mayores.

Basándose en las anteriores circunstancias se constituye un calendario de vacunas que es muy parecido en todos los países desarrollados (tabla I) y que es modificable. Otra serie de vacunas como puede ser la de la tuberculosis, meningitis, fiebre tifoidea, hepatitis, gripe, etc., son opcionales según la circunstancia. En caso de epidemia se puede adelantar la vacuna frente a la difteria, tétanos y tosferina (D.T.P.) hasta las 3 semanas de vida, pero los resultados son muy pobres. También la vacuna del sarampión se puede administrar a los 9 meses, pero entonces hay que repetirla a los 15 meses.

Como la morbilidad y mortalidad de la tosferina disminuye con la edad y los riesgos de la vacuna aumentan con ésta, dicha vacuna ya no se incluye en el recuerdo de los 18 meses. Puede ser útil en las epidemias, momento en que incluso puede practicarse una reinmunización en los adultos, pues el índice de morbilidad es mayor con la enfermedad que con la inmunización. Tampoco se aplica la vacuna frente a la difteria en las dosis de recuerdo de los 6 años.

La vacuna de la poliomiелitis tipo Sabin que se aplica en nuestro país, debería ser suficiente como todas las vacunas con gérmenes vivos con una sola dosis. Sin embargo son frecuentes las interferencias con otros enterovirus y la respuesta en el lactante es muy inconstante. Por ello algunos autores aconsejan que en la primera vacunación se administre sólo virus del tipo I, el más frecuente, y que se mezclen los tipos I, II y III sólo en las de recuerdo.

rizadas por fiebre, constituyen contraindicaciones relativas para la inmunización, y los procesos gastrointestinales (p. ejemplo diarrea) con o sin fiebre representan una contraindicación relativa para la administración de vacuna poliovirus oral trivalente. Cualquier inmunización rutinaria sólo debe ser demorada en estos casos cuando se tenga la seguridad de que el niño volverá para ser vacunado. De lo contrario es preferible realizar la vacunación aún cuando exista posibilidad de que la enfermedad menor intercurrente interfiera con la respuesta.

Si por cualquier motivo se aplazasen las vacunaciones al principio, o entre dosis, no es necesario comenzar de nuevo. Bastará con continuar las vacunaciones en el punto donde se dejaron. Ello es posible gracias a los linfocitos de memoria (Tabla II).

TABLA II. CALENDARIO VACUNAL RECOMENDADO POR EL MINISTERIO DE SANIDAD ESPAÑOL

3 meses	Tétanos	Difteria	Tos ferina	Poliomiелitis I,
5 meses	Tétanos	Difteria	Tos ferina	Poliomiелitis I, II, III
7 meses	Tétanos	Difteria	Tos ferina	Poliomiелitis I, II, III
15 meses	Parotiditis	Sarampión	Rubeola	
18 meses	Tétanos	Difteria		Poliomiелitis I, II, III
6 años	Tétanos			Poliomiелitis I, II, III
11 años	Rubeola	(sólo niñas)		
14 años	Tétanos			Poliomiелitis I, II, III

La vacunación de sarampión se adelantará a los 9 meses en situaciones de especial riesgo.

Por lo general la vacuna oral de la polio no tiene porqué ser aplazada a causa de enfermedad aguda «menor». Esta afirmación tiene validez también para todas las vacunas con virus vivos, y para la D.T.P. Las enfermedades menores caracte-

TÉCNICA DE VACUNACIÓN

Las primovacunas activas son lentas y puede ser que en algunos casos no cubran a tiempo las necesidades. Por otra parte la administración pasiva de gamma-

globulina protege inmediatamente, pero solo parcial y temporalmente. Hay situaciones urgentes en las que podría ser muy adecuado administrar conjuntamente la gammaglobulina y la vacuna, aunque la asociación no es compatible en todos los casos. Sólo es posible con vacunas inactivadas como la de la hepatitis B o la del tétanos, porque las vacunas atenuadas con gérmenes vivos se inutilizan si son administradas conjuntamente con gammaglobulina específica. En cualquier caso, la inyección de los 2 preparados debe hacerse en distintas partes del cuerpo y reservar esta técnica para casos que no puedan esperar. En el recién nacido, se han conseguido, en contra de lo que cabía esperar, excelentes resultados con la asociación de vacuna HB. y gammaglobulina específica.

Ello comprueba que el recién nacido responde suficientemente cuando la vacuna es de gran antigenicidad y que los anticuerpos transmitidos de la madre, no son un impedimento absoluto y cierto.

Es preciso conocer el historial clínico y realizar un examen somero del sujeto a vacunar, y descartar una serie de contraindicaciones que se citarán más adelante. Es aconsejable para ciertas vacunaciones habitualmente reactógenas (en particular la vacuna contra la tosferina) prevenir la hipertermia que eventualmente pudiera presentarse, con antipiréticos en forma de supositorios, la víspera, el mismo día y al día siguiente de la vacunación. Se aconseja elegir épocas alejadas de las posibles crisis estacionales en los sujetos alérgicos y en cuanto al horario, es preferible vacunar por la mañana con el fin de vigilar mejor al lactante durante las horas que siguen a la vacunación.

Sobre las distintas vías, la intramuscular y la subcutánea son las más utilizadas. Su eficacia es similar. La subcutánea es menos dolorosa y de aplicación más fácil en un niño que llora y se resiste, pero hay

que recurrir a la vía intramuscular profunda cuando el preparado incluya coadyuvantes, porque pueden ocasionar induraciones, nódulos, o incluso abscesos. Para la administración por vía subcutánea, las zonas de elección son el brazo, región deltoidea o encipital, o bien las fosas supra o infracipinosas. Para la vía I.M. la zona de elección es la región glútea. La vía oral ocasiona anticuerpos de tipo secretor y está indicada para prevenir infecciones transmitidas por vía gastrointestinal, pero se dispone de pocos preparados adecuados para esta vía. La vía intravenosa está completamente descartada. Se pueden producir graves reacciones adversas y tanto la antigenicidad como la multiplicación de los gérmenes vivos resulta excesiva.

REACCIONES ADVERSAS VACUNALES

Es posible que las vacunas originen reacciones adversas, sin embargo su frecuencia y gravedad es muy escasa y rara vez justifican la postura de suspender una vacunación. Se les suele clasificar en generales y locales.

La *alteración general* más frecuente es la *fiebre*. Una febrícula leve se puede observar en cualquiera de las vacunas. Sin embargo reacciones febriles elevadas son más raras. Habitualmente son debidas al componente pertussis y puede ir en aumento en las siguientes dosis.

Los *choques anafilácticos* y *exantemas generalizados* son raros. Ocurren en niños alérgicos al huevo. Para ello están contraindicadas las vacunas preparadas en embriones de pollo. Con vacunas con gérmenes vivos suficientemente perfeccionadas es posible observar en algunos niños, cuadros clínicos atenuados de la enfermedad natural, que incluyen fiebre y afectación del estado general más o menos importante.

Las *manifestaciones locales* son más frecuentes, pero también menos importan-

tes. Su relación es muy amplia. Incluye adenopatías satélites, frecuentes con la BCG y generalizadas en la vacuna de la rubeola infecciones locales por falta de asepsia; induración o eritema local, especialmente en los preparados que incluyen coadyuvantes; artritis fugaces y raras, en la vacuna de la rubeola; edema angioneurótico por alergia a cualquiera de los componentes vacunales, como huevo, antibióticos, etc.

Las reacciones adversas más temidas son las *neuroológicas*. La encefalitis era relativamente frecuente con la abandonada vacuna antivariólica. Entre las vacunas en uso, la que mayor riesgo tiene es la de la tosferina (1/180.000 vacunados en USA), pero es 10-20 veces menor que el que acarrea la infección natural. Esta frecuencia aumenta cuando hay antecedentes personales o familiares de enfermedades neuroológicas. En cualquier niño que presente fiebre elevada pueden ocurrir convulsiones febriles de mejor pronóstico que las que no se acompañen de fiebre. Otras alteraciones, como polirradiculitis o panencefalitis esclerosantes subagudas, con la vacuna de sarampión son excepcionales.

CONTRAINDICACIONES

Las vacunas están contraindicadas en niños con inmunodeficiencias, porque las que incorporan gérmenes vivos, pueden diseminarse, y las que los tienen muertos, aunque no sean peligrosas, no producen respuesta inmunitaria útil. Esta postura es igual tanto para las formas congénitas como para las secundarias a tratamientos inmunosupresores, leucemias y otras causas.

La *alergia* a cualquiera de los componentes de las vacunas o de sus medios de cultivos son también contraindicaciones por ejemplo al huevo o a la neomicina.

Por precaución, las *mujeres embarazadas*, no deben vacunarse nunca con vacunas vivas, como la rubeola, sin embargo no se conoce todavía ningún caso de vacunación por error en embarazadas, que haya traído consigo alteraciones del feto. Pueden administrarse sin inconvenientes las vacunas antitetánicas, antigripal y antipoliomielitis inactivadas.

En caso de *infección aguda* con fiebre, deben retrasarse, pero no suspenderse las inmunizaciones. El motivo es que el sistema inmunológico puede estar totalmente ocupado en responder a la estimulación natural y carecer de capacidad para hacerlo también frente a la inmunización artificial. Los enfermos de tuberculosis tratados con tuberculostáticos pueden ser vacunados a partir de los 2 meses de tratamiento.

La *inyección reciente de gammaglobulina* específica, también es razón para retrasar la correspondiente vacuna, pero sólo si está preparada con gérmenes vivos.

La vacuna de la tosferina está contraindicada en encefalópatas y también en algunas formas graves de epilepsia, especialmente si hubo algún tipo de reacción en algunas de las inyecciones previas.

En las *cardiopatías descompensadas* están contraindicadas todas a excepción de la vacuna antigripal por la buena tolerancia de ésta y la gravedad de los procesos gripales en estos enfermos.

En las *nefropatías agudas* en fase evolutiva deben evitarse, pudiendo practicarse en los procesos crónicos no evolutivos.

Como ya se citó anteriormente hay que tener en cuenta la *edad* y épocas en que el sistema inmune alcanza su total maduración. Así en los prematuros será preciso posponer cierto tiempo la vacunación. La vacuna de tosferina no deberá administrarse nunca por encima de los 6 años, ya que se incrementa las complica-

ciones de ésta y a medida que se incrementa la edad disminuye el riesgo de dicha enfermedad (Tabla III).

germen. Se pueden clonar células por ejemplo con *E. coli* para que esta bacteria fabrique el antígeno deseado. Se dispone

TABLA III. CONTRADICCIONES DE LAS VACUNAS

Absolutas

- Estados de inmunodeficiencia (v. atenuadas).
- Alergia a componentes vacunales (huevo, neomicina...).
- Embarazo (v. atenuadas).

Relativas o transitorias

- Infecciones agudas.
- Reciente administración de gammaglobulina (v. atenuadas).
- Cardiopatías descompensadas.
- Nefropatías graves evolutivas.

ESTADO ACTUAL Y PERSPECTIVAS FUTURAS
EN EL CAMPO DE LAS VACUNAS

Muchas de las actuales vacunas se fabricaron a través de un proceso que consistía en aislar el germen y atenuar su virulencia, generalmente tras infinidad de cultivos, o inactivarlo. En otros casos se actuaba sobre su toxina principal, originando la correspondiente anatoxina o toxoide. El proceso es largo y delicado porque debe conseguirse un preparado con su normal antigenicidad y sin patogenicidad. Luego vienen largos años de pruebas y los resultados se conocen a largo plazo porque una de las características principales estriba en la duración de la protección.

En los últimos años, se han conseguido diversas técnicas que aplicadas al campo de las vacunaciones pueden dar resultados espectaculares en un próximo futuro. A través de ingeniería genética se puede recombinar el DNA y fabricar variantes proteicas en gran cantidad y a bajo coste. Es posible fabricar polipéptidos sintéticos similares a los antígenos no patógenos del

de anticuerpos monoclonales anti-idiotipo con una especificidad exquisita frente a epítopos de las proteínas virales.

Con la nueva tecnología se espera conseguir vacunas largamente perseguidas.

Difteria:

Actualmente se emplea el toxoide antídiftérico preparado por alteración química de la toxina del *Corinebacterium diphtheriae* a distintas concentraciones (D: tipo regular y d: tipo adulto) pero ya se encuentra en avanzado período de investigación la primera vacuna sintética, obtenida por el Instituto Pasteur.

Tétanos:

Vacuna preparada con toxoide de *Clostridium tetani* a lo que se ha asociado coadyuvante de hidróxido de aluminio o alumbre potásico para mejorar la respuesta inmunitaria.

Debido a la transmisión en forma de esporas del *Clostridium tetani* a través del polvo y a la extremada ubicuidad de éste

es imposible la eliminación de la exposición al tétanos (2). Es indispensable por lo tanto, la profilaxis de disposición, mediante campañas pediátricas de vacunación, vacunaciones en el Servicio Militar y vacunaciones en diversos grupos comunitarios. Todo lo anterior debe ser completado con una profilaxis de disposición inmediata en los centros sanitarios (servicios de urgencias, médicos de cabecera, pediatras, etc.)

na antitetánica. Si está correctamente vacunado, pero la última dosis se administró hace 10 o más años, si la herida es de bajo riesgo, bastará con administrar una dosis de toxoide tetánico. Si por el contrario es de alto riesgo, se asociará además la gammaglobulina antitetánica (4), al igual que si el individuo no ha sido nunca vacunado o lo ha sido de forma incompleta, o no se puede establecer con seguridad su estado

TABLA IV. ACTITUD PROFILACTICA ANTE HERIDAS CON RIESGO DE INFECCION TETANICA

SITUACION	ACTITUD
— Vacunación correcta con última dosis hace 0 - 5 años.	— Sólo limpieza de la herida.
— Vacunación correcta con última dosis hace 5 - 10 años.	— Administrar una dosis de vacuna.
— Vacunación correcta con última dosis hace más de 10 años. Herida poco sugerente.	— Administrar una dosis de vacuna.
— Vacunación correcta con última dosis hace más de 10 años. Herida de alto riesgo.	— Administrar una dosis de vacuna — Gammaglobulina antitetánica. (250 - 500 uu).
— Vacunación incompleta, desconocida o ausente.	— Igual pauta. — Completar luego la vacunación.

Ante cualquier herida, fractura abierta quemadura o mordedura, tras la limpieza de éstas es preciso conocer el estado inmunológico del individuo. Si está correctamente vacunado y la última dosis la recibió en los últimos 5 años, no es necesaria ninguna medida profiláctica. Si está vacunado adecuadamente y la última dosis la recibió entre 5 y 10 años antes, a pesar de que permanecen niveles protectores de anticuerpos en la sangre durante 10 o más años (3), es aconsejable administrar una dosis de recuerdo. En estos casos existe una respuesta inmunitaria, inmediata, no siendo preciso administrar gammaglobuli-

nmunitario. Además se recomendará, que complete posteriormente el número de dosis vacunales (Tabla IV).

Tosferina:

Al actual vacuna de células totales está preparada a partir de una suspensión de virus de Bordetella Pertussis muertos, rica en antígenos, algunos de los cuales, aunque esencial para la protección puede producir también reacciones. Por ello se está ensayando una nueva vacuna acelular a base de componentes, que hasta la fecha ha proporcionado resultados similares a la

vacuna de células totales en Gran Bretaña (5), Japón (6) y Suecia.

Poliomielitis:

Se dispone de dos tipos de vacunas (7): tipo Salk, vacuna de virus inactivados, cara, difícil de aplicar en programas en masa, inocua y segura, que se aplica por vía parenteral y es la que se debe emplear en niños con deficiencias inmunitarias primarias o secundarias, en las embarazadas, en las diarreas u otros trastornos intestinales y en los adultos no vacunados. Luego disponemos de la vacuna tipo Sabin, fabricada con virus atenuados, que se aplica por vía oral. Los virus se multiplican en la mucosa intestinal, provocando una inmunidad general sólida y duradera, permitiendo alargar los intervalos entre las revacunaciones, además de una inmunidad local intestinal interrumpiendo la cadena epidemiológica, al eliminarse con las heces únicamente virus atenuados. Al ser oral, presenta mejor aceptación por parte del receptor, es más cómoda y tiene escaso coste. Los *problemas* que se pueden presentar con este tipo de vacuna, como son la aparición de casos de parálisis en los 30 días siguientes a la vacunación, se han reducido al mínimo sometiendo la vacuna a un riguroso control de calidad, administrando varias dosis y observando escrupulosamente las contraindicaciones (inmunodeficiencias primarias y secundarias embarazadas, diarreas, adultos sin vacunar). Todo lo anterior ha condicionado que en la mayoría de los países, incluido España, se utilice la vacuna Sabin en los programas de inmunización. Ultimamente y gracias al conocimiento detallado de la estructura genética del virus mediante anticuerpos monoclonales (8) se puede conseguir vacunas más seguras y efectivas.

Sarampión:

Entre 1963 y 1967, se procedió a la vacunación con vacunas de virus inactivados,

abandonándose posteriormente ya que producían una inmunidad incompleta (humoral) de corta duración y en ocasiones provocaban reacciones adversas más graves que el propio sarampión (7). En la actualidad se emplean exclusivamente vacunas de virus atenuados, asociada a la de la rubeola y parotiditis por vía subcutánea.

Se ha observado (9) que la vacunación a los 12 meses, produce el 95,5 % de seroconversiones. En edades anteriores a los 15 meses los anticuerpos maternos pueden interferir en la vacuna. Por ello se aconseja vacunar a los 15 meses en las zonas no endémicas, pudiéndose vacunar antes en las zonas endémicas o en casos de epidemia o exposición al contagio, por ejemplo a partir de los 6 meses.

Se recomienda la vacunación en todos los niños mayores de 12 meses que no han pasado el sarampión ni han sido vacunados o se ignora, en aquellos que fueron vacunados antes del año, en los que fueron vacunados con vacuna inactivada entre 1963 y 1967 aunque recibieran dentro de los 3 meses siguientes una dosis de vacuna atenuada y los que recibieron una vacunación con una cepa hipoatenuada (Schwartz) junto con gammaglobulina hiperinmune.

Las contraindicaciones son las generales para aquellos preparados con virus atenuados.

Con el empleo de cepas hiperatenuadas, han disminuido las *reacciones vacunales*, siendo el riesgo de encefalitis mil veces menor que si se padece la enfermedad (7) y el riesgo de panencefalitis esclerosis subaguda 5-20 veces menor, no pareciendo estar relacionado con la vacuna.

Se han comunicado casos de sarampión en niños previamente vacunados. Este caso podría ser debido: a) al empleo de la

vacuna mal conservada e inactivada por el calor (conservación entre 2-10°C durante 12 meses) o por la luz solar directa. b) administración de la vacuna a niños antes de cumplir el año de edad (presencia de anticuerpos maternos) y c) administración de la vacuna o bien simultáneamente o dentro del plazo de 3 meses de una inyección de gammaglobulina o de una transfusión de sangre completa. De todas formas, siempre es posible que quede un bajo porcentaje en el que la vacuna del sarampión no alcance todavía efectividad. En este escaso grupo y en general en toda la población podría realizarse la revacunación ya que ésta es inocua y puede aumentar la inmunidad (10). En caso de epidemia es posible controlarla, si en el plazo de los 10 días siguientes al descubrimiento del primer caso se procede a la vacunación del colectivo (11).

Parotiditis:

Vacuna de virus atenuados de Jeryl-Lynn asociada a la triple vírica por vía subcutánea. Actualmente se estudia en Japón una nueva vacuna de virus atenuados (cepa URAB).

Rubeola:

Se emplean vacunas de virus atenuados. Aparte de la dosis de los 15 meses (asociada a la triple vírica) se aplica a todas las niñas a los 10-11 años con el fin de reforzar la inmunidad y compensar los fallos de la primovacunación (7). A pesar de, que vacunaciones por error en embarazadas no han demostrado lesiones en el feto, se encuentra formalmente contraindicada en la gestación, así como en el resto de situaciones mencionadas en las contraindicaciones de las vacunas o virus atenuados.

Gripe:

Se emplean vacunas purificadas inactivadas polivalentes administradas por vía

subcutánea o I.M. superficial, la tendencia actual es la fabricación de vacunas fragmentadas o fraccionadas o incluso más purificadas a base de antígenos superficiales únicamente que corresponden a la hemaglutinina y neuraminidasa.

De los tres tipos de virus causantes de la gripe (A, B y C) el tipo A es el productor de graves cuadros del tracto respiratorio inferior en los niños (crup, traqueo-bronquitis, neumonías) y es el principal responsable de las epidemias gripales conocidas. El tipo B tiene menos capacidad de difusión y las afecciones que provoca son de menos gravedad. La vacuna antigripal se prepara generalmente a partir de estos 2 tipos cada año, siguiendo las recomendaciones hechas por la OMS, que desde 1947 recoge las variantes epidemiológicas que se producen en cualquier país, mediante una red de vigilancia y seguimiento de la gripe.

Respecto a la dosis, por encima de los 28 años bastará con una sola dosis de 0,5 ml de vacuna (15 µg de hemaglutinina) debido a su experiencia inmunológica anterior. En las personas de elevado riesgo se aconseja (12) una segunda dosis 1 ó 2 meses después. A los menores de 27 años, se debe administrar 2 dosis de vacuna total o fraccionada, con un intervalo de 1 mes, aconsejándose en los menores de 12 años, emplear vacunas fraccionadas, a la misma dosis (0,5 ml) en los niños de 3 a 12 años y a la mitad de dosis (0,25 ml.) en los menores de 3 años.

Varicela:

Está en estudio una vacuna de virus vivos atenuados, preparados a partir de la cepa OKA. La morbilidad debida a la varicela en los niños normales, incluida la aparición de encefalitis, sobreinfecciones bacterianas y pérdida de días de escuela justificarían la vacunación rutinaria contra la enfermedad (13).

En los niños leucémicos e inmunodeprimidos, la vacuna deberá utilizarse sólo en centros especializados, a pesar de no ser fundada la sospecha de que dicha vacuna facilite la aparición del herpes en dichos niños (14). En cualquier caso, la mejor protección de estos niños puede ser la vacunación de sus hermanos y compañeros de escuela normales. La vacunación entre los 12 y 18 meses de edad debe proteger también a la mayoría de los niños que posteriormente desarrollen una leucemia (15).

Citomegalovirus:

En la actualidad está en avanzada fase de investigación una vacuna con virus vivos atenuados, cuyos potenciales receptores serán aquellos pacientes seronegativos, candidatos a trasplante de un órgano y todas las mujeres seronegativas en edad de concebir. Asimismo se encuentra en preparación, al igual que frente al virus Herpes simplex tipos 1 y 2, una vacuna glicoproteica producida por recombinación genética.

Virus de Epstein-Barr:

A partir del antígeno de membrana del virus de Epstein-Barr, sintetizado recientemente por el grupo de A. Epstein, se ha clonado el gen que lo contiene, siendo ya posible intentar expresarlo mediante recombinación genética en bacterias, levaduras o células humanas para en un futuro próximo obtener una vacuna eficaz contra la mononucleosis infecciosa, el linfoma de Burkitt y el carcinoma nasofaríngeo (16).

Hepatitis B:

Ante la imposibilidad de desarrollar VHB en diversos sistemas de cultivo celulares, utilizados generalmente en la obtención de otras vacunas de virus atenuados o

inactivados, a partir de los estudios iniciales de Krugman y col. (17), se pudo comercializar en 1982 la hoy ya vacuna convencional contra la hepatitis B, preparada a partir de plasma de donantes con alto título de HBs Ag. Esta vacuna preparada con subunidades víricas purificadas, de 22 nm., absorbidas en hidróxido de aluminio, ha demostrado ser inocua y eficaz, confiriendo un alto poder inmunógeno con 3 dosis de 20 µg administrados I.M. con un intervalo de 1 y 6 meses respectivamente (18). La posibilidad de transmisión del agente o agentes responsables del SIDA, con esta vacuna parece altamente improbable, ya que los procedimientos utilizados en la fabricación de esta vacuna, inactivan cualquier tipo de virus. El principal inconveniente es que debido a que se prepara a partir de plasma humano, su producción es limitada, exigiendo además su elaboración un período prolongado de tiempo y un elevado coste. Esto ha hecho concebir una estrategia de vacunación, limitándose dicha vacuna a grupos de alto riesgo.

Investigaciones posteriores, se han dirigido hacia la obtención de una vacuna con polipéptidos purificados, o bien vacunas sintéticas, preparadas con *polipéptidos obtenidos por síntesis*. Con la introducción de la ingeniería genética se intenta la producción de HBs Ag en bacterias y más concretamente en *E. coli*, debiendo abandonarse posteriormente, ya que la cantidad de HBs Ag obtenida es pequeña y presenta además una antigenicidad mínima. Se continúa investigando mediante técnicas de ingeniería genética, hasta que por fin se obtiene una vacuna recombinante frente a la hepatitis B utilizando como factoría de producción la levadura *Saccharomyces cerevisae*. Esta vacuna no contiene DNA del virus, ni proteínas humanas, ni la posibilidad de contaminación por otros virus. Únicamente contiene pro-

teínas antigénicas sin glicósilar, ensambladas, formando partículas inmunogénicas de 22 nm (se ha comprobado que la glicosilación de dichas proteínas, no se requiere ni para el ensamblado de la proteína, ni para ocasionar respuesta inmunogénica como se creía) (19). Se ha empezado a comercializar en Venezuela, Checoslovaquia, Arabia Saudita, Malasia y Singapur (ENERGIX B), Alemania Occidental (GENHBVAX) y Estados Unidos (RECOMBIVAX) precisándose igualmente 3 dosis para la protección (19).

Las últimas investigaciones intentan también mediante *ingeniería genética*, a partir de células de ovario de hamster, la obtención de una vacuna más pura, con menos pasos de purificación, ya que las levaduras no secretan la proteína producida y han de ser lisadas para purificar y obtener posteriormente el HBs Ag. La *administración simultánea de gammaglobulina* específica frente a la hepatitis B, tal como se citó anteriormente, con vacuna antihepatitis B es posible siempre que se apliquen en lugares distintos.

Respecto a la hepatitis vírica A, se encuentra en preparación una vacuna de subunidades y otras de virus atenuados (Tabla V).

Rabia:

Hasta hace poco venían siendo empleadas las vacunas tipo Fermi y Semple, preparadas a partir de tejido cerebral de animales adultos. Presentaban un elevado riesgo de complicaciones neurológicas, por lo que se empezaron a fabricar vacunas a partir de tejido cerebral de animales recién nacidos, exentas de mielina, posteriormente a partir de tejido embrionario y actualmente a partir de cultivos celulares, siendo estos últimos de gran potencia y rapidez, con escasas reacciones secundarias, limitando su uso las relativas dificultades de su producción y su elevado coste. En el tratamiento postexposición, las dosis a aplicar suelen ser administradas los días 0, 3, 7, 14, 30 y 90, además de 20 U.I./Kg de gammaglobulina antirrábica, mientras que en la vacunación preventiva suelen aplicarse los días 0, 3, 7, 21 (7).

Fiebre amarilla:

Se emplea la vacuna 17 D preparada a partir de cultivos de embrión de pollo. Presenta un escasísimo neurotropismo y nulo viscerotropismo. En España únicamente está indicada en aquellas personas

TABLA V. PERSPECTIVAS CERCANAS DE NUEVAS VACUNAS

Difteria	Vacuna sintética.
Tosferina	Vacuna acelular.
Parotiditis	Nueva vacuna cepa URAB
Varicela	Vacuna atenuada cepa OKA
C.M.V.	Vacuna atenuada
	Vacuna por recombinación genética
Hepatitis B	Vacuna por recombinación genética
Hepatitis A	Vacuna de subunidades
	Vacuna atenuada
Rotavirus	Vacuna atenuada
Hemophilus infl.	Vacuna de polisacáridos.

que viajen a países endémicos. No está comercializada y su administración, así como la obtención de los certificados de vacunación, debe hacerse en los Servicios de Sanidad Exterior. Se administra subcutáneamente, siendo la dosis semejante para adultos y niños, 0,5 ml. en una sola inyección, realizándose las revacunaciones cada 10 años (20).

Diarrea infantil por rotavirus:

De los 4 tipos de rotavirus causantes de diarrea, el tipo 1 es el responsable del 75 % de los casos clínicos. En Japón se ha desarrollado recientemente una vacuna viva atenuada frente a dicho tipo. Dicha vacuna está pendiente de los estudios clínicos para determinar su seguridad y eficacia, saliendo próximamente al mercado si lo superase. Hasta ahora se ha obtenido respuestas satisfactorias en lactantes, pero pueden ser necesarias vacunaciones repetidas para lograr la máxima eficacia (21).

Sida:

Se está intentando fabricar una vacuna a partir de la purificación de los componentes de la envoltura del virus fraccionado. Asimismo mediante recombinación genética se intenta sintetizar las proteínas de la envoltura.

Hipotéticamente el ácido nucléico del virus LAV/HTLV-III puede integrarse dentro del DNA de la célula huésped por lo que apenas se investiga en el desarrollo de vacunas inactivadas de virus entero o vivos atenuados (22).

El principal obstáculo para la creación de esta vacuna son las mutaciones aparentemente insignificantes de la estructura molecular de las proteínas de la envoltura de este virus. Sería preciso encontrar un antígeno común inmunógeno.

Haemophilus influenza tipo b (Hib):

Recientemente se ha autorizado en Estados Unidos el uso de una vacuna frente al Haemophilus Influenza tipo b (germen que coloniza habitualmente el tracto respiratorio superior del ser humano) compuesta por el polisacárido purificado de la cápsula de dicho germen (un polímero de ribosa, ribitol y fosfato o poliribofosfato). El 95 % de las cepas de H. Influenzae no son capsuladas no esperándose pues que la presente vacuna tenga efecto alguno sobre ellas (23). Estas cepas son responsables de cerca del 20 % de los casos de otitis medias en los niños y de neumonía en los lactantes. Sin embargo el H. Influenzae tipo b (Hib) es responsable de gran número de meningitis en los Estados Unidos y Norte de Europa, en los primeros 5 años de vida, fundamentalmente entre los 6 meses y 3 años, además de producir epiglottitis por encima de los 2 años, artritis séptica, osteomielitis y pericarditis (24). Con esta vacuna se obtiene una respuesta inmunitaria capaz de proporcionar protección hacia el final del 2.º año de vida (25), edad en la que se ha aconsejado su administración a todos los niños en Estados Unidos. A esta edad, el período de mayor riesgo ya ha pasado, pese a lo cual su uso evitará aún un gran número de meningitis y epiglottitis. Dentro de algunos años, se dispondrá de una vacuna mejorada que protegerá a los lactantes y niños frente a las infecciones sistémicas por Hib. En recientes investigaciones se ha demostrado que cuando el poliribofosfato se conjuga con una proteína, como el toxoide de la difteria de la vacuna DTP, mejoran los efectos inmunógenos en los lactantes, siendo los resultados previos con estas vacunas esperanzadoras (26).

Otra posibilidad de protección podría ser la vacunación de la embarazada a partir del tercer trimestre, lo cual transmitiría por vía transplacentaria IgG subclase 2 al

feto, alcanzándose niveles protectores alrededor de la semana 36 de gestación (27).

Meningococo:

Las epidemias suelen ser producidas generalmente por el grupo A, aunque el grupo C del meningococo también suele producirlas. El serogrupo B da lugar por lo general a situaciones de epidemia o hiperendemia.

En Europa Occidental, incluida España, predomina el grupo B (89 %). En la actualidad se dispone de vacunas efectivas frente a los serogrupos A, C, Y y W-135. Todavía no se dispone de una vacuna eficaz contra el serogrupo B, a pesar de haberse aislado polisacáridos capsulares de éste, por lo que la vacunación antimeningocócica no tiene aplicación práctica en nuestro país aún, salvo que se produzcan epidemias por los serogrupos A o C.

La vacuna frente al serogrupo C carece de eficacia por debajo de los 2 años y la inmunidad que proporciona es corta, siendo inútiles las reinmunizaciones para prolongar la duración de la inmunidad. Sin embargo, la vacuna frente al meningococo A es efectiva a partir de los 3 meses de edad, persistiendo la inmunidad por encima de los 4 años, siendo efectivas las revacunaciones.

Las investigaciones actuales están centradas en la consecución de una vacuna eficaz frente al meningococo serogrupo B y en el logro de una vacuna efectiva en niños menores de 2 años en el serogrupo C.

Neumococo:

Actualmente se dispone de una vacuna tetradecavalente (frente a 14 tipos del neumococo, es decir el 80 % de las cepas causantes de enfermedad) compuesta por antígenos polisacáridos capsulares. De los 85 tipos de neumococos conocidos, sólo unos pocos causan infecciones en niños,

principalmente otitis media, meningitis y neumonía, siendo incluidos en la vacuna octovalente para niños menores de 2 años que está siendo ensayada en E.E.U.U. y Finlandia (28).

Otros pacientes que podrían beneficiarse de esta vacuna serán los que padezcan drepanocitosis, nefrosis, enfermedad de Hodgkin o los esplenectomizados.

Esta vacuna frente a los 14 serotipos, junto con los polisacáridos de los meningococos A, C, Y y W-135 y los polisacáridos del H. Influenza tipo b en un futuro próximo podría ser preparada como vacuna polivalente.

Meningitis neonatal:

Las meningitis purulentas y sepsis, frecuentes durante el 1.º mes de vida, especialmente en los prematuros, están producidas en el 80 % de los casos por estreptococos del grupo B (serotipo III) y E. coli K₁. Se encuentra en estudio la obtención de polisacáridos purificados de estas cepas en cantidad suficiente para preparar una vacuna que administrada a la gestante durante el tercer trimestre del embarazo, proteja al recién nacido durante la época de mayor riesgo.

Enterobacterias:

Debido al éxito alcanzado con la vacuna de la polio oral y a los mediocres resultados obtenidos con las vacunas inactivadas totales de la fiebre tifoidea y cólera administrados por vía subcutánea, las investigaciones se han orientado hacia el estudio de vacunas con mutantes avirulentas de bacterias vivas atenuadas, que administradas por vía oral provoquen una respuesta local en la mucosa intestinal frente a las infecciones intestinales. Además evitarán la continuación de la cadena epidemiológica.

La vacuna *oral antitífica* es la que más avanzada se encuentra con una tolerancia perfecta y una eficacia indiscutible (29). Hasta ahora los resultados obtenidos con cepas avirulentas de *Shigella* no han sido satisfactorios.

La vacuna disponible actualmente frente al *cólera* se encuentra incluida dentro del Reglamento Sanitario Internacional y se aplica por vía subcutánea en 2 dosis (separadas 1 semana) de 1 cc. y dosis de recuerdo de 1 cc cada 6 meses. Al no ser eficaz la OMS no exige esta vacuna en los viajes internacionales. Por todo ello, se está buscando

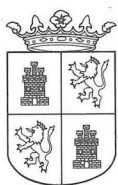
una vacuna por vía oral con mutantes avirulentas, por pérdida de la capacidad de producir enterotoxina, que asociada con toxoides induciría una buena inmunidad antibacteriana local y antitóxica.

Hipotéticamente es posible la hibridación de varias enterobacterias, introduciendo el segmento genómico que codifica las proteínas antigénicas de unas bacterias p.e. de la *Salmonella* Typhi, dentro del genoma de otra enterobacteria. Esta última libraría al atravesar la pared intestinal, las proteínas virales inmunógenas producidas por el híbrido.

BIBLIOGRAFIA

1. KRUGMAN, RD.; MEYER, BC.; PARKMAN, PD.; WITTE, JJ.; MEYER, HM.: *Impotency of live virus vaccines as a result of improper handling in clinical practice*. J. Pediat. 1974, 85: 512-516.
2. NOLLA, M.; GARCÉS, J.: *El tétanos. Etiopatogenia, clínica y complicaciones*. Med. Integr. 1983, 4: 355-369.
3. PEEBLES, TC.; LEVINE, L.; ELDRED, MC.; EDSALL, G.: *Tetanus-toxoid emergency boosters. A reappraisal*. N Engl J Med. 1969, 280: 575-581.
4. OLLÉ, JE.; VILALLONGA, P. DE: *Una necesidad prioritaria, un deber ineludible: la profilaxis adecuada del tétanos*. Med. Clin. 1985, 85: 194-198.
5. MILLER, E.: *Progresos en la consecución de una nueva vacuna contra la tosferina*. Br. Med. J. (ed. esp.) 1986, 11: 16-17.
6. AOYANA, T.; HURASE, Y.; KATO, T.; IWATA, T.: *Efficacy of an acellular pertussis vaccine in Japan*. J. Pediat. 1985, 107: 180-183.
7. PUMAROLA, A.: *Inmunización antivírica*. En Gudíol F. edit. Patología Infecciosa Básica. Enfermedades Víricas. Idepasa, Madrid 1983, pp. 47-63.
8. MINOR, PD.; SCHILD, GC.; BOOTMAN, J. y cols. *Location and primary structure of a major antigenic site for poliovirus neutralization*. Nature 1983, 301: 674-679.
9. MARKAS, J.; HALPIN, TJ.; ORENSTEIN, WA.: *Measles vaccine efficacy in children previously vaccinated at 12 months of age*. Pediatrics 1978, 62: 955.
10. BASS, JW.; HALSTEAD, SB.; FISCHER, GW. y cols: *Revacunación con vacuna antisarampionosa viva atenuada*. JAMA (ed. esp.) 1976, 1: 25-29.
11. FERNANDEZ, V. GILL, ON.: *Prevención del sarampión: Eficacia de la vacuna y efectividad al empezar la escuela*. Br. Med. J. (ed. esp.) 1986, 6: 32-33.
12. *Public Health Service Immunization Practice Advisory Committee. Recommendations, Influenzae vaccines 1980-1981*. Morb. Mort W. Report 1980, 29: 225-228.
13. PLOTKIN, SA.; ARBETER, AM.; STARR, SE.: *The future of varicella vaccine*. Postgrad Med. J. 1985, 61: 155-161.
14. BRUNEL, PA.; TAYLOR-WIEDEMAN, J.; GEISER, CF.; FRIERSON, LY.; DICK, E.: *Riesgo de zoster en niños con leucemia que recibieron la vacuna de la varicela en comparación con los que la habían padecido*. Pediatrics (ed. esp.) 1986, 21: 32-34.
15. PLOTKIN SA.: *Vacuna contra la varicela: criterios para tomar una decisión*. Pediatrics (ed. esp.) 1986, 4: 221-223.
16. EPSTEIN, MA.: *Vaccination against Epstein-Barr virus: current progress and future strategies*. Lancet 1986, 1: 1425-1426.
17. KRUGMAN, S.; GILES, JP.; HAMMOND, J.: *Viral hepatitis type B (MS-2 strain): Studies on active immunization*. JAMA 1971, 217: 41-45.
18. BRUGUERA, M.: *Profilaxis de la hepatitis B con gammaglobulina y vacuna específica*. Enf. Infect Microbiol Clin 1984, 6: 260-269.
19. BIOINFORME: *Vacuna recombinante contra la hepatitis B*. Biotecnología 1986, 4: 9-12.

20. GONZÁLEZ, F.; GILI, M.: *Vacunación de la fiebre amarilla*. JANO 1981, 491: 65-66.
21. VESIKARI, T.; RUUSKA, T.; DELEM, A.; ANDRE, FE.: *Oral rotavirus vaccination in breast and bottle fed infants aged 6 to 12 months*. Acta Paediatr Scand 1986, 75: 573-579.
22. ANÓNIMO: *SIDA: situación actual*. Inf. Ter. Segur. Social 1986, 10: 1-15.
23. MOXON, ER.: *La vacuna frente al H. influenzae*. Pediatrics (ed. esp.) 1986, 2: 73-74.
24. FINCH, RG.: *Uncommon Haemophilus infections*. Brit Med. J. 1984, 289: 941-942.
25. PELTOLA, H.; KAYHTY, H.; SINOVEN, A. y cols.: *Haemophilus influenzae type b capsular polysaccharide vaccine in children: a double blind field study of 100.000 vaccines 3 months to 5 years of age in Finland*. Pediatrics 1977, 60: 730-738.
26. ESKOLA, J.; KAYHTY, H.; PELTOLA, H. y cols.: *Antibody levels achieved in infants by course of Haemophilus influenzae type b polysaccharide diphtheria toxoid conjugate vaccine*. Lancet 1985, 1: 1184-1186.
27. ANÓNIMO: *Summary of Workshop on Haemophilus influenzae type b vaccines*. J. Infect Dis 1983, 148: 167-175.
28. SALLERAS, L.: *Vacunación de las infecciones neumocócicas*. JANO 1981, 491: 89-92.
29. WADHAN, MH.; SERIE, C.; CERISIER, Y.; SALLAM, S.; GERMANIER, R.: *A controlled field trial of live salmonella typhi strain T 21, a oral vaccine against typhoid: three years results*. J. Infect Dis 1982, 145: 292-295.



ESTA REVISTA SE EDITA CON LA COLABORACION DE

LA JUNTA DE CASTILLA Y LEON

Y

EL GOBIERNO AUTONOMICO DE CANTABRIA

REVISIONES

Déficit de anticoagulantes naturales y enfermedad tromboembólica

H. GONZÁLEZ, M. R. BACHILLER y F. J. GUIASOLA

RESUMEN: Se revisan las características bioquímicas, fisiológicas y la importancia clínica de la proteína C y antitrombina III. Ambas proteínas juegan un papel fundamental en la regulación de los mecanismos de coagulación inhibiendo la formación de trombina. La importancia de la proteína C y antitrombina III en patología humana, ha quedado demostrada por el descubrimiento de que sus deficiencias congénitas están asociadas a enfermedad trombo-embólica. **PALABRAS CLAVE:** ANTICOAGULANTES. PROTEÍNA C. ANTITROMBINA III.

NATURALS ANTICOAGULANTS DEFICIENCY AND THROMBOEMBOLIC DISEASE. (SUMMARY): The biochemistry, physiology and clinical aspects of protein C and antithrombin III are revised. Both proteins plays a major physiologic role in the regulation of blood coagulation as part of a thrombin-dependent feedback inhibition of coagulation pathways. The phatologic properties of protein C and antithrombin III in humans has been demonstrated by the discovery that congenital deficiencies are associated with thromboembolic disease. **KEY WORDS:** ANTICOAGULANTS. PROTEIN C. ANTITHROMBIN III..

INTRODUCCIÓN

La trombina es la principal proteína reguladora implicada en el mantenimiento de la homeostasia. Para su formación es necesario la participación de forma conjunta de enzimas plasmáticos con capacidad proteolítica y de los denominados cofactores de activación.

Los enzimas proteolíticos que intervienen en la coagulación son proteasas serínicas y se encuentran representados por los factores XII, XI, IX, X y VII, todos ellos se encuentran de forma inactiva en el plasma, teniendo que ser activados para que ejerzan su acción lo que implica la

pérdida de fragmentos moleculares. (XIIa, XIa, IXa, Xa, y VIIa).

Los cofactores de activación están constituidos por proteínas que como las anteriores deben de ser modificadas previamente para potenciar su acción la cual no entraña proteolisis sobre el sustrato, sino más bien amplificar la función de alguna de las proteasas serínicas anteriormente enunciadas. A este grupo pertenecen los factores VIII y V que cooperan en la acción proteolíticas del IXa y Xa.

La acción de unos y otros conllevan la formación de trombina. Se conocen en la actualidad dos mecanismos que controlan la generación de trombina bloqueando de

algún modo la función de éstos. Uno a través de los inhibidores de las proteasas serínicas tales como la alfa-1-antitripsina, alfa-1-antiquimiotripsina, interalfa-tripsina inhibidor, inhibidor de la C1 esterasa, alfa-2-macroglobulina y antitrombina III. De ellos el que mayor importancia tiene por su amplitud de acción y potencia es sin duda la antitrombina III. El otro mecanismo se encuentra mediado por la inactivación de los cofactores proteicos que intervienen en las reacciones de activación de las proteasas serínicas de la coagulación. La proteína C es el único factor conocido en la actualidad que ejerce esta acción.

De todos los anticoagulantes naturales los que poseen una mayor importancia biológica y cuyo déficit causa enfermedad tromboembólica son la antitrombina III y la proteína C.

ANTITROMBINA III

Seegers y cols. aplicaron el término de antitrombina III (ATIII) al agente que causaba una progresiva inhibición de la trombina en el plasma y el de antitrombina II al cofactor que se necesitaba para la acción de la heparina (1). Hoy sabemos que ambas funciones son efectuadas por la misma proteína, que denominamos antitrombina III y representa uno de los más potentes inhibidores de la coagulación conocidos (2).

Estructura

La antitrombina III es una glicoproteína, perteneciente a las alfa 2 globulinas del plasma, constituida por una única cadena polipeptídica, con un peso molecular aproximado de 60.000 D. Presenta tres puentes disulfuro intracatenarios (3).

Mecanismo de acción

La inhibición de la trombina por la antitrombina III se efectúa formándose

entre ambas un complejo esteoquímico 1:1 al enlazarse el centro activo serínico de la trombina y un residuo arginina de la AT.III (4). La inactivación de la trombina por la AT.III es irreversible (5) y durante la formación del complejo se produce una proteólisis de la AT.III (6).

La AT.III no sólo inactiva a la trombina sino también a otras proteínas serínicas como los factores XIIa, XIa, IXa y la Kalicreína, aunque se discute su importancia biológica (7).

Las reacciones de la AT.III con la trombina y con otras proteínas serínicas tienen una velocidad lenta que es potenciada por la heparina, al comportarse ésta como un activador alostérico (8). La heparina provoca un cambio en la configuración de la AT.III que permite un mejor acoplamiento entre el centro activo de la AT.III y el de la trombina.

En la coagulación «in vitro» de sangre normal, con la cantidad de AT.III contenida en un mililitro de plasma toda la trombina formada puede ser inactivada; sin embargo esta inactivación no es lo bastante rápida, generándose suficiente trombina para convertir el fibrinógeno en fibrina (9). La heparina altera esta secuencia acelerando intensamente la inactivación de la trombina por la AT.III, efectuándose la reacción en segundos en lugar de en minutos (7). Estas observaciones hacen difícil la explicación de cómo la AT.III ejerce un papel importante en la regulación de la hemostasia, dado que en ausencia de heparina el porcentaje de reacción con la trombina y otras proteasas serínicas es pequeño. Por otra parte la clínica que produce el déficit de AT.III revela la importancia moduladora de la coagulación de esta proteína (2). Existen algunas hipótesis que intentan explicar estos hechos. Una primera indica que la generación de trombina «in vivo» es menos efectiva que «in vitro», y cuando la trombina se genera «in vivo»

parte se diluye en el torrente sanguíneo. Una segunda hipótesis apunta la existencia de sustancias heparin-like en las células endoteliales (10). El daño de estas células dispara la coagulación pero ésta es modulada por la liberación de actividad heparínica por las mismas células, incrementándose de este modo la efectividad de la AT.III.

Algunos investigadores han sugerido que la importancia moduladora de la coagulación por parte de la AT.III no se debe tanto a la inhibición de la trombina como a la inactivación de otros factores más importantes en la amplificación de la cascada de la coagulación como el factor Xa (11).

Propiedades generales

La antitrombina III se sintetiza fundamentalmente en el hígado. Presenta una concentración plasmática de $19,6 \pm 2,3$ mg/100 ml. con una vida media de $2,8 \pm 0,3$ días. Se encuentra disminuida en el recién nacido, normalizándose al sexto mes, para volver a disminuir ligeramente en la senectud. Las mujeres en edad fértil poseen valores ligeramente menores a los varones de la misma edad. Los individuos del grupo sanguíneo A poseen cifras superiores a los de otros grupos (12), (13), (14).

Déficit familiar de antitrombina III

En el déficit familiar de At. III se suele encontrar niveles inferiores al 50 % del normal, aunque en algunos casos presentan niveles mucho menores o sólo ligeramente inferiores a los normales. El déficit se expresa por aparición de trombosis de repetición de comienzo en etapas precoces de la vida. Más del 85 % de las personas que padecen esta deficiencia sufren algún episodio trombótico antes de los 50 años y aproximadamente el 2 % de todos los episodios trombóticos de la población general pueden atribuirse a carencia congénita de

este inhibidor. La severidad de las manifestaciones es variable entre las familias e incluso entre los miembros de la misma familia sin que se sepa por qué (15).

La manifestación trombótica más frecuente es la *tromboflebitis de extremidades inferiores*, a menudo bilateral y recurrente. También puede aparecer insuficiencia venosa que puede complicarse con úlceras crurales. El embolismo pulmonar también es común. La trombosis de venas mesentéricas es menos frecuente. Pocos casos desarrollan C.I.D. De forma más rara puede aparecer priapismo, S. de Budd-Chiari, trombosis de venas cerebrales, renales y trombosis de vena cava inferior o de la vena central de la retina (2).

Dos factores son claramente importantes para determinar el riesgo de tromboembolismo en el déficit familiar de AT.III. El primero es la *edad*. No es frecuente encontrar tromboembolismos en enfermos con déficit menores de 10 años y a partir de esta edad el riesgo es acumulativamente mayor en cada década. El segundo factor es el *grado de deficiencia*. Infrecuentemente ocurre tromboembolismo cuando los niveles de AT.III son superiores al 60 %. Sin embargo no todas las personas que tienen niveles bajos desarrollan tromboembolismo, sin que se sepa que protege a estas personas (2).

En mujeres con déficit familiar de AT.III el *embarazo* incrementa el riesgo de tromboembolismo y de igual modo ocurre con los anticonceptivos orales. Finalmente, factores que predisponen al tromboembolismo en personas normales, como el encamamiento prolongado, la cirugía, etc. son más peligrosos en esta enfermedad.

Las causas más frecuentes de muerte en estos enfermos son el embolismo pulmonar, la trombosis mesentérica y la C.I.D.

El déficit familiar de AT.III es heredado como un defecto *autosómico dominante*.

Como en otras enfermedades hereditarias la acumulación de datos prueba que el déficit de AT.III es una enfermedad heterogénea. Así existen diversos tipos de deficiencia según el trastorno afecte a la síntesis global de la proteína o de lugar a una proteína anormal. Hablamos de *deficiencia tipo I* o clásica cuando la actividad biológica y el nivel antigénico disminuyen paralelamente. La electroforesis bidimensional con heparina es normal. La variante *tipo II* o variante de la deficiencia clásica presenta niveles antigénicos y biológicos disminuidos y movilidad electroforética anormal en presencia de heparina. En la variante *tipo III* junto con una antitrombina normal se sintetiza otra carente de actividad por lo que se aprecian niveles antigénicos normales, actividad biológica disminuida y movilidad electroforética anormal (12), (15), (16). Además de estos tres tipos se han encontrado múltiples variedades que han ido recibiendo los nombres de las ciudades donde residen los pacientes afectados (15). Se ha descrito una familia con niveles antigénicos de AT.III bajos sin manifestaciones trombóticas, debido a una gran afinidad de su antitrombina por la trombina (17). Otra familia presenta niveles normales de AT.III plasmática junto con disminución de AT.III plaquetaria con elevada incidencia de enfermedad tromboembólica (18).

La determinación de los niveles antigénicos de AT.III se efectúa mediante inmunodifusión radial. La actividad biológica puede medirse mediante ensayos de coagulación (von Kaulla) o amidolíticos (Kabi). La electroforesis bidimensional de Laurell se utiliza para investigar la posibilidad de un cambio cualitativo en la AT.III (2).

El *tratamiento* de los episodios trombóticos en estos pacientes requieren de la administración de plasma fresco junto con heparina, ya que la heparina sola es ine-

fectiva pues necesita de la presencia de AT.III para actuar. En la actualidad existen concentrados comerciales de AT.III. Para elevar la concentración plasmática de AT.III en 1 % se requiere la administración de 0,67 U/Kg. de concentrado. El tratamiento con anticoagulantes orales comenzará en la fase aguda ya que disminuyen las necesidades de AT.III por disminuir la formación de trombina. El tratamiento con anticoagulantes debe mantenerse indefinidamente para evitar la repetición de las trombosis y de forma profiláctica en los pacientes diagnosticados previamente a las manifestaciones. Se han propuesto también como profilácticos a los andrógenos de síntesis (danazol) que son capaces de estimular la síntesis de esta proteína, aunque son necesarios más estudios para establecer el papel de estos agentes (2).

Déficit adquirido de antitrombina III

Por alteración de la síntesis en las hepatopatías graves disminuyen los niveles de AT.III, aunque no se producen síntomas posiblemente debido a un descenso paralelo del resto de factores de la coagulación (19). Por exceso de eliminación puede aumentar el riesgo de enfermedad tromboembólica en el síndrome nefrótico (20). Por consumo acelerado en la C.I.D. al existir exceso de proteasa serínicas que deben ser inhibidas; en este caso el déficit es secundario al desarrollo de trombos en la microcirculación (21). También se han encontrado disminución de AT.III en enfermos tratados con asparraginas.

PROTEÍNA C

En 1960 Seegers y cols. descubren una actividad anticoagulante que se generaba cuando trataban concentrados de proteínas vitamino-K dependientes con trombina. A la proteína responsable de esta actividad

la denominaron autoprotrombina IIa porque pensaron que era un derivado proteolítico de la trombina (22). Posteriormente Marciniak demostró que la autoprotrombina IIa no deriva de la protrombina, sino que era una proteína diferente (23). En 1976 Stenflo separó por cromatografía las proteínas dependientes de la vitamina K y obtuvo cuatro picos proteicos que denominó A, B, C, y D. Más tarde demostró que el pico A correspondía al factor IX, el pico B a la protrombina y el D al factor X. La función del pico C «la proteína C» le fue desconocida (24). De nuevo Seeger y col. demostraron que la proteína C y la previamente descrita autoprotrombina IIa eran inmunológicamente idénticas (25).

Estructura

Es una glicoproteína de peso molecular 62.000 D, constituida por dos cadenas polipeptídicas unidas entre sí por puentes disulfuro. Es una proteasa serínica vitamínica K dependiente, característica que comparte con los factores VII, IX, X y protrombina. Contiene 10 residuos gamma-carboxiglutámicos, formados por carboxilación de residuos glutámicos, que le dan la capacidad de unirse a los iones calcio y a las superficies fosfolípicas (26).

Mecanismo de acción

Activación de la proteína C (Fig. 1). La proteína C para ejercer su función necesita ser activada. El único activador fisiológico conocido es la trombina. La activación consiste en la hidrólisis de un pequeño péptido de la cadena pesada. Al activar la proteína C en su sistema «in vitro» se aprecia que la reacción es muy lenta. Sin embargo la inyección directa de trombina en la vena yugular de rata produce una acción anticoagulante en minutos (27). Este hecho sugiere un mecanismo diferente a la simple activación direc-

ta por la trombina. Se ha demostrado que el endotelio capilar es capaz de catalizar la activación por la trombina de la proteína C en un tiempo infinitamente menor que con la trombina «in vitro» (28), lo que evidencia la existencia de un «cofactor» endotelial en la activación de la proteína C. Este cofactor recibe el nombre de trombomodulina. Al unirse la trombina a la superficie celular a través de la trombomodulina, aquella pierde su acción procoagulante, efecto que es reversible al deshacerse la unión (29). Para que la trombomodulina ejerza plenamente su papel de cofactor necesita la superficie endotelial puesto que al añadir trombomodulina, trombina y proteína C «in vitro» se acelera la activación de la proteína C pero no alcanza los niveles apreciados «in vitro» (30). Los iones calcio son necesarios para que la trombomodulina cumpla su papel de cofactor (31), sin embargo, en ausencia de trombomodulina los iones calcio inhiben la activación de la proteína C por la trombina (30).

Como veremos posteriormente una de las funciones de la proteína C activada es la inactivación del Factor V activado. Salem y col. han demostrado que, paradójicamente, el factor V activado puede actuar como un cofactor en la activación de la proteína C por la trombina, aunque la afinidad de la trombina por el factor V es mucho menor que por la trombomodulina (32). Recientemente se ha demostrado que bajas concentraciones de factor V activado promueven la activación de la proteína C y altas concentraciones de dicho factor la inhiben, por lo que se propone el factor V como regulador de la activación de la proteína C en la superficie de los endotelios (33). Otro regulador es la antitrombina III ya que inhibe la activación de la proteína C en la superficie endotelial, mediante la neutralización de la trombina unida a la trombomodulina (30).

Acción anticoagulante y fibrinolítica de la proteína C activada (Fig. 1).

Una vez activada la proteína C (proteína Ca) ejerce su función de potente anticoagulante al inhibir mediante proteólisis

sustratos sobre los que actúe la proteína Ca (34). En 1980 Walker aprecia que la inactivación in vitro del factor V por la proteína C activada es mejorada por un cofactor plasmático (35). Identificó este cofactor y encontró que era idéntico a una

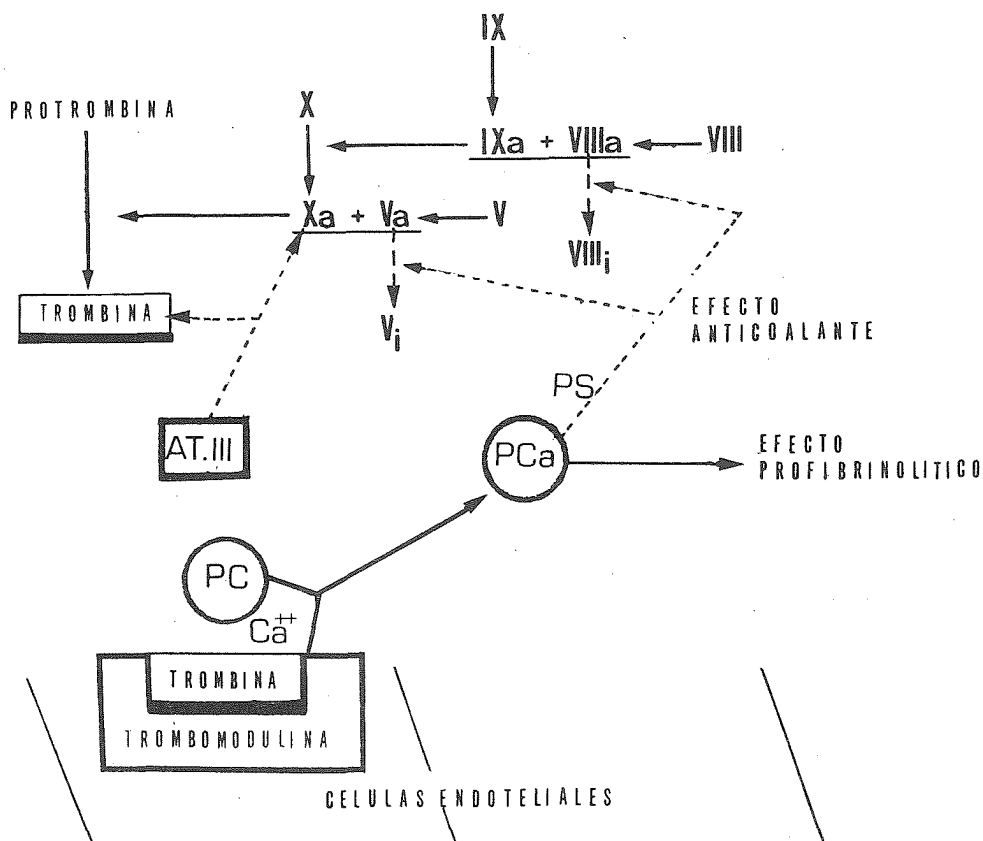


FIG. 1. Efecto anticoagulante de la proteína C y antitrombina III. La primera actúa sobre cofactores de coagulación (V y VIII) mientras que la segunda lo hace de forma directa como antitrombina y ant-X. Obsérvese como es la propia trombina generada la que pone en marcha la activación de la proteína C

a los factores V y VIII de la coagulación. La inhibición de estos factores requiere calcio y fosfolípidos y es mucho más rápida sobre los factores activados que sobre los nativos. No se han encontrado otros

proteína dependiente de la vitamina K que había sido previamente descrita por Di Scipio (36) y que había designado «proteína S». Tanto en sistemas purificados como en superficies fosfolipídicas se

había observado que la velocidad de inactivación de los factores V y VII por la proteína Ca era muy lenta. El hallazgo de este cofactor justifica la potente acción anticoagulante observada en el plasma. La proteína S está regulada por la trombina que la hidroliza en solución, no así cuando está unida a los fosfolípidos. Además de libre en el plasma la proteína S está contenida en un inhibidor proteico del sistema de complemento y constituye una nueva interrelación entre el sistema de coagulación y complemento (37).

Además del factor anticoagulante ya analizado, la proteína Ca realiza una acción fibrinolítica. La proteína Ca eleva el activador del plasminógeno al neutralizar el inhibidor de dicho activador (38).

La proteína C activada también posee su regulador, el inhibidor de la proteína Ca. Su función se ejerce formando complejos 1:1 con la proteína Ca (39).

Propiedades generales

La proteína C se sintetiza en el hígado y se encuentra circulando en el plasma en una concentración de $4,8 \pm \text{img/litro}$ ó $100 \% \pm 30 \%$ de un pool de plasma normal. Presenta una vida media/corta de 6 horas. Se encuentra disminuida en el recién nacido (26, 48).

Déficit familiar de proteína C

En 1981, Griffin y col. describieron el caso de un varón de 21 años con tromboflebitis recidivantes que tenía concentraciones normales de antitrombina III y el resto de parámetros de coagulación sin alterar. Presentaba historia familiar de trombosis recurrentes en la edad adulta joven. Encontraron niveles de proteína C por debajo del 50 % en el paciente, en el padre y en un tío paterno (40). Posteriormente se identificaron nuevas familias quedando demostrada la relación entre niveles dis-

minuidos de proteína C y aparición de enfermedad tromboembólica.

Las manifestaciones clínicas del déficit de proteína C son muy similares al de antitrombina III, con aparición de *trombosis en extremidades inferiores* y episodios de *embolismo pulmonar* en personas jóvenes como trastornos más frecuentes. La deficiencia homocigota puede expresarse por la aparición de *púrpura fulminante neonatal* (41) o por trombosis masiva venosa también neonatal (42), procesos mortales en la mayoría de los casos. En estos niños se demuestran cifras de proteína C por debajo del 10 % y deficiencia heterocigota en los progenitores. La mitad de los pacientes con déficit de proteína C presentan tromboembolismo antes de los 30 años de vida y el 1 % de todos los episodios de tromboembolismo pueden atribuirse a esta carencia (43). La enfermedad se hereda de un modo autosómico dominante. Recientemente se han descrito métodos que permiten determinar la actividad funcional de la proteína C (44, 45), lo que ha permitido describir pacientes con niveles antigénicos normales y baja actividad funcional que presentan trombosis de repetición (46).

El *tratamiento* de los episodios trombóticos en esta enfermedad se efectúa con heparina en su inicio y posteriormente con anticoagulantes orales. El inicio de la terapia cumarínica puede desencadenar necrosis cutánea recurrente con mayor facilidad en estos pacientes puesto que los cumarínicos reducen aún más los niveles de proteína C y de forma más precoz que los niveles de protrombina, factor IX y factor X (26). Dado que los cumarínicos deprimen la función y los niveles antigénicos de los factores vitamínicos K dependientes, la deficiencia de proteína C puede ser estudiada en personas que toman cumarínicos por el cálculo de la relación entre los niveles antigénicos de proteína C y protrombina. En condiciones normales es de 0,9 a 1,55 y en caso de dé-

ficit de proteína C la relación es menor de 0,6 (40). La deficiencia homocigota requiere de transfusión de plasma fresco y crio-precipitados a la vez de cumarínicos (47).

Déficit adquirido de proteína C

En la C.I.D. disminuye la proteína C por consumo, así como en el síndrome de distress respiratorio del adulto. En las hepatopatías graves los niveles de proteína C están bajos por trastornos de la síntesis hepática (49).

Déficit de proteínas S

En 1984 se describieron los primeros casos de déficit de esta proteína de forma familiar en pacientes con niveles normales de proteína C, antitrombina III y trombosis recurrente (50). La herencia es autosómica dominante.

La proteína S disminuye de forma adquirida en las hepatopatías y en la C.I.D. (51).

BIBLIOGRAFIA

1. SEEGER, N. H.; JOHNSON, J. F.; FELL, C.: *Antithrombin reaction related to protrombin activation*. Am. J. Physiol., 1954, 176: 97-103.
2. COSGRIFF, T. M.; BISHOP, P. D. T.; HERSHGOLD, E. J.; SKOLNICK, M. H.; MARTÍN, B. A.; BATY, B. J. and CARLSON, K. S.: *Familial Antithrombin III Deficiency; Its Natural History, Genetics, Diagnosis and Treatment*. Medicine., 1983, 62: 209-220.
3. NORDENMANN, B.; NYSTROM, C.; BJORK, I.: *The size and shape of human and bovine antithrombin III*. Eur. J. Biochem., 1977, 78: 195-203.
4. FISH, W. W.; BJORK, I.: *Production by thrombin of a proteolytically modified form of antithrombin and release of the same form from the antithrombin-thrombin complex*. Thromb. Haemost. (A). 1979, 42: 129.
5. ABILDGAARD, U.; ODEGARD, O. R.; KJERULF, P.; PEPPER, D. S.: *Influence of platelet factor 4 on inhibited thrombin substrate reactions*. Thromb. Res., 1974, 5: 185.
6. FISH, W. W.; BJORK, I.: *Release of a two-chain form of antithrombin from the antithrombin-thrombin complex*. Eur. J. Biochem., 1979, 101: 31-38.
7. ROSENBERG, R. D.; DAMUS, P. S.: *The purification and mechanism of action of human antithrombin-heparin cofactor*. J. Biol. Chem., 1973, 248: 6.490.
8. ROSEMBERG, R. D.; LAM, L.: *Correlation between structure and function of heparin*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1979, 76: 1.218-22.
9. ABILDGAARD, U.: *Inhibition of the thrombin-fibrinogen reaction by antithrombin III, studied by N-terminal analysis*. Scand. J. Clin. Lab. Invest., 1967, 20: 205.
10. BUONASSISI, V.: *Sulfated mucopolysaccharides synthesis and secretion in endothelial cell cultures*. Exp. Cell. Res., 1973, 76: 363.
11. YIN, E. T.; WESSLER, S.; STOLL, P. J.: *Biological properties of the naturally occurring plasma inhibitor to activated factor X*. J. Biol. Chem., 1971, 246: 3.703.
12. GONZÁLEZ SARMIENTO, R.: *Biología de estados trombofílicos. Estudio de inhibidores de proteasa serínicas y proteína C*. Tesis Doctoral. Universidad de Salamanca. 1985.
13. COLLEN, D.; SCHETZ, J.; DE COCK, F.; HOLMER, E.: *Metabolism of antithrombin III (heparin cofactor) in man. Effects of venous thrombosis and of heparin administration*. Eur. J. Clin. Invest., 1977, 7: 27-35.
14. TEGER-NILSON, A. C.: *Antithrombin in infancy and childhood*. Acta Paediatr. Scand., 1974, 64: 624-628.
15. THALER, E.; LECHNER, K.: *Antithrombin III deficiency and thromboembolism*. Clin. Haematol., 1981, 10: 369-390.
16. SAS, G.; PETO, I.; BANHEGYI, D. et al.: *Heterogeneity of the classical antithrombin III deficiency*. Thromb. Haemost., 1980, 43: 133-136.
17. PENNER, J. A.; HASSOUNA, H.; HUNTER, M. J.; CHOCKLEY, M.: *A clinically silent antithrombin III defect in an Ann Arbor family*. Thromb. Hemostas (A), 1979, 42: 189.
18. TULLIS, J. L.; WANATABE, K.: *Platelet antithrombin deficiency, a new clinical entity*. Am. J. Med., 1978, 65: 472-478.
19. VICENTE, J. M.; DÍAZ CREMADES, J. M.; BORREL, M. y cols.: *Antitrombina III: correlación, estructura función en individuos normales y cí-móticos*. Sangre, 1978, 23: 544-553.

20. KAUFFMAN, R.; VELTKAMP, J.; VAN TILBURG, N.; VAN, E. S.: *Acquired antithrombin III deficiency and thrombosis in de nephrotic syndrome*. Am. J. Med., 1978, 65: 605-613.
21. MULLER-BERGHHAUS, G.: *Pathophysiology of generalized intravascular coagulation*. Sem. Thromb. Hemost., 1977, 3: 209-246.
22. MAMMEN, E. F.; THOMAS, W. R.; SEEGER, W. H.: *Activation of purified prothrombin to autoprothrombin II (platelet cofactor II on autoprothrombin II-A)*. Thromb. Diath. Haemorrh., 1960, 5: 218-49.
23. MARCINIAK, E.; MURANO, G.; SEEGER, W. H.: *Inhibitor of blood clotting derived from prothrombin*. Thromb. Diath. Haemorrh., 1967, 18: 161-6.
24. STENFLO, J.: *A new vitamin K-dependent protein: purification from bovine plasma and preliminary characterization*. J. Biol. Chem., 1976, 251: 355-63.
25. SEEGER, W. H.; NOVOA, E.; HENRY, R. L.; HASSOUNA, H. I.: *Relationships of «new» vitamin K-dependent protein C and «old» autoprothrombin II-A*. Thromb. Res., 1976, 8: 543-52.
26. LAWRENCE, H.; CLOUSE, M. D. et al.: *The regulation of hemostasis: the protein C system*. The new Engl. J. of Med., 1986, 314: 1.298-1.304.
27. WETMORE, R.; GUREWICH, V.: *The role of fibrin monomers and in vivo thrombin-induced anticoagulant in experimental venous thrombosis*. Scand. J. Haematol., 1974, 12: 204-12.
28. ESCON, C. T.; OWEN, W. G.: *Identification of an endothelial cell cofactor for thrombin-catalyzed activation of protein C*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1981, 78: 2.249-52.
29. ESMON, C. T.; ESMON, N. L.; HARRIS, K. W.: *Complex formation between thrombin and thrombomodulin inhibits both thrombin-catalyzed fibrin formation and factor V activation*. J. Biol. Chem., 1982, 257: 7.944-47.
30. ESMON, C. T.; ESMON, N. L.: *Protein C activation*. Sem. Thromb. Hemost., 1984, 10: 122-130.
31. JOHNSON, A. E.; ESMON, N. L.; LAVE, T. M.; ESMON, C. T.: *Estructural changes required for activation of protein C are induced by Ca²⁺ + binding to a high affinity site that does not contain —carboxylglutamic acid. I—*. Biol. Chem., 1983, 258: 5.554-60.
32. SALEM, H. H.; BROZE, G. S.; MILETICH; MAJERUS, P. W.: *Human coagulation factor V is a cofactor for the activation of protein C*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1983, 80: 1.584-8.
33. MARUYAMA, I.; SALEM, H. H.; MAJERUS, P. W.: *Coagulation factor V binds to human umbilical vein endothelial cells and accelerates protein C activation*. J. Clin. Invest., 1984, 74: 224-30.
34. KISSIEL, W.; CANDFIELD, W. M.; ERICSSON, L. H.; DAVIE, E. N.: *Anticoagulant properties of bovine plasma protein C following activation by thrombin*. Biochem, 1977, 16: 5.824-31.
35. WALKER, F. J.: *Regulation of activated protein C by a new protein: a possible function for bovine protein S*. J. Biol. Chem., 1980, 255: 5.521-4.
36. DI SCIPIO, R. G.; HERMODSON, M. A.; YATES, S. G.; DAVIE, E. W.: *A comparison of human prothrombin, factor IX (Christmas factor), factor X (Stuart factor), and protein S*. Biochemistry, 1977, 16: 698-706.
37. SUZUKI, K.; NISHIOKA, J.; HASHIMOTO, S.: *Regulation of activated protein C by thrombin modified proteins*. S. I Biochem., 1983, 94: 699-702.
38. VAN HINSBERGH, V. W. M.; BERTINA R. M.; VAN WIJHGAARDEN, A.; VAN TILBURG, N. H. et al.: *Activated protein C decreases plasminogen activator-inhibitor activity in endothelial cell conditioned medium*. Blood., 1985, 65: 444-51.
39. SUZUKI, K.; NISHIOKA, J.; HASHIMOTO, S.: *Protein C inhibitor: purification from human plasma and characterization*. J. Biol. Chem., 1983, 258: 163-8.
40. GRIFFIN, J. H.; EVATT, B.; ZIMMERMAN, T. S.; KLEISS, A. J.; WIDEMAN, C.: *Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease*. J. Clin. Invest., 1981, 68: 1.370-3.
41. BRANSON, H. E.; KATZ, J.; MARBLE, R.; GRIFFIN, J. H.: *Inherited protein C deficiency and coumarin-responsive chronic relapsing purpura fulminans in a newborn infant*. Lancet, 1983, 2: 1.165-8.
42. SELIGSOHN, V.; BERGER, A.; ABEND, M. et al.: *Homozygous protein C deficiency manifested by massive venous thrombosis in the newborn*. N. Engl. J. Med., 1984, 310: 559-62.
43. BROEKMANS, A. W.; VAN DER LINDEN, I. K.; VELTKAMP, J. J.; BERTINA, R. M.: *Prevalence of isolated protein C deficiency in patients with venous thrombotic disease and the population*. Thromb. Haemost. (A). 1983, 50: 351.
44. FRANCIS, R. B.; PATCH, M. J.: *A functional assay for protein C in human plasma*. Thromb. Res., 1983, 605-613.
45. COMP, P. C.; NIXON, P. R.; ESMON, C. T.: *Determination of functional levels of protein C, an antithrombotic protein, using thrombin thrombomodulin complex*. Blood., 1984, 63: 15-21.

46. BERTINA, R. M.; BROEKMANS, A. W.; KROMMENTOEK-VAN, E. S. C.; VAN WIJNGAARDEN, A.: *The use of a functional and immunologic assay for plasma protein C in the study of the heterogeneity of congenital protein C deficiency*. Thromb. Haemost., 1984, 51: 1-5.
47. BRANSON, H. E.; KATZ, J.; MARBLE, R.; GRIFFIN, J. H.: *Inherited protein C deficiency and coumarin-responsive chronic relapsing purpura fulminans in a newborn infant*. Lancet, 1983, 2: 1.165-1.168.
48. EPSTEIN, D. S.; BERGUM, P. W.; BAJAJ, S. P.; RAPAPORT, S. I.: *Radioimmunoassays for protein C and factor X: plasma antigen levels in abnormal hemostatic states*. Am. J. Clin. Pathol., 1984, 82: 573-81.
49. MANNUCCI, P. M.; VIGANO, S.: *Deficiencies of protein C. an inhibitor of blood coagulation*. Lancet, 1982, 2: 463-467.
50. COMP, P. C.; NIXON, R. R.; COOPER, M. R.; ESMON, C. T.: *Familial protein S deficiency is associated with recurrent thrombosis*. J. Clin. Invest., 1984, 74: 2.082-88.
51. BERTINA, R. M.; VAN WIJNGAARDEN, A.; REINALDA-POOT, J. *et al.*: *Determination of plasma protein S the protein cofactor of activated protein C*. Thromb. Haemost., 1985, 53: 268-72.

PAUTAS DIAGNOSTICO-TERAPEUTICAS

Convulsiones febriles

J. L. HERRANZ FERNÁNDEZ

CONVULSIONES FEBRILES - DELIMITACIÓN CONCEPTUAL

Son crisis tónicas, clónicas o tónico-clónicas, que afectan a niños de 3 meses a 7 años de edad, especialmente entre los 12 meses y los 3 años de edad, en ausencia de infecciones intracraneales, producidas por exacerbación de una predisposición convulsiva constitucional.

TRATAMIENTO DE LA CONVULSIÓN FEBRIL AGUDA

Cuando está presente el médico —en el domicilio del paciente o en la Unidad de Urgencias— administración intravenosa muy lenta de clonacepam (Rivotril^R 1 ampolla = 1 mg.) a razón de un mg. en niños menores de 3 años, o de 2 mg. en niños mayores de 3 años, aunque se debe interrumpir la inyección si cesa la crisis convulsiva con menos cantidad de fármaco; o bien, administración intravenosa muy lenta de Dacepam (Valium^R 1 ampolla = 10 mg.), hasta 5-7,5 mg. en niños menores de 3 años, y hasta 7,5-10 mg. en niños mayores de 3 años. Si fracasan estos fármacos, inyección intravenosa muy lenta de Difenhidantoina (Fenitoina^R 1 vial = 250 mg.) a razón de 18-20 mg./kg. a cualquier edad. Si también

fracasa este fármaco, anestesia y respiración asistida en una Unidad de Cuidados Intensivos.

En ausencia del médico, en el medio familiar, administración de diacepam (Valium^R) por vía rectal, de 1/2 a 1 ampolla (5-10 mg.) sin diluir, según la edad, repitiendo esa misma dosis si persisten las manifestaciones convulsivas después de 1-2 minutos.

OBSERVACIÓN HOSPITALARIA RECOMENDABLE

1. Mal estado general del niño.
2. Convulsión febril compleja, esto es, prolongada (duración superior a 15 minutos de la manifestación convulsiva), focal, o recidivante dentro del mismo proceso infeccioso febril.
3. Cuando se indica la práctica de una punción lumbar.

PAUTA DIAGNÓSTICA

La *Exploración clínica* es la única valoración necesaria en los niños con convulsiones febriles, prestando especial atención a signos neurológicos focales y a los signos que orienten hacia la etiología de la fiebre.

En algunas ocasiones, especialmente en niños menores de 18 meses de edad, pueden estar justificadas otras exploraciones complementarias:

1. *Hemograma*, orientador del origen vírico o bacteriano de la infección.

2. *Natremia* para descartar la secreción inapropiada de ADH (hiponatremia), especialmente en las recidivas de las convulsiones febriles dentro del mismo proceso infeccioso febril.

3. *Punción lumbar* y estudio del LCR —proteínas, glucosa, células, cultivo— siempre que un pediatra experimentado lo considere oportuno. En tal caso debe explorarse previamente el FONDO DE OJO, para descartar la existencia de hipertensión intracraneal (edema de papila).

4. *Glucemia* para comparar con la glucorraquia, en su caso.

TRATAMIENTO PROFILÁCTICO

Su objetivo es evitar recidivas de las convulsiones febriles y secuelas neuropsíquicas de las mismas. Se considera indicado en niños con:

1. Convulsiones febriles complejas.
2. Convulsiones febriles simples (o complejas), pero con:

- edad inferior a los 12 meses,
- 3 o más convulsiones febriles,
- patología durante el período neonatal,
- retraso motor o mental,
- patología en la exploración neurológica,
- epilepsia en padres o hermanos, o
- ansiedad familiar grave.

Hay dos posibilidades de tratamiento profiláctico:

I. TRATAMIENTO PROFILÁCTICO DISCONTINUO

Administración de diacepam (Valium^R) por vía rectal, a razón de 5-7,5 mg. (1/2 a 3/4 de ampolla) es niños menores de 3 años, o de 7,5-10 mg. (3/4 a 1 ampolla) en mayores de 3 años, cuando se detecta fiebre superior a 38 grados, repitiendo esas dosis cada 8 horas si persiste la fiebre.

II. TRATAMIENTO PROFILÁCTICO CONTINUO DIARIO

Puede efectuarse con uno de los tres fármacos siguientes:

1. *Fenobarbital* (Luminal^R 100 mg., Luminaletas^R 15 mg.) con dosis paulatinamente crecientes hasta llegar a una dosis de 5-7 mg./kg./día, en toma única nocturna, coincidiendo con la cena, para alcanzar un nivel sérico de fenobarbital de 20-30 ug./ml.

2. *Primidona* (Mysoline^R 250 mg.) con dosis paulatinamente crecientes hasta llegar a una dosis de 18-20 mg./kg./día, repartida en 2 tomas al día, en desayuno y cena, para alcanzar un nivel sérico como fenobarbital de 20-30 ug./ml.

3. *Valproato sódico* (Depakine^R solución, grageas de 200 mg. grageas de 500 mg.) con dosis paulatinamente crecientes hasta llegar a una dosis de 30-40 mg./kg./día, repartida en 2 tomas al día, en desayuno y cena, para alcanzar un nivel sérico de 50/100 ug./ml. de valproato sódico en la muestra extraída antes de la toma de la mañana, aproximadamente 12 horas después de la toma de Depakine de la noche previa.

Cualquiera de estos fármacos debe mantenerse hasta los 4-5 años de edad, de acuerdo con la edad de comienzo del tra-

tamiento y con la frecuencia de infecciones febriles del niño, realizando durante esos años controles periódicos clínicos y

de los niveles plasmáticos, para asegurar la eficacia y el cumplimiento terapéutico, y para evitar los efectos secundarios.

BIBLIOGRAFIA

- HERRANZ, J. L.: *Convulsiones febriles*. An. Esp. Pédiatr., 1986, 24, 119-123.
- HERRANZ, J. L.; ARMJO, J. A.; ARTEAGA, R.: *Effectiveness and toxicity of phenobarbital, primidone and sodium valproate in the prevention of febrile convulsions, controlled by plasma levels*. Epilepsia, 1984, 25, 89-95.
- KNUDSEN, F. U.: *Effective short-term diazepam prophylaxis in febrile convulsions*. J. Pédiatr., 1985, 106, 487-490.
- NELSON, K. B.; ELLENBERG, J. H.: *Febrile seizures*. Raven Press, New York, 1981.
- OLIETE, F.; CAMPOS, J. CAREAGA, J.: *Fenobarbital oral continuado o diazepam rectal intermitente para la prevención de las convulsiones febriles*. An. Esp. Pédiatr., 1984, 20, 763-769.

Protocolo diagnóstico, terapéutico y de control evolutivo de hipotiroidismo primario congénito

SECCIÓN DE ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA DE LA A.E.P.

MÉTODO SCREENING

Dry spot: Medida de la concentración de TSH en papel de filtro, en sangre extraída del talón de los recién nacidos.

Día de la obtención de la muestra

Idóneo: 5.º día.

Mínimo: 48 horas.

Máximo: 7.º día.

Nivel de TSH (uU/ml.):

Menos de 25: Normalidad.

Más de 50: Diagnóstico positivo. Derivación al Centro Pediátrico (Unidad de Endocrinología Pediátrica). Llamada inmediata a la familia y al Centro pediátrico correspondiente, desde el Centro de Diagnóstico.

Entre 25-50: 2.ª determinación de TSH en papel de filtro. Si esta, es mayor de 50, derivación al Centro Pediátrico en las mismas condiciones que en el punto anterior. Si esta 2.ª determinación es mayor de 25, derivación también al Centro pediátrico para confirmación y protocolo de tratamiento (Fig. 1).

DIAGNÓSTICO (Punto 0)

Anamnesis y exploración física: según hoja de Protocolo.

Exámenes complementarios:

— T_4

— TSH

— Tiroglobulina (Tg).

— Anticuerpos antitiroideos (Antitiroglobulina y Antimicrosomales) a la madre y al niño.

— Anticuerpos bloqueantes (TBII) a la madre y al niño.

— Yodo en orina a la madre y al niño.

(La sangre para anticuerpos bloqueantes y la orina para yodo se pueden guardar congelados hasta que se ponga en marcha la técnica).

— Ecografía tiroidea.

— Gammagrafía tiroidea: Se realizará preferentemente con I-123 (5 ng./kg.), y si no es posible con Tc-99 (20 ng./kg.).

— Maduración ósea: -Rx pie (Técnica Begoña Sobradillo).

-Rx AP de rodillas: superficie del núcleo distal del fémur (mm²).

TRATAMIENTO

L-Tiroxina.

Dosis inicial: 8-10 µg./kg./día (generalmente 25).

Dosis de mantenimiento:

1.º semestre: 8-10 µg./kg./día

2.º semestre: 6-8 µg./kg./día

1 año: 5-6 µg./kg./día.

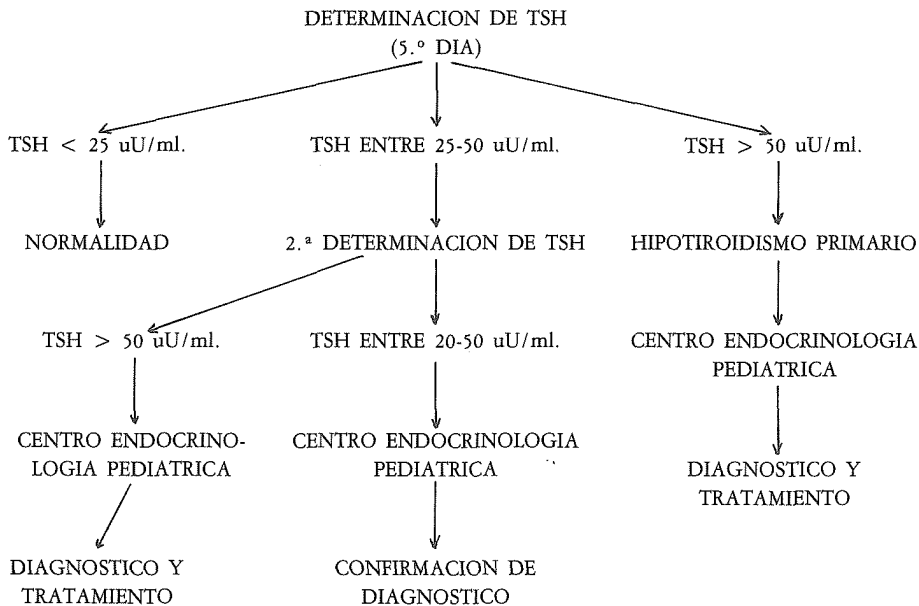


FIG. 1. Diagrama explicativo de la actitud a tomar con un recién nacido de acuerdo a las cifras de TSH

Adaptar individualmente la dosis, en función de la clínica, bioquímica, maduración ósea, etc.

REEVALUACIÓN DIAGNÓSTICA

Se realizará en todos los casos excepto en las ectopias, a los 2 años de edad.

En aquellos pacientes en los que haya una fuerte sospecha de Hipotiroidismo transitorio, como por ejemplo cuando la madre haya ingerido o se le haya aplicado productos yodados, o cuando la madre tenga anticuerpos bloqueantes positivos, según la evolución del niño, podrá adelantarse la reevaluación si se estima oportuno.

Método: Suspender el tratamiento con L-Tiroxina, sustituirlo por T_3 a la dosis de 25 gammas/día durante 3 semanas, dejar al paciente después 2 semanas sin ningún

tratamiento y realizar a continuación estudio tiroideo igual que en el punto 0.

CONTROL EVOLUTIVO

Clínica.

Somatometría: Talla, peso, perímetro cefálico.

Bioquímica: T_4 y TSH.

1.º Control a los 15 días; 2.º control a los 45 días. Posteriormente cada 3 meses.

Parámetro de control bioquímico: Mantener los niveles de T_4 en los límites altos de la normalidad (Por encima del valor medio normal).

Maduración ósea: A los 6 meses y a los 12 meses. Posteriormente controles anuales. Método: Greulich y Pyle.

Desarrollo psicomotor: 1.º control al año de edad, posteriormente cada año. Imprescindible a los 1; 4; 6; 8 años de edad y al final de la escolaridad.

Test recomendados:

Brunet-Lezine hasta los 2 años de edad.

MacCarthy desde los 2 años de edad hasta los 8 años.

Wisc a partir de los 8 años de edad.

Potenciales evocados auditivos: Anualmente, coincidiendo con los controles psicológicos.

Examen oftalmológico, incluyendo test de detección de estrabismo, anualmente, hasta los 5 años de edad.

Estudio electrofisiológico: Se aconseja vigilar en la 2.ª etapa evolutiva la posible aparición de miopía.

CONTROL EPIDEMIOLÓGICO

Envío anual a cada coordinador de la Comunidad Autónoma* correspondiente (en el mes de enero) de los siguientes datos:

N.º total en RN.

N.º total de RN en los que se ha realizado el screening.

N.º total de casos detectados.

Hojas n.º 3 y 7 del protocolo. Las desviaciones estándar para el control evolutivo de los pacientes se realizarán tomando como referencia estándares normales españoles. (Los estándares normales de Orbe-gozo de Bilbao o los del Centro de Estudio Longitudinal del Crecimiento «Andrea Prader» de la Diputación General de Aragón, para talla, peso, perímetro cefálico y edad ósea, y los de este último Centro para el desarrollo psicomotor.

* En las Comunidades autónomas de Asturias, Cantabria, Castilla-León actúa de coordinadora la Dra. C. Luzuriaga, Sección de Endocrinología, Departamento de Pediatría, Hospital Nacional Marqués de Valdecilla, 39008 Santander, Tf. 942/332000.

TABLA I. ANAMNESIS / SINTOMAS-SIGNOS / DIAGNOSTICO

Nombre: sexo: fecha nac.: lugar:

		Padre	Madre
Familia	<i>Anamnesis</i>	Lugar de origen:	
	Enfermedades tiroideas:	Talla padres:	
	Enfermedades autoinmunes:	Edad menarquia:	
	Consanguinidad:	partos: múltiples:	
Embarazo	<i>Curso</i>		
	Enfermedades intercurrentes:		
	Fármacos: conteniendo yodo: otros:		
	Exposición al yodo: material radiopaco: agentes antisépticos:		
Parto	Edad gestacional: semanas de embarazo, posición: modo de parto:		
	Apgar 1': 5': 10': complicaciones:		
	Reanimación: oxígeno:		
Perinatal	Alimentación: pecho sólo: pecho + fórmula: fórmula:		
	Ictericia prolongada: Bilirrubina, máximo valor: fecha:		
	por encima de 10 días: fecha: fototerapia: exanguinotransfusión:		

<i>Síntomas clínicos</i>	Perinatal	1.º control	— ausente n = normal + media ↑ = aumentado ++ fuerte ↓ = disminuido	Perinatal	1.º control
fecha			Bocio — + + +		
Problemas alimentación — + + +			Aspecto hipotiroideo — + + +		
Actividad n ↓ ↑			Fontanela post. > 5mm. — +		
Somnolencia — + + +			Piel seca/fría/moteada — + + +		
Hipotermia < 36° — +			pelo recio, seco — + + +		
Tono muscular n ↓ ↑			Macroglosia — + + +		
Estreñimiento — +			Llanto ronco, profundo — + + +		
Bradicardia < 100/min — +			Hernia umbilical — + + +		
Ruido nasal — + + +					
Particularidades: neurológicas:					
otras;					

Tiroides (Fecha en que se recogió la muestra de sangre para el screening):

Centro de diagnóstico:

Diagnóstico clínico establecido (fecha)	Fecha	Edad (días)	TSH μU/ml	T ₄ μg/100ml	Tg ng/ml	Antic. m h	TRII m h	Yodo m h		Bocio
Diagnóstico-screening						/	/	/		
Confirmación diagnóstica						/	/	/		
Comienzo tratamiento						/	/	/		
Reevaluación diagnóstica						/	/	/		
Resultado gammagrafía										

DIAGNOSTICO DEFINITIVO: Atireosis - Ectopía - Dishormonogénesis - Otros.

Otros diagnósticos asociados:

Admisión Hospital (donde, cuándo):

PEDIATRIA SOCIAL

La natalidad en Soria: 1900-1980

M. A. GARCÍA DE LEÓN* y A. NOGALES ESPERT**

RESUMEN: La Tasa Bruta de Natalidad en la capital de Soria presenta un notable ascenso a lo largo del presente siglo, a la par que disminuye en la provincia y en toda España durante el mismo período. Esto se justifica por la circunstancia de que las futuras madres de la provincia de Soria van a dar a luz a la capital soriana para después regresar a su lugar de origen. Ello indicaría la necesidad de mantener y potenciar los centros maternos de la Capital, o en su caso, crear otros de esta índole en los pueblos más importantes de la provincia. PALABRAS CLAVE: ÍNDICE DE NATALIDAD, DEMOGRAFÍA.

THE BIRTHRATE IN SORIA: 1900-1980. (SUMMARY): The total birthrate in the city of Soria show an evident increase along the present century; simultaneously, it decreased in the province of Soria and in all Spain during this same period. That is justified by the fact that the future mothers go to deliver to city of Soria and then came back to original place. That would point out the necessity of supporting and increasing the possibilities of the Maternal Centers of Soria capital; or, if would be needed, set up other similar centers in the most important villages of Soria province. KEY WORDS: BIRTHRATE, DEMOGRAPHY.

INTRODUCCIÓN

Al realizar el estudio dinámico de una población, es decir, su fisiología en opinión del estadístico Ros Jimeno (1), es necesario valorar la natalidad de la misma, ya que el desarrollo evolutivo de una población está basado en tres pilares demográficos: Nupcialidad, natalidad y mortalidad que constituyen lo que Bajon llamó Ciclo Vital (2).

Arbelo (3) sostiene que se pueden distinguir dos fases por las que necesariamente pasa la natalidad en todos los pueblos de la civilización occidental. La primera de ellas se denomina de «*Cultura*» y se carac-

teriza por tasas de natalidad superiores a 30 por mil habitantes, la de nupcialidad a 15 por mil habitantes y la mortalidad infantil y general es muy elevada; sería una etapa en la que mueren muchos niños por falta de asistencia adecuada. El otro período denominado fase de «*Civilización*» tiene unas tasas de natalidad inferiores al 20 por mil habitantes y la nupcialidad y mortalidad descienden considerablemente. Hoy se puede decir que la mayoría de las naciones europeas se encuentran en la segunda fase, siendo Francia la primera que lo hizo en 1906 con una tasa de natalidad de 19,9 por mil. Por su parte España, con una tasa superior a 34 en 1900, necesitó el

* Médico Residente.

** Catedrático de Pediatría. Universidad Complutense. Madrid.

paso de casi 70 años para saltar a la última etapa (4) como se puede observar en la tabla I.

El incremento de una población se verifica con la natalidad y mortalidad; no influye el hecho de que sean altas o bajas, mientras que la diferencia entre ambos fenómenos se mantenga constante. Para que una población se mantenga numéricamente estable, es necesario que cada hembra deje como mínimo otra hembra fecunda, para lo cual es necesario una media de tres hijos por matrimonio, lo que supone que la tasa de natalidad no sea inferior al 17 por mil (5).

TABLA I. NACIMIENTOS, DEFUNCIONES Y CRECIMIENTO VEGETATIVO DE ESPAÑA DURANTE EL PERIODO 1930-80

Año	Nacimientos	Defunciones	Crecimiento Vegetativo
1930	28.19	16.83	11.36
1940	24.17	16.50	7.88
1950	20.02	10.80	9.22
1960	21.60	8.65	12.95
1970	19.50	8.33	11.17
1975	18.85	8.40	10.45
1980	15.13	7.70	7.43

MATERIAL Y MÉTODOS

Hemos empleado las siguientes fuentes, aún asumiendo las limitaciones de algunas de ellas:

1. *Registro Civil de la capital de Soria*: El material obtenido en el mismo nos ha permitido valorar el movimiento de la población a lo largo de este siglo.
2. *Instituto Nacional de Estadística y Delegación Provincial de Estadística*: Los datos encontrados en sus

archivos han sido muy variados y corresponden a los censos de los años 1900, 1910, 1920, 1930, 1940, 1950, 1960, 1970 y del último padrón hecho en 1975. Los valores de 1975 a 1980 se han obtenido a partir de pequeñas publicaciones que se realizan como avances.

Respecto al tiempo que comprenden las fuentes valoradas, lo hemos limitado al siglo actual, iniciando nuestro trabajo en los datos de 1900 y terminándolo en la actualidad. Con todo ello hemos creído de interés estudiar los siguientes parámetros:

1. Tasa Bruta de Natalidad (T.B.N.).
2. Tasa de Fecundidad General (T.F.G.).
3. Tasa de Fecundidad Específica (T.F.E.).
4. Coeficiente de Masculinidad (C.M.).

RESULTADOS

1. *Tasa Bruta de Natalidad*: El número de alumbramientos de la capital de Soria en atención a los datos obtenidos en los libros del Registro Civil de Soria son los siguientes:

AÑO	ALUMBRAMIENTOS
1900	273
1910	211
1920	195
1930	298
1940	323
1950	471
1960	618
1970	838
1980	914

La figura 1 representa, en valores absolutos, el número de nacimientos de la población de Soria capital a lo largo de

nuestro siglo. En ella se aprecia el notable ascenso producido entre 1920 y 1975.

El número de nacidos vivos, así como la población existente en la capital quedan reseñados en la tabla II. Gracias a estos datos podemos calcular la T.B.N. obteniendo los siguientes valores:

AÑO	T.B.N.
1900	36.91
1910	27.07
1920	24.28
1930	27.92
1940	22.67
1950	26.30
1960	31.50
1970	33.39
1975	36.13
1980	28.34

La figura 2 hace una representación gráfica de los valores obtenidos.

2. *Tasa de fecundidad General:* La T.F.G. obtenida a partir de la población femenina, excluidas las solteras, durante los años 1960, 1970 y 1975 es la siguiente:

AÑO	CASADAS ENTRE	T.F.G.
	15-49 AÑOS	
1960	2.721	22.34
1970	3.567	23.43
1975	3.890	25.65

No ha sido posible efectuar el estudio correspondiente a la primera mitad de siglo por falta de material estadístico.

3. *Tasa de Fecundidad Específica:* La T.F.E. en 1975 arroja los siguientes resultados:

EDAD MADRE	T.F.E.
15-19	5.83
20-24	73.19
25-29	180.69
30-34	134.23
35-39	63.51
40-44	18.69
45-49	0.95
50 y más	0.00

Los valores de la T.F.E. se obtienen a partir de los datos reflejados en la tabla III. En la figura 3 queda reseñada la T.F.E. en el año 1975. En ella podemos observar un notable incremento en los grupos de edad de 25-29 y de 30-34 años.

4. *Coeficiente de Masculinidad:* Examinando la población en atención a la variable del sexo hemos obtenido el siguiente resultado para el coeficiente de masculinidad:

AÑO	C.M.
1900	88.40
1940	84.84
1950	85.53
1960	82.20
1970	89.20
1975	90.33

TABLA II. NACIDOS VIVOS Y POBLACION TOTAL DE SORIA CAPITAL EN EL PERIODO 1900-1980

AÑO	NACIDOS VIVOS	POBLACION TOTAL
1900	264	7.151
1910	204	7.555
1920	185	7.619
1930	282	10.098
1940	296	13.054
1950	444	16.878
1960	608	19.301
1970	836	25.030
1975	998	27.615
1980	908	32.039

TABLA III. NUMERO DE NACIMIENTOS SEGÚN LA EDAD DE LA MADRE Y NUMERO DE MUJERES DE ESA EDAD EN LA CAPITAL DE SORIA EN EL AÑO 1975

EDAD MADRE	NUMERO NACIMIENTOS	N.º MUJERES ESA EDAD
15-19	8	1.370
20-24	80	1.093
25-29	161	891
30-34	109	812
35-39	46	724
40-44	21	1.123
45-49	1	1.045
50 y más	0	3.909

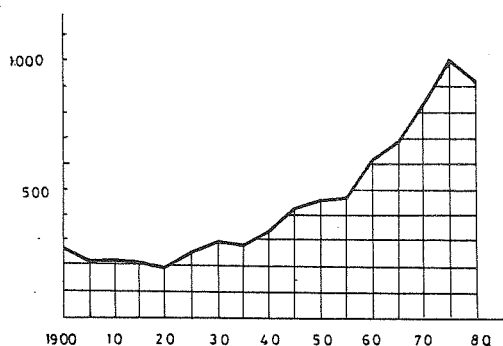


FIG. 1. Número de nacimientos registrados en la capital de Soria en el período 1900-1980

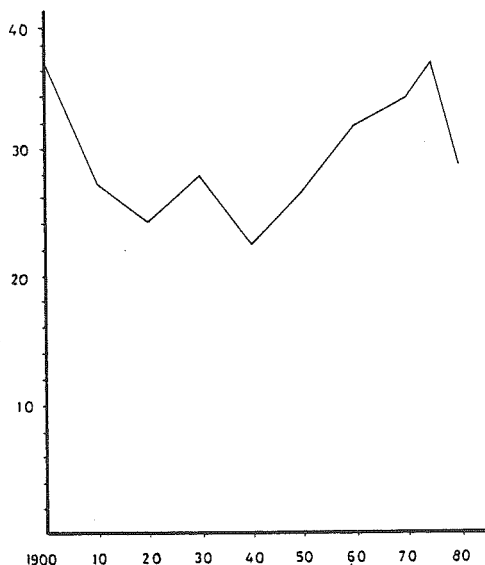


FIG. 3. Tasa de fecundidad específica de la capital de Soria en el año 1975

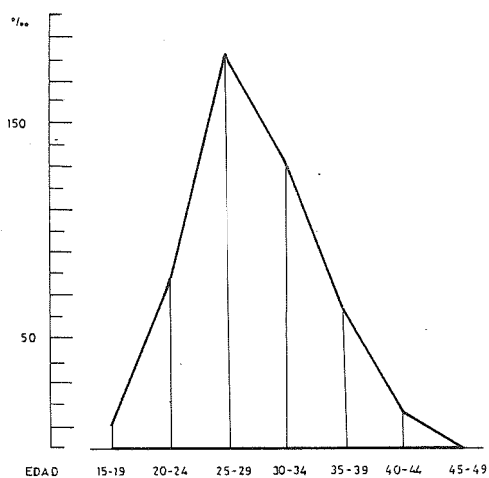


FIG. 2. Tasa bruta de la natalidad durante el siglo XX en la capital de Soria

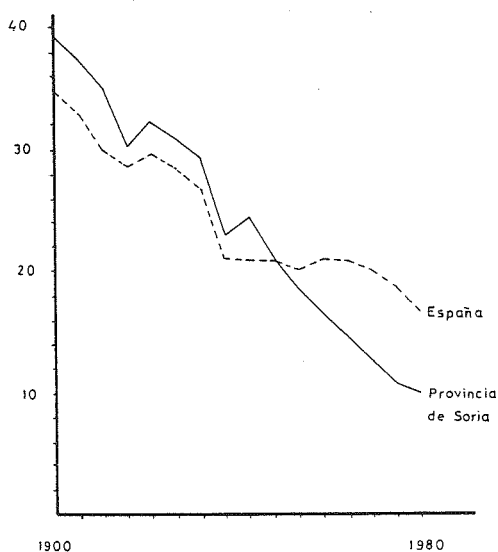


FIG. 4. Evolución de la tasa bruta de natalidad de la provincia de Soria y de España a lo largo del siglo XX

COMENTARIOS

Con el estudio de la Tasa Bruta de Natalidad hemos observado, de forma sor-

prendente, como en Soria capital se mantiene muy por encima de los valores obtenidos en la provincia o en toda España (tabla IV y figura 4). Así, en el año 1980

la Tasa Bruta de Natalidad de la capital era de 28.34, la de la provincia 10.3 y la media nacional de 17.1 por mil habitantes. Esta última se encuentra precisamente en el límite necesario para que una población se mantenga numéricamente estable, lo que desde el punto de vista biológico requiere que cada hembra deje como mínimo otra hembra fecunda, para lo que es necesario una media de tres hijos por matrimonio.

La explicación de la elevada Tasa Bruta de Natalidad en la capital soriana podría referirse a la circunstancia de que las futuras madres de la provincia van a dar a luz a la capital, para posteriormente regresar a su lugar de origen. Desgraciadamente no hemos podido desglosar este contingente de niños, por no estar especificado en las fuentes consultadas para la realización de nuestro trabajo.

TABLA IV (7). EVOLUCION DE LAS T.B.N. DE LA PROVINCIA Y DE ESPAÑA A LO LARGO DEL SIGLO XX

AÑO	T.B.N. PROVINCIA	T.B.N. ESPAÑA
1901-05	39.3	35.1
1906-10	37.9	33.2
1911-15	35.1	30.4
1916-20	30.8	28.8
1921-25	32.1	29.9
1926-30	31.0	28.5
1931-35	29.5	27.0
1936-40	23.4	21.6
1941-45	24.2	21.5
1946-50	21.7	21.3
1951-55	18.6	20.2
1956-60	16.9	21.4
1961-65	15.3	21.3
1966-70	12.9	20.4
1971-75	11.0	19.2
1975-80	10.3	17.1

Debemos destacar la existencia de dos notables descensos de la Tasa Bruta de Natalidad en 1920 y 1940, que se corresponden con la famosa gripe de 1918 y con nuestra guerra civil, respectivamente. A partir de 1975 esta tasa está disminuyendo. Si la comparamos con la provincial y la nacional, veremos que mientras en la capital las tasas de 1900 y 1975 eran prácticamente iguales (36.91 y 36.13) en la provincia ha descendido de 28.4 a 10.1 y la media nacional de 35.1 a 17.1 por mil habitantes. La tasa de la capital en 1975 era doble que la nacional, fenómeno que se ha justificado en párrafos anteriores.

Comparando esta Tasa Bruta de Natalidad con la teoría de la dos fases por las que pasa la natalidad en todos los pueblos de la civilización occidental, observamos como la capital de Soria todavía en el año 1975 no había sobrepasado la etapa de «Cultura», hecho con el que no podemos estar de acuerdo porque los resultados de la Tasa Bruta de Natalidad se ven artefactados por las circunstancias anteriormente citadas.

La Tasa de Fecundidad General de 1960 tenía un valor de 22.34 y en 1975 de 25.65 por mil habitantes lo que indica un aumento de tres enteros en un período de 15 años. La Tasa de Fecundidad Específica adquiere un gran porcentaje entre mujeres de 25-29 años y 30-34 años. En las edades extremas descienden notablemente hasta casi desaparecer, como era de esperar, dada la baja fertilidad de estas edades.

Al estudiar el Coeficiente de Masculinidad hemos observado un predominio del sexo femenino en todos los años en que nos ha sido posible calcularlo. De un 81.40 en 1900 y 84.84 en 1940, rebasa en 1975 el límite de los 90 adquiriendo valores de 90.33. Es decir, que aunque siempre predomina el sexo femenino, su diferencia con el masculino es cada vez menor. Esto se justifica, por una parte por

la postulada mayor resistencia ante un conjunto de enfermedades (enfermedades infecciosas, enfermedades genéticas, etc.) por las hembras (6), y en segundo lugar, porque las modernas técnicas terapéuticas y profilácticas disminuyen la mortalidad en ambos sexos, pero el hecho se hace más patente en el masculino por ser el potencialmente menos resistente. La diferencia observada en los períodos 1900-1940; 1940-1950; 1950-1960; 1960-1970; 1970-1975 no ha sido estadísticamente significativa, excepto en el período 1960 a 1970 en que se objetiva que dicha diferencia si lo es ($\lambda^2 = 18.07$; $p < 0.001$) (18). Para el análisis de la diferencia se ha usado el test de la suma de las diferencias cuadráticas relativas (λ^2).

CONCLUSIONES

1. La Tasa Bruta de Natalidad en Soria capital se mantiene muy por encima de

la provincial y de la nacional. Ello podría deberse a que las futuras madres de la provincia van a dar a luz a la capital para posteriormente volver a su lugar de origen.

2. La Tasa de Fecundidad General de Soria capital ha sufrido un aumento desde 1960 a 1975 con valores de 22.34 por mil para 1960 y 25.65 por mil para 1975.

3. La Tasa de Fecundidad Específica aumenta notablemente entre las edades de 25-29 y 30-34 años siendo mínima por debajo de 19 años y por encima de 50 años.

4. Al estudiar el coeficiente de masculinidad hemos observado un predominio del sexo femenino en todos los años en que nos ha sido posible calcularlo, si bien, su diferencia con el masculino es cada vez menor. La diferencia observada en el período 1960-1970 es estadísticamente significativa.

BIBLIOGRAFIA

1. ROS JIMENO, J.: *Algunos aspectos de natalidad en España*. Rev. Inter. Sociol. Inst. Balmes. C.S.I.C. Madrid, 1959.
2. BAJÓN, F.: *Notas demográficas*. Rev. Inter. Sociol. Inst. Balmes. C.S.I.C. Madrid, 1957.
3. ARBELO CURBELO, A.: *Contribución al estudio del problema de la denatalidad*. Rev. Sociol. Inst. Balmes. C.S.I.C. Madrid, 1950.
4. I.N.E.: *Anuario Estadístico Nacional*. 1982.
5. ARBELO CURBELO, A.; ARBELO LÓPEZ DE LETONA, A.: *Demografía Sanitaria Infantil*. Ed. Paz Montalvo, 1980.
6. ARBELO CURBELO, A.: *La mortalidad neonatal en España*. Rev. Inter. Sociol. Inst. Balmes. C.S.I.C. Madrid, 1950.
7. CÓRDOBA LARGO, A.: *La despoblación en Soria: Sus causas y sus efectos*. Ed. Ingrabel. Almazán, 1983.
8. REGISTRO CIVIL DE SORIA: *Libros de nacimientos desde 1900 hasta 1981 de la capital de Soria*.
9. PRESIDENCIA DE GOBIERNO, I.N.E.: *Reseña estadística de la provincia de Soria*. Madrid, 1958.
10. I.N.E.: *Censo de la población de España hecho el 31 de diciembre de 1900*. Madrid, 1907.
11. I.N.E.: *Censo de la población de España según empadronamiento hecho el 31 de diciembre de 1910*. Madrid, 1917.
12. I.N.E.: *Censo de la población de España según empadronamiento hecho el 31 de diciembre de 1920*. Madrid, 1924.
13. I.N.E.: *Censo de la población de España según empadronamiento hecho el 31 de diciembre de 1930*. Madrid.
14. I.N.E.: *Censo de la población de España según empadronamiento hecho el 31 de diciembre de 1940*. Madrid.
15. I.N.E.: *Censo de la población de España según empadronamiento hecho el 31 de diciembre de 1950*. Madrid, 1954.
16. I.N.E.: *Movimiento Natural de la población de España del año 1960*. Tomo único. Clasificaciones generales y especiales de los nacimientos, matrimonios y defunciones. Madrid, 1963.
17. I.N.E.: *Movimiento Natural de la población de España del año 1970*. Clasificaciones generales y especiales de los nacimientos, matrimonios y defunciones. Madrid, 1973.
18. CARRASCO DE LA PEÑA, J. L.: *El método estadístico en la investigación médica*. Ed. Karpos, pág. 155-230. Madrid, 1982.

ORIGINALES

Valor de la actividad de adenosina desaminasa sérica en hepatitis agudas víricas, ictericia fisiológica del recién nacido y sangre del cordón

J. HUESO PÉREZ, J. RICO SÁNCHEZ, R. CORRAL MONFORTE,
A. ROMO CORTINA y D. PÉREZ-SANDOVAL

RESUMEN: Se valora la actividad sérica de la adenosina desaminasa (ADA) en un grupo de niños con hepatitis aguda virásica, otro con ictericia fisiológica del recién nacido (RN) y en la sangre de cordón frente a un grupo control. En la hepatitis aguda encontramos una cifra de $64,7 \pm 15,8$ U/l, frente al grupo control que es $20,7 \pm 4,6$ U/l. En la ictericia fisiológica del RN y en la sangre de cordón el valor de ADA difiere poco de los controles. Es una enzima que tiene valor en el diagnóstico de la hepatitis aguda y para seguir la evolución de la enfermedad hasta su curación. **PALABRAS CLAVE:** ADENOSINA DEAMINASA, HEPATITIS, ICTERICIA NEONATAL, RECIÉN NACIDO.

VALUE OF ACTIVITY OF SERUM ADENOSINE DEAMINASE IN VIRAL ACUTE HEPATITIS, PHYSIOLOGICAL JAUNDICE OF NEWBORNS AND CORD BLOOD. (SUMMARY): The activity of serum adenosine deaminase is evaluated in one group of children with viral acute hepatitis, in newborns with physiological jaundice, in cord blood of normal children and the mean value was compared to normal controls. We found a mean of 64.7 ± 15.8 U/l. in acute hepatitis and 20.7 ± 4.6 U/l in the normal group. The values from physiological jaundice and normal cord blood were similar to normal controls. The adenosine deaminase has an important value for the diagnosis of acute hepatitis and its follow -up. **KEY WORDS:** ADENOSINE DEAMINASE, HEPATITIS, NEONATAL JAUNDICE, NEWBORNS.

INTRODUCCIÓN

Siguiendo el estudio sobre el valor enzimático sérico en los niños y su comportamiento en las hepatopatías, valoramos en este trabajo la actividad enzimática de la adenosina desaminasa (ADA) en las hepatitis agudas virales infantiles, en relación con la ictericia fisiológica del recién nacido y en la sangre del cordón, como ya lo hicimos anteriormente con otras enzimas (1, 2) y ver su valor diagnóstico en relación con las que determinamos de forma habitual en las hepatitis de los niños.

La adenosina desaminasa (adenosina aminohidrolasa EC 3.5.3.3), reacciona específicamente con la adenosina y otros nucleósidos análogos a la misma. Esta enzima está ampliamente distribuída en el tejido animal y en la sangre de los humanos. Se ha encontrado una actividad alta en la mucosa intestinal, bazo y en menor cantidad en la musculatura del esqueleto, piel y hueso. La cifra de ADA contenida en el hígado es del 7 al 10 % de la del intestino. Está presente en el citoplasma de las células y en menor cantidad en el núcleo.

Los valores de ADA en suero se han encontrado aumentados en las hepatitis virásicas (3-7), cirrosis hepáticas y otras alteraciones del tracto biliar (8, 9); también se han estudiado en las hemopatías, entre ellas, las mononucleosis y leucemias (10-13), el líquido pleural como diagnóstico diferencial entre los exudados tuberculosos y neoplásicos (14-18), tumores (19-21). Igualmente se ha relacionado esta enzima con las inmunodeficiencias (22-24) estudiándola en los diferentes tipos de linfocitos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudiamos los siguientes grupos de población:

a) Grupo control de 30 niños en edades de 2 a 12 años, a los que realizamos una analítica sistemática de sangre, con pruebas hepáticas, bilirrubina y proteínograma para descartar una alteración hepática aguda o crónica.

b) Un segundo grupo de 28 niños, con hepatitis aguda virásica, en su mayoría durante la primera semana de enfermedad, realizando estudios enzimáticos que seguimos hasta su curación.

c) El tercero corresponde a ictericias fisiológicas del recién nacido, con bilirrubina total entre 3 y 14 mg/dl.

d) Un cuarto grupo de 41 sangres de cordón, descartando aquéllas que tenían un hematocrito por debajo de la cifra normal o bien una bilirrubina alta.

La toma de sangre se realiza en ayunas, se deja coagular, se extrae el suero conservándolo en nevera a 4.°C, o bien a -20°C si no se realiza la determinación en las primeras 24 horas.

Antes de realizar el trabajo, hicimos un estudio sobre la actividad de ADA en suero, sangre heparinizada y con EDTA del mismo enfermo, con objeto de ver si exis-

tía pérdida de actividad de ADA en el plasma con estos anticoagulantes, comprobando que hay la misma actividad que en el suero (Tabla I), lo cual nos permite hacer la determinación de la enzima en la sangre extraída para otras constantes bioquímicas, para las cuales se usan estos anticoagulantes.

TABLA I. VALORES DE LA ACTIVIDAD DE ADENOSINA DESAMINASA EN SUERO, PLASMA-EDTA, PLASMA-HEPARINA Y SU SIGNIFICACION ESTADISTICA

	SUERO	PLASMA-EDTA	PLASMA-HEPARINA
SUERO			
n = 20			
$\bar{X} = 22,65 \pm 6,2$			
PLASMA-EDTA			
n = 20		NS	
$\bar{X} = 22,35 \pm 5,5$			
PLASMA-HEPARINA			
n = 20		NS	NS
$\bar{X} = 22,05 \pm 5,5$			

NS = diferencia no significativa estadísticamente

Para la determinación de la actividad de ADA empleamos el método de GIUSTI (25), cuyo fundamento consiste en que la adenosina desaminasa, cataliza la desaminación oxidativa de la adenosina con formación de amoníaco, el cual puede ser valorado por el reactivo de BERTHELOT (hipobromito, fenol y nitroprusiato sódico), dando lugar a una coloración final azulada que sigue la ley de LAMBERT BEER. La solución de sustrato de adenosina la empleamos a una concentración 21 mMol. La lectura se realiza a 630 nm., del problema, blanco suero y estándar frente a un blanco reactivo. El resultado lo expresamos en unidades litro = μmol de NH_4 /minuto/l liberados de la adenosina a 37°C.

Para saber la reproductibilidad del método empleado, realizamos una prueba en doble ensayo (Fig. 1) de 35 niños normales, obteniendo un coeficiente de correlación entre las dos series de $r = 0,982$ ($p < 0,001$), que nos ratifica la bondad del método empleado.

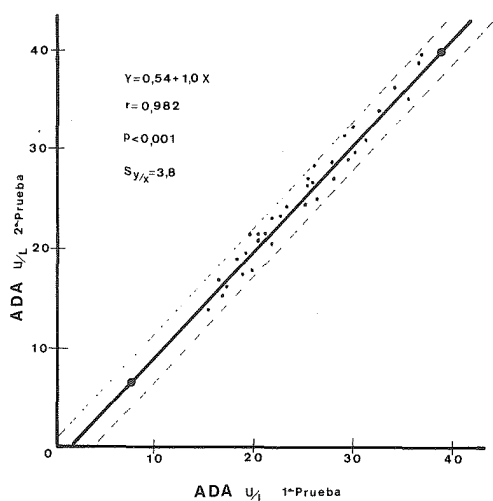


FIG. 1. Prueba de repetitividad. Correlación entre los resultados de la primera y segunda prueba

RESULTADOS

La cifra media de adenosina desaminasa en el suero de los niños del grupo del control fue de $20,7 \pm 4,6$ U/l, sin encontrar cifras muy dispares de la media normal.

En los niños con hepatitis agudas virásicas la actividad de ADA fue de $64,7 \pm 15,8$ U/l, que resulta bastante elevada sobre la cifra media de los controles, siendo aproximadamente 3 veces la normal. En la ictericia fisiológica del recién nacido, los valores medios de ADA fueron $25,3 \pm 3,5$ U/l, que se distancia muy poco de los valores de los controles. Por el contrario en la sangre del cordón, la cifra está por debajo de la normal, $18,2 \pm 3,1$ U/l.

En la Figura 2 se aprecian con claridad los valores de actividad de esta enzima (ADA) en los cuatro grupos estudiados, resaltando las cifras de los niños con hepatitis aguda virásica sobre los otros tres grupos.

En la Tabla II estudiamos el coeficiente de correlación de las cifras de adenosina desaminasa en los dos grupos de niños y

TABLA II. COEFICIENTE DE CORRELACION ENTRE LOS VALORES DE ACTIVIDADES DE LA ADENOSINA DESAMINASA EN LAS HEPATITIS AGUDAS VIRASICAS, ICTERICIA FISIOLÓGICA DEL RECIEN NACIDO Y SANGRE DE CORDON FRENTE A SANGRE CONTROL

	Controles	Hepatitis aguda virásica	Ictericia fisiológica del recién nacido	Sangre de cordón
	$n = 30$	$n = 24$	$n = 20$	$n = 41$
	$\bar{X} = 20,7 \pm 4,6$	$\bar{X} = 64,7 \pm 15,8$	$\bar{X} = 25,3 \pm 3,6$	$\bar{X} = 18,2 \pm 3,1$
Controles				
Hepatitis aguda virásica	$p < 0,001$			
Ictericia fisiológica del recién nacido	$p < 0,001$	$p < 0,001$		
Sangre de cordón	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	

sangre de cordón frente a los controles y entre sí, encontrando que existe buen coeficiente entre las hepatitis agudas virásicas y la ictericia fisiológica del recién nacido con los controles ($p < 0,001$). Igualmente existe correlación de la sangre del cordón con las hepatitis agudas víricas, la ictericia fisiológica del recién nacido y con los controles, si bien esta última en menor proporción.

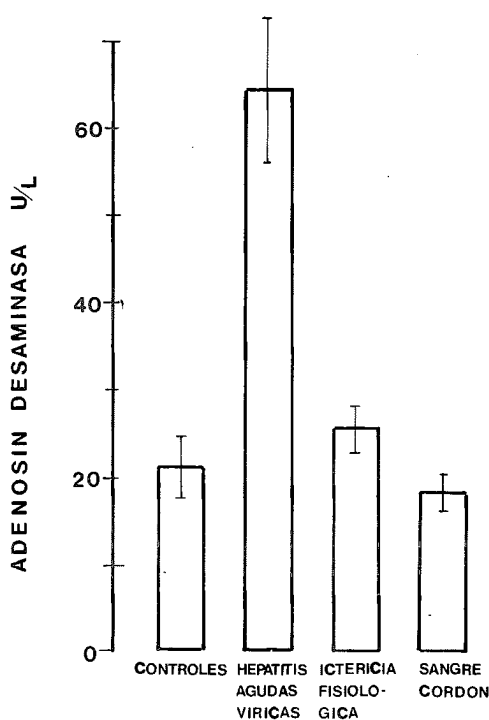


FIG. 2. Valor medio y desviación estándar de la actividad de adenosina desaminasa en hepatitis aguda vírica, ictericia fisiológica del recién nacido y sangre del cordón frente a los controles

COMENTARIOS

Los valores de ADA encontramos en el grupo de niños control en edades de 2 a 12 años fue de $20,7 \pm 4,6$ U/L, que coincide con los de ELLIS y col. (7), que vieron

valores de 0-33 y se diferencian algo de las de GOLDBER (4) y KOEHLER (3), que encuentran valores de 0-50 y $11,3 \pm 3,6$ unidades respectivamente. Estas diferencias de valores de normalidad suelen ser debidas al cambio de condiciones experimentales en el método y a distintas concentraciones del sustrato empleado.

En las hepatitis agudas virásicas se obtienen unos valores de actividad de ADA en suero de $64,7 \pm 15,8$ U/L, que representan aproximadamente tres veces los normales, coincidiendo con las cifras encontradas por otros autores (4-6), que igualmente ven siempre cifras elevadas en las hepatitis agudas. Así ELLIS y col. (7) que estudian 31 casos de hepatitis virales, encuentran cifras de ADA hasta 96 unidades, aproximadamente tres veces la normal, valores muy semejantes a los encontrados por nosotros.

En nuestros casos de hepatitis infantiles vimos muchos en fase anictérica. No hemos observado relación alguna entre la bilirrubina sérica y la cifra de actividad de la enzima, ya que la cifra de ADA se eleva indistintamente tanto en niños ictericos como en anictéricos. La cifra más elevada de ADA (140 U/L) la vimos en un niño con una bilirrubina total de 1,0 mg/dl.

RACZYNSKA y col. (8) observaron un aumento de la actividad de ADA en el período de recidiva clínica en un caso de cirrosis hepática, lo cual coincide con lo observado por nosotros en otra enzima, la guanosina desaminasa (2) que valora la función hepática.

El comportamiento de la ADA en la evolución de las hepatitis agudas virásicas, es parecido al de otras enzimas estudiadas, desciende la tercera semana a la mitad de la cifra inicial y al mes y medio se encuentra muy cerca de la cifra normal (Fig. 3), evolucionando durante el período agudo de forma parecida a las transaminasas

(Fig. 4), que habitualmente se emplean en el diagnóstico y evolución de las hepatitis agudas víricas infantiles, como prueba de laboratorio más precoz y precisa en la mayoría de las Clínicas Pediátricas.

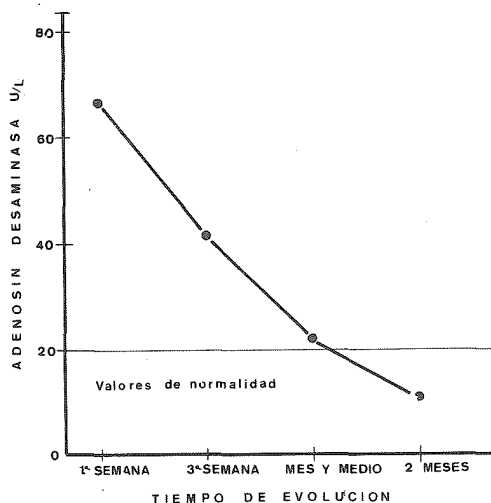


FIG. 3. Respuesta que sigue la adenosina desaminasa durante el período de evolución de las hepatitis agudas

En la ictericia fisiológica del recién nacido la actividad de ADA es ligeramente superior a los controles. No parece que influya la cifra de bilirrubina sérica, ni la ligera insuficiencia hepática, que suele aparecer en estos casos. En el grupo de sangres de cordón la cifra de ADA está ligeramente por debajo de los controles,

puediendo tener influencia el valor hematocrito y la cifra de hemoglobina.

Creemos que el estudio de la actividad de adenosina desaminasa es una prueba de función hepática más en el diagnóstico

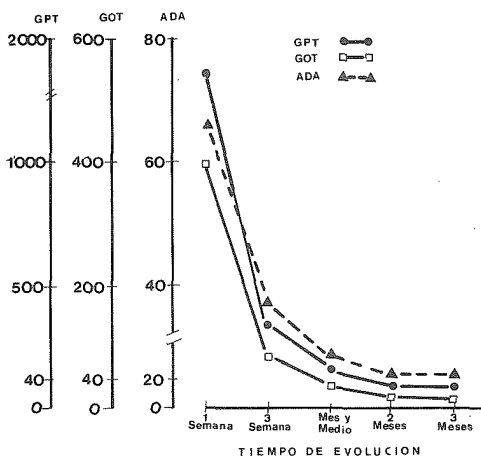


FIG. 4. Respuesta de la adenosina desaminasa y transaminasas en un caso de hepatitis aguda con evolución normal

diferencial de las enfermedades del hígado, resultando de gran valor como ayuda diagnóstica de las hepatitis agudas y para seguir la evolución durante el curso de la enfermedad. La determinación es sencilla y asequible al laboratorio hospitalario.

BIBLIOGRAFIA

1. HUESO PÉREZ, J.; RICO SÁNCHEZ, J.; VALENTÍN SALINAS, C.; PÉREZ-SANDOVAL, D.: *Alteraciones de la N-acetil-beta-glucosaminidasa sérica en las hepatitis agudas infantiles y en la ictericia fisiológica del recién nacido*. Bol. Soc. Cast. Ast. Leon. de Pediatría, 1985; XXVI: 261-267.
2. RICO SÁNCHEZ, J.; HUESO PÉREZ, J.; VALENTÍN SALINAS, C.; PÉREZ SANDOVAL, D.: *Estudio de la guanosin desaminasa sérica en hepatitis agudas víricas infantiles, ictericia fisiológica del recién nacido y sangre de cordón*. Bol. Soc. Cast. Ast. Leon. de Pediatría, 1986; XXVII: 37-42.
3. KOEHLER, L. H.; BENZ, E. J.: *Serum adenosine deaminase: Methodology and clinical applications*. Clin. Chem. 1962; 8: 133-140.

4. GOLDBERG, D. M.: *Serum adenosine deaminase in the differential diagnosis of jaundice*. Br. Med. J. 1965; 1: 353-355.
5. GOLDBERG, D. M.; FLETCHER, M. J.; WATTS, C.: *Serum adenosine deaminase activity in hepatic disease*. Clin. Chim. Acta. 1966; 14: 720-728.
6. KRAWCZYNSKY, J.; RACZYNSKA, J.; JONAS, J.; WENCEL, J.; LLOWIECKA, K.: *The activity of adenosine deaminase in the blood serum of viral hepatitis patients*. Clin. Chim. Acta. 1965; 11: 227-232.
7. ELLIS, G.; GOLDBERG, D. M.; SPOONER, R. J.; WARD, A. M.: *Serum enzyme test in diseases of liver and biliary tree*. Am. J. Clin. Pathol. 1978; 70: 248-258.
8. RACZYNSKA, J.; JONAS, J.; KRAWCZYNSKI, J.: *Diagnostic value of adenosine deaminase in some liver diseases*. Clin. Chim. Acta. 1966; 13: 151-154.
9. GOLDBERG, D. M.; ELLIS, G.; WARD, A. M.; A *diagnosis trial for portal cirrhosis*. Clin. Chim. Acta. 1976; 72: 379-382.
10. MEYER, J.; NYCAGARD, P.: *Adenosine deaminase and purine nucleoside phosphorylase level in acute myeloblastic leukemia cells. Relationship to diagnosis and clinical*. Leuk Res. 1979; 4: 211-216.
11. DREXLER, H. G.; GAIDICKE, G.; MINOWADA, J.: *Biochemical enzyme analysis in acute leukemia*. J. Clin. Pathol. 1985; 38: 117-127.
12. MORISAKI, T.; FUJISI, H.; MIWA, S.: *Adenosine deaminase (ADA) in leukemia*. Clinical value of plasma ADA activity and characterization of leukemia cell ADA. Am. J. Hematol. 1985; 19: 37-45.
13. SMYTH, J. F.; HARRAP, K. R.: *Adenosine deaminase activity in leukemia*. Br. J. Cancer. 1985; 31: 544-549.
14. OCAÑA, S.; MARTÍNEZ-VÁZQUEZ, J.; SEGURA, M. R.; FERNÁNDEZ DE SEVILLA, T.; CAPDEVILLA, J. A.: *Adenosine deaminase in the diagnosis of pleural effusions: test for diagnosis of tuberculosis pleural fluid*. Chest. 1983; 84: 51-53.
15. PETTERSON, T.; OJALA, K.; WEBER, T. H.: *Adenosine deaminase in the diagnosis of pleural effusions*. Acta Med. Scand. 1984; 215: 299-304.
16. SLAATAS, E. H.; ASBERG, E. G.; VAN KEIMPEMA, A. R.; KRUIJSWIJK, H.: *A continuous method for the estimation of adenosine deaminase catalytic concentration in pleural effusions with a Hitachi 705 discrete analyser*. J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 1985; 23: 677-682.
17. ORTOS COSTA, J.; CARDONA IGUACEN, M. J.; FUENTES ARDERIN, J.; RODRÍGUEZ SANCHÓN, B.: *Valor discriminante óptimo de la adenosina desaminasa en líquido pleural para el diagnóstico de la tuberculosis*. Química Clínica. 1986; 4: 189-191.
18. BLANCO, F.; GÓMEZ, J. A.; PÉREZ, A.; MAYO, S. M.; PÉREZ, C.; RUBIO, J.: *Value of adenosine deaminase (ADA). Determination in the diagnosis of tuberculous pleural effusions (TPE)*. Rev. Soc. Esp. Química Clínica. 1986; 5: 203 (Resumen al V Congreso).
19. FORMEISTER, J. F.; TRISCH, G. L.: *Adenosine deaminase levels in blood type A patients with metastatic tumor*. Surgery. 1976; 79: 111-117.
20. GAN, T. E.; FINCA, P. D.; BROMLEY, L.: *Pyridine and purine activities in non-Hodgkin's lymphoma. Correlation with histological and survival*. Eur. J. Cancer Clin. Oncol. 1984; 20: 361-368.
21. MEJER, J.; HORBOV, S.; NYGAARD, P.: *Purine metabolizing enzymes in lymphocytes from patients with solid tumors*. Acta Med. Scand. 1984; 215: 5-11.
22. GIBLETT, E. R.; ANDERSON, J. E.; COHEN, F.; POLLARA, B.; MEUWISSEN, H. J.: *Adenosine deaminase deficiency in two patients with severely impaired cellular immunity*. Lancet. 1972; 2: 1.067-1.069.
23. DISSING, J.; KNUDSEN, B. B.: *Adenosine deaminase deficiency and combined immunodeficiency syndrome*. Lancet. 1972; 2: 1.316-1.318.
24. POLMAR, S. H.: *Metabolic aspects of immunodeficiency disease*. Sem. Hematol. 1980; 17: 30-43.
25. GIUSTI, G.: *Adenosine deaminase*. En BERGMAYER, H. U. ed. *Methods of enzymatic analysis*. Nueva York. Academic Press Inc. 1974: 1.092-1.099.

CASOS CLINICOS

Aspergiloma pulmonar

E. RODRÍGUEZ-SALINAS, M. ROZA SUÁREZ, M. GALBE SADA,
F. GONZÁLEZ RODRÍGUEZ y J. LÓPEZ SASTRE

RESUMEN: Se presenta un caso de aspergiloma pulmonar desarrollado en un varón de 17 años que había sido diagnosticado previamente de alveolitis alérgica extrínseca, variedad «pulmón del cuidador de aves». Se describen ambas enfermedades y se plantea el diagnóstico diferencial de la última con la aspergilosis broncopulmonar alérgica. PALABRAS CLAVE: ASPERGILLUS; ALVEOLITIS ALÉRGICA; BRONCOCONSTRICCIÓN.

ASPERGILLOMA PULMONARY. (SUMMARY): We present a case of «pulmonary aspergiloma» in seventeen years old male, diagnosed previously as an allergic alveolitis in its variety «pigeon breeder's disease». We describe both illness and present the differential diagnosis between this last one and the allergic broncopulmonary aspergillosis. KEY WORDS: ASPERGILLUS; ALLERGIC ALVEOLITIS; BRONCHIAL CONSTRICTION.

INTRODUCCIÓN

El término *alveolitis alérgica extrínseca* (AAE), engloba un conjunto de neumonías intersticiales que se producen por un mecanismo de hipersensibilidad mediada por inmunocomplejos (tipo III de GELL y COOMBS). Se desencadenan, en individuos predispuestos, por inhalación de determinadas partículas orgánicas y como éstas están constituidas por derivados protéicos aviares, se habla de «Pulmón del cuidador de aves» (1, 2).

Entre las entidades que plantean diagnóstico diferencial con la AAE, se encuentra la *Aspergilosis broncopulmonar alérgica* (ABPA). (1). Se trata de otra enfermedad producida por mecanismo de hipersensibilidad (tipos I y III de GELL y COOMBS), en la que existe colonización

intra bronquial por hongos del género *Aspergillus*, los cuales se convierten en fuente continua de antígeno, desencadenándose un cuadro clínico en el que predomina la broncoconstricción (1, 2, 3). Estos hongos son causantes de una serie de entidades diferentes, con diversos mecanismos fisiopatológicos (4). Entre ellos se encuentra el Aspergiloma pulmonar que consiste en el crecimiento, no infiltrante, de la forma vegetativa del hongo en el seno de una cavidad intraparenquimatosa preexistente (4, 5). Las manifestaciones clínicas se deben a un problema fundamentalmente mecánico (4, 5, 6).

El caso que presentamos tiene interés por tratarse de un paciente con clínica sugestiva de AAE en el que posteriormente se demuestra la existencia de un aspergiloma pulmonar.

CASO CLÍNICO

Varón de 17 años que consultó por padecer un cuadro de hemoptisis de 7 días de evolución. El año anterior había presentado un episodio similar, más leve, por el cual no solicitó asistencia.

Entre sus antecedentes familiares, destacaba la presencia de asma bronquial en el abuelo materno. Entre los personales, el haber pasado el sarampión y la parotiditis a los 5 y 8 años. A los 10, comenzó con episodios recurrentes de tos disneizante que se asociaron con astenia, anorexia y adelgazamiento, por estos motivos a los 12 y 13 años fue ingresado en nuestro Centro. A los 12 años se realizaron pruebas funcionales respiratorias que mostraron los siguientes resultados: C.V. 2187 cc; VEMS 1395 cc; Índice de TIFFENEAU (I.T.) 64 %. Tras inhalación de salbutamol: VEMS 1803 cc e I.T. 82 %. Con estos datos se diagnosticó de hiperreactividad bronquial con patrón obstructivo reversible. Presentaba eosinofilia marcada ($2000/\text{mm}^3$). Las pruebas alérgicas epicutáneas fueron negativas. La radiología torácica evidenció un neumatocele apical izquierdo, interpretado como residual a proceso neumónico previo, junto con hiperinsuflación e infiltrado perihiliar. El *Mantoux* y la baciloscopia de esputo fueron negativos. A los 13 años, ante la persistencia de los síntomas y dado que convivía con aves de corral, se pensó en una forma de AAE y entonces, durante su ingreso, se le puso en contacto con una paloma de su propiedad, iniciándose una clínica de tos y disnea al cabo de pocas horas. Se realizó biopsia pulmonar que mostró neumonitis intersticial difusa. No se obtuvo crecimiento de hongos en el cultivo de una muestra de tejido. Las precipitinas específicas a derivados de paloma fueron negativas. Con estos datos se realizó el diagnóstico de «Pulmón de cuidador de aves» y se inició corticoterapia con dosis

entre 0,2 y 0,4 mg./kg./día de 6-metilprednisolona, junto con medidas evitadoras de la fuente alérgica sospechada, obteniéndose notable mejoría.

En el ingreso efectuado a los 17 años presentaba intensa palidez cutáneo-mucosa y restos hemáticos en fosas nasales. Frecuencia cardíaca de 92 l.p.m. Frecuencia respiratoria 24 r.p.m., con disminución del murmullo vesicular en campo superior izquierdo. La tensión arterial era de 105/50. Entre los estudios realizados destacaron los siguientes; hemoglobina 6 g./dl.; hto. 28 %; hematíes hipocromos y microcíticos; fórmula leucocitaria, VSG y pruebas de coagulación normales; sideremia 22 mcg./dl con saturación de transferrina de 4 %; pH arterial 7,43; PaO_2 de 105 mmHg con FiO_2 21 %; PaCO_2 36 mmHg; Bicarbonato 25,3 mmol/l; exceso de base 1,4 mmol/l; MANTOUX y bacilos-

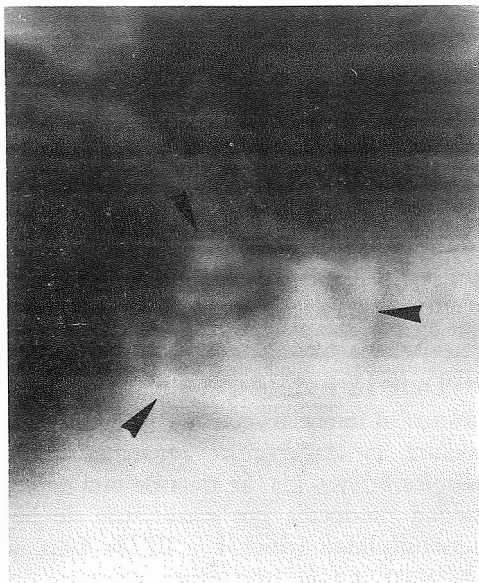


FIG. 1. Detalle de tomografía en la que se aprecia imagen «en cuarto creciente» a nivel de lóbulo superior izquierdo

copia de esputo negativos; en radiología torácica se objetivó típica imagen de «pelota de hongos» en lóbulo superior izquierdo (fig. 1); las pruebas de función pulmonar mostraron CVF 3900 cc, VEMS 2525 cc; I.T. 64 %. Con los datos referidos se diagnosticó de micetoma pulmonar y, tras corregir la cifra de hemoglobina con aporte de concentrados de hematíes, se realizó lobectomía superior izquierda. El diagnóstico anatomopatológico fue de Aspergiloma pulmonar (fig. 2). Como complicación postoperatoria destacó la aparición de neumohemotórax izquierdo que evolucionó satisfactoriamente con drenaje aspirativo. Al alta estaba asintomático.

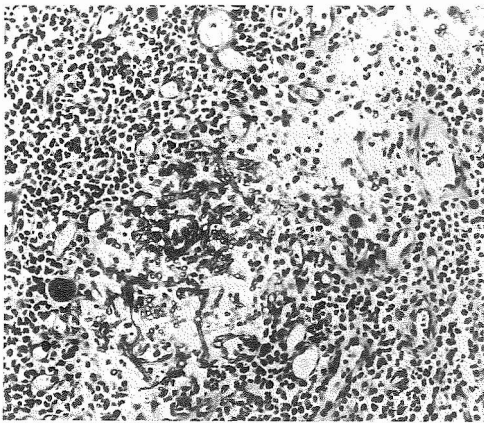


FIG. 2. Imagen microscópica de una porción del aspergiloma con los típicos micelios de *Aspergillus*

COMENTARIOS

La AAE, en cualquiera de sus variantes, se presenta clínicamente en forma aguda o crónica, dependiendo de la intensidad y frecuencia de exposición al antígeno desencadenante (1, 2).

En la forma aguda, tras varias horas de producirse la inhalación aparecen tos, dis-

nea, fiebre y malestar general. En la exploración pulmonar se aprecian crepitantes basales. La radiología torácica muestra un patrón retículo-nodular transitorio. Suele existir leucocitosis sin eosinofilia y hay patrón restrictivo en las pruebas funcionales con disminución de la capacidad de difusión. En los pacientes previamente atópicos pueden sobreponerse signos de obstrucción al flujo aéreo. Los estudios inmunológicos evidencian anticuerpos precipitantes contra los antígenos desencadenantes, aunque también pueden encontrarse en individuos asintomáticos. El estudio anatomopatológico muestra cambios característicos de inflamación alvéolo-intersticial como los encontrados en otras neumonitis. El cuadro cede en un período entre doce horas y varios días (1, 2).

Si la exposición al polvo orgánico específico (bacterias termofílicas, esporas o proteínas animales) se prolonga lo suficiente, se origina la forma crónica (2) y en este caso los síntomas aparecen de modo insidioso, suele faltar la hipertermia y se asocian con frecuencia anorexia, astenia y pérdida de peso (2). Los hallazgos radiológicos son fijos y se tiende a la producción de un patrón en «panal de abejas». Existe disminución de la elasticidad pulmonar con evidencia de atrapamiento aéreo en las pruebas funcionales. En la biopsia se apreciará fibrosis con destrucción parenquimatosa (1).

El tratamiento en ambas formas, consiste en el uso de corticoides sistémicos y la evitación alérgica. En las formas crónicas con secuelas establecidas no es muy eficaz (1, 2).

La *aspergilosis broncopulmonar alérgica* se suele presentar en pacientes con historia previa de asma bronquial en los que el espeso moco intraluminal se puede colonizar por hongos del género *Aspergillus*, ya que sus esporas se encuentran en el aire

con amplísima distribución geográfica, siendo las fuentes más importantes los vegetales en descomposición y los pájaros (3).

El cuadro clínico es de tos productiva y disnea episódica, pudiéndose asociar fiebre y síntomas de deterioro sistémico, así como expectoración en forma de esputos parduscos (4, 5). En la auscultación pulmonar se suelen encontrar crepitantes. El laboratorio aporta eosinofilia marcada (3). En el 60 % de los casos se produce crecimiento del hongo en los cultivos de esputo (3). Existe elevación importante de las IgE totales y específicas que se correlaciona con la actividad de la enfermedad (3, 4). También se encuentran elevadas las IgG contra *Aspergillus* (3, 4). Las pruebas cutáneas suelen ser positivas a extractos del hongo, dando una doble reacción inmediata y tardía (4). La radiología de tórax muestra, en los períodos agudos, infiltrados transitorios de morfología variable, que pueden corresponder a áreas de atelectasia (3). En enfermos evolucionados se asocian cambios secundarios a bronquiectasias o enfisemas (3, 4). En ocasiones se produce cavitación y se han descrito casos de evolución a aspergiloma (3).

Las pruebas de función pulmonar muestran déficit por obstrucción más que por restricción (3, 4). El tratamiento de elección lo constituyen los corticoides sistémicos a largo plazo (3, 4, 5).

En el caso que presentamos, el diagnóstico de AAE crónica, se apoyó en el hallazgo de neumonitis intersticial, la clínica sugestiva, el test de provocación positivo y la mejoría con el tratamiento de corticoides. Como datos en contra se encuentran la ausencia de precipitinas específicas y el patrón reversible de obstrucción bronquial. Otra posibilidad diagnóstica sería que nuestro paciente tuviese un cuadro de broncorreactividad de causa intrínseca con hipersecreción mucosa, lo

que determinaría la colonización por hongos del género *Aspergillus*, siendo datos a favor la sintomatología compatible, eosinofilia, radiología y pruebas funcionales pulmonares. Como datos en contra estarían la falta de respuesta a las pruebas epicutáneas y la ausencia de *Aspergillus* en el material de biopsia y en el esputo. Hubiera sido de gran interés disponer de datos sobre las concentraciones séricas de IgE e IgG específicas que de ser positivas serían diagnosticadas de ABPA. El desarrollo ulterior de un Aspergiloma pulmonar hace más sugerente la posibilidad de ABPA.

La incidencia del aspergiloma de pulmón en la población general no está bien establecida (7). El análisis retrospectivo de 60.000 radiografías torácicas de un Centro Hospitalario mostró la incidencia del 0,01 % (7). Aunque en un 6 % de los casos puede ocurrir en individuos sin patología previa, la mayoría de las veces se trata del crecimiento saprofítico del hongo en la cavidad pulmonar preexistente (7, 8). Esta suele localizarse en lóbulos superiores y en el 30 % será de origen tuberculoso (7). También se presenta como complicación en pacientes con sarcoidosis, infartos y abscesos pulmonares, neumonías necrotizantes, bronquiectasias, etc. (4, 5, 7, 8, 9). Un 12 % ocurre en pacientes previamente diagnosticados de ABPA (8).

En general, la clínica que presentan los enfermos con aspergiloma es de hemoptisis (55-85 % de los casos) (8, 9), otros síntomas asociados como la disnea, astenia, fiebre y adelgazamiento pueden deberse al proceso subyacente (4, 9). En algunos casos se descubre como hallazgo radiológico inesperado (7).

El mecanismo de la hemoptisis no está bien aclarado; por un lado se atribuye a la mera fricción que provoca el crecimiento y movimiento intracavitarios de la masa fúngica, por otra parte a la acción de enzimas

proteolíticas y de endotoxinas con poder hemolítico y anticoagulante; ambos procesos podrían interactuar para provocar la hemorragia (4, 7).

El diagnóstico, casi siempre es de certeza con la simple placa de tórax (4). Las tomografías pueden ayudar a distinguir una típica imagen de «pelota de hongos», en ocasiones móvil, situada en el interior de una cavidad bien delimitada del parénquima pulmonar (4, 6, 7, 10). Otros procesos que pueden resultar semejantes son: hematomas, neoplasias, abscesos y quistes hidatídicos, pero en general la imagen es prácticamente patognomónica (4, 8). Cuando el crecimiento no rellena toda la cavidad se encuentra el signo del «cuarto creciente» (9).

Otros medios de apoyo diagnóstico son los tendentes a la identificación del microorganismo etiológico, como cultivos de esputo o aspirado bronquial, investigación de precipitinas séricas específicas (60 % de positivos) y test cutáneos (7). La mayoría de las veces se reconocen como agentes causales a hongos del género *Aspergillus*, sobre todo la especie *A. fumigatus*. En raras ocasiones se identifican otras familias como *Petreillidium*, *Penicilium*, *Mucor*, etc. (4, 6).

En cuanto al pronóstico y el tratamiento, van ligados entre sí, ya que muchas veces se trata de pacientes crónicos y debilitados con mala función pulmonar, los cuales toleran mal el acto quirúrgico. La

mortalidad global, a los 5 años del diagnóstico, es de un 31 % (8). La mayoría de autores están de acuerdo en realizar resección, casi siempre lobectomía, en enfermos con hemoptisis y adecuada función pulmonar (7, 8, 9, 10). La duda surge cuando no existen síntomas o, por el contrario, el deterioro general del paciente hace arriesgada la intervención (8, 9, 10). En estos casos se ha planteado actitud de seguimiento expectante o el uso de otros procedimientos terapéuticos (7). Los defensores del primer comportamiento, en pacientes sintomáticos, aducen el pequeño porcentaje de resoluciones espontáneas (lisis del aspergiloma) que se ha descrito (10 %) (4, 7). Cuando no es posible la cirugía se ha intentado en ocasiones con éxito, la instilación intracavitaria de fármacos antifúngicos, como anfotericina B, nistatina o natamicina en forma de soluciones o gel. Todos los autores coinciden en la inutilidad del uso sistémico de estos agentes (4, 7, 8, 9, 10).

En el caso que presentamos, el diagnóstico se realizó con la clínica y la radiología, confirmándose con el estudio patológico. Queda como punto de discusión, el origen primario de la cavidad colonizada por el *Aspergillus*. Con todo lo expuesto anteriormente, resulta más atrayente atribuir el cuadro inicial de nuestro paciente a una Aspergilosis broncopulmonar alérgica, ya que la clínica y evolución así lo sugieren.

BIBLIOGRAFIA

1. HILMAN, B. C.: *Interstitial and hypersensitivity pneumonitis and their variants*. Pediatrics in Review, 1980; 1: 229-238.
2. BIEMAN, C. W.; PIERSON, W. E.; MASSIE, F. S.: *Nonasthmatic allergic pulmonary disease*. KENOIG, E. L.; CHERNICK, V.: *Disorders of the respiratory tract in children*. 4th Ed. pp. 543-564. W. B. Saunders Co. Philadelphia, 1983.
3. GLIMP, R. A.; BAYER, A. S.: *Allergic bronchopulmonary aspergillosis*. Chest, 1981; 80: 85-94.
4. PENNINGTON, J. E.: *Aspergillus lung disease*. Med. Clin. North. Am., 1980; 64: 475-489.
5. YOURG, R. C.; BENNETT, J. E.; VOGEL, C. L.; CARBONE, P. P.; DE VITA, V. T.: *Aspergillosis: the spectrum of the disease in 98 patients*. Medicine, 1970; 49: 147-173.

6. BOUZA, E.: *Micosis sistémicas*. PEREA, E. J.: *Enfermedades infecciosas: patogénesis y diagnóstico*. pp. 1.146-1.172. Salvat eds., Barcelona, 1983.
7. VARKEY, B.; ROSE, H. D.: *Pulmonary aspergilloma: a rational approach to treatment*. Am. J. Med., 1976; 61: 626-631.
8. JEWKES, J.; KAY, PANETH, M.; CITRON, K. M.: *Pulmonary aspergilloma: analysis of prognosis in relation to haemoptysis and survey of treatment*. Thorax, 1983; 38: 572-578.
9. BATAGLINI, J. W.; MURRAY, G. F.; KEAGY, B. A.; STAREK, P. J.; WILCOX, B. R.: *Surgical management of symptomatic pulmonary aspergilloma*. Ann Thorac Surg., 1985; 39: 512-516.
10. ASLAM, P. A.; EASTRIDGE, C. E.; HUGHES, F. A.: *Aspergillosis of the lung. An eighteen year experience*. Chest, 1971; 59: 28-33.

Tirotoxicosis neonatal

J. SÁNCHEZ MARTÍN, G. DE LA MATA FRANCO, E. SASTRE HUERTA,
B. ALONSO ALVAREZ, P. APARICIO LOZANO

RESUMEN: Se aporta un caso de hipertiroidismo neonatal que se manifestó durante el período fetal, en una madre portadora de enfermedad de Graves no diagnosticada. Este caso reúne los criterios de la forma transitoria y ha respondido adecuadamente a la terapéutica con Propanolol y Propiltiouracilo. **PALABRAS CLAVE:** TIROTOXICOSIS FETAL-NEONATAL. FORMA TRANSITORIA GRAVE.

NEONATAL THYROTOXICOSIS. (SUMMARY): The authors present a neonatal hyperthyroidism case, manifested in fetal period, in a mother with nondiagnosed Graves disease. This case has the element of the transient form. It had a good answer to the therapy with Propanolol and Propiltiouracil. **KEY WORDS:** FETAL-NEONATAL THYROTOXICOSIS. A TRANSIENT AND SEVERE FORM.

INTRODUCCIÓN

El hipertiroidismo neonatal reviste dos formas clínicas bien diferenciadas. Las formas transitorias y las formas neonatales persistentes. La primera forma es la más frecuente, se da en el 80 % de los casos, incide en hijos de madres con enfermedad de Graves y tiende a regresar espontáneamente o bajo el tratamiento. La segunda forma es de curso prolongado, meses o años, se da en hijos de madres sanas o con enfermedad de Graves, y con frecuencia hay antecedentes familiares de hipertiroidismo. Su incidencia suele ser de 20-25 % de los Hipertiroidismos neonatales (1-3).

La etiología del Hipertiroidismo neonatal está relacionada con el paso de Inmunoglobulinas IgG (LATS y LAST-P), estimuladoras de tiroides (4), de procedencia

materna y su interacción con los receptores de la TSH de las células tiroideas del niño. La cuantificación de estas Inmunoglobulinas (TSI), permite el diagnóstico antenatal y neonatal precoz (5). Por tratarse de una enfermedad grave para el recién nacido y para el feto, consideramos que presenta un especial interés terapéutico y profiláctico.

El tratamiento adecuado durante el embarazo, nos permite prevenir los abortos y el nacimiento de niños pretérminos (6), y en los neonatos afectados nos orienta del tratamiento adecuado. Esta entidad, puede conllevar una mortalidad elevada en los no tratados (7).

El haber tenido un recién nacido afectado de Hipertiroidismo ya durante la vida fetal, en una madre con Graves, no diagnosticada, nos anima a comunicar esta observación.

CASO CLÍNICO

L. B. O.

Recién nacido hembra, de embarazo que cursa con hipertensión en el último trimestre. Padres considerados sanos. Parto a las 35 semanas de gestación, según F.U.R. Extracción por cesárea debido a sufrimiento fetal grave. Apgar 8/10.

Exploración del recién nacido: Irritable. Vigil. 150 l/m., sin soplos. 80 resp. por minuto. Cráneo, cuello, abdomen, genitales y extremidades sin hallazgos significativos. Peso: 1,470 Kg. Talla: 41 cm. P.C.: 30 cm.

Exploraciones complementarias: Hemograma: Recuento y fórmula normales. Urea, glucemia, sodio, potasio, calcio y magnesio. Normales. Equilibrio ácido base: Normal. R.X. de tórax: Imagen de escape aéreo mediastínico y mínimo derrame pleural. Ambos hallazgos desaparecen en controles posteriores. R.X. de caderas: Ambos núcleos de las cabezas femorales visibles. (Fig. 1). R.X. de cráneo: La bóveda craneal muy osificada.



FIG. 1. Radiografía de caderas. Es llamativa la existencia de núcleos apofisarios de la cabeza del fémur

Evolución: Presenta una frecuencia respiratoria en torno a 80-90 resp./m., así

como una F.C. entre 155/190 l./m., la primera semana. Irritabilidad mantenida. Pérdida de peso inferior al 10 %, recuperando el peso del nacimiento al final de la primera semana. Eliminación precoz de meconio. Hacia el 10.º día de vida, presenta deposiciones semilíquidas en número de 5-6 por día, durante 3 días, siendo el coprocultivo negativo para Rotavirus y bacterias enteropatógenas. Desde la primera semana de vida se aprecia un tiroides palpable de 0,5 × 2 cm. Practicada analítica de hormonas tiroideas arroja los siguientes resultados: T_4 libre: 23,2; TSH: 0,0; T_4 : 21,1.

La madre presenta, asimismo, una T_4 libre de 24,8; T_4 : 21,8 TSH: 0,0.

Investigando la presencia de autoanticuerpos a receptores de TSH, encontramos en el propositus 35 mU/ml y en la madre 81 mU/ml (Valores normales hasta 10 mU/ml). Se trata con propiltiuracilo (a 10 mgrs./Kg./día) y propranolol (1 mgr./Kg./día).

En el cuadro adjunto puede verse la evolución seguida por los valores de T_4 y TSH (Fig. 2).

Bajo la terapéutica, remite la taquicardia, la agitación, mejora la curva de peso y se normalizan las cifras de T_4 y TSH. El último control realizado a los 4 meses, muestra una normalidad completa, aunque la curva de peso es algo perezosa.

COMENTARIOS

Nos encontramos ante un Hipertiroidismo fetal neonatal, en una madre portadora de enfermedad de Graves, que no fue diagnosticada durante la gestación. La gran taquicardia fetal de 200 l./min. a las 35 semanas de gestación, se interpretó como un signo de sufrimiento fetal grave, lo que determinó una interrupción precoz del embarazo. Ello da lugar al nacimiento

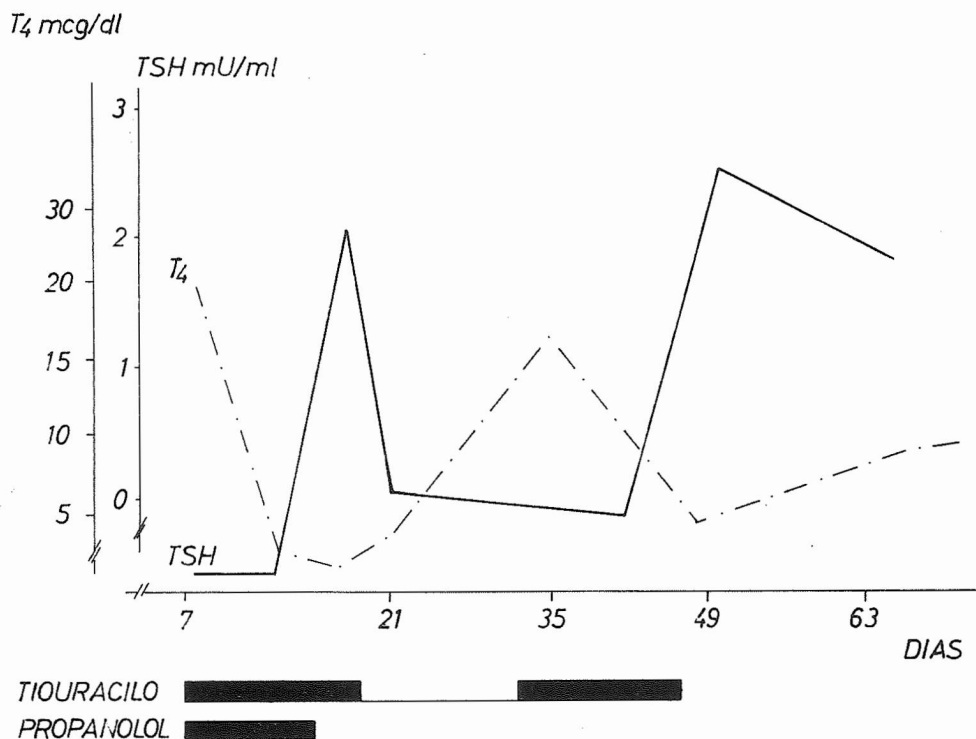


FIG. 2. Evolución de los valores de T_4 y de TSH en relación con el tratamiento antitiroideo

de un niño con importante retraso del crecimiento intrauterino y portador de un Síndrome de distress, taquicardia, estado hipervigil, sudoración, etc. Todos ellos, signos que entran dentro del contexto de un Hipertiroidismo Neonatal grave.

Sin embargo, no todos los hijos de madres con enfermedad de Graves, hacen un Hipertiroidismo Neonatal, su frecuencia se estima en el 1 % de las madres afectadas (8), aunque el nivel de TSI de la madre parece ser un factor determinante de este riesgo, sobre todo cuando la cifra es superior a los 20 mU/ml. Esta cifra es un criterio terapéutico para toda embarazada según muchos autores (9).

La adecuada valoración de la causa del sufrimiento fetal, habría conducido a un

tratamiento correcto de la situación, y por tanto a la prevención del nacimiento prematuro con un hipertiroidismo grave. El estudio clínico de la madre y la cuantificación de las TSI en el embarazo orientan hacia un tratamiento con carbimazol hasta la normalización del hipertiroidismo fetal.

La edad ósea de la niña está muy adelantada, como se demuestra por la gran osificación de la bóveda craneal y la presencia de núcleos de osificación de ambas cabezas femorales. Algunas comunicaciones (10) aportan estos datos y señalan la posibilidad de craneosinostosis, como en los casos de COVE, y JOHNSTON (6) en varios hermanos.

Destacamos la buena respuesta neonatal a la doble medicación de propiltiouracilo

cilo y propranolol, tanto clínicamente como bioquímicamente. Por la evolución, se ha comportado como una forma transito-

ria, pues a los 3 meses de edad se encuentra en plena normalidad clínica y sin tratamiento.

BIBLIOGRAFIA

1. LÓPEZ-LINARES, M.: *Hipertiroidismo en edad juvenil*. An. Esp. Pediatr., 1985, 22: 264-266.
2. DOMENECH SANTISTEBAN, M.; MOYA, M. y col.: *Hipertiroidismo neonatal transitorio en hijo de madre hipertiroides tratada. Posterior precocidad sexual*. An. Esp. de Pediatr., 1985, 22: 281-287.
3. JIMÉNEZ, R.; FIGUERAS, J.; BOTET, F.: *Hijos de madres hipertiroides*. An. Esp. de Pediatr., 1985, 23: 890-905.
4. SINGER, J.: *Neonatal thyrotoxicosis*. J. Pediatr., 1977, 91: 749-750.
5. YAGI, H.; TAKEUCHI, M.; NAGASHIMA, K. y col.: *Neonatal transient thyrotoxicosis semeting from maternal TSH-binding inhibitor immunoglobulins*. J. Pediatr., 1983, 103: 591-593.
6. COVE, D. H.; JOHNSTON, P.: *Fetal Hyperthyroidism: experience of treatment in four sibling*. Lancet, 1985, I: 430.
7. MARISCAL, E.; RODRÍGUEZ, M. C.; MATEO BURGUILLO, P. y MORO SERRANO, M.: *Hipertiroidismos neonatales*. An. Esp. Pediatr., 1985, 23: 98-100.
8. MONRO, D. S.; DIRMİKIS, S. M.; HUMPHRIES, H. y col.: *The role of thyroid stimulating immunoglobulins of Graves disease in neonatal thyrotoxicosis*. Brit. J. Obst. and Gynaec., 1978, 55: 837.
9. PETERSEN, G.; SERUP, J.: *Neonatal thyrotoxicosis*. Acta. Paediatr. Scand., 1977, 66: 639.
10. JOHNSONBAUGH, R. E.; BRYAN, N. y HIERLWIMMER, U. R.: *Premature craniosynostosis: A common complication of juvenile thyrotoxicosis*. J. Pediatr., 1978, 93: 188-191.

Hiponatremia secundaria al drenaje externo de líquido cefalorraquídeo. A propósito de una observación

F. A. ALEIXANDRE BLANQUER, M J. LOZANO y M. GARCÍA-FUENTES

RESUMEN: Se presenta el caso de una lactante de 14 meses que desarrolló una hiponatremia como consecuencia de un drenaje externo de líquido cefalorraquídeo. Se comenta el mecanismo fisiopatológico responsable del disturbio electrolítico, insistiendo en la necesidad de administrar precozmente suplementos de sodio a estos pacientes, sobre todo en los primeros meses de vida. PALABRAS CLAVE: HIPONATREMIA, HIDROCEFALIA. L.C.R.

HYPONATREMIA SECONDARY TO EXTERNAL DRAINAGE OF CEREBROSPINAL FLUID. A PROPOS OF ONE CASE. (SUMMARY): An hyponatremia developed as a consequence of an external CSF continuous drainage in an 14 months old girl is reported. Physiopathology of the electrolytic disturbance is discussed and needing of precocious sodium supplement in this kind of patients is remarked. KEY WORDS: HYPONATREMIA, HYDROCEPHALIA, C.S.F.

INTRODUCCIÓN

El tratamiento de la hidrocefalia consiste en la derivación del líquido cefalorraquídeo a un compartimento corporal extracraneal, habitualmente la cavidad peritoneal. Este procedimiento no está exento de complicaciones, y entre ellas, la infección se encuentra referida en el 7-27 % de las series. El tratamiento de las infecciones del sistema de derivación se basa en la antibioterapia y en la extracción del catéter al exterior (1, 2).

Presentamos el caso de una lactante que desarrolló una hiponatremia en el curso de una ventriculitis tratada con drenaje externo del líquido cefalorraquídeo.

CASO CLÍNICO

Lactante hembra afecta de hidrocefalia obstructiva congénita y leucomalacia multiquística que es sometida a los dos meses de edad a la implantación de un shunt ventrículo-peritoneal. A los diez días de la intervención presenta fiebre y rechazo de las tomas demostrándose por ecografía cerebral signos sugestivos de malfuncionamiento valvular, y aislándose en el cultivo de líquido cefalorraquídeo, *Staphylococcus epidermidis*. Se extrajo el catéter intraventricular y se instauró un drenaje externo, iniciándose tratamiento con Vancomicina intraventricular (2 mg/día) y Trimetoprim-Sulfametoxazol oral (10 y 50 mg/kg/día), consiguiéndose la esterilización

del líquido cefalorraquídeo a las 48 horas de tratamiento.

Durante los cuatro primeros días de postoperatorio, el único aporte de sodio que recibió, fue el correspondiente a la alimentación con una leche de fórmula que contiene 10 mEq/l (4-6,8 mEq/día) siendo este aporte inferior al que se extraía con el líquido cefalorraquídeo, según el cálculo realizado «a posteriori» a partir de los volúmenes drenados. Durante estos días presentó una ligera pérdida de peso y el quinto día de postoperatorio una analítica de control demostró una natremia de 126 mEq/L presentando de forma coincidente una natriuria de 1 mEq/L. Se inició la administración de suplementos orales de sodio (45 mEq el primer día y 20 mEq los días sucesivos) normalizándose rápidamente la natremia a la vez que se recuperaba la pérdida de peso (Fig. 1).

DISCUSIÓN

Son escasas las referencias en la literatura pediátrica a hiponatremias secundarias a pérdidas de líquido cefalorraquídeo (3), habiéndose descrito algunos casos en recién nacidos y lactantes de pocos meses de vida sometidos a punciones lumbares repetidas (4). No conocemos en cambio, referencias a hiponatremias secundarias a drenajes externos del sistema ventricular como en el caso que nos ocupa.

Nuestra paciente desarrolló durante los cuatro primeros días un balance de sodio negativo como consecuencia de las pérdidas de líquido cefalorraquídeo a través del drenaje externo. En circunstancias normales ante un balance negativo de sodio, se produce un hiperaldosteronismo que permite un ahorro renal de dicho catión, y por otra parte se aumenta la excreción renal de agua, lo cual permite mantener la natremia en cifras normales a costa de perder peso (5). No obstante, para que exista una máxima excreción de agua libre es preciso entre otras circunstancias que el filtrado glomerular sea capaz de suministrar suficiente carga distal a las últimas porciones de la nefrona (3).

Durante los primeros meses de la vida, el filtrado glomerular se mantiene a unos niveles bajos, estando disminuída por este motivo la capacidad de dilución de la orina. Probablemente esta circunstancia fue la que condicionó la hiponatremia de nuestra enferma, que por otra parte demostró una buena capacidad de ahorro renal de sodio con natriurias muy bajas. Este mismo aspecto estuvo probablemente presente en los casos de McMahon, habida cuenta el bajo filtrado glomerular de la época neonatal (4).

Es importante tener en cuenta que los niños sometidos a pérdidas extracorporales de líquido cefalorraquídeo, cuando son de corta edad, se encuentran particularmente

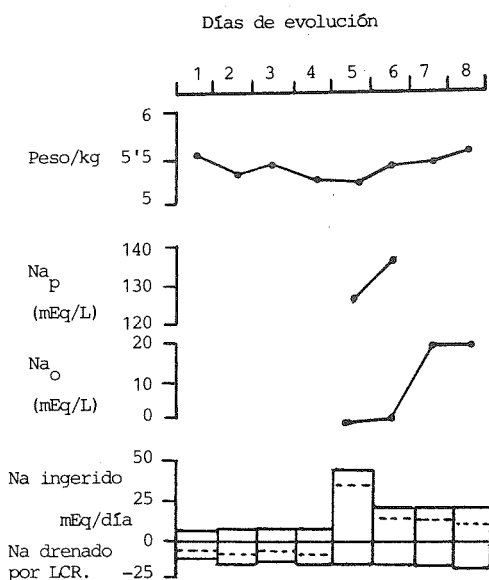


FIG. 1. Parámetros evolutivos de la paciente. La raya discontinua del diagrama inferior representa la diferencia entre el Na ingerido y el Na drenado por el L.C.R. Comentarios en el texto

expuestos al desarrollo de hiponatremias como consecuencia de un déficit en la capacidad de dilución urinaria. Por ello es necesario administrar un suplemento de sodio desde la instauración del drenaje externo.

BIBLIOGRAFIA

1. MCLAURIN, R. L.: *Shunt complications*. Pediatric Neurosurgery, New York, Grune and Stratton, 1982: 243-253.
2. FRAME, P. T.; MCLAURIN, R.: *Treatment of CSF infections with intrashunt plus oral antibiotic therapy*. J. Neurosurg, 1980, 60, 354-360.
3. GRUSKIN, A. B.; BALVARTE, H. S.; PREVIS, J. W.; PLINSKY, M. S.; MORGENSTERN, B. Z.; PERLMAN, S. A.: *Serum sodium abnormalities in children*. Pediatric Clinics of North America, 1982, 907-932.
4. MACMAHON, P.; COOKE, R. W. I.: *Hyponatremia caused by repeated cerebrospinal fluid drainage in post haemorrhagic hydrocephalus*. Arch. Dis. Child., 1983, 58, 385-386.
5. GARCÍA FUENTES, M.; ALEIXANDRE, F. A.; LOZANO, M. J.; GUTIÉRREZ RIVAS, E.; MADRIGAL, V.; LÓPEZ COLLADO, M.: *Hiponatremias*. An. Esp. Pediatr., 1986, 24 25, 1-8.

Diabetes insípida nefrogenética inducida por la administración de minociclina

F. PLAZA ROMO, M. J. MORO PÉREZ y M. D. PLAZA MARTÍN

RESUMEN: Se llama la atención sobre la capacidad que tienen las tetraciclinas para la producción de un síndrome de diabetes insípida nefrogenética resistente a la vasopresina. Este efecto, que es mayor en la demeclociclina, no está tanto en relación con la dosis y tiempo de tratamiento, como con la idiosincrasia del paciente.

Se presenta un caso de un niño de 10 años, afecto de sacroileitis brucelósica que al instaurar el tratamiento como minociclina a las dosis habituales de forma muy rápida desarrolló un cuadro de diabetes insípida y que remitió, también de forma rápida, a la supresión del tratamiento. **PALABRAS CLAVE:** DIABETES INSÍPIDA, TETRACICLINAS.

NEPHROGENIC DIABETES INSIPIDUS INDUCED BY MINOCYCLINE ADMINISTRATION (SUMMARY): The capacity of tetracyclines for producing a vasopresine resistant diabetes insipidus syndrome is noticed. This effect, which is highest with demeclocycline, is closest related to patient idiosyncrasy than to dosis and treatment length.

A 10 years old boy with a brucellar sacroileitis who developed a diabetes insipidus when was treated with normal dosis of minocycline is reported. The disturbs also subsided very quickly after the withdrawl of the treatment. **KEY WORDS:** DIABETES INSIPIDUS, TETRACYCLINES.

INTRODUCCIÓN

El objetivo de la presente comunicación es el de llamar la atención sobre un efecto poco conocido y divulgado de las tetraciclinas (1), su capacidad para la producción de un síndrome de diabetes insípida nefrogénica resistente a la vasopresina. Este efecto se ha puesto en relación con: dosis altas administradas, producto caducado y alterado y con el uso en pacientes portadores de insuficiencia renal (2).

Se han estudiado cinco compuestos de tetraciclina en relación a su capacidad de producción de diabetes insípida, llegando

a la conclusión que la secuencia, de mayor a menor potencialidad, sería: Demeclociclina, Doxiciclina, Minociclina, Tetraciclina, Oxitetraciclina y que estaría en relación con su mayor grado de ligazón a las proteínas plasmáticas (3).

La mayor capacidad de producción de diabetes insípida de la demeclociclina, ha llevado a proponerla como alternativa favorable para el tratamiento del Síndrome de Secreción Inadecuada de ADH en el adulto (4, 5, 6).

Hemos tenido la ocasión de tratar a un niño afecto de sacroileitis brucelósica con Minociclina y observar como de manera rápida desarrollaba un síndrome de diabe-

tes insípida y como, también de forma rápida, regresa el cuadro con la supresión del tratamiento. Las dosis empleadas fueron correctas, así como la caducidad del producto y su aspecto externo, lo que nos lleva a la conclusión de la existencia de una cierta idiosincrasia del enfermo hacia el medicamento (7), independiente de la dosis o de la duración del tratamiento, así como de la caducidad.

Hemos hecho una revisión de los efectos secundarios reseñados en los compuestos de tetraciclinas referenciados en «Vademecum Internacional de Especialidades Farmacéuticas y Biológicas» DAIMON 1985 y de las 34 especialidades consultadas, en ninguna de ellas se indica la posibilidad de producción del síndrome que nos ocupa.

CASO CLÍNICO

Se trata de un varón de 10 años de edad y que ingresa en el Servicio por presentar impotencia funcional para la marcha y dolor intenso a nivel de la articulación sacro-ilíaca, acompañado de fiebre alta. En el primer hijo de una fratría de tres, los otros hermanos, de nueve y cinco años, están sanos, así como los padres que son jóvenes. La abuela materna padece diabetes senil. La *gestación* fue bien tolerada con parto a término y normal. Pesó 3.450 grs. y el período neonatal fue normal, así como el desarrollo psicomotor. Está correctamente vacunado. Ha padecido amigdalitis esporádicas, sarampión, varicela y parotiditis.

En la *exploración física* se apreció discreta afectación del estado general, excelente desarrollo pondo-estatural (Talla 150 cms. P mayor de 97). Peso 36.800 grs. (P 75-90), bien conformado, buena coloración de piel y mucosas algo pálidas. En la exploración sistemática se encontró dolor intenso en la región sacro-ilíaca izquierda,

que le incapacita para la marcha e imposibilita la sedestación y el volteo, se agudiza con la movilización y especialmente a la flexión/abducción y más aún a flexión/abducción. En reposo adopta una posición antiálgica en decúbito supino. El resto de la exploración física es normal.

En los *exámenes complementarios*, los hematíes, hemoglobina, hematocrito, leucocitos, plaquetas y glucemia fueron normales. La VSG fue de 40 mmHg, Mantoux (—), ASLO inferior a 200 UI, PCR (++) y factor reumatoide (—). Las seroaglutinaciones a *Brucella mellitensis* alcanzaron un título de 1/640. El estudio radiológico de tórax y cadera no reveló anomalías.

Evolución: Se inicia tratamiento con Amoxicilina y antiflogísticos, hasta la positividad de las aglutinaciones, en que se instaura Estreptomicina y Minociclina a las dosis habituales (Minocín* 4 mg/Kg de dosis de ataque y 2 mg./Kg/12 horas en las siguientes), con lo que se sigue una franca mejoría del cuadro. Durante el tratamiento de Minociclina, que en total fue de 7 días, desarrolló un cuadro de poliuria, polidipsia y orina de bajas densidades que remitió a la supresión de la droga. El cuadro se instauró de forma inmediata a la iniciación del tratamiento, alcanzando al tercer día, una diuresis de 6.400 c.c./24 horas y en los días sucesivos osciló entre 3.000 y 5.000 c.c./24 horas.

De forma paralela ascendió la ingesta de líquidos. La densidad urinaria estaba alrededor de 1.000. Se realizaron urinocultivos y sedimentos que fueron normales.

Al séptimo día de tratamiento se realizó una prueba de privación de agua (comida normal, cena seca y abstención de líquidos) durante 12 horas. La diuresis alcanzada fue de 2.400 c.c./24 horas; correspondiendo los 400 c.c. a las 12 horas de la prueba.

El ionograma de orina correspondiente a los 400 c.c. de orina emitidos durante la prueba era: Na: 205 mEq/l, k/: 47 mEq/l, Cl: 155 mEq/l y la densidad de 1.013. La creatinina sérica era normal (0,5 mg/dl) la urea ascendió a 50 mg/dl (una semana después de la supresión del tratamiento era de 23 mg/dl).

El sodio sérico era de 139 mEq/l antes de comenzar la prueba, elevándose a 143 mEq/l durante la prueba y retornando a las cifras iniciales al finalizarla. La pérdida de peso al final de la prueba había sido de 800 grs.

La última dosis de Minociclina se administró a las 22 horas del séptimo día y al día siguiente, la ingestión de líquidos se reduce a 1.900 c.c. y la diuresis fue de 1.600 c.c. A los dos días el agua bebida en 24 h. fue de 1.000 c.c. y la orina emitida 950 c.c. Las densidades de orina a partir del sexto día oscilaron entre 1.020-1.030. Se dio de alta al décimo-tercer día de iniciación del tratamiento totalmente asintomático.

DISCUSIÓN

En los primeros ensayos farmacológicos de las tetraciclinas en ratas se observó una leve respuesta diurética que no fue investigada a fondo. Es a partir de los trabajos de CASTEL y SPARKS (1965) donde se demuestra que la demeclociclina tiene capacidad de producción de diabetes insípida en el hombre. SINGER y ROTEMBERG (1973) lo ponen en relación con la dosis; WILSON y cols. (1973) confirman y demuestran una mínima reducción en la capacidad de concentración urinaria.

El mecanismo de inhibición de la ADH inducida por la demeclociclina fue estudiada por DOUSA y WILSON (1973) y SINGER y ROTEMBERG (1973). La capacidad de producción de diabetes insípida en el

hombre ha sido bien estudiada en la demeclociclina, no así en otros derivados de tetraciclinas, hasta el trabajo de FELDMAN y SINGER (1974) (3) en el que estudian la acción de cinco compuestos de tetraciclina sobre la vejiga urinaria del sapo (*Bufo marinus*), estableciendo una secuencia de mayor a menor capacidad para la producción del síndrome y que correspondía a: Demeclociclina-Doxiciclina-Minociclina-Tetraciclina-Oxitetraciclina.

El mecanismo de acción para la producción de diabetes insípida parece ser que recae sobre el bloqueo de la ADH al inhibir la acción del AMP-cíclico, adenilciclase, fosfodiesterasa y proteinkinasa apuntándose la posibilidad que sea a través del poder de quelación del magnesio necesario para la actividad catalítica. Este último extremo parece poco probado (8).

La incidencia y severidad del síndrome se ha puesto en relación con dosis altas y duración del tratamiento (1), si bien otros autores relatan casos en los que las dosis eran las habituales y la presentación del cuadro sucedía a los pocos días del inicio del tratamiento.

La diferente acción de unos y otros compuestos se pone en relación con los mayores niveles de concentración renal del producto; siendo la demeclociclina la que mayor concentración alcanza. Estos niveles pueden ser cinco veces los del plasma, así como la capacidad de penetración en las células del tubulo distal renal (8).

Esta acción de bloqueo de la ADH se ha aprovechado para el tratamiento del Síndrome de secreción inapropiada de ADH, presentándose como alternativa más favorable que la restricción de agua, a veces penosa, y menos tóxica que el empleo de carbonato de litio, empleándose a dosis de 600-1.200 mg/dl, alcanzando la respuesta terapéutica a los 5-8 días de tratamiento. No se recomienda para el trata-

miento de urgencia de la hiponatremia, situación en la que sigue siendo preferible la furosemida y el suero salino hipertónico (4-5).

En nuestro caso se demuestra como, efectivamente, la dosis no influye. Se usó a la dosis habitual de 4 mg/kg. iniciales, para al día siguiente pasar a 2 mg/Kg/12 horas.

El que la minociclina sea menos capaz de producir el síndrome que la demeclociclina deberá interpretarse en sentido restringido, puesto que como decíamos antes, puede existir una cierta idiosincrasia del enfermo que lo posibilita, aún utilizando dosis habituales y en ausencia de otros condicionantes como pudiera ser insuficiencia renal.

Los efectos, como hemos visto, son reversibles y además en poco tiempo. Al día

siguiente de la supresión de la droga ya comprobamos una disminución de la diuresis y de la ingestión de agua, y en los días que siguieron, un aumento de la capacidad de concentración, llegando en el espacio de tres-cuatro días al restablecimiento de la normalidad.

Como resumen podemos decir que todos los derivados de tetraciclina pueden dar lugar a un cuadro de diabetes insípida nefrogénica resistente a la vasopresina que no está tanto dependiente del producto y la dosis empleada como de la idiosincrasia del enfermo para desarrollarlo, si bien parece más segura esta acción cuando se usa demeclociclina a dosis alta de 600 a 1.200 mg/día y por tanto habrá que tener en cuenta este efecto, como efecto secundario, en la administración de estos preparados.

BIBLIOGRAFIA

1. SINGER, I.; ROTEMBERG, G.: *Demeclocyclina-Induced nephrogenic Diabetes Insipidus. In-vivo and In-vitro Studies*. Ann. Intern. Med., 1973, 79: 679.
2. CASTELL, D. O.; SPARKS, H. A.: *Nephrogenic Diabetes Insipidus Due to Demethylchlortetracycline Hydro chloride*. JAMA, 1965, 193: 137.
3. FELDMAN, H. A.; SINGER, I.: *Comparative Effects of Tetracyclines on Water Flow Across Toadno-Urinary Bladders*. J. Pharmacol. Exp. Ther., 1974, 190: 358.
4. CHERRIL, D. A. and cols.: *Demeclocycline Treatment in the Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion*. An. Inter. Medicine, 1975, 83: 654.
5. FORREST, J. N. and cols.: *Syndrome of Inappropriate Secretion of Antidiuretic Hormone*. New. England Jour. Med., 1978, 298: 4, 173.
6. SALAZAR VILLALOBOS, V.: *Síndrome de Secreción Inadecuada en ADH*. Avances de Pediatría —II Symposium— pág. 32. Fundación Heinz Koch. Oviedo, 1985.
7. PIJNENBURG, L. E. M.: *Diabetes insipidus after use of DMCT*. Ned. Tijdschr. Geneesk., 1966, 110: 318.
8. DOUSA, T. P.; WILSON, D. M.: *Effects of Demethylchlortetracycline on cellular action of antidiuretic hormone «in vitro»*. Kidney Int., 1974, 5: 279.

HACE 25 AÑOS

Epidemiología de la poliomielitis en Asturias (1950-1961)

P. V. ALVAREZ SUÁREZ y J. L. CAJIGAL

Los datos fueron obtenidos a través de los Servicios de Estadística de la Jefatura Provincial de Sanidad de Asturias. Además fueron completados con los que se obtuvieron de los Servicios de Rehabilitación del Hospital General de Asturias y de los proporcionados, a nivel particular, por los doctores. J. Unterreiner y A. Alvarez Blanco. Su ayuda permitió obtener unos datos reales muy superiores a los oficiales. De los 539 casos reunidos sólo se habían notificado oficialmente 333 (61 %).

El número de casos anuales aumentó desde 9 en 1950 hasta alcanzar el máximo nivel en 1955 (93 casos). Hubo amplias oscilaciones anuales pero sin clara tendencia a la disminución ya que en 1961 se recogieron 63 casos.

La mayor incidencia correspondió a los niños de 1-2 años y supusieron el 24,3 % de la totalidad. Los varones enfermaron algo más frecuentemente, sumando el 54,9 %. La distribución estacional fue muy desigual, progresando a partir de marzo hasta llegar al máximo en julio (90 casos) y agosto (83 casos), meses en los que las cifras se multiplicaban por 8 ó 9. De acuerdo a la presentación clínica la distribución fue la siguiente: Formas respira-

torias: 27; Formas paralíticas: 508 (monopléjicas: 262; dipléjicas 175; tri o cuadripléjicas: 61; otros músculos 10). La mortalidad recogida fue muy similar a la del resto de España, variando alrededor del 4,7 % de los casos diagnosticados.

Comentario

En junio de 1962 nuestra Sociedad se reunió en Gijón para trabajar sobre un tema de la mayor importancia: La poliomielitis. Es preciso releer las crónicas de aquellos días, escritas por las personas que las vivieron, para hacerse una idea real de la extraordinaria gravedad sanitaria y social que aquella enfermedad tuvo. También así se puede valorar en su justa medida el beneficio incalculable que la vacuna antipoliomielítica proporcionó. Entre las numerosas ponencias presentadas en aquella reunión es una muestra la de los doctores. P. Víctor Alvarez y J. L. Solís Cajigal, organizadores y anfitriones de las Sesiones Clínicas. Con gran entusiasmo consiguieron unas cifras epidemiológicas reales y fiables. Con la perspectiva de 25 años transcurridos deprime comprobar lo poco que se avanzó en la recogida oficial de datos sanitarios en nuestro país. En este aspecto, por desgracia, los avances no han ido en paralelo y consonancia con los científicos (A.B.Q.).

NORMAS DE PUBLICACION

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

Las colaboraciones pueden consistir en revisiones científicas, estudios originales y multicéntricos, casos clínicos, imágenes radiológicas, artículos sobre sanidad pública y sobre pediatría extrahospitalaria, protocolos diagnósticos o terapéuticos, cartas al editor y editoriales acerca de temas de actualidad. Habitualmente estos últimos serán solicitados por la dirección del BOLETÍN de acuerdo al contenido de cada número, pero también se recibirán aportaciones espontáneas.

PREPARACIÓN DE LOS MANUSCRITOS:

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

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

RESUMEN Y PALABRAS CLAVE:

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

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

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

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

ARTÍCULOS:

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

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

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

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

BIBLIOGRAFÍA:

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

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

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

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

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

TABLAS:

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

FIGURAS:

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

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

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

ENVÍO DE LOS ORIGINALES:

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

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

— Releer el texto y corregir los errores mecanográficos.

— Comprobar que se incluyen todas las tablas y figuras y que están «colgadas» en el texto.

— Comprobar que se envían 2 copias y que se guarda 1 copia más.

— Asegurarse que las figuras están bien protegidas.

NOTICIARIO

III CURSO DE AVANCES EN CIRUGÍA PEDIÁTRICA

CIRUGÍA HEPÁTICA EN LA INFANCIA
(excepto transplantes)

SERVICIO DE CIRUGÍA PEDIÁTRICA
Hospital «Ntra. Sra. de Covadonga»

OVIEDO

Viernes, 27 de marzo de 1987

PROGRAMA CIENTÍFICO

9,30 INAUGURACIÓN. Dr. D. Francisco Ortega Suárez. *Director Provincial del Insalud. Oviedo.*

«Introducción al tema de la cirugía hepática en la infancia». Dr. D. Juan L. Teixidor de Otto.

10,00 COMUNICACIONES. Presidente Dr. D. Santiago Ruiz Company.

1. *Patología hepática quirúrgica*. Dres.: F. Aguilar, L. Martín Sanz, J. Soletto, E. Molina, E. Estévez, J. M. Angulo, R. Fernández Valadés, E. de Tomás y P. Palop.

2. *Traumatismos hepáticos en la infancia: Parámetros diagnósticos y terapéuticos*. Dres.: A. Gómez-Fraile, J. Cuadros, A. Vilariño, I. Benavent, I. Cano, L. Díaz Gómez, J. J. Matute y F. J. Berchi.

3. *Actitud ante el traumatismo hepático. Presentación de nuestra casuística*. Dres.: José Aza, Carlos Gutiérrez, A. Miyar y M. D. Martínez.

4. *Tisucol como hemostático en hepatectomías*. Dres.: V. Martínez Ibáñez, A. Marqués Gubern y A. I. Jiménez.

5. *Masas hepáticas no infecciosas en la infancia. Revisión de la casuística*. Dres.: F. J. Berchi, A. Gómez-Fraile, J. Cuadros, A. Vilariño, I. Cano, L. Díaz Gómez y J. Parise.

6. *Sepsis neonatal precoz*. Dr. A. Belausregui.

7. *Diagnóstico y prevención de la hepatitis por virus B*. Profesor Dr. M. Crespo y Dr. C. Bousoño.

8. *Cuidados de enfermería en Cirugía Hepática*. Sara Maroto, M.^a Jesús de la Vega y Carmen Heres.

DISCUSIÓN - DESCANSO

12,30 COMUNICACIONES: Presidente Dr. Juan G. Utrilla.

9. *Hepatoblastoma*. Dres.: A. Marqués Gubern, V. Martínez Ibáñez y A. I. Jiménez.

10. *Tumores hepáticos. Evolución 1963-1986*. Dres.: Juan G. Utrilla, M. Gámez, F. Rivilla y L. Lassaletta.

11. *El uso del Láser en las resecciones hepáticas infantiles*. Profesor J. Waldschmidt y Dr. H. P. Berlien.

12. *La cirugía de las malformaciones de las vías biliares*. Dr. Santiago Ruiz Company.

DISCUSIÓN

15,00 COMIDA DE TRABAJO

SALON DE ACTOS DEL COLEGIO OFICIAL DE MEDICOS

17,00 COMUNICACIONES. Presidente Dr. J. Berchi García.

13. *Quistes hidatídicos de hígado. Resultados.* Dres.: A. Queizán, P. López Pereira, M. J. Martínez Urrutia y J. G. Utrilla.

14. *Hidatidosis de localización hepática en la infancia: Nuestra experiencia.* Dres.: I. Cano, A. Vilaríño, J. Cuadros, A. Gómez, E. Portela, J. J. Matute y F. J. Berchi.

15. *Aspectos quirúrgicos de la hidatidosis hepática complicada y/o múltiple y su seguimiento.* Dres.: B. Aomar Abdel-Lah, D. Fernández Alvarez, V. Salazar y A. Gómez Alonso.

DISCUSIÓN. Presidente: Profesor Dr. L. Martín Sanz.

16. *Cálculos biliares en Pediatría.* Dres.: P. Burgués, J. A. Zapico, J. M. Capilla, M. Almoyna y J. L. Teixidor.

17. *Anomalías de las vías biliares. Casuística y resultados.* Dres.: L. Lassaletta, López Pereira, J. J. Martínez Urrutia, S. Alonso y J. G. Utrilla.

18. *Colestasis.* Dres.: V. Martínez Ibáñez, A. Marqués Gubern y A. I. Jiménez.

19. *Factores pronósticos en la atresia biliar.* Dr. J. Vázquez.

20. *Quiste de colédoco.* Dres.: A. Vilaríño, A. Gómez-Fraile, J. Parise, I. Cano, J. J. Matute, M. Navarro y F. J. Berchi.

21. *Quistes de colédoco en neonatos y niños pequeños.* Dres.: J. L. Teixidor, F. Negro, J. A. Zapico, J. M. Capilla y C. Almoyna.

22. *Nuevas técnicas de diagnóstico y tratamiento de la patología hepática y biliar.* Dr. P. Olivares.

23. *Perforación espontánea de la vía biliar.* Dres.: F. Rivilla, J. C. de Agustín, M. Gutiérrez, P. López Pereira y J. Díez Pardo.

DISCUSIÓN

DESCANSO

20,00 ACADEMIA MÉDICO QUIRÚRGICA ASTURIANA. Conferencia del Dr. D. Santiago Ruiz Company.

TEMA: «Momento actual de la cirugía hepática infantil en España».

CLAUSURA DEL III CURSO DE AVANCES EN CIRUGÍA PEDIÁTRICA.

SECRETARIA DE LA REUNION

Servicio de Cirugía Infantil
Centro Materno Infantil
Hospital «Ntra. Sra. de Covadonga»
Srta. Rosario R. Fernández González
Teléfonos (985) 230450 y 244050. Ext.: 268

IV CURSO INTERNACIONAL DE PERINATOLOGIA

Que se celebrará en el Edificio de Ciencias de la Universidad de Navarra (Pamplona, España), los días 8, 9 y 10 de junio de 1987.

CONTENIDO DEL CURSO
PROFESORES Y CONFERENCIAS

1. E. BANCALARI M.D. (USA)
 - Nuevas aportaciones en la prevención y el manejo del fallo respiratorio del recién nacido.
 - Retinopatía del prematuro: un problema que persiste.
2. F. BATTAGLIA M.D. (USA)
 - Nutrición de la madre y del feto.
 - Retraso del crecimiento intrauterino: manejo obstétrico y neonatal.
 - Alteraciones electrolíticas en el recién nacido.
3. CH. BAUER M.D. (USA)
 - Nuevas perspectivas en la evolución de los recién nacidos de bajo peso.
4. J. M. CARRERA M.D. (ESPAÑA)
 - Valoración del sufrimiento fetal crónico por estudios del flujo vascular transplacentario.
5. W. W. CLEVELAND M.D. (USA)
 - Crecimiento postnatal de niños con retraso del crecimiento intrauterino.

III CURSO DE ASISTENCIA PRIMARIA EN PEDIATRIA

Curso 1986 - 87
SANTANDER

PROGRAMA

Jueves, 22 de enero (19,00 horas).

Patología quirúrgica visible y palpable en el niño. Dr. J. TOVAR.

Jueves, 29 de enero (19,00 horas).

Aportación de la Atención Primaria a la detección de reacciones adversas a medicamentos. Dra. D. CAPELLA y Dra. M. A. DE COS.

Jueves, 5 de febrero (19,00 horas).

Prevención de la Deficiencia mental. Posibilidades de atención al deficiente en Cantabria. Dr. J. REVUELTA y J. A. DEL BARRIO.

Jueves, 12 de febrero (19,00 horas).

Programa de Salud Escolar en Cantabria. Dra. E. GALA y Dr. J. L. BILBAO.

Jueves, 19 de febrero (19,00 horas).

Problemas de lenguaje y audición. Dr. J. BEZOS y R. PELAYO.

Jueves, 26 de febrero (19,00 horas).

Vacunaciones. Estado actual y nuevas vacunas. Dra. B. MARTÍNEZ-HERRERA y Dra. I. GIL.

Jueves, 5 de marzo (19,00 horas).

Entrenamiento del control de esfínteres en niños normales y actitud ante la enuresis nocturna. Dra. C. BONILLA y C. PEÑA.

Jueves, 12 de marzo (19,00 horas).

Lactancia materna. Aspectos prácticos. Dr. A. GONZÁLEZ DE ALEDO.

Jueves, 26 de marzo (19,00 horas).

Accidentes en la infancia. Dr. V. MARTÍNEZ, Dr. A. QUESADA y Dr. M. GARCÍA FUENTES.

6. E. V. COSMI M.D. (ITALIA)

- Manejo del pre-término y del recién nacido.

7. R. HUCH M.D. (SUIZA)

- PO₂ transcutánea, aspectos fisiológicos y experiencia clínica en Perinatología.
- Ejercicio durante el embarazo.
- Exposición crónica y temporal a la altitud durante la gestación.

8. F. KUBLI M.D. (ALEMANIA FEDERAL)

- Manejo de la ruptura prematura de membranas.
- Estados de comportamiento fetal.
- Medición del flujo sanguíneo fetal (Doppler).

9. E. LEBENTHAL M.D. (USA)

- Vaciamiento gástrico y vómitos en el neonato.
- Influencia del desarrollo del tracto gastrointestinal en la alimentación del prematuro.

10. F. MAYOR-ZARAGOZA M.D. (ESPAÑA)

- Alteraciones neurológicas perinatales: bases moleculares.

11. R. PAUL M.D. (USA)

- Valoración «ante-partum» del bienestar fetal.
- Valor de la estimulación acústica fetal.
- Lesiones fetales antes del parto: sus causas y sus manifestaciones en la frecuencia cardíaca fetal.

12. J. QUERO-JIMÉNEZ M.D. (ESPAÑA)

- Hemorragias intraventriculares en el recién nacido: manejo preventivo.

13. J. SINCLAIR M.D. (CANADA)

- Regulación de la temperatura y balance energético en el recién nacido.
- Alimentación del pre-término.
- Asfixia perinatal.

14. J. M. THOULON M.D. (FRANCIA)

- Riesgos perinatales de las pruebas diagnósticas antenatales: amniocentesis, punción del cordón umbilical y biopsia corial.

15. I. VILLA-ELIZAGA M.D. (ESPAÑA)

- Aspectos actuales de los oligoelementos en medicina perinatal.

Jueves, 2 de abril (19,00 horas).

Ortopedia infantil: Alteraciones de los ejes inferiores en los niños. Dr. J. J. MORENO y Dr. R. PRIETO.

Jueves, 9 de abril (19,00 horas).

Exploración radiológica de las vías respiratorias. Dr. H. CORTINA.

Jueves, 7 de mayo (19,00 horas).

Problemática del niño en las Escuelas infantiles (Guarderías). Aspectos sanitarios y psico-pedagógicos. Dra. M. P. MARTÍNEZ SOLANA y V. DÍEZ TOMÉ.

Jueves, 14 de mayo (19,00 horas).

Alergia nasal. Dr. J. RAMA.

Jueves, 21 de mayo (19,00 horas).

Patología psiquiátrica más frecuente en la práctica pediátrica. Dra. M. D. CRESPO.

Jueves, 28 de mayo (19,00 horas).

Síndrome de hiper-reactividad de las vías aéreas en los niños. Dr. E. SÁNCHEZ VILLARES.

Secretaría del Curso:

Dra. M. J. LOZANO.
Departamento de Pediatría.
Hospital Cantabria.
39008 Santander.

Director del Curso:

Dr. M. GARCÍA FUENTES.

X REUNION ANUAL DE HEMATOLOGIA PEDIATRICA

Santander, 19 y 20 de junio de 1987

LINFOMAS NO HODGKIN EN LA INFANCIA

Organizado por:

UNIDAD DE HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA
SERVICIO DE HEMATOLOGÍA
Hospital Nacional «Marqués de Valdecilla»

Lugar:

Hotel Santermar
SANTANDER

PROGRAMA CIENTÍFICO

Viernes, día 19

9 h. *Introducción.* Dra. Sharon B. Murphy.

9,30 h. *Epidemiología y Etiopatogenia de los L.N.H. infantiles.* Dr. J. Donat Colomer.

10 h. *Aportación del estudio radiológico al diagnóstico y manejo del L.N.H. infantil.* Dr. J. Vidal Sampedro.

10,30 h. *Discusión.*

11 h. *Café.*

11,30 h. *Inmunomorfología de los linfomas no Hodgkin infantiles.* Dra. C. Rivas.

12,30 h. *Discusión.*

13 h. *Comunicaciones al tema.* Moderador: Dr. E. Conde García.

14 h. *Comida de trabajo.*

16 h. *Metodología en el diagnóstico del L.N.H.* Dra. E. Bureo Dacal.

16,30 h. *Comunicaciones al tema.* Moderador: Dr. F. J. Alvarez Guisasola.

19 h. *Reunión administrativa de la Sociedad de Hematología Pediátrica.*

21 h. *Cena Conmemorativa de la Reunión.*

Sábado, día 20

9 h. *Tratamiento quimioterápico de los L.N.H. infantiles.* Dra. Sharon B. Murphy.

10 h. *Discusión.*

10,30 h. *Transplante de médula ósea en el L.N.H.* Dr. A. Iriondo Atienza.

11 h. *Discusión.*

11,30 h. *Café.*

12 h. *Comunicaciones al tema.* Moderador: Dr. J. J. Ortega Aramburu.

13,30 h. *Clausura.*

14 h. *Comida de trabajo.*

Secretaría:

Unidad de Hematología Pediátrica.
Hospital Nacional Marqués de Valdecilla.
Teléf. (942) 33 00 00 Ext. 295.
Apdo. de Correos 2287.
SANTANDER.

SOCIEDAD DE PEDIATRÍA DE ASTURIAS, CANTABRIA Y CASTILLA Y LEÓN

Premio «Guillermo Arce» sobre Nutrición Infantil-1987 PATROCINADO POR NESTLE

La Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria y Castilla y León convoca un Premio denominado «Guillermo Arce», sobre Nutrición Infantil, al que podrán concurrir únicamente los miembros de esta Sociedad

BASES

1. La cuantía del premio es de 300.000 pesetas.
2. Para concursar es necesario ser miembro de la Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria y Castilla y León, siendo incompatible el carácter de participante y de miembro del Tribunal que juzga el premio.
3. Los trabajos que se presenten, necesariamente han de versar sobre cualquier aspecto de nutrición infantil, siendo condición indispensable el que sean originales, que no hayan sido publicados y que no hayan sido premiados.
4. La extensión de los trabajos ha de ajustarse entre 20 y 60 cuartillas holandesas, mecanografiadas a doble espacio. La iconografía, tablas y bibliografía pueden ir aparte.
5. La fecha tope de entrega será el 15 de mayo de 1987 y el fallo del Jurado se dará a conocer antes del 30 de junio del mismo año.
6. El lugar de recepción de los trabajos será la Secretaría de la Sociedad.
7. Los trabajos se enviarán de forma anónima, y para ello en un sobre y bajo lema se mandarán 5 originales. En un segundo sobre cerrado se constatará por fuera el lema y en el interior figurará el nombre y la dirección del autor o autores.
8. El Tribunal que juzgue el premio será designado por la Junta Directiva de la Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria y Castilla y León y constará de 5 miembros, uno de los cuales tendrá carácter de Presidente y será el Presidente de dicha Sociedad, o miembro de la Junta Directiva en quien delegue. De los 4 vocales, uno o más podrán no ser socios de esta Sociedad de Pediatría.
9. El premio puede quedar desierto.
10. El trabajo premiado pasará a ser propiedad de la Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria y Castilla y León, quien de acuerdo con la Sociedad patrocinadora, podrá proceder a su publicación íntegra o resumida.
11. Los trabajos no premiados podrán ser retirados dentro de los 30 días siguientes a la entrega del premio.
12. Cualquier duda en la interpretación de estas bases o incidencias surgidas que no estén previstas en estas normas, serán resueltas por el Tribunal si hubiera sido nombrado, y en su defecto, por la Junta Directiva de esta Sociedad.
13. Los participantes, al entregar sus trabajos, aceptan de antemano las bases establecidas.

Diciembre 1986

EL PRESIDENTE

EL SECRETARIO

Convocatoria del Premio ORDESA de Investigación 1987 sobre Pediatria Extrahospitalaria

La Sección de Pediatría Extrahospitalaria de la A.E.P. convoca un premio dotado con 1.000.000 de pesetas, patrocinado por ORDESA, S.A.

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

B A S E S

1. El trabajo deberá versar sobre un tema libre de Pediatría Extrahospitalaria.
2. Uno de los firmantes deberá pertenecer como miembro numerario o agregado a la Sección Pediatría Extrahospitalaria de la A.E.P.
3. El trabajo deberá ser realizado totalmente en nuestro país y no puede haber sido publicado parcial o totalmente.
4. El trabajo deberá presentarse escrito a doble espacio en hoja Din A4 y no será superior a 100 páginas, que deberán contener, si es necesario, los gráficos, fotos y tablas correspondientes. Se entregará original y 6 copias.
5. El trabajo quedará en propiedad de la firma patrocinadora.
6. La fecha límite de presentación de los trabajos será el 15 de julio de 1987.
7. Los trabajos deberán remitirse por correo certificado a la Sección de Pediatría Extrahospitalaria —Secretaría— Avda. Kansas City, 38 bajos —41007 Sevilla—. En el remite no deberá constar el nombre ni dirección de ninguno de los firmantes. En su interior y en sobre aparte cerrado, en el que constará un lema, deberá incluirse el trabajo con título y sin nombre de los autores. En otro sobre cerrado constará el mismo lema en el exterior y en el interior, el título del trabajo y nombre de los autores.
8. El Tribunal quedará constituido por los miembros de la Junta Directiva de la Sección. Los miembros de la Junta Directiva no podrán optar al premio mientras dure su mandato. Si algún miembro del Tribunal tuviese vínculo familiar directo con un concursante, deberá ser sustituido por sorteo, por otro miembro numerario.
9. El trabajo premiado será presentado los días 29, 30 y 31 de octubre en la II Reunión Anual de Pediatría Extrahospitalaria que se celebrará en Barcelona. El premio será otorgado junto con el diploma acreditativo en la misma Reunión en presencia del Presidente de la A.E.P. y de un representante de la firma patrocinadora.
10. Con la finalidad de preservar el anonimato, serán excluidos aquellos trabajos en los que figuren algunos datos de identificación tales como Centros Hospitalarios, nombres de poblaciones, etc., que puedan identificar al autor o autores del trabajo.
11. A criterio del Jurado, el premio podrá quedar desierto, en cuyo caso, el importe del mismo será entregado a una Institución Benéfica relacionada con la infancia.
12. Los trabajos no premiados podrán ser solicitados por los autores a ORDESA, S. A. dentro del plazo de un año, indicando el título del mismo.
13. El fallo del Tribunal será inapelable, no comprometiéndose a mantener correspondencia concerniente a los trabajos presentados y estando capacitados para solicitar cuantas consultas crea oportunas.
14. La publicación y difusión de dicho premio a nivel nacional será realizada por la firma patrocinadora.

A LA DOCENCIA EN FORMACION CONTINUADA DE PEDIATRAS EXTRAHOSPITALARIOS

La Sección de Pediatría Extrahospitalaria de la A.E.P. convoca dicha Distinción, cuya dotación es de 500.000 ptas. y dos accésit de 250.000 ptas. cada uno, bajo el patrocinio de la firma S.A.E. WANDER.

Se distinguirá al Pediatra que en el período de la convocatoria de la Distinción haya pronunciado la mejor Conferencia sobre un tema libre de Pediatría Extrahospitalaria dirigido a Pediatras en Formación Continuada.

Los trabajos que opten a esta Distinción deberán ajustarse a las siguientes Bases.

B A S E S

1. La convocatoria de la Distinción queda abierta a partir del 1 de enero de 1987 cerrándose la admisión de trabajos el 15 de julio de este mismo año.
2. Podrán optar a ella todos los miembros de la Asociación Española de Pediatría.
3. El texto de la Conferencia pronunciada deberá ser escrito a doble espacio y en folios tipo «holandés» adjuntándose cuantas gráficas, diapositivas, vídeo, films o figuras que se crean necesarias para una mayor valoración por el Jurado. Se presentará documentación acreditativa de la participación en el curso donde se haya impartido la Conferencia adjuntando Certificado del Director del Curso, Programa General e indicando número de asistentes.
4. La Conferencia tiene que haber sido pronunciada en el período de la convocatoria y dentro de nuestro país.
5. Será preceptivo enviar siete copias de los documentos que se presenten.
6. La documentación deberá remitirse por correo certificado a:

S.A.E. WANDER
Gran Vía de les Corts Catalanes, 766
08013-Barcelona

indicando en el sobre
«**DISTINCION WANDER**».

Ni en el remite ni en el Trabajo debe constar el nombre del firmante, sino el *lema*. En sobre cerrado en el que figurará el lema en el exterior, se incluirá el título de la Conferencia y el nombre del firmante junto con la documentación acreditativa.
7. El Jurado estará formado por:
Los miembros de la Junta Directiva de la Sección de Pediatría Extrahospitalaria de la A.E.P.
Si algún miembro del Jurado optara a la Distinción deberá ser sustituido por un vocal de Pediatría Extrahospitalaria de la A.E.P. de la Junta Directiva de una Sociedad Regional o Provincial elegido por sorteo.
8. A criterio del Jurado la Distinción podrá quedar desierta, en cuyo caso, la dotación de la misma sería entregada a una institución benéfica, a decidir por la Empresa patrocinadora.
9. El fallo del Jurado será inapelable, no comprometiéndose a mantener correspondencia concerniente a los documentos presentados y estando capacitado para solicitar cuantas consultas crea oportunas.
10. Los documentos presentados y que el Jurado no haya considerado ganadores de la Distinción podrán ser solicitados por el firmante a S.A.E. WANDER, indicando el *lema* del mismo.
11. La **DISTINCION WANDER** será otorgada en la Reunión Anual de la Sección de Pediatría Extrahospitalaria haciendo entrega al ganador de la dotación y el diploma acreditativo en presencia del Presidente de la A.E.P. y de su representante de S.A.E. WANDER.
12. La firma patrocinadora se reserva el derecho de publicar y difundir los temas premiados.
13. La participación en esta convocatoria lleva implícita la aceptación de estas bases.

CATEDRA DE PEDIATRIA
DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE
SALAMANCA

(Prof. Dr. V. Salazar)

CURSO MONOGRAFICO DEL DOCTORADO
(1986-1987)

INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS

Director: Prof. Dr. F. Lorente

19 mayo 1987. «Estructura del sistema inmunológico. Dinámica de respuesta». F. LORENTE.

20 mayo 1987. «Exploración del sistema inmunológico en Inmunodeficiencias primarias». M. V. RASCÓN.

22 mayo 1987. «Deficiencias predominantemente de anticuerpos». F. LORENTE.

26 mayo 1987. «Inmunodeficiencias combinadas». M. MURIEL.

27 mayo 1987. «Inmunodeficiencias asociadas a otros defectos mayores». M. MURIEL.

29 mayo 1987. «Deficiencias de fagocitosis». F. LORENTE.

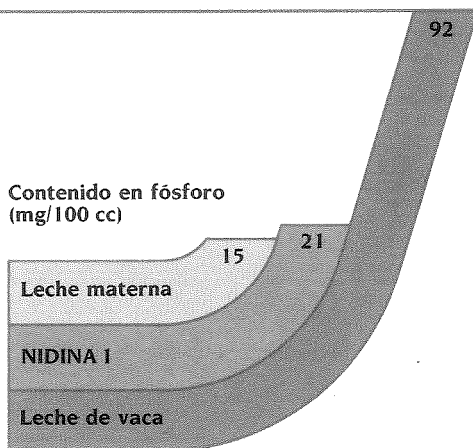
1 junio 1987. «Deficiencias de complemento». A. ROMO.

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

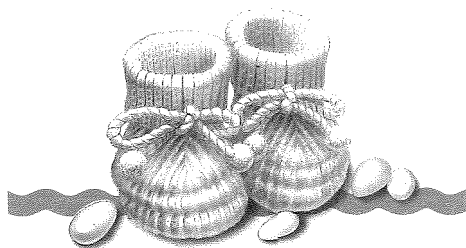
Leche de 2.ª edad

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®

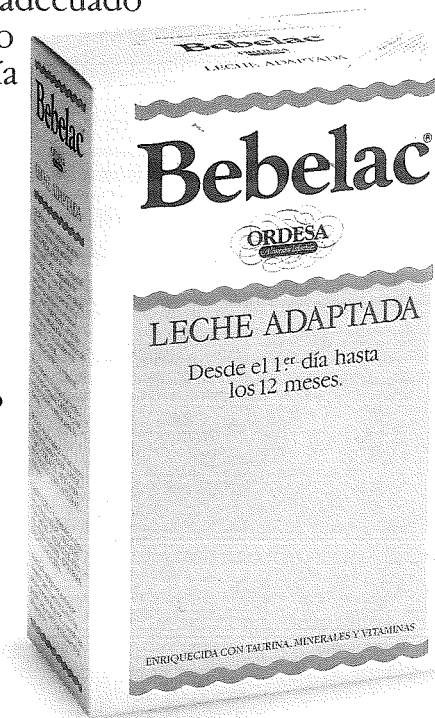
Una fórmula que vale por dos

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.
- Enriquecida 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