



VOL. XLIII ■ Nº 186 ■ 4/2003

Boletín de Pediatria



SOCIEDAD DE PEDIATRÍA DE ASTURIAS,
CANTABRIA, CASTILLA Y LEÓN

Miembro de la Asociación Española de Pediatría

ERGON

Boletín de Pediatria

VOL. XLIII ■ Nº 186 ■ 4/2003

<http://www.sccalp.org/boletin.htm>



SOCIEDAD DE PEDIATRÍA DE ASTURIAS, CANTABRIA, CASTILLA Y LEÓN

Miembro de la Asociación Española de Pediatría



Incluido en el Índice Bibliográfico Español de Ciencias de la Salud (IBECs)

JUNTA DIRECTIVA DE LA SOCIEDAD DE PEDIATRÍA DE ASTURIAS, CANTABRIA, CASTILLA Y LEÓN

PRESIDENTA:

María José Lozano de la Torre

VICEPRESIDENTE POR ASTURIAS:

Carlos Bousoño García

VICEPRESIDENTE POR CASTILLA Y LEÓN:

Javier Domínguez Vallejo

SECRETARIO:

Víctor Canduela Martínez

TESORERO:

Vicente Madriagal Díez

PRESIDENTE DEL PATRONATO DE LA

FUNDACIÓN ERNESTO SÁNCHEZ VILLARES:

Manuel Crespo Hernández

DIRECTOR DEL BOLETÍN:

José Luis Herranz Fernández

VOCALES:

SECCIÓN PROFESIONAL:

Luis Miguel Fernández Cuesta

PEDIATRÍA EXTRAHOSPITALARIA:

Begoña Domínguez Aurrecochea

CIRUGÍA PEDIÁTRICA:

Félix Sandoval González

ASTURIAS:

María Fernández Francés

ÁVILA:

José María Maillo del Castillo

BURGOS:

Elsa Rámila de la Torre

CANTABRIA:

M^a Paz Martínez Solana

LEÓN:

Ángeles Suárez Rodríguez

PALENCIA:

Irene Casares Alonso

SALAMANCA:

Dorotea Fernández Álvarez

SEGOVIA:

M^a Ángeles García Fernández

VALLADOLID:

M^a Dolores Sánchez Díaz

ZAMORA:

Carlos Ochoa Sangrador

RESIDENTES:

ASTURIAS:

David Pérez Solís

CANTABRIA:

Elena Pérez Belmonte

CASTILLA-LEÓN:

Ignacio Díez López

COMITÉ EDITORIAL DEL BOLETÍN DE LA SOCIEDAD DE PEDIATRÍA DE ASTURIAS, CANTABRIA, CASTILLA Y LEÓN

DIRECTOR FUNDADOR:

Ernesto Sánchez Villares[†]

DIRECTOR:

José Luis Herranz Fernández

SECRETARIOS DE REDACCIÓN:

Carlos Ochoa Sangrador

Carlos Díaz Vázquez

(Internet y Pediatría)

Ernesto de Diego García

(Cirugía Pediátrica)

CONSEJO DE REDACCIÓN:

Rafael Palencia Luaces

Ana Argumosa Gutiérrez

Ignacio Carvajal Urueña

SECRETARÍA DE REDACCIÓN

Dpto. de Ciencias Médicas y Quirúrgicas

(Área de Pediatría).

Facultad de Medicina

Avda. Cardenal Herrera Oria, s/n.

39011 Santander.

Tel.: (942) 20 25 20 (ext. 73014).

Fax: (942) 20 19 91

EDICIÓN Y PUBLICIDAD

EDICIONES ERGON, SA.

C/ Arboleda, 1. 28220 Majadahonda (Madrid)

Tel. (91) 636 29 30. Fax (91) 636 29 31

estudio@ergon.es

Soporte Válido. Ref. SVR nº 23

ISSN: 0214-2597

Depósito legal: S-74-1960

Impreso en papel libre de ácido



Printed on acid free paper

Sumario

EDITORIAL

- 353 Manuel Quero Jiménez, pionero de la Cardiología pediátrica española
M. Crespo

CONFERENCIA INAUGURAL

- 356 Avances en la genética molecular de las enfermedades de la infancia.
E. Coto García, V. Álvarez Martínez

MESA REDONDA: AVANCES EN PATOLOGÍA NUTRICIONAL

- 362 Anorexia, bulimia y trastornos crónicos alimenticios. Conocimientos y especulaciones.
J. Menéndez Arango

- 369 La otra cara de la diabetes.
M.F. Rivas Crespo

- 376 Alimentos funcionales. Su papel en la nutrición preventiva y curativa.
R. Tojo Sierra, R. Leis Trabazo

- 396 Significado y valor de los marcadores serológicos de la enfermedad celíaca
E. Arranz, J.A. Garrote, A. León, C. Calvo, A. Blanco-Quirós

CONFERENCIAS

- 401 Patología de retina en el niño y el adolescente
E. Sánchez Jacob

- 409 La Escuela de Pediatría del Prof. Arce en la Asturias coetánea del Prof. Sánchez-Villares:
J.L. Solís Cajigal, P. Víctor Álvarez y E. Rodríguez-Vigil
J.B. López Sastre, M. Roza Suárez, G. Solís

- 414 Manuel Quero y la Cardiología pediátrica en España
J. Ardura Fernández

PREMIO DE NUTRICIÓN

- 417 Estudio del crecimiento de niños sanos contemporáneos. Influencia del modelo de lactancia sobre el estado nutricional
J.M. Marugán de Miguelsanz, M.C. Torres Hinojal, M.B. Herrero Mendoza, M.B. Robles García.

CONFERENCIA DE CLAUSURA

- 434 Corazones univentriculares. Treinta años después
M.J. Maître Azcárate

- 445 COMUNICACIONES

- 468 PROGRAMA CIENTÍFICO

Summary

EDITORIAL

- 353 Manuel Quero Jiménez, pioneer of Spanish pediatric cardiology
M. Crespo

OPENING LECTURE

- 356 Advances in molecular genetics of childhood diseases
E. Coto García, V. Álvarez Martínez

ROUND TABLE: ADVANCES IN NUTRITIONAL DISEASES

- 362 Anorexia, bulimia and chronic eating disorders. Knowledge and speculations
J. Menéndez Arango

- 369 The other side of diabetes
M.F. Rivas Crespo

- 376 Functional foods. Their role in preventive and curative nutrition
R. Tojo Sierra, R. Leis Trabazo

- 396 Significance and value of serological markers in celiac disease
E. Arranz, J.A. Garrote, A. León, C. Calvo, A. Blanco-Quirós

LECTURES

- 401 Retina disease in the child and adolescent
E. Sánchez Jacob

- 409 The Pediatric school of Prof. Arce in Asturias in the time of Prof. Sánchez-Villares:
J.L. Solís Cajigal, P. Víctor Álvarez and E. Rodríguez-Vigil
J.B. López Sastre, M. Roza Suárez, G. Solís

- 414 Manuel Quero and pediatric cardiology in Spain
J. Ardura Fernández

NUTRITION AWARD

- 417 Study of growth in contemporary healthy children. Influence of breast-feeding model on
nutritional status
J.M. Marugán de Miguelsanz, M.C. Torres Hinojal, M.B. Herrero Mendoza, M.B. Robles García.

CLOSING LECTURE

- 434 Univentricular hearts. Thirty years later
M.J. Mañtre Azcárate

- 445 COMMUNICATIONS

- 468 SCIENTIFIC PROGRAM

Editorial

Manuel Quero Jiménez, pionero de la Cardiología pediátrica española

M. CRESPO

Universidad de Oviedo. Hospital Universitario Central de Asturias.

En este XVI Memorial Guillermo Arce-Ernesto Sánchez Villares se entrega la medalla, a título póstumo, al Dr. Manuel Quero Jiménez concedida por unanimidad en la reunión del Comité del Memorial en Salamanca en noviembre de 2002. Falleció en Madrid el 22 de agosto cuando se encontraba en fase de preparación de la Conferencia de Clausura. La Dra. María Jesús Maître Azcárate, ha concluido el trabajo iniciado y lo ha hecho en nombre y como homenaje a su entrañable maestro y amigo.

Fue un apasionado militante de la ciencia cardiológica pediátrica, a quien "nada humano le fue ajeno". Entregado a la medicina, descuidó en demasía su propia salud. Sin Manuel Quero no se puede entender la cardiología pediátrica española; tampoco sin cardiología pediátrica se alcanza a hacerlo con la vida de Quero. Fue una fortuna conocerlo. Por eso, en el adiós hay mucho sentimiento. Su palabra sosegada, su mirada limpia, su aspecto distraído, encerraba una inmensa humanidad. Aquella a la que, en la emotiva celebración religiosa en el Salón de Actos del Hospital Universitario Ramón y Cajal, aludía reiteradamente el celebrante.

Maître ha resumido la evolución experimentada a lo largo de estos años, en una patología ciertamente compleja, a la que nuestro homenajeado contribuyó decisivamente. Sus aportaciones al estudio de estos "corazones univentriculares" han sido originales y brillantes, tanto en el diagnóstico anatómico de sus variantes, como en el manejo médico y en las indicaciones quirúrgicas. "Es obvio que Manolo habría terminado el trabajo mejor de lo que yo he hecho, pero he procurado seguir el esquema que dejé"....."espero

desarrollar el tema de una manera más amena, para que todos nos entretengamos un poco, incluso Manolo que quizás nos oiga", escribe Maître al enviar el original que publicamos en este mismo Boletín de Pediatría.

Con la muerte de Quero perdemos una de las personalidades que mayor empeño puso por el reconocimiento oficial de las "especialidades" (o áreas de capacitación específica) de la pediatría española.

Fue un científico destacado, un gran docente y un amigo "excelente e inolvidable". Bregó incansablemente con don Ernesto en pro del reconocimiento de la cardiología pediátrica como especialidad. Treinta años después de la primera aportación de Sánchez Villares en Granada, hemos sido testigos de momentos cambiantes de esperanza y de desilusión. Me gustaría apostar por los primeros, ahora que el Pleno del Consejo Nacional de Especialidades Médicas ha reiterado su aprobación y la Ley de Ordenación de las Profesiones Sanitarias, ofrece perspectivas para su desarrollo.

Testimonios extraídos de las ideas de Arce, Sánchez Villares y, también del mismo Quero y de juicios de relevantes figuras de la medicina española nos ayudarán a completar esta breve aproximación a su protagonismo en la cardiología pediátrica española.

"El camino seguido por las especialidades ha cubierto dos de las tres etapas de su recorrido - decía Sánchez Villares en 1992 -. En la primera - los 60 - nacieron en el seno de la Asociación. Durante los 70 tienen lugar los tres hechos claves que posibilitan su desarrollo real: adquisición de cometido asistencial, representatividad científica y reconocimiento profesional - al menos nominal-. La tercera fase se ha cum-

plido en parte. Las especialidades pediátricas que han alcanzado entera personalidad, no han conseguido la expresión tangible de lo que es su existencia real. Falta el que oficialmente sean reconocidas con acreditación y/o titulación específica. Sin duda ésta es una meta que se está demorando en demasía..."⁽¹⁾.

La cardiología pediátrica registra a partir de los 40, notables logros en el diagnóstico y tratamiento de las cardiopatías congénitas: desarrollo por Cornard y col. (1941) del cateterismo cardíaco que se estaba intentando desde 1905, anastomosis subclavia-pulmonar (1945)...⁽¹⁾. Para ello, "después de numeras reuniones se consiguió pleno acuerdo para la cardiología pediátrica, pero al intentar que se trasladara al BOE quedó detenido en los entresijos de la Administración".

Una cardiología pediátrica no ajena, sino integrada en una pediatría sólida que mejoraría su nivel asistencial y docente y, sin duda aún más, su faceta investigadora. La integración de las subespecialidades en la pediatría general la resuelve Betke con esta mágica fórmula: hacer que el éxito y el florecimiento de las subespecialidades dependan de su íntima colaboración con la pediatría general. El hospital debe ser organizado de tal forma que garantice esta dependencia. Propone una fórmula mixta en la dedicación, lo que en su opinión tiene ventajas para los pacientes, los residentes y la organización hospitalaria. Ésta es también nuestra experiencia⁽¹⁾.

Don Guillermo había sido un precursor en este pensamiento. Arce⁽²⁾ escribía en el prólogo del primer tomo de su *Patología del Recién Nacido*: "...naturalmente, que todo lo que antecede (la oportunidad y necesidad de un libro de recopilación, clasificado por aparatos, de las diferentes enfermedades médicas y quirúrgicas que pueda presentar un recién nacido, con sus particularidades etiológicas, clínica y terapéuticas) no quiere decir que seamos de la opinión de que la patología del recién nacido deba ser disgregada o separada de la pediatría general. Nada de esto. Tenemos cada día más arraigado el concepto amplio de nuestra especialidad, por creer que corresponde exclusivamente al pediatra, el estudio de las enfermedades infantiles en todas sus manifestaciones y períodos del crecimiento. Precisamente, las sucesivas particularidades que ofrece el niño en su desarrollo, perfectamente diferenciables de las del adulto, constituyen la razón óptima de nuestro convencimiento".

Las dificultades y los retrasos no siempre se debieron a la Administración española. Así lo reconoce Manolo Quero, uno, tal vez el más significado, de los promotores de la cardiología pediátrica. Al referirse a la necesidad de dotar plazas de jefes de servicio de cardiología pediátrica y cirugía cardíaca, criticaba que "tal premisa es algo muy difícil de digerir por muchos jefes de departamento (que me perdonen las honrosas excepciones que conozco) que no quieren, ya tan cerca de su categoría jerárquica a profesionales que puede que a ellos le resulten molestos, pero que en todo caso son beneficiosos para los centros hospitalarios"⁽³⁾. Denuncia de una realidad, que hoy, estimo, afortunadamente superada.

Sobre un "sexteto de profesionales" iba a tener lugar la fase de creación y desarrollo más rápido de las vertientes médica y quirúrgica de la especialidad, "que caminaron en solitario durante 3-4 años en una atmósfera de entusiasmo y entrada al trabajo prácticamente sin límites". El sexteto estaba constituido por Quero, Pérez Martínez y Moreno Granados en la faceta médica y por Álvarez Díaz, Lozano y Brito en la quirúrgica. A esa etapa de su vida la recuerda como "uno de los períodos más entrañablemente creativos de nuestra profesión". "El trabajo era enorme, por lo que el conocimiento y la experiencia se adquirían con gran velocidad". Cada verano durante las vacaciones Quero acudía al Great Ormond Street Children Hospital (Prof. Bohman Carter y Waterston) en Londres y el Hospital Bicêtre (Profs. Nouailles) en París. Mostraba su satisfacción cuando decía: "en realidad, en 1977 al final de este período de 12 años, la cardiología pediátrica española era ya mundialmente conocida en las tres vertientes de su actividad (asistencia, docencia e investigación)".⁽⁴⁾.

Jaso, determinante en la proyección profesional de Quero, escribía así su perfil: Abbot codificó la dispersa nomenclatura de las malformaciones cardíacas, Taussig se lanzó a la tarea de diagnosticar *in vivo* los diversos cuadros clínicos más importantes, Gross inició la corrección hemodinámica de las cardiopatías congénitas. "Entre nosotros, Quero ha sido trasunto fiel de la Doctora Taussig". Quero y colaboradores viven la aventura en el hospital pediátrico a "pie de fábrica", como quien dice⁽⁵⁾.

Torner, siendo Presidente de la Sociedad Española de Cardiología, le dedicó términos muy elogiosos al prologar uno de los primeros libros de Manolo Quero: "Completa el

texto una lista de bibliografía, casi innecesaria, si tenemos en cuenta que el texto se basa esencialmente en la experiencia personal del equipo cardiológico medicoquirúrgico del Hospital Infantil La Paz. Quero no necesita presentación. A pesar de su juventud, es uno de los valores más positivos de la Cardiología española actual. Su autoridad sobre el tema es indiscutible, y sus trabajos llevan el sello de la solidez, seriedad y sencillez propias de una auténtica vocación científica⁽⁶⁾.

Quero ya en sus primeros años, como relata Julio Arduara en este Memorial⁽⁷⁾, llamó la atención en medios internacionales por su documentada experiencia anatomopatológica. Brillante contrapunto a cuanto acontecía en la pediatría española de los años 40, que tan bien refleja el texto de Arce en su capítulo "Diagnóstico y tratamiento de las cardiopatías congénitas" cuando dice: "En casi todos los casos en que hemos tenido ocasión de autopsiar, los hallazgos han sido algo distintos de lo que habíamos sospechado en vida". Don Guillermo citando las expectativas que se abrían con la cirugía, tras las aportaciones de Carrel y Tuffier (estenosis pulmonar), Kutler y Levine (estenosis mitral) Gross (ductus arterioso), Taussing y Blalock (estenosis de la arteria pulmonar), y Gross y Crafoord (estenosis del istmo de la aorta), concluye que "bien puede decirse, que estos éxitos son alentadores y que queda abierta una nueva era en el tratamiento de las cardiopatías congénitas".

Casi sesenta años más tarde, cardiología y pediatría comparten el mismo objetivo, por segunda vez, en una propuesta unitaria a la Administración española. Aquella con la que, sin duda, Manolo Quero soñó, más de una vez, ver hecha realidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sánchez Villares, E: Importancia de las especialidades pediátricas en la evolución de la pediatría española de los últimos 50 años. *Acta Pediatr Esp*, 1992; 50; 724-32.
2. Arce G: Patología del Recién nacido. Prólogo del Tomo I. Aldus, Santander, 1947
3. Quero, M: Cardiología Pediátrica. Consideraciones en torno a una organización nacional coordinada. *Boletín Informativo de la AEP*. Julio, 1975:2-3.
4. Quero, M: Historia de la Cardiología Pediátrica en España: *Acta Pediatría Española*, 1992; 50: 797-800.
5. Jaso Roldán, E: Prólogo por un pediatra. En *Cardiopatías congénitas. Diagnóstico y tratamiento de urgencia*. M. Quero Giménez, L. Pérez Díaz y J. Codina Bourgon. Problemas Actuales de la Pediatría Clínica. Volumen VII Editorial Científico Médica. Barcelona, 1973.
6. Torner Soler, M: Prólogo por un cardiólogo. En *Cardiopatías congénitas. Diagnóstico y tratamiento de urgencia*. M. Quero Giménez, L. Pérez Díaz y J. Codina Bourgon. Problemas Actuales de la Pediatría Clínica. Volumen VII Editorial Científico Médica. Barcelona, 1973.
7. Ardura J: Manuel Quero y la Cardiología pediátrica en España. *Boletín de Pediatría*, 2003.

Conferencia Inaugural

Avances en la genética molecular de las enfermedades de la infancia

E. COTO GARCÍA, V. ÁLVAREZ MARTÍNEZ

Laboratorio de Genética Molecular, Hospital Central de Asturias, Oviedo.

INTRODUCCIÓN

Un porcentaje significativo de los pacientes pediátricos tienen enfermedades de origen genético. Éstas se deben a mutaciones en alguno de los aproximadamente 30 mil genes humanos, y pueden ser reconocidas por su segregación familiar de forma dominante, recesiva, o ligada al sexo. La mayoría de las enfermedades hereditarias de manifestación precoz siguen una herencia recesiva (de padres portadores sanos pueden nacer hijos afectados con una probabilidad del 25%) o ligada al sexo (la mutación se localiza en un gen del cromosoma X, del que los varones sólo tienen una copia). Entre estas enfermedades las hay que afectan a órganos específicos, mientras que otras tienen carácter multisistémico. En cuanto a la severidad, las hay muy graves, incluso con muerte perinatal, mientras que en otros casos los pacientes pueden alcanzar la edad adulta y mantener una calidad de vida aceptable.

Una característica general de la mayoría de las enfermedades hereditarias, incluidas las infantiles, es su heterogeneidad clínica. Contrariamente a lo que cabría esperar tratándose de alteraciones en un gen concreto, los pacientes con la misma enfermedad pueden presentar manifestaciones clínicas muy diferentes. Esta heterogeneidad puede deberse, en parte, a la existencia de más de un gen implicado en la misma enfermedad, estando condicionados los síntomas por el gen mutado. En esta situación se hallan enfermedades, como el síndrome de Bartter, para el que se han reconocido al menos tres genes, o las nefronoptosis, para las que hay varios genes. Cuando dos pacientes presentan

alteraciones en el mismo gen, el tipo de mutación puede condicionar las diferencias fenotípicas, y podremos entonces hablar de mutaciones benignas y malignas. Pero no es infrecuente que dos pacientes con la misma mutación, incluso dentro de la misma familia, tengan manifestaciones clínicas diferentes.

En los tres últimos años hemos asistido a descubrimientos espectaculares en el campo de la genómica. Además del conocimiento de la secuencia completa de nuestro genoma, con sus aproximadamente 30 mil genes, se han producido dos hechos trascendentales para la identificación de la base genética de las enfermedades y la posterior investigación farmacológica: la secuenciación de los genomas del ratón y de la rata. Con estas herramientas podremos llegar a determinar las bases moleculares de cualquier enfermedad hereditaria o con un componente de susceptibilidad genética, identificando el gen o genes implicados y las mutaciones en las secuencias, responsables de la enfermedad en cada paciente de cada familia. Esto nos debe permitir un diagnóstico certero de la enfermedad, y en un futuro más o menos próximo podríamos disponer de algunas terapias dirigidas a tratar estas enfermedades, que se beneficiarían de la investigación genómica. Debemos tener en cuenta que un gen mutado implica una proteína anormal, que podría ser una diana farmacológica para el tratamiento de la enfermedad. Una vez conocido el genoma humano (la secuencia de todos los genes) queda por identificar el proteoma (la secuencia y estructura de todas las proteínas), que sería en último término el objetivo de la intervención farmacológica.

En esta revisión trataremos los aspectos más recientes de la genética molecular de algunas enfermedades pediátricas, y finalmente trataremos de dar una visión del presente y el previsible futuro de la medicina molecular aplicada al campo de la pediatría.

POLYQUISTOSIS RENAL AUTONÓMICA Y RECESIVA

Esta enfermedad se caracteriza por un engrosamiento de los túbulos colectores y una disgénesis biliar, lo que causa un fallo renal y hepático. El gen implicado (PKHD1) fue localizado en el brazo corto del cromosoma 6 hace varios años, pero no pudo ser identificado hasta el año 2002. Para ello fue fundamental el análisis de una línea de ratas, con una forma recesiva de poliquistosis renal similar a la humana. El gen responsable (mutado) era conocido en la rata, por lo que se suponía que el homólogo humano podría ser el gen PKHD1. Una vez secuenciado el genoma humano se pudo identificar cual de los 30 mil genes humanos era ese homólogo. Este gen se hallaba en el cromosoma 6, y su análisis en varios pacientes poliquísticos mostró la presencia de mutaciones.

El PKHD1 es un gen muy grande (tiene unos 67 exones) y codifica un ARN mensajero de unas 16 kilobases, que se expresa en tejidos renales, hepáticos y pancreáticos, tanto fetales, como adultos. El gen codifica una proteína designada como fibrocistina, que podría actuar como un receptor necesario para la diferenciación del tejido de los túbulos colectores renales y biliares.

En un análisis reciente de 47 pacientes poliquísticos de otras tantas familias de Estados Unidos y España (fundamentalmente de Asturias, Madrid y Barcelona) se identificaron 57 mutaciones, y en 22 pacientes se hallaron las dos mutaciones. Entre éstas hay deleciones de uno o unos pocos nucleótidos, cambios de una base por otra que cambian el aminoácido o introducen codones de parada; es decir, ejemplos de todo el espectro mutacional posible, sin que haya una mutación particularmente frecuente (como es por ejemplo el caso de la DF508 en la fibrosis quística, o la deleción en el gen de la nefrocistina). En general, podemos concluir que la probabilidad de hallar mutaciones en el gen PKHD1 es alta (85%) en pacientes con formas severas, moderada (42%) en pacientes con formas moderadas de la poliquistosis renal, y baja pero significativa (32%) en los pacientes con fibrosis hepática congénita como manifestación clínica pre-

dominante. Esto permite diagnosticar la enfermedad sin ambigüedad en muchos casos, aunque el enorme tamaño de este gen hace que el análisis genético esté al alcance de muy pocos laboratorios. Por otro lado, queda por resolver si los pocos pacientes en los que no se han hallado mutaciones, las tienen en alguna región de PKHD1 fuera de la secuencia codificadora o hay, al menos, otro gen que puede estar mutado en los pacientes poliquísticos.

NEFRONOPTISIS

La nefronoptisis (NP) es una enfermedad autonómica y recesiva. Actualmente se conocen cuatro regiones cromosómicas que deben albergar genes que estarían mutados en los pacientes NP. La mayoría de los casos con NP pura se deben a mutaciones en el gen NPHP1, situado en el brazo largo del cromosoma 2. Muchos pacientes con afectación retiniana además de renal (síndrome de Senior-Locken) no tienen mutaciones en este gen. El NPHP1 codifica la nefrocistina, una proteína que formaría parte de los complejos de adhesión que anclan las células a la matriz extracelular. Hay varias mutaciones en este gen en pacientes con NP pura, pero la más frecuente es una deleción de unas 250 kilobases para la que muchos pacientes son homocigotos. En estos casos se puede diagnosticar la enfermedad confirmando la ausencia de esa región genómica en los pacientes. Para ello basta con analizar, mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), un fragmento de la secuencia del gen NPHP1 a partir del ADN de unos pocos mililitros de sangre. La ausencia de un fragmento de amplificación indica la presencia de la mutación en homocigosis, evitando en su caso la biopsia. En los casos en los que la PCR da un fragmento, podría haber una copia con la deleción y la otra con una mutación puntual (un cambio de un solo nucleótido por otro, o una deleción de uno o unos pocos nucleótidos), o dos mutaciones puntuales en ambos cromosomas. Para determinar este extremo sería necesario secuenciar el gen NPHP1 en los enfermos. Algunos pacientes homocigotos para la deleción desarrollan retinosis pigmentaria tardía, aunque la mayoría sólo manifiestan afectación renal.

Además del gen NPHP1, deben existir, al menos, otros 3 genes para la NP, de los que sólo se conoce el de la región 1p36. Éste codifica la nefroretinina y se han descrito pacientes con NP y retinosis pigmentaria que tienen mutadas las

dos copias de este gen. Las mutaciones se describieron inicialmente en los pacientes de dos familias de Turquía y Alemania. En esta última se pudo comprobar que los padres estaban emparentados a través de dos hermanos que habían vivido en el siglo XVII, lo que ilustra la frecuente relación de estas enfermedades con la endogamia.

Las otras dos formas familiares de NP se deberían a mutaciones en genes de los cromosomas 9 y 3. El ligamiento al cromosoma 9 ha sido hallado en una familia beduina con 11 pacientes hijos de seis parejas endogámicas, mientras que el del cromosoma 3 se halló en una familia endogámica de los Andes venezolanos con 13 pacientes.

SÍNDROME DE GITELMAN

El síndrome de Gitelman (SG) es una enfermedad renal autónoma y recesiva que se caracteriza por una hipomagnesemia asociada a una secreción elevada de magnesio en la orina, además de por una alcalosis hipocalémica metabólica e hipercalciuria. Hasta hace poco se consideraba que el SG era una variante del síndrome de Bartter, pero actualmente sabemos que las dos enfermedades tienen bases genético-moleculares diferentes. El gen del SG fue inicialmente localizado en el brazo corto del cromosoma 16, y posteriormente identificado como el gen que codifica el cotransportador de sodio-cloro sensible a la tiazida (NCCT; el gen se designa también como TSC y SLC12A3). Por su parte, hay tres genes que pueden estar mutados en los pacientes con el síndrome de Bartter: el del cotransportador Na-K-2Cl (NKCC2), el del canal renal de potasio (ROMK), o el del canal renal de cloruro (CLCNKB). Las mutaciones en estos genes diferentes explican la heterogeneidad fenotípica entre los dos síndromes, como las manifestaciones clínicas más leves y de manifestación más tardía en el SG.

El gen NCCT tiene 26 exones que codifican una proteína con 12 dominios transmembrana y con los dominios amino y carboxilo terminales intracelulares, una estructura típica de canales celulares para el trasiego iónico. Se han identificado varias mutaciones en este gen en pacientes con SG, que pueden ser heterocigotos u homocigotos para la misma mutación. Con frecuencia estos últimos son hijos de parejas endogámicas. Hasta ahora no se había descrito ninguna mutación que fuese significativamente más frecuente que las otras.

Recientemente hemos identificado una mutación en el gen NCCT que sería característica de los pacientes gitanos con SG. Esta mutación fue hallada inicialmente en dos gitanos españoles, hijos de sendas parejas endogámicas. Posteriormente fue identificada en los hijos de otras 9 parejas gitanas, sumando un total de 17 pacientes homocigotos para la misma mutación. Estos pacientes eran españoles, portugueses, alemanes, y franceses, por lo que estaríamos ante una mutación característica de la etnia gitana. La mutación consiste en un cambio de G por A en el primer nucleótido del intrón 9, siendo la presencia de la guanina esencial para que tenga lugar un procesamiento correcto del ARN total: en este caso se eliminan los intrones para dar el ARN mensajero, en el que aparecen los exones como secuencia contigua que es leída en el ribosoma para sintetizar la proteína. El cambio de G por A daría lugar a un ARNm y una proteína anómalas, y debemos asumir que surgió hace varias generaciones en algún antepasado común a todos los portadores. El hecho de que la mutación esté presente en pacientes de zonas geográficas muy diversas, sugiere también que debe ser bastante antigua, probablemente anterior a la diversificación de las diferentes poblaciones gitanas europeas (aunque queda por determinar su presencia en los pacientes de las poblaciones del este de Europa, que serían las de implantación más antigua de la etnia en este continente).

Del análisis de las características clínicas en los 17 casos pudimos valorar la heterogeneidad clínica entre pacientes con la misma mutación. Entre estos pacientes los había con síntomas característicos de una forma leve de SG, mientras que otros casos no tenían síntomas aparentes, de forma que la hipomagnesemia y la hipocalcemia habían pasado desapercibidas. Estos últimos casos fueron identificados por ser homocigotos para la mutación. Cuatro de los 17 pacientes tenían un retraso significativo del crecimiento. A partir de nuestros resultados podemos concluir que, ante una sospecha clínica de SG en un paciente de etnia gitana, debería estudiarse la presencia de esta mutación en el gen NCCT, ya que es muy probable que, de tratarse de un caso de Gitelman, sea homocigoto para la mutación en el intrón 9.

SÍNDROME DEL CROMOSOMA X FRÁGIL

El síndrome X-frágil constituye la causa más común de retraso mental hereditario con una prevalencia aproxima-

da de 1:4.000 en varones y 1:8.000 en mujeres. Es una patología ligada al cromosoma X, dominante, pero con penetrancia incompleta y forma parte de un grupo de patologías neurológicas cuya base genética es una inestabilidad del ADN, debida a la expansión de secuencias repetitivas del ADN. El síndrome del X frágil consiste (en el 99% de los casos) en una expansión anormal (mutación dinámica) de un triplete de nucleótidos CGG localizado en la zona 5' no traducida (UTR) de un gen denominado FMR1. En la población normal el número de repeticiones del triplete CGG es variable (polimórfico) y oscila entre 6 y 50 repeticiones. Cuando se produce una expansión hasta 200 repeticiones se habla de alelos premutados que son aquellos que portan los progenitores sanos de los pacientes con síndrome del X frágil. Un número de repeticiones del triplete CGG superior a 200 (mutación completa) induce una hipermetilación del promotor del gen FMR1 y la ausencia total de expresión de la proteína, dando lugar a la aparición de la patología.

Como todas las patologías debidas a una inestabilidad del ADN, el síndrome del X frágil se caracteriza por la existencia anticipación genética, que se refleja en que el número de individuos afectados y el grado de retraso mental aumentan de generación en generación. Esta anticipación es consecuencia de la existencia de una inestabilidad intergeneracional del tamaño del triplete que tiende a aumentar de tamaño durante la gametogénesis. Sin embargo, sólo durante la oogénesis se produce la expansión de alelo premutado a alelo con mutación completa. Así, un varón portador de un alelo premutado nunca transmitirá la enfermedad a sus descendientes directos. Además, se sabe que pacientes con mutación completa producen espermatozoides con alelos premutados, y esto es un ejemplo de la inestabilidad somática que acompaña a las enfermedades causadas por una inestabilidad genética. Además, ciertos aspectos del fenotipo clínico (físicos, cognitivos, neuroanatómicos o del comportamiento) se han tratado de correlacionar con el número de repeticiones CGG.

Para el diagnóstico genético del síndrome, antes de la clonación del gen FMR1, se utilizaba el test citogenético (cariotipo) que hoy ha sido prácticamente abandonado en detrimento de las técnicas de análisis genético-molecular, que permiten realizar un diagnóstico rápido y con una fiabilidad del 100%. Esta tecnología molecular permite anali-

zar el número de repeticiones del triplete CGG y el estado de metilación del promotor del gen FMR1 en un individuo, utilizando la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y la digestión sobre ADN genómico con endonucleasas específicas.

Ningún individuo, ya sea varón o mujer con resultado normal en el estudio molecular, tiene riesgo de transmitir la patología a su descendencia. Un varón portador de una premutación transmitirá a todas sus hijas e hijos el alelo premutado. Estas hijas tienen un riesgo del 50% de transmitir el alelo premutado a sus hijos e hijas. Si éstos heredan el alelo premutado serán transmisores sanos, y si heredan un alelo con mutación completa estarán afectados.

Aproximadamente un 25% de los portadores de alelos premutados presentan problemas emocionales o alteraciones físicas muy sutiles. La frecuencia de premutación en la población general es 1:259 para las mujeres, y 1:813 para varones. Un 20% de las portadoras de alelos premutados desarrollan fallo ovárico precoz y, por lo tanto, es importante informar a las portadoras de este riesgo a fin de que puedan planificar en el tiempo su descendencia. Recientemente se ha descrito que los varones portadores de premutación pueden desarrollar, a edades avanzadas, una patología neurológica multisistémica y progresiva, conocida con síndrome de temblor/ataxia, de los alelos premutados del gen FMR1. Esta patología se caracteriza por temblor y ataxia como características prevalentes y también pueden asociarse otros síntomas, como neuropatía periférica, deterioro cognitivo, disfunción autonómica, pérdida de funciones ejecutivas y/o parkinsonismo.

SÍNDROME ASOCIADO A LA DELECCIÓN DEL CROMOSOMA 22 (CATCH22)

Bajo este epígrafe se agrupan un conjunto de síndromes con una expresividad clínica muy variada, y entre éstos se encuentran el síndrome de Digeorge (DGS), el síndrome velocardiofacial (VCFS) o el síndrome de Charge. Este cuadro sindrómico presenta, como manifestaciones clínicas más frecuentes, defectos conotruncales y anomalías del arco aórtico, facies anormal, afectación tímica, fisura palatina y retraso mental. Los síntomas de este síndrome son muchos y muy diversos, de tal modo que cada síntoma puede estar o no presente en un individuo afectado, y si esta presente

puede ocurrir con diferentes grados de severidad. Además, muchos pacientes desarrollan déficit del aprendizaje y trastornos del comportamiento, y en la edad adulta se ha descrito una mayor incidencia de esquizofrenia y trastorno bipolar.

El síndrome CATCH-22 representa el "reordenamiento genómico" más común en el hombre, con una frecuencia estimada de 1/4.000 recién nacidos vivos, y es debido a una microdelección en la región 22q11. En muchos de los casos la microdelección es esporádica, pero aproximadamente un 10% de los pacientes ha heredado el defecto de uno de los progenitores, el cual presentaría un fenotipo clínico benigno no diagnosticado. La delección 22q11 típica (90% de los pacientes) abarca unas 3 megabases (3 millones de nucleótidos) e incluiría unos 30 genes, pero aún no se ha caracterizado el gen o genes responsables de la sintomatología clínica. En un 8% de los casos aparece una delección más pequeña de, aproximadamente 1,5 megabases.

La microdelección 22q11 forma parte de los denominados reordenamientos cromosómicos, que son alteraciones citogenéticas que afectan a un solo cromosoma. En el genoma humano hay un gran número de secuencias repetidas de bajo número de copias, que se han denominado duplicaciones segmentarias (Ds) las cuales están presentes en todos los cromosomas. Las Ds específicas de cada región del genoma y muy homólogas predisponen al deslizamiento de secuencias durante el apareamiento cromosómico en la división celular, y a la posibilidad de que exista recombinación homóloga desigual entre las diferentes copias de Ds mal alineadas. Así, se producen las delecciones que causan los síndromes de Prader-Willi y Angelman, la delección de la neuropatía tomaculosa hereditaria y su correspondiente duplicación recíproca asociada al CMT1A y la microdelección en 22q11.

La consecuencia final de las mutaciones genómicas (duplicaciones o delecciones) es una alteración en los niveles de expresión génica, de tal modo que los genes implicados deben ser sensibles a la dosis. Así, en la delección 22q11 el mecanismo patogénico es debido a una haploinsuficiencia como consecuencia de la pérdida de una de las dosis (materna o paterna) del gen implicado.

Mediante técnicas de análisis molecular (FISH y de ADN) es posible detectar la presencia de la microdelección, y proporcionar un consejo genético a los progenitores. En casos esporádicos, el riesgo de recurrencia es el de la población

general, mientras que en casos familiares el riesgo de tener otro hijo afectado es del 50%.

SÍNDROMES DE ANGELMAN Y PRADER-WILLI

Los síndromes Prader-Willi y Angelman forman parte de un grupo de patologías debidas a mutaciones que afectan a genes involucrados en fenómenos de impronta génica. Este término hace referencia a la diferencia funcional existente entre determinados genes tras sufrir un marcaje diferencial durante los procesos de gametogénesis. Este "marcaje" se realiza mediante un proceso de metilación que implica que el gen metilado no se expresa y permanece inactivo. Así, el individuo posee dos copias génicas pero sólo una de ellas (la paterna o la materna) es capaz de expresarse y producir una proteína. La impronta génica está implicada en la patología de síndromes, tumores e interviene también en la expresión fenotípica de varias enfermedades.

Las alteraciones genómicas que se observan en este tipo de patologías pueden ser microdelecciones cromosómicas (que implican la pérdida del alelo activo, bien sea el paterno o el materno), disomías uniparentales (el individuo posee dos dotaciones cromosómicas, pero las ha heredado del mismo progenitor y están inactivas) o bien mutaciones en los genes que controlan el proceso de metilación.

Existen al menos tres regiones cromosómicas implicadas en mecanismos de impronta génica. La región 15q11-q13 está relacionada con la aparición de los síndromes Prader-Willi y Angelman, mientras que la disomía uniparental de las regiones 7q31-q34 y 11p15.5 se ha asociado a los síndromes Silver-Russel y Beckwith-Wiedeman, respectivamente.

El síndrome de Prader-Willi se debe a un defecto en la expresión génica del cromosoma 15 paterno, En un 70% de los casos de los casos se observa una microdelección de la región 15q11-q13 paterna, por lo que el individuo sólo ha heredado la región materna que contiene el supuesto gen PW, pero inactivo. En un 28% de los casos se detecta una disomía uniparental materna, y un 1-2% de los pacientes aparecen mutaciones en los genes que controlan el proceso de metilación.

En el síndrome Angelman, la patología aparece como consecuencia de un defecto en la expresión de la región

15q11-13 materna. En un 70% de los pacientes se observa una microdelección de la región 15q11 materna, en un 7-9% aparecen mutaciones en genes que controlan el proceso de metilación, un 3-5% presenta una disomía uniparental paterna, y en un 10-20% de los casos no se conoce la base genética. Un 4% de los casos presentan mutaciones en un gen denominado UBE3A, y en éstos la enfermedad se trasmite, en generaciones sucesivas, de tal modo que el sexo del progenitor del individuo afectado es siempre contrario al del abuelo transmisor.

La confirmación del diagnóstico clínico, así como la caracterización de la tipo del alteración genómica subyacente se realiza mediante técnicas de análisis genético molecular (FISH, test de metilación del ADN y análisis mediante PCR con marcadores microsatélites de la región 15q11-q13). Esto ha permitido establecer una correlación entre genotipo-fenotipo y, en general, se admite que los pacientes con disomía uniparental o mutaciones en centro de "imprinting" tienen un fenotipo clínico más benigno que aquéllos con microdelecciones.

También, es conveniente la realización de un estudio citogenético constitucional (cariotipo), ya que algunos casos, la patología puede deberse a anomalías numéricas o estructurales que implican a esta región del cromosoma 15 (inversiones-duplicaciones, traslocaciones balanceadas, cromosomas supernumerarios).

La identificación de la base genética de los síndromes de Prader-Willi y de Angelman es clave para proporcionar un consejo genético. En el caso de las deleciones y la disomía el riesgo de recurrencia es menos del 1%, mientras que en el caso de las mutaciones en el centro de imprinting o mutaciones en el gen UBE3A el riesgo de recurrencia es del 50%.

PRESENTE Y FUTURO DE LA MEDICINA MOLECULAR

La situación actual de los estudios genéticos moleculares en las enfermedades de la infancia puede resumirse en los siguientes puntos:

1. Actualmente se conoce el gen implicado (mutado) en la mayoría de estas enfermedades. En los casos en los que aún no se conoce el gen/genes, éstos se identificarán en los próximos meses.
2. Una misma manifestación fenotípica (clínica) puede deberse a mutaciones en genes diferentes (como los tres posibles para el síndrome de Bartter). De la misma forma, enfermos con manifestaciones clínicas muy parecidas pueden tener mutaciones en genes diferentes (como algunos casos de pacientes con síndrome de Gitelman y Bartter). Esto implica que la clasificación de las enfermedades debe incluir criterios genéticos, reconociendo al gen implicado en cada caso. Esta división genética de entidades clínicas previamente agrupadas sería fundamental si el tratamiento llegase a ser diferencial para cada tipo.
3. Cuando se conoce el gen implicado se pueden buscar las mutaciones en un paciente (con sospecha clínica de padecer la enfermedad atribuida a mutaciones en ese gen). Esto puede contribuir decisivamente al diagnóstico, pero en la mayoría de los casos aún no tiene aplicaciones directas sobre el tratamiento. Sin embargo, debemos asumir que el tratamiento efectivo de estas patologías surgirá de la investigación de los mecanismos genéticos moleculares que las producen. En muchos casos habrá que esperar al desarrollo de la terapia génica, o al desarrollo de los llamados "fármacos a la carta" que se deriven de la investigación farmacogenómica.

Mesa Redonda: Avances en patología nutricional

Anorexia, bulimia y trastornos crónicos alimenticios. Conocimientos y especulaciones

J. MENÉNDEZ ARANGO

Jefe de Sección de Psiquiatría. Unidad de TCA. Hospital Valdecilla. Santander.

INTRODUCCIÓN

A lo largo de las dos últimas décadas, la evidencia procedente de la investigación y el consenso entre clínicos nos han prestado apoyo para el mejor tratamiento de los trastornos de la conducta alimentaria⁽¹⁾. Sorprende a los clínicos interesados en esta patología el escaso interés, hasta fechas bien recientes, tanto por parte de los profesionales, como de los responsables de la salud, en la creación de recursos asistenciales mínimos, para atender una patología que supone el 0,56% por año de mortalidad, unas 12 veces la esperada en mujeres de este rango de edad⁽²⁾.

Alguna de las posibles causas de este abandono profesional e institucional hacia los trastornos de la conducta alimentaria podría ser debido a diferentes aspectos. El primero, pudiera corresponder a la baja incidencia de esta patología en décadas pasadas y las dificultades de manejo que estos pacientes nos planteaban a los profesionales. Los trastornos de personalidad comórbidos añadían un rechazo mayor. La atención a estos pacientes en las unidades psiquiátricas de hospital general demandaban aptitudes y dedicación para la que no estábamos preparados ni los psiquiatras ni las enfermeras. El paciente era habitualmente rechazado, el abordaje del mismo era deficiente y el alta tenía lugar en condiciones poco óptimas. Por parte de las instituciones primaban las estancias cortas sobre la eficacia y, posiblemente, todos deseábamos los pacientes menos complejos. La realidad fue, para los profesionales que nos interesó esta patología, que la presión asistencial, la prensa y la demanda de las familias han conseguido recursos asistenciales que previamente nos denegaban a los profesionales.

HISTORIA

Las descripciones y comentarios de Richard Morton (1689), Gull (1874) y Lassègue (1873) son un refresco agradable para cualquier clínico dedicado a estos temas⁽³⁾. Hacen sugerencias sobre el manejo de dichos enfermos, mostrándonos su capacidad de observación, intuición y sentido común en el manejo de sus conductas y haciendo sugerencias sobre el ambiente que les rodeaba y la posible influencia de sus familias. Recomiendan separarles de su entorno habitual, no permitir sus inclinaciones hacia la restricción alimentaria y cómo los peores cuidadores son los amigos y familiares, al tiempo que recomiendan un trato afectuoso, pero firme.

Algunas revisiones históricas nos ilustran de restricciones alimentarias llevadas a cabo por personas de arraigada convicción religiosa, y cuyas conductas semejaban los patrones compulsivopurgativos de nuestros actuales trastornos. La muerte temprana de Santa Catalina de Siena a los 33 años (S XIV), la conducta alimentaria de Santa María Magdalena de Pazzi (1566-1607) y Santa Verónica (1660-1727) citada por Bell 1985⁽⁴⁾, son algunos ejemplos de conductas alimentarias alteradas.

Tuvo una gran influencia la descripción de la insuficiencia pituitaria en 1914 por Morris Simmonds, acompañada de una marcada pérdida de peso en algunos pacientes, y que hizo pensar en una posible etiología endocrinológica de la anorexia nerviosa. Durante bastantes años los trastornos de la conducta alimentaria estuvieron bajo los cuidados de los internistas y endocrinólogos, a pesar de que Berkman en 1930 y en una revisión de 117 pacientes descartaba una patología endocrinológica y explicaba las alteraciones físicas como

secundarias a la pérdida de peso y el trastorno psicológico subyacente⁽⁵⁾.

EPIDEMIOLOGÍA

Los trastornos de la conducta alimentaria (TCA) afectan, fundamentalmente, a chicas adolescentes y mujeres jóvenes. Entre un 5 < 15% de casos de anorexia (AN) y bulimia (BN) y 40% de trastornos por atracones afectan a varones. Se calcula que un 3% de mujeres jóvenes padecen este problema y el doble de ellas diversas variantes clínicas de dicho trastorno⁽⁶⁾.

En los últimos años parece haber aumentado el número de ingresos, muchos de los cuales son reingresos. Esta situación nos conduce a preguntarnos si el aumento es real o aparente y cuales son las causas de dicho aumento⁽⁷⁾.

El coste de los estudios epidemiológicos y la dificultad añadida de una patología de baja prevalencia y tendencia a la ocultación, añaden más reservas a la interpretación de resultados⁽⁸⁾.

DEFINICIÓN

Los trastornos del comportamiento alimentario son síndromes ligados a la cultura, inducidos por una psicopatología subyacente, que consiste en unas ideas sobrevaloradas sobre los beneficios de la delgadez, temor a la obesidad, una autoestima ligada al peso y la silueta corporal, acompañados de una serie de signos y síntomas secundarios a los métodos llevados a cabo para conseguir dichos fines.

FACTORES PREDISPONENTES

Se ha investigado sobre la evolución de los prototipos de ideal de la figura femenina a lo largo de las últimas décadas, y la influencia de las modas en el aumento de la incidencia de trastornos de la conducta alimentaria, sobre los múltiples significados del acto de comer y su influencia en las relaciones familiares y sociales⁽⁹⁾, sin olvidar el interés por la implicación de factores biológicos en la obesidad o genéticos en los rasgos de personalidad, que supondrían un factor predisponente.

Estudios genéticos sugieren una predisposición familiar para la anorexia, la bulimia y los cuadros atípicos. También existe una mayor frecuencia de abuso de sustancias en las

familias de bulímicos y mayor incidencia de depresiones. En las familias de anoréxicas una mayor predisposición a presentar rasgos de perfeccionismo y obsesividad. Hallazgos de los estudios familiares más amplios sugieren una prevalencia 7 a 12 veces mayor de estos rasgos en los familiares de enfermos que en los controles⁽¹⁰⁾.

Las personas con anorexia y bulimia presentan rasgos de personalidad de evitación del daño, reactividad al estrés y emociones negativas, cuyas características persisten aún después de la recuperación y son independientes del peso corporal⁽¹¹⁾.

Los estudios en gemelos, a diferencia de los familiares, nos permiten ver la influencia de la herencia y los factores ambientales. La comparación de gemelos monocigóticos y dizigóticos se basa en el hecho de que los primeros comparten aproximadamente el doble de material genético y por tanto, sugieren una influencia genética. Dichos estudios nos muestran que de un 58 a 76% de la varianza en la AN y del 54 al 83% en la BN puede deberse a factores genéticos⁽¹²⁾.

Podemos decir que los trastornos de la conducta alimentaria y algunos de los rasgos que los caracterizan se dan en familias, y sugieren una predisposición, aunque queda por aclarar el proceso de desarrollo del mismo.

OTROS FACTORES DE RIESGO

Estudios comunitarios y de control de casos han implicado diferentes factores de riesgo, diversos en su naturaleza. Algunos suponen experiencias personales negativas como el abuso en la infancia y otros sugieren una predisposición a la bulimia, como la obesidad infantil y parental o simplemente el inicio de dietas⁽¹³⁾.

NEUROBIOLOGÍA Y TCA

Los neuropéptidos y neurotransmisores cerebrales relacionados con el control del apetito y la saciedad, también han sido motivo de estudio. Algunas de las alteraciones descritas son secundarias a la alteración de la propia ingesta y la pérdida de peso, pero supuestamente los niveles de 5-hidroxitriptamina permanecen alterados posteriormente a la recuperación ponderal. Los aumentos en la función serotoninérgica cerebral reducen la ingesta y su disminución está relacionada con la depresión. Los niveles de ácido 5-hidroxindolacético (5-HIAA) en líquido cefalorraquídeo (LCR), el

metabolito de la serotonina, están disminuidos en los pacientes con AN y bajo peso. En los individuos recuperados largo tiempo, los niveles 5-HIAA se encuentran por encima de lo normal y este hallazgo hace pensar que un posible trastorno premórbido de la función serotoninérgica pudiera ser un factor de riesgo para la AN. Los niveles bajos en LCR del 5-HIAA se relacionan con conductas impulsivas, como los intentos de suicidio⁽¹⁴⁾.

La leptina, hormona producida por las células grasas e implicada en la regulación de los depósitos grasos, presenta niveles bajos en la desnutrición, tiende a normalizarse con la recuperación ponderal y no parece jugar un papel en la persistencia de la AN.

Nuevos neuropéptidos, como las orexinas/hipocretinas cuyos cuerpos neuronales se localizan en el hipotálamo lateral, clásicamente reconocido como el centro del apetito, pudieran, en un futuro, aclarar sus relaciones con un trastorno del sueño, la narcolepsia, y dejar abierta otra relación con el trastorno de alimentación nocturno⁽¹⁵⁾. La inyección intraventricular de orexina A en estudios en animales parece que aumenta la actividad motora, al tiempo que reduce la fase REM del sueño. También aumenta la ingesta de comida, pero no de forma tan intensa como el neuropéptido Y (NPY).

De todos es conocida la relación entre la reducción de la ingesta y la hiperactividad en la anorexia y la existencia de un trastorno del sueño rebelde a los hipnóticos. Por otro lado, las orexinas alteran la liberación de hormonas cuya secreción está ligada al ciclo sueño-vigilia (hormona de crecimiento, prolactina y corticosterona).

CLÍNICA

La última clasificación del Manual de Diagnóstico Estadístico Americano (DSM-IV-TR) nos presenta la anorexia nerviosa con sus tipos restrictivo y compulsivo/purgativo. La bulimia nerviosa con el tipo purgativo y no purgativo y por último los trastornos no especificados, donde se incluyen aquellos que no cumplen criterios de peso o menstruales en la anorexia y de tiempo (menos de tres meses) ó frecuencia (menos de dos veces por semana) en la bulimia, y cuadros consistentes en masticar y expulsar la comida, y el trastorno por atracones, caracterizado por atracones recurrentes en ausencia de conductas compensatorias inapropiadas típicas de la bulimia nerviosa.

Un peso extremadamente bajo excluye el diagnóstico de bulimia nerviosa. Sabemos, sin embargo, que entre un 25 a un 30% de pacientes con bulimia tiene antecedentes de anorexia y que ambos trastornos tienen en común una baja autoestima, preocupación por el peso y la silueta, al igual que depresión y ansiedad. La interacción de factores sociales, del desarrollo y biológicos permanece oscura.

El inicio de este intrigante cuadro clínico tiene lugar en una mujer pre o postmenárgica que posiblemente tiene dificultades de aceptación de su cambio corporal, de su aumento de peso ó rechazo del mismo. Que en su familia ó por parte de compañeros recibe comentarios críticos sobre su silueta. Que por un sobrepeso fue iniciada en una dieta ó que casualmente después de una enfermedad banal, baja peso y se percibe mejor, decide continuar una restricción alimentaria.

Iniciada la restricción, es posible que el proceso se estructure, se refuerce a si mismo y persista en el tiempo. Cuanto más se aleje de la obesidad o de su peso de inicio, más segura se siente. Tiene miedo a normalizar la ingesta por temor a perder el control. Si no consigue controlarse y tiene lugar un atracón o es presionada a comer, posiblemente descubra la forma de iniciarse en el vómito, los laxantes o incrementa el ejercicio físico para seguir controlando su peso.

Se sabe que la disminución de la ingesta, lo mismo que el ejercicio físico, aumentan la liberación de endorfinas y este hecho podría ser un factor reforzador no consciente del trastorno. Se acepta que para el desarrollo de un trastorno de alimentación es indispensable el concurso de la dieta, y que la propia desnutrición en sujetos normales desencadena un estado psicológico muy parecido al que observamos en la anorexia⁽¹⁶⁾. Entre las personas que hacen dietas por diferentes motivos, se supone que el riesgo de desarrollar un trastorno de la conducta alimentaria se multiplica por ocho. Por este motivo algunas profesiones que exigen un control de la silueta y llevan a cabo dietas tienen un mayor riesgo. Lo mismo les puede suceder a diabéticos y personas con trastornos inflamatorios intestinales a los que se les prescriben dietas.

Otro factor, no infrecuente, encontrado en la clínica y que parece ser una forma indirecta del inicio del problema, vendría dado por los posibles conflictos personales, familiares, sociales, académicos, que hacen a la persona sentirse fracasada, rechazada, infravalorada, y encuentra en el inicio de una dieta una manera de compensar estos sentimientos negativos.

Anorexia

La niña que inicia una anorexia suele comenzar mostrándose hiperactiva, en familia se muestra más predispuesta a participar en diversas actividades que antes desarrollaban otros miembros, en ocasiones se enfada si no la dejan, muestra peor carácter por motivos nimios y pone todo tipo de excusas para evitar alguna de las comidas. Tarda más tiempo de lo habitual en comer, trocea en exceso los alimentos, deja las salsas y en cualquier descuido, si ya se percibe observada, oculta comida, la vuelve a la fuente o la disimula debajo de la lechuga, la esconde en el pan o discretamente la introduce en el bolsillo. Otras veces se levanta de la mesa para escupir en la cocina o bien devolver en el baño con la disculpa de ir a lavarse los dientes.

Establecido el cuadro e iniciada la pérdida de peso, la mayoría de los síntomas son secundarios a la desnutrición. La paciente muestra peor circulación periférica se muestra hipotensa, hipotérmica y bradicárdica. Se desarrolla el lanugo y la piel se muestra seca y ocasionalmente amarillenta, secundaria a hipercarotenemia. El estreñimiento es frecuente y si aparecen diarreas hay que tener presente el uso posible de laxantes. En estadios avanzados puede aparecer edema periférico, fatiga, letargia, sudor frío, mareos, lipotimias y alteraciones de la atención y concentración. Si los vómitos son muy frecuentes existe la posibilidad de una hipopotasemia y alteraciones del ECG con alargamiento del intervalo Q-T. Tanto en la anoréxica como en la bulímica vomitadora es frecuente la hipertrofia de parótidas, ocasionalmente dolorosas a la palpación, cuya etiopatogenia se desconoce y suele remitir en pocos días al cesar los vómitos. La amenorrea, en algunas ocasiones, se establece desde el comienzo cuando la pérdida de peso aún pasa desapercibida, en otras ocasiones, tiene lugar en estadios más avanzados, cuando la pérdida de peso es evidente. Merece la pena resaltar aquí que algunos autores no consideran este síntoma, condición obligada para el diagnóstico si se dan el resto de las conductas propias del trastorno.

La situación endocrinológica suele corresponder a un estadio prepuberal con niveles bajos de LH, FSH y estradiol. En cuanto a la función tiroidea T_3 y T_4 están en niveles normales bajos. Existe un ligero aumento del cortisol plasmático y de la hormona de crecimiento. Son frecuentes las hipercolesterolemias, que remiten al normalizarse la ingesta.

En los preadolescentes es necesario tener presente y controlar un posible retraso estatural. También se especuló sobre

las posibles diferencias en el cuadro clínico de niños y adolescentes respecto a los de mayor edad, pero no parece que esto sea así⁽¹⁶⁾. Alguna manifestación, como la disfagia funcional es poco frecuente, mientras que el comer selectivo y la evitación del alimento por causas emocionales son motivo de consultas frecuentes al especialista y algunos autores las incluyen dentro de los trastornos no especificados.

La desnutrición prolongada, incluso en pacientes cuya evolución no supera los seis meses con lleva una disminución de masa ósea. Esta alteración parece que no se recupera al menos en su totalidad posteriormente a la normalización ponderal⁽¹⁸⁾. La disminución de la masa ósea es posiblemente debida a diferentes factores, entre los que se cuentan la disminución de aporte en calcio, la secreción disminuida de estrógenos, la implicación de la vitamina D⁽¹⁹⁾ y los niveles elevados de cortisol⁽²⁰⁾. La mejoría ponderal y normalización del ciclo menstrual mejora la masa ósea. La suplementación de estrógenos, efectiva en el tratamiento de la osteoporosis en la menopausia, no parece ser eficaz en la AN⁽²¹⁾. Se han descrito fracturas espontáneas⁽²²⁾.

El estado de caquexia, en ocasiones consecuencia de la anorexia nerviosa, nos sorprende a los clínicos por las escasas repercusiones hematológicas y bioquímicas que presenta. Rara vez he visto una alteración que mereciera un estudio más detallado a lo largo de casi 25 años. La clave del porqué, lo aclaró un reciente trabajo⁽²³⁾. Yo estaba buscando datos en sangre periférica, y el grupo de hematólogos del Hospital Germans Trias y Pujol de Badalona demostró el año pasado, que no se encontraban alteraciones en sangre periférica, pero que las alteraciones de la médula ósea se diagnostican con la biopsia. Solamente un 11% eran normales. El 39% presentaban, una hipoplasia o aplasia, el 30% tenía una transformación gelatinosa parcial o focal y el 20% una transformación gelatinosa completa. (Fig 1). El cuadro remite con la recuperación nutricional.

Bulimia

La bulimia suele tener un inicio más tardío, hacia los 18 años y el proceso de desarrollo similar a la anorexia. En un momento de conflicto personal el individuo decide que adelgazar puede ser una conquista personal valiosa, que le hará sentirse mejor, valorarse más y, posiblemente, ser mejor aceptado. Suele decirse que una bulimia es una anorexia fracasada. La clínica actual suele presentarnos, mujeres de 25 a 35

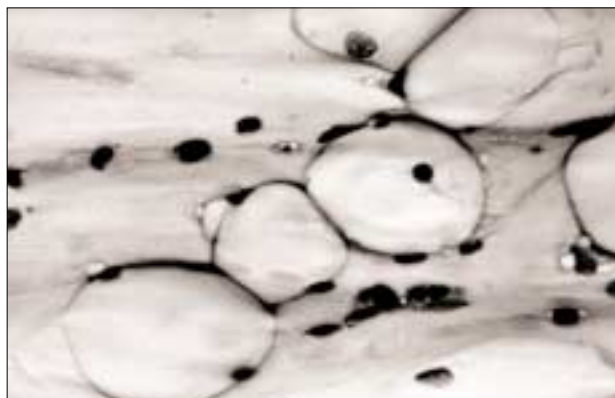
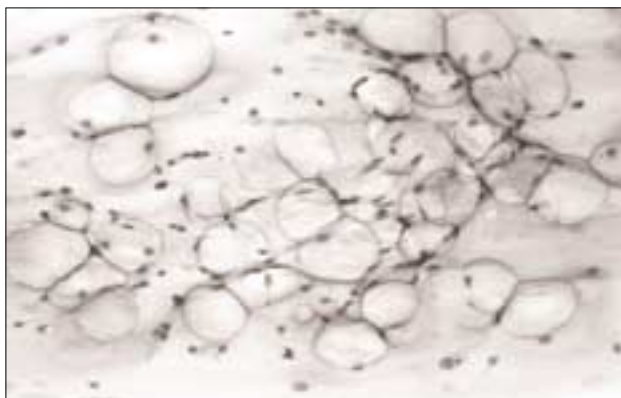


Figura 1. Transformación gelatinosa de la médula ósea. (Fotografías cedidas por la doctora Marina Recio del Servicio de Hematología del Hospital Marques de Valdecilla)

años que consultan por primera vez y refieren padecer el trastorno en secreto desde los 18 a 20 años. La mujer con una bulimia, habitualmente con un peso normal, puede pasar desapercibida durante tiempo para sus allegados. Si alguna vez son sorprendidas devolviendo, salen con una excusa. Si devuelven con frecuencia, presentan erosiones en el dorso de la mano, producido por el roce de los dientes (signo de Russell).

Los estomatólogos están familiarizados con el deterioro de las piezas dentarias, debido a la erosión del esmalte producido por el vómito y que afecta a la cara interna de los incisivos, aunque en ocasiones se observa la mayoría de las piezas dentarias talladas por la corrosión del ácido, siendo la afectación en apariencia proporcional al tiempo de evolución del trastorno y deterioro físico del paciente. Un coste añadido de esta patología.

Otra alteración común en la anorexia compulsivopurgativa son las alteraciones electrolíticas. La posibilidad de una acidosis si existe el abuso de laxantes o una alcalosis metabólica si los vómitos son muy frecuentes son otros factores a tener en cuenta, tanto en la anoréxica compulsivopurgativa como en la bulímica purgativa.

Los trastornos no especificados y el trastorno por atracones

Se calcula que la mitad de los pacientes con trastornos de la conducta alimentaria se encuentran en este cajón de sastre (Fig. 2), por el hecho de no cumplir en el momento de la evaluación alguno de los criterios estipulados para los cuadros completos. Su arbitrariedad es bastante aceptada y posible-

mente no aporte mucho más que aspectos descriptivos y curiosidad investigadora relacionada con intensidad y duración de algunos síntomas y predicciones evolutivas.

Los pacientes aquí incluidos se mueven en el tiempo hacia otros cuadros clínicos (Fig. 3). Muchas bulimias tienen antecedentes de períodos anoréxicos años atrás. Y algunas pacientes que salen de su anorexia pasan por períodos de bulimia. Para algunos investigadores la mayor parte de los cuadros incompletos desde el punto de vista clínico pertenecen a las categorías de anorexia y bulimia⁽²⁴⁾.

Padecen un trastorno no especificado quienes abusan de fármacos para reducir peso de forma excesiva por razones estéticas, y el tratamiento depende de la gravedad de la adaptación. En cuanto al trastorno por atracones, frecuente entre los obesos que acuden a programas hospitalarios (30% de prevalencia) y de ellos un 30% varones se da con mayor frecuencia en adultos que en adolescentes.

ABORDAJE TERAPÉUTICO

La evaluación minuciosa del enfermo, el conocimiento en detalle de su evolución en el tiempo, las circunstancias personales, familiares, laborales y, sobre todo, el resultado de otros posibles intentos terapéuticos, son la mejor fuente de información previa a una toma de decisión.

El inicio de toda relación terapéutica está basado en una buena empatía, relación cálida y respetuosa, sin llegar a imponer una dependencia excesiva y libre de críticas a las que este tipo de pacientes son especialmente sensibles.

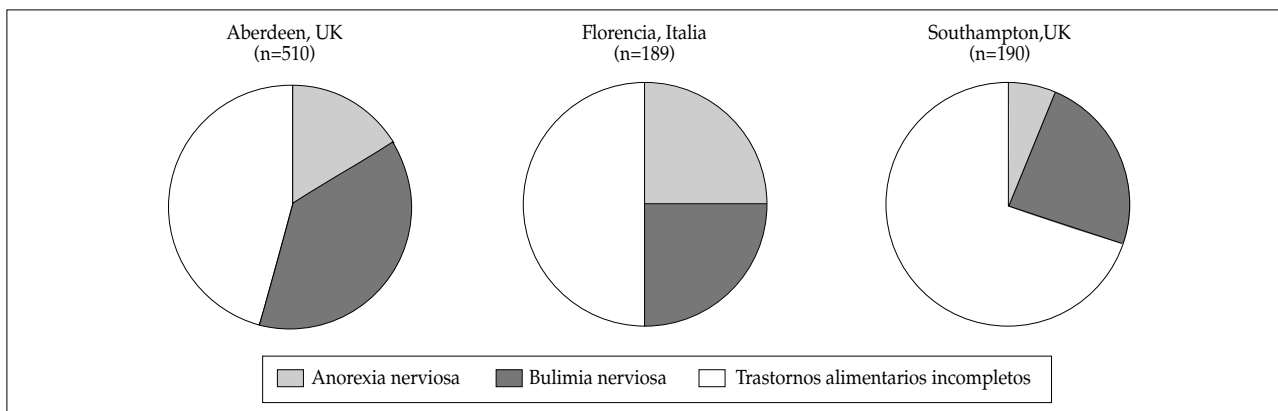


Figura 2. Composición de tres series basadas en estudios comunitarios

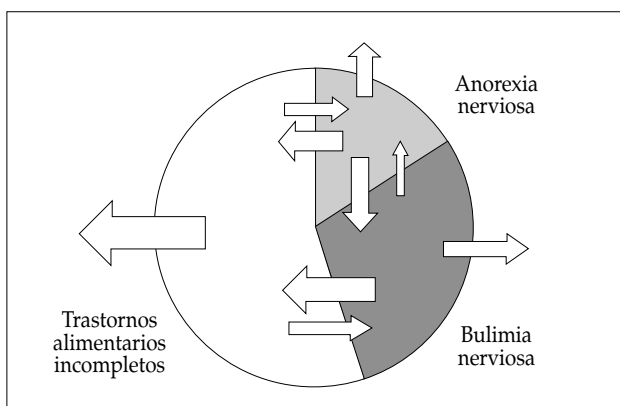


Figura 3. Representación esquemática del movimiento en el tiempo entre los trastornos de la alimentación

En el espacio hospitalario, unidades de día y servicios ambulatorios especializados una pieza fundamental, sin la cual no es posible construir un ambiente y clima terapéutico mínimo, lo constituye el personal de enfermería seleccionado, entrenado y motivado y un espacio suficiente y cuidado donde pueda crearse un ambiente de trabajo agradable, no hostil y descuidado, donde en el caso de hospitalización completa los pacientes pueden precisar estancias de tres o cuatro meses.

Anorexia

Del tratamiento de la anorexia quiero resaltar algunos aspectos fundamentales. El primero, aunque poco frecuente y que evita muchos riesgos, consiste en el ingreso involuntario, cuando el paciente no es consciente de riesgos vitales, y rechaza el tratamiento. La familia muchas veces no sabe

de este recurso y otras veces es amenazada por el paciente si percibe que depende de los padres la toma de decisión. Es el médico quien tiene que mostrar su preocupación y plantearle la necesidad de un ingreso y la imposibilidad de otra alternativa. Si no acepta se le informa que el juez decidirá en última instancia. Lo habitual es que la tensión del inicio y, en algunas ocasiones, de los primeros días, se transforma en un clima de confianza y colaboración.

El segundo paso es la restauración de una dieta apropiada, dependiendo del estado nutricional de partida y observando la tolerancia individual. En pacientes muy emaciados debe tenerse en cuenta una renutrición paulatina, en evitación de las complicaciones de una dilatación gástrica o de una hipofosfatemia. Se controlará la retención de líquidos, estreñimiento, lentitud del vaciado gástrico y se completa con una evaluación analítica completa efectuando las interconsultas que se consideren pertinentes en cada caso.

Se acepta que las medicaciones psicotrópicas no son de utilidad como tratamiento primario o exclusivo de la anorexia⁽²⁵⁾. Ocasionalmente se utilizan ansiolíticos, cuando la sintomatología acompañante lo requiere o inhibidores selectivos de recaptación de serotonina supuestamente efectivos una vez recuperados de la desnutrición y que mejoran el pronóstico en el seguimiento.

En cuanto al tratamiento psicológico el abordaje consensuadamente aceptado es el cognitivo-conductual. Se recomienda la psicoterapia familiar en menores de 18 años. No se descartan otras opciones, como la psicoterapia interpersonal. Existe menor consenso hacia otras opciones de orientación psicoanalítica⁽¹⁾.

Es importante conocer que el alta prematura, con un peso bajo para la talla del paciente, es un factor de riesgo de recaída y que debe ser tenido en cuenta, tanto por terapéutas, como por pacientes y familiares y el propio sistema de salud.

Bulimia

Se parte de la evaluación individual. Rara vez en la paciente bulímica se plantea un problema nutricional. El problema fundamental más frecuente consiste en romper sus ciclos de restricciones-atracones-purgas. Un primer consejo consiste en restituir un patrón alimentario normal. Los ingresos suelen ser cortos y mayormente dirigidos a romper fases agudas de descompensación, consistentes en reagudizaciones de ciclos de atracón-vómito, cuadros depresivos con riesgo vital, autoagresiones e ingesta de alcohol compulsiva.

La psicoterapia cognitivoconductual es el tratamiento actual con más evidencia de eficacia. Algunos estudios controlados han demostrado también la eficacia de la psicoterapia interpersonal.

Los antidepresivos, y uno de los más estudiados la fluoxetina⁽²⁶⁾ resulta eficaz como tratamiento de partida siendo más efectivas dosis de 60 que de 20 mg. En algunas investigaciones la combinación de tratamiento antidepresivo y cognitivo-conductual obtenía tasas de remisión más elevadas.

Concluyo con un comentario general, basado en las propuestas de Andersen respecto a los cuadros incompletos llamados no especificados. El abordaje será el de su sintomatología base, bien anoréxica o bulímica. En cuanto al trastorno por atracones, las opciones terapéuticas no difieren fundamentalmente de las utilizadas con la bulimia⁽²⁷⁾.

BIBLIOGRAFÍA

- American Psychiatric Association: Practice guideline for eating disorders [revised]. *Am J Psychiatry* 2000; 157(suppl):1-39.
- Herzog DB, Greenwood DN, Dorer DJ, et al: Mortality in eating disorders: A descriptive study. *Int J Eat Disord* 2000; 28:20-26.
- Joseph A. Silverman (1997). Anorexia Nervosa: Historical Perspective on Treatment. *Handbook of Treatment for Eating Disorders*. In DM Garner & PE Garfinkel (Eds.), (pp.3-10). New York: Guilford Press.
- Bell, R. M. (1985). *Holy Anorexia*. Chicago: University of Chicago Press.
- Berkman, J. M. Anorexia Nervosa: Anorexia, inanition and low basal metabolic rate. *American Journal of Medical Science*, 1930; 180: 411-424.
- Hoek HW. The distribution of eating disorders. En Brownell KD, Fairburn CG, eds. *Eating Disorders and obesity: a comprehensive handbook*. New York: Guilford Press, 1995: 207-11.
- Fombone, E. (1995) Anorexia nervosa. No evidence of an increase. *British Journal of Psychiatry*, 11995; 166: 462-471.
- Wakeling, A. Epidemiology of anorexia nervosa. *Psychiatry Res* 1996; 62:3.
- Josep Toro. El Cuerpo como delito. Anorexia, bulimia, cultura y sociedad. Editorial Ariel, 1996.
- Lilenfeld LR, Kaye WH, Greeno CG, et al: A controlled family study of anorexia nervosa and bulimia nervosa: Psychiatric disorders in first-degree relatives and effects of proband comorbidity. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 603-610.
- Klump KL, Bulik CM, Pollice C, et al: Temperament and character in women with anorexia nervosa. *J Nerv Ment Dis* 2000; 188:559-567.
- Wade TD, Bulik CM, Neale M, et al: Anorexia nervosa and major depression: An examination of shared genetic and environmental risk factors. *Am J Psychiatry* 2000; 157:469-471.
- Patton, GC, Selzer, R. Coffey, C. et al. Onset of adolescent eating disorders: Population based cohort study over 3 years. *BMJ* 1999; 318:765.
- D.C. Jimerson, M. D. Lesem, W.H. Kaye, A.P. Hegg, T. D. Brewerton *Biol. Psychiatry* 28, 443(1990); W. H. Kaye, H. E. Gwirtsman, D.T. George, M. H. Ebert, *Arch. Gen. Psychiatry* 1991; 48:556.
- Taheri S, Hafizi S. The orexins/hipocretins: hypothalamic peptides linked to sleep and appetite. *Psychological Medicine*, 2002, 32: 955-958.
- Keys, A., Brosek, J., Henschel, A. et al. (1950): *The biology of human starvation*, Minneapolis: University of Minnesota Press.
- Cooper, P.J., Watkins, B., Bryant-Waugh, R., Lask, B. The nosological status of early onset anorexia nervosa. *Psychological Medicine*, 2002, 32: 873-880
- Ward, A., Brown, N., Treasure, J. Persistent osteopenia after recovery from Anorexia Nervosa. *Int J Eat Disord* 22: 71-75, 1997.
- Olmos J.M., Riancho J.A. Freijanes J., Menéndez-Arango J., González-Macías J. Vitamin D metabolism and serum binding proteins in anorexia nervosa. *Bone* 1991; 12: 43-46.
- Carmichael, K.A., Carmichael, D.A. Bone metabolism and osteopenia in eating disorders. *Medicine*, 1995; 74, (5).
- Klibanski A, Biller BMK, Shoenfeld DA, Herzog BD, Saxe VC. The effects of estrogen administration on trabecular bone loss in young women with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 1995.
- Olmos J.M., Pesquera C. Amado J.A, Riancho J.A, González-Macías J., Fractura patológica del esternón en un paciente con anorexia nerviosa. *Rev Clin Esp* 1990; 186: 23-25.
- E. Abella, E. Feliu, I. Granada, F. Millá, A. Oriol, J.M. Ribera, L. Sánchez-Planell, L.I. Berga, J.C. Reverter, C. Rozman. Bone marrow changes in anorexia nervosa are correlated with the amount of weight loss and not with other clinical findings. *Am J Clin Pathol* 2002; 118: 582-588
- Andersen, A.E., Bowers, W.A., Watson, T. A slimming program for eating disorders not otherwise specified. *Psychiatr Clin North Am* 2001; 24: 271-280.
- Schmidt, U.H., Treasure, J.L. (2001): A systematic review of treatments for anorexia nervosa, *Clin Evidence*
- Kaye: " An open trial of fluoxetine in patients with anorexia nervosa" *Clin Psychiatry*, 1991; 52: 464-471.
- Devlin, M.J. Binge eating disorder and obesity. *Psychiatr Clin North Am* 2001; 24: 325-335.

Mesa Redonda: Avances en Patología Nutricional

La otra cara de la diabetes

M.F. RIVAS CRESPO

Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Central de Asturias. Universidad de Oviedo. Oviedo.

Quizás se deba a la evidente preponderancia en los niños de una de las formas de diabetes, quizás, al desconocimiento general sobre otras formas hasta hace pocos años. Puede ser que se deba a excesiva rigidez en la división subespecializada en la práctica pediátrica. Incluso puede deberse, confiemos que no sea así, a indolencia sobre el tema. Lo cierto es que ante un título o un epígrafe con la palabra "diabetes", frecuentemente ciertos colegas piensan y dejan oír expresiones como "ah, ya, la diabetes", "ya sé qué es la diabetes en los niños", "diagnosticar la diabetes es muy fácil", "en esto de la diabetes, ya se sabe: insulina y dieta", etc...

Están muy equivocados. La patología diabética está potencialmente presente en cualquier momento y aspectos de la asistencia y el tratamiento pediátrico. Y no cabe hacer abstracción de ello.

En primer término, ya es hora de abandonar el término "diabetes infantil". La clasificación actual de la diabetes mellitus (DM), de la OMS y la American Diabetes Association⁽¹⁾, descalifica expresamente este concepto. No es una cuestión únicamente terminológica: la que debemos llamar Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) además de no ser infantil, por no ser privativa de los niños, ni siquiera es a ellos a los que más afecta. Su debut puede ocurrir hasta los 35 años, lejos de la infancia, y su incidencia en niños es muy inferior a la que sufren los adolescentes.

En segundo término, no se puede hablar de la diabetes en singular. Esto es categórico, al menos desde 1979, cuando el NDDG⁽²⁾ expresó textualmente: "los trastornos reunidos bajo el término diabetes difieren marcadamente en la patogenia, historia natural, respuesta al tratamiento y prevención. Además, diversos factores genéticos y ambientales, pueden provocar expresiones clínicas fenotípicamente similares, con etiologías diferentes". Ahora, casi 25 años después, iniciado el siglo XXI, este concepto pseudounicista es

manifiestamente incompatible con una realidad que muestra cada día la creciente variedad de condiciones patológicas diversas, que tienen a la patología diabética como lugar común.

La evolución de la patología pediátrica supone la aparición de un nuevo contexto patógeno y diagnóstico, inexistente hace unos años. Cualquier pediatra en activo aceptará los siguientes elementos como responsables de los cambios en la expresividad y variedad diabética:

- a. Cambios en la patología neonatal:
 - Epidemiológicos: ha crecido la proporción de neonatos con bajo peso al nacimiento y la de prematuros. La resistencia insulínica es una característica de los nacidos con bajo peso hipoplásicos o simétricos⁽³⁾, determinando su tendencia a sufrir diabetes mellitus tipo 2 (DM2)⁽⁴⁾.
 - Asistenciales: la potencia terapéutica neonatológica actual y la supervivencia derivada de ella, son mucho mayores. Los supervivientes son niños que sufren patologías primarias o secuelas, inhabituales hace unos años.
- b. Mayor capacidad asistencial y terapéutica en enfermedades crónicas, cuyo horizonte vital se ha mejorado manifiestamente, o potencialmente mortales, que se han transformado en crónicas. Así ocurre con leucosis, enfermedades inflamatorias crónicas, enfermedades autoinmunes, fibrosis quística, trasplantados, etc.... La supervivencia de estos pacientes ofrece nuevas posibilidades, tanto por la propia evolución de la enfermedad, como por las consecuencias a largo plazo de las terapéuticas utilizadas⁽⁵⁾.
- c) Mayor potencia diagnóstica, incluyendo la proporción creciente de procedimientos de diagnóstico molecular. Al propiciar la identificación etiológica pudiendo diferenciar entre procesos antes confusos, se posibilitan actuaciones, como el consejo genético y tratamientos no disponibles previamente. Así ocurre con la diabetes neonatal y las MODY.

- d) Progresión imparable de la obesidad, cada vez más frecuente, más intensa y desde edades más tempranas de la vida⁽⁶⁾. Ahora se detectan en púberes, manifestaciones patológicas hasta hace poco propias de la madurez.
- e) Mayor intercambio poblacional y étnico. Algunas formas patológicas, por ejemplo la DM2, son especialmente frecuentes, o precoces, o graves, en grupos étnicos que hasta hace poco tiempo eran ajenos a nuestro ejercicio profesional y ahora forman parte de nuestra comunidad.

Al pediatra no le queda otra opción que adaptarse a estos cambios evolutivos, cualquiera que sea su dedicación profesional. Las distintas expresiones de la diabetes en el niño requieren el adecuado diagnóstico y tratamiento, lo que, obviamente, requiere su conocimiento previo. Mantenerse en la vía única de una única diabetes, por tanto, no es sino ignorancia irresponsable.

A continuación se revisan ciertas formas de diabetes, glosando algunas situaciones más importantes o significativas, con el ya manifiesto propósito de sensibilizar, de influir en la conducta de dignos colegas -sean generalistas o pertenezcan a la "pediatría multicanal" de los centros especializados- que piensan o actúan como si la diabetes fuese asunto del especialista correspondiente. Si obvio la DM1, la más prevalente en edad pediátrica, es porque, reitero, mi objetivo actual es "la otra cara de la diabetes".

AUSENCIAS Y NOVEDADES EN LA CLASIFICACIÓN ACTUAL DE DIABETES

La clasificación actual, de la diabetes⁽¹⁾. (Tabla I) puede servirnos de guía para observar ciertas entidades de interés, empleando las denominaciones y términos adecuados. Se nos ofrecen varias apreciaciones interesantes.

A. No se considera la diabetes neonatal (DN). Esta expresión de la diabetes tiene una entidad clínica bien definida, pero estudios genéticos de los últimos años, muestran que no se trata de una única entidad nosológica. La clasificación actual sigue un criterio etiológico, a diferencia de la previa, fundada en la forma de manifestación y las necesidades terapéuticas. Como la DN no corresponde con ninguna de sus categorías, se distribuye en los distintos puntos de la clasificación.

Tanto las formas transitorias como las definitivas de la DN son entidades ahora definidas molecularmente, por lo que

TABLA I. CLASIFICACIÓN ETIOLÓGICA DE LA DIABETES MELLITUS. ADA-1997.

<ul style="list-style-type: none"> • Diabetes M. tipo 1 (destrucción de células β con déficit insulínico absoluto) <ul style="list-style-type: none"> - Mediada inmunológicamente - Idiopática • Diabetes M. tipo 2 (resistencia y déficit insulínico en proporción diversa) • Otros tipos específicos: <ul style="list-style-type: none"> - Defectos genéticos funcionales de la célula β - Defectos genéticos de la acción insulínica - Enfermedades pancreáticas exocrinas - Endocrinopatías - Inducción farmacológica o química - Infecciones - Diabetes inmunes infrecuentes - Otros síndromes genéticos asociados con diabetes

se han disipado las dudas sobre esta rara situación. Ninguna comparte la etiología autoninmune de la DM1.

B. Una fracción menor numéricamente, pero interesante en todos sus aspectos, es la que configuran las enfermedades diabéticas parecidas a la DM2, cuya característica definitoria es su origen monogénico.

Las diabetes llamadas MODY (maturity onset diabetes of the young), deben incluirse en el concepto "defectos genéticos funcionales de la célula beta". Es una expresión con poco futuro, frente a la rotundidad fonética de la anterior y al hecho de no ser específica, pues debe incluir también a la diabetes mitocondrial.

- Las primeras, cada una debida a un trastorno molecular que altera, bien la sensibilidad de la célula beta a la glucosa, bien su capacidad de transcripción del gen de la insulina, se reúnen en un grupo de diabetes monogénicas, autosómicas dominantes. Probablemente su denominación acabe, más o menos en *diabetes mellitus autosómica dominante*. Puede decirse que es "un grupo en construcción", porque en los últimos años han venido informándose de nuevos modelos, que este año ha alcanzado la cifra de siete.
- La diabetes mitocondrial, infrecuente, se caracteriza por su transmisión materna dominante y acompañarse de patología neuro-sensorio-muscular; más frecuentemente, sordera neurosensorial.
- Las situaciones de resistencia insulínica congénita, como el leprechaunismo, el síndrome de Mendelson-Hall o

la lipodistrofia de Berardinelli-Seip, son síndromes genéticos acompañados de graves diabetes por esta causa.

- C. No se incluye la desnutrición caloricoproteica como causa de diabetes: no hay evidencia de que el déficit de proteínas sea diabetogénico por sí mismo. Sin embargo, esta decisión ha sido matizada: el déficit nutricional de aminoácidos sulfurados (taurina, cisteína), puede tener graves efectos patógenos (no siempre en el ámbito de la diabetes), potenciados por la malnutrición inespecífica. La carencia de cisteína obliga al organismo a obtenerla a partir de la metionina. Esto provoca exceso de homocisteína y, secundariamente, de los dos metiladores más importantes: la S-adenosilmetionina y el metilentetrahidrofolato. La metilación del ADN recién sintetizado y de los folatos, compromete la organización cromatínica, la expresión génica, la diferenciación celular y, a largo plazo, la regulación de la expresión génica⁽⁷⁾.

La taurina participa en la degradación del colesterol, actuando como neurotransmisor, como osmorregulador y como antioxidante en la mayoría de nuestros tejidos. Los hijos de gestantes con déficit en taurina, tendrán a lo largo de su vida síntomas de disfunción neurológica y vascular, intolerancia a la glucosa y, si son mujeres pueden tener diabetes gestacional⁽⁸⁾. Es la transmisión transgeneracional de un problema no genético: un neonato de la tercera generación al déficit, sufrirá la diabetes gestacional de su madre, por una causa primariamente nutricia.

- D. Junto al conocido concepto de "intolerancia a la glucosa", (glucemia a las dos horas de la sobrecarga oral, entre 140 y 200 mg/dL, que es el umbral diabético), se incluye la categoría de "hiperglucemia en ayunas" o basal (*alteración de la glucemia en ayunas*, textualmente). Partiendo del "estudio de París"⁽⁹⁾, se entiende que la glucemia basal superior a 110 y hasta 125 mg/dL (la confirmación de 126 mg/dL o más, significa el diagnóstico de diabetes), también supone en sí misma una situación de riesgo. Este criterio es independiente del resultado que se pueda obtener en la sobrecarga oral con glucosa⁽²⁾: ambos tienen distinto significado patogénico.

Ni la intolerancia a la glucosa ni la hiperglucemia basal significan diabetes pero no son estados inocuos. Suponen mayor riesgo de diabetes y pueden ser responsables de complicaciones crónicas, aunque esto no se haya observado en edad pediátrica. Una glucemia basal de 115 mg/dL,

hallada sorpresivamente, en un análisis con otro, propósito, no debe pasar sin ser confirmada. Podríamos haber detectado una MODY2, por ejemplo.

En resumen: la hiperglucemia basal tiene una significación diagnóstica que debe estar incluida en la praxis de todo pediatra. La utilización masiva de autoanalizadores multicanal puede ofrecer incluso hallazgos casuales, que no podrán ser aprovechados sin la sensibilización suficiente. Sea el azar o nuestra búsqueda diagnóstica la que nos ofrezca el resultado, hemos de confirmar el dato y establecer las medidas subsecuentes. Si se cree oportuno, en consulta con el experto en diabetes.

- E. El modelo prototípico de enfermedad pancreática asociada a diabetes mellitus es la fibrosis quística. Se trata de la enfermedad hereditaria grave más frecuente en la raza blanca: en torno a 1/3.000 nacimientos, cuando no se practica ninguna política de selección prenatal. La grave evolución de estos pacientes les llevaba, hasta hace pocos años, al fallecimiento comúnmente en la segunda década de la vida. Los esfuerzos terapéuticos, aunque insatisfactorios aún desde la perspectiva humana, han propiciado una mejoría muy evidente en la calidad y en la cantidad de vida que pueden disfrutar estos pacientes. Esta es la razón de que la diabetes mellitus comience a ser una morbilidad asociada cada vez más importante. Los encargados de atender a estos chicos lo saben bien por la trascendencia que tiene un buen equilibrio glucídico sobre su evolución general. Se trata de una diabetes de inicio insidioso, que puede tener un cierto componente de resistencia: no sólo es insulino-priva, como cabría pensar en un proceso lesivo pancreático. La fase de intolerancia suele presentarse en la segunda década de la vida y, progresivamente se llega al estado diabético, que a los 30 años de edad afecta a la mitad de los casos. La estrategia adecuada debe ser activa: hay que buscar el diagnóstico para implementar las medidas terapéuticas pertinentes, tempranamente, con el fin de evitar la degradación del paciente, tanto desde el punto de vista nutricional, como el respiratorio e, incluso las infecciones⁽⁵⁾.
- F. La diabetes producida por otras endocrinopatías primarias es de escasa incidencia y, habitualmente, está muy perfilada. Los casos de feocromocitoma, glucagonoma, Cushing primario, etc. son muy raros en niños. A nuestro juicio es de muchísima mayor trascendencia casuística y evolutiva la diabetes relacionable con el trata-

miento crónico con alguna de ellas, específicamente glucocorticoides. La *diabetes esteroidea* atañe a “todas las caras de la pediatría”. Los potentes glucocorticoides sintéticos se administran en enfermedades autoinmunes, inflamatorias crónicas, oncológicas, nefropatías, en todo tipo de trasplantes... y en todos estos casos, de forma obligadamente prolongada y en dosis elevadas⁽¹⁰⁾. El balance terapéutico, sin duda favorable, es no obstante muy ominoso para el paciente. La necesidad de estas terapéuticas no puede ser óbice para que, en los cuidados protocolos de tratamiento y seguimiento de estos pacientes, normalmente institucionales (sociedades científicas o profesionales), se tome el adecuado interés por esta iatrogenia, cuya entidad es obvia.

El tratamiento con tacrolimus o ciclosporina, junto a la propia prednisona en los protocolos antirechazo de los pacientes trasplantados, merece una consideración paralela a lo que se acaba de referir⁽¹¹⁻¹⁴⁾.

El tratamiento con somatotropina recombinante en niños con el Síndrome de Prader Willi⁽¹⁵⁾ o retraso de crecimiento intraútero⁽¹⁶⁾ y la administración de inhibidores de la proteasa para la infección HIV^(17,18), merecen también su consideración específica, por su iatrogenia diabética demostrada.

EL SÍNDROME DE RESISTENCIA INSULÍNICA (SRI)

El término SRI corresponde al, complejo síndromico también llamado “síndrome metabólico” y “síndrome X”, aunque es más adecuada esta expresión referida a su patogenia. Aún está lejos de incluirse entre los objetivos profesionales de los pediatras españoles, a pesar de su presencia cada vez mayor y de la amenaza que supone.

Su punto de partida es la resistencia a la insulina congénita, a veces genética, que induce hiperinsulinismo reactivo. Las causas genéticas no son aún bien conocidas. En muchas familias se aprecia un patrón dominante. En raras ocasiones se debe a mutaciones del receptor insulínico o anomalías en la expresión del PPAR- γ “*peroxisome proliferators-gamma*”. Cierta polimorfismo en el gen del IGF1 se asocia selectivamente con el bajo peso al nacimiento y el padecimiento de DM2⁽¹⁹⁾. En otras ocasiones esta situación congénita no es genética, sino la respuesta adaptativa del embrión a condiciones uterinas restrictivas en nutrientes y/u oxígeno. La resistencia a la insulina y al IGF1 es un “reajuste” de la regulación metabólica para lograr la supervivencia, a costa de la capacidad de crecimiento^(4,20,21).

En el SRI se asocia la resistencia a la insulina, IGF1 y leptina, hipersecreción de hormona luteinizante, hiperandrogenismo funcional adrenal y, en su caso, también ovárico. Se manifiestan con obesidad predominantemente abdomino-visceral, hiperlipemia, hipertensión y clínica de hiper-insulinismo, esencialmente acantosis nigricans y en ocasiones hipoglucemia reactiva tardía. Cuando evolutivamente va fallando la compensación insulínica, el paciente sufre intolerancia a la glucosa en un primer tiempo y DM2 después.

La historia natural del SRI va mostrando sus signos secuencialmente. Tiene su primera escena ya en el nacimiento, pues una gran proporción de pacientes nacen pequeños para su tiempo de gestación. En los años siguientes es frecuente la pubarquia precoz, consecuencia del hiperandrogenismo adrenal por exceso de dihidroepiandrosterona. Éste es apreciable, bien basalmente, bien tras estímulo con tetracosáctido y se debe a escasa actividad de la enzima 3 β hidroxidehidrogenasa. La adrenarquia puede asociarse a obesidad. El inicio de ésta puede producirse en la lactancia pero suele hacerlo hacia los 8 años de edad. La acantosis nigricans, también puede comenzar a ser patente en esta edad, pero lo común es que se detecte en la pubertad. A esta edad también se hace cada vez más patente el hirsutismo, con implantación masculina del cabello y acné persistente. La menarquia puede retrasarse. Tras ella, las chicas pueden manifestar amenorrea secundaria o sangrados disfuncionales (ciclos anovulatorios), desarrollando poliquistosis ovárica. A pesar del parecido clínico de esta situación clínica con el síndrome de Cushing, incluyendo estrías cutáneas, la cortisolemia es normal-baja y, sobre todo, el clínico apreciará inmediatamente que estos pacientes no tienen alteración del crecimiento: son altos.

El estudio analítico en la adolescencia mostrará dislipemia (elevación de la fracción VLDL y descenso del colesterol HDL), hiperinsulinismo, hipertensión y tendencia a la diabetes. El hiperinsulinismo mantiene la glucemia basal inferior a 110 mg/dL durante cierto tiempo. Lo primero que se altera es la tolerancia a la sobrecarga oral de glucosa. Posteriormente, se irá imponiendo el fracaso de las células β y también se elevará la glucemia basal. Su hormona de crecimiento remeda un déficit, al responder mal a estímulos. Su IGF1 es normal, pero su fracción libre está elevada. Esto que explica el intenso crecimiento en el SRI, en casos extremos puede llegar a producirle fenotipo acromegaloide.

La patogenia del SRI se debe a la interacción de varios factores.

- La obesidad, que además es el aspecto fenotípico más evidente. Los adipocitos, como tejido endocrino, producen gran cantidad de leptina: todos estos pacientes tienen hiperleptinemia, pero su apetito es resistente a ella. También son resistentes a la resistina, otra hormona reguladora del apetito. El dúo hiperinsulinismo-resistencia insulínica es el factor patogénico principal. Además, puede ser potenciado si se siguen hábitos dietéticos con exceso de glúcidos, pues aumentan el hiperinsulinismo, y con ello el apetito y el depósito adiposo. Por otra parte, cuanto más intensa sea la obesidad, más lo será la resistencia insulínica. Estos pacientes son polifágicos y resistentes a las recomendaciones de higiene alimentaria. Pueden repetirse las consultas médicas, pero habitualmente hacen caso omiso a las normas dietéticas que se ofrecen. Esta condición recalitrante suele asociarse a fracaso escolar y en algunos, incluso aislamiento social.
- El hiperandrogenismo es evidente, pero su origen ambiguo. Se ignora si es primariamente hipofisario, por exceso de LH, que induce el exceso androgénico (en adolescente, esencialmente ovárico) o viceversa. Seguramente ambos sean la respuesta al dúo hiperinsulinismo-resistencia, pero no sabemos la vía que los relaciona. La baja tasa de globulinas transportadoras⁽²²⁾ aumenta la fracción libre androgénica, por lo que su actividad biológica también lo es. La eliminación urinaria de cortisol libre también es alta.
- La acantosis nigricans se debe a la hiperplasia y acumulación de queratinocitos por estimulación insulínica y del IGF1 libre⁽²³⁾. Se aprecia en el cuello, axilas, codos, rodillas y pliegues cutáneos.
- Tanto en el SRI como en la DM2 hay marcadores de inflamación: proteína C reactiva, velocidad de sedimentación globular y factor de necrosis tumoral α , elevados. También se asocian frecuentemente con tiroiditis autoinmune, con el posible hipotiroidismo.

LA EPIDEMIA DE DIABETES MELLITUS TIPO 2 (DM2) QUE LLEGA

La DM2 es una enfermedad heterogénea (multifactorial) con doble componente causal: genético y ambiental.

El componente genético ya se adivina ante la distribución preferente en distintos grupos étnicos: es notablemente más frecuente en razas autóctonas americanas (del norte, centro y

Sudamérica), asiáticos y afroamericanos)⁽²⁴⁾. En alguno de ellos puede afectar hasta el 50% de la población si los factores de sobrecarga presionan lo suficiente. Aunque se han identificado varios genes que regulan la transcripción del gen de la insulina y la secreción de ésta, apenas suponen un porcentaje menor en la DM2. Diversos estudios han asociado la DM2 con 4 *loci* de mayor susceptibilidad a la DM2., recogidos hoy en el sistema OMIM⁽¹⁶⁾: *NIDDM1* (2q37.3), *NIDDM2* (12q24.2), *NIDDM3* (20q12-q13.1) y *NIDDM4* (5q34-q35.2), junto a otras asociaciones complementarias. Sin embargo, unas y otras se refieren a etnias específicas y tal relación no predica en otras razas. En la mayoría de las ocasiones no son, por sí mismos, ni esenciales ni suficientes para provocar la DM2⁽²⁵⁾. El componente genético, por tanto, es complejo y no estando bien dilucidado aún, se supone que resulta de la interacción de varios genes con el ambiente. Se requiere la interacción de factores externos para tener proyección clínica.

La obesidad es el factor que desencadena y mantiene la patogenia (Fig. 1). Según confluencia general de opinión, corresponde a un niño en el que confluyen escaso ejercicio físico, juegos individualistas (propiciados por el planteamiento familiar, la televisión y los juegos digitales) y la libre y continua disposición de alimentos. Esto último es relacionable con la presión comercial que favorece la ingesta hedonista de alimentos con exceso de grasas y glúcidos refinados.

Cuando el chico alcanza el exceso de peso “suficiente” (lo que hasta hace unos años requería cierta edad), y la resistencia insulínica ya es notable, se le añade el hiperinsulinismo inducido dietéticamente. He aquí donde confluyen ambos componentes patógenos, los connatales y los ambientales. Desde este momento se puede asistir a la misma evolución: del hiperinsulinismo con glucemia normal, se pasa a la intolerancia tras sobrecarga glucídica manteniendo la glucemia basal normal. A medida que se va superando la resistencia insular y la función de las células β decae, se entra en insulinopenia, que se traducirá por hiperglucemia basal declarada y aumento de la producción hepática de glucosa: diabetes. Resta por añadir un factor patogénico muy importante, la propia glucosa, pues, según el aforismo “*la hiperglucemia produce hiperglucemia*”. La hiperglucemia resulta tóxica, tanto por aumentar la resistencia insulínica, como por entorpecer la producción de esta hormona⁽²⁶⁾. Dada la temprana edad en la que se instaura, se hará notar sobre la aparición de micro y macroangiopatía años después.

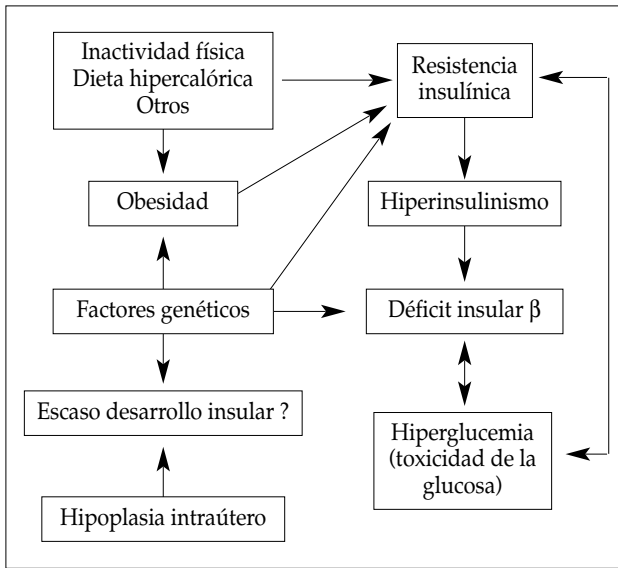


Figura 1. Etiopatogenia de la DM2 en niños

Las características diagnósticas de la DM2 en chicos se exponen sumariamente en la Tabla II en contraposición diferencial con las propias de la DM1.

El fin general del tratamiento es combatir el riesgo de complicaciones agudas y crónicas, cuya frecuencia se relaciona con la duración de la hiperglucemia. Se establecen como objetivos intermedios⁽²⁷⁾:

- a. Reducción ponderal mantenida.
- b. Crecimiento normal.
- c. Glucemia basal inferior a 126 mg/dL, y
- d. Glicohemoglobina A_{1c} inferior al 7%.

A ellos hay que añadir, indispensablemente, el tratamiento de la comorbilidad del caso: hipertensión arterial e hiperlipidemia, si existen.

El tratamiento se escoge en relación a la clínica al diagnóstico. Si el paciente está asintomático, o se diagnostica por azar en un análisis rutinario, se trata con dieta y ejercicio solamente, que son las medidas básicas y siempre indispensables. Si el paciente tiene síntomas diabéticos, aunque sean moderados, a lo anterior debe añadirse un antidiabético oral (parte de los cuales no están indicados en niños). El primero en usarse es la metformina, biguanida que reduce la producción hepática de glucosa y aumenta la sensibilidad insulínica de hígado y músculo y normaliza los lípidos. Incluso si se trata de una chica con ovario poliquístico y trastornos anovulatorios, favorece su normalización. Se administra a la misma dosis que en adultos y es

incompatible con las infecciones, el alcohol y las situaciones de deshidratación o hipoxemia. Si a los 6 meses no se ha obtenido la normalización glucémica, bien se añade una sulfonilurea (promotor de la secreción insulínica), como glipizida, gliburide o tolbutamida, bien se añade insulina^(26,27). Si el paciente debuta de forma grave se le pautará una posología insulínica en dos o tres fracciones, a su medida. Posteriormente se intentará reducir la insulina substituyéndola progresivamente por metformina. En general, sólo el 10% de los pacientes se queda con las medidas de higiene alimentaria y de ejercicio. Además, siendo un proceso evolutivo, con mayor o menor rapidez, el paciente que pudo ser tratado inicialmente con medidas de vida y alimentación higienicas, pasará a precisar fármacos que aumenten su sensibilidad a la insulina, posteriormente necesitará secretagogos insulínicos y, finalmente insulina.

Se trata, por tanto, de una historia perfectamente predecible, cuya presencia en el niño significa que se adelanta en el tiempo o se acelera apareciendo muchos años antes de lo “esperado”.

En las dos últimas décadas se ha producido, en el mundo occidental, una explosión casuística de la DM2 en niños, pasando de ser apenas el 1-2% de las diabetes pediátricas a situarse entre el 8 y 45% de los casos, según la etnia⁽²⁶⁾. Esta aceleración cronopática rápida e intensa, que afecta a todos los habitantes del mundo occidental, aunque lo haga más intensamente sobre poblaciones diana bien definidas, no es un fenómeno propio de la dinámica genética, que precisa varias generaciones para ocurrir. Sólo es invocable la presión de factores externos, esencialmente la obesidad y el síndrome de ovario poliquístico, muy relacionado con ella. A estos dos puede sumarse la pubertad (mayor tono antiinsulínico por parte de la hormona de crecimiento y los esteroides gonadales) y, circunstancialmente, fármacos, o tóxicos hiperglucemiantes⁽²⁶⁾.

Este proceso debe ser atajado con la necesaria acción estratificada, porque es un auténtico objetivo social. No es suficiente una campaña. No se logrará, como en otros casos, sin la educación de la población. Debe dirigirse a los niños en la escuela, como objeto directo y como futuros padres. Los “temas de salud” en España son un objetivo “transversal”, que ve sus contenidos distribuidos en distintas áreas. Igualmente es necesaria la colaboración familiar: mientras los padres no establezcan la alimentación de su hijo entre los objetivos de la educación, aceptarán que éste se alimente selectivamente, rechazando alimentos “porque no le apetecen” a favor de otros (que toma con suma facilidad), no se habrá dado el primer paso.

TABLA II. PLANTEAMIENTO DIFERENCIAL ENTRE DOS FORMAS DE DIABETES MELLITUS

	DM1	DM2
- Antecedentes familiares	No es hereditaria	El 45-80% en uno de sus padres el 74-100% un familiar de 1 ^a -2 ^a
- Autoinmunidad	Sí (90%)	No
- Edad de debut	Desde lactante	Hasta ahora, mayores de 10 años
- Glucemia al diagnóstico	> 200 mg/dL	>125 mg/dL
- Cetoacidosis	30-40%	5-25%
- Cetonuria	~100%	más del 30%
- Acantosis	No	90% en los mayores de 10 años
- Ovario poliquístico	No	Posible
- Insulinemia	Muy baja o indetectable	Normal-alta
- Insulino, Resistencial (Homa)	Normal	Elevada
- Péptido C	Muy bajo o indetectable	Normal-alto
- Trastorno lipídico	Hipertrigliceridemia inicial	Tiende a persistir

Por último, está la acción del sistema sanitario y del pediatra como ejecutor del mismo: nadie debe hurtarse a su obligación de sensibilizar a las familias y orientar adecuadamente la nutrición de sus pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- Report of The Expert Committee on the diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 2002; 25 (supl.1): S5-S20.
- National Diabetes Data Group: Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979; 28:1039-1057.
- Holt RIG. Fetal programming of the growth hormone-insulin-like growth factor axis. *Trends endocrinol metab* 2002; 13: 392-397.
- Barker DJP. The Fetal Origins of Type 2 Diabetes Mellitus. *Ann Intern Med*. 1999;130:322-324.
- Hardin DS, Moran A. Diabetes mellitus in cystic fibrosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999; 28: 787-800.
- Fagot-Campagna A. Emergence of Type 2 Diabetes Mellitus in Children: Epidemiological Evidence. *J Ped Endocrinol Metab* 2000; 13 (supl. 6): 1395-1402.
- Rees WD. Manipulating the sulfur amino acid content of the early diet and its implications for long-term health. *Proc Nutr Soc* 2002; 61:71-77.
- Aerts L, Van Assche FA. Taurine and taurine-deficiency in the perinatal period. *J Perinat Med* 2002; 30:281-6.
- Charles MA, Fontbonne A, Thibault N, Warnet JM, Rosselin JE, Eschwege E. Risk factors for NIDDM in white population. Paris prospective study. *Diabetes* 1991; 40: 796-799.
- Sandborn WJ. Steroid-dependent Crohn's disease. *Can J Gastroenterol*. 2000;14 Suppl C:17C-22C.
- Tueche SG. Diabetes mellitus after liver transplant new etiologic clues and cornerstones for understanding. *Transplant Proc* 2003;35:1466-8
- Yamamoto H, Akazawa S, Yamaguchi Y, Yokota A, Yamasaki H, Nakanishi T, Tahara D, Matsuya F, Saito Y, Nagataki S. Effects of cyclosporin A and low dosages of steroid on posttransplantation diabetes in kidney transplant recipients. *Diabetes Care*. 1991; 14:867-70.
- First M.R., Gerber D.A., Hariharan S., Kaufman D.B., Shapiro R. Post-transplant diabetes mellitus in kidney allograft recipients: incidence, risk factors, and management. *Transplantation* 2002; 73: p379-386.
- Crespo-Leiro MG. Tacrolimus in heart transplantation. *Transplant Proc*. 2003;35:1981-1983
- Carrel AL, Myers SE, Whitman BY, Allen DB. Benefits of long-term GH therapy in Prader-Willi syndrome: a 4-year study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87:1581-5.
- Hofman PL, Cuttfield WS, Robinson FM, Bergman RN, Menon RK, Sperling MA, Gluckman PG: Insulin resistance in short children with intrauterine growth retardation. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:402-406.
- Murray M, Lumpkin MD. FDA Public Health Advisory: Reports of Diabetes and Hyperglycemia in Patients Receiving Protease Inhibitors for the Treatment of Human Immunodeficiency Virus (HIV). Bethesda, MD: Food and Drug Administration: 1997.
- Visnegarwala F, Krause KL, Musher DM. Severe diabetes associated with protease inhibitor therapy. *Ann Intern Med* 1997; 127: 947.
- Vaessen N, Janssen JA, Heutink P, Hofman A, Lamberts SWJ, Oostra BA, Pols HAP, van Duijn CM. Association between genetic variation in the gene for insulin-like growth factor-I and low birthweight. *Lancet* 2002; 359: 1036-37.
- De Fronzo R.A., Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991;14: 173-194.
- Reaven G.M. Role of insulin resistance in human disease (syndrome X): an expanded definition. *Annu Rev Med* 1993; 44: 121-131
- Galloway PJ, Donaldson MD., Wallace AM. Sex hormone binding globulin concentration as a prepubertal marker for hyperinsulinaemia in obesity. *Arch Dis Child* 2001; 85: 489-491.
- Kahn CR, Flier JS, Bar RS, Archer JA, Gorden P, Martin MM, Roth J. The syndromes of insulin resistance and acanthosis nigricans. Insulin-receptor disorders in man. *N Engl J Med* 1976; 294: 739-745.
- Kaufman FR. Type 2 Diabetes Mellitus in Children and Youth: A New Epidemic. *J Ped Endocrinol Metab* 2002; 15:737-744.
- So WY, Ng MCY, Lee SC, Sanke T, Lee HK, Chan JCN. Genetics of type 2 diabetes mellitus. *Hong Kong Med J* 2000;6:69-76.
- Rosebloom A, Arslanian S, Brink S, Conschaffer K, Jones KL, Klingensmith G, Neufeld N, White N. Consensus Panel of the American Diabetes Association, endorsed by the American Academy of Paediatrics. Type 2 Diabetes in Children and Adolescents. *Diabetes Care* 2000; 23: 381-389.
- Silverstein JH, Rosebloom A. Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus in Children and Adolescents. *J Ped Endocrinol Metab* 2000;13:1403-9.

Mesa Redonda: Avances en patología nutricional

Alimentos funcionales. Su papel en la nutrición preventiva y curativa

R. TOJO SIERRA, R. LEIS TRABAZO

Unidad de Investigación en Nutrición y Desarrollo Humano de Galicia. Departamento de Pediatría. Hospital Clínico Universitario de Santiago. Universidad de Santiago de Compostela.

Mientras que en el siglo XX, la meta de la nutrición humana era asegurar un aporte adecuado de energía, macro y micronutrientes, a partir del siglo XXI además de esto, adquiere importancia la presencia de componentes funcionales en la dieta. El aporte de alimentos funcionales o con componentes funcionales o bioactivos, tanto naturales, como procesados, en la edad pediátrica es una de las estrategias más prometedoras en el campo de la nutrición infantil. Existe evidencia cada vez más creciente de que estos alimentos tienen efectos beneficiosos en funciones específicas del organismo, que van más allá de los nutricionales habituales, con efectos positivos sobre el estado de bienestar y la salud o la reducción del riesgo de enfermedad.

El conocimiento cada vez mayor de la implicación de los alimentos funcionales en la regulación de la expresión génica, de la proliferación y función celular, de la inmunomodulación, de la ecología intestinal, del sistema de antioxidación o del metabolismo es una muestra de la trascendencia que éstos tendrán en el futuro en los hábitos alimentarios de la población, tanto infantil, como adulta o anciana⁽¹⁻⁵⁾. Todo ello sumado al conocimiento del genoma y la biotecnología permitirán en un corto espacio de tiempo la realización de dietas de diseño e individualizadas, *dietas optimizadas*.

PROBIÓTICOS, PREBIÓTICOS Y SIMBIÓTICOS

Dentro de los alimentos funcionales han adquirido un papel relevante los probióticos, prebióticos y simbióticos, con importantes funciones en la prevención y tratamiento de las enfermedades, en la regulación del metabolismo y en

la calidad de vida de los niños y adolescentes. Los probióticos son microorganismos vivos, no patógenos, agentes biológicos con un impacto significativo en la composición de la microflora intestinal, tanto cualitativa, como cuantitativamente. Actúan estimulando selectivamente el crecimiento y/o la actividad de un número limitado de bacterias, en especial, las bifidobacterias y *lactobacillus* (bacterias amigas, beneficiosas o buenas), e inhibiendo el crecimiento de la flora patógena. Este hecho es muy importante desde el punto de vista fisiológico, ya que la microflora intestinal tiene a lo largo de todo el ciclo vital una gran influencia en el mantenimiento de la homeostasis, de la función intestinal, de la inmunomodulación, como barrera a la colonización por patógenos intestinales y diseminación bacteriana intestinal, en la alergia, en la absorción de la lactosa, en el metabolismo, en la producción de vitaminas y factores de crecimiento, en la síntesis de antimicrobianos y en la neutralización de toxinas, mutágenos y tumorigenos y como fuentes de energía⁽⁶⁻¹⁶⁾. (Tabla I)

Los prebióticos son ingredientes alimentarios no digeribles, fundamentalmente hidratos de carbono, y en menor medida proteínas, cuya fermentación bacteriana en el colon favorece el crecimiento selectivo y/o actividad de un número limitado de bacterias, principalmente bifidobacterias y lactobacilos en detrimento del crecimiento de patógenos en la flora colónica, además juegan un importante papel en funciones inmunes gastrointestinales, en la biodisponibilidad de minerales, en el metabolismo de lípidos y en la carcinogénesis colónica. Así, existen fuertes evidencias de que la inulina y la oligofruktosa tienen un efecto prebiótico, estimulando selectivamente el creci-

TABLA I. ALIMENTOS FUNCIONALES. EJEMPLOS DE PROBIÓTICOS, PREBIÓTICOS Y SIMBIÓTICOS⁽¹⁶⁾

Alimentos colónicos	Definición	Ejemplo componente	Alimento usual
Probióticos	Alimento suplementado con bacterias vivas que alcanzan el colon y favorecen el balance de la microflora intestinal, la salud y el bienestar	Lactobacilos Bifidobacterias	Yogur y otros productos lácteos fermentados
Prebióticos	Alimentos o suplementos no digestibles y fermentables en el colon, que favorecen el crecimiento selectivo de bacterias no patógenas con beneficios para la salud y bienestar	Inulina Oligosacáridos Galactooligosacáridos Fructooligosacáridos	Alimentos naturales o incorporados a bebidas, productos lácteos, pastelería
Simbióticos	Mezcla de pro y prebióticos, que favorece la supervivencia e implantación de microorganismos vivos con beneficios para la flora intestinal y la salud y bienestar	Fructooligosacáridos + bifidobacterias	Productos lácteos fermentados

miento de bifidobacterias en la flora colónica, mejorando el hábito intestinal, tanto en frecuencia, como en cantidad de heces y favoreciendo la biodisponibilidad del calcio^(3,15,17). La mayoría de las bifidobacterias están adaptadas a la utilización de prebióticos, pero otras especies de bacterias son capaces también de metabolizarlos. Los componentes alimentarios que parecen ejercer el mejor efecto prebiótico son los fructooligosacáridos (FOS), como la chicoria y la inulina, y en menor medida la lactulosa y el lactitol. El número de bifidobacterias fecales se ve incrementado por la ingesta de FOS, de forma dosisdependiente, convirtiéndose, por tanto, en una alternativa potencial a la administración directa de probióticos. Los prebióticos se ingieren a través de alimentos naturales o incorporándolos a alimentos, como productos lácteos, bebidas, pastelería, cereales, etc.⁽¹⁶⁻²¹⁾. (Tabla II)

Otro uso posible de los prebióticos es en combinación con bacterias probióticas. Esta combinación es conocida como simbiótico y puede ofrecer ventajas al mejorar la supervivencia e implantación de los probióticos en el tracto intestinal, ya que su sustrato específico está disponible desde el momento de la ingestión. Algunos posibles simbióticos son la combinación de bifidobacterias con FOS y lactobacilos con lactitol.⁽²¹⁻²³⁾

TABLA II. EFECTO BIFIDOGÉNICO DE LOS CARBOHIDRATOS DIETÉTICOS (PREBIÓTICOS)⁽¹⁶⁾

Tipo	Incremento bifidobacterias (log 10)
Palatinosa	3,3
Oligosoja	2,7
Glucosa	1,8
Polidextrosa	1,7
Oligofruktosa	1,6
Sacarosa	1,5
Oligomaltosa	1,4
Oligoxilosa	1,4
Oligogalactosa	0,9
Lactulosa	0,8
Almidón	0,7
Oligoglucosa	0,5
Fructosa	0,4

Probióticos, prebióticos y simbióticos en la alimentación del recién nacido y del lactante.

Las propiedades de los pre y probióticos se ponen de manifiesto desde los primeros meses de vida, ya que la composición de la microflora intestinal está muy influida por el tipo de alimentación. En el momento del nacimiento el tracto gastrointestinal es estéril, pero a las pocas horas, las bac-

TABLA III. COMPONENTES IMPORTANTES DE LA LECHE DE MUJER QUE JUEGAN UN PAPEL EN LA INMUNIDAD SISTÉMICA Y MUCOSA⁽²⁵⁾

- Citocinas antiinflamatorias	- Lisozima
- Agentes antioxidantes	- Nucleótidos
- Péptidos de caseína	- Poliaminas
- Factor de crecimiento epitelial	- Antagonistas de la proteasa
- Gangliósidos	- Anticuerpos específicos
- Lactoferrina	- Ig A secretora
- Lactoperoxidasa	

terias ingeridas durante el parto colonizan con rapidez el intestino neonatal y pronto alcanzarán un número que es 10 veces superior al de las células del organismo. Tras la colonización inicial, la flora intestinal se mantiene bastante constante durante la vida, siendo difícil cambiarla de forma permanente, pues el sistema inmunológico intestinal aprende a reconocer y tolerar las especies bacterianas presentes ya en las primeras etapas de la infancia.

En los lactantes alimentados con leche de mujer, en parte debido a la presencia de prebióticos oligosacáridos en la misma, se desarrolla fundamentalmente una flora de grampositivos, lactobacilos, bifidobacterias, enterococos, destacando como gramnegativos los *E. coli*, mientras que en los alimentados con leche de fórmula (de inicio o continuación) sin suplementar con probióticos ni prebióticos, la flora es más compleja, predominando los *E. coli*, bacteroides y otros anaerobios y menos bifidobacterias, como se demuestra al usar métodos de identificación y detección molecular (FISH)⁽²⁴⁾. En los alimentados con leche de mujer, dado los componentes específicos que ésta aporta (lactoferrina, lisozima, fibronectina, mucina, oligosacáridos, nucleótidos, N-acetilglucosamina, glucosa, galactosa, fructosa, lípidos, Ig A secretora y otros factores bifidogénicos), junto a una menor cantidad de proteínas, se favorece el crecimiento selectivo de bifidobacterias y el ambiente intestinal tiene más capacidad inmunomoduladora y antimicrobiana que en los alimentados con leche de fórmula⁽²⁵⁾ (Tabla III). Estas diferencias favorecen la no proliferación de patógenos y, por tanto, la menor incidencia de infecciones gastrointestinales, urinarias y/o respiratorias en los alimentados con leche de mujer⁽²⁵⁻²⁸⁾ (Tabla IV). En niños pretérmino alimentados con leche de fórmula con oligosacáridos (90% galactooligosacáridos (GOS) y 10% fructooligosacáridos (FOS)) a una concentración de 1g/dL se

TABLA IV. CONTENIDO EN PREBIÓTICOS (OLIGOSACÁRIDOS) DE LA LECHE DE MUJER⁽²⁸⁾

Tipo de oligosacáridos	Período de lactancia (días)				
	4	10	30	60	90
<i>Oligosacáridos primarios</i>	3,1	2,7	2,2	2,7	3,1
<i>Fucosil-oligosacáridos</i>	13,8	12,6	11,5	12,1	11,4
<i>Sialil-oligosacáridos</i>	3,3	2,7	2,1	1,7	1,5

demuestra una estimulación del crecimiento de bifidobacterias intestinales y una reducción, tanto del número absoluto, como de la proporción de patógenos con importancia clínica en la flora fecal⁽²⁹⁾. Así mismo, la suplementación de una leche de prematuros con GOS y FOS a una concentración de 10g/L estimula el crecimiento de bifidobacterias en el intestino y produce unas heces con similares características a las del pretérmino alimentado con leche de mujer⁽³⁰⁾. Al comparar recién nacidos a término alimentados con una fórmula estándar y otros con fórmula con GOS/FOS se observa un incremento de las bifidobacterias y una reducción de los niveles de *Clostridium*, *E. coli* y eubacterias, microorganismos potencialmente patógenos⁽³¹⁾. La administración en los primeros meses de vida de leche de fórmula enriquecida con galacto y fructooligosacáridos es bien tolerada, mantiene un crecimiento y una masa mineral adecuada e incrementa significativamente y rápidamente el porcentaje de bifidobacterias endógenas y la habilidad para mantener estable la flora intestinal^(32,33). Además, un estudio reciente demuestra que la suplementación de la leche de fórmula con GOS y FOS tiene un efecto estimulante dosis dependiente en el crecimiento de bifidobacterias y lactobacilos en el intestino, y da lugar a heces más blandas a medida que se incrementa la dosis de suplementación⁽³⁴⁾. La ingesta de leche de fórmula adicionada de bifidobacterias produce ya al mes de vida una prevalencia de su colonización, casi similar a la de los alimentados con leche de mujer y significativamente mayor a la de los alimentados con fórmula sin microorganismos. Estas leches de fórmula adicionadas con probióticos (*bifidobacteria latis*, *B.L. S. thermophilus*) consumidas de forma prolongada son bien toleradas, mantienen un crecimiento normal en niños de 1-3 años, recuperan el crecimiento de malnutridos, mejo-

ran la motilidad intestinal y el ritmo y tipo de heces y disminuyen el riesgo de infección y de eritema del pañal⁽³⁵⁻³⁷⁾. El uso de leches de continuación, preparados lácteos de crecimiento y otros alimentos infantiles, como papillas enriquecidos con probióticos y/o prebióticos promueven un incremento del número y la actividad de lacto y bifidobacterias, una mejor función intestinal y un crecimiento adecuado, como pone de manifiesto el hecho de que el suplemento de una papilla con 2-4 g/día de FOS en lactantes a partir del 4º mes y seguidos durante 8 semanas, producen un aumento altamente significativo de unidades formadoras de colonias (UFC) de bifidobacterias por gramo de heces significativamente superior al grupo control ($29,8 \times 10^9$ vs $7,3 \times 10^9$, $p < 0,01$) y de *Lactobacillus* ($2,8 \times 10^9$ vs $1,3 \times 10^7$, $p < 0,05$). En un reciente estudio se demuestra que lactantes de 4 meses que reciben prebióticos tienen significativamente más bifidobacterias fecales que los controles (57 vs 32%, $p < 0,005$), por tanto, la introducción de galactooligosacáridos (GOS) y fructooligosacáridos (FOS) en alimentos sólidos favorecerá el crecimiento de bifidobacterias en la microflora intestinal^(9,38-40).

La leche de mujer continúa siendo el alimento ideal, pero las leches de fórmula acercándose cada vez más a ella, pueden convertirse en un posible sustituto⁽⁴¹⁾.

Efectos de los probióticos, prebióticos y simbióticos en la patología gastrointestinal

Existen claras evidencias de los efectos nutricionales, preventivos y terapéuticos de los probióticos (*Lactobacillus casei rhamnosus* (LGG), *L. casei*, *L. reuteri*, *L. plantarum*, *L. salivarius*, *L. johnsonii*, *B. bifidum*, *Strep. thermophilus* y *Saccharomyces boulardii*) sobre la patología del tracto gastrointestinal, en la diarrea aguda vírica o bacteriana, post-antibióticos y quimioterápicos, del viajero, en la intolerancia a la lactosa, en la alergia a alimentos, en la colitis, en el síndrome del colon irritable, en la enfermedad inflamatoria intestinal, en la inhibición de la colonización gástrica y actividad del *helicobacter pylori*, en el estreñimiento y en el cáncer^(7,42).

Diarrea aguda

El tracto gastrointestinal no es sólo importante en la homeostasis por su papel principal en la digestión y absorción, sino también por su función inmunomoduladora. El intestino es un importantísimo órgano linfático y la muco-

sa intestinal es una barrera protectora contra la colonización de patógenos y contra antígenos, ya sean microorganismos o alimentos. El control de las infecciones mediante estrategias diferentes a la antibioterapia, que lleva implícito el riesgo de desarrollo de resistencias y disminución de la flora no patógena, se convierte en una prioridad. El uso de probióticos representa una alternativa biometabólica prometedoras en la prevención y tratamiento de la diarrea⁽⁴³⁾.

En cuanto a los mecanismos potenciales del efecto de los probióticos en la enfermedad diarreica se debe tener presente^(7,14,44-56):

1. La producción de sustancias antibacterianas (bacteriocinas, lactacinas, lactocinas, helveticinas, bifidinas, etc.). La inhibición de la adhesión de patógenos y la competición por receptores en la mucosa intestinal.
2. La producción de ácidos grasos de cadena corta, que acidifican el lumen intestinal, inhibiendo a bacterias, como las coliformes, y manteniendo el trofismo de la mucosa.
3. La disminución de la permeabilidad intestinal.
4. La acción competitiva de estos agentes por nutrientes lumbinales.
5. La inmunomodulación: el aumento de la Ig A secretora, la regulación de citocinas intestinales y de la respuesta inmunitaria contra patógenos.

Se ha demostrado la inhibición de la adherencia de patógenos y actividad bacteriana utilizando un cultivo de la línea celular Caco-2 en un modelo *in vitro*, tras la administración de *Lactobacillus casei rhamnosus* (Lcr35)⁽⁴³⁾. Junto al aporte de probióticos, la administración de prebióticos favorece la multiplicación de las bifidobacterias y los lactobacilos, que compiten con los receptores de los patógenos en la mucosa intestinal, favoreciendo, por tanto, una acción antiinfecciosa⁽⁵⁷⁾.

El *Lactobacillus casei rhamnosus* (Lcr35) es un buen ejemplo de la eficacia de los probióticos contra la colonización y crecimiento de patógenos en el tracto gastrointestinal, ya que inhibe la adherencia del *Escherichia coli enteropatógeno* (EPEC), *Escherichia coli enterotoxigénico* (ETEC) y la *Klebsiella pneumoniae* a la mucosa intestinal, y presenta una actividad antibacteriana con inhibición del crecimiento de la *Klebsiella pneumoniae*, de la *Shigella flexneri*, *Salmonella typhimurium*, *Enterobacter cloacae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis* y *Clostridium difficile*⁽⁴³⁾. Se ha demostrado una distinta adhesión de las diferentes cepas comerciales de probióticos a la mucosa intestinal desplazando a los patógenos⁽⁵⁸⁾.

El uso de probióticos en la prevención de la diarrea en la infancia se inicia al comienzo de la década de los 90 en un estudio en niños de 5-24 meses de edad, con prolongada hospitalización por patología extraintestinal. Los niños fueron aleatorizados, recibiendo unos una fórmula infantil estándar y otros una suplementada con *Bifidobacterium* y *S. thermophilus* durante 17 meses. Sólo un 7% de los que recibieron probióticos desarrolló diarrea *vs* un 31% del control⁽⁵⁹⁾. En un estudio en niños de 6-24 meses de edad malnutridos, pertenecientes a una población indígena peruana, que reciben LGG o placebo 6 días/semana durante 15 meses, los que reciben probiótico presentan significativamente menos episodios de diarrea/niño/año, la diarrea era menos presente en los mayores de 18 meses, en especial en los no alimentados con leche de mujer⁽⁶⁰⁾.

En un estudio aleatorizado doble ciego placebo-control en niños de 1-36 meses de edad hospitalizados por razones extraintestinales, se le administra a un grupo 6×10^9 UFC/día de LGG y a otro placebo. El grupo control desarrolla diarrea por rotavirus más frecuentemente que el que recibió probióticos, 6 episodios *vs* un episodio (16,7 *vs* 2,2%), así como para todos los tipos de episodios de diarrea, 12 por sólo 3 (33,3 *vs* 6,6%), $p < 0,002$. Niños menores de 2 años que asisten a guarderías alimentados con leche enriquecida con probióticos, presentan menos episodios infecciosos y menos días de ausencia por enfermedad que los controles. Todos estos estudios ponen de manifiesto el valor de los probióticos como preventivos de infección, especialmente de diarrea por rotavirus^(61,62).

Isolauri pone de manifiesto en 1991 el efecto beneficioso de los probióticos en la diarrea aguda. A niños bien nutridos de 4-45 meses de edad, ingresados en el hospital por diarrea, se les administra a un grupo leche fermentada enriquecida en L49 y a otros placebo. En los que recibieron probiótico se reduce significativamente la duración de la diarrea, $p < 0,001$ (82% la infección es por rotavirus). Cuando se analiza sólo el grupo de infección por rotavirus, el descenso de la duración de diarrea es más significativa. En la convalecencia el 90% del grupo que recibió LGG desarrolló anticuerpos Ig A específicos a rotavirus, por sólo 45% del grupo control⁽⁶³⁾. En un estudio aleatorizado y controlado, pero no ciego, el grupo de niños con deshidratación media o moderada, que recibe LGG a dosis de 3×10^7 UFC muestra una duración significativamente menor de la diarrea que el

control. El 61% tiene rotavirus y la persistencia en heces es también significativamente menor en el grupo que recibe probióticos, $p < 0,002$ ⁽⁶⁴⁾.

En un reciente estudio multicéntrico doble ciego, placebo-control que comprende a niños de 1 mes a 3 años de 11 países europeos, Egipto e Israel ingresados en el hospital por diarrea aguda y donde la diarrea es causada en el 35% de los casos por rotavirus, 32,6% por bacterias o protozoos y 32,4% por etiología no determinada, se les administra LGG a dosis de 10^{10} UFC/250mL de solución de rehidratación oral (SRO "ad libitum") a un grupo y al otro, placebo. La duración de la diarrea es de $71,9 \pm 35,8$ horas en los del placebo y de $58,3 \pm 27,6$ en el grupo LGG, $p < 0,003$. Los más beneficiados son los afectados por rotavirus, donde la duración es de $56,2 \pm 16,9$ contra $76,6 \pm 41,6$ horas del control, $p < 0,008$. Además, la diarrea dura más de 6 días sólo en el 2,7% del grupo LGG y en el 10,7% de los controles, $p < 0,001$. En los niños con etiología bacteriana demostrada, las diferencias entre los dos grupos no son significativas⁽⁶⁵⁾.

En un grupo de niños con diverso grado de malnutrición y con diarrea moderada o severa, a los que se les administró LGG, la persistencia de la diarrea acuosa a las 48 horas es significativamente más baja que en el grupo control, 31 *vs* 75%. Las diferencias no fueron significativas en los niños con diarrea sanguinolenta⁽⁶⁶⁾. También en otro estudio en niños de 6-36 meses ingresados en el hospital por diarrea aguda, los que recibieron *L. reuteri* a dosis de 10^{10} - 10^{11} UFC/día, la persistencia de la diarrea acuosa al segundo día de tratamiento es significativamente más baja que en los controles (26 *vs* 81%)⁽⁶⁷⁾.

En un metaanálisis sobre el tratamiento de la diarrea infecciosa con lactobacilos en niños, que comprende las publicaciones entre 1996-2000 y seleccionados aquellos estudios que estaban bien controlados con distribución aleatoria y carácter ciego, se demuestra que la duración de la diarrea se redujo a 0,7 días (IC del 95%, 0,3-1,2) y que su frecuencia disminuyó en 1,6 deposiciones al segundo día de tratamiento (IC del 95%, 0,7-2,6). Los resultados sugieren que los lactobacilos constituyen un tratamiento inocuo y eficaz en los niños afectados por diarrea infecciosa, sobre todo por rotavirus y que la eficacia se sitúa por encima de la dosis umbral de 10^{10} UFC durante los primeros 2 días. Aunque la mayoría de los estudios han sido en poblaciones de niños

hospitalizados, las conclusiones del metaanálisis cabe hacerlas extensivas a las poblaciones ambulatorias con diarrea. Los beneficios de los probióticos no se limitan a la reducción y frecuencia de la diarrea, sino que también tienen implicaciones socioeconómicas favorables, como su menor coste terapéutico, menos coste en pañales, menos días de asistencia sanitaria y menos días de absentismo laboral de los padres y escolar de los niños^(68,69).

Un trabajo reciente en niños menores de 2 años ingresados con deshidratación moderada y aleatorizados a doble ciego placebo-control, en el que un grupo recibía suero de rehidratación oral y el otro, suero de rehidratación oral con lactobacilos GG, demuestra que el efecto beneficioso de los probióticos sólo se producirá después de la colonización intestinal, y su uso en la diarrea de corta duración, como la gastroenteritis viral es limitado, mientras que sus efectos beneficiosos parecen ser importantes para su uso profiláctico en las poblaciones de alto riesgo⁽⁷⁰⁾.

Es interesante destacar que no todos los probióticos tienen el mismo efecto. Así, la menor duración de la diarrea y la mayor respuesta de Ig A secretora se produce en niños que recibieron LGG con relación a los que recibieron *L. rhamnosus* o una combinación de *S. thermophilus* y *L. delbrueckii*⁽⁶⁸⁾. Además, el efecto que tienen los probióticos en la prevención y tratamiento de la diarrea por rotavirus, sugiere que el mecanismo principal está más relacionado con el aumento de la defensa inmune local que con la multiplicación de las bacterias amigas.

Diarrea asociada a antibióticos

El uso de antibióticos puede producir diarrea, al alterar el equilibrio de la flora intestinal, con descenso de los lactobacilos y bifidobacterias, que son responsables de la resistencia a la colonización por patógenos, produciéndose infecciones por gérmenes oportunistas, fundamentalmente *Clostridium difficile*, que ha emergido como el mayor responsable enteropatógeno de la diarrea asociada a antibióticos. Otros agentes infecciosos responsables son *Klebsiella oxytoca*, *C. perfringens*, *S. aureus*, *Candida* spp y *Salmonella* spp. Alrededor de un tercio de los niños que recibe antibióticos de amplio espectro (fundamentalmente aquellos que actúan en anaerobiosis, especialmente aminopenicilinas, una combinación de aminopenicilinas y clavulánico, cefalosporinas y clindamicina), pueden desarrollar desde una diarrea

leve a una colitis pseudomembranosa fulminante. El uso de probióticos se ha convertido en una alternativa beneficiosa, para evitar o minimizar el efecto de los antibióticos sobre la flora, y para disminuir el número de recurrencias por *Clostridium difficile*. Estudios bien controlados en niños de 6 meses a 10 años tratados con antibióticos orales (amoxicilina, amoxicilina y clavulánico o cefalosporinas) por infecciones agudas respiratorias (otitis, faringitis, bronquitis y sinusitis), urinarias, de tejidos blandos y piel y a los que se les administra simultáneamente LGG en cápsulas (2×10^{10} UFC/día), presentaron menor incidencia de diarrea (8 vs 26%, $p < 0,05$), menor duración (4,70 vs 5,88 días, $p < 0,05$) y menor severidad (menos frecuencia de deposiciones y más consistencia de las mismas: 17% vs 48%, $p < 0,02$) con relación al grupo placebo^(42,71-74). En otro grupo de niños, de edad media 4-5 años, a tratamiento antibiótico por enfermedad respiratoria aguda, la incidencia de diarrea en los que recibieron LGG a dosis de 2×10^{10} UFC/2/día es del 5%, mientras que en el grupo placebo es del 16%, una diferencia significativamente alta⁽⁷⁵⁾.

En niños de 1-4 años con diarrea persistente por *C. difficile* con toxina B positiva en heces, la administración de *S. boulardii* a dosis de 500-1.000 mg/día hace que en el 95% cedan los síntomas a la primera semana, a los 15 días desaparece la toxina B de las heces y que el 11% tengan recaída, que se resuelve con un segundo tratamiento⁽⁷⁶⁾. LGG también ha sido exitoso en el tratamiento de las recaídas por *C. difficile*⁽¹⁴⁾.

En un reciente metaanálisis de publicaciones comprendidas entre los años 1996 y 2000, para estudiar el efecto de los probióticos en la prevención de la diarrea asociada a antibióticos, se pone de manifiesto que tanto los lactobacilos como el *S. boulardii* son beneficiosos. La *od* ratio en favor del tratamiento con probióticos sobre el placebo es de 0,39 (95% de confianza, 0,25-0,62; $p < 0,001$) para el *Saccharomyces* y de 0,34 (0,19-0,61, $p < 0,01$) para *Lactobacillus*. Los autores concluyen afirmando la necesidad de valorar los costes y el uso rutinario de estos agentes a través de estudios de larga duración, en los que los probióticos sean usados como agentes preventivos⁽⁷⁷⁾.

Diarrea del viajero

Un porcentaje importante de viajeros que visita áreas geográficas de alto riesgo infeccioso, desarrollan diarrea

aguda, aunque en la mayoría de los casos es limitada y poco severa. La antibioterapia es una profilaxis efectiva, pero no es recomendable su uso generalizado, por lo que la existencia de alternativas terapéuticas es importante. El uso de probióticos se ha manifestado como preventivo en algunos estudios, pero en otros no. La administración de *L. rhamnosus* y, en especial, *S. boulardii* ha demostrado alguna efectividad, lo que puede indicar distintos mecanismos de acción entre la levadura y la bacteria probiótica^(78,79).

Diarrea como complicación de la alimentación parenteral en pacientes críticamente enfermos

Los pacientes críticamente enfermos frecuentemente presentan fallo multiorgánico, infecciones y reciben antibióticos de amplio espectro. El tipo de dieta occidental que reciben habitualmente, en muchas ocasiones favorecedora de una escasa combinación de bacterias “buenas”, junto a la nutrición parenteral hace a los pacientes más susceptibles a la infección, al alterar los procesos normales de digestión, favorecer la atrofia de la mucosa intestinal y la traslocación microbiana colónica.

Sin embargo, la administración lo más precoz posible de una alimentación enteral, aporta compuestos no digeribles con efecto prebiótico, favoreciendo la adhesividad de las células “natural killer”, el número de linfocitos y la respuesta a la estimulación antigénica, el crecimiento de flora probiótica y además aportan nutrientes, como ácidos grasos de cadena corta, ácidos grasos poliinsaturados, aminoácidos, poliaminas, vitaminas, antioxidantes, factores de crecimiento y factores de coagulación al ecosistema intestinal. Una revisión de los artículos publicados entre 1980 y 2001 sobre uso de probióticos ofrece resultados contradictorios. La insuficiente evidencia de su beneficio, no aconseja de momento su uso rutinario⁽⁸⁰⁾.

Enterocolitis necrotizante neonatal (NEC)

Es un síndrome adquirido que afecta al tracto gastrointestinal, que se presenta, fundamentalmente, en recién nacidos pretérmino y de bajo peso al nacimiento. Es definida como una necrosis isquémica inflamatoria del intestino, en cuyo desarrollo confluyen la colonización bacteriana del tracto intestinal, la disponibilidad de un sustrato nutricional, en especial leche de fórmula, que favorecen el crecimiento bacteriano y el desarrollo de la isquemia. Ello indu-

ce una cascada inflamatoria con incremento de los niveles séricos de citocinas, como IL-6, TNF- α , factor activador plaquetario (PAF) y óxido nítrico (NO), favoreciendo la apoptosis del villi intestinal. Niveles elevados de PAF y bajos de PAF acetilhidroxilasa, la enzima que degrada al PAF, inducen necrosis intestinal⁽⁸¹⁾.

El menor riesgo de desarrollar NEC en recién nacidos alimentados con leche de mujer está en relación con su contenido de factores inmunoprotectores, inmunomoduladores, antimicrobianos y antiinflamatorios. Por el contrario, en los alimentados con leche de fórmula infantil predominan las bacterias *E. coli*, bacteroides y otros anaerobios y menos bifidobacterias. Por ello, una alternativa preventiva-terapéutica de la NEC sería evitar el crecimiento de patógenos, administrando probióticos para colonizar el intestino con flora no patógena. Estudios en experimentación animal demuestran que la administración de bifidobacterias colonizan el intestino y disminuyen significativamente el riesgo de NEC. En recién nacidos, la administración de LGG (6-10⁹ UFC/día) es efectiva en la colonización intestinal y reduce el riesgo de NEC. De la misma forma, en recién nacidos de unidades de cuidados intensivos la administración de *L. acidophilus* 2,5x10⁷ UFC y *B. infantis* 2,5x10⁷ UFC/día disminuye significativamente la incidencia de NEC con relación al grupo placebo 2,8 vs 6,6%, $p < 0,0002$ ^(82,83).

Síndrome de crecimiento bacteriano del intestino corto

Es una complicación común del síndrome del intestino corto o pseudoobstrucción intestinal, aunque puede ocurrir también en ausencia de defectos anatómicos o funcionales. El síndrome se caracteriza por distensión abdominal, diarrea intratable y malabsorción. La administración de terapia probiótica con *L. plantarum* 299V y LGG ha sido exitosa en estos pacientes. Pero debe tenerse en cuenta que una complicación del síndrome es la acidosis láctica, que está ligada a la actividad metabólica intraluminal de algunos lactobacilos, que producen D-lactato que no puede ser metabolizado. Por ello, es importante que los lactobacilos a administrar produzcan L-lactato, como ocurre con el LGG, que desplazan a las bacterias que producen D-lactato, no desarrollándose en consecuencia los episodios de acidosis. El uso de LGG a dosis de 2x10¹⁰ UFC/día durante 18 meses evitó la aparición de episodios^(84,85).

Colon irritable

La administración de lactobacilus a pacientes con colon irritable, mejora su estado clínico con una disminución del dolor y la distensión abdominal⁽⁸⁶⁾.

Enfermedad inflamatoria intestinal (EII)

La predisposición genética, las alteraciones inmunológicas y las bacterias patógenas interactúan como agentes desencadenantes y perpetuadores de la enfermedad inflamatoria intestinal. Así, la patogénesis de la EII en especial de la enfermedad de Crohn está relacionada con la disregulación de la respuesta inmune de la mucosa intestinal a los antígenos. La tolerancia a la propia flora intestinal está descendida, existiendo una menor concentración de bifidobacterias y una mayor de microorganismos patógenos como *Klebsiella* o *Bacteroides vulgatus*. La administración de probióticos, como una terapia de antagonismo bacteriano, es capaz de desplazar a las bacterias con potencial patógeno, con el subsiguiente aumento de bifidobacterias, modificando favorablemente la inadecuada o exagerada respuesta inflamatoria, mejorando el epitelio intestinal y disminuyendo los síntomas⁽⁸⁷⁾. Así, mientras las bacterias patógenas inducen en las células epiteliales intestinales la expresión de citocinas proinflamatorias, como la IL-2,6,8, el TNF- α y el MCP-1, los probióticos estimulan al TNF- β implicado en la regulación de la barrera intestinal^(48,88-92).

En animales deficientes en IL-10 y en receptores de células T se desarrolla espontáneamente colitis en presencia de bacterias luminales, pero no si el intestino está libre de gérmenes. En ellos se demuestra una menor concentración de lactobacilos, una mayor traslocación bacteriana y un mayor número de bacterias adheridas a la mucosa. Estos estudios demuestran que el tratamiento con *Lactococcus lactis*, probiótico obtenido por ingeniería genética, que secreta IL-10, es exitoso en la colitis⁽⁹³⁾. Otros estudios observan que la administración de *L. reuteri* R2LC y *L. plantarum* DSM 9843 se asocia a una menor permeabilidad intestinal, traslocación bacteriana y concentración de endotoxinas y mejoría clínica.

En niños y adultos, la administración de LGG, *L. plantarum*, *L. brevis*, *E. coli* no patógeno, *Bifidobacterium adolescentis* y *S. boulardii* no produce el efecto proinflamatorio de los patógenos y sí uno antiinflamatorio, que mejora los síntomas y prolonga la remisión de los mismos. Esto se pone de mani-

fiesto en un reciente estudio en niños de 10 a 18 años con enfermedad de Crohn, con un índice de actividad >10 (PCDAI), a los que se les administra durante 24 meses LGG a dosis de 10⁷-10⁹UFC/g, descendiendo significativamente la permeabilidad intestinal, mejorando la clínica y descendiendo el índice de actividad a 5. En interesante destacar los efectos positivos de una preparación probiótica, consistente en la combinación de 3 especies de bifidobacterias, 4 cepas de lactobacilos y 1 cepa de estreptococos, en el mantenimiento de la remisión de la colitis ulcerosa y bursitis y en la prevención de la recurrencia postoperatoria de la enfermedad de Crohn^(89,90,94).

En el nuevo diagnóstico de la EII se involucra el análisis del patrón de citocinas intracelulares en sangre periférica, para diferenciar enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, con un predominio de citocinas tipo 1 en la primera y tipo 2 en la segunda. Estos estudios han sido realizados, fundamentalmente en adultos después de varios años de enfermedad y de varias intervenciones terapéuticas, hipotetizando la posible influencia de estos factores en dichos patrones. Para valorar esta posibilidad se han estudiado niños en fase inicial de la enfermedad, demostrándose diferencias con los patrones de citocinas del adulto. Esto hace pensar que el perfil inflamatorio en células de sangre periférica es variable, dependiendo del tiempo de evolución de la enfermedad y de las terapias utilizadas. Por tanto, sería importante determinar cual es la mejor terapia en el momento del diagnóstico de la enfermedad en el niño y el papel de las distintas cepas de probióticos naturales u obtenidas por ingeniería genética, en la modificación del patrón inflamatorio y en la respuesta a las intervenciones terapéuticas en las dos variedades de presentación de EII⁽⁹⁵⁾.

Infección por Helicobacter pylori (HP)

Es un patógeno gam-negativo responsable de la gastritis tipo B, úlcera péptica y cáncer gástrico. Tanto en experimentación animal *in vitro* como en humanos se ha demostrado que algunos probióticos son antagonistas del *Helicobacter pylori* (HP), inhibiendo su colonización gástrica e impidiendo el desarrollo de la patología relacionada. Así, los *Lactobacillus salivarius*, *L. johnsonii* y otros inhiben la colonización del HP en la mucosa del estómago y la actividad de la enzima ureasa, necesaria para que el patógeno permanezca en el ambiente ácido estomacal. Por tanto, son eficaces en su erradicación en humanos⁽⁹⁶⁻⁹⁸⁾.

Probióticos, prebióticos, simbióticos y patología extraintestinal

Probióticos e infecciones respiratorias en guarderías

En estudios realizados en niños de 1 a 6 años que asisten a guarderías se demuestra que los niños que reciben leches con *Lactobacillus rhamnosus* GG, presentan menor absentismo escolar por enfermedad ($p < 0,05$), menor incidencia de infecciones respiratorias ($p < 0,05$) y menor utilización de antibióticos ($p < 0,05$) que los niños que reciben leche sin suplementar con probióticos⁽⁶²⁾.

Probióticos y fibrosis quística

El lactobacillus GG administrado a pacientes con fibrosis quística parece estar en relación con la reducción de la incidencia de infecciones respiratorias severas⁽⁹⁹⁾.

Probióticos e infecciones del tracto urogenital

Excluyendo las infecciones de transmisión sexual, la mayoría de las infecciones de la vagina, y vejiga son causadas por microorganismos que son originarios del intestino. Existe una fuerte correlación entre la presencia de comensales, particularmente lactobacilos en la vagina y ausencia de infección y de riesgo de infecciones urogenitales con ausencia de lactobacilos^(100,101).

Algunos probióticos administrados en alimentos o en preparaciones tópicas pueden tener un importante papel en la prevención de las infecciones del tracto urogenital, ya que determinadas cepas de lactobacilos podrían inhibir la acción bacteriana patógena acidificando el medio. La administración oral o vaginal de lactobacilos, es útil en el tratamiento de la vulvovaginitis bacteriana⁽¹⁰²⁾. Así, la administración oral de *L. rhamnosus* GR-1, que coloniza el intestino y la vagina, y *L. fermentum* RC-14 son eficaces en la protección contra la infección del tracto urogenital por *E. coli* y *Enterococcus faecalis*, al disminuir la adhesión de los patógenos a las células uroepiteliales, competir por sus receptores y aumentar la producción de inhibidores del crecimiento de éstos⁽¹⁰⁰⁾. También la aplicación vaginal de cápsulas de lactobacilos cepas GR-1 y B-54 restauran la flora dominante de lactobacilos en la vagina y descienden el riesgo de recurrencia de infección del tracto urinario⁽¹⁰³⁾. Por tanto, el control de las infecciones extraintestinales mediante estrategias diferentes a la antibioterapia, debido al desarrollo de resistencia a cepas patógenas y/o la disminución de la flora pro-

tectora, como es el uso de probióticos representa una alternativa prometedora⁽⁴³⁾.

Probióticos, prebióticos, simbióticos y patología metabólica-nutricional

Protección cardiovascular: perfil lipídico, insulinemia y presión sanguínea

La administración de prebióticos tipo fructanos puede tener un efecto beneficioso sobre el perfil lipídico, actuando por varios mecanismos, como la acumulación directa del colesterol por las bacterias productoras de ácido láctico, favoreciendo la desconjugación de sales biliares, reduciendo la absorción del colesterol y la lipogénesis hepática, lo que ocasiona el descenso de los niveles de CT, LDL-C, VLDL, Tg y Apo B. También tiene un efecto favorable en la glucemia e insulinemia postprandial⁽¹⁰⁴⁻¹⁰⁸⁾.

En estudios recientes en humanos y animales, tanto normo, como hipercolesterolémicos, la ingesta de probióticos como *L. reuteri*, *L. sporogenes*, *S. thermophilus* y *E. Faecium* demuestra un descenso significativo de los niveles de CT, LDL-C, VLDL y Tg y un incremento de HDL-C, de la razón HDL/LDL-C y fibrinógeno^(109,110). La administración de *L. helveticus* y *S. cerevisiae* parece reducir la presión sistólica y diastólica. Consecuentemente el consumo regular de probióticos y prebióticos puede proporcionar un modesto efecto profiláctico contra la enfermedad cardíaca^(7,111).

Intolerancia a la lactosa

Alrededor del 70% de la población mundial, siguiendo un gradiente Norte-Sur, presenta intolerancia a la lactosa, relacionada con la disminución de la actividad de la lactasa en la mucosa intestinal, genéticamente determinada. Como consecuencia, la lactosa no digerida alcanza el intestino distal y es fermentada por la flora colónica, con producción de agua, ácidos grasos de cadena corta y gas, que dan lugar a los síntomas comunes de la intolerancia, como son el dolor abdominal, la flatulencia y la diarrea.

Nuestros estudios en niños, estudiantes de medicina y adultos de Galicia sobre intolerancia a la lactosa, realizando el test de hidrógeno espirado (BH₂) con la administración de diversas cantidades de lactosa y diferentes vehículos (agua, leche y yogur), demuestran que la cantidad y vehículo son importantes indicadores del área bajo la curva de hidrógeno y de los síntomas, pero también ponen de mani-

fiesto que aún con la misma cantidad de lactosa, cuando el vehículo es el yogur, desciende significativamente el área bajo la curva de hidrógeno espirado en relación a la leche y muy especialmente al agua. En consecuencia, los alimentos lácteos fermentados, como el yogur que contiene *L. bulgaricus* y *S. thermophilus*, al favorecer la digestión de la lactosa y la absorción completa de sus monosacáridos, glucosa y galactosa hacen desaparecer o aliviar los síntomas gastrointestinales de intolerancia. Esto parece debido a que aproximadamente un 25-50% de la lactosa contenida en el yogur es hidrolizada a ácido láctico durante el proceso de fermentación, a que los lactobacilos producen lactasa (β -galactosidasa), que facilita la hidrólisis de la lactosa en el tracto gastrointestinal, y a que el tiempo de tránsito intestinal está disminuido tras la ingesta de yogur en comparación con la de leche^(18,42,112). Es de destacar, que la eficacia de la acción de los probióticos del yogur en la intolerancia a la lactosa está condicionada por la integridad de la pared bacteriana, ya que actúa como una protección mecánica de la lactasa durante el tránsito gástrico, permitiendo su liberación en el intestino delgado. Así, al comparar la eficacia de la ingesta de yogur con gérmenes viables, muertos por irradiación con pared intacta o muertos y centrifugados con pared rota, se demuestra que ésta es similar entre gérmenes vivos y muertos con pared intacta, pero significativamente superior que cuando está rota. Además, los productos lácteos fermentados favorecen también la absorción de calcio y su biodisponibilidad⁽¹¹³⁻¹¹⁵⁾. La administración de leches con lactobacilos y bifidobacterias mejoran también la digestión de lactosa, favoreciendo su tolerancia⁽¹¹⁵⁻¹¹⁸⁾ (Tabla V).

En niños con deficiencia de sacarasa, se ha observado una mejor digestión de sacarosa al consumir *Saccharomyces cerevisiae*, aun cuando su importancia en el tratamiento de la deficiencia de sacarasa no esté bien establecido⁽⁴²⁾.

Micronutrientes y prebióticos y probióticos

La administración de prebióticos (inulina, oligofruktosa, glucooligosacáridos y galactooligosacáridos) parece estimular la absorción y retención de varios minerales y mejorar la mineralización ósea. La mayoría de las evidencias científicas de este efecto se obtienen en experiencias en animales, donde se demuestra una mayor absorción y biodisponibilidad, especialmente de calcio y, en menor proporción, de magnesio, zinc e hierro. Así, la oligofruktosa previene la pérdida de estructura trabecular en ratas avariectomizadas, especialmente cuan-

TABLA V. PREVALENCIA DE MALABSORCIÓN A LA LACTOSA EN NIÑOS DE GALICIA⁽¹¹⁸⁾

	Test de hidrógeno espirado (BHT)		
	2 g/Kg peso ≤ 50 g lactosa 250 mL agua	≈12 g lactosa 250 mL leche	≈12 g lactosa 250 mL yogur
BHT			
≥ 20 ppm H ₂	36,4''	6,8	1,4
Area bajo la curva (ppm H ₂)	273	195	124
Síntomas tras la ingesta	47,4	16,7	0,0

do la ingesta de calcio es alta y su efecto estimulante sobre el metabolismo óseo es dosis dependiente⁽¹¹⁹⁻¹²¹⁾. Estos hallazgos se demuestran recientemente en algunos, pero no en todos los estudios en humanos. Los hallazgos contradictorios parecen debidos a que los efectos de los prebióticos sobre el metabolismo óseo podrían ser dependientes del tipo de carbohidrato, del índice de fermentación por la flora intestinal, de la dosis ingerida, del tiempo de administración, del contenido de calcio en la dieta, de la parte del esqueleto estudiada y de la edad del sujeto⁽¹¹⁹⁻¹²²⁾.

La administración de probióticos (*L. bulgaricus*, *B. longum*, *S. thermophilus*) también parece tener importantes beneficios en la absorción de minerales, en la síntesis de ácido fólico, de vitaminas B₆ y B₁₂ y en su biodisponibilidad al favorecer la hidrólisis de proteínas y grasas⁽⁷⁾. Favorece también la producción de ácidos grasos de cadena corta con funciones energética, de integridad y función de la mucosa colónica y mantenimiento del pH adecuado en el marco colónico, que es crítico en la expresión de enzimas bacterianas y metabolismo de carcinógenos.

Probióticos, alergia y vacunas

La prevalencia de la enfermedad atópica se ha incrementado notablemente, afectando por lo que se refiere a la dermatitis al 15-20% de los niños de los países desarrollados, siendo urgente establecer estrategias de prevención primaria⁽¹²³⁾.

La administración de leche de mujer, además de ser el patrón de oro de la alimentación para un óptimo crecimiento y desarrollo de los lactantes, proporciona protección inmunológica en un período crítico de la vida, donde sus meca-

nismos de defensa son inmaduros. Así, durante los primeros meses de vida desciende la producción endógena del factor de crecimiento transformador β (TGF- β), elemento clave inmunorregulador de la estimulación de la producción de IgA y la inducción de la tolerancia oral. La leche de mujer constituye una fuente exógena muy importante, como lo demuestra el hecho de que la concentración de TGF- β en el calostro se correlaciona con la capacidad del lactante para producir anticuerpos IgA contra antígenos de la dieta y previene la enfermedad atópica durante el período exclusivo de lactancia materna⁽¹²⁴⁾.

Como la enfermedad atópica tiene un fuerte componente hereditario, la atopia materna constituye un riesgo para el lactante. La administración de probióticos a las mujeres durante el embarazo y la lactancia debe conferir una capacidad inmunomoduladora adicional en la protección de la enfermedad atópica de su hijo. Así, cuando se administra durante el último mes de embarazo y en el período de lactancia a mujeres con historia familiar de atopia *Lactobacillus rhamnosus* cepa GG (ATCC 53103) a dosis diaria de 2×10^{10} UFC o placebo, se demuestra un aumento significativo de la concentración del factor antiinflamatorio TGF- β_2 (2.885pg/mL en la leche de madres que reciben el probiótico *vs* 1340pg/mL en el grupo placebo, $p < 0,018$) y el riesgo de desarrollar eczema atópico en sus hijos durante los primeros dos años de vida se reduce significativamente (15 *vs* 47%, $p < 0,0098$). Además, sólo el 25% de los hijos de madres que recibieron probióticos tienen recaídas del eczema frente al 55% de los placebo ($p < 0,065$). Los lactantes que más se benefician son aquellos con las concentraciones de Ig E en la sangre del cordón más elevadas, ($> 0,5k U/L$), reflejo de la sensibilización atópica en útero, como demuestra la alta concentración de TGF- β_2 en la leche de las madres que reciben probiótico en relación a las de placebo (5.085pg/mL *vs* 1136pg/mL, $p < 0,021$). Estos hallazgos ponen de manifiesto que los probióticos ejercen sus efectos sobre los mecanismos inmunológicos implicados en el desarrollo de atopia, potenciando los efectos de la leche materna^(23,125-127).

En niños la administración de LGG mejora, tanto la extensión y la intensidad del eczema, como la tendencia a la remisión, demostrándose un incremento de la citocina antiinflamatoria IL-10 y de TGF- β y disminución del TNF α . La administración de LGG adicionada a la fórmula

hidrolizada en niños con afectación inflamatoria intestinal relacionada con alergia a la leche de vaca produce una mejoría de la sintomatología de la dermatitis atópica, acompañada de una menor concentración de TNF- α en heces⁽¹²⁸⁻¹²⁹⁾.

La mayor exposición del recién nacido a organismos nosocomiales por parto, cesárea, nido, etc., limitando, por tanto, el contacto con la flora probiótica del canal del parto, favorece el riesgo de atopia. La evidencia en niños atópicos a los 2 años de edad de una menor colonización por lactobacilos y mayor de coliformes y *S. aureus* pone de manifiesto que una baja tasa en los primeros meses de la vida de bacterias probióticas en relación a los patógenos es un factor importante en el desarrollo de la atopia. Y la reciente demostración de una disregulación en la producción de IL-13 por células T CD4+ de la sangre de cordón, que lleva a una producción de niveles elevados de la misma en lactantes que en el primer año de vida desarrollan enfermedad atópica, junto a la asociación hallada entre el polimorfismo del gen IL-13, niveles séricos elevados de IgE e incremento de riesgo de asma y dermatitis atópica son argumentos que evidencian la necesidad de identificar precozmente a recién nacidos y lactantes con riesgo de atopia, para iniciar su prevención inmediata en la que los probióticos al atenuar la respuesta alérgica e incrementar la respuesta inmune pueden jugar un papel. La alternativa terapéutica potencial para la prevención de la enfermedad atópica que significa el uso de probióticos está, por tanto, relacionada con la precocidad de su administración⁽¹²⁶⁻¹³⁵⁾.

Los probióticos son agentes que potencian el efecto inmunogénico de algunas vacunas orales. Así, la administración de vacuna oral de rotavirus asociada a *L. casei* -GG en lactantes de 2-5 meses de edad produce una mayor respuesta de IgM específica y una mayor seroconversión de IgA y anticuerpos IgA específicos. En experimentación animal se obtiene en crías una protección pasiva mayor contra la diarrea producida por rotavirus, asociada a un elevado nivel de Ig A antirotavirus de la leche de madres lactantes que reciben *B. breve* e inmunizadas con rotavirus con relación a los que las madres reciben placebo. La modificación por ingeniería genética de probióticos y su utilización como vehículos de antígenos, pueden ayudar a inducir la inmunización oral y la tolerancia inmunológica^(136,137).

Cáncer de colon, probióticos y prebióticos

Un número importante de bacterias intestinales producen carcinógenos o compuestos estimuladores de tumores durante su metabolismo, como diacilgliceroles, fecapentanos, nitrosaminas, 7-hidroxi IQ, etc.

En experimentación animal, la administración de lactobacilos y bifidobacterias decrece el número de criptas aberrantes, un marcador de riesgo de desarrollo de cáncer, después de un tratamiento con carcinógenos químicos. En humanos, la administración de probióticos pudiera tener también algún beneficio en la prevención del cáncer colorectal, por sus efectos en la disminución o supresión de la microflora productora de mutágenos y carcinógenos, la producción de antimutágenos y anticancerígenos y la estimulación del sistema inmune. Así, la administración de *L. acidophilus*, *L. casei*, LGG y *B. longum* reduciría el riesgo mutagénico y genotóxico para cáncer de colon, vejiga, etc.^(7,138)

También se ha demostrado en experimentación animal un efecto protector de los prebióticos, que inducen cambios en la población y características metabólicas de las bacterias gastrointestinales, modulan la inmunidad entérica y sistémica y protegen de los efectos de los carcinógenos. La administración de una dieta con oligofruktosa e inulina disminuye la incidencia de criptas aberrantes en el colon distal del ratón, después de la exposición a dimetilhidracina y la incidencia y mortalidad por infecciones entéricas y sistémicas. Los mecanismos patogénicos que justifican el aumento de la resistencia a infecciones por la dieta con prebióticos no fueron aclarados, pero los hallazgos se explican por cambios en la función inmune en respuesta a cambios en la composición y características metabólicas de las bacterias residentes en el tracto gastrointestinal⁽¹³⁹⁾.

Un efecto similar para la protección del desarrollo de criptas aberrantes en el colon de ratas se demuestra con la administración de simbióticos, compuestos por una asociación de *Bifidobacterium longum* e inulina⁽¹⁴⁰⁾.

FITOQUÍMICOS

Los fitoquímicos son componentes funcionales, que se obtienen a partir de las plantas. Son un gran número de compuestos, no nutrientes, biológicamente activos, que actúan como sistemas defensivos naturales, protegiéndolas de infecciones e invasiones microbianas y aportándoles color, aroma

y sabor. Existen más de 2.000 pigmentos de plantas que son fitoquímicos y que se agrupan en clases según a su función protectora y sus características físicas y químicas. Los principales son los terpenos, los fenoles y los tioles.

El papel de los fitoquímicos en la prevención y tratamiento de las enfermedades crónicas, especialmente el cáncer y las enfermedades cardíacas, es el objetivo de gran número de investigaciones científicas actuales. Para proteger contra el cáncer, estas sustancias químicas de las plantas actúan detoxificando las toxinas, los carcinógenos y los mutágenos. Estos mecanismos de detoxificación incluyen la neutralización de radicales libres, la inhibición de enzimas que activan carcinógenos, la inducción de otras que los detoxifican, secuestrando carcinógenos reactivos, bloqueando eventos celulares que son necesarios para la promoción del tumor o pueden actuar en las células, evitando la expresión maligna de células que han sido expuestas a agentes cancerígenos. Numerosos estudios revelan que una dieta rica en frutas y verduras disminuye hasta dos veces el riesgo de cáncer, frente a una dieta pobre en estos alimentos. Además, los fitoquímicos parecen reducir el riesgo de enfermedad cardíaca coronaria protegiendo a las LDL de la oxidación, reduciendo la síntesis o absorción del colesterol y controlando la presión sanguínea^(141,142) (Tablas VI y VII).

Terpenos

Los terpenos son uno de los principales fitonutrientes, se encuentran en gran número de plantas y actúan como antioxidantes. Una subclase de terpenos son los *carotenoides*, que dan el color amarillo, naranja o rojo a las plantas. Se conocen más de 600 carotenoides. Dentro de éstos, destaca el *licopeno*, sin actividad provitamina A, se encuentra en el tomate, y es un potente antioxidante y destructor de radicales libres, lo que le confiere propiedades antiaterogénicas, ya que inhibe la síntesis de colesterol, incrementa los receptores de LDL y la degradación y regulación de la circulación de LDL⁽¹⁴³⁾. Los resultados del estudio multicéntrico europeo, EURAMIC, en especial los datos de Málaga, donde se demuestra que la concentración de licopeno en tejido adiposo se correlaciona inversamente con el riesgo de infarto de miocardio, confieren al licopeno un papel cardioprotector. Se ha descrito que los varones que comen 10 o más raciones de alimentos ricos en licopeno a la semana tienen un 45% menos de riesgo de desarrollar cáncer

TABLA VI. ALIMENTOS Y COMPONENTES ALIMENTARIOS QUE SE HAN RELACIONADO CON LA PREVENCIÓN Y/O TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES⁽¹⁴¹⁾

Alimento	Componente	Enfermedades
Avena	β -glucanos	Enfermedades cardiovasculares
Soja	Isoflavonas Inhibidores de proteasas Fitoesteroles, saponinas Ácidos fenólicos, ácido fítico	Enfermedades cardiovasculares Cánceres dependientes de estrógenos Osteoporosis Síntomas adversos de la menopausia
Semillas de lino	Lignanós	Cánceres dependientes de estrógenos Enfermedades cardiovasculares
Tomates	Licopeno	Distintos tipos de cáncer Enfermedades cardiovasculares
Ajos	Compuestos organosulfurados	Cáncer gastrointestinal Enfermedades cardiovasculares
Brócoli	Isotiocianatos Indoles	Cánceres dependientes de estrógenos
Cítricos	Limoneno	Distintos tipos de cáncer
Arándanos	Compuesto polimérico no dializable	Cáncer del tracto urinario
Té	Compuestos polifenólicos Flavonoides	Distintos tipos de cáncer Enfermedades cardiovasculares
Vino y uva	Compuestos fenólicos Flavonoides Transresveratrol	Distintos tipos de cáncer Enfermedades cardiovasculares
Aceite de oliva	Ácidos grasos monoinsaturados (n-9)	Enfermedades cardiovasculares Diabetes Alteraciones gastrointestinales
Alimentos con kestosa, nistosa, fructosilnística, oligosacáridos	Kestosa, nistosa, fructosilnística, oligosacáridos	Cáncer gastrointestinal Infecciones gastrointestinales
Pescados	Ácidos grasos poliinsaturados (n-3)	Enfermedades cardiovasculares
Productos lácteos	Probióticos, prebióticos Ácido linoleico conjugado Esfingolípidos Ácido butírico	Enfermedades cardiovasculares Cáncer gastrointestinal Infecciones gastrointestinales Modulador del sistema inmune
Ternera	Ácido linoleico conjugado	Distintos tipos de cáncer

de próstata^(144,145). Los *limonoides* son otra subclase de terpenos (monoterpenos), que se encuentran en los cítricos. Se han descrito como quimiopreventivos, al inducir a las enzimas de las fases I y II de detoxificación hepática. Este sistema detoxifica a los carcinógenos haciéndolos más solubles en agua y facilitando su excreción⁽¹⁴⁶⁾.

Fenoles

Son fitoquímicos que protegen a las plantas de la oxidación. Los *flavonoides* son una subclase de fenoles. Se han descrito más de 800 y son los que dan el color azul, azul-rojizo o violeta. Capturan radicales libres, como el anión

superóxido, el oxígeno e iones metálicos. Uno de los principales flavonoides, la *quercetina*, inhibe la oxidación y citotoxicidad de las LDL. Además, los flavonoides capturan mutágenos activos y carcinógenos, disminuyendo el riesgo de cáncer. Se ha demostrado que los flavonoides fenólicos del vino rojo reducen el riesgo de enfermedad cardíaca coronaria, al proteger a las LDL de la oxidación e inhibir la agregación plaquetaria. Las *isoflavonas* son una subclase de fenoles, que se encuentran en las judías y otros legumbres, especialmente en la soja. Algunas isoflavonas son *fitoestrógenos o fitoesteroles*, es decir versiones no esteroideas de estrógenos, con funciones, tanto agonistas, como anta-

TABLA VII. ALIMENTOS RICOS EN FITOQUÍMICOS⁽¹⁴²⁾

Clase	Fuente alimentaria
Butiratos	Frutas, vegetales, legumbres
Carotenoides	Vegetales, frutas amarillas y naranjas, vegetales de hoja verde
Dialil sulfuro	Cebolla, ajo, cebolleta, puerro, cebollino
Flavonoides y fenoles	Frutos cítricos, zanahoria, brócoli, perejil, col, pepino, tomate, batata, soja, berenjena, pimiento, patatas, baya, té, manzanas, cebollas, judías, rábanos, vaina de guisante
Indoles	Col de Bruselas, coliflor, espinaca, brócoli, col
Isoflavonas	Semilla de soja y derivados
Isotiocianatos	Col, coliflor, brócoli, col de Bruselas, mostaza, rábano
Flavonoides	Frutos vegetales, vino, té verde, cebollas, manzanas, col rizada, judías
Lignanós	Semilla lino, productos grano entero
Limonenos	Aceite de cítricos
Licopeno	Tomate, pomelo, guayaba, albaricoque
Compuestos organosulfurados	Ajo, cebolla, frutos cítricos, brócoli, col, coliflor, col de Bruselas, cebollino
Terpenos y monoterpenos	Cidro, frutos cítricos, perejil, zanahoria, brócoli, col, coliflor, apio, pepino, tomate, batata, berenjena, pimiento, menta, hiervabuena, albahaca, semilla alca...

gonistas de éstos. Los fitoestrógenos reducen el riesgo de enfermedad cardíaca coronaria, al disminuir los niveles de colesterol, mejorar la elasticidad arterial y proteger a las LDLs de la oxidación. Los fitoestrógenos de la soja actúan como antioxidantes, bloqueadores de carcinógenos o supresores de tumores y, como en el caso de la *fenisteína*, pueden proteger frente a cánceres hormonodependientes (cáncer de mama y próstata), al reducir la unión del estrógeno al receptor. Además, las isoflavonas podrían tener un efecto beneficioso sobre la estructura esquelética, incrementando el contenido óseo mineral, como se ha demostrado en mujeres postmenopáusicas⁽¹⁴⁷⁻¹⁵⁰⁾. Diferentes estudios epidemiológi-

cos ponen en evidencia el efecto potencialmente protector de los *polifenoles* en la aterogénesis y el cáncer, así se ha demostrado su efecto antioxidante de las LDL en experimentación animal⁽¹⁵¹⁾. Existe evidencia de que el consumo elevado de té podría disminuir el riesgo de cáncer, tanto de mama, como de aparato digestivo⁽¹⁵²⁾.

Tioles

Son fitonutrientes que contienen sulfuro, se encuentran en las crucíferas. Se han identificado como *indoles, ditioliones e isotiocianatos*, que se obtienen por hidrólisis de los glucosinolatos, catabolizada por la enzima mirosina. Estos componentes organosulfúricos regulan las enzimas involucradas en la detoxificación de carcinógenos y otros componentes extraños. Parece que se relacionan con la menor incidencia de cáncer, especialmente de pulmón, estómago, colon y recto. Los fitoquímicos del ajo, el *alil sulfuro*, y otros parecen prevenir la activación de los carcinógenos. El alil sulfuro incrementa la producción de glutatión S transferasa, una enzima de la fase II de detoxificación hepática, inhibe la mutagénesis e incrementa la actividad de los macrófagos y de los linfocitos T. Un isotiocianato, *el sulforano*, y el *indol-3-carbinol* inducen reacciones de detoxicación y modulan el metabolismo de los estrógenos, pudiendo ser protectores contra el cáncer, muy especialmente el de mama⁽¹⁵³⁾.

Lignanós

Son fitoquímicos que se encuentran en la semilla de lino y en los productos de grano entero. Los lignanos de las plantas son convertidos a lignanos de mamíferos por las bacterias intestinales y tienen propiedades biológicas, que incluyen la actividad antimutagénica y antioxidante. Son fitoestrógenos y pueden tener un efecto protector contra los cánceres hormonodependientes, por su posible interferencia en el metabolismo de las hormonas sexuales⁽¹⁴²⁾.

DIETA RICA EN ALIMENTOS FUNCIONALES. DIETA MEDITERRÁNEA Y ATLÁNTICA.

Hasta finales del siglo XX, la meta en la alimentación humana se relacionaba con asegurar un aporte adecuado de energía y de macro y micronutrientes en la dieta. Hoy está naciendo un nuevo concepto de nutrición, la nutracéutica, el paradigma de la nutrición defensiva, cuyo objetivo es la

prevención de la enfermedad y la promoción de la salud y el bienestar, por tanto, ayudar al organismo a defenderse de las enfermedades crónicas y degenerativas ya desde la infancia. La dieta occidental ha llevado progresivamente a un descenso del consumo de alimentos fermentados, con lo que el aporte de microorganismos es escaso. Paralelamente se ha experimentado también un descenso de aporte de fibra en la dieta, sustrato para la multiplicación de bacterias probióticas. Por ello no es de extrañar que los astronautas que recibieron una dieta baja en fibra y antioxidantes, al retornar a la tierra tenían un número significativamente descendido de bacterias probióticas endógenas. Estos cambios en la dieta coinciden en el tiempo con un incremento notable de enfermedades inflamatorias como alergia, obesidad, enfermedades cardiovasculares y cáncer⁽¹⁹⁾. El consumo de la dieta mediterránea, abundante en cereales, frutas, vegetales, legumbres y aceite de oliva, y la atlántica rica en pescados azules y blancos, la mayoría frescos y naturales, ricos no sólo en nutrientes, sino también en componentes funcionales, se convierte en un desideratum. Además, siempre que sea necesario se deben incorporar otros alimentos de elaboración industrial enriquecidos en componentes funcionales, con propiedades fisiológicas y terapéuticas específicas, es decir, con poder medicinal. Una dieta cada vez más de diseño y adaptada a las particularidades fisiológicas de los individuos y las poblaciones. Un programa nutricional que favorezca desde la infancia el consumo de alimentos predominantemente de origen vegetal, combinado con la realización de ejercicio físico regular y el mantenimiento de un peso saludable tendrá un impacto significativo y positivo en la esperanza y calidad de vida de la población del siglo XXI⁽¹⁵⁴⁻¹⁵⁶⁾.

SEGURIDAD Y BIOMARCADORES EN LA UTILIZACIÓN DE ALIMENTOS FUNCIONALES, EN ESPECIAL PROBIÓTICOS

La seguridad y calidad alimentaria es la gran exigencia del siglo XXI. Un buen ejemplo es el de los alimentos probióticos, por su creciente aceptación y demanda por parte de los consumidores, tanto niños, como adultos o ancianos y especialmente en la población con más nivel socioeconómico y educacional. En este mercado emergente de probióticos en Europa (Bélgica, Dinamarca, España, Finlandia, Francia, Holanda, Reino Unido y Suecia) un 65% lo repre-

sentan productos lácteos, ocupando España la 5ª posición. Además, se observa una tendencia hacia el mayor consumo de estos componentes funcionales en productos no lácteos, sólidos y líquidos (ej. *Lactobacillus plantarum* 299v incorporado a zumos de frutas)^(157,158). Este elevado consumo motiva una preocupación en el mundo científico sobre la inocuidad y la seguridad de estos alimentos. La falta de regulación en la comercialización de productos probióticos, la escasez de estudios a largo plazo, la escasez de cepas de lactobacilos y bifidobacterias viables que hayan sido investigadas en profundidad, la falta del establecimiento de una ingesta máxima, segura y permisible o la escasez de biomarcadores de exposición, de respuesta biológica o funcional específica o de mejora de salud o de reducción de riesgo de enfermedad, lo suficientemente fiables y sensibles, son algunas cuestiones que deberán resolverse de la forma más rápida posible, para poder considerar a todos los alimentos probióticos seguros (GRAS) y conseguir así el máximo beneficio para la salud y bienestar^(14,159).

Aunque una reciente revisión de 143 ensayos de probióticos en humanos entre 1961-1998, en los que participaron más de 7.500 personas, pone de manifiesto la no existencia de efectos adversos o secuelas⁽¹⁶⁰⁾. Debe tenerse en cuenta que son microorganismos vivos y teóricamente pueden ser responsables de efectos adversos, como infecciones, alteraciones metabólicas o de inmunomodulación y transferencia de genes. En este sentido, se ha demostrado muy aisladamente fungemia y septicemia en pacientes inmunodeprimidos, pero incluso no inmunodeprimidos, que recibieron *S. boulardii* y lactobacilos y endocarditis en pacientes con válvulas cardíacas artificiales también por lactobacilos. Sin embargo, en un estudio en niños inmunocomprometidos se ha usado con total seguridad *Lactobacillus plantarum*^(1,161-163). Nuevos desafíos en seguridad a largo plazo aparecen, tanto con el conocimiento de que los microorganismos probióticos sólo son retenidos por días o semanas en el intestino, por lo que sus efectos son transitorios, lo que exige la continuidad de su ingesta permanentemente para mantener su valor protector, como con el desarrollo por ingeniería genética de bacterias de diseño con dianas terapéuticas específicas para utilizar ya desde el período neonatal, favoreciendo el desarrollo de una flora saludable de por vida o por el hecho de que bacterias usadas como probióticos pueden servir como huéspedes a genes resistentes a anti-

bióticos, que pueden ser transferidos a bacterias patógenas, por lo que se hace necesario antes de introducir en el mercado un producto con probióticos o en el que se hayan utilizado gérmenes vivos, verificar que las cepas aisladas no contengan genes resistentes transferibles⁽¹⁶⁴⁻¹⁶⁷⁾. También se debe tener presente que algunos productos comerciales con probióticos no tienen bien definida toda su composición bacteriana, por lo que se hace necesario identificar las bifidobacterias y distintas especies de bacilos, así como microorganismos no declarados⁽¹⁶⁸⁾. Todas estas circunstancias ponen de manifiesto que el riesgo cero no existe con microorganismos y, por tanto, la aceptación de que el concepto de probiótico puede tener no sólo efectos positivos, debe ser considerado por los sanitarios y consumidores⁽¹⁶⁹⁻¹⁷¹⁾. El reciente problema de la encefalopatía esponjiforme es un buen ejemplo de la necesidad de un control riguroso y exhaustivo de la seguridad y alimentación^(172,173).

BIBLIOGRAFÍA

- Holman PC, Katan MB. Bioavailability and health effects of dietary flavonols in man. *Arch Toxicol* 1998; 20: 237-48.
- Clinton SK. Lycopene: Chemistry, biology and implications for human health and disease. *Nutr Rev* 1998; 56: 35-51.
- Roberfroid MC. Concepts and strategy of functional food Science: The European perspective. *Am J Clin Nutr* 2000; E1 (suppl): 1660S-4S.
- Bellisle R, Diplock AT, Hornstra G. Functional food Science in Europe. *Br J Nutr* 1998; 80 (suppl): S3-193.
- Hasler CM. Functional food: Their role in disease prevention and health promotion. *Food Technology* 1998; 52: 62-70.
- Katan MB. Functional foods. *Lancet* 1999; 354: 794.
- Kopp-Hoolihan L. Prophylactic and therapeutic uses of probiotics: A review. *J Am Diet Ass* 2001; 101: 229-238.
- Salmine S, Douley C, Boutron MC. Functional food science and gastrointestinal physiology and function. *Br J Nutr* 1998; 80: S147-S171.
- Cummings JH, Roberfroid MB, Andersson H. A new book at dietary carbohydrate: chemistry, physiology and health. *Eur J Clin Nutr* 1997; 51: 417-23.
- Bouhnik J, Fluorie B, Dagay-Abensour L. Administration of transgalacto-oligosaccharides increases fecal bifidobacteria and modified colonic fermentation metabolism in healthy humans. *J Nutr* 1997; 127: 444-8.
- FAO/WHO. Report of a joint FAO/WHO expert Consultation. Health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria. Córdoba-Argentina, 2001
- Vanderhoof JA, Young RJ. Probióticos en Pediatría. *Pediatrics* (ed. esp) 2002; 53: 252-4
- Saavedra JM. Clinical applications of probiotic agents. *AJCN* 2001; 73: 1147-51
- Guandalini S, Gupta P. The role of probiotics in gastrointestinal disorders of infancy and childhood. In CR Rähä, FF Rubaliti eds. *Infant Formula: Closer to the Reference. Nutrition Workshop Series. Vol. 47. Supplement Nestec Ltd. Lippincott Williams Wilkins. Philadelphia 2002; pp. 29-45.*
- Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the lumen colonic microflora: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr* 1995; 125: 1401-12.
- Gibson GR, Collins MD. Concept of balanced colonic microbiota, prebiotics, and synbiotics. In Probiotics, Other Nutritional Factors, and Intestinal Microflora, Hanson LA, Yolken RH eds. *Nestlé Nutrition Workshop Series, Vol. 42, Nestec Ltd., Vevey/Lippincott-Raven. Philadelphia 1999; 139-156.*
- Roberfroid M. Functional food concept and its application to prebiotics. *Dig liver dis* 2002; 34 (suppl. 2): s105-s10.
- De Vrese M, Kuhn C, Titze A, Lorenz A, Barth CA, Schrezenmeir J. Are viable microorganisms essential for the enhancement of intestinal hydrolysis of lactose by the β -galactosidase of fermented milk products?. *Am J Clin Nutr* 2001; 73 (suppl): 490S
- Markowitz JE, Bengmark S. Probiotics in health and disease in the pediatric patient. *Ped Clin N Amer* 2002; 49: 127-141.
- Bouhnik Y, Vahedi K, Achour L et al. Short-chain fructo-oligosaccharide administration dose-dependently increases fecal bifidobacteria in healthy humans. *J Nutr* 1999; 129: 113-116.
- Gibson GR, Beatty ER, Wang X et al. Selective stimulation of bifidobacteria in the human colon by oligofructose and inulin. *Gastroenterol* 1995; 108: 975-982.
- Collins MD, Gibson GR. Probiotics, prebiotics and synbiotics: Approaches for modulating the microbial ecology of the gut (review). *Am J Clin Nutr* 1999; 69 (suppl): 1052-1057.
- Rautava S, Kalliomäki M, Isolauri E. Probiotics during pregnancy and breast-feeding might confer immunomodulatory protection against atopic disease in the infant. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 119-21.
- Harmsen HJM, Wildeboer-Veloo ACM, Raangs GC, Wagendorp AA, Klijn N et al. Analysis of intestinal flora development in breast-fed and formula-fed infants by using molecular identification and detection methods. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30: 61-67.
- Gil A, Rueda R. Interaction of early diet and the development of the immune system. *Nutr Res Rev* 2002; 15: 263-292.
- Newburg DS. Oligosaccharides in human milk and bacterial colonization. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30: S8-S17.
- Lönnerdal B. Effect of nutrition on microbial flora in infants: The role of lactoferrin, iron and nucleotides. En LA Hanson, RH Yolken eds. *Probiotics, other nutritional factors and intestinal microflora. Nestle Nutr Work Ser. Vol 42. Lippincott-Raven. Philadelphia 1999; pp 189-201*
- Coppa GV, Pierani P, Zampini L, Carloni I, Carlucci A, Grabielli O. Oligosaccharides in human milk during different phases of lactation. *Acta Paediatr* 1999; 88 (430): 89s-94s.
- Boehm G, Lidestri M, Casetta P, Jelinek J, Knol J, Negretti F, Stahl B, Marini A. Effect of increasing number of intestinal bifidobacteria on the presence of clinically relevant pathogens. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 4: 36: 578.

30. Boehm G, Lidestri M, Caseta P, Jelinek J, Negretti F, Stahl B, Marini A. Supplementation of a bovine milk formula with an oligosaccharide mixture increases counts of faecal bifidobacteria in preterm infants. *Arch Dis Child Neonatal*. Ed. 2002; 86: F178-F181.
31. Knol J, van der Linde EGM, Wells JCK, Böckler HM. AN infant formula containing prebiotics changes the intestinal microflora of term infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 4: 36: 566.
32. Rego J, Pieltain C, Studzinski I. Growth, weight gain composition and mineral accretion in term infant fed a new experimental formula containing hydrolyzed protein, b-polinstate and prebiotics. *Pediatrics* 2001; 21: 387-96.
33. Schmelzle H, Wirth S, Skopnick H, Radke M. Randomized double blind study of the nutritional efficacy and bifidogenicity of a new infant formula containing partially hydrolyzed protein, a high b-palmitic acid level and nondigestible oligosaccharides. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 36: 343-51.
34. Moro G, Minoli I, Mosca M, Fanaro S, Jelinek J, Stahl B, Boehm G. Dosage-related bifidogenic effects of galacto- and fructooligosaccharides in formula-fed term infants. *JPGN* 2002; 34: 291-295.
35. Langhedries JP, Detry J, Van Hees J, Lamboray JM, Darimont J et al. Effect of a fermented infant formula containing viable bifidobacteria on the fecal flora composition and pH of healthy full-term infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995; 21: 177-81.
36. Saavedra JM, Abi-Hanna A, Moore N. Effect of long term consumption of infant formulas with *Bifidobacterium* (B) and *S. thermophilus* (ST) on stool patterns and diaper rash in infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998; 27: A82.
37. Abi-Hanna A, Moore N, Yolken R, Saavedra JM. Long term consumption of infant formulas with live probiotic bacteria: Safety and tolerance. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998; 27: A84.
38. Haschke F, Wang W, Ping G, Varavithya W, Podhipak A et al. Los ensayos clínicos demuestran la seguridad y eficacia de la cepa probiótica *Bifidobacterium Bb12* en las leches de continuación y en los preparados lácteos de crecimiento. *Monatsschr Kinderheilkd* 1998; 146: S26-S30.
39. Argüelles F, Borobio MV, Quero L, Rivero M, Argüelles A. Modificaciones de la flora intestinal con la utilización de prebióticos en lactantes. *An Esp Ped* 2002; 56(suppl. 3): 14.
40. Scholtens P, Alles M, Linde Van der E, Knol J. Introduction of solid weaning foods with added prebiotic oligosaccharides affects the composition of the intestinal microflora. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 36: 566.
41. Weaver LT. Improving infant milk formulas: Near the end of the trail for the holy grail?. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 36: 307-310.
42. Marteau PR, de Vrese M, Cellier CJ, Schrezenmeir. Protection from gastrointestinal diseases with the use of probiotics. *Am J Clin Nutr* 2001; 73 (suppl): 430S-6S.
43. Forestier Ch, De Champs Ch, Vatoux C, Joly B. Probiotic activities of *Lactobacillus casei rhamnosus*: in vitro adherence to intestinal cells and antimicrobial properties. *Res Microbiol* 2001; 152: 167-73.
44. Isolauri E, Sütas Y, Kankaanpää P, Arvilomni H, Salminen S. Probiotics: effects on immunity. *Am J Clin Nutr* 2001; 73 (suppl): 444S-50S.
45. Fukushima Y, Kawata Y, Hara H, Terada A, Mitsuoka T. Effect of a probiotic formula on intestinal immunoglobulin A production in healthy children. *International Journal of Food Microbiology* 1998; 42: 39-44.
46. Wheeler JC, Bogle ML, Shema JJ. Impact of dietary yogurt on immune function. *Am J Med Sci* 1997; 313: 120-3.
47. Schiffrin FS. Immunomodulation of human blood cells following the ingestion of lactic acid bacteria. *J Dairy Sci* 1995; 78: 491-7.
48. Solis-Pereira B, Aattouri N, Lamonnier D. Role of food in the estimator of cytokine production. *Am J Clin Nutr* 1997; 66: 521S-55.
49. Salminen S, Isolauri E, Salminen E. Clinical uses of probiotics for stabilizing the gut mucosal barriers: successful strains and future challenges. *Antonie Van Leeuwenhoek* 1996; 70: 347-58.
50. Lehto EM, Salmivirta SS. Inhibition of *Salmonella typhimurium* adhesion to caco-2 cell cultures by *Lactobacillus* strain GG: spen culture supernate: only a pH effect. *FEMS. Immunol Med Microbiol* 1997; 18: 125-32.
51. Mack DR, Michail S, Wei S. Probiotics inhibit enteropathogenic *E. Coli* adherence in vitro including intestinal ...gen expresion. *Am J Physiol* 1999; 276: 9419-509.
52. Deplancke B, Gakins HR. Microbial modulation of innate defense: Globet cells and the intestinal mucus layer. *AJCN* 2001; 73: 1131S-41S
53. Perdigon G, Fuller R, Raya R. Lactic bacteria and their effect on the immune system. *Curs Illnes Intest Microbiol* 2001; 2: 27-42.
54. Solis-Pereyra A, Aattoun N, Lemounier D. Role of food in stimulation of cytokine production. *AJCN* 1997; 66: 521S-5S.
55. Arunachalam K, Gill HS, Chandra RK. Enhancement of natural immune function by dietary consumption of *Bifidobacterium Lactis*. *Eur J Clin Nutr* 2000; 54: 263-7.
56. Gopal PK, Prasad J, Smart J. In vitro adherence properties of *Lactobacillus rhamnosus* DR20 and *Bifidobacterium lactis* DR10 strains and their antagonistic activity against anal enterotoxigenic *Escherichia Coli*. *Int Food Microbiol* 2001; 672: 207-16.
57. Zopf D, Roth S. Oligosaccharides anti-infective agents. *Lancet* 1996; 347: 1017-21.
58. Tuomola E, Crittenden R, Playne M, Isolauri E, Salminen S. Quality assurance criteria for probiotic bacteria. *Am J Clin Nutr* 2001; 73 (2 suppl): 393S-398S.
59. Saavedra JM, Banman NA, Dung I. Feeding of *Bifidobacterium bifidum* and *Streptococcus thermophilus* to infants in hospital for prevention of diarrhoea and shedding of rotavirus. *Lancet* 1994; 344:1046-9.
60. Oberhelman RA, Gilman RH, Sheen P. A placebo-controlled trial of *Lactobacillus GG* to prevent diarrhea in undernourished Peruvian children. *J Pediatr* 1999; 134: 15-20.
61. Szajewska H, Kotowska M, Arukowicz JZ, Armńska M, Mikotajczyk W. Efficacy of *Lactobacillus GG* in prevention of nosocomial diarrhea in infants. *J Pediatr* 2001; 138: 361-5.
62. Hatakka K, Savilahti E, Pönkä A, Meurman JH, Poussa T, Näse L, Saxelin M, Korpela R. Effect of long term consumption of probiotic milk on infections in children attending day care centres: double blind, randomised trial. *BMJ* 2001; 322 (2): 1327-9.

63. Isolauri E, Juntunen M, Rautanen T. A human *Lactobacillus* strain (*Lactobacillus casei* sp. Strain GG) promotes recovery from acute diarrhea in children. *Pediatrics* 1991; 88: 90-7
64. Guarino A, Canani RB, Spagnuolo MI. Oral bacterial therapy reduces the duration of symptoms and of viral excretion in children with mild diarrhea. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 25: 516-9
65. Guandalini S, Pensahene L, Zikri MA, Dias JA, Casali LG et al. *Lactobacillus* GG administered in oral rehydration solution to children with acute diarrhea. A Multicenter European Trial. *JPGN* 2000; 30: 54-60.
66. Raza S, Graham JM, Allen SJ. *Lactobacillus* GG promotes recovery from acute nonbloody diarrhea in Pakistan. *Pediatr Infect Dis* 1995; 14: 107-11.
67. Shornikova AV, Casas IA, Isolauri E. *Lactobacillus reuteri* is a therapeutic agent in acute diarrhea in young children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 34: 399-404).
68. Majamaa H, Isolauri E, Sakelin M. Lactic acid bacteria in the treatment of acute rotavirus gastroenteritis. *JPGN* 1995; 20: 333-9.
69. Van Niel CW, Fendtner Ch, Garrison MM. *Lactobacillus* therapy for acute infectious diarrhea in children. A Meta-analysis. *Pediatrics* 2002; 109: 678-84.
70. Costa-Ribeiro H, Ribeiro TCM, Mattos AP, Valois SS, Neri DA, Almeida P, Cerqueira CM, Ramos E, Young RJ, Vanderhoof JA. Limitations of probiotic therapy in acute, severe dehydrating diarrhea. *JPGN* 2003; 36: 112-115.
71. Vanderhoof JA, Whitney DB, Antonson DL. *Lactobacillus* GG in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children. *J Pediatr* 1999; 135: 564-81.
72. Saavedra JM. Probiotics plus antibiotics: Regulating our bacterial environment. *J Pediatr* 1999; 135: 535-7.
73. Biller JA, Katz AJ, Flores AF. Treatment of recurrent *Clostridium difficile* colitis with *Lactobacillus* GG. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995; 21: 224-26
74. McFarlan LV, Surawicz CM, Greenberg RN. Prevention of beta-lactam-associated diarrhea by *Saccharomyces boulardii* compared with placebo. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 439-48.
75. Arbola T, Laiha K, Torkkeli S. Prophylactic *Lactobacillus* GG reduces antibiotic-associated diarrhea in children with respiratory infections: a randomized study. *Pediatrics* 1999; 104: 64
76. Buts JP, Corthier G, Delmee M. *Saccharomyces boulardii* for *Clostridium difficile* associated enteropathies in infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993; 16: 419-25.
77. D'Sousa AL, Rajkumar Ch, Cooke J, Bulpitt ChJ. Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhoea: meta-analysis. *BMJ* 2002; 324:1361-7.
78. Hilton E, Kolakowski P, Singer C, Smith M. Efficacy of *Lactobacillus* GG as a Diarrheal Preventive in Travelers. *J Travel Med* 1997; 4 (1): 41-43.
79. Kollaritsch H, Holst H, Grobara P. Prevention of traveler's diarrhea with *Saccharomyces boulardii*: Results of a placebo controlled double-blind study. *Fortschr Med* 1993; 111: 152-6.
80. Benjemark J. Gut and immune system: Enteral nutrition and immunonutrients. In: Bane AE, Faist E, Fry D (eds). *SIRS, MODS and MOF Pathophysiology, prevention and therapy*. New York, Springer 2000; pp. 420-37.
81. Ford H, Watkins S, Reblock K. The role of inflammation cytokines and nitric oxide in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 1997; 32: 275-82.
82. Caplan MS, Russell T, Adler L. Bifidobacterial supplementation reduces the incidence of necrotizing enterocolitis in a neonatal rat model. *Gastroenterology* 1999; 117: 577-83.
83. Hoyos AB. Reduced incidence of necrotizing enterocolitis associated with enteral acidophilus and bifidobacterium infantis to neonates in an intensive care unit. *Int J Infect Dis* 1999; 3: 197-202.
84. Vanderhoof JA, Young RS, Murray W. Treatment strategies for small bowel bacterial overgrowth in short bowel syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998; 27: 155-60.
85. Gupta P, Guandalini S. *Lactobacillus* GG prevents D-Lactic acidosis in short Gut Syndrome. *Gastroenterology* 1999; 116: 886A.
86. Robaek S, Johansson ML, Molin S. Alteration of intestinal microflora in associated with reduction in abdominal bloating and pain with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1231-8.
87. Shanahan F. Probiotics in inflammatory bowel disease. *Gut* 2001; 48 (5): 609.
88. Campieri M, Gronchatt P. Probiotics in inflammatory bowel disease: new insight to pathogenesis or possible therapeutic alternative?. *Gastroenterology* 1999; 116: 1246-9.
89. Malin M, Soumalainen H, Saxelin M, Isolauri E. Promoting of Ig A immune response in patients with Crohn's disease by oral bacteriotherapy with *Lactobacillus* 99. *Ann Nutr Metab* 1996; 40: 137-45.
90. Gupta R, Andrew H, Kirschner B. Is *Lactobacillus* GG helpful in children with Crohn's disease?. Results of a preliminary open-label study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31: 453-7
91. Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A. Oral bacteriotherapy as maintenance treatment in patients with chronic pouchitis: A double-blind placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000; 119: 305-9
92. Haller D, Rode CH, Herames WP. Non-pathogenic bacteria elicit a differential cytokine by epithelial cell/leukocyte co-cultures. *Gut* 2000; 47: 79-87.
93. Steidler L, Hans W, Schotte L. Treatment of murine colitis by *Lactococcus lactis* secreting interleukin-10. *Science* 2000; 289: 1352-5
94. Rembacken BJ, Snelling AM, Hawkey PM, Chalmers DM, Axon AT. Non-pathogenic *Escherichia coli* versus mesalazine for the treatment of ulcerative colitis: a randomised trial. *Lancet* 1999; 354(9179): 635-9
95. Mack DR, Beedle S, Warren J, Davis J, Gross Th. Peripheral blood intracellular cytokine analysis in children newly diagnosed with Inflammatory Bowel Disease. *Pediatr Res* 2002; 51: 328-332
96. Michetti P, Dorta G, Wiesel DH. Effects of whey-culture supernatant of *Lactobacillus acidophilus* (Johnsonii) La1 on *Helicobacter pylori* infection in humans. *Digestion* 1999; 60: 203-9.
97. Canducci F, Armuzzi A, Cremonii T. A lyophilized and inactivated culture of *Lactobacillus acidophilus* increase *Helicobacter pylori* eradication rates. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 1625-9.
98. Falley CP, Corthesy-Theular I, Rivero JL. Favourable effect of acidified milk (LC-1) on *Helicobacter gastritis* in man. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 25-9.

99. Guarino A. Effects of probiotics in children with cystic fibrosis. *J Gastroenterol* 1998; 11: 91
100. Reid G. Probiotic agents to protect the urogenital tract against infection. *Am J Clin Nutr* 2001; 73 (2Suppl): 437s-443s.
101. Reid G, Bruce AW. Selectin of lactobacillus strains for urogenital probiotic applications. *J Infect Dis* 2001; 183 (S1): 577-80.
102. Reid S, Bruce AW, Fraser N. Oral probiotics can resolve urogenital infections. *FEMS Microbial Immunol* 2001; 30: 49-52.
103. Reid G, Bruce AW, Taylor M. Instillation and estimation of indigierous organisms to prevent recurrence of urinary tract infections. *Microecol Ther* 1998; 23: 32-45.
104. Davidson MH, Maki KC, Sinecki C. Evaluation of the influence of dietary inulin in adults with hypercholesterolemia. *Nutrition* 1998; 18: 503-17.
105. Fiordiliso M, Kok N, Desager JP. Dietary oligofructose lowers triglycerides, phospholipids and cholesterol in serum and very low density lipoproteins of rats. *Lipid* 1995; 30: 163-7.
106. Kok N, Roberfroid M, Robert A, Delzenne N. Involvement of lipogenesis in the lower VLDL secretion induced by oligofructose in rats. *Br J Nutr* 1996; 76: 881-90.
107. Delzenne NM, Kok N. Effects of frutans-type prebiotics on lipid metabolism. *Am J Clin Nutr* 2001; 73 (suppl): 456S-8S.
108. Wangen KE, Duncan AM, Xu X, Kurzer MS. Soy isoflavones improve plasma lipids in normocholesterolemic and mildly hypercholesterolemic postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 325-31.
109. Jackson KJ, Taylor RJ, Clossy AM. The effect of the daily intake of inulin and glucose concentration in middle-aged men and women. *Br J Nutr* 1999; 82: 22-30.
110. De Roos NM, Katan MB. Effects of probiotic bacteria on diarrhoea, lipid metabolism and carcinogenesis: A review of papers published between 1988-1998. *AJCN* 2000; 71: 405-11.
111. Oxman T, Shapiro M, Klein R. Oral administration of *Lactobacillus* induces cardioprotection. *J Altern Complement Med* 2001; 7: 745-54.
112. De Vrese M, Stegelmann A, Richter B, Fenselau S, Laue Ch, Schrezenmeir J. Probiotics-compensation for lactase insufficiency. *Am J Clin Nutr* 2001; 73 (suppl): 421S-9S.
113. Suarez FL, Savaiano DA. Diet, genetics and lactose intolerance. *Food Technol* 1997; 51: 74-76.
114. Saavedra JM. Carbohydrate malabsorption. En Brandt LJ ed. *Clinical practice of Gastroenterology*. Philadelphia: Current Medicine Publishers 1999; 1312-18.
115. Shermak MA, Saavedra JM, Jackson TL. Effect of yogurt on symptoms and kinetics of hydrogen production in lactose-maldigesting children. *Am J Clin Nutr* 1995; 62: 1003-6.
116. Montes RG, Saavedra JM, Bayless TM. Effect of milks inoculated with *Lactobacillus acidophilus* or a yogurt started culture in lactase-maldigesting children. *J Dairy Sci* 1995; 78: 1657-64.
117. Jiang T, Mustapham A, Savaiano DA. Improvement of lactose digestion in humans by ingestion of unfermented milk containing *Bifidobacterium longum*. *J Dairy Sci* 1996; 79: 750-7.
118. Leis R, Tojo R, Pavón P, Douwes A. Prevalence of lactose malabsorption in Galicia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 25: 296-300.
119. Scholz-Ahrens KE, van Loo J, Schrezenmeir J. Long term effect of oligofructose on bone trabecular structure in ovariectomized rats. *Am J Clin Nutr* 2001; 73 (suppl): 498S.
120. Scholz-Ahrens KE, van Loo J, Schrezenmeir J. Effect of oligofructose on bone mineralization in ovariectomized rats is affected by dietary calcium. *Am J Clin Nutr* 2001; 73 (suppl): 498S.
121. Scholz-Ahrens K, Schaafsma G, van den Heuvel E GHM, Schrezenmeir J. Effects of prebiotics on mineral metabolism. *Am J Clin Nutr* 2001; 73 (suppl): 459S-64S.
122. Van der Heuvel EGHR, Muys T, Van Dokkum OV. Oligofructose stimulates calcium absorption in adolescents. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 544-8.
123. Williams H, Robertson C, Stewart A. Worldwide variations in the prevalence of symptoms of atopic eczema in the intestinal study of asthma and allergies in childhood. *J Allerg Clin Immunol* 1999; 103: 125-38.
124. Kalliomaki M, Ouwehand, Isolauri E. Transforming growth factor- β in breast milk: a potential regulator of atopic disease at an early age. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 1251-7.
125. Isolauri E, Arvola T, Sutas Y. Probiotics in the management of atopic eczema. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 1604-10.
126. Ohshima Y, Yasutonu M, Omata N. Dysregulation of IL-13 production by cord blood CD4+ T cells is associated with the subsequent development of atopic disease in infants. *Pediatr Res* 2002; 51: 195-200
127. Graves PE, Kabesch M, Halonen M. A cluster of seven tightly linked polymorphisms in the IL-13 gene is associated with total serum Ig E levels in three populations of white children. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 506-13.
128. Majamaa H, Isolauri E. Probiotics a new approach in the management of food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 79-85.
129. Kalliomaki M, Salminen S, Isolauri E. Probiotics in primary prevention of atopic disease: A randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2001; 357: 1076-9.
130. Bjorksten B, Naaher P, Sepp E. The intestinal microflora in allergic Estonian and Swedish 2-year old children. *Clin Esp Allergy* 1999; 29: 342-6.
131. Kalliomaki M, Kirjavainen P, Aerola E. Distinct patterns of neonatal gut microflora in infants in whom atopy was or was not developing. *Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 129-34.
132. Murch SH. Tose of allergy reduced by probiotics. *Lancet* 2001; 357: 1057-9.
133. Matsuzaki T, Chin J. Modulatory immune responses with probiotic bacteria. *Immunol Cell Biol* 2000; 78: 67-73.
134. Isolauri E. The rationale of probiotic therapy in allergic infants. *Rev Franc Allerg Immunol Clin* 2001; 41: 624-7.
135. McCracken VS, Lorenz RG. The gestational final ecosystem. A precarious alliance among epithelium immunity and microbiota. *Cell Microbial* 2001; 3: 1-11.
136. Isolauri E, Suomalainen H, Lumale M. Improved immunogenicity of oral D \times RRV reasortant rotavirus vaccine by *Lactobacillus casei* GG. *Vaccine* 1995; 13: 310-12.
137. Yasui H, Kiyoshima J, Ushihama H. Passive protection against rota-

- virus-induced diarrhea of mouse pup born to and nourished by dams fed *Bifidobacterium breve*. YIT4064. *J Infect Dis* 1995; 172: 403-9.
138. Reddy BS, Rivenson A. Inhibitory effects of *bifidobacterium longum* on colon, mammary and liver carcinogenesis induced by 2-amino-3-methylimidazol Gunoline a food mutagen. *Cancer Res* 1993; 53: 3914-8.
 139. Buddington KK, Donahoo JB, Buddington RK. Dietary oligofructose and inulin protect mice from enteric and systemic pathogens and tumor inducers. *J Nutr* 2002; 132: 472-7.
 140. Rowland IR, Rumney CJ, Coutts JT, Lievens LC. Effect of *bifidobacterium longum* and inulin on gut bacterial metabolism and carcinogen-induced crypt foci in rats. *Carcinogenesis* 1998; 19(2): 281-5.
 141. Pérez-Llamas F, Iamora J, Mataix J. Alimentos funcionales. En R. Tojo de. *Tratado de Nutrición Pediátrica*. DOYMA, Barcelona 2001, pp 275-84.
 142. Hasler CM. Functional foods: the western perspective. *Nutr Rev* 1996; 54 (II): S6-S10.
 143. Fuhrman B, Ellis A, Aviran M. Hypocholesterolemic effect of lycopene and β -carotene is related to suppression of cholesterol synthesis and augmentation of LDL receptor activity in macrophages. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 233: 658-62.
 144. Gómez-Aracena J, Sloots J, García-Rodríguez A. Antioxidants and adipose tissue and myocardial infarction in a mediterranean area. The EURAMIC Study in Málaga. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 1997; 7: 376-82.
 145. Arab L, Steck S. Lycopene and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2000; 71 (suppl): 1691S-5S.
 146. Craig W. Phytochemicals: Guardians of our health. *J Am Diet Assoc* 1997; 97 (suppl 2): S199
 147. Anthony MS, Clarkson TB, Williams JK. Effects of soy isoflavones on atherosclerosis: Potential mechanisms. *Am J Clin Nutr* 1999; 68: 1390S-1393S
 148. Lamartiniere CA. Protection against breast cancer with genistein: a component of soy. *Am J Clin Nutr* 2000; 71 (suppl): 1705S-7S
 149. Fritz WA, Coward L, Wang J. Dietary genistein: perinatal mammary cancer prevention, bioavailability and toxicity testing in the rat. *Carcinogenesis* 1998; 19: S151-8.
 150. Arjmandi BH, Birnbaum R, Goyal NV. Bone-sparing effect of soy protein in ovarian hormone-deficient rats is related to its isoflavone content. *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 1364S-1368S.
 151. Tijburg LBM, Wiseman SA, Meijer GW. Effects of green tea, black tea and dietary lipophilic antioxidants on LDL oxidizability and atherosclerosis in hypercholesterolemic rabbits. *Atherosclerosis* 1997; 135: 37-48.
 152. Mukhtar M, Ahmad N. Tea polyphenols: prevention of cancer and optimizing health. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 1698S-1702S.
 153. Hectit SS. Chemoprevention of cancer by isothiocyanates, modifiers of carcinogen metabolism. *J Nutr* 1999; 129: 769S-774S.
 154. Tojo Sierra R, Leis Trabazo R, Tojo González R. Alimentos funcionales o nutraceúticos. *Rev Esp Pediatr* 2001; 57 (1): 3-12.
 155. Jariwalla RJ. Rice-bran products: phytonutrients with potential applications in preventive and clinical medicine. *Drugs Exp Clin Res* 2001; 27 (1): 17-26.
 156. Kopp-Hoolihan L. Prophylactic and therapeutic uses of probiotics: a review. *J Am Diet Assoc* 2001; 101 (2): 229-98.
 157. Stanton C, Gardiner G, Meehan H, Collins K, Fitzgerald G, Lynch PB, Ross RP. Market potential for probiotics. *Am J Clin Nutr* 2001; 73 (2 suppl): 476s-483s.
 158. Molin G. Probiotics in foods not containing milk or milk constituents, with special reference to *Lactobacillus plantarum* 299v1-3. *Am J Clin Nutr* 2001; 73 (suppl): 380s-5s.
 159. Tuomola E, Crittenden R, Playne M, Isolauri E, Salminen S. Quality assurance criteria for probiotic bacteria. *Am J Clin Nutr* 2001; 73 (Supl. 2): S393-S398.
 160. Milner JA. Functional foods: The USA perspective. *Am J Clin Nutr* 2000; 71 (suppl): 1654S-9S.
 161. Craig WJ. Phytochemicals: Guardians of our health. *J Am Diet Assoc* 1997; 97: S199-S204.
 162. Milner JA. Functional food and health promotion. *J Nutr* 1999; 129: 1395S-75.
 163. US Department of Health and Human Services. Public Health Service. The Surgeon General's report on nutrition and health. Washington DC, US Government Printing Office, 1998 (DHHS publication PHS 88 50210).
 164. Danielsen M, Wind A. Susceptibility of *Lactobacillus* spp. to antimicrobial agents. *Int J Food Microbiol* 2003; 82(1): 1-11.
 165. Thannock GW, Munro K, Harmsen HS. Analysis of fecal microflora of human subjects consuming a probiotic product containing *Lactobacillus rhamnosus* DR20. *Appl Environ Microbiol* 2000; 66: 2578-88.
 166. Chopra K, Saimi A. Probiotics: potencial pharmaceutical applications. *Eur J Pharm Sci* 2002; 13: 1-9.
 167. Walker WA. Role of nutrients and bacterial colonization in the development of intestinal host defense. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30 (suppl 2): S2-7.
 168. Fasoli S, Marzotto M, Rizzotti L, Rossi F, Dellaglio F, Torriani S. Bacterial composition of commercial probiotic products as evaluated by PCR-DGGE analysis. *Int J Food Microbiol* 2003; 82(1): 59-70.
 169. Marteau P, Salminen S. Safety of probiotics. En: *Probiotics, other nutritional factors, and intestinal microflora*. LA Hansen, RH Yolken eds. Lippincott-Raven. Nestlé Nutr Work Ser. Vol 42. 1999, pp. 259-69.
 170. Naidu AS, Bidlack WR, Clements RA. Probiotics spectro of lactic acid bacteria. En: *Critical reviewers in food science and nutrition*. FM Clydesdale de. Boca Raton (FL): CRS. Press LLC 1999; pp 13-126.
 171. Hamilton-Miller JM, Shab S, Smith CT. Probiotics remedies are not what they seem. *BMJ* 1996; 312: 55-6.
 172. Ishibashi N, Yamazaki S. Probiotics and safety. *Am J Clin Nutr* 2001; 73 (2 Suppl): 465s-470s.
 173. Whitley RJ, Mac Donald N, Asher DM and the Committee on Infectious Diseases. AAP. Technical Report: Transmissible Spongiform Encephalopathies: A series for Pediatricians. *Pediatrics* 2000; 106: 1160-5.

Mesa Redonda: Avances en patología nutricional

Significado y valor de los marcadores serológicos de la enfermedad celíaca

E. ARRANZ, J.A. GARROTE, A. LEÓN, C. CALVO, A. BLANCO-QUIRÓS

Departamento de Pediatría e Inmunología, Universidad de Valladolid-IBGM y Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

La enfermedad celíaca (EC) es la enfermedad crónica gastrointestinal más frecuente en nuestro entorno. Afecta a individuos genéticamente predispuestos y se manifiesta por una respuesta inmune anormal del intestino delgado frente a péptidos de gluten, ricos en residuos de glutamina y prolina⁽¹⁾. La etiopatogenia de la EC se explica por una reacción de hipersensibilidad celular mediada por linfocitos T CD4+, aunque la presencia de (auto)anticuerpos es difícil de integrar en este esquema. El diagnóstico se basa en el hallazgo de alteraciones histopatológicas en una biopsia de intestino delgado proximal, cuando el paciente toma gluten, y la mejoría histológica tras su retirada de la dieta⁽²⁾. Hasta hace unos años, se consideraba que el aplanamiento de la mucosa intestinal era la única manifestación de la sensibilidad al gluten.

Estudios epidemiológicos recientes^(3,4) han estimado la prevalencia de la EC en el mundo en 1/266 individuos, lo que se ha confirmado en diversas áreas geográficas: Europa, América del Norte y del Sur, Norte de África y Asia⁽⁵⁾. Se sospecha que por cada nuevo diagnóstico quedan entre 5 y 10 casos sin identificar, y esta disparidad podría explicarse por las presentaciones subclínicas o atípicas y la existencia de casos de EC latente. La sensibilidad al gluten se caracteriza por la heterogeneidad clínica, histopatológica, inmunológica e, incluso, genética. El cuadro clásico de malabsorción, diarrea, pérdida de peso y atrofia vellositaria afecta a un 30-40% de los individuos con sensibilidad al gluten, y uno de cada dos adultos tiene síntomas extradiagnósticos. Además, hay individuos con enteropatía mínima y síntomas asociados al gluten, o con alteraciones inmunológicas similares a las de la EC, pero sin histología o clínica

definida^(6,7). Un uso más racional y protocolizado de las pruebas serológicas⁽⁸⁾ y la integración de todo el espectro de cambios histopatológicos relacionados con la ingestión de gluten al evaluar la biopsia intestinal⁽⁹⁾, mejoraría estos resultados.

El modelo del iceberg

Los estudios epidemiológicos, junto a un mejor conocimiento de la enfermedad entre los profesionales de la salud y la disponibilidad y amplio uso de pruebas serológicas simples y eficaces, han cambiado la imagen de la EC en los últimos años y el iceberg es el modelo que mejor representa estos cambios⁽⁵⁾. Su tamaño define la prevalencia, en relación directa con la frecuencia de los genes de susceptibilidad (más común en zonas con alta frecuencia de HLA-DR3) y con la definición de la enfermedad, que permite o no la inclusión de formas de EC latente, EC potencial, sensibilidad al gluten con enteropatía mínima, etc.⁽⁹⁾. La parte sumergida es mayor que la parte emergente y el reto está en identificar la EC subclínica (EC silente, latente, potencial), dado que el diagnóstico temprano y la dieta reducen el riesgo de complicaciones. El *nivel del agua* (proporción de pacientes con y sin diagnóstico), depende de la cantidad de gluten ingerido, pero también del conocimiento y grado de perspicacia del médico, y de la disponibilidad de medios diagnósticos.

El principal órgano diana de la sensibilidad al gluten es el intestino, si bien la lesión intestinal no es específica, y el diagnóstico definitivo debe realizarse mediante manipulaciones dietéticas seguidas de biopsia, para confirmar la relación entre las alteraciones histológicas y la ingestión de glu-

ten. La sensibilidad al gluten incluye distintos grupos de individuos genéticamente susceptibles⁽¹⁰⁾ que, tras ingerir gluten: pueden permanecer sanos (EC potencial), en algunos casos desarrollan la enteropatía (por ejemplo, familiares directos y pacientes con diabetes tipo 1); o están aparentemente sanos pero luego desarrollan la lesión (EC latente); o son asintomáticos, pero tienen la lesión intestinal (EC silente); o, finalmente, un 30-40% de los individuos sensibles al gluten desarrollan la patología clásica (EC activa). (Fig. 1).

Los criterios diagnósticos revisados de la ESPGHAN⁽¹¹⁾, reducen el número de biopsias a una (excepto en circunstancias particulares), debido a la disponibilidad de los marcadores serológicos, y establecen que la sospecha clínica por manifestaciones típicas o atípicas, junto a una prueba positiva debe llevar a la realización de una biopsia intestinal, pero esto debe ocurrir también en los casos con resultado negativo, pero una sospecha clínica importante. En cualquier caso, la mejor garantía de un diagnóstico de certeza definitivo es la biopsia intestinal y la respuesta clínica e histológica a la ingestión de gluten que debe evaluarse en este contexto.

Marcadores serológicos

La heterogeneidad clínica de la enfermedad, la existencia de formas subclínicas, y la naturaleza invasiva de la biopsia intestinal han impulsado el desarrollo de métodos de ayuda diagnóstica sensibles y específicos, lo menos invasivos posible y fáciles de realizar. La utilidad de las pruebas serológicas está: a) en la búsqueda o selección de casos para biopsia, especialmente entre pacientes con sospecha clínica de EC, e individuos pertenecientes a grupos de riesgo, como familiares de pacientes o con enfermedades asociadas; b) en la monitorización de pacientes con dieta sin gluten, según protocolo establecido; y c) en la realización de estudios de prevalencia en la población general, aunque se trata de un tema aún muy controvertido.

Los resultados de las pruebas serológicas deben integrarse en un algoritmo de diagnóstico que incluya también datos clínicos e histopatológicos. La elección de la prueba depende de la prevalencia de la enfermedad en la población de estudio, edad, etc. Además, el rendimiento es distinto dependiendo de la utilidad buscada, como ayuda diagnóstica o para el seguimiento de la dieta, y lo que marca la dife-

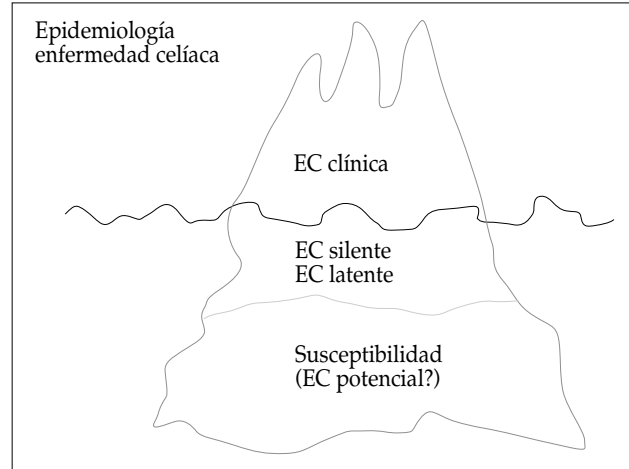


Figura 1.

rencia es el estado de la mucosa: la concordancia de resultados es mayor cuanto más atrófica (y viceversa). El hecho de realizar la biopsia sólo cuando la serología positiva y la falta de biopsias en otras situaciones, es una limitación a la hora de evaluar la utilidad de estas pruebas.

Anticuerpos antigliadina y antiendomiso

La determinación conjunta de anticuerpos antigliadina (AAG) IgA e IgG por ELISA proporciona una buena sensibilidad y una especificidad aceptable para cribado de poblaciones en estudios de diagnóstico. En la actualidad, la mejor utilidad de los AAG es en el seguimiento de la dieta, debido a que detecta bien las trasgresiones y conocemos cómo evolucionan tras la retirada y reintroducción del gluten.

La determinación de anticuerpos antiendomiso (AAEm) por inmunofluorescencia indirecta (IFI) tiene una especificidad del 100%, y una sensibilidad al diagnóstico que puede variar entre el 70 y el 100% en los adultos, y el 85-100% en niños. La sensibilidad del uso combinado de AAEm-IgA y la evaluación histológica es del 98%. La sensibilidad para detectar una alteración mucosa aumenta con el grado de lesión⁽¹²⁾, y esto limita su utilidad en el seguimiento y control dietético. Entre los problemas que se han citado está su carácter semicuantitativo, la utilización de tejidos de animales, y la gran dependencia que tiene esta técnica del observador, además de ser más cara y laboriosa, lo que dificulta los estudios que requieran el análisis de gran cantidad de muestras.

Anticuerpos antitransglutaminasa tisular

La transglutaminasa tisular (TGt) es el antígeno principal con el que reaccionan los AAEm⁽¹³⁾ y podría intervenir en el mecanismo responsable de la pérdida de la tolerancia oral al gluten, mediante la modificación enzimática específica y selectiva de residuos de glutamina de los péptidos de gluten, que aumentan su afinidad por la molécula HLA-DQ2 o DQ8⁽¹⁴⁾. Para la determinación de AATG por ELISA se han utilizado diferentes sustratos: cobaya, algunos de fabricación propia que debían ser estandarizados por cada nuevo lote, debido a la inestabilidad del sustrato, extracto de eritrocitos humanos y, recientemente, proteína recombinante humana, de características más estables, con mejor especificidad sin comprometer la sensibilidad.

La determinación de AATG-IgA por ELISA tiene una sensibilidad del 95-98% y especificidad del 94-95%⁽¹¹⁾. Es una prueba técnicamente simple y resuelve algunos problemas de los AEm: es semicuantitativa y fácilmente automatizable, ahorra tiempo y dinero, no depende del observador, no utiliza tejidos animales, mejora la sensibilidad en niños < 2 años, etc. Sin embargo, faltan estudios para evaluar el tiempo que tardan en normalizarse tras la dieta sin gluten, y en elevarse en pruebas de provocación.

En nuestro laboratorio, se determinaron AATG por ELISA con distintos sustratos en 118 pacientes con EC (43 al diagnóstico, 51 en dieta sin gluten y 19 en provocación), 22 familiares de celíacos, 10 con diabetes mellitus, 10 con intolerancia a proteínas de vaca y 10 con otras patologías intestinales excluida la EC. Teníamos biopsia en 62 casos, de los que 21 se informaron como atrofia total, 17 subtotal, 7 parcial, y 17 mucosa normal. Las figuras 2, 3 y 4 muestran gráficos de concordancia entre AATG y biopsia, AAEm y biopsia, y AATG y AAEm, respectivamente.

En colaboración con investigadores del Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología de La Habana (Cuba), hemos desarrollado una prueba de un solo paso para determinar anticuerpos IgA e IgG AATG en plasma o suero por una técnica de inmunocromatografía (ICA). La prueba utiliza como marcador una sonda del antígeno conjugado con oro coloidal y el propio antígeno unido a un soporte sólido, formado por una tira de nitrocelulosa, que es la fase estacionaria

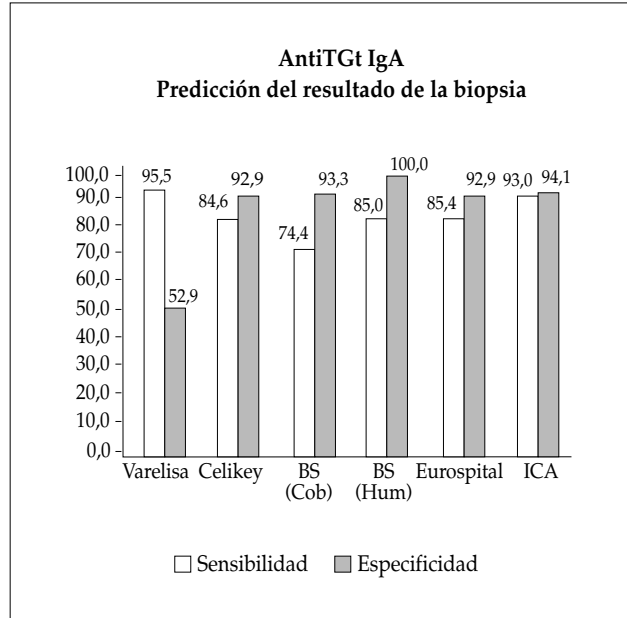


Figura 2. AntiTGt IgA. Predicción del resultado de la Biopsia.

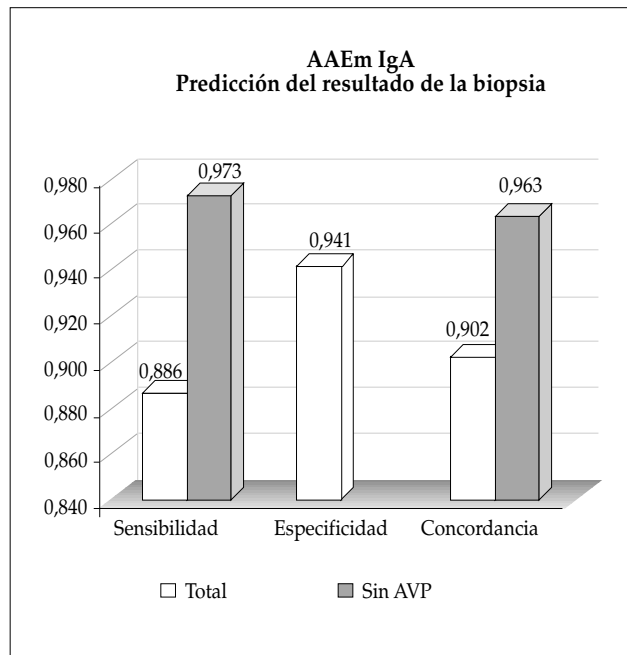


Figura 3. AAEm IgA. Predicción del resultado de la Biopsia.

del sistema. Al introducir la tira en la muestra, los anticuerpos de plasma o suero reaccionan con el oro coloidal-

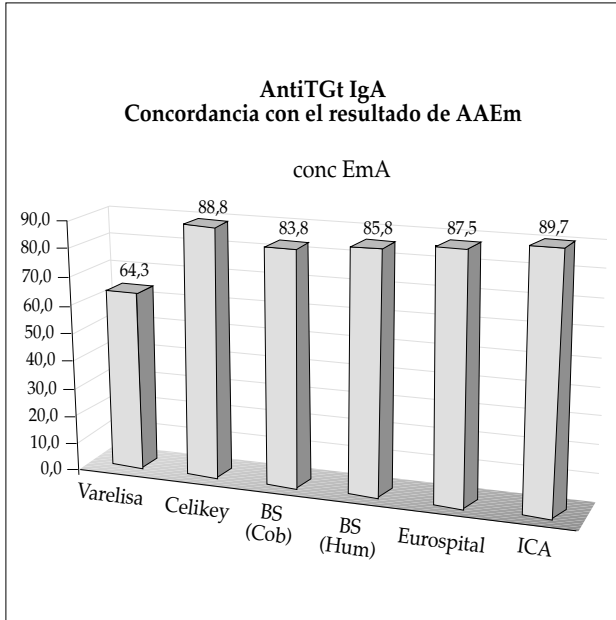


Figura 4. antiTGt IgA. Concordancia con el resultado de AAEm.

TGt formando inmunocomplejos que migran hasta reaccionar con la TGt inmovilizada dando lugar a un círculo coloreado en la zona reactiva⁽¹⁵⁾.

Problemas y dificultades en la utilización de pruebas serológicas

Una biopsia de morfología normal no descarta la enfermedad, pero tampoco una prueba serológica negativa, especialmente en adultos. La sensibilidad de estas pruebas varía con el tipo de lesión, pudiendo llegar al 100% en los casos de atrofia total⁽¹²⁾. En situaciones particulares, cuando los resultados son discordantes o poco claros, puede ser útil estudiar marcadores genéticos de riesgo (DQ2/DQ8) o histopatológicos⁽⁸⁾.

- Los pacientes con atrofia vellositaria parcial o lesión mínima (morfología normal y aumento de linfocitos intraepiteliales) pueden tener resultados negativos. Alguno podría identificarse mediante un protocolo sistemático de estudio con datos clínicos, hematológicos, serológicos, histológicos, etc. En especial, los AAEm se correlacionan con el grado de atrofia y, quizá, con la extensión de la lesión intestinal.
- Los pacientes con déficit selectivo de IgA (alrededor del

1,7-2,6%) presentan también falsos negativos, junto a una elevación de los anticuerpos IgG. Se ha sugerido la utilidad de determinar IgA total en suero de estos pacientes junto a otras pruebas.

- Los resultados de las pruebas pueden alterarse con las variaciones en la cantidad de gluten que consumen los pacientes, al igual que por tratamientos inmunosupresores.

Protocolo de uso de los marcadores serológicos

1. El protocolo diagnóstico se basa en la sospecha clínica y utiliza los AATG como primer eslabón (descartando el déficit de IgA), por las ventajas que representa el método de ELISA. La determinación de AAG puede no ser necesaria.
2. En los grupos de alto riesgo, los AATG definen el grado de actividad y la indicación de la biopsia, mientras que los marcadores genéticos de riesgo definen los casos en los que está indicado hacer un seguimiento (EC. potencial).
3. El objetivo de los estudios de poblaciones determina la pauta a seguir: los AATG pueden ser suficientes en estudios epidemiológicos transversales, pero en programas de rastreo y detección de la enfermedad, es necesario un estudio longitudinal con determinaciones repetidas de AATG por grupos de edad. En este caso, los marcadores genéticos de riesgo permitirían acotar la población de estudio y disminuir el número total de determinaciones serológicas a realizar.
4. Aunque la monitorización de la dieta puede realizarse con AAG, debido a su alta sensibilidad para detectar trasgresiones dietéticas, la mejor alternativa puede ser determinar AATG-IgG o valorar la evolución de sus niveles en un mismo paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Schuppan D. Current concepts of celiac disease pathogenesis. *Gastroenterology* 2000; 119:234-42.
2. Green PHR, Jabri B. Coeliac disease. *Lancet* 2003; 362:383-91.
3. Catassi C, Rättsch I-M, Fabiani E. Coeliac disease in the year 2000: exploring the iceberg. *Lancet* 1994; 343:200-3.
4. Not T, Horvarth K, Hill ID, et al. Celiac disease risk in the USA: high prevalence of antiendomysium antibodies in healthy blood donors. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33: 494-8.

5. Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology* 2001; 120:636-51.
6. Arranz E, Ferguson A. Intestinal antibody pattern of celiac disease: occurrence in patients with normal jejunal biopsy histology. *Gastroenterology* 1993; 104:1263-72.
7. Arranz E, Bode J, Kingstone K, Ferguson A. Intestinal antibody pattern of coeliac disease: association with gd T cell receptor expression by intraepithelial lymphocytes, and other indices of potential coeliac disease. *Gut* 1994; 35:476-82.
8. Garrote JA, Arranz E, Blanco-Quirós A, et al. Valor de los marcadores serológicos en el diagnóstico de la enfermedad celíaca. Propuesta de un protocolo. *An Esp Pediatr* 2000; 53:533-41.
9. Marsh MN. Gluten, MHC and the small intestine: a molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten-sensitivity. *Gastroenterology* 1992; 102:330-54.
10. Ferguson A, Arranz E, O'Mahony S. Clinical and pathological spectrum of coeliac disease: active, silent, latent, potential. *Gut* 1993; 34:150-1.
11. Walker-Smith JA, Guandalini S, Schmitz J et al. Revised criteria for diagnosis of celiac disease. *Arch Dis Child* 1990; 65:909-11.
12. Rostami K, Kerchkaert J, Tiemessen R et al. Sensitivity of antientomysium and antigliadin antibodies in untreated celiac disease: disappointing in clinical practice. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:888-94.
13. Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, et al. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen on celiac disease. *Nature Med* 1997; 3:797-801.
14. Molberg O, McAdam SN, Korner R, et al. Tissue transglutaminase selectively modifies gliadin peptides that are recognized by gut-derived T cells. *Nat Med* 1998; 4:713-17.
15. Sorell L, Garrote JA, Acevedo B, Arranz E. A one sep immuno.chromatographic assay for the screening of celiac disease. *Lancet* 2002; 359:945-6.

Conferencia

Patología de retina en el niño y el adolescente

E. SÁNCHEZ JACOB

Sección de Oftalmología Pediátrica. Hospital Universitario La Paz. Madrid

INTRODUCCIÓN

1. Desarrollo de la oftalmología pediátrica. Organización de la actividad oftalmológica pediátrica hospitalaria. Trabajo interdisciplinario.
2. Crecimiento del ojo.
3. Maduración visual.
4. La retinopatía del prematuro. Niveles de atención neonatológica.
 - 4.1 Protocolo de exploración. Relación neonatólogo-oftalmólogo.
 - 4.2 Protocolo de tratamiento.
5. El retinoblastoma.
 - 5.1 El pediatra generalista como responsable en la detección del retinoblastoma. Signos de alarma: leucocoria y estrabismo.
 - 5.2 El papel de la genética en la práctica clínica diaria.
6. El desprendimiento de retina en el niño.
 - 6.1 Dificultades en el diagnóstico del desprendimiento de retina en el niño.
 - 6.2 Clasificación etiopatogénica del desprendimiento de retina. Imbricación frecuente de los tres mecanismos.
 - 6.3 La cirugía escleral.
 - 6.4 La vitrectomía. Aspectos anatómicoquirúrgicos diferenciales del ojo del niño.

1. DESARROLLO DE LA OFTALMOLOGÍA PEDIÁTRICA

La necesidad de tratar de manera especial la patología oftalmológica del niño se fue asumiendo por subespecialistas pediátricos. En Norteamérica el oftalmólogo pediátrico realiza una residencia íntegra en oftalmología, recibe

un certificado por el American Board of Ophthalmological Surgery y completa un entrenamiento específico en oftalmología pediátrica. Con frecuencia las organizaciones de esta subespecialidad están asociadas a las divisiones estrabológicas, mucho más desarrolladas históricamente. En España existen secciones hospitalarias incardinadas en las divisiones pediátricas de los grandes hospitales.

Organización de la actividad oftalmológica pediátrica hospitalaria. Una visión de conjunto

Una unidad de oftalmología pediátrica atiende integralmente la patología que le es referida por el oftalmólogo generalista o por el pediatra. Se divide en subespecialidades, como polo anterior, glaucoma, estrabismo, órbita, oculoplastia y retina.

Se relaciona con especial frecuencia con la cirugía maxilofacial, neurocirugía y ORL. Se coordinan las cirugías creando unidades para patologías tratables en equipo o con el fin de ahorrar anestesia a un paciente que necesita cirugía secuencial de dos especialistas diferentes. Los anestesiólogos tendrán que asumir retos complejos, por la frecuente necesidad de intervenir a prematuros de muy bajo peso o con patologías intercurrentes.

Los neonatólogos remiten la patología del prematuro. Con frecuencia el prematuro intervenido por el oftalmólogo requiere atención intensiva después de la cirugía.

En la práctica clínica diaria hay comunicación fluida con todas las subespecialidades pediátricas clínicas y quirúrgicas.

El diagnóstico de imagen, electrofisiología y laboratorio forman parte de los estudios habituales en oftalmología.

El personal de enfermería debe tener adiestramiento específico

Los niños con resto visual y ceguera están a cargo de rehabilitadores especializados.

En el caso de pérdida del globo ocular se restaura la órbita y se necesita el concurso de protésicos ocularistas.

2. CRECIMIENTO DEL OJO

El estudio del crecimiento del ojo hasta los años 60 se realizó en cadáveres, de los 60 en adelante por paquimetría y desde los 70 en adelante por ultrasonografía.

Al nacer la longitud axial es de unos 15,5 mm. Y a los 15 años llega a tener entre 23 y 24,5 mm.

El mayor ritmo de crecimiento está entre el nacimiento y los dos años, en los que hay un incremento de 4 mm^(1,2).

En los siguientes 3 ó 4 años el ritmo es de 0,4 mm. Con posterioridad es un milímetro más:

	Volumen	Peso
Neonato	2,8 cc.	3 g
Adulto	6,8-7 cc.	7,5 g

	Superficie
Neonatos	812 mm ²
Adultos	2.450 mm ²

El volumen del segmento anterior es ya el 75-80% del que tendrá de adulto, mientras que el del segmento posterior es sólo la mitad del adulto.

Los cambios más importantes son por la expansión de la esclera que aumenta en los dos primeros meses el 50% del total de la superficie final del ojo.

Respecto a la retina, la periferia está bien desarrollada en el neonato, mientras la mácula es inmadura y va desarrollándose de manera importante hasta los cuatro años de edad.

En el prematuro las dimensiones son muy diferentes, y conocer las peculiaridades anatómicas es de especial relevancia, para no hacer abordajes inadecuados.

Hay una diferencia entre el aspecto oftalmoscópico (aparentemente madura) y el histológico. El proceso de elongación del segmento externo de los conos ocurre lentamente y es el factor anatómico responsable del desarrollo de la agudeza visual central⁽³⁾.

Densidad de conos por 100 milimicras

Recién nacido	18/100
15 meses	22/100
45 meses	31/100
Adulto	42/100

La vascularización de la retina, que aparece en la papila al cuarto mes de gestación, alcanza la *ora serrata* a los nueve meses de ésta por la parte nasal y a los diez por el temporal.

3. DESARROLLO VISUAL

El niño necesita unos requisitos para que se desarrolle la visión binocular en el mayor grado de perfección.

En primer lugar, las imágenes que se proyectan deben ser semejantes en forma, tamaño y color.

Deben proyectarse en los puntos correspondientes de cada ojo. Al aspecto sensorial se le suma el motor, el cual es regido por centros supranucleares.

El recién nacido tiene una agudeza visual muy rudimentaria y no tiene cooperación binocular. Con la maduración neurológica y la experiencia visual va mejorando hasta llegar a la situación del adulto.

Aunque la creencia generalizada es que a los 3-5 años se llega a la agudeza visual del adulto, es frecuente encontrar en la práctica clínica que se alcance los 10-12 años.

Hitos más relevantes en el desarrollo de la visión en el niño.

AV recién nacido	20/400
AV grado adulto	5-10 años
Maduración foveal (oftalmoscópica)	3-6 meses
Acomodación	4 meses
Alineamiento ocular	1-2 meses
Fijación	1-2 meses
Seguimiento	2 meses
Estereopsis ^(4,5)	3-6 meses

Durante el período sensible se pueden modificar la agudeza visual y la sensorialidad. Si las imágenes que recibe cada ojo son distintas se establece un mecanismo de competencia, haciéndose un ojo dominante y suprimiéndose el otro. Si se suprime el mismo ojo acaba haciéndose ambliope.

La plasticidad es máxima en los primeros meses de vida para luego ir disminuyendo. Hasta los 3 años es grande, menor de 3 a 6 y hacia los 12 es muy reducida, haciéndose entonces improbable la recuperación de la ambliopía a partir de esta edad.

En la prevención de la ambliopía la situación ideal sería una primera exploración al neonato, una segunda a los 9 meses y después cada 2 años.

Los planes de salud europeos aconsejan una revisión hacia los 3 y medio o 4 años y una segunda a los seis.

4. LA RETINOPATÍA DEL PREMATURO

La historia de la retinopatía del prematuro se remonta a 60 años, período en el que los niños han podido sobrevivir y presentar la patología de la retina inmadura. Fue descrita por Terry⁽⁶⁾

En esta afección retiniana hay un cese de la angiogénesis normal seguida de una vasoproliferación anómala consecutiva a la isquemia retiniana.

Ocurre en retinas inmaduras y durante la aplicación de la oxigenoterapia.

El proceso de neovascularización puede tener un curso regresivo o progresivo, y en ciertos casos abocar a la ceguera por desprendimiento de la retina.

El factor vascular de crecimiento endotelial(VEGF) tiene un papel en la angiogénesis normal y en la neovascularización patológica. Este factor tiene actividad mitogénica y quimiotáctica, la disrupción de la angiogénesis se debe a un proceso de apoptosis. La hipoxia estimula la transcripción de VEGF y la hiperoxia hace que decrezca.

La atención neonatológica se realiza en hospitales con diversos grados de competencia.

CARACTERÍSTICAS DE LOS NIVELES ASISTENCIALES (ESTÁNDARES DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEONATOLOGÍA).

- **Nivel I**

Control de gestaciones normales e identificación precoz del riesgo, transporte intraútero, asistencia al trabajo de parto, asistencia a RN normales con cuidados de observación mínimos.

RN con EG ≥ 37 s con peso $\geq 2,500$ gr con trastornos discretos de adaptación tras el nacimiento, historia de factores de riesgo de poca intensidad.

Dotados para resucitación-reanimación y estabilización de RN con problemas vitales durante su hospitalización y posteriormente trasladados. \geq

- **Nivel II**

RN moderadamente enfermos que necesitan técnicas de cuidados medios.

RN con EG ≥ 32 s o peso ≥ 1.500 gr. así como los procedentes de unidades de cuidados intensivos neonatales que hayan superado gravedad.

RN con fototerapia y los intervenidos de cirugía menor

- **Nivel III.** Se responsabilizará de toda la patología con cambios frecuentes clínicos y biológicos con necesidad de métodos diagnósticos y de tratamiento complejos, así como cuidados médicos y de enfermería continuos.

RN con EG < 32 semanas, peso inferior a 1.500g.

RN que presenten patología cardiorrespiratoria grave, convulsiones de difícil control, hipoxia severa, sepsis de RN que necesitan ayuda ventilatoria, alimentación parenteral, cirugía mayor.

Los pacientes con formas activas de RP se derivan a los centros de nivel III con dotación de oftalmología pediátrica y anestesiológica.

Clasificación de la retinopatía del prematuro.

En 1984 se publicó la clasificación internacional de la RP especificando la localización, extensión y grado evolutivo de la enfermedad⁽⁷⁾.

Localización

- *Zona I*, interna, tiene un radio de dos distancias papila-centro de la mácula
- *Zona II*, concéntrica a la anterior y externa, abarca hasta la ora serrata nasal.
- *Zona III* comprende el creciente de retina temporal periférico a la zona II.

Extensión

- Se mide por sectores horarios o en grados de circunferencia.

Grado evolutivo

- *Grado I*: línea de demarcación. Son angioblastos que sufrieron hiperplasia.

- **Grado 2:** cresta monticular. Es la línea de demarcación engrosada. Hay ocasional formación de shunts. Los vasos posteriores a la cresta parecen congestivos.
- **Grado 3:** proliferación fibrovascular extrarretiniana, surge del borde posterior.
- **Grado 4:** desprendimiento subtotal de la retina. En el grado 4A no está la fovea afectada, y en el 4B sí. Hay que describir la extensión del DR
- **Grado 5:** desprendimiento de retina en embudo, con diferentes morfologías.

Un grado aparte es el "plus" que puede adjetivar a cualquiera de los otros grados. El signo es la congestión de los vasos del polo posterior. Se debe a shunt arteriovenoso importante y confiere un tono de actividad y de riesgo.

4.1 Protocolo de exploración de la retina del prematuro (Academia Americana de Pediatría, de Oftalmología y la de Oftalmología Pediátrica y Estrabismo)

Plantean la primera exploración entre la 4ª y 6ª semanas de vida o entre la 31 y 33 semanas de edad postconcepcional.

Los niños que deben ser explorados son los de menos de 1.500 gramos o 28 semanas de edad gestacional al nacimiento. Los de peso superior, con inestabilidad clínica, a criterio del pediatra. Las exploraciones subsiguientes según los hallazgos (localización y severidad).

Pautas para revisiones oftalmoscópicas en prematuros (Hospital La Paz)

Empezar a la 4ª semana o cuando el niño abandone la unidad de cuidados intensivos si lo hace antes de la 4ª semana.

Si la retina es avascular, sin retinopatía del prematuro detectable. Si los vasos llegan a:

Zona I	Cada semana
Zona II central	Cada semana
Zona II periférica	Cada 2-3 semanas
Zona III	Cada 2-3 semanas

- RP grado 1 y 2 sin plus en zona II o III:
Cada 2 semanas
- RP en zona I o grado >2 en zona II o III:
Cada semana

Factores etiológicos

Oxigenoterapia. No se ha podido establecer una correlación estricta entre *Pa O₂ e incidencia de RP*, aunque históricamente en los primeros tiempos se demostró una correlación entre RP y duración de la oxigenoterapia⁽⁸⁾ y otro estudio entre concentración de oxígeno inspirado e incidencia de RP⁽⁹⁾. Sería a través de la liberación de radicales libres. Para otros investigadores es más bien la isquemia retiniana periférica el mecanismo patogénico⁽¹⁰⁾.

Bajo peso/inmadurez. Aunque está vinculado el bajo peso a la inmadurez retiniana, aquél no es condición suficiente para la RP⁽¹¹⁾.

Iluminación retiniana. Sería a través de liberación de radicales libres en la retina. Los estudios arrojan controversia en este aspecto. Otros factores se resumen en la tabla y siguiente.

Respiratorios	Enfermedad pulmonar crónica, distrés respiratorio del RN, episodios de apnea, anestesia general, ventilación mecánica
Gasométricos	Acidosis, hiper e hipocarbica
Hematológicos	Anemia, transfusiones y exanguinotransfusiones
Cardiológicos	Ductus arterial permeables
Intestinales	Enterocolitis necrotizante
Infecciosos	Septicemia
Cerebrales	Hemorragia periventricular

Se debe asumir que el mecanismo es complejo y multicausal

Profilaxis y tratamientos médicos

1. **Oxigenoterapia.** Existen estudios que muestran que mantener entre 96 y 99% el nivel de Pa O₂ propicia menor progresión hacia la enfermedad "umbral". El efecto no es excesivamente significativo^(12,13).
2. **Vitamina E.** Históricamente se usó por su efecto antioxidante. Ha sido abandonado.
3. **Corticoides prenatales,** vía maduración del surfactante pulmonar y quizá la maduración retiniana o inhibiendo el proceso de neovascularización⁽¹⁴⁾.
4. **Surfactante pulmonar exógeno,** intentando mejorar las condiciones ventilatorias⁽¹⁵⁾.
5. **Inositol.** Está valorándose su efectividad⁽¹⁶⁾.

4.2 Tratamiento quirúrgico de la RP en el grado III plus. Criterio internacional: enfermedad umbral 5 sectores retinianos de 30°. Detectada la indicación realizar en un plazo de 72 horas.

Indicaciones actuales de tratamiento.

- **Fotocoagulación.**

Enfermedad "umbral" en zona II.

Enfermedad "preumbral" (grado 3+ que no llega a la extensión "umbral").

- **RP en zona I (la que tiene al menos 30 grados del borde de avance de la vascularización en esta zona).**

RP en ojo único (anatómica y/o funcionalmente).

RP en la que existan dudas acerca de su extensión.

RP en la que existan dudas acerca del seguimiento posterior del niño. (Figs. 1 y 2)

Indicaciones de crioterapia

Enfermedad "umbral" en zona II cuando el láser no está disponible o los medios oculares no permiten ver el impacto del láser.

Casos fotocoagulados previamente con progresión a pesar del tratamiento. La idea es conseguir mayor ablación y una retinopexia que impida el desprendimiento.

Indicaciones de la cirugía

El cerclaje está indicado en los grados 4, complementándolo con crioterapia.

Vitrectomía. Indicada en los grados 5.

Existen dos abordajes: "a cielo abierto" y cerrada (a través de la *pars plicata*). En la mayor parte de casos hay que eliminar el cristalino como primer paso de la intervención. En formas poco severas de desprendimiento traccional de la retina posterior podría conservarse el cristalino

5. EL RETINOBLASTOMA

5.1 El papel del pediatra en la detección

El retinoblastoma es un tumor maligno de las células primitivas de la retina sensorial. Aparece en los primeros años de la vida del niño. La incidencia es de 1/15.000 nacimientos⁽¹⁷⁾.

Es el tumor intraocular más frecuente de la infancia. Los bilaterales se diagnostican en promedio a los 12 meses de vida y los unilaterales los 23⁽¹⁸⁾.



Figura 1. ROP 3.

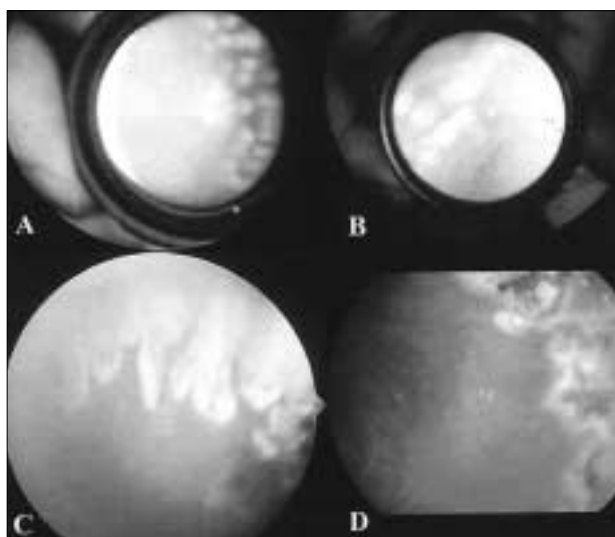


Figura 2. Fotocoagulación.

Un signo de presentación es la leucocoria⁽¹⁹⁾ y significa que el tumor tiene proporciones considerables. Hay una forma de crecimiento exofítica (desprendimiento con áreas sólidas y bolsas de fluido subretiniano) y otra endofítica (hacia el vítreo). Frecuentemente son mixtos. Muy raramente adopta la forma infiltrante difusa con carácter inflamatorio.

El estrabismo es el segundo síntoma de presentación.

Existen formas raras de enmascaramiento (hemofílicos, leucémicos y xantogranuloma juvenil).

Los estudios de imagen definen el proceso tumoral y su extensión. La ecografía informa del volumen (detecta

masas menores de 2 mm.) y de la existencia de calcificación (hasta en un 85-90%). Es inocua y no requiere sedación. La RM tiene menos sensibilidad a la hora de detectar calcio frente a TC, pero es mejor en la valoración de la extensión a coroides y nervio óptico. A parte del diagnóstico inicial se requiere para los controles evolutivos de los casos tratados.

Hay una clasificación histórica de Reese⁽²⁰⁾, muy útil en su momento, aunque con el enfoque actual de terapia quimiorreductora, se ajusta más a la realidad actual una clasificación práctica del retinoblastoma. (Fig. 3 y 4)

Clasificación práctica del retinoblastoma

Pequeños	< 4,5 mm (3 DP)
Medianos	4,5-12 mm (3 -8 DP)
Grandes	12-18 mm (8-12)
Avanzados	>18 mm (>12 DP)

En la mayor parte de los casos se realiza quimiorreducción(carboplatino, vincristina y etopósido). Se revisa con frecuencia bajo anestesia general realizando tratamientos de consolidación con crioterapia, termoterapia transpupilar, o braquiterapia, según esté indicado. En ocasiones se requiere radioterapia externa o enucleación

5.2 El papel de la genética en la práctica clínica

El retinoblastoma es una mutación del gen Rb, que es un oncogen (gen supresor de tumores en el cromosoma 13q 14^(21,22)). Las primeras hipótesis se deben a Knudson. Hay formas familiares y no familiares.

Las mutaciones somáticas (enfermedad no familiar) producen un solo tumor con afectación uniocular. En la forma familiar la afectación es bilateral y multifocal.

Los familiares de riesgo deben pasar exámenes para descartar retinoblastoma. El consejo genético se realiza en familias seleccionadas y aporta una información que tiene relevancia clínica

5.2.1 Al caracterizar las mutaciones causantes de la enfermedad, se llega a saber qué miembros de la familia son portadores de la mutación y tienen riesgo de desarrollar el tumor. De esta manera los no portadores se ahorran las incómodas exploraciones y en los portadores se extrema la vigilancia, posibilitando un diagnóstico precoz y mayores posibilidades de conservar buena visión⁽²³⁾.

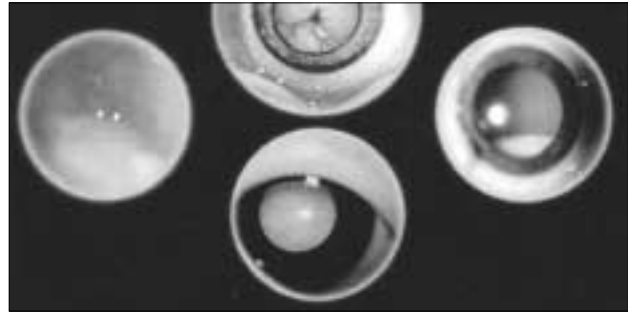


Figura 3. Retinoblastomas.

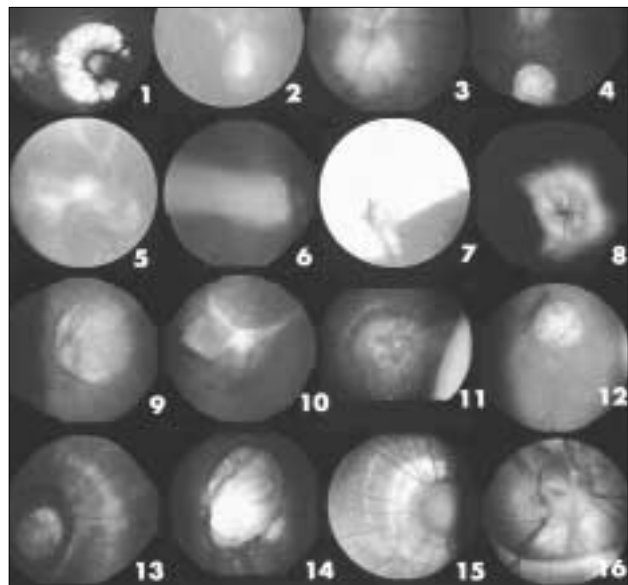


Figura 4. Diagnóstico diferencial de RB.

5.2.2 El diagnóstico molecular aporta información clínicamente relevante a menor coste. Selecciona los pacientes de alto riesgo susceptibles de monitorización convencional⁽²⁴⁾.

5.2.3 El diagnóstico molecular es imprescindible para el consejo genético documentado, que es demandado por los padres de forma creciente.

6. EL DESPRENDIMIENTO DE RETINA

6.1 Dificultades en el diagnóstico del desprendimiento de retina en el niño

El desprendimiento de retina en la infancia es un proceso infrecuente.

Contrastando con esta baja frecuencia existen muchas causas diferentes.

Los mecanismos son traccionales, regmatógenos y exudativos y una combinación secuencial o simultánea de éstos.

En la práctica clínica se llega, en ocasiones, tarde al diagnóstico. Puede apreciarse estrabismo, nistagmus, dificultades en la fijación, o ser un hallazgo casual, tras oftalmoscopia. El niño no relata sus sensaciones visuales hasta que tiene suficiente madurez para expresarse.

En los casos en los que hay factores predisponentes por otra patología ocular o casos hereditarios, se debe prestar atención preventiva.

A partir de los siete años de edad pueden empezar a relatar sus sensaciones de cortina negra, fotopsia y descenso de agudeza y campo visual.

6.2 Clasificación de los desprendimientos de retina

- *Espontáneos*: generalmente por diálisis retinianas
- *Ligados a enfermedades hereditarias*: retinosquisis ligada al sexo, síndrome de Stickler, vitreoretinopatía exudativa familiar (VREF), síndrome de Wagner, síndrome de Marfan síndrome de Ehler Danlos. *Incontinentia pigmenti*, Degeneración vitreo retiniana en copos de nieve.
- *Ligados a anomalías del desarrollo*: miopía magna, catarata congénita, glaucoma congénito, coloboma de coroides, anomalías del nervio óptico, persistencia de vasculatura fetal. retinopatía del prematuro.
- *Traumáticos*: Contusiones, heridas penetrantes, Cuerpo extraño intraocular, Lesiones no accidentales.
- *Traccionales*: Retinopatía del prematuro, *incontinentia pigmenti*, VREF, trauma, toxocariasis
- *Desprendimiento de retina exudativo*: retinopatía del prematuro, enfermedad de Coats, retinosis pigmentaria, Hemangioma capilar de la retina, escleritis posterior, enfermedad de Harada, hemangioma coroideo, retinoblastoma.

Tras la exploración, que en niños pequeños tiene que ser bajo anestesia general, se realiza el tratamiento quirúrgico.

6.3 Cirugía escleral

En los casos en los que se aprecia un desgarro o agujero de localización periférica o ecuatorial, sin proliferación vitreoretiniana importante, se realizan procedimientos extra-esclerales.

La forma de reparar un desprendimiento es obturar todas las soluciones de continuidad.

Se altera la geometría del globo produciendo un efecto de indentación. Se acerca el epitelio pigmentario a la retina emparedándola entre éste y el vítreo denso. Se usan esponjas de silicona ancladas a la esclera con sutura no reabsorbible. La disposición puede ser en meridiano o en paralelo. Para disminuir la tracción puede estar indicado un procedimiento circular, paralelo al ecuador llamado cerclaje. Además hay que generar una adherencia en los bordes de la lesión con crioterapia, o fotocoagulación (la diatermia va teniendo escasas indicaciones). Si la colección de líquido subretiniano es voluminosa, estará indicada la evacuación con una punción escleral. (Figs. 5 y 6)

6.4 Vitrectomía

Está indicada para tratar patología vitreoretiniana de localización muy posterior o macular, cuando existen opacidades vítreas densas (hemorragia, inflamación intensa), proliferación vitreoretiniana y cuerpos extraños intraoculares.

En los prematuros y en la persistencia de vasculatura fetal el único punto de abordaje seguro es a través de la raíz del iris o limbar.

En los casos de proliferación vitreoretiniana el primer paso es la lensectomía.



Figura 5. Cerclaje e implante.



Figura 6. Implantes en meridiano.

Una vez realizada la vitrectomía, si la retina estaba desprendida hay que reaplicarla con líquidos pesados perquirúrgicos y hacer un intercambio líquido gas, con el propósito de taponar durante el período de consolidación de la retinopexia. La posición terapéutica es en decúbito prono, difícilmente tolerada por los niños.

En algunos casos estará indicado usar un líquido pesado que sea tolerado dentro del ojo durante una semana, mientras la cicatriz crece, para luego ser retirado. La posición terapéutica durante la permanencia del líquido pesado es en supino, bastante más asumible.

Las dificultades de mantener una posición de prono mientras una mezcla de gas expansivo y aire sostienen la retina obligará a usar aceite de silicona^(25,26).

El aceite de silicona a largo plazo provoca catarata, opacidad corneal, glaucoma y emulsificación.

La retirada del aceite de silicona para evitar la progresión de efectos secundarios se sigue de recidivas del desprendimiento.

En general, los resultados de la cirugía vitreoretiniana pediátrica arrojan menor tasa de éxito anatómico a largo plazo, cuando se compara con los resultados en adultos en patologías comparables.

BIBLIOGRAFÍA

1. Laresen JS. The sagittal growth of the eye. *Acta Ophthalmologica*. 1971; 49: 872-885.
2. Gordon RA, Donzis PB. Refractive development of human eye. *Arch. Ophthalmol*. 1985; 103: 785-789.
3. Abramov I, Gordon J, Hendrickson A, Hainline L et al. The retina of the newborn human infant. *Science*. 1982; 217: 265-267.
4. Aslin RN, Shea SL, Dumais ST. Stereopsis in human infants. *Science*. 1980; 207: 323-324.
5. Held R, Birch E, Gwiazda J. Stereoacuity of human infants. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1980; 77: 5572-5574.
6. Terry TL. Extreme prematurity and fibroplastic overgrowth of persistent vascular sheath behind each crystallin lens. Preliminary report. *Am J Ophthalmol* 1942; 25: 1409-1423.
7. ICROP Panel. An international classification of retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 1984; 74 (1): 127-33.
8. Kinsey VE, Hemphill FM. Etiology of retrolental fibroplasia and preliminary report of the Cooperative study of Retrolental Fibroplasia. *Trans Am Acad Ophthalmol* 1955; 59: 15-24.
9. Lanman JT. Retrolental fibroplasia and oxygen therapy *JAMA* 1954; 155: 223-225.
10. Michaelson IC. The mode of development of the vascular system of the retina, with some observations on its significance for certain retinal diseases. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1948; 68: 137-180.
11. Harden AF. retinopathy of prematurity.- A long term follow-up. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1986; 105: 717-719.
12. The STOP-ROP Multicenter Study group. Supplemental therapeutic oxygen for prethreshold retinopathy of prematurity (STOP-ROP). A randomized, controlled trial. I. Primary outcomes. *Pedia*. 2000; 105: 295-310.
13. Gaynon MW, Stevenson DK. What can we learn from STOP-ROP and earlier studies? *Pediatrics* 2000; 105: 420-422.
14. Higgins RD, Mendelsohn AL, De Feo MJ, Ucsel R, Hendricks-Munoz KD. Antenatal Dexamethasone and decreased severity of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 1998; 116: 601-605.
15. Kennedy J, Todd DA, walls J, John E. Retinopathy of prematurity in infants less than 29 weeks' gestation: 31/2 years pre and post-surfactant. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1997; 34: 282-292.
16. Friedman CA, Mc Vey J, Borne MJ, James M, May WL, Temple DM, Robbins KK, Miller CJ, Rawson JE. Relationship between serum inositol concentration and development of retinopathy of prematurity. A prospective study. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2000; 37: 79-86.
17. Pendergrass T, Davis S. Incidence of retinoblastoma in the United States. *Arch Ophthalmol* 1980; 98: 1204-10.
18. Tamboli A, podgor M, Horm J. The incidence of retinoblastoma in the United States: 1974 through 1985. *Arch Ophthalmol* 1990; 108 (1): 128-32.
19. Abramson D. Retinoblastoma: diagnosis and management. *CA Vancer J Clin* 1982; 32: 130- 140.
20. Reese A, Ellsworth R. Evaluation and current concept of retinoblastoma therapy. *Transactions of the American Academy of Ophthalmology*. 1963; 67: 164-72.
21. Friend S, Bernards R, Rogelj S, et al. A human DNA segment with properties of the gene that predisposes to retinoblastoma and osteosarcoma. *Nature* 1986; 323: 643-6.
22. Sellers W, Kaelin W. Role of the retinoblastoma protein in the pathogenesis of human cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15(11): 3301-12.
23. Yandell DW, Campbell TA, Dayton SH, Petersen R, Walton D, Little JB, Mc Conkie- Rossel A, Buckley EG, Dryja TP (1989). Oncogenic point mutations in the human retinoblastoma gene: their application to the genetic counseling. *New Engl. J. Med*. 321: 1689-1695.
24. Noorani HZ, Khan HN, Gallie BL, Detsky AS (1996). Cost comparison of molecular versus conventional screening of relatives at risk for retinoblastoma. *Am. J. Hum. Genet*. 59: 301-307.
25. Moisseiev J, Vidne O, Treister G. Vitrectomy and silicone oil injection in pediatric patients. *Retina*. 1998; 18: 221-227.
26. Ferrone Pj, Mc Cuen BW, de Juan E Jr, Machemer R. The efficacy of silicone oil for complicated retinal detachments in the pediatric population. *Arch. Ophthalmol*. 1994; 112(6): 773-777.

Conferencia

La Escuela de Pediatría del Prof. Arce en la Asturias coetánea del Prof. Sánchez-Villares: J.L. Solís Cajigal, P. Víctor Álvarez y E. Rodríguez-Vigil

J.B. LÓPEZ SASTRE, M. ROZA SUÁREZ, G. SOLÍS

EL ORIGEN DE LA PEDIATRÍA ASTURIANA

El origen de la pediatría asturiana se remonta a Don Gaspar Casal (Gerona 1679- Madrid 1759) y su obra "Historia natural y médica del Principado de Asturias", en la que el autor describe con maestría algunas enfermedades de los niños de aquella época en nuestra tierra^(1,2). Sin embargo, tal vez sea Faustino Huergo Alonso (Oviedo 1850 1909) el primer médico asturiano conocido con una dedicación más específica a la puericultura. Don Faustino, médico de Beneficencia Municipal y del Hospicio y Casa de Caridad de San Lázaro a finales del siglo XIX, fue autor de "Cartilla de higiene de los niños para uso de las madres que crían a sus hijos" en 1884 y de "Vacunación antivariólica" en 1886^(3,4).

Ya en el siglo XX, y antes de la llegada de los discípulos del Profesor Guillermo Arce, en Asturias existía un grupo numeroso e importante de pediatraspuericultores que ejercían con dedicación y eficiencia la medicina de los niños. De este destacaríamos a Avelino González Fernández, Severino Lagunilla Tranco y Aquilino Hurlé Álvarez en Gijón, y a Matutina Rodríguez Álvarez, Antonio Martínez Torner, Antonio García Oliveros y Manuel Estrada en Oviedo.

Don Avelino González^(5,7) (Cudillero 1893- Gijón 1964) fue el pionero indiscutible de la Puericultura gijonesa en el siglo XX. Hombre de carácter fuerte e independiente fue fundador del Instituto de puericultura de Gijón en 1921, que años después estaría constituido por las secciones de la Gota de Leche, Maternidad, Lactancia Vigilada y Policlínicas Infantiles. En 1926 creó la primera Escuela Provincial de Puericultura de España, en la que se formaron a futuras maestras puericultoras, comadronas y enfermeras puericultoras. Desde 1928 su Maternidad atendió a cientos de

partos anuales y en la Gota de Leche se llegaron a repartir más de 300 litros diarios de leche a lactantes y escolares. La obra de Don Avelino fue inmensa, tanto por su labor profesional, como por los numerosos actos divulgativos, conferencias, clases, cartillas, artículos que desarrolló en el ámbito académico. Don Avelino fue miembro de la segunda Junta Directiva de la SCCALP y Socio de Honor de la misma⁽⁸⁾. En la misma época, los doctores Severino Lagunilla (Arevalo 1904- Gijón 1985) y Aquilino Hurlé (Gijón 1880 1955), ejercieron con conocimiento y humanidad la pediatría pública y privada en Gijón, tras haberse formado en Madrid con los Profesores Pi Suñer y Muñozerro, el primero, y en París con el Profesor Marfan, el segundo. Don Aquilino Hurlé, del que nos quedan algunas publicaciones científicas, realizó su tesis doctoral sobre el megacolon congénito⁽⁹⁻¹³⁾.

Coincidiendo con ellos en el tiempo pero 28 kilómetros tierra adentro, Matutina Rodríguez Álvarez (Besullo, Cangas de Narcea 1901- Oviedo 1964), su marido Antonio Martínez Torner (Oviedo 1897 1980) y Manuel Estrada González (Proaza 1881 1972) destacaron como pediatraspuericultores en el Oviedo de la IIª República y de la postguerra^(9,10,14). Matutina Rodríguez, mujer culta, muy inteligente y trabajadora, fue Jefa Provincial de Salud Infantil desde 1934, planificando y dirigiendo un ambicioso programa sanitario maternoinfantil al que se dedicó más de treinta años. Tanto ella, hermana del escritor Alejandro Casona, como su marido Torner, formado en Hospital Infant Malade de París, aunaron su actividad científica y clínica con una importante actividad intelectual y cultural. El Dr. Manuel Estrada fue, por su parte, fundador y director del Instituto de Puericultura de Oviedo, que posteriormente llevó su nombre. El Dr. Antonio Oliveros fue un hombre de gran cultura y entre-

gado al arte de curar niños, siendo, además, un bablista de referencia en la cultura asturiana (Melecina casera, cuentiquinos del escaño I y II).

LA LLEGADA DE LOS DISCÍPULOS DE ARCE

Tras la guerra civil, a partir de los años cuarenta, llegaron a Asturias los discípulos del Profesor Arce procedentes de la Escuela de Valdecilla en Santander. A riesgo de poder olvidarnos de alguno de ellos, podemos nombrar aquí a los siguientes: Emilio Rodríguez-Vigil, Pedro Víctor Álvarez Suárez, José Luis Solís Cajigal, Manuel Del Rosal Martínez, Carlos de la Infiesta Rodríguez, Luis Alonso de la Torre y Angelita Ramos Gómez. De ellos, Emilio Rodríguez-Vigil y Pedro Víctor Álvarez dedicaron su actividad a la pediatría hospitalaria, mientras que José Luis Solís, Carlos de la Infiesta, Luis Alonso de la Torre, Manuel del Rosal y Angelita Ramos Gómez, la ejercieron más en el campo preventivista y extrahospitalario.

Don Emilio Rodríguez-Vigil Lorenzo (Pola de Lena 1923-Oviedo 1981) se licenció en Medicina en la Universidad de Valladolid y se doctoró con la tesis sobre hepatitis neonatal. Desde 1962 dirigió el Departamento de Pediatría del Hospital General de Asturias y creó una fecunda y prestigiosa escuela de pediatras. En aquella época, el Hospital General de Asturias era un centro modélico y pionero en la formación de médicos internos y residentes. Marcó un hito en la organización de hospitales y forma de hacer la asistencia, siguiendo los modelos de los mejores hospitales americanos, de donde procedían la mayoría de los Jefes de Servicio. En ese contexto D. Emilio, procedente de la Escuela de Arce de Santander, se convirtió enseguida en uno de los Jefes más respetados del Hospital por su indiscutible liderazgo científico, clínico y personal. Los discípulos del Dr. Vigil, lo recuerdan con pasión, admiración y enorme cariño, porque no sólo transmitió sus inmensos conocimientos clínicos y científicos médicos sino también una forma diferente de ejercer la pediatría basada en el compromiso profesional y social, la tolerancia y el respeto a las personas, sobre todo, a los niños. Entre sus discípulos directos podemos nombrar a José Luis Badía, José Manuel Beares, Margarita Hevia, Matilde Roza, Germán Rodríguez, Conchita Concheso, José Blas López Sastre, Angel Coter, Indalecio Fidalgo, Carmen Moro, María Jesús Antuña, Esther Suárez, María Jesús Crespo, M^a Ángeles de Miguel, Manuel Menéndez, Eduardo Ramos, Jorge

Méndez, Pili Poo, Ana Sobrino, Teresa García, María Galbe, Begoña Yáñez, David Oterino, Luis Mejido, Juan Blanco, Josefina Suñé, José Luis Arteche, Concepción Regal....., y como discípulos de sus discípulos, a Rosario Álvarez, José Corujo, Felipe González, Enrique Salinas, Zoa García, Carlos Pérez, Isabel Pérez, José María de Castro, María José Díaz Huerga...

Don Emilio publicó innumerables trabajos en las revistas pediátricas de la época, de los que sólo recogemos una muestra⁽¹⁵⁻⁶⁴⁾ y fue ponente invitado a numerosas reuniones científicas, ocupó entre otros cargos el de Presidente de la Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León en la Junta Directiva de 1973 a 1976⁽⁸⁾. Su precoz fallecimiento supuso una conmoción para la pediatría y la sociedad asturiana de la época.

Pedro Víctor Álvarez (Gijón 1916- Macizo de Ubiña 1985) desarrolló toda su carrera profesional en Gijón al llegar de Valdecilla, donde había formado un trío inseparable con José Luis Solís y Federico Collado. Tras trabajar como Puericultor y como Inspector Médico Escolar, en 1953 acudió como médico becario al Centro de Pediatría y Puericultura de Bruselas (War Memorial). Posteriormente, fue Jefe de Servicio de Pediatría de la Residencia Sanitaria Gómez Sabugo de Gijón desde su fundación en 1968 hasta su jubilación en 1981. Además de su vertiente hospitalaria, fue profesor y director de la Escuela de Puericultura de Gijón tras la desaparición de Don Avelino González. Sus trabajos publicados^(5,65-75) y sus ponencias a congresos fueron numerosos. Al inaugurarse el Servicio de Pediatría de Cabueñes, Pedro Víctor Álvarez se rodeó de excelentes profesionales, como José Manuel Beares, José Luis Coto, Balbino Díez y Serafín Málaga. José Manuel Beares Ordás, antiguo médico interno residente del Hospital General de Asturias, falleció pocos meses después en accidente de circulación, truncándose prematuramente una de las más prometedoras carreras pediátricas del momento. Posteriormente, y poco a poco, en el Servicio de Pediatría de Gijón se forjó un grupo de pediatras con excelente formación en distintos hospitales del país (José Luis Matesanz, Luis Gonzalo, Beatriz Arrieta, Benito Otero, José Luis Pérez Santos, José Manuel Fernández Menéndez, M^a Ángeles Montemayor, Adela Rodríguez, Fidel González y José Luis Peñalba). Pedro Víctor Álvarez, que fue vocal de hospitales y vocal de Asturias en nuestra Sociedad desde 1966 a 1973, fue un gran montañero. Miembro fundador del grupo Torrecerredo, falleció despeñándose por un nevero de una ladera de los Picos de Europa, en una de sus múltiples escapadas por las montañas de Asturias⁽⁸⁾.

José Luis Solís Cajigal (Santander 1918- Oviedo 1988) se formó como médico asistente y colaborador durante tres años en la Escuela del Prof. Arce en Valdecilla y de forma diferente a Emilio Rodríguez-Vigil y Pedro Víctor Álvarez, enfocó su profesión a la Pediatría preventiva y social, como médico puericultor de los Servicios de Higiene Infantil y Maternal de Oviedo, y a la pediatría extrahospitalaria, en los Servicios Sanitarios de la Seguridad Social de Oviedo y en su consulta privada^(68,76). Como a Emilio Rodríguez-Vigil y a Pedro Víctor Álvarez, le tocó vivir los años duros de la poliomielitis en Asturias, realizando un interesante estudio epidemiológico del problema con este último⁽⁶⁸⁾. Su mayor orgullo, de cualquier forma, fue la generalización de las campañas de vacunación infantil a todos los niños de la provincia, continuando la labor emprendida por Matutina Rodríguez y Avelino González. En esta misma línea, fue director del Instituto de Puericultura de Oviedo y, desde 1970, director de la Escuela de Puericultura de Oviedo-Gijón. Con Pedro Víctor Álvarez, al que le unió una larga e intensa amistad; organizó la IV Reunión Anual de la Asociación de Pediatras Españoles en 1965 en Oviedo y Gijón, cuya ponencia principal fue "Fisiopatología del metabolismo fosfocálcico en la infancia". Dentro de nuestra Sociedad, Solís Cajigal realizó tareas de vocal de higiene infantil y tesorería, siendo Presidente desde 1970 a 1973⁽⁸⁾.

Luis Alonso de la Torre, Carlos de la Infiesta, Manuel del Rosal Martínez y Angelita Ramos Gómez fueron otros pediatras asturianos, de nacimiento o adopción, formados en los años dorados de la Escuela de Arce de Valdecilla. Luis Alonso de la Torre (Proaza 1912- Oviedo 1996), tras llegar de Santander, fue pediatra del antiguo Hospicio de Oviedo, donde trabajó con Jorge Valdés Hevia, y posteriormente Jefe de los Servicios de Pediatría de la Seguridad Social de Oviedo hasta 1972. Desde entonces, ejerció la pediatría extrahospitalaria privada y pública hasta su jubilación^(77,78). Carlos de la Infiesta Rodríguez (La Felguera 1921-1980) ejerció durante toda su vida profesional como pediatra extrahospitalario en la cuenca del Nalón, y Manuel del Rosal Martínez (Oviedo 1914- Oviedo 1988) ejerció la pediatría ambulatoria en Oviedo, compaginando su actividad, durante algún tiempo, con la dirección médica de un laboratorio farmacéutico. Por último, entre los discípulos de Arce hubo algunos que, por distintas razones, o no ejercieron la Pediatría o lo hicieron sólo temporalmente. Uno de ellos fue Ange-

lita Ramos Gómez (Iglesias, Burgos 1920- Oviedo 2001), que ejerció como pediatra tan sólo los primeros años tras su salida de Valdecilla.

No podemos dejar de mencionar aquí el importante papel de algunos discípulos de otras escuelas pediátricas españolas en nuestra tierra. Entre ellos queremos destacar a Jesús Martínez Fernández (Navia 1924 1994), formado como pediatra puericultor en Madrid, y hombre de inmensa actividad profesional e intelectual en Navia, donde fue fundador y director del Instituto de Puericultura "Manuel Suárez". Su abundante obra escrita en forma de libros y artículos, pediátricos y no pediátricos, resulta impresionante y digna de un análisis más pausado. En la misma época, María Alegría Fernández Cabeza (Mieres 1909- Mieres 1965) fue a su vez Directora del Centro Secundario de Higiene Maternal e Infantil y primera Jefa de Servicio de la Residencia de La Seguridad Social de Mieres⁽³⁾.

Otros pediatras asturianos ya fallecidos, como Paulino Prieto, Luis Amor Caveda, Jesús Rodríguez Fernández-Nespral, Atanasio Corte Zapico, Ángel González Luengo, José Antonio Alonso López, José Luis Vázquez Díaz, Carolina Alonso Nart, María Josefa Alonso Nart, Manuel Echevarría Rodríguez, Ana María Menéndez Pérez, Balbino Díaz González, Conchita Concheso, Miguel Plaza, Honorio Concheso, Maribel Viso, Carmelo Tango... merecen un capítulo aparte que dejamos para una futura ocasión.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martínez Fernández J. Pediatría en Gaspar Casal. *Acta Pediatr Esp* 1961; 19: 45-54.
2. Martínez Suárez V, Junceda Moreno C. Raíces hipocráticas en la "Historia natural y médica" de Gaspar Casal. *Investig Clin* 2003; 6: 72-76.
3. Cabal González M. Hospitales antiguos de Oviedo. IDEA, Oviedo 1985.
4. Cabal González M. Cien médicos asturianos (Segunda Serie). Imprenta La Cruz, Oviedo 1988.
5. Álvarez PV. Pasado, presente y futuro de la puericultura gijonesa. *Acta Pediatr Esp* 1964; 22: 85-88.
6. Chamizo Vega C. La gota de Leche y la Escuela de Enfermeras. Instituto de Puericultura de Gijón. Gráficas Covadonga. Gijón 1999.
7. González Fernández A. Un caso de endocarditis bacteriana subaguda penicilo-resistente curado con estreptomycinina a grandes dosis. *Acta Pediatr Esp* 1949; 7: 203-208.

8. Solís Sánchez G, Alberola López S, Marugán de Miguelsanz JM. Historia general de la Sociedad de Pediatría de Asturias, cantabria, castilla y León (1960-1997). *Bol Pediatr* 1998; 38:4-19.
9. Cabal González M. Cien Médicos asturianos. Editorial Richard Grandio. Oviedo, 1976.
10. Cabal González M. Cien médicos asturianos (Tercera serie). Editorial Stella. Oviedo, 1991.
11. Hurlé Álvarez A, Hurlé Álvarez M. Estancamiento fecal de un asa herniada en un niño de siete meses. *Acta Pediatr Esp* 1945; 3: 761-763.
12. Hurlé Álvarez A. Caso de muerte sobrevenida cinco días después de una inyección antitetánica. *Acta Pediatr Esp* 1946; 4: 1415-1417.
13. Hurlé Álvarez A. Miasis subcutánea. *Acta Pediatr Esp* 1946; 4: 1037-1044.
14. Martínez Fernández J. Luto en la puericultura nacional. *Acta Pediatr Esp* 1964; 22: 346-347.
15. Rodríguez-Vigil E, Almeida Pires A. La punción-biopsia del hígado en Pediatría. *Acta Pediatr Esp* 1952; 9:543-571.
16. Rodríguez-Vigil Lorenzo E. Incidencia de poliomielitis en niños afectados de parálisis cerebral espástica. *Acta Pediatr Esp* 1955; 13: 250-259.
17. Rodríguez-Vigil Lorenzo E. La vacunación contra la enfermedad de Heine-Medin. *Acta Pediatr Esp* 1956; 14: 28-44.
18. Sastre JB, Paz Jiménez J, Rodríguez-Vigil E. Un caso de osteoporosis primitiva. *Bol SCCALP* 1966; 7: 81-86.
19. Rodríguez-Vigil E, Lagunilla Martínez FL. Importancia de la enfermedad neurológica previa como factor favorecedor de la poliomielitis. Estudio de 100 casos en el curso de dos epidemias (1961 y 1962). *Bol SCCALP* 1966; 7:233-240.
20. Rodríguez-Vigil E, Hevia M, Antuña Fernández E, Jiménez Pindado F. La tos provocada por la presión de tragos auriculares como signo diagnóstico de faringitis. *Bol SCCALP* 1966; 7: 267-268.
21. Pedrosa CS, Rodríguez-Vigil E, Jiménez Pindado JR. Afecciones respiratorias recurrentes producidas por problemas esofágicos ignorados. *Bol SCCALP* 1966; 7: 273-276.
22. Pedrosa CS, Rodríguez-Vigil E. Masas de la fosa renal: su diagnóstico radiológico en pediatría. *Bol SCCALP* 1966; 7: 289-292.
23. Beares Ordás JM, Rodríguez-Vigil E. Meningitis linfocitaria en un niño con craneo bífido oculto. *Bol SCCALP* 1966; 7: 301-304.
24. Sánchez Badía JL, Rodríguez-Vigil E, Plaja Masip J. Parálisis ciática por inyección intramuscular. Revisión de ocho casos. *Bol SCCALP* 1966; 7: 319-324.
25. Jiménez Pindado J, Rodríguez-Vigil E. Algunas consideraciones sobre las miasis cutáneas de tumores ambulatorios. Referencia especial a las alteraciones proteicas. *Bol SCCALP* 1966; 7: 337-346.
26. Alonso Lej F, Rodríguez-Vigil E, Zomeño M. Hemangiopericitoma primario de pared torácica en una niña. Aportación de un caso y revisión de la literatura. *Bol SCCALP* 1966; 7: 347-356.
27. Rodríguez-Vigil E, García Díaz C, Pedrosa S, Sastre JB, Montes J. Displasia craneometafisaria de Pyle. A propósito de un caso. *Bol SCCALP* 1966; 7:119-124.
28. Alonso Lej F, Rodríguez-Vigil E. Timoma maligno gigante tratado con cirugía y radioterapia. *Bol SCCALP* 1966; 7: 397-406.
29. Hevia M, Antuña E, Rodríguez-Vigil E. Asociación de hernia hialal a un síndrome de cuello corto congénito. *Bol SCCALP* 1966; 7: 443-446.
30. Rodríguez-Vigil E, Sánchez Badía JL, Sanz Álvarez FJ, López Delgado J, Cotero Lavín A. Distrofia ósea multifractoria de los grandes prematuros. *Bol SCCALP* 1966; 7: 507-520.
31. Rodríguez-Vigil E, Sánchez Badía JL, Sanz Álvarez FJ, Cotero Lavín A, López Delgado J. Segunda observación personal de typhus amstelodamensis. *Bol SCCALP* 1966; 7: 521-530.
32. Rodríguez-Vigil E, Sánchez Badía JL, Beares Ordás JM, Sanz Álvarez FJ. Meningitis por proteus mirabilis. *Bol SCCALP* 1967; 8: 79-88.
33. Rodríguez-Vigil E, Sánchez Badía JL, Sanz Álvarez FJ. Sufusiones subdurales en la infancia. *Bol SCCALP* 1967; 8: 89-98.
34. Rodríguez-Vigil E, Sánchez Badía JL, Cotero Lavín A, Soler Regal MC, López Sastre JB. Colecciones subdurales en la infancia. *Bol SCCALP* 1968; 9: 213-242.
35. Rodríguez-Vigil E, Concheso Fernández C, Sánchez Badía JL, López Sastre JB, Rodríguez Valcárcel G, Martín Aguado MJ. Efusiones subdurales en las deshidrataciones hipernatremicas. *Bol SCCALP* 1969; 10: 321-328.
36. Rodríguez-Vigil E, Martín Aguado MJ, Cotero Lavín A. Derrames pleurales en el recién nacido. *Rev Esp Pediatr* 1969; 25: 121-128.
37. Rodríguez-Vigil E, López Sastre JB, Rodríguez Valcárcel G, Borderedas Naranjo F. Enanismo tanatóforo. *Rev Esp Pediatr* 1969; 25: 571-582.
38. Rodríguez-Vigil E, López Sastre JB, Sánchez Badía JL, Cotero Lavín A. Empleo terapéutico del Tham en pediatría. *Rev Esp Pediatr* 1969; 25: 405-419.
39. Rodríguez-Vigil E, Soler Regal MC, Hevia M. Pleuresía por miasis. *Rev Esp Pediatr* 1969; 25: 613-618.
40. Rodríguez-Vigil E, Martín Aguado MJ, López Sastre JB, Rodríguez Valcárcel G. Pneumatosis cystoides intestinales y enterocolitis necrotizante. *Rev Esp Pediatr* 1970; 26: 757-780.
41. Rodríguez-Vigil E, Rodríguez Valcárcel G, Martín Aguado MJ, García Rodríguez MC. Hiperostosis cortical infantil (Síndrome de Caffey) con trombocitosis. *Rev Esp Pediatr* 1971; 27: 337-344.
42. Rodríguez-Vigil E, Jiménez JR, Blanco F, Sánchez Badía JL, Fidalgo I, García Rodríguez MC. Neumotórax y neumomediastino en el recién nacido. *Rev Esp Pediatr* 1972; 28: 169-182.
43. López Sastre JB, García Rodríguez MC, Suárez Menéndez E, Rodríguez-Vigil E. Complicaciones articulares en las infecciones meningocócicas. *Rev Esp Pediatr* 1972; 28: 473-488.

44. Fidalgo I, Sánchez Badía JL, Rodríguez-Vigil E. Listeriosis neonatal. *Rev Esp Pediatr* 1972; 28: 591-596.
45. Fidalgo I, García Muñoz MT, Roza M, Rodríguez-Vigil E. Acrodisostosis. *Rev Esp Pediatr* 1972; 28: 775-786.
46. Rodríguez-Vigil E, Arteché Guisasaola JL, De Miguel C, Ramos Polo E. Foveas auriculares posteriores y malformación urinaria. *Bol SCCALP* 1972; 13: 427-430.
47. Arteché Guisasaola JL, Llorian AR, Moro Bayon C, López Coterilla MJ, Rodríguez-Vigil E. Aurículo-septostomia de Rashkin. *Bol SCCALP* 1973; 14: 121-126.
48. Rodríguez-Vigil E, López Sastre JB, Fidalgo I, García Rodríguez MC. Asociación de diabetes "Mellitus", diabetes insípida y atrofia bilateral de papila. *Rev Esp Pediatr* 1973; 29: 549-566.
49. Rodríguez-Vigil E, Jiménez Blanco JR, Linera Uria F, García Muñoz MT, Roza Suárez M. Malformación adenomastoidea quística congénita del pulmón. Presentación de un caso y revisión de la literatura. *An Esp Pediatr* 1973; 6:411-416.
50. Roza M, Menéndez M, Crespo MJ, Rodríguez-Vigil E. Hepatopatía secundaria al tratamiento de la tuberculosis con rifampicina. *Bol SCCALP* 1975; 16: 181-188.
51. García Muñoz MT, Ramos E, Brugarolas A, Rivas A, Rodríguez-Vigil E. Sarcoma de Edwing de localización costal. *Bol SCCALP* 1975; 16: 259-270.
52. García Muñoz MT, Rodríguez G, Ramos E, Rodríguez-Vigil E. Singular yatrogenia de la traqueotomía: enfisema subconjuntival por neumotórax bilateral. *Bol SCCALP* 1975; 16: 309-314.
53. Méndez J, Ramos E, Campo MA, Rodríguez-Vigil E. Divertículos congénitos de la uretra anterior. *Bol SCCALP* 1976; 17: 601-604.
54. Miguel MA, Roza M, Rodríguez-Vigil E, Moro C. Proteína C reactiva en las infecciones urinarias. *Bol SCCALP* 1977; 18: 21-26.
55. Galbe M, Junquera F, Roza M, Abascal P, Rodríguez-Vigil E. Cálculos coraliformes bilaterales en niños. *Bol SCCALP* 1977; 18: 35-40.
56. Rodríguez-Vigil E, Jiménez JR, García Muñoz MT, Soler C, Suñe Gracia J, Roza M. Estudio radiológico de la cara en el raquitismo carencial. *Rev Esp Pediatr* 1977; 33: 61-68.
57. Menéndez M, Galbe M, Antuña MJ, Del Campo MA, Rodríguez-Vigil E. Intoxicación aguda por hierro administrado por vía parenteral. A propósito de un caso de evolución fatal. *An Esp Pediatr* 1978; 4: 347-350.
58. Roza M, Galbe M, Miguel MA, Ramos E, Rodríguez-Vigil E. Hipernatremia y adipsia en un lactante hidrocefalo. *An Esp Pediatr* 1979; 12: 137-144.
59. Roza M, Miguel MA, González I, Junquera-Villa JM, Rodríguez-Vigil E. Estenosis ureteral bilateral "alternante" en el curso de una enfermedad de Schönlein-Henoch. *Rev Esp Pediatr* 1980; 36: 395-398.
60. Sánchez Badía JL, García Muñoz MT, Ramos Polo E, Rodríguez-Vigil E. Sepsis por *Salmonella typhi* en el neonato. A propósito de un caso de infección prenatal. *Bol SCCALP* 1980; 21: 31-38.
61. Rodríguez-Vigil E, Antuña MJ, Menéndez M, Poo P, Sobrino A, Suárez E, Méndez J, Ramos E, Roza M. Correlaciones clínico terapéuticas en la infección meningocócica (Heparinoterapia profiláctica). *An Esp Pediatr* 1981; 15: 343-348.
62. Rodríguez-Vigil E, Moro Bayón C, Antuña García MJ, Poo Argüelles P, Sobrino González A. Tomografía axial computerizada en las leucemias agudas, linfomas y linfosarcomas. *Bol SCCALP* 1981; 22: 265-274.
63. Sobrino González A, Méndez Méndez J, Moro Bayón C, Ramos Polo E, Poo Argüelles P, Rodríguez-Vigil E. Síndrome de Hallerman-Streiff-Francois. *Bol SCCALP* 1981; 22: 379-384.
64. Poo Argüelles P, Ramos Polo E, Díaz Mejido L, Fernández Martínez M, Blanco Joglar J, Oterino De La Fuente D, Rodríguez-Vigil E. Enfermedad de Sandhoff. A propósito de un caso. *Bol SCCALP* 1981; 22: 529-536.
65. Álvarez PV. Seminario sobre los hospitales de niños en el mundo. *Acta Pediatr Esp* 1956; 14: 727-744.
66. Álvarez Suárez PV. Tuberculosis en la escuela en relación con los nuevos medios de diagnóstico y tratamiento. *Acta Pediatr Esp* 1957; 15: 454-455.
67. Álvarez PV. Alimentación del escolar español. *Acta Pediatr Esp* 1957; 15: 548-549.
68. Álvarez Suárez PV, Solís Cajigal JL. Epidemiología de la poliomielitis en Asturias (1950-1961). *Bol SCCALP* 1962; 3: 355-366.
69. Solís Cajigal JL, Álvarez Suárez PV. Bases para la organización de un Servicio de Higiene Infantil. *Bol SCCALP* 1966; 7: 365-368.
70. Álvarez Suárez PV. Comentarios a propósito de un caso de fiebre periódica. *Bol SCCALP* 1967; 8:71-78.
71. Álvarez Suárez PV, Callejo A, Escandón L, Zomeño M. Asfixia neonatal por teratoma nasofaríngeo. *Bol SCCALP* 1967; 8: 397-406.
72. Álvarez PV. JM Beares Ordás, necrológica. *Bol SCCALP* 1970; 11: 234-235.
73. Álvarez PV. Manifestaciones clínicas de la atopía. *Bol SCCALP* 1971; 12: 331-354.
74. Álvarez PV. Tratamiento de la tuberculosis infantil. *Bol SCCALP* 1981; 22: 431-448.
75. Otero B, Matesanz JL, Pérez Santos JL, García A, Tejón V, Álvarez PV. Colecistitis aguda alitiasica y síndrome ganglionar mucocutaneo. *Bol SCCALP* 1982; 23: 57-64.
76. Arce G, Solís Cajigal JL. El síndrome de Waterhouse-Friderichsen. *Acta Pediatr Esp* 1947; 5: 543-558.
77. Arce G, Alonso De La Torre L. Tumores periódicos de Hoegh. *Acta Pediatr Esp* 1946; 4: 185-195.
78. Prieto P, Alonso De La Torre L. Invaginaciones intestinales atípicas, incompletas y poco frecuentes del lactante. Diagnóstico y tratamiento. *Acta Pediatr Esp* 1950; 8: 635-656.

Conferencia

Manuel Quero y la Cardiología pediátrica en España

J. ARDURA FERNÁNDEZ

Catedrático de Pediatría. Jefe del Servicio de Pediatría-Lactantes y de la Sección de Cardiología Pediátrica Hospital Clínico Universitario. Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina.

En septiembre del año 1970, el Dr. Samuel Gómez y yo mismo, llegábamos a París, becados por el Departamento que dirigía el Profesor Sánchez Villares, para una estancia de formación en nefrología y cardiología Pediátricas, en los hospitales Enfants Malades y Henry Parrot del Kremlin-Bicêtre. Al cabo de una semana en el Servicio de Cardiología, en conversación con la Dra. Michelle Thibert, Jefa de Hemodinámica, me quedé muy sorprendido cuando aludía a Manuel Quero como un joven y experto anatomopatólogo de cardiopatías congénitas. Le aclaré a la Dra Thibert que M. Quero era un cardiólogo pediatra integral; que dominaba especialmente la clínica y la hemodinámica. Era evidente el impacto internacional de la actividad científica de M. Quero ya en aquel año 70, destacando en las aportaciones anatómicas, (Atresia of the left atrioventricular orifice associated with a Holmes heart. *Circulation*, 1970; 42:739-744).

Sus aportaciones a la morfología en la búsqueda de interpretaciones embriológicas y aplicaciones al diagnóstico y a la cirugía, habían trascendido de una España que iniciaba la jerarquización de los hospitales en dedicación exclusiva; y esas aportaciones le otorgaban crédito internacional en las escuelas más creativas de la época (Van Praagh en Boston, y después la nueva ola europea con R. Anderson, E. Shinebourne, M. Tynan, F. Macartney, A. Becker, J.L. Wilkinson, etc. Este núcleo, y Quero entre ellos, actualiza el análisis segmentario secuencial, básico para la nomenclatura, clasificación, diagnóstico y aplicaciones quirúrgicas de las cardiopatías congénitas.

Yo había terminado los estudios de Medicina en 1968, y había entrado en la Escuela Profesional de Pediatría de la Universidad de Valladolid, que había creado D. Ernesto

en 1966. En 1969 asistía con Eladio Jiménez Mena a un curso de Cardiología Pediátrica del Hospital Valle de Hebrón, que organizaba Juan Roca Llop. Allí conocí el germen de una Sección de Cardiología Pediátrica moderna y me enteré del vigor que tenía la Cardiología Pediátrica del Hospital Infantil La Paz de Madrid. Donde los clínicos M. Quero, V. Pérez y F. Moreno habían integrado su actividad asistencial con un grupo quirúrgico dirigido por F. Álvarez; y el apoyo de una UVI incipiente ligada a la capacidad de F. Ruza.

En nuestro absorbente afán de conocimiento sobre cardiología, habíamos conocido la labor de pioneros de la cardiología general con interés por problemas del niño, como M. Torner, A. Casellas, J. Roca, Paravisini, Puig-Massana y otros colegas de la Escuela de Cardioangiología de Barcelona dirigida por el Progesor Gilbert Queralto, la Clínica San Jorge, etc. También conocimos que en La Paz se hacía un trabajo sistemático y exclusivamente pediátrico de gran volumen y cuantía que completaba el ciclo de la clínica, hemodinámica y cirugía; y que la figura visible se llamaba M. Quero. Quero había estudiado en la Facultad de Medicina de Madrid; donde había sido un alumno destacado en la Cátedra del Profesor Casas, con los profesores Salmeron y P. Zarco responsables del ámbito cardiológico. Al concluir la carrera, el Dr. E. Jasso le lleva en 1965 al hospital infantil La Paz que inicia su andadura con el modelo del Hospital de Niños de la Universidad de California en Los Angeles. Un año después llega V. Pérez y al poco F. Moreno; después una pléyade de nombres entre los que se encuentran M^a Jesús Maître, experta ecocardiografista, que hoy nos acompaña y atenúa la ausencia de M. Quero. En ese marco, La Paz establece una pauta que se va extendiendo por toda España. El grupo tiene una producción asistencial y científ-

fica del máximo rango internacional; y en los años que siguen, cristaliza el esfuerzo en forma de publicaciones y difusión en congresos y reuniones científicas: *Circulation*, *American Heart J*, *Brithis Heart Journal*, *Eur Heart J*, *The Thorac Cardiovasc J*, *Int J Cardiol*, *Herz*, *Jpn Heart J*, *Pediatric Cardiology*, *Arch Mal Coeur Vaiss*, *Revista Española de Cardiología*, *Archivos del Instituto de Cardiología de México*, *Anales Españoles de Pediatría*, etc. Aparece la primera monografía sobre cardiopatías congénitas, su diagnóstico y tratamiento de urgencia, publicado por la editorial Científico Médica, Barcelona 1973. Basada en la experiencia acumulada sobre los primeros dos mil quinientos casos de cardiopatías congénitas. Prologaron la obra E. Jasso y M. Torner, entonces Presidente de la Sociedad Española de Cardiología. Luego llegaron muchas más colaboraciones en libros y tratados; *Cardiología Pediátrica de Moss y Adams*; *Cardiología Pediátrica de P. A. Sánchez*; *Pediatría Básica de Sánchez Villares*, etc. En este contexto me cabe el honor de compartir con F. Moreno, V. Pérez y M. Quero la edición del *Manual de Cardiología Pediátrica* que publicó el grupo CEA en 1985. Según la recopilación de la historia de la Sociedad Española de Cardiología (1994), la presencia de los temas de cardiología pediátrica en las reuniones y congresos, es fija a partir del VI Congreso Europeo de Cardiología, celebrado en Madrid en 1972; y M. Quero es moderador o Presidente de la mayor parte de los eventos que conciernen al tema. En el Congreso de Granada de 1979 es Vicepresidente de la Junta Directiva de la Sociedad Española de Cardiología. Y un año antes, miembro de la primera Comisión Nacional de Cardiología del Consejo Nacional de Especialidades.

La célula que Quero dirige en La Paz, había creado Medicina, está consolidada y ya es factible la división celular. Así que en 1976 La Paz se divide y surge el Servicio de Cardiología Pediátrica del Hospital Ramón y Cajal, donde Quero prosigue hasta nuestros días su dirección y magisterio, creando la Escuela que llena de discípulos España y en buena medida Hispanoamérica.

Con ocasión de una visita al nuevo centro, me llamó la atención un mapa-mundi lleno de chinchetas de colores por los 5 continentes. Correspondía a las ciudades de países donde había tenido actividad científica. Le comenté sobre el interés cultural que adicionalmente a la cardiología, representaban aquellas chinchetas, y me dijo:

desgraciadamente, en una gran parte de los puntos que ves, apenas tuve tiempo de conocer el aeropuerto y el hotel en que me alojé y donde se celebraba el acto científico.

Su prestigio había rebasado el ámbito de la cardiología pediátrica y fue solicitado por la Administración para desempeñar la Dirección Médica del Hospital Ramón y Cajal; y según mis noticias estuvo cerca de ser reclamado para alguna responsabilidad de gestión de más altos vuelos.

Gozó del magisterio y aprecio muy personal de maestros españoles de la pediatría, (en particular tuvo una gran sintonía con D Ernesto), y maestros internacionales de la cardiología pediátrica, como Bonham-Carter, de Great Ormond (Londres); R. Van Praagh (Boston); A. Moss (Los Angeles); donde estuvo como Profesor Invitado con la propuesta potencial de llegar a dirigir allí la Unidad de Cardiología Pediátrica. Con ocasión de charlar sobre ello en una sobremesa de un congreso, le pregunté por qué no se quedó en los Estados Unidos. Me contestó que echaba de menos los paisajes desde la carretera de la torre de una iglesia de cualquier pueblo de Andalucía, La Mancha o Castilla, como para haberse quedado para siempre en el gran país americano.

Sin duda existen pioneros de nuestra subespecialidad. El 26 de febrero de 1975, recibí una fotocopia remitida por el Dr. Luis Navas Miguelo, en la que me dedicaba el trabajo del Profesor José Estella, catedrático y médico de la Beneficencia General de Madrid, publicado en *Archivos de Medicina, Cirugía y Especialidades*, el 10 de mayo de 1930, número 460, págs. 503-509. Título: El sondaje del corazón. Creo que constituye una primicia desconocida y es un trabajo al que no se le ha hecho justicia histórica. Entresacamos algunos comentarios que dicen: "Es sabido que Forssmann a finales del año último (1929), concibió la idea, llevada a la práctica en su propia persona, de cateterizar la aurícula derecha del corazón, valiéndose de una sonda ureteral; y después dicen" "sugestionados por estos trabajos, previa copiosa documentación, elegimos para nuestro primer ensayo a un enfermo de 11 años en plena asistolía. En nuestra segunda observación, se trataba de una enfermita (9 años) de estrechez mitral....." Documenta el trabajo con radiografías de la sonda en los vasos y en el corazón (7 figuras); y concluye que la patología ha actuado muchas veces de lazarillo de la fisiología; y que el clínico, puede servir de

cicerone al fisiólogo. Según nuestra información, constituye el primer caso de cateterismo cardíaco de un niño en la historia de la Medicina Universal.

Como Estella, otros muchos colegas han hecho aportaciones al desarrollo de la cardiología pediátrica en España. Por rigor y por respeto a esas aportaciones no debiéramos decir que la historia profesional de M. Quero es la historia de la cardiología pediátrica en España; pero sí podemos decir que la historia profesional de M. Quero camina con la más fuerte interrelación, en paralelo con la historia de la cardiología pediátrica en España.

En esta aportación a las actividades científicas del Memorial G. Arce y E. Sanchez Villares, he procurado juntar datos con anécdotas, con rigor y sin apasionamiento. No he expresado los afectos, los afectos y los sentimientos los guardo en lo personal, aunque nunca podrán suplir la gran ausencia que nos deja M. Quero.

BIBLIOGRAFÍA

1. Quero M. Atresia of the left atrioventricular orifice associated with a Holmes heart. *Circulation* 1970; 42:739-744
2. Quero M, Pérez L, Codina J. Cardiopatías congénitas. Diagnóstico y tratamiento de urgencia. Serie Probl Act Pediatr Clin. Ed Científ Med. Barcelona, 1973
3. Quero Jiménez M, Merino Batres G, Knapp Boeticher K, Enriquez de Salamanca F, Alonso Gutiérrez M. Angiocardiographic aspects of the single ventricle. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 1973;66:1419.
4. Quero-Jiménez M. Recent acquisitions in the study and preoperative evaluation of transposition of the great arteries. *Rev Esp Cardiol.* 1973;26:1-2.
5. Quero-Jiménez M, Raposo-Sonnenfeld I. Isolated ventricular inversion with situs solitus. *Br Heart J.* 1975 ;37:293-304.
6. Anderson RH, Becker AE, Freedom RM, Quero-Jiménez M, Macartney FJ, Shinebourne EA, Wilkinson JL, Tynan M. Problems in the nomenclature of the univentricular heart. *Herz.* 1979;4:97-106.
7. Pérez Díaz LB, Moreno Granado F, Rubio Vidal MD, Pérez Martínez V, Quero-Jiménez M, Mar Molinero F, Urbon Artero A. Total anomalous pulmonary venous drainage below the diaphragm. Report of three cases and semiologic considerations. *An Esp Pediatr.* 1979;12:199-206.
8. Acerete F, Quero M. Clasificación de las cardiopatías congénitas. En E Sanchez Villares Ed. *Pediatría Básica.* Idepsa, Madrid, 1980.
9. Díaz-Góngorra G, Attie F, Quero-Jiménez M, Muñoz-Castellanos L, Anderson RH, Tynan M, Bano-Rodrigo A. Diagnostic sequence for congenital cardiopathies. *Arch Inst Cardiol Mex.* 1982;52:69-78.
10. Baño-Rodrigo A, Quero-Jiménez M, Moreno-Granado F, Gama-lo-Amat C. Wall thickness of ventricular chambers in transposition of the great arteries: surgical implications. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1980;79:592-597.
11. de la Cruz MV, Arteaga M, Espino-Vela J, Quero-Jiménez M, Anderson RH, Díaz GF. Complete transposition of the great arteries: types and morphogenesis of ventriculoarterial discordance. *Am Heart J.* 1981;102:271-281.
12. Anderson RH, Macartney FJ, Tynan M, Becker AE, Freedom RM, Godman MJ, Hunter S, Quero-Jiménez M, Rigby ML, Shinebourne EA, et al. Univentricular atrioventricular connection: the single ventricle trap unsprung. *Pediatr Cardiol.* 1983; 4:273-80.
13. Quero M, Acerete F. Arteriovenous Fistulas. En Moss Heart Disease in Infants, Children and Adolescents. 3rd ed. Williams&Wilkins eds. Baltimore,1983: 491-501.
14. Villagra F, Quero-Jiménez M, Maitre-Azcarate MJ, Gutierrez J, Brito JM. Transposition of the great arteries with ventricular septal defects. Surgical considerations concerning the Rastelli operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984; 88:1004-1011.
15. Otero Coto E, Quero- Jiménez M, Deverall PB. Rare anomalies of atrioventricular connection: hidden or supernumerary valves with imperforate right atrioventricular connection. *Int J Cardiol.* 1984; 6:149-156.
16. Anderson RH, Becker AE, Freedom RM, Macartney FJ, Quero-Jiménez M, Shinebourne EA, Wilkinson JL, Tynan M. Sequential segmental analysis of congenital heart disease. *Pediatr Cardiol* 1984;5:281-287.
17. Quero M, Arqué JM, Maitre MJ, Gómez R, Sánchez PA. Transposición completa de las grandes arterias. En PA Sánchez Ed. *Cardiología Pediátrica.* Salvat Ed, I: 487-546. Barcelona, 1986.
18. Ardura J, Moreno F, Pérez V, Quero M. *Cardiología Pediátrica.* Ed Cea,SA. Madrid, 1987.
19. Ammirati A, Arteaga M, García-Peláez I, Maitre MJ, Marcelletti C, Bosman C, Ballerini L, Quero-Jiménez M. Congenital mitral valve anomalies in transposition of the great arteries. *Jpn Heart J.* 1989; 30:187-95.
20. Firpo C, Maitre Azcárate MJ, Quero-Jiménez M, Saravalli O. Discrete subaortic stenosis (DSS) in childhood: a congenital or acquired disease? Follow-up in 65 patients. *Eur Heart J.* 1990; 11:1033-1040.
21. de Fuentes M. *Historia de la Sociedad Española de Cardiología.* Barcelona,1994.
22. Fernández Pineda L, Tamariz-Martel Moreno A, Maitre Azcarate MJ, López Zea M, Rico Gómez F, Cazzaniga Bullón M, Quero-Jiménez M. Contribution of Doppler atrioventricular flow waves to ventricular filling in the human fetus. *Pediatr Cardiol.* 2000; 21: 422-8.
23. Estella J. El sondaje del corazón. *Arch Med Cir Espec* 1930; 460:503-509.

Premio de Nutrición

Estudio del crecimiento de niños sanos contemporáneos. Influencia del modelo de lactancia sobre el estado nutricional

J.M. MARUGÁN DE MIGUELSANZ, M.C. TORRES HINOJAL*, M.B. HERRERO MENDOZA, M.B. ROBLES GARCÍA

*Servicio de Pediatría. Hospital de León. *Centro de Salud José Aguado. León.*

JUSTIFICACIÓN

La aceleración progresiva del crecimiento corporal es un hecho bien conocido en la evolución de la humanidad. Consiste en el incremento de la talla media de la población, y un adelanto en el pico de máximo de crecimiento y desarrollo puberal (maduración más precoz). Las gráficas utilizadas para su valoración deben adecuarse a las características de la población donde van a ser aplicadas, y quizás periódicamente actualizadas, ya que además existen evidentes diferencias de crecimiento entre distintas etnias, poblaciones, y zonas geográficas, incluso del mismo ámbito territorial^(1,2).

Por otra parte, existe una creciente preocupación por la nutrición infantil, con proliferación de trabajos que tratan de correlacionar el crecimiento físico y el tipo de lactancia, y la edad de introducción, tipo y frecuencia de la alimentación complementaria⁽³⁾. Por ello, en los últimos años existe controversia sobre qué gráficas utilizar para valorar el crecimiento de niños alimentados al pecho de manera exclusiva en los primeros 4-6 meses de vida, forma ideal de alimentación a esa edad, por sospecharse un patrón de crecimiento diferente a los que reciben otros modos de lactancia^(4,5). Estos niños, en teoría, deberían ser valorados con gráficas obtenidas de niños alimentados de la misma manera, aunque hay información limitada disponible al respecto.

INTRODUCCIÓN

El crecimiento normal es un fenómeno complejo influido directa o indirectamente por numerosos factores interrelacionados, como el tamaño corporal al nacimiento, la dieta y el estado nutricional, infecciones y otros trastornos

intercurrentes, así como factores sociales, económicos, prácticas culturales, y finalmente biológicos o genéticos^(6,7,8), como raza y talla media paterna⁽⁹⁾. Un componente indispensable en los cuidados de salud del lactante en la práctica pediátrica es el control del estado nutricional y la monitorización del crecimiento. De hecho, las medidas antropométricas son utilizadas habitualmente como el elemento principal en la valoración del estado nutricional, especialmente en los primeros años de vida.

El estudio del crecimiento comprende dos componentes: medida física del paciente (antropometría) y la correcta interpretación de las medidas, comparándolas con unas referencias apropiadas⁽¹⁰⁾. Dichas gráficas en la práctica se utilizan para diagnosticar el crecimiento insuficiente o el sobrepeso, han de estar adecuadamente elaboradas, y deben ser aplicables a la población en estudio^(1,2,11).

Hay bastantes evidencias que indican que el crecimiento en peso y talla, al menos en el primer año de vida, muestra un patrón diferente en niños lactados predominantemente al pecho, o con leche artificial^(4,5,12,13,14,15). Sin embargo los hallazgos de muchos de los estudios al respecto no son siempre unitarios, mostrando aparentes contradicciones⁽¹⁶⁾.

La lactancia materna ha permitido la supervivencia de la especie humana, es la nutrición ideal y confiere beneficios únicos, inmunológicos, psicológicos, de crecimiento y desarrollo, y cubre todas las necesidades nutricionales en los primeros meses de la vida, previniendo la malnutrición en el primer año, tanto por defecto, como por exceso^(17,18). Por ello la OMS, y la Academia Americana de Pediatría (AAP) recomiendan pecho exclusivo al menos los primeros 4-6 meses de vida, complementada desde entonces con una alimentación complementaria adecuada, pero prolongada

durante el primer año, y si es posible hasta los 2 años de edad⁽¹⁹⁾. Por lo tanto, los patrones de crecimiento de los niños con el teórico modelo ideal de lactancia, podrían suponer una referencia perfecta en la valoración del estado nutricional, lo que haría necesarias nuevas referencias confeccionadas de esa manera⁽¹⁴⁾.

Internacionalmente, se ha utilizado durante muchos años un modelo, las curvas del National Center for Health Statistics (NCHS), elaboradas en EE.UU. y recomendadas por la OMS desde 1977, elaboradas con un elevado porcentaje de niños obesos, alimentados mayoritariamente con lactancia artificial (con leches además muy diferentes a las actuales) e introducción precoz de la alimentación complementaria⁽¹⁰⁾. Fueron actualizadas posteriormente por la OMS en 1.994, con niños predominantemente lactados al pecho⁽²⁰⁾. Finalmente, los Centers for Disease Control and Prevention norteamericanos (CDC) publicaron en el año 2000 unas nuevas referencias⁽²¹⁾, basadas en una población más diversa y actual, para niños hasta 19 años, de elección actualmente en ese país^(11,19,22).

En Europa, hasta ahora no ha habido tablas disponibles aplicables de manera general, y en muchos países se usaban las del NCHS y OMS hasta los 3 años de edad⁽¹⁰⁾. En el año 2000 se han publicado los resultados del reciente estudio prospectivo "Euro-Growth", realizado a partir de datos de crecimiento de 0 a 3 años de 2.245 niños europeos contemporáneos, pertenecientes a 11 países, entre ellos España, que aportaba el 25% del total de la muestra⁽¹⁰⁾. Se han elaborado a partir de él unas gráficas percentiladas de crecimiento⁽¹⁾.

En España utilizamos desde 1984 las gráficas de M. Hernández y cols., de la Fundación Orbegozo⁽²⁾. Sin embargo, justo en los últimos 15 años se ha asistido a un importante aumento de la tasa de seguimiento de la lactancia materna, que contaba con una prevalencia mucho más baja cuando se confeccionaron aquellas. Así, se ha pasado de tasas de inicio de lactancia natural del 60% en los años 80, y 30% de seguimiento a los 3 meses, a cifras del 85 y 55% respectivamente en 1997⁽²³⁾. Como ya hemos comentado, las gráficas del estudio Euro-Growth han sido elaboradas con una muestra de niños europeos, la cuarta parte de los cuales eran españoles, lo que podría permitir seguramente su aplicación en nuestro país, como gráficas más recientes de referencia.

Por otra parte, la mayor parte de estudios que han tratado de ver la relación entre el tipo de lactancia, e incluso duración de la misma, y el desarrollo corporal, han utilizado metodología diferente, por ejemplo, en establecer qué consideran lactancia materna (exclusiva, mixta, o predominante) o en la duración de la misma, lo que hace muy difícil sacar conclusiones al respecto, y comparar los distintos trabajos publicados.

Estudiamos el crecimiento longitudinal de niños sanos en los dos primeros años, momento de la vida particularmente susceptible a la deprivación nutricional, pues grandes cantidades de la energía y nutrientes ingeridos son depositados en tejidos de nueva formación, así como la influencia del modo de lactancia en el mismo.

HIPÓTESIS DE TRABAJO

1. La aceleración secular del crecimiento observada en nuestra población, exigirá la elaboración de unas nuevas curvas de referencia, más acordes con la realidad actual.
2. Existen diferencias en el ritmo de crecimiento entre niños alimentados con lactancia artificial, y los que siguen las recomendaciones de la OMS, con lactancia materna exclusiva los primeros 4-6 meses de vida, complementada desde entonces por una alimentación complementaria adecuada.

OBJETIVOS

1. Análisis del desfase existente entre la media de los principales parámetros antropométricos, peso, talla y perímetro craneal, en diferentes momentos de los dos primeros años de vida, en una población de niños sanos nacidos en los años 1999-2000, y las curvas de referencia habitualmente utilizadas en nuestro país, elaboradas al menos 15 años antes.
2. Comparación de esos mismos datos, con las publicadas en el reciente estudio "Euro-Growth", de una amplia muestra europea publicado en el año 2000.
3. Correlación del peso, talla y perímetro craneal entre distintos momentos del seguimiento.
4. Descripción de la prevalencia y duración de la lactancia materna en nuestro medio.
5. Estudio comparativo del crecimiento, desde el naci-

miento hasta los 2 años de edad, entre niños con lactancia materna exclusiva durante un periodo igual o superior a 4 meses, según recomendaciones de la OMS, y los alimentados con lactancia artificial o mixta.

6. Correlación entre la duración de la lactancia materna y el crecimiento corporal en ese grupo de edad.

MATERIAL Y METODOS

1. Tipo de estudio

Estudio observacional descriptivo y analítico, retrospectivo y longitudinal.

2. Población estudiada

- a. *Criterios de inclusión.* Los niños estudiados debían cumplir los siguientes requisitos para ser incluidos en el estudio:

- Niños nacidos en nuestra Área de Salud, adscritos desde el nacimiento a la consulta de pediatría, sede del estudio, de un centro de salud urbano, donde son controlados siempre por el mismo pediatra de Atención Primaria.
- Haber asistido a los controles programados de salud del niño sano desde el nacimiento hasta la edad de 2 años, aunque ocasionalmente pueda faltar alguno de los puntos intermedios en el seguimiento.
- Niños sanos, sin patología crónica conocida.
- Edad homogénea de introducción de la alimentación complementaria, siempre en torno a los 5 meses, y en ningún caso antes de los 4 meses ni después de los 6.

- b. *Criterios de exclusión*

- Peso al nacimiento menor de 2.500 gramos.
- Edad gestacional inferior a 37 semanas (prematuridad).
- Partos múltiples.
- Patología intrauterina grave.
- Patología malformativa, incluyendo enfermedades genéticas y cromosomopatías.
- Patología crónica con potencial repercusión nutricional o en el crecimiento, tanto en peso, como en talla y/o perímetro craneal (hipotiroidismo congénito, hiperplasia suprarrenal congénita o insuficiencia suprarrenal, enfermedad celíaca, fibrosis quística, cardiopatías congénitas graves, síndrome nefrótico o insuficiencia renal crónica, etc.).

- Tratamientos prolongados con esteroides orales.
- Fallo de medro prolongado, con pérdida de, al menos 1 percentil mayor en un período inferior a 3 meses, de etiología orgánica o no orgánica.

3. Métodos

- a. *Elección de la muestra*

Todos los niños controlados en la consulta de pediatría, que hubieran cumplido los criterios de inclusión, y no presentaran ningún motivo de exclusión, nacidos en los años 1999 ó 2000, fueron incluidos en el estudio.

Se eligen los niños nacidos en el año 2000, por ser los últimos que han completado su seguimiento hasta los 2 años de edad, y para lograr una muestra más amplia, se incluye también el año 1999.

- b. *Recogida de datos*

Los parámetros antropométricos fueron anotados en una ficha de recogida de datos, a partir de la historia clínica del niño, transcribiendo el peso (kilogramos), longitud y perímetro craneal del niño (ambos en centímetros) anotados en cada control de salud.

- c. *Edad de los controles de salud*

Los puntos analizados fueron el mes 0 (nacimiento), 1, 2, 4, 6, 9, 12, 15, 18 y 24 meses de edad, en toda la población estudiada. Tras el nacimiento, en las gráficas españolas habitualmente utilizadas⁽²⁾ la primera edad comparable, para calcular la puntuación Z son los 3 y 6 meses. Los controles de salud del niño sano se realizan a los 2, 4 y 6 meses, por lo que se comparó solamente este último.

- d. *Medidas antropométricas*

La medida de las variables antropométricas valoradas, se ha realizado por los métodos habituales a esta edad, con procedimientos estandarizados^(10,24), siempre por los mismos miembros del equipo de Atención Primaria, pediatra y ATS de pediatría.

- *Peso:* En báscula pesabebés clásico, con niño desnudo.

- *Longitud.* Se mide siempre la longitud tumbado, en lugar de la talla, al tratarse de niños hasta los 2 años de edad, con estadiómetro horizontal de Harpenden, entre dos personas, contactando la cabeza contra la barra fija, y con extensión de piernas y dorsiflexión del pie.

- *Perímetro craneal.* Con cinta métrica milimetrada, flexible e inextensible, alrededor de la parte más prominente del frontal por delante, y del occipucio por detrás, para lograr la circunferencia máxima.

Se excluyen del estudio los datos antropométricos recogidos en un momento alejado más de 2 semanas (antes o después) de la edad establecida para el control.

Se excluyen, asimismo, los datos que llamativamente se salieran, de forma aislada, de la curva de crecimiento que para cada niño existe en su historia clínica, atribuibles probablemente a errores de medida o de transcripción, a semejanza de otros estudios⁽¹⁰⁾.

e. *Tipo de alimentación*

Toda la muestra estudiada fue homogénea en cuanto a la edad de introducción de la alimentación complementaria, al tratarse de niños controlados en el mismo centro de salud, y que siguen las mismas pautas alimentarias indicadas en la consulta de pediatría. Ese momento estuvo siempre en torno a los 5 meses de edad, y en todos los casos, comprendido entre las edades de 4 y 6 meses.

Se valoró el tipo de lactancia seguido, materna, mixta o artificial, y duración total de la lactancia materna. A efectos comparativos, el grupo de lactancia materna estuvo constituido por aquellos niños con lactancia materna exclusiva durante, al menos, los 4 primeros meses de vida.

f. *Estudio estadístico*

Se elaboró una base de datos con el programa Excel, donde se incluyeron los datos de los niños estudiados, para facilitar su manejo informático y estudio estadístico, definiéndose las siguientes variables:

- Sexo.
- Duración de la lactancia materna exclusiva (meses).
- Duración total de la lactancia materna (meses).
- Peso (kilogramos), longitud (cm), y perímetro craneal (cm) al nacimiento y a la edad de 1, 2, 4, 6, 9, 12, 15, 18 y 24 meses, incluyéndose para cada niño los datos que estuvieran disponibles.

De todas las variables cuantitativas analizadas se obtuvieron: el tamaño de la muestra, la media, desviación estándar, e intervalo de confianza de la media con una probabilidad del 95%; todo ello para la población total, por sexos, y según el tipo de alimentación.

Para la comparación de los datos antropométricos de nuestros niños, con respecto a las curvas de referencia, la media obtenida en cada caso en nuestro estudio se transformó en puntuación Z de dichas curvas, según la media y desviación estándar de las mismas para cada edad estudiada (puntuación Z = media del estudio – media de referencia/DS de las curvas de referencia).

La comparación entre medias de grupos independientes de las distintas variables cuantitativas analizadas se realizó por el test t de Student. La correlación entre las variables antropométricas en distintos momentos de medida, y entre ellas y la duración de la lactancia materna, se realizó por el coeficiente de correlación de Pearson. En todos los casos se consideró una diferencia como significativa si la p es menor de 0,05 (error alfa 5%). El estudio estadístico se realizó con el programa SPSS 8.0.

RESULTADOS

1. Niños estudiados

El estudio contó con un total de 121 niños, 60 varones y 61 mujeres, nacidos en los años 1999 y 2000 en nuestra Área de Salud, que cumplieron todos los criterios de inclusión, y completaron el seguimiento desde el nacimiento hasta los 2 años.

Fueron excluidos del estudio 18 niños del total de 139 controlados inicialmente en la consulta (12,94%). Los motivos de exclusión y sexo fueron los siguientes:

- 10 niños no completaron el seguimiento (4 varones, 6 mujeres).
- 4 niños por prematuridad (2 varones, 2 mujeres).
- 2 por encefalopatía (déficit de piruvatoquinasa, y encefalopatía connatal) (1 varón y 1 mujer).
- 1 síndrome de Down (mujer).
- 1 fallo de medro no orgánico (de origen psicosocial) (varón).

Para el estudio comparativo del crecimiento y nutrición en función de la realización o no de lactancia materna, según las recomendaciones internacionales, se divide a la población de estudio de 121 niños en dos grupos:

- Grupo A. Lactancia materna exclusiva, al menos, los 4 primeros meses. 37 niños (19 varones y 18 mujeres).
- Grupo B. Lactancia materna exclusiva menor o igual a 3 meses: 80 niños (39 varones, y 41 mujeres).

- Quedan excluidos 4 niños, de los cuales no existen datos fiables sobre el tipo de lactancia realizada.

2. Modelo de lactancia de la muestra estudiada

2.1. Lactancia materna. Duración total.

Existieron datos fiables de la duración de la lactancia en 117 de los 121 niños. Un total de 25 realizaron lactancia artificial desde el nacimiento (21,36%), iniciando, por tanto, la lactancia materna 92 niños, el 78,63%, con una duración media de la misma de 3,37 meses. La estadística al nacimiento fue la siguiente:

- Lactancia artificial: 25 niños (21,36%).
- Lactancia materna exclusiva: 74 niños (63,24%).
- Lactancia mixta: 18 niños (15,38%).

En la Tabla I mostramos el porcentaje de seguimiento de la lactancia materna en nuestro estudio, y en la figura 1, comparamos gráficamente la prevalencia de la misma con el Informe Técnico de la Asociación Española de Pediatría, referido a toda España⁽²³⁾.

Los resultados son casi superponibles a los nacionales, aunque observamos un ligero mayor seguimiento entre los 2-4 meses en nuestra población (Fig. 1).

En relación a la lactancia materna exclusiva, los datos fueron los representados en la Tabla II. Sólo el 38,46% de las madres no había comenzado con lactancia artificial o mixta a los 3 meses de edad.

3. Descripción de la variable peso

En las tablas III y IV se muestra la estadística básica de la variable peso (kilogramos) de la muestra estudiada, dividida por sexos (media, intervalo de confianza de la media, desviación estándar y tamaño de la muestra)

Observamos que, tanto los niños, como las niñas han doblado el peso al nacimiento antes de los 4 meses de edad, y lo han triplicado al año.

4. Descripción de la variable longitud

En las tablas V y VI se muestra la estadística básica de la variable longitud tumbado (centímetros) de los niños estudiados, en función del sexo

5. Descripción de la variable perímetro craneal

De la misma manera en las siguientes tablas (VII y VIII) se muestra la estadística básica de la variable perímetro craneal, en ambos sexos

TABLA I. PORCENTAJE DE SEGUIMIENTO DE LA LACTANCIA MATERNA.

Meses completos cumplidos	Nº niños	% parcial	Prevalencia acumulada (n=117)
Al nacimiento	92		78,63%
0	2	2,17%	
1	10	10,86%	76,92%
2	8	8,69%	68,37%
3	15	16,30%	61,53%
4	22	23,91%	48,71%
5	8	8,69%	29,91%
6	12	13,04%	23,07%
7	7	7,60%	12,82%
8	5	5,43%	6,83%
9	2	2,17%	2,56%
15	1	1,08%	0,85%

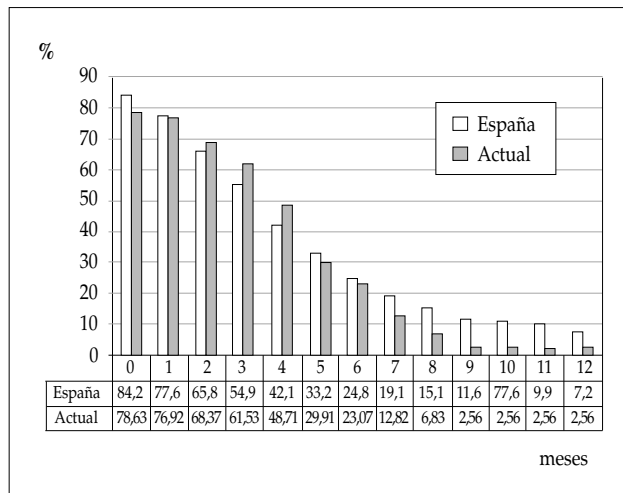


Figura 1. Prevalencia lactancia materna y/o mixta.

6. Comparación del peso entre la muestra actual y las curvas de referencia

Analizamos la media del peso en las distintas edades estudiadas en nuestra serie, comparándola con algunas de las referencias habitualmente utilizadas; en primer lugar, el estudio Euro-Growth⁽¹⁾, mostrando la media de la muestra global de dicho estudio, y del grupo lactado según criterios de

TABLA II. PREVALENCIA DE LACTANCIA MATERNA EXCLUSIVA.

Meses completos	Nº niños	% respecto al total de LM exclusiva	Prevalencia total de lactancia materna exclusiva respecto a N=117
Al nacimiento	74		63,24%
0	3	4,05%	
1	12	16,21%	60,68%
2	14	18,91%	50,42%
3	8	10,81%	38,46%
4	13	17,56%	31,62%
5	7	9,45%	20,51%
6	12	16,21%	14,52%
7	4	5,40%	4,27%
15	1	1,35%	0,85%

TABLA IV. PESO MUJERES (KG)

Edad (meses)	Media	Intervalo de confianza	Desviación estándar	Tamaño de la muestra
0	3,242	3,152 - 3,355	0,373	61
1	4,138	4,020 - 4,272	0,458	61
2	5,035	4,933 - 5,171	0,456	60
4	7,291	5,412 - 9,415	7,035	61
6	7,501	7,303 - 7,708	0,736	61
9	8,884	8,639 - 9,086	0,826	61
12	9,990	9,726 - 10,246	0,957	61
15	10,470	9,852 - 11,025	2,091	61
18	11,427	11,097 - 11,697	1,139	60
24	12,769	12,383 - 13,151	1,431	60

la OMS, con lactancia materna exclusiva, al menos, 4 meses (EG-WHO) y en segundo lugar, las gráficas del Dr. M. Hernández y cols.⁽²⁾. En las tablas IX y XI mostramos los datos reales, primero para varones y después para mujeres, expresados en kilogramos, y en las tablas X y XII, la puntuación Z de la media de nuestra serie, en relación a dichas gráficas.

Se observa un peso superior en nuestros niños varones con respecto a ambas referencias a partir de los 6 meses de edad, pero especialmente con respecto a las gráficas españolas, siendo la puntuación Z del peso medio, un 0,40 superior a las mismas a la edad de 2 años, diferencia que equivale a 532 gramos.

TABLA III. PESO VARONES (KG).

Edad (meses)	Media	Intervalo de confianza	Desviación estándar	Tamaño de la muestra
0	3,194	3,079 - 3,306	0,390	58
1	4,248	4,117 - 4,382	0,468	58
2	5,407	5,293 - 5,586	0,500	60
4	7,052	6,888 - 7,286	0,648	59
6	8,204	7,990 - 8,480	0,766	60
9	9,447	9,152 - 9,661	0,830	59
12	10,566	10,172 - 10,821	1,048	58
15	11,300	10,883 - 11,530	1,078	60
18	11,876	11,419 - 12,193	1,281	58
24	13,240	12,728 - 13,565	1,371	60

TABLA V. LONGITUD VARONES (CM).

Edad (meses)	Media	Intervalo de confianza	Desviación estándar	Tamaño de la muestra
0	49,13	48,58 - 49,67	1,79	58
1	53,54	51,07 - 55,56	7,01	57
2	58,13	57,45 - 58,70	2,07	59
4	64,05	63,46 - 64,55	1,80	59
6	68,25	67,48 - 68,78	2,15	60
9	72,87	72,04 - 73,40	2,25	59
12	76,70	75,83 - 77,22	2,28	58
15	79,83	78,97 - 80,27	2,31	60
18	82,81	81,79 - 83,34	2,64	59
24	88,24	87,01 - 88,91	3,13	60

TABLA VI. LONGITUD MUJERES (CM).

Edad (meses)	Media	Intervalo de confianza	Desviación estándar	Tamaño de la muestra
0	49,03	48,50 - 49,60	1,98	61
1	53,97	53,43 - 54,49	1,90	61
2	57,46	56,91 - 58,10	2,14	61
4	61,82	59,51 - 64,10	8,15	60
6	66,92	66,30 - 67,58	2,27	61
9	71,70	70,97 - 72,40	2,53	61
12	75,78	75,07 - 76,53	2,62	61
15	79,21	78,51 - 79,99	2,65	61
18	82,29	81,50 - 83,20	3,07	61
24	87,74	86,87 - 88,63	3,34	60

TABLA VII. PERÍMETRO CRANEAL. VARONES (CM)

Edad (meses)	Media	Intervalo de confianza	Desviación estándar	Tamaño de la muestra
0	34,90	34,11 - 34,90	2,65	57
1	37,93	37,25 - 37,87	2,84	58
2	40,24	39,13 - 40,85	3,80	60
4	42,74	41,94 - 42,61	3,26	58
6	44,21	43,88 - 44,60	1,18	60
9	46,09	45,72 - 46,42	1,17	57
12	47,37	46,96 - 47,72	1,31	57
15	48,08	47,64 - 48,40	1,31	60
18	48,60	48,22 - 48,99	5,32	59
24	49,43	49,02 - 49,85	5,72	60

TABLA IX. PESO VARONES.

Edad (meses)	Estudio	P3	P50	P97	DS		
0	Euro-Growth	2,662	3,450	4,364	0,437		
	EG-WHO		3,55		0,42		
	Hernández		2,75		3,51	4,48	0,45
	Actual				3,194	0,39	
1	Euro-Growth	3,422	4,338	5,343	0,512		
	EG-WHO		4,51		0,53		
	Hernández						
	Actual				4,248	0,468	
6	Euro-Growth	6,492	8,031	9,717	0,840		
	EG-WHO		7,85		0,79		
	Hernández		6,55		7,99	9,74	0,82
	Actual				8,204	0,766	
9	Euro-Growth	7,533	9,225	11,250	0,982		
	EG-WHO		9,03		0,96		
	Hernández		7,52		9,24	11,36	1,02
	Actual				9,447	0,830	
12	Euro-Growth	8,362	10,215	12,457	1,073		
	EG-WHO		10,13		1,01		
	Hernández		8,26		10,15	12,47	1,13
	Actual				10,566	1,048	
18	Euro-Growth	9,522	11,675	14,211	1,215		
	EG-WHO		11,64		1,18		
	Hernández		9,48		11,50	13,94	1,13
	Actual				11,876	1,281	
24	Euro-Growth	10,400	12,852	15,807	1,390		
	EG-WHO		12,74		1,48		
	Hernández		10,37		12,70	15,55	1,33
	Actual				13,240	1,371	

TABLA VIII. PERÍMETRO CRANEAL. MUJERES (CM)

Edad (meses)	Media	Intervalo de confianza	Desviación estándar	Tamaño de la muestra
0	34,48	34,18 - 34,82	1,20	61
1	37,01	36,74 - 37,29	1,02	61
2	38,48	37,12 - 39,81	4,76	60
4	41,45	41,26 - 41,79	0,98	61
6	43,26	43,04 - 43,60	1,01	61
9	45,38	45,17 - 45,78	1,17	61
12	46,59	46,36 - 46,96	1,10	61
15	47,34	47,13 - 47,69	1,00	61
18	48,03	47,76 - 48,46	1,27	61
24	49,22	48,74 - 49,40	1,21	59

TABLA X. PESO VARONES. PUNTUACIÓN Z.

Edad (meses)	Actual/ Eurogrowth	Z actual	Actual/ Hernández	Z actual
0	3,194 / 3,450	- 0,58	3,194 / 3,51	- 0,70
1	4,248 / 4,338	- 0,17		
6	8,204 / 8,031	+ 0,20	8,204 / 7,99	+ 0,26
9	9,447 / 9,225	+ 0,22	9,447 / 9,24	+ 0,20
12	10,566 / 10,215	+ 0,32	10,566 / 10,15	+ 0,36
18	11,876 / 11,675	+ 0,16	11,876 / 11,50	+ 0,33
24	13,240 / 12,852	+ 0,28	13,240 / 12,70	+ 0,40

De manera similar a lo observado en varones, las mujeres presentaron también un sobrepeso medio de cuantía similar con respecto especialmente a las gráficas españolas, equivalente en término medio a 421 gramos (+ 0,38) y 639 gramos (+ 0,46) respectivamente a la edad de 12 y 24 meses.

7. Comparación de longitud entre la muestra actual y las curvas de referencia

Utilizando la misma metodología, mostramos los datos referidos a la longitud, en las tablas XIII, XIV, XV y XVI.

También en longitud observamos el mismo fenómeno, especialmente en relación con las gráficas españolas habitualmente utilizadas en la clínica, siendo nuestro niños en promedio llamativamente más largos desde la edad de 6 meses, en torno a una puntuación Z de + 0,70 al año, y a media desviación estándar a los 2 años, que traducido a la práctica, significaría una media de 1,7 y 1,5 centímetros superior a las gráficas de Hernández y cols.

TABLA XI. PESO MUJERES.

Edad (meses)	Estudio	P3	P50	P97	DS
0	Euro-Growth	2,640	3,300	4,203	0,41
	EG-WHO		3,37		0,39
	Hernández	2,63	3,32	4,19	0,41
	Actual		3,242		0,373
1	Euro-Growth	3,250	4,084	4,956	0,453
	EG-WHO		4,21		0,42
	Hernández				
	Actual		4,138		0,458
6	Euro-Growth	6,153	7,391	9,148	0,817
	EG-WHO		7,35		0,75
	Hernández	6,04	7,43	9,13	0,81
	Actual		7,501		0,736
9	Euro-Growth	7,007	8,607	10,650	0,976
	EG-WHO		8,52		0,90
	Hernández	6,84	8,59	10,80	1,05
	Actual		8,884		0,826
12	Euro-Growth	7,782	9,540	11,985	1,08
	EG-WHO		9,56		0,96
	Hernández	7,69	9,56	11,88	1,11
	Actual		9,990		0,957
18	Euro-Growth	8,990	10,992	13,702	1,27
	EG-WHO		11,03		1,14
	Hernández	8,75	10,90	13,59	1,26
	Actual		11,427		1,13
24	Euro-Growth	10,014	12,280	15,652	1,48
	EG-WHO		12,12		1,32
	Hernández	9,74	12,12	15,10	1,39
	Actual		12,769		1,43

La mayor longitud media observada en nuestros varones, es aún más llamativa en las mujeres de nuestro entorno, cuya media de talla muestra una puntuación Z de +1 al año, y + 0,83 a los 2 años de edad, que correspondería con una media de 2,3 centímetros superior a dichas referencias, igual a ambas edades.

8. Comparación del perímetro craneal entre la muestra actual y las curvas de referencia.

Finalmente, y por el mismo sistema se muestran los resultados correspondientes al perímetro craneal de nuestra población, en las tablas XVII, XVIII, XIX y XX.

A diferencia de peso y talla, el perímetro craneal de nues-

TABLA XII. PESO MUJERES. PUNTUACIÓN Z.

Edad (meses)	Actual/ Eurogrowth	Z actual	Actual/ Hernández	Z actual
0	3,242/3,300	- 0,11	3,24/3,32	- 0,19
1	4,138/4,084	+ 0,11		
6	7,501/7,391	+ 0,13	7,501/7,43	+ 0,08
9	8,884/8,607	+ 0,28	8,884/8,59	+ 0,28
12	9,990/9,540	+ 0,41	9,990/9,56	+ 0,38
18	11,427/10,992	+ 0,34	11,427/10,90	+ 0,41
24	12,769/12,280	+ 0,33	12,769/12,12	+ 0,46

TABLA XIII. LONGITUD VARONES.

Edad (meses)	Estudio	P3	P50	P97	DS
0	Euro-Growth	45,9	50,0	53,9	2,1
	EG-WHO		51,0		1,9
	Hernández	46,54	50,16	53,78	1,92
	Actual		49,13		1,79
1	Euro-Growth	50,7	54,5	58,4	2,0
	EG-WHO		54,7		2,1
	Hernández				
	Actual		53,54		7,01
6	Euro-Growth	63,7	68,0	72,3	2,3
	EG-WHO		67,4		2,3
	Hernández	62,75	66,74	70,74	2,12
	Actual		68,25		2,15
9	Euro-Growth	67,5	72,1	76,7	2,4
	EG-WHO		72,0		2,4
	Hernández	66,70	71,11	75,53	2,34
	Actual		72,87		2,25
12	Euro-Growth	71,4	76,0	81,0	2,5
	EG-WHO		75,8		2,5
	Hernández	70,39	75,01	79,63	2,45
	Actual		76,70		2,28
18	Euro-Growth	77,3	82,6	87,8	2,8
	EG-WHO		82,2		2,9
	Hernández	76,37	81,37	86,38	2,66
	Actual		82,81		2,64
24	Euro-Growth	82,0	88,0	93,6	3,0
	EG-WHO		88,0		3,1
	Hernández	81,24	86,68	92,12	2,89
	Actual		88,24		3,13

tros niños varones no difirió llamativamente de las referencias utilizadas.

TABLA XIV. LONGITUD VARONES. PUNTUACIÓN Z.

Edad (meses)	Actual/Eurogrowth	Z actual	Actual/Hernández	Z actual
0	49,13/50,0	-0,41	49,13/50,16	-0,53
1	53,54/54,5	-0,48		
6	68,25/68,0	+0,10	68,25/66,74	+0,71
9	72,87/72,1	+0,32	72,87/71,11	+0,75
12	76,70/76,0	+0,28	76,70/75,01	+0,69
18	82,81/82,6	+0,07	82,81/81,37	+0,54
24	88,24/88,0	+0,08	88,24/86,68	+0,53

TABLA XV. LONGITUD MUJERES.

Edad (meses)	Estudio	P3	P50	P97	DS
0	Euro-Growth	46,1	49,4	53,3	1,9
	EG-WHO		50,0		1,8
	Hernández	45,93	49,18	52,44	1,73
	Actual		49,03		1,98
1	Euro-Growth	50,0	53,5	57,3	1,9
	EG-WHO		53,7		1,9
	Hernández				
	Actual		53,97		1,90
6	Euro-Growth	62,4	66,4	70,4	2,1
	EG-WHO		66,0		2,0
	Hernández	61,63	65,24	68,84	1,91
	Actual		66,92		2,27
9	Euro-Growth	66,4	70,7	75,7	2,4
	EG-WHO		70,3		2,3
	Hernández	65,37	69,37	73,36	2,12
	Actual		71,70		2,53
12	Euro-Growth	70,1	74,7	79,5	2,5
	EG-WHO		74,4		2,4
	Hernández	68,93	73,39	77,85	2,37
	Actual		75,78		2,62
18	Euro-Growth	76,4	81,4	87,0	2,9
	EG-WHO		81,5		2,7
	Hernández	75,02	79,87	84,73	2,58
	Actual		82,29		3,07
24	Euro-Growth	81,2	87,1	93,7	3,2
	EG-WHO		87,0		2,7
	Hernández	80,11	85,39	90,68	2,81
	Actual		87,74		3,24

TABLA XVI. LONGITUD MUJERES. PUNTUACIÓN Z.

Edad (meses)	Actual/Eurogrowth	Z actual	Actual/Hernández	Z actual
0	49,03/49,4	-0,19	49,03/49,18	-0,08
1	53,97/53,5	+0,24		
6	66,92/66,4	+0,24	66,92/65,24	+0,87
9	71,70/70,7	+0,41	71,70/69,37	+1,09
12	75,78/74,7	+0,43	75,78/73,39	+1,00
18	82,29/81,4	+0,30	82,29/79,87	+0,93
	2487,74/87,1	+0,20	87,74/85,39	+0,83

TABLA XVII. PERÍMETRO CRANEAL VARONES.

Edad (meses)	Estudio	P3	P50	P97	DS
0	Euro-Growth	32,2	35,0	37,8	1,3
	EG-WHO				
	Hernández	32,72	34,89	37,06	1,15
	Actual		34,90		1,19
1	Euro-Growth	35,0	37,7	40,0	1,3
	EG-WHO		38,0		1,2
	Hernández				
	Actual		37,93		1,04
6	Euro-Growth	41,7	44,0	46,4	1,3
	EG-WHO		44,2		1,2
	Hernández	42,17	44,14	46,10	1,04
	Actual		44,21		1,18
9	Euro-Growth	43,1	46,0	48,2	1,3
	EG-WHO		46,0		1,3
	Hernández	43,95	46,02	48,08	1,09
	Actual		46,09		1,17
12	Euro-Growth	44,5	47,0	49,5	1,3
	EG-WHO		47,2		1,3
	Hernández	45,21	47,28	49,35	1,10
	Actual		47,37		1,31
18	Euro-Growth	45,8	48,5	51,2	1,4
	EG-WHO		48,5		1,3
	Hernández	46,40	48,70	51,00	1,22
	Actual		48,60		1,31
24	Euro-Growth	46,7	49,5	52,0	1,4
	EG-WHO		49,5		1,4
	Hernández	47,29	49,59	51,88	1,22
	Actual		49,43		1,40

Sin embargo en mujeres sí se observa una media superior desde los 6 meses de edad con respecto a ambas tablas,

de alrededor de media desviación estándar al año, y algo superior a los 2 años en las gráficas españolas.

TABLA XVIII. PERÍMETRO CRANEAL VARONES. PUNTUACIÓN Z.

Edad (meses)	Actual/ Eurogrowth	Z actual	Actual/ Hernández	Z actual
0	34,90/35,0	- 0,07	34,90/34,89	0,00
1	37,93/37,7	+ 0,17		
6	44,21/44,0	+ 0,16	44,21/44,14	+ 0,06
9	46,09/46,0	+ 0,07	46,09/46,02	+ 0,06
12	47,37/47,0	+ 0,28	47,37/47,28	+ 0,08
18	48,60/48,5	+ 0,07	48,60/48,70	- 0,08
24	49,43/49,5	- 0,05	49,43/49,59	- 0,13

TABLA XX. PERÍMETRO CRANEAL MUJERES. PUNTUACIÓN Z.

Edad (meses)	Actual/ Eurogrowth	Z actual	Actual/ Hernández	Z actual
0	34,48/34,4	+ 0,06	34,48/34,11	+ 0,32
1	37,01/37,0	0,00		
6	43,26/43,0	+ 0,21	43,26/42,81	+ 0,41
9	45,38/44,7	+ 0,52	45,38/44,66	+ 0,62
12	46,59/46,0	+ 0,45	46,59/45,98	+ 0,51
18	48,03/47,4	+ 0,48	48,03/47,32	+ 0,59
24	49,00/48,4	+ 0,46	49,00/48,25	+ 0,61

TABLA XIX. PERÍMETRO CRANEAL MUJERES.

Edad (meses)	Estudio	P3	P50	P97	DS
0	Euro-Growth	31,9	34,4	37,0	1,3
	EG-WHO				
	Hernández	31,94	34,11	36,28	1,15
1	Actual		34,48		1,20
	Euro-Growth	34,6	37,0	39,0	1,2
	EG-WHO		37,0		1,1
6	Hernández				
	Actual		37,01		1,02
	Euro-Growth	40,6	43,0	45,1	1,2
9	EG-WHO		43,0		1,2
	Hernández	40,78	42,81	44,84	1,08
	Actual		43,26		1,01
12	Euro-Growth	42,2	44,7	47,0	1,3
	EG-WHO		44,6		1,2
	Hernández	42,46	44,66	46,86	1,16
18	Actual		45,38		1,17
	Euro-Growth	43,3	46,0	48,5	1,3
	EG-WHO		46,0		1,2
24	Hernández	43,74	45,98	48,21	1,19
	Actual		46,59		1,10
	Euro-Growth	45,0	47,4	50,0	1,3
18	EG-WHO		47,5		1,2
	Hernández	45,06	47,32	49,58	1,20
	Actual		48,03		1,27
24	Euro-Growth	45,7	48,4	51,0	1,3
	EG-WHO		48,5		1,2
	Hernández	45,97	48,25	50,53	1,21
24	Actual		49,00		1,2

9. Correlación de las variables peso, longitud y perímetro craneal en distintos momentos: al nacimiento, 1, 6, 12 y 24 meses

Se busca la posible correlación existente para cada variable (peso, longitud o perímetro craneal) en distintos puntos de medida de la misma, que pudiera predecir el crecimiento futuro entre el nacimiento y los 2 años de edad, a semejanza de otros estudios⁽¹⁾, mediante el test de Pearson. Los resultados se muestran en las tablas XXI, XXII y XXIII. Se observa una perfecta y significativa correlación, para todas las variables, entre los distintos puntos de estudio.

10. Influencia del modo de lactancia sobre el estado nutricional y el crecimiento

10.1. Correlación entre crecimiento y duración de la lactancia materna.

Analizamos a continuación la posible correlación existente entre el crecimiento en peso y talla a distintas edades y la duración total de la lactancia materna en cada caso, mediante el test de Pearson, que no resultó significativa a ningún nivel (Tabla XXIV).

10.2 Comparación del crecimiento entre niños con lactancia materna exclusiva y el resto.

Se realizó finalmente la comparación entre medias de las variables antropométricas habituales, entre el grupo A con alimentación según recomendaciones actuales de la OMS (lactancia materna exclusiva al menos 4 meses) y el Grupo B, con otros modos de lactancia⁽⁵⁾.

TABLA XXI. CORRELACIONES EN PESO. VALOR DE P.

	1 mes	6 meses	12meses	24 meses
Nacimiento	< 0,001	0,004	0,063	0,035
1 mes		< 0,001	0,009	0,012
6 meses			< 0,001	< 0,001
12 meses				< 0,001

TABLA XXIII. CORRELACIONES EN PERÍMETRO CRANEAL. VALOR DE P.

	1 mes	6 meses	12meses	24 meses
Nacimiento	< 0,001	0,006	0,004	< 0,001
1 mes		0,001	< 0,001	< 0,001
6 meses			< 0,001	0,018
12 meses				< 0,001

Tanto el peso, como la longitud y el perímetro craneal medios de ambos grupos fueron similares en todas las edades analizadas, sin presentar en ningún caso diferencias significativas (Tablas XXV, XXVI y XXVII)

DISCUSIÓN

1. Metodología

El estudio ha tenido como objetivo básico el estudio nutricional y del crecimiento de una cohorte de niños sanos. Por ello se imponen unos criterios de exclusión amplios, de forma similar a otros estudios⁽¹⁰⁾. Se excluyen los niños de muy bajo peso al nacer, cuyos patrones de crecimiento difieren notablemente del resto⁽²¹⁾, los partos múltiples, y los casos de fallo de medro, o alteraciones en el crecimiento somático en relación con todo tipo de patología crónica, genética o malformativa.

La uniformidad metodológica se asegura al reunir a toda la población nacida en un área de salud, adscrita a un mismo centro de salud, que concluya todo el periodo de seguimiento, entre 0 y 2 años, y controlada siempre por el mismo pediatra, hecho este último importante, porque los errores de medida son comunes a pesar de la simplicidad de los métodos (10,24). En total, la población inicialmente controlada en el centro de salud, y excluida del estudio fue sólo del 12,94%, por unos u otros motivos.

TABLA XXII. CORRELACIONES EN LONGITUD. VALOR DE P.

	1 mes	6 meses	12meses	24 meses
Nacimiento	0,002	< 0,001	< 0,001	< 0,001
1 mes		0,027	0,147	0,038
6 meses			< 0,001	< 0,001
12 meses				< 0,001

TABLA XXIV. CORRELACIÓN ENTRE PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS A DISTINTAS EDADES, Y DURACIÓN TOTAL DE LA LACTANCIA MATERNA (VALOR DE P)

Edad (meses)	Peso	Longitud	Perímetro craneal
6	0,145	0,834	0,381
9	0,147	0,857	0,725
12	0,367	0,786	0,923
15	0,852	0,448	0,546
18	0,163	0,587	0,559
24	0,224	0,579	0,386

TABLA XXV. DIFERENCIA DE PESO MEDIO ENTRE NIÑOS CON O SIN LACTANCIA MATERNA EXCLUSIVA MAYOR O IGUAL DE 4 MESES.

Edad meses	Lactancia materna Exclusiva \geq 4	Lactancia materna Exclusiva $<$ 4	P
0	3,195	3,230	0,518
1	4,281	4,155	0,854
6	7,653	7,935	0,934
9	8,856	9,287	0,990
12	10,062	10,356	0,882
15	10,860	10,866	0,326
18	11,344	11,748	0,931
24	12,803	13,079	0,761

Asimismo, la muestra es homogénea en cuanto a la edad de introducción de la alimentación complementaria, factor involucrado por algunos autores en el crecimiento corporal no sólo en peso, sino también en longitud, en los dos primeros años de vida⁽²⁵⁾, aunque otros estudios no encontraron diferencias⁽²⁶⁾, como el estudio DARLING⁽²⁷⁾, aunque en este último su introducción precoz sí condujo a un menor consumo de leche materna^(28,29). Todos nuestros niños comen-

TABLA XXVI. DIFERENCIA DE LONGITUD MEDIA ENTRE NIÑOS CON O SIN LACTANCIA MATERNA EXCLUSIVA MAYOR O IGUAL DE 4 MESES.

Edad meses	Lactancia materna exclusiva ≥ 4	Lactancia materna Exclusiva < 4	P
0	48,83	49,24	0,779
1	52,95	54,13	0,797
6	67,09	67,85	0,924
9	71,95	72,45	0,758
12	75,97	76,41	0,712
15	78,93	79,87	0,956
18	82,05	82,82	0,862
24	87,45	88,29	0,854

TABLA XXVII. DIFERENCIA DE PERÍMETRO CRANEAL MEDIO ENTRE NIÑOS CON O SIN LACTANCIA MATERNA EXCLUSIVA MAYOR O IGUAL DE 4 MESES.

Edad meses	Lactancia materna Exclusiva ≥ 4	Lactancia materna Exclusiva < 4	P
0	34,40	34,82	0,757
1	37,56	37,41	0,461
6	43,78	43,68	0,507
9	45,78	45,68	0,498
12	46,88	46,93	0,405
15	47,75	47,64	0,517
18	48,25	48,84	0,648
24	49,18	49,76	0,620

zaron con el beikost alrededor de los 5 meses, y en ningún caso se realizó precozmente (antes de los 4) ni después de los 6 meses. De esta manera puede analizarse mejor la posible influencia del tipo de lactancia en el estado nutricional del niño.

Finalmente, en el análisis de la influencia de la lactancia en el crecimiento, hay que tener en cuenta que se trata de un estudio observacional, donde no podemos establecer de manera definitiva la relación causa-efecto, y podrían influir otros factores de confusión, familiares o sociosanitarios, en relación con el crecimiento o la elección del tipo de lactancia, que probablemente se anulen al aumentar el tamaño de la muestra estudiada^(27,30). Únicamente se pretende aportar datos actuales de niños de nuestro entorno, para observar la tendencia de crecimiento y la idoneidad de las gráficas actualmente utilizadas.

2. Prevalencia de lactancia.

El seguimiento de la lactancia materna en nuestro medio estuvo en torno a lo publicado para todo nuestro país, en el informe técnico del Comité de Lactancia Materna de la A.E.P. en 1999⁽²³⁾, con tasas del 78,63% que la inician (bien exclusiva o mixta) (84,2% en el informe de la A.E.P.), un 61.5% que aún la siguen a los 3 meses (*vs* 54,9%), y un 23,07% a los 6 meses (*vs* 24,8%), y una duración media similar de 3,37 meses (3,2 en el informe de la A.E.P.). Como vemos nuestras tasas sólo son ligeramente superiores entre los 2-4 meses de edad (Fig. 1).

Realizaron lactancia materna exclusiva al menos durante los 4 primeros meses, sin ningún otro aporte lácteo, es decir, siguiendo las recomendaciones nutricionales más actuales de la OMS, solamente un tercio de la población estudiada (31,6%).

3. Crecimiento.

El estudio del crecimiento y el estado nutricional es una actividad pediátrica esencial, ya que desviaciones de la normalidad son con frecuencia los signos más precoces de problemas médicos, socioemocionales o nutricionales. El pronto reconocimiento de la malnutrición es esencial para su diagnóstico y tratamiento. 6,6 millones de los 12,2 millones de muertes en < 5 años, o 54% de mortalidad infantil en países en desarrollo, están asociadas con malnutrición⁽³¹⁾. En el extremo contrario tenemos el sobrepeso y la obesidad, cada vez más prevalentes entre niños y adolescentes en países occidentales (32,33), de elevado interés por su reconocida asociación con obesidad adulta (8,33) y trastornos relacionados, incluyendo entre otros las enfermedades cardiovasculares e hipertensión⁽³⁴⁾. Pero para ello es esencial comparar los hallazgos con referencias adecuadas.

Se demuestra en nuestros niños una perfecta correlación a nivel de las distintas variables antropométricas, entre los distintos puntos evolutivos estudiados, desde el nacimiento a los 2 años (Tablas XXI-XXIII). Considerando globalmente la muestra estudiada, separada lógicamente por sexos, observamos datos de interés. Así, la media de peso y talla de nues-

tros niños, comparándola con las curvas de referencia más cercanas, muestran valores más elevados, que hacen pensar en que sigue produciéndose todavía una aceleración secular del crecimiento en nuestro medio. Analizaremos cada uno de los parámetros antropométricos.

3.2 PESO

En varones, y en relación con las curvas del estudio Euro-Growth, se observa una media superior de peso en nuestra serie desde los 6 meses, pero la diferencia es más llamativa en relación a las curvas españolas. La media de nuestros niños fue alrededor de medio kilo superior a la media de referencia a los 2 años. En mujeres se observa un hecho similar e incrementado, mostrando un sobrepeso medio con respecto a las curvas españolas habitualmente manejadas en nuestro medio, de 421 y 639 gramos.

En resumen, nuestros niños y niñas muestran un sobrepeso medio relativo con respecto a las curvas de referencia habituales. Esto implica que se estarían catalogando como obesos algunos niños que con otras curvas no lo serían, y de otro lado, considerando normalmente nutridos a niños que con otras curvas caerían por debajo de los límites de la normalidad.

3.2 LONGITUD

Los hallazgos son aún más llamativos en talla. Nuestros varones son de media 1,7 cm más altos al año, y 1,5 cm a los 2 años, que la media de las curvas españolas. Pero en niñas el incremento en talla parece aún superior. Nuestras niñas miden al año y dos años de edad, 2,3 cm más que la media de referencia. Esto está muy por encima del posible error técnico de medida que se hubiera podido cometer para la longitud, que podría estimarse como promedio en un máximo en 6 mm⁽¹²⁾. Este hallazgo podría explicarse por el fenómeno de la aceleración secular del crecimiento.

Existen multitud de estudios antropométricos que corroboran este fenómeno, tanto en países en vías de desarrollo^(25,35,36), como en países avanzados^(37,38), incluso en parámetros más estables como el peso al nacimiento⁽³⁹⁾, este último, no modificado en nuestro estudio. Las principales contribuciones a este hecho parecen ser la mejora en la nutrición, salud infantil, higiene, tamaño corporal materno, entre otros, aunque en países ya desarrollados, se observan patrones más estables de crecimiento^(40,41).

En España, por supuesto, se demuestra también dicho fenómeno^(40,42,43), y hemos pasado por ejemplo de una talla media del varón adulto de 163,4 cm en 1910, a 174,5 cm en 1995⁽⁴⁰⁾, con un ritmo de aceleración en el varón de 1,2 cm/década en el último siglo. Este incremento se produjo especialmente en su segunda mitad, siendo, por ejemplo, el incremento por década desde 1965 entre 2 - 2,9 cm, aunque en los últimos años la aceleración es más lenta. La maduración en la mujer se mide también por la edad de la menarquia, que en 1998 fue de 12,5 años. Ahora es 0,3 años más precoz que hace 15 años⁽⁴⁰⁾, adelantándose el pico de crecimiento puberal unos 0,2 años/década⁽⁴³⁾.

Nuestros hallazgos son compatibles con este fenómeno, al haber comparado nuestros datos con las gráficas nacionales, elaboradas hace más de 15 años⁽²⁾, y serían un argumento más para actualizar dichas referencias.

3.3 PERÍMETRO CRANEAL

En varones la media de dicho parámetro, con pequeñas variaciones en la puntuación Z en función de la edad estudiada, no mostraron diferencias apreciables con las curvas de referencia. En mujeres, sin embargo, sí existieron diferencias llamativas, siendo el perímetro craneal medio de nuestras niñas superior a la media europea y españolas ya desde los 6-9 meses de edad, y que se sitúa en torno a media desviación estándar por encima al año, y +0,63 y +0,80 respectivamente a los 24 meses. Eso significaría, en estas últimas, un perímetro medio 0,7 cm mayor a los 2 años.

No encontramos explicación a esta diferencia de comportamiento entre ambos sexos. De hecho, el desfase de referencias antiguas con respecto a poblaciones actuales constatado en muchos estudios, bien por la aceleración secular del crecimiento, o por la influencia de la alimentación, no suele afectar al perímetro craneal⁽¹⁴⁾. Si se comprueban nuestros hallazgos, los varones estarían bien valorados por las referencias habituales, mientras que las niñas precisarían según ello otras curvas para su valoración.

4. Crecimiento y lactancia

Múltiples investigaciones recientes muestran que niños alimentados según recomendaciones de la OMS⁽¹⁹⁾ y que viven bajo condiciones que favorecen alcanzar el potencial genético de crecimiento, crecen más rápidamente en peso y talla en los primeros 2-4 meses, y más lentamente, sobre todo

en peso, a partir de esa edad hasta el año, en relación con los alimentados con lactancia artificial, aunque en general las diferencias son escasas^(4,5,7,8,10,12,13,31,44,45). Este hallazgo es frecuente, tanto en estudios realizados en USA, como en países hispanoamericanos⁽⁴⁶⁻⁴⁹⁾, e incluso europeos^(14,50). Se ha observado, además, una correlación negativa entre duración de la lactancia materna y ganancia de peso y talla⁽¹²⁾, o sólo de peso⁽¹⁴⁾, hasta los 12 meses de edad.

La influencia positiva de la leche materna sobre el crecimiento se limitaría, por tanto, a los primeros meses de vida. De hecho, desde los 6 meses parece insuficiente como único alimento, produciéndose un “catch-up growth” al añadir la alimentación complementaria⁽⁷⁾.

La OMS recomienda prolongar la LM hasta los 2 años, tema controvertido, porque los datos existentes entre ésta y el crecimiento a largo plazo, en niños a partir del año, son confusos y contradictorios^(30,48). Algunos estudios muestran que los lactados al pecho presentan un mayor crecimiento en peso y talla en el segundo año⁽⁴⁶⁾, o a la edad de 7 años⁽⁵¹⁾, pero en muchos casos, otros factores familiares podrían explicar la mayoría de las diferencias, que incluso puedan condicionar la elección de uno y otro tipo de lactancia⁽⁵¹⁾. Además, la mayoría de estudios no muestran relación alguna entre tipo de lactancia y crecimiento por encima del año de edad^(5,12).

Por el contrario, en una amplia muestra de 781 adolescentes suecos⁽⁵²⁾, en más de 15.000 adolescentes norteamericanos⁽⁵³⁾, en 32.200 niños escoceses sanos de 3 años⁽⁵⁴⁾, y en más de 9.000 niños alemanes de 5-6 años⁽⁵⁴⁾, se observó una correlación negativa entre la duración de la lactancia materna y prevalencia de obesidad. A mayor duración de aquélla, menos obesidad^(54,55).

Esa menor ganancia ponderal del niño sano lactado al pecho, puede conducir a equívocos, a suplementos innecesarios, o incluso a suspenderlo para intentar una mayor ganancia ponderal⁽³¹⁾. Además, si consideramos la lactancia materna como un estándar, no habría evidencia de ninguna ventaja funcional para ese aparentemente más rápido engorde y crecimiento de los niños de biberón⁽⁵⁶⁾, que además puede deberse, al menos en países desarrollados, a sobrealimentación de los mismos⁽⁴⁾. La lactancia materna, por lo tanto, podría prevenir la aparición posterior de obesidad⁽³¹⁾.

Por ese motivo, los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) elaboraron unas nuevas gráficas de crecimiento en el año 2000 para EE.UU.⁽²¹⁾, que representan mejor

la diversidad poblacional y los distintos tipos de lactancia^(22,57). Siguiendo esa línea, la OMS está desarrollando una nueva referencia internacional, cuya publicación está prevista para el año 2004 ó 2005, utilizando muestras muy selectivas de 6 países (Brasil, Ghana, India, Noruega, Omán y USA), en las cuales es muy improbable que el crecimiento infantil quede restringido por factores nutricionales o ambientales⁽¹¹⁾, con niños alimentados según las actuales recomendaciones de la OMS. Los datos se están recogiendo longitudinalmente⁽³¹⁾, para niños hasta 5 años.

Existen muchas hipótesis para explicar por qué niños de pecho podrían ganar menos peso en el primer año de vida que los de fórmula, o más apropiadamente, por que estos últimos ganan más peso⁽⁵⁾. Algunos estudios muestran que niños alimentados con fórmula realizan una más elevada ingesta de nitrógeno y energía, especialmente los primeros 4-6 meses de vida^(58,59), y se ha sugerido que esa mayor ingesta puede estimular la secreción de insulina e “insulin-like growth factor” I, llevando a ganancia de peso aumentada sin necesariamente afectar el crecimiento lineal^(32,58).

En los países subdesarrollados, con su elevada morbilidad y donde los alimentos del “beikost” escasean y son de mala calidad, la lactancia materna prolongada parece promover, por el contrario, un mayor y duradero crecimiento, incluso hasta el tercer año, tanto más cuanto peores son las condiciones sanitarias de esa población^(9,30,60), probablemente debido más a estas últimas, a la malnutrición, y a la prevención de la morbilidad por diarreas^(9,29,61), que al tipo de lactancia. Los estudios que demuestran lo contrario, es decir, que la lactancia materna prolongada en países poco favorecidos conduce a malnutrición^(13,60,62,63,64), y recomiendan su no prolongación por encima del año de edad^(65,66), muestran, en general, importantes defectos metodológicos^(64,67,68,69).

Sin embargo, nuestros hallazgos no corroboran estos hechos. Al menos desde los 6 meses de edad, no vemos diferencias en el crecimiento en peso, talla o perímetro craneal, entre los niños lactados al pecho de manera exclusiva, al menos, en los primeros 4 meses, con respecto al resto, con metodología similar a otros muchos estudios^(5,10,19,31,44). Si existieran diferencias más precoces, no hemos podido detectarlas, pero evidentemente no habría efectos a medio plazo. Esto coincide con el estudio Euro-Growth, donde se con-

feccionaron también gráficas de crecimiento diferenciales para niños alimentados según recomendaciones de la OMS, pero sus medias y desviaciones típicas fueron muy cercanas a las referencias generales del estudio⁽¹²⁾.

Otros estudios coinciden con nuestros resultados, no encontrando relación alguna entre lactancia y peso a distintas edades^(5,59,70). En todo caso, aun existiendo esa posible relación a largo plazo entre lactancia materna y menor prevalencia de obesidad posterior, como parecen indicar los amplios estudios comentados con anterioridad^(34,52,53,54), quizás esa influencia sería más débil que la genética y otros factores ambientales o familiares, debiendo controlarse siempre las posibles variables de confusión⁽⁵¹⁾. De hecho, por ejemplo, se da la paradoja de que la mayor prevalencia de obesidad en USA ha coincidido con mucho mayores tasas de lactancia materna, siendo, además, las fórmulas lácteas cada vez más parecidas a la leche natural.

Asimismo, en países desarrollados, la correcta preparación de fórmulas modernas, y el mejor nivel socioeconómico e higiénico pueden hacer que la influencia de la lactancia materna sobre el crecimiento y desarrollo del niño sea menos demostrable^(7,60,71). De hecho, la hipótesis de trabajo de la OMS en la elaboración actual de las nuevas curvas de crecimiento, es que si las condiciones económicas, la asistencia sanitaria y la alimentación son suficientes, los niños crecerán de un modo muy similar, independientemente de donde vivan o de su dotación genética⁽¹¹⁾. Por nuestros hallazgos, parecería recomendable la elaboración de nuevas gráficas de crecimiento más actualizadas, aunque no parece imprescindible en nuestro medio diferenciar las mismas según el modelo de lactancia realizado.

CONCLUSIONES

1. El crecimiento en peso y talla de niños normales de nuestro medio es superior desde los 6 a los 24 meses, en relación a las gráficas de crecimiento españolas más utilizadas en la práctica clínica. Esta diferencia es más apreciable en talla, y en el sexo femenino. Este hecho podría traducir la aceleración secular del crecimiento.
2. El perímetro craneal en varones mostró datos superponibles a dichas referencias de crecimiento, pero las niñas de nuestro estudio mostraron también un crecimiento superior del mismo.

3. Existe una perfecta correlación entre los parámetros antropométricos básicos, en distintos puntos de medida, en dicho período de la vida.
4. No encontramos relación entre el tipo de lactancia realizada en los primeros meses, y el crecimiento en los dos primeros años de vida.
5. Todos estos hallazgos parecen aconsejar la elaboración de nuevas curvas de crecimiento más acordes con la realidad actual, pero no parece necesario elaborar curvas de niños lactados exclusivamente al pecho, al menos en nuestro entorno.

BIBLIOGRAFÍA

1. Haschke F, Van't Hof MA. Euro-Growth references for length, weight, and body circumferences. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31, Suppl. 1: S14-S38.
2. Hernández M, Castellet J, Narvaiza JL, Rincón JM, Ruiz I, Sánchez E, Sobradillo B, Zurimendi A. Curvas y tablas de crecimiento. Ed. Fundación F. Orbegozo. Bilbao, 1985.
3. WHO Working group on the growth reference protocol. Growth of healthy infants and the timing, type, and frequency of complementary foods. *Am J Clin Nutr* 2002; 76: 620-7.
4. Yoneyama K, Nagata H, Asano H. Growth of Japanese breast-fed and bottle-fed infants from birth to 20 months. *Ann Hum Biol* 1994; 21: 597-608.
5. Hediger ML, Overpeck MD, Ruan WJ, Troendle JF. Early infant feeding and growth status of US-born infants and children aged 4-71 mo: analyses from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 159-67.
6. Lopez-Alarcon MG, Garduno-Espinosa J, Villalpando-Hernandez S. Acute infections, growth velocity and nutritional status in children from developing countries: a meta-analytic review. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1992; 49: 18-25.
7. Ramada Benedito A, García Llop LA, Rodríguez-Estechea P. Lactancia y crecimiento en el primer trimestre de vida. *An Esp Pediatr* 1991; 35: 90-2.
8. Fuertes Domínguez A, el-Musa Munir M, Pérez González JM. Alimentación y crecimiento durante el primer año de vida. *An Esp Pediatr* 1990; 32: 427-30.
9. Adair L, Popkin BM, VanDerslice J, Akin J, Guilkey D, Black R, Briscoe J, Fliieger W. Growth dynamics during the first two years of life: a prospective study in the Philippines. *Eur J Clin Nutr* 1993; 47: 42-51.
10. Van't Hof MA, Haschke F, and the Euro-Growth Study Group. The Euro-Growth Study: Why, Who, and How. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31, Suppl. 1: S3-S13.

11. Grummer-Strawn LM, Garza C, Johnson CL. Childhood growth charts. *Pediatrics* 2002; 109: 141-2.
12. Haschke F, van't Hof MA. Euro-Growth references for breast-fed boys and girls: influence of breast-feeding and solids on growth until 36 months of age. Euro-Growth Study Group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31 Suppl. 1: S60-71.
13. Cohen RJ, Brown KH, Canahuati J, Rivera LL, Dewey KG. Determinants of growth from birth to 12 months among breast-fed Honduran infants in relation to age of introduction of complementary foods. *Pediatrics* 1995; 96 (3 Pt 1): 504-10.
14. Dewey KG, Peerson JM, Brown KH, et al. and WHO working group on infant nutrition. Growth of breast-fed infants deviates from current reference data: a pooled analysis of US, Canadian, and European data sets. *Pediatrics* 1995; 96: 495-503.
15. Peerson JM, Heinig MJ, Nommsen LA, Lonnerdal B, Dewey KG. Use of growth models to describe patterns of length, weight, and head circumference among breast-fed and formula-fed infants: the DARLING Study. *Hum Biol* 1993; 65: 611-26.
16. Falcao Pimentel VA, Midlej-Joaquim MC, Falcao Pimentel E, Macedo Garcia DM. Growth in children fed exclusively with breast milk during the first 6 months of life. *Boll Oficina Sanit Panam* 1991; 110: 311-8.
17. Wilson AC, Forsyth JS, Greene SA, Irvine L, Hau C, Howie PW. Relation of infant diet to childhood health: seven year follow up of cohort of children in Dundee infant feeding study. *BMJ* 1998; 316: 21-5.
18. Fall CH, Goggin PM, Hawtin P, Fine D, Duggleby S. Growth in infancy, infant feeding, childhood living conditions, and *Helicobacter pylori* infection at age 70. *Arch Dis Child* 1997; 77: 310-4.
19. The World Health Organization' infant-feeding recommendation. *Wkly Epidemiol Rec* 1995; 70: 119-20.
20. World Health Organization Working Group on infant Growth. An evaluation of infant growth. Geneva: Nutrition Unit. WHO, 1994.
21. Ogden CL, Kuczmarski RJ, Flegal KM, Mei Z, Guo S, Wei R, Grummer-Strawn LM, Curtin LR, Roche AF, Johnson CL. Centers for Disease Control and Prevention 2000 growth charts for the United States: improvements to the 1977 National Center for Health Statistics version. *Pediatrics* 2002; 109: 45-60.
22. Roberts SB, Dallal GE. The new childhood growth charts. *Nutr Rev* 2001; 59:31-6.
23. Comité de Lactancia Materna de la Asociación Española de Pediatría. Informe técnico sobre la lactancia materna en España. *An Esp Pediatr* 1999; 50: 333-340.
24. Tanner JM. Normal growth and techniques of growth assessment. *Clin Endocrinol Metab* 1986; 15: 411-451.
25. Xu X, Wang WP, Guo ZP, Cheung YB, Karlberg JP. Secular change in growth over one decade (1.980-1.990) in Shanghai infants. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13: 1.603-14.
26. Simondon KB, Simondon F. Age at introduction of complementary food and physical growth from 2 to 9 months in rural Senegal. *Eur J Clin Nutr* 1997; 51: 703-7.
27. Heinig MJ, Nommsen LA, Peerson JM, Akrouf M, Bellisle F. Intake and growth of breast-fed and formula-fed infants in relation to the timing of introduction of complementary foods: the DARLING study. *Acta Paediatr* 1993; 82: 999-1.006.
28. Quandt SA. The effect of beikost on the diet of breast-fed infants. *J Am Diet Assoc* 1984; 84: 47-51.
29. Galler JR, Ramsey FC, Harrison RH, Brooks R, Weiskopf-Bock S. Infant feeding practices in Barbados predict later growth. *J Nutr* 1998; 128: 1.328-35.
30. Onyango AW, Esrey SA, Kramer MS. Continued breastfeeding and child growth in the second year of life: a prospective cohort study in western Kenya. *Lancet* 1999; 354: 2.041-5.
31. De Onis M, Garza C, Habicht J-P. Time for a new growth reference. *Pediatrics* 1998; 100: e8.
32. Agostoni C. Breast feeding and childhood obesity. *Pediatr Res* 2000; 47: 3.
33. Dura T, Mauleon C, Gurrpide N. Valoración del estado nutricional de una población de adolescents de 10-14 años en atención primaria. Estudio evolutivo (1994-2000). *Aten Primaria* 2001; 28: 590-4.
34. von Vries R, Koletzko B, Sauerwald T, von Mutius E, Barnert D, Grunert V, von Voss H. Breast feeding and obesity: cross sectional study. *BMJ* 1999; 319: 147-50.
35. Leung SS, Lau JT, Xu YY, Tse LY, Huen KF, Wong GW, Law WY, Yeung VT, Yeung WK, Leung NK. Secular changes in standing height, sitting height and sexual maturation of Chinese-the Hong Kong Growth Study, 1993. *Ann Hum Biol* 1996; 23: 297-306.
36. Pizarro F, Olivares M, Hertrampf E, Walter T. Growth in terms of length of Chilean infants of low socio-economic status: 1978-1992. *Arch Latinoam Nutr* 1.996; 46: 107-12.
37. Liu YX, Wikland KA, Karlberg J. New reference for the age of childhood of growth and secular trend in the timing of puberty in Swedish. *Acta Paediatr* 2000; 89:637-43.
38. Fredricks AM, van Buuren S, Burgmeijer RJ, Meulmeester JF, Beuker RJ, Brugman E, Roede MJ, Verloove-Vanhorick SP, Wit JM. Continuing positive secular growth change in The Netherlands 1955.1997. *Pediatr Res* 2000; 47: 316-23.
39. Ulijaszek SJ. Secular trend in birthweight among the Purari delta population, Papua New Guinea. *Ann Hum Biol* 2001; 28: 246-55.
40. Casado de Frías E. La tendencia secular en el crecimiento. *An R Acad Nac Med (Madr)* 1999; 116: 83-95.
41. McCullough JM, McCullough CS. Age-specific variation in the secular trend for stature: a comparison of samples from industrialized and nonindustrialized regions. *Am J Phys Anthropol* 1984; 65: 169-80.

42. De la Puente ML, Canela J, Álvarez J, Salleras L, Vicens-Calvet E. Cross-sectional growth study of the child and adolescent population of Catalonia (Spain). *Ann Hum Biol* 1997; 24: 435-452.
43. Rosique J, Gordón P, Rebato E, González-Montero M, Callejo E, Marrodan M. Estudio auxológico de muestras contemporáneas e históricas de la población de Madrid. *An Esp Pediatr* 2001; 54: 468-76.
44. Mei Z, Yip R, Grummer-Strawn LM, Trowbridge FL. Development of a research child growth reference and its comparison with the current international growth reference. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998; 152: 471-9.
45. Ong KK, Preece MA, Emmett PM, Ahmed ML, Dunger DB. Size at birth and early childhood growth in relation to maternal smoking, parity and infant breast-feeding: longitudinal birth cohort study and analysis. *Pediatr Res* 2002; 52: 863-7.
46. Agrelo F, Lobo B, Chesta M, Berra S, Sabulsky J. Crecimiento de niños amamantados y alimentados con biberón hasta los 2 años de vida: estudio CLACYD, 1993-1995. *Rev Panam Salud Publica* 1999; 6: 44-52.
47. Atalah Samur E, Castillo Lancellotti C. Growth of exclusively breast-fed Chilean infants in relation to new 1994 WHO Reference Charts. *Arch Latinoam Nutr* 1997; 47: 29-33.
48. Castillo C, Atalah E, Riumallo J, Castro R. Lactancia natural y estado nutricional del lactante chileno. *Bol Oficina Sanit Panam* 1995; 119: 494-502.
49. Victora CG, Morris SS, Barros FC, De Onis M. The NCHS reference and the growth of breast- and bottle-fed infants. *J Nutr* 1998; 128: 1134-8.
50. Dewey KG. Growth characteristics of breast-fed compared to formula-fed infants. *Biol Neonate* 1998; 74: 94-105.
51. Birkbeck JA, Buckfield PM, Silva PA. Lack of long-term effect of the method of infant feeding on growth. *Hum Nutr Clin Nutr* 1985; 39: 39-44.
52. Tullsdahl J, Pettersson K, Andersson SW, Hulthen L. Mode of infant feeding and achieved growth in adolescence: early feeding patterns in relation to growth and body composition in adolescence. *Obes res* 1999; 7: 431-7.
53. Gillman MW, Rifas-Shiman SL, Camargo CA Jr, Berkey CS, Frazier AL, Rockett HR, Field AE, Colditz GA. Risk of overweight among adolescents who were breastfed as infants. *JAMA* 2001; 285: 2461-7.
54. Armstrong J, Reilly JJ. Breastfeeding and lowering the risk of childhood obesity. *Lancet* 2002; 359: 2.003-4.
55. Kramer MS, Barr RG, Leduc DG, Boisjoly C, McVey-White L, Pless IB. Determinants of weight and adiposity in the first year of life. *J Pediatr* 1985; 106: 10-4.
56. Sinha A, Kumar AR. Infant growth in relation to feeding practices in low income families. *Indian Pediatr* 1991; 28: 57-64.
57. Kuczmarski RJ, Ogden CL, Guo SS, Grummer-Strawn LM, Flegal KM, Mei Z, Wei R, Curtin LR, Roche AF, Johnson CL. 2000 CDC Growth Charts for the United States: methods and development. *Vital Health Stat* 2002; 246: 1-190.
58. Heinig MJ, Nommsen LA, Peerson JM, Lonnerdal B, Dewey KG. Energy and protein intakes of breast-fed and formula-fed infants during the first year of life and their association with growth velocity: the DARLING Study. *Am J Clin Nutr* 1993; 58: 152-61.
59. Butte NF. The role of breastfeeding in obesity. *Pediatr Clin North Am* 2001; 48: 189-98.
60. Simondon KB, Simondon F, Costes R, Delaunay V, Diallo A. Breast-feeding is associated with improved growth in length, but not weight, in rural Senegalese toddlers. *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 959-67.
61. Molbak K, Jakobsen M, Sodemann M, Aaby P. Is malnutrition associated with prolonged breastfeeding?. *Int J Epidemiol* 1997; 26: 458-9 (letter).
62. Nubé M, Asenso-Okyere WK. Large differences in nutritional status between fully weaned and partially breast fed children beyond the age of 12 months. *Eur J Clin Nutr* 1996; 50: 171-7.
63. Caulfield LE, Bentley ME, Ahmed S. Is prolonged breastfeeding associated with malnutrition?. Evidence from nineteen demographic and health surveys. *Int J Epidemiol* 1996; 25: 693-703.
64. Fawzi WW, Herrera MG, Nestel P, El Amin A, Mohamed KA. A longitudinal study of prolonged breastfeeding in relation to child undernutrition. *Int J Epidemiol* 1998; 27: 255-60.
65. Victora CG, Vaughan JP, Martinez JC, Bracelos LB. Is prolonged breast-feeding associated with malnutrition?. *Am J Clin Nutr* 1984; 39: 307-14.
66. Brakohiapa LA, Yartey J, Bille A, et al. Does prolonged breastfeeding adversely affect a child's nutritional status?. *Lancet* 1988; 2: 416-8.
67. Grummer-Strawn LM. Does prolonged breastfeeding impair child growth? A critical review. *Pediatrics* 1993; 91: 766-71.
68. Marquis GS, Habicht J-P, Lanata CF, Black RE, Rasmussen KM. Association of breastfeeding and stunting in Peruvian toddlers: an example of reverse causality. *Int J Epidemiol* 1997; 26: 349-56.
69. Marquis GS, Habicht J-P, Lanata CF, Black RE, Rasmussen KM. Breast milk or animal-product foods impeded linear growth of Peruvian toddlers consuming marginal diets. *Am J Clin Nutr* 1997; 66: 1.102-9.
70. Kato N, Takaishi M. A longitudinal study of the physical growth of Japanese infants. *Ann Hum Biol* 1.999; 26: 353-63.
71. Rider E, Samuels R, Wilson K, Homer C. Physical growth, infant nutrition, breastfeeding, and general nutrition. *Curr Opin Pediatr* 1996; 8: 293-7.

Conferencia de Clausura

Corazones univentriculares. Treinta años después*

M.J. MAÎTRE AZCÁRATE

Servicio de Cardiología Pediátrica. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Universidad de Alcalá de Henares. Madrid.

“Cuando se me propuso desarrollar el tema de la Conferencia de Clausura del Memorial Guillermo Arce- Ernesto Sánchez Villares, y reflexionando sobre los aspectos que a lo largo de estos años he desarrollado en mayor profundidad., fueron tres los que vinieron a mi mente: la transposición de las grandes arterias⁽¹⁻⁵⁾, el defecto del septo atrio-ventricular^(6,7) y el corazón univentricular. Finalmente mi decisión, apoyada por la opinión del Profesor Crespo, se inclinó por esta última patología. En ello influyó no sólo que considero que mis aportaciones al estudio de estos corazones han sido las más originales⁽⁸⁻¹⁴⁾, sino que la experiencia acumulada por nuestra “ Unidad Médico Quirúrgica” del Hospital Ramón y Cajal, en el diagnóstico anatómico de sus variantes, el manejo médico y las indicaciones quirúrgicas, son pioneras en el país y representan en la actualidad una serie larga que nos permite, ya en este momento elaborar curvas de supervivencia.”

En los primeros años del estudio de las cardiopatías congénitas, hace ya más de 30 años, los paciente portadores de lo que llamábamos ventrículo único, se incluían dentro de las cardiopatías complejas y representaban una curiosidad diagnóstica, en cualquier caso sin ninguna posibilidad de corrección / paliación quirúrgica. La mortalidad representaba casi el 96% de los casos, pasando a ser el 4% restante un hallazgo de los servicios de cardiología de adultos, resultado de la existencia de algunas formas “ protegidas espontáneamente “.

En aquella época, las características anatómicas del corazón univentricular no estaban bien definidas, incluyéndose en este concepto, algunas formas de defectos del septo atrioventricular (canal AV), de predominio derecho o izquierdo. Los trabajos de Anderson, Liberthson y Quero⁽¹⁵⁻¹⁷⁾, comenzaron a establecer las diferencias con los cabalgamientos valvulares; del mismo modo que se excluyeron algunos casos con comunicaciones interventriculares muy amplias y remanente septal casi inexistente, incluidas inicialmente, en las series de ventrículo único, como el tipo C de Van Praagh⁽¹⁸⁾.

La aplicación de las técnicas paliativas a estos pacientes, atrioseptostomía de Rashkind, atrioseptectomía (Blalock-Hanlon), y aquellas dirigidas a regular el flujo pulmonar, anastomosis aortopulmonares y cerclaje de la arteria pulmonar, proyectaron un rayo de esperanza sobre estas malformaciones (existiendo casos de supervivencia prolongada con estas técnicas). A lo largo de estos años se han desarrollado otros modos de actuación quirúrgica “ llamados correctores “ que, aplicados de manera idónea a este grupo de enfermos, con cirugía paliativa previo no, han permitido disminuir de manera significativa la mortalidad. Nos referimos a las técnicas de derivación veno-atrío-pulmonar de las que hablaremos más adelante, ya que las técnicas de septación ventricular, aunque se han reavivado recientemente⁽¹⁹⁾, tienen una escasa aplicación y persisten los malos resultados.

*Trabajo elaborado por la Dra. Maître Azcárate en nombre y como homenaje al Dr. Manuel Quero Jiménez, siguiendo el texto que estaba preparando, cuando falleció el 22.08.2003, para el acto de recepción de la Medalla del XVI Memorial Guillermo Arce-Ernesto Sánchez Villares.

Breve recuerdo embriológico

En la fase de tubo recto, el esbozo de las aurículas, está exclusivamente conectado con el futuro ventrículo izquierdo (ventrículo principal), mientras que el *bulbus cordis*, futuro ventrículo derecho, no posee conexión directa con los atrios, sino a través del ventrículo principal. Muy ligeramente después de producirse la formación del asa cardíaca (Fig. 1a), en el horizonte XII-XIII de Streeter, se inicia la expansión del canal auriculoventricular hacia el *bulbus cordis*, al mismo tiempo que se divide en dos orificios mediante el desarrollo de los cojines endocárdicos (Fig.1b). Este movimiento, en el que el *bulbus cordis* adquiere su cámara de entrada auricular, se completa en el horizonte XVIII de Streeter. Es probablemente la detención de la migración del canal atrioventricular hacia el *bulbus cordis*, el origen del ventrículo izquierdo de doble entrada, mientras que la exageración de ese movimiento de expansión hacia ese esbozo ventricular, sería el origen del ventrículo derecho de doble entrada siempre menos frecuente⁽¹³⁾.

Recuerdo anatómico

Tras lo anteriormente expuesto, podemos definir, por lo tanto al corazón univentricular^(20,21), *como aquella entidad anatómica caracterizada por presentar una sola cavidad ventricular, dotada de cámara de entrada y porción trabeculada completas y bien desarrolladas, con la que conectan ambos atrios,* "conexión atrioventricular-univentricular" (Fig. 2). A esta cámara se la llamará cámara ventricular principal. En la mayoría de los casos se logra detectar el resto del otro ventrículo, al que llamamos cámara accesoria, que se caracteriza por no poseer seno de entrada completo. Este concepto se mantiene aunque el resto ventricular (cámara accesoria), reciba parte de uno de los orificios auriculoventriculares (< 50%). Un cabalgamiento mayor de uno de los orificios, haría cambiar el diagnóstico, denominándose estos casos "cabalgamiento mitral ó tricúspide"

El tipo de conexión ventrículo, arterial no define la malformación, pudiendo existir muchas variantes. Cuando de la cámara accesoria se origina una o ambas arterias, se la denomina cámara de salida, mientras que cuando permanece aislada de los vasos se la denomina divertículo trabeculado. En la mayoría de los casos la cámara ventricular principal y la cámara accesoria se comunican por el foramen ventriculocameral.

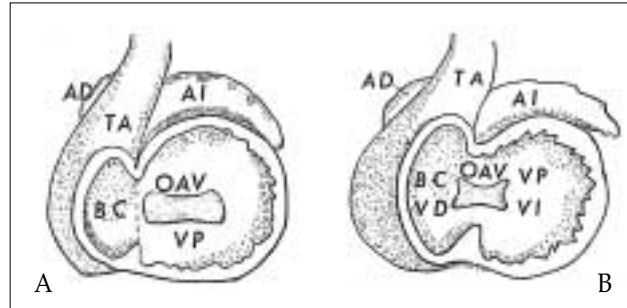


Figura 1. Desarrollo embriológico. En A, se ha iniciado la fase de asa cardíaca. El orificio auriculoventricular común (OAV) que drena el atrio izquierdo (AI) y el derecho (AD) se conecta sólo con el ventrículo primitivo (VP). El *bulbus cordis* (BC), esbozo del futuro ventrículo derecho, no posee cámara de entrada, pero sí de salida (TA). En B, el canal auriculoventricular se está incorporando al ventrículo derecho y se inicia la división del mismo en dos orificios. VD ventrículo derecho; VI ventrículo izquierdo.



Figura 2. Estudio anatómico de un ventrículo de doble entrada. En A: corte transversal a nivel del anillo auriculoventricular y visto el corazón desde atrás. Se aprecian los dos orificios auriculoventriculares izquierdo (OI) y derecho (OD). En B, corte en castaño desde la punta cardíaca. Se aprecia una sola cavidad ventricular (cavidad principal: CP), que recibe a los dos orificios cuyos músculos papilares se distribuyen en el interior ventricular. Obsérvese como el orificio izquierdo es de menores dimensiones que el derecho, resultado de una estenosis del mismo.

Ya hemos comentado más arriba como es probable que se desarrolle un ventrículo izquierdo de doble entrada. Desde un punto de vista diagnóstico práctico en el ecocardiograma o angiografía, lo identificaremos, porque la cámara accesoria se situará siempre en el tercio superior del total de la masa cardíaca (Figs. 3 y 4). Por el contrario en el corazón univentricular tipo derecho (Fig. 4), se colocará siempre en el tercio inferior del total de la masa cardíaca, lo que representa un dato de gran utilidad para el diagnóstico por imagen. En aquellos casos en los que la cámara accesoria no se comunica con la cavidad ventricular principal, ésta gene-

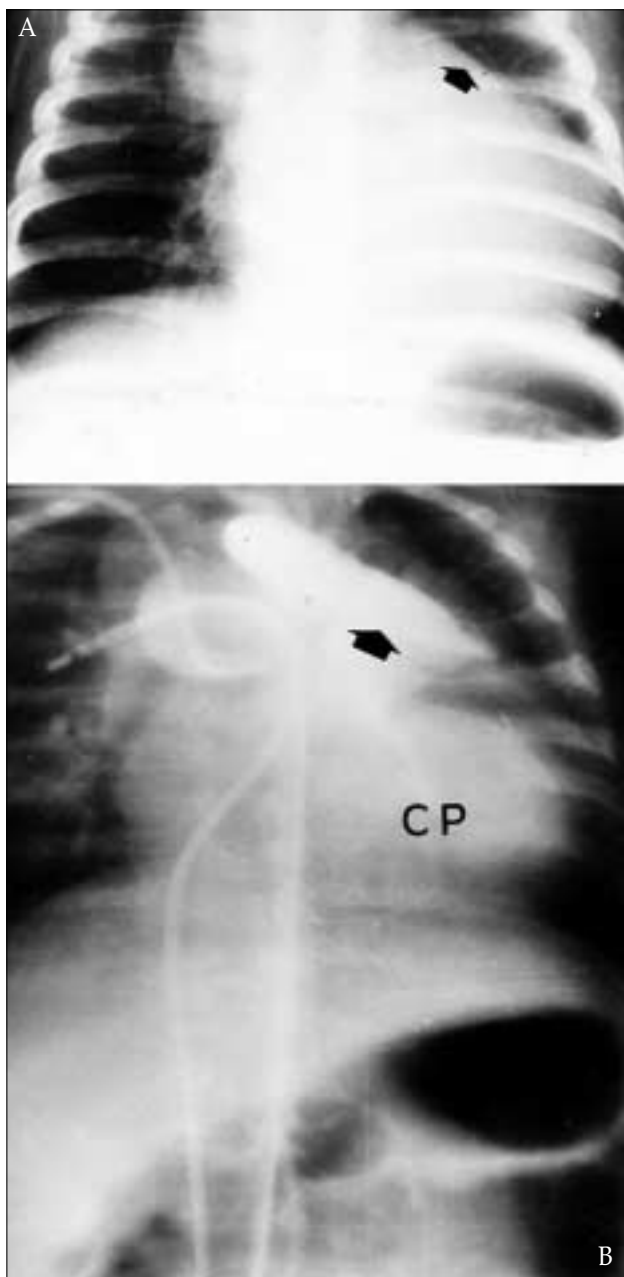


Figura 3. En A, radiografía de tórax de un caso de corazón univentricular tipo izquierdo con cámara accesoria superior e izquierda. La cámara accesoria (flecha), rectifica el borde superoizquierdo de la silueta cardíaca. En B, angiografía demostrando la posición superior, en este caso izquierda, del resto ventricular derecho (flecha), del que se origina la aorta. CP cavidad principal en una posición inferior.

ralmente se transforma en una cavidad virtual imposible de detectar con los métodos diagnósticos habituales; a este tipo

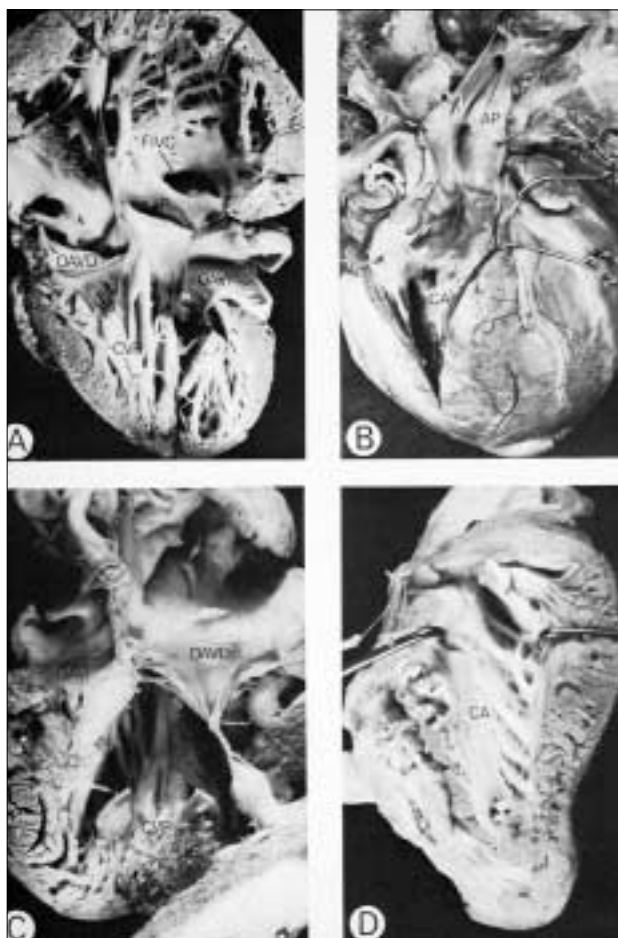


Figura 4. Esquema de los tipos fundamentales de corazón univentricular. A: Ventriculo de doble entrada tipo izquierdo (CVP), la cámara accesoria (CA) de la que se origina la aorta (AO), se localiza en el tercio superior del total de la masa cardíaca. La colocación de la aorta y de la arteria pulmonar respecto a la aurícula derecha (AD) e izquierda (AI), condiciona la dirección de los flujos que favorecen, en este caso, el paso de sangre oxigenada a la aorta. En B, características del corazón univentricular tipo derecho, la cámara accesoria se coloca en el 1/3 inferior. En este caso la relación entre vasos y aurículas, provoca mayor desaturación aórtica.

de corazón univentricular le llamamos indeterminado. En estos casos, sólo los cortes anatómicos permiten identificar el tipo de ventrículo de que se trata al determinar la colocación de la cámara accesoria. Si bien en los casos de ventrículo derecho de doble entrada, el resto ventricular izquierdo se puede reconocer con el corazón en la mano como la masa muscular que queda delimitada por ambas arterias coronarias⁽¹³⁾, en la práctica diaria no es fácil dicha identi-

ficación que, por otro lado y desde un punto de vista de actuación médico quirúrgica, revierte escasa importancia.

Aproximación diagnóstica

El ecocardiograma es en la actualidad el método diagnóstico más rápido útil y fiable, pero los que iniciamos esos estudios en épocas anteriores, tuvimos que recurrir al electrocardiograma para realizar el diagnóstico de sospecha. Nosotros elaboramos unos patrones electrocardiográficos, generalmente válidos por debajo del año de edad (más tarde se modifican por la aparición de hipertrofias y sobrecargas) que permitían no sólo sospechar la malformación, sino identificar la cámara accesoria y por ende el tipo de corazón univentricular ante el que nos encontrábamos. La descripción de estos patrones, relativamente compleja, se sale del propósito de esta revisión⁽²⁴⁾. Sin embargo, es importante conocer un aspecto de relevancia clínica. Debido al largo recorrido y la distribución anormal del tejido de conducción en estos corazones, existe con frecuencia algún tipo de alteración en la conducción atrioventricular, manifestada como bloqueo AV de primer grado (espacio PR. largo), no siendo extraña, la aparición de bloqueo AV completo en el seguimiento de estos pacientes y como parte de su historia natural⁽²⁴⁻²⁶⁾. La repercusión clínica que esto implica, con la necesidad de implantar un marcapasos, representa uno de los factores de riesgo y ensombrece el pronóstico a largo plazo en esta malformación.

En el estudio de una cardiopatía compleja es de gran utilidad realizar una análisis segmentario, es decir, un estudio que se inicia en las conexiones venosas sistémicas y pulmonares, pasando por los atrios los orificios auriculoventriculares y las grandes arterias, con su origen, orificios sigmoideos y distribución arterial periférica. De esta manera entenderemos no sólo la malformación desde el punto de vista anatómico, sino la dirección de los flujos arteriales y venosos y por ende la fisiopatología de cada caso. La combinación de todas estas variables, hace que las formas de corazón univentricular sean muy numerosas y difíciles de resumir, por ello nos limitaremos a la descripción de las más frecuentes en la práctica clínica.

Nivel visceral

La mayoría de los casos de corazón univentricular corresponden a un *situs solitus* (posición visceral normal): vena cava, hígado y aurícula derecha conectados entre sí y situa-

das a la derecha. Son raros los casos de *situs inversus*: vena inferior en conexión con el hígado y la aurícula derecha colocados a la izquierda, pero no son infrecuentes los casos sin conexión entre el hígado-cava y la aurícula derecha (*situs ambiguus*), aspecto este que complica el manejo quirúrgico y que se asocia con frecuencia al corazón univentricular de tipo derecho⁽²⁷⁾.

Nivel atrioventricular

Desde un punto de vista clínico tiene una gran relevancia y es un aspecto que debe de estudiarse con rigurosidad. Los dos atrios pueden conectar con la cavidad principal por medio de un orificio común, o dos orificios y puede existir algún tipo de cabalgamiento valvular. Pero quizás lo más significativo para señalar, es la presencia de estenosis o imperforaciones valvulares, generalmente, del orificio auriculoventricular izquierdo (Fig. 5) y las insuficiencias de ambos^(8,10). Los efectos hemodinámicos que la presencia de estenosis o atresia de la válvula AV izquierda ocasionan sobre el retorno venoso pulmonar, con el consecuente estasis e hipertensión pulmonar, obligan a un diagnóstico muy precoz para proceder a su rápida resolución. Esta consistirá en la apertura, bien mediante un catéter con balón (Rashkind), o cuchilla del septo atrial, con el fin de liberar al atrio izquierdo de dicha presión y al árbol vascular pulmonar de la hipertensión venocapilar existente (Fig. 5). En ocasiones el orificio creado no es suficiente y debe recurrirse a la resección quirúrgica del tabique auricular (Blalock-Hanlon).

Nivel ventricular

El siguiente segmento a estudiar corresponde al ventricular del que ya hemos comentado sus características fundamentales. Quizás añadir que la posición de la cámara accesoria, derecha o izquierda, está en relación con el tipo de asa cardíaca, siendo en un 40% de los casos asa D (giro normal del asa cardíaca) y el resto asa L o de tipo indeterminado. Es éste también el momento de analizar el tamaño del foramen ventrículo cameral, si éste es pequeño, se sospechará la presencia de hipoplasia o estenosis del vaso que se origine del resto ventricular derecho. Es importante recordar que en la evolución natural, es posible el cierre progresivo del foramen (Fig. 6) que se ve favorecida por la realización de un cerclaje de la arteria pulmonar, que en ocasiones precisa de una apertura quirúrgica^(28,29).

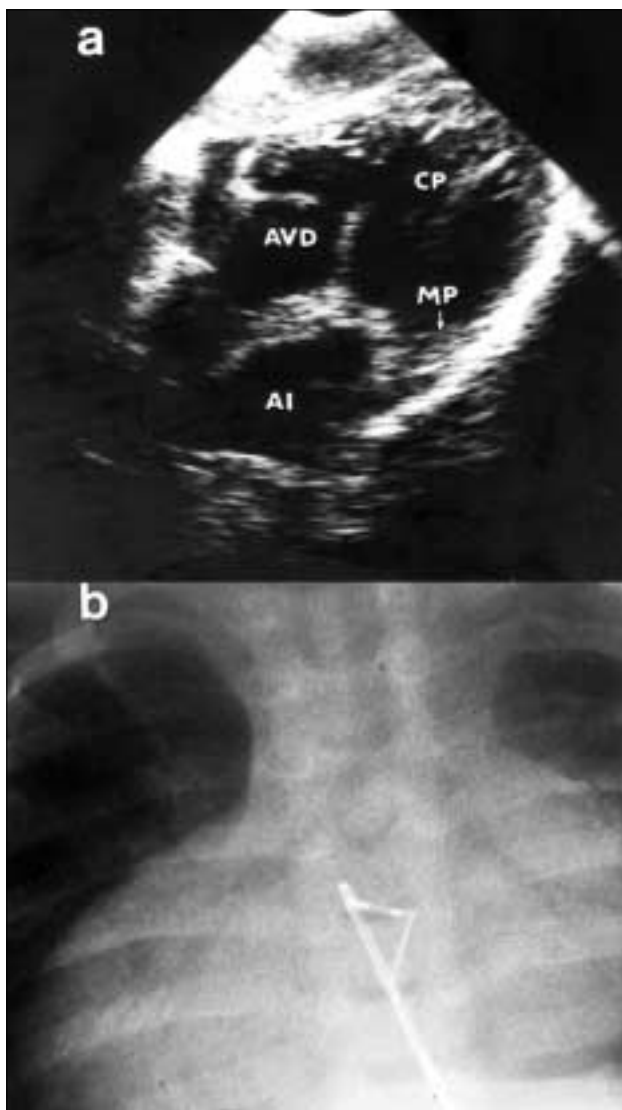


Figura 5. En a, estudio ecocardiográfico de un corazón univentricular tipo izquierdo, con estenosis de la válvula auriculoventricular izquierda. Obsérvese como el orificio derecho (AVD) es amplio y las valvas se abren, mientras que el que drena el atrio izquierdo (AI), permanece casi cerrado por la malformación del aparato valvular y de los músculos papilares (MP). CP, cavidad principal. En b, un caso similar en el que se está procediendo a la apertura del septo atrial con cuchilla, ante el fracaso de una atrioseptostomía con balon (Rashkind).

Nivel arterial

En nuestro camino diagnóstico, el siguiente paso es el estudio de los vasos, tanto de su origen como de las características de sus sigmoideas y del recorrido arterial. La aorta



Figura 6. Estudio ecocardiográfico de un caso de corazón univentricular tipo izquierdo. En a, la arteria pulmonar se origina de la cámara principal (no visible en este corte) y la aorta del resto ventricular derecho. La flecha señala la obstrucción (OBS) subaórtica provocada por el foramen ventriculocameral. En b, la muestra Doppler a ese nivel detecta un gradiente superior a 100 mm de Hg.

y la pulmonar pueden adoptar una posición: a) concordante, la aorta nace de la cavidad ventricular principal tipo izquierdo y la pulmonar del resto ventricular derecho; b) discordante (Fig. 7), la situación inversa, la arteria pulmonar nace del ventrículo principal y la aorta del resto ventricular derecho; c) en doble salida, bien de la cámara ventricular principal o de la cámara accesoria, y d) cabalgando alguno de los orificios sigmoideos o ambos. Esta variable disposición de los vasos y su relación, alejada o próxima, con el atrio que recibe la sangre venosa pulmonar oxigenada o a la que recibe la sangre venosa sistémica, es la que



Figura 7. Otro caso de ventrículo de doble entrada tipo izquierdo con discordancia ventrículo arterial. En A, el vaso que se origina de la cavidad principal (CV), se bifurca en dos ramas y corresponde a la arteria pulmonar. En B, se aprecia el origen del otro vaso (Ao), de un resto ventricular derecho situado a la derecha y superior y en comunicación con el ventrículo principal a través del foramen ventriculocamerale (asterisco) amplio. S: remanente del septo de salida que separa ambas cámaras.

condicionará, en parte, la presencia de mayor o menor grado de saturación de O₂ en la aorta⁽¹¹⁾.

Simultáneamente al estudio de la posición de las grandes arterias analizaremos la presencia de estenosis de sus sigmoideas, que como en el caso de los orificios auriculoventriculares son obligatorios a la hora de la sintomatología. En los casos en los que la aorta se origina del resto ventricular derecho, si el foramen ventriculocamerale es pequeño, el desarrollo de este vaso es con frecuencia pobre y la

presencia de coartación de aorta asociada frecuente. Estos pacientes en los que a la coartación de aorta y bajo gasto sistémico se asocia flujo aumentado pulmonar, por originarse la arteria pulmonar de esta cavidad, presentan un cuadro clínico de insuficiencia cardíaca congestiva y cianosis de mezcla. Por el contrario, si es la arteria pulmonar, será ésta la peor desarrollada, las ramas serán pequeñas y recibirán poco flujo, en estos casos la aorta nace del ventrículo principal, es de buen tamaño y sin obstrucciones, por lo que debido al pobre flujo pulmonar el cuadro clínico será muy similar al de la tetralogía de Fallot, con isquemia pulmonar, cianosis y sin insuficiencia cardíaca.

Cuadro clínico

Existen, como ya hemos visto, dos cuadros clínicos fundamentales, los que cursan con insuficiencia cardíaca congestiva y subcianosis y los que cursan con hipoxemia (cianosis) como cuadro clínico fundamental. Pero existen situaciones mixtas, derivadas de la relación espacial y características funcionales de arterias y válvulas AV; y así hay casos con cianosis e insuficiencia cardíaca, en ellos no existe estenosis pulmonar, pero los flujos preferenciales hacen que la aorta reciba sangre procedente de la aurícula venosa sistémica. Por otro lado, los casos, bastante frecuentes, con estenosis de la válvula auriculoventricular izquierda presentan un cuadro típico de estenosis mitral.

Orientación médico quirúrgica

Llegados a este momento del estudio de un neonato con esta patología y en un plazo no superior al mes de edad, debemos tener realizado un estudio anatomofuncional completo y una orientación sobre la pauta de tratamiento a seguir a lo largo de su evolución, prevista y esperada. Para ello generalmente, basta el realizado mediante ecocardiografía y Doppler. El fin último que debemos conseguir, es preparar a cada paciente de la manera idónea, para que pueda alcanzar la situación fisiológica óptima que le permita beneficiarse de las técnicas de derivación cavo-atrio-pulmonar.

Dichas técnicas consisten básicamente en derivar la sangre venosa sistémica (venas cavas), directamente al árbol pulmonar para favorecer la oxigenación y descargar al único ventrículo funcionando del estrés que el manejo de las dos circulaciones, sistémica y pulmonar, le ocasiona⁽³⁰⁻³⁶⁾. Para que este nuevo sistema circulatorio, en el que no existe

bomba impulsora en el territorio venoso sistémico, función^(37,38), deben darse una serie de condiciones en el árbol pulmonar, relacionadas con su tamaño, presión y resistencias, así como una buena función del ventrículo receptor (cámara ventricular principal), que permita al flujo de sangre fluir de manera adecuada a su través y alcanzar el atrio izquierdo y la aorta^(39,40). Inicialmente se desarrollaron técnicas que utilizaban todo, o parte del atrio venoso sistémico como bomba impulsora, entre las cavas y la arteria pulmonar, técnica de Fontan, con la idea de favorecer la circulación pulmonar (Fig.8). Pero en la evolución, el comprobar que la contracción auricular contribuye muy poco al gasto pulmonar y que el estasis del atrio derecho provoca su dilatación y arritmias severas de difícil manejo, fue el motivo de que se obviara dicho atrio y se realizara la conexión directa de la vena cava superior con la rama pulmonar derecha de la arteria pulmonar (cirugía de Glenn) y anastomosis posterior o simultánea de la vena cava inferior a la rama pulmonar izquierda (bicavopulmonar en uno o dos tiempos) (Fig.9).

Es fácil comprender que en este nuevo modelo circulatorio, con o sin aurícula presente (Fig. 10), cualquier obstrucción, elevación de presión o resistencias, disfunción del ventrículo principal etc... puede llevar al fracaso quirúrgico o a la imposibilidad de realizar dichas técnicas, manteniéndose en estos casos al paciente con la cirugía paliativa de manera indefinida^(41,42). Por ello decimos que **es en este primer mes de la vida, en el que se decide el futuro de estos pacientes**, insistiendo en que el diagnóstico precoz, es básico, para preparar al paciente con las técnicas paliativas a nuestro alcance. Así, ante un caso con coartación de aorta e hiperaflujo pulmonar, será obligada la resección de la coartación y la práctica de un cerclaje de la arteria pulmonar al objeto de prevenir la hipertensión pulmonar resultante. En los casos con estenosis de la válvula AV izquierda, se procederá a la apertura del septo atrial con cualquiera de los métodos ya comentados, para también evitar el desarrollo de hipertensión venocapilar, mientras que en los casos con hipoxia severa por hipoaflujo pulmonar, y en ambiente de PGE2 para mantener el *ductus* abierto, se procederá a la práctica de una fístulasistémico pulmonar si la hipoxemia es severa.

Son excepcionales los casos con flujo pulmonar pobre pero que no desarrollan hipoxemia severa al nacimiento;



Figura 8. Valoración funcional de un caso operado con Fontan fenestrado. En a, el asterisco señala una parte del atrio derecho, separado del resto del corazón por un parche que dirige el retorno venoso sistémico desde el atrio a la arteria pulmonar (no visible en ese corte). El Doppler Color permite ver el jet de flujo (flecha) que a través de un pequeño orificio, permite el escape desde el territorio venoso sistémico a la aurícula venosa pulmonar. Se aprecian los dos orificios derecho e izquierdo (OI, OD), abiertos a la cámara ventricular principal. En b, el Doppler colocado en la fenestración, detecta una diferencia de presión de 19 mm de Hg. entre el resto del atrio derecho (asterisco) y el atrio izquierdo. Se aprecia cómo sangre cianótica se mezcla con sangre oxigenada del atrio izquierdo.

generalmente, corresponden a casos ideales en los que la arteria pulmonar se origina de la cámara accesoria y el foramen ventriculocameral no es muy amplio. En estos casos se deben evitar las cirugías paliativas y, para mejorar la hipoxia progresiva (resultante del cierre progresivo del foramen

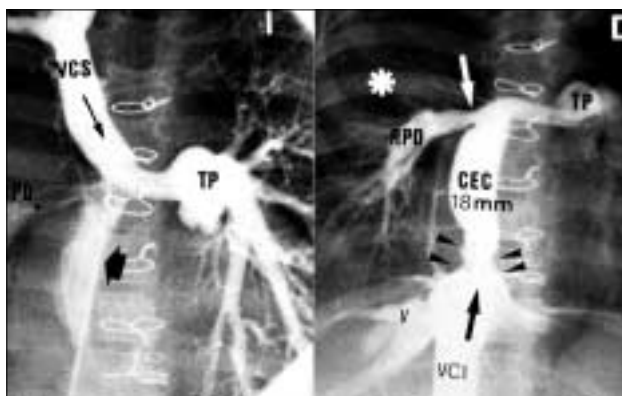


Figura 9. Derivación bicavopulmonar. Estudio angiográfico a la izquierda I, se observa la anastomosis entre la vena cava superior (VCS), al árbol pulmonar (TP). La rama pulmonar derecha (RPD) se rellena mal. La flecha negra señala cierto flujo retrógrado que rellena la porción del conducto inferior. A la derecha D, angiografía en la vena cava inferior (VCI) que muestra el conducto extracardíaco (CEC), que conecta directamente con el árbol pulmonar (TP). En esta angiografía se comprueba la existencia de varias estenosis en la rama pulmonar derecha (flecha y asterisco).

ventrículo cameral y del aumento de la superficie corporal) realizar la técnica de Glenn en primera intención, a partir de los 3-4 meses (anastomosis de la vena cava superior a la rama pulmonar derecha). Antes de esta edad las presiones elevadas del recién nacido contraindican este tipo de cirugía.

Los pobres resultados obtenidos con las técnicas de derivación cavo-atrio-pulmonar, realizadas en los primeros tiempos en edades tardías (7-10 años), son, generalmente, debidas a la presencia de pequeñas lesiones residuales no totalmente paliadas (persistencia de estenosis mitral, hiperflujo pulmonar y presiones elevadas), o inherentes a la propia técnica quirúrgica (distorsiones del árbol pulmonar originadas por fístulas con el crecimiento, angulación de las ramas por un cerclaje de la arteria pulmonar etc...), que pasaron inadvertidas y que con el tiempo son de difícil solución y han actuado de manera irreversible sobre el árbol pulmonar^(41,42). Por ello se ha modificado la tendencia actual, siendo aconsejable, en primer lugar, evitar al máximo las paliaciones y realizar lo más precozmente (4-6 meses) la cirugía de cavopulmonar parcial y en caso de paliación inevitable proceder en el plazo de 12 meses, a un estudio hemodinámico con el fin de proceder, si ello es posible, a la cirugía derivativa.

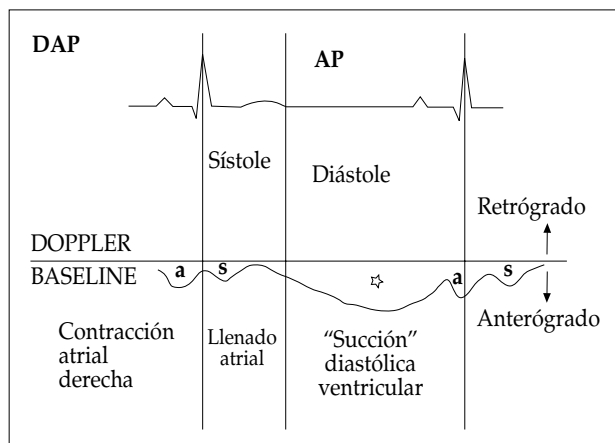


Figura 10. Estudio Doppler pulsado realizado a la arteria pulmonar (AP), en un caso de derivación atrio-pulmonar (DAP). Se aprecia la laminaridad del mismo, sin pulsatilidad durante la sístole (S) y la escasa significación del flujo provocado por la contracción atrial (a). El mayor volumen de flujo discurre por el árbol pulmonar durante la diástole (asterisco), fase que corresponde al llenado ventricular de la cavidad principal (succión diastólica ventricular).

Valoración hemodinámica

Un estudio angiohemodinámico completo es indispensable para la toma de decisiones antes de la práctica de cualquiera de las técnicas de derivación veno-atrio-pulmonar.

En el modelo experimental desarrollado por Choussat/Fontan (1978)⁽³¹⁾, comprobaron que para que el nuevo modelo circulatorio funcionara, debían cumplirse unos ciertos requisitos que se conocieron como criterios de Choussat/Fontan. Con el tiempo y a la vista de los resultados y seguimiento de los enfermos operados, se ha visto que alguno de esos criterios no son fundamentales para una buena evolución postquirúrgica, mientras que otros, no considerados previamente son indispensables para el adecuado funcionamiento del sistema. En el momento actual se considera el caso ideal para este tipo de cirugía el que cumple los siguientes criterios.

Criterios previos de Fontan a la cirugía :

1. Relación del diámetro pulmonar/aorta de 0,75.
2. Presión media de la arteria pulmonar \leftarrow 15 mm de Hg.
3. Resistencias pulmonares \leftarrow 2 u m^2
4. Fístulas no distorsionantes del árbol pulmonar.

5. Válvulas AV normofuncionantes.
6. Función sistólica ventricular normal FE > 60%.
7. Función diastólica normal.
8. No obstrucción a la eyección aórtica.
9. Falta de hipertrofia del ventrículo principal.

Los otros criterios, como volumen del atrio normal, drenajes venosos sistémicos normales, presencia de ritmo sinusal y el tipo anatómico de la cámara ventricular principal (mejor si se trata de un ventrículo principal tipo izquierdo), aunque intervienen en una evolución favorable, no influyen en el pronóstico ni a corto ni a medio plazo.

Lamentablemente no todos los pacientes cumplen estos criterios, que con frecuencia y en un afán de ofertar alguna posibilidad quirúrgica, se incumplen parcialmente a la hora de seleccionar los casos, por lo que los resultados en relación a la morbimortalidad se alteran. No es por ello infrecuente que algunos pacientes intervenidos con presiones pulmonares muy en el límite superior de lo aceptado, o con distorsiones en el árbol pulmonar limitantes, se orienten de primera intención a la cirugía de tipo Fontan fenestrado^(43,44), o bien sea preciso realizarla en el postoperatorio inmediato (Fig. 8). Consiste en la apertura de un orificio de unos 3 mm de diámetro en el parche atrial (o en el conducto de vena-cava inferior rama pulmonar izquierda), que aísla las venas cavas del corazón izquierdo, para descargar la presión del territorio venoso sistémico que se encuentra elevada, debido a las obstrucciones, lo que conduce a una bajo gasto derecho muy significativo y a la muerte. El precio a pagar por la supervivencia, es la aparición de ligera cianosis, como resultado del cortocircuito liberador derecha a izquierda que se establece.

Resultados quirúrgicos

Es importante señalar que los resultados quirúrgicos de nuestra serie no se refieren exclusivamente a los casos con corazón univentricular. Existen muchas otras patologías que puede beneficiarse de estas técnicas, ante la imposibilidad de realizar una cirugía tipo biventricular, como son los casos con ventrículo derecho o izquierdo inviables, bien hipoplásicos o lo suficientemente pequeños como para no poder mantener el gasto cardíaco adecuado, y la enfermedad de Ebstein^(45,46).

En nuestro grupo en un primer momento, la técnica utilizada fue la cirugía de Fontan o sus variantes⁽⁴⁷⁾. La super-

vivencia en estos casos en un seguimiento de 21 años queda expresada en la fig. 11 (61%), lo que representa una cifra todavía baja. Sin embargo, no debemos olvidar que en este grupo se incluyen enfermos intervenidos a edades muy tardías, por corresponder a los primeros años del inicio de la técnica, portadores de lesiones residuales o ventrículos deteriorados. Las complicaciones observadas con esta cirugía entre las que hay que destacar la trombosis del atrio derecho secundario al estasis, y las arritmias por la dilatación de dicho atrio⁽⁴⁷⁻⁴⁹⁾, dirigieron la actuación de todos los grupos, hacia la práctica de la técnica de Glenn modificada (anastomosis de la vena cava superior a la rama pulmonar derecha con flujo distribuido a ambos pulmones), y en un tiempo posterior o simultáneo si el caso lo permite, realizar la anastomosis de la vena cava inferior a la rama pulmonar izquierda. Con este tipo de actuación la mortalidad ha disminuido. Es obvio que el realizar la reconexión total tipo bicavopulmonar en uno o dos tiempos, y sobre todo de manera precoz, disminuye la mortalidad y así los pacientes en los que se planeo esta estrategia la supervivencia acumulada, mejoró significativamente, como puede observarse en la Fig.11 (supervivencia a 10 años, del 88%).

La estrategia de derivación en dos tiempos no está exenta de complicaciones atribuibles, en parte, a la técnica qui-

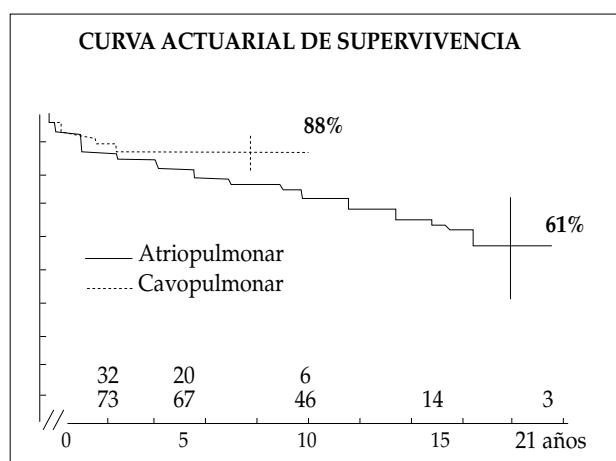


Figura 11. Curva actuarial de supervivencia. Se comprueba que con un período de seguimiento de sólo 10 años, para la cirugía de cavopulmonar en uno o dos tiempos, la supervivencia es del 88%. Mientras que para la técnica de Fontan (en un período más largo, 21 años), es del 61%. Podemos comprobar que la curva de Fontan para los diez años muestra claramente una supervivencia menor que para la cirugía cavopulmonar.

rúrgica (estenosis en las anastomosis), en parte, a la inadecuada valoración preoperatoria del paciente. Todas estas situaciones exigen la resolución de los problemas existentes con el fin favorecer el drenaje al pulmón del retorno venoso sistémico. La aparición del temido síndrome pierde proteínas, debe de ir seguido de un estudio hemodinámico para detectar posibles obstrucciones. Sin embargo, la experiencia demuestra que su aparición no siempre es el resultado de la elevación de la presión en el territorio de las cavas^(50,51). El fracaso del ventrículo principal, a lo largo de la evolución no tiene otro recurso que el trasplante para la supervivencia, de ahí la premura en el tratamiento quirúrgico precoz de estos pacientes⁽⁵²⁾.

Si recordamos las frases iniciales de este capítulo y las comparamos con estas últimas comprobamos que de "mortalidad 96% " y "curiosidad diagnóstica sin paliación ", hemos pasado en el recorrido de estos 30 años al estudio de curvas de supervivencia. Es cierto que el problema no está resuelto, pero hay que recordar que los "elegidos ", pueden disfrutar de una vida activa y normal, están integrados en nuestra sociedad y algunos desarrollan actividades de responsabilidad.

Sólo por ellos ha merecido la pena el esfuerzo.

BIBLIOGRAFÍA

- Quero M., Pérez Martínez V, Moreno F: Variantes de D-Transposición de los grandes vasos según el tipo de localización del cono muscular. Ref. *Pediatr* 9:63,1969.
- Quero Jiménez M, Castro Gussoni MC, Moreno Granados F, Pérez Díaz L: Transposition des gros vaisseaux. *Anatomie pathologique. Coeur* 4:177,1973.
- Quero Jiménez M, Pérez Martínez V: Uncommon conal pathology in complete dextrotransposition of the great arteries with ventricular septal defects *Chest* 66:411,1974.
- Quero Jiménez M, Casanova Gómez M, Burgueros Valero M, Quero Jiménez C, Raposo Sonnenfeld I, Santalla Rando A, Merino Batres G. Grosor de las paredes ventriculares en la transposición de las grandes arterias. Implicaciones diagnósticas y quirúrgicas. *Rev. Esp Cardiol* 32:81,1979.
- Baño Rodrigo A, Quero Jiménez M, Moreno Granados F, Gamallo Amat C: Wall thickness of ventricular chambers in transposition of the great arteries. *J. Thorac Cardiovasc Surgery* 79: 592,1980.
- Ugarte M, Enríquez de Salamanca F, Quero M. : Endocardial cushion defects. An anatomical study of 54 specimens. *Br. Heart J* 38:674, 1976.
- Quero Jiménez M, Arteaga Martínez M : Atrioventricular Septal Defects. En *Pediatric Cardiology*. Edited by Quero M, Arteaga M. Ediciones Norma. Madrid 1988.
- Quero M. Atresia of the left atrio-ventricular orifice associated with Holmes Heart. *Circulation* 42:739,1970.
- Quero Jiménez M. Alteraciones en la relación del canal aurículo-ventricular con el tabique interventricular. Estudio anatómico de un amplio espectro de malformaciones. Tesis Doctoral Facultad de Medicina Universidad Autónoma Madrid. 1972.
- Quero Jiménez M: Coexistence of single ventricle with atresia of one atrioventricular orifice. *Circulation* 1972:46,794.
- Quero Jiménez M, Merino G, Knapp K, Enríquez de Salamanca F, Alonso M: Aspects angiocardigraphiques du ventricule unique. *Arch Mal Coeur* 66: 1149,1973.
- Quero Jiménez M, Casanova M, Castro MC, Moreno F, Pérez Martínez V, Merino G: Electrocardiographic findings in single ventricle and related conditions. *Am Heart J* 66:449,1973.
- Quero Jiménez M, Pérez Martínez V, Maître Azcárate MJ, Merino Batres G, Moreno Granados F: Exagerated displacement of the atrioventricular canal towards the bulbous cordis (rightwars displacement of the valve) *Br Heart J* 35:65,1973.
- Quero Jiménez M, Moss AJ: Mitral valve abnormalities in single ventricle and related anomalies. *Circulation* 1975:52,901.
- Anderson Rh, Milo S, Ho SY, Wilkinson JL, Becker AE : The anatomy of straddling atrioventricular valves. En *Pediatric Cardiology*, vol 3 Becker AE. Losekoot TG, Marcelletti C, Anderson RH (eds) Churchill Livingstone Edinburg 1981 P, 411.
- Liberthson RR, Paul MH, Muster AJ, Arcilla R.A, Eckner FAO, Lev M: Straddling and displaced atrioventricular orifices and valves with primitive ventricles. *Circulation* 43: 213,1971.
- Quero Jiménez M, Otero Coto E: Straddling atrioventricular valves. Introduction. En *Pediatric Cardiology*. Vol.3 (ref!) p399. 1981.
- Van Praagh R, Van Praagh S, Vlad P, Keith JD: Diagnosis of the anatomic types of single ventricles. *Am. J. Cardiol.* 15:345,1965.
- Feldt RH, Mair DD, Danielson GK, Wallace RB, Mc Goon DC. Current status of the septation procedure for univentricular heart. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1981: 82,93.
- Anderson RH, Wilkinson JL, Macartney FJ, Tynan MJ, Shinebourne EA, Quero Jiménez M, Becker A: Classification and terminology of primitive ventricle. En *Pediatric Cardiology* 1977. Anderson RH, Shinebourne EA (eds) Churchill Livingstone Edinburg 1978 311.
- Anselmi G, Muñoz S, De la Cruz MV, De Pissani F, Blanco P: Diagnosis and classification of single ventricle. Report of seventeen cases with an anatomo-embryologic discussion. *Am J Cardiol* 21: 813,1968.
- Freedom RM, Bini RM, Dische R, Rowe RD: The straddling mitral valve morphological observations and clinical implications. *Eur J Cardiol* 8:27, 1978.

- 23.-Rosenquist GC. Overriding right atrioventricular valve in association with mitral atresia. *Am. Heart J* 87:26,1974.
24. Quero Jiménez M, Rico F, Casanova M, Quero C, Pérez Martínez V, M: The value of the electrocardiogram in the diagnosis of primitive ventricle. En *Pediatric Cardiology*. 1977 Anderson RH, Shinebourne EA. (eds) Churchill and Livingstone. Edinburg 1978 pag 339.
25. Anderson RH, Arnold R, Tapar MK, Jones RS, Hamilton DL. Cardiac specialized tissue in heart with an apparently single ventricular chamber (double inlet ventricle). *Am J Cardiol* 33:95,1974.
26. Becker AE, Wilkinson JL, Anderson RH. Atrioventricular conduction tissues in univentricular hearts of left ventricular type. *Herz* 4:166,1979.
27. Cabrera A, Quero Jiménez M, Pastor E, Quero J, Vera F, Cordero JL, Calvo C: Asplenia y polisplenia. Estudio anatómico de 27 casos y revisión de la literatura. *Rev. Lat de Cardiol* 2:83,1981.
28. Somerville J, Becú L, Ross D: Common ventricle with acquired subaortic obstruction. *Am J Cardiol* 34:206,1974.
29. Freedom RM, Sondeheimer H, Dische R, Rowe RD, Development of subaortic stenosis after pulmonary arterial banding for common ventricle *Am J Cardiol* 39:79,1977.
30. Fontan F, Boucicot FB, Baudet E, Simmoneur J, Gordon J, Gouffrant JM. Correction de l'atresie tricuspídenne raport de deux cas "corrigés par l'utilisation d'une technique chirurgicale nouvelle" *Ann Chir Torac Cardiovasc* 1971:10, 39.
31. Choussat A, Fontan F, Bessa P, Vallot F, Chauve A, Bricaud H. Selection criteria for Fontan's procedure. En Anderson RH, Shinebourne EA, (eds) *Pediatric cardiology 1977* Edinburg. Livingstone. 1978:559.
32. Kreutzer G, Galíndez E, Bono H, De Palma C, Laura JP. An operation for the correction of tricuspid atresia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1973:66:613.
33. Glenn WWL: Circulatory bypass of the right side of the heart, IV. Shunt between the superior vena cava and distal right pulmonary artery. Report of clinical application. *N Engl J. Med.* 1958: 259,117.
34. Azzolina G, Eufrate S, Pensa P. Tricuspid atresia. Experience in surgical management with a modified cavopulmonary anastomosis. *Thorax* 1972:27,11.
35. Corno A, Mazzera E, Marino B, Picardo S, Marcelletti C. Bidirectional cavopulmonary anastomosis *J Am Coll Cardiol* 1989:13,74.
36. Kawashima Y, Kitamura S, Matsuda H, Shimazaki Y, Nakano S, Hirose H. Total cavopulmonary shunt operation in complex cardiac anomalies. A new operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984:87,74.
37. Maître Azcárate MJ, Ammirati A, Quero Jiménez M, Pérez de León J. Estudio mediante Eco-Doppler pulsado de la derivación atrio-pulmonar *Rev Lat Cardiol* 1987:2,81.
38. Frommelt PC, Zinder AR, Meliones JN, Vermillion RP, Doppler assessment of pulmonary artery flow patterns and ventricular function after the Fontan operation. *Am J Cardiol* 1991:68 1211.
39. Vogel M, Staller W, Bülmeyer K, Sebening F. Influence and time of surgery on preoperative left ventricular mass and postoperative outcome of Fontan operation on children with tricuspid atresia and native pulmonary stenosis. *Herz* 1992:17,228.
40. Kirklin JK, Blackstone EH, Kirklin JV, Pacifico AD, Barger J. The Fontan operation: ventricular hypertrophy, age, and date of operation as risk factors. *Thorac Cardiovasc Surg* 1986:92 1049.
41. Mietus-Snyder M, Lang P, Mayer JE, Nonas RA, Castañeda AR, Lock JE. Childhood systemic-pulmonary shunts: subsequent suitability for Fontan operation. *Circulation* 1987:76,39.
42. Fontan F, Fernández G, Costa F. The size of the pulmonary arteries and the results of the Fontan operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989:98,711.
43. Bridges ND, Lock JE, Castañeda AR. Baffle fenestration with subsequent trans-catheter closure: modification of the Fontan operation for patients at increased risk. *Circulation* 1990:82,1681.
44. Jeffrey M, Laks H, Steven W. Cuantification of flow through an interatrial communication. Application to the partial Fontan procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992:104,1702.
45. Mayer J, Hrodmar H, Jonas RA. Extending the limits for modified Fontan procedures. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986:92,1021.
46. Quero Jiménez M, Maître Azcárate MJ. Congenital Herat anomalies suitable for Fontan operation. Clinical echocardiographic correlations for surgical indications. En *Heart Surgery 1989*. (eds) D' Alessandro LC. pag 51.
47. Quero Jiménez M, Maître Azcárate M, Brito Pérez JM, Pérez de León J, López Zea M, Rubio D, Guereta L. Anastomosis cavo-atrio-pulmonar. *Rev. Esp Cardiol.* 1993:46 (supl 2),101.
48. Chen S, Nouri S, Pennington DG, Dysrhythmias after the modified Fontan procedure. *Pediatric. Cardiol* 1988:9,215.
49. Fyfe DA, Klines CH, Sade RN, Gillette PC. Transesophageal echocardiography detects thrombus formation not detected by transthoracic echocardiography after Fontan operation. *J Am Coll Cardiol* 1991:18,1973.
50. Hess J, Kruizinga K, Bijleveld DCA, Hardajowijono R, Eygelaar A. Protein losing enteropathy after the Fontan operation. *J. Thorac Cardiovasc Surg.* 1984:88,606.
51. Lorente MG, Guereta L, Burgueros M. Conexión atrio-pulmonar tipo Fontan: incidencia de enteropatía pierde proteínas en un serie de 22 pacientes. *Asoc Esp Pediatría.* Palma de Mallorca 1991.
52. Menkis AH, Mckenzie N, Novick RJ. Expanding applicability of transplantation after multiple prior palliative procedures. *Ann Thorac Surg* 199:52,722

Comunicaciones

VIERNES 7 DE NOVIEMBRE SALÓN DE ACTOS

1. **SÍNDROMES DE RETRACCIÓN OCULAR EN LOS NIÑOS.** *J. Mayordomo Colunga, S. Jiménez Treviño, I. Málaga Diéguez, A. González Tresguerres* y J. de Juan Frigola. Unidad de Neuropediatría. Departamento de Pediatría. *Servicio de Oftalmología. Hospital Universitario Central de Asturias. (Oviedo).*

Introducción. Los síndromes de retracción ocular son formas particulares de estrabismo que comparten la característica clínica de la retracción del globo ocular, que se hunde en la órbita craneal al realizar determinados movimientos, principalmente en la adducción. Entre ellos se encuentran los síndromes de Stilling-Türk-Duane y de Brown.

El síndrome de Stilling-Türk-Duane consiste en ortoforia acompañada de endotropía, con abducción muy limitada del ojo afecto, con ampliación, en ocasiones, de la hendidura palpebral, adducción con recorrido casi normal durante la que se observa hundimiento del globo en la órbita y estrechamiento de la hendidura palpebral; es más frecuente en el sexo femenino y se suele acompañar de anomalías en otros lugares.

El síndrome de Brown se debe a una alteración de la vaina del oblicuo superior, que da lugar a ortoforia, exodesviación del ojo afecto en la mirada hacia arriba, no elevación del ojo afecto en adducción, posición normal en mirada hacia abajo en adducción sin hiperactividad del oblicuo superior y con movimientos verticales del ojo afecto en abducción normales.

Material y métodos. Se revisan 3 casos de síndromes de retracción ocular: 2 diagnosticados de síndrome de Stilling-Türk-Duane y uno de síndrome de Brown. Se realiza también una revisión de la literatura.

Casos clínicos. Presentamos dos casos de síndrome de Stilling-Türk-Duane, ambos en niñas. La primera es un Duane tipo I, que sólo presenta las alteraciones oftalmológicas y cierto retraso del lenguaje, sin alteraciones en otras áreas. La segunda paciente, aparte de un Duane bilateral, presenta tortícolis, doble

salida de ventrículo derecho, vértebra D6 en mariposa, escoliosis, y alteraciones del lenguaje.

Presentamos también un síndrome de Brown, con antecedentes familiares de estrabismo, sin otras alteraciones que las oftalmológicas, y con exámenes complementarios (RMN, EEG) normales.

Conclusiones. Los síndromes de retracción ocular son una causa no frecuente de estrabismo en los niños a tener en cuenta, porque a veces se asocian con anomalías en otras áreas y además conviene realizar diagnóstico diferencial con paresias de los nervios oculomotores.

2. **ATAXIA AGUDA EN PEDIATRÍA: DESCARTAR INGESTA DE FÁRMACOS.** *S. Jiménez Treviño, J. Mayordomo Colunga, E. Taborga Díaz y J.L. Fanjul Fernández. Departamento de Pediatría. Hospital Universitario Central de Asturias. (Oviedo).*

Introducción. La ataxia aguda es una manifestación común en las urgencias pediátricas o en la consulta del neurólogo Infantil. Puede obedecer a un amplio abanico de posibilidades diagnósticas, obligándonos muchas veces a la realización de múltiples exámenes complementarios, muchos de ellos agresivos. Conviene tener en cuenta la ingesta de fármacos para evitar exploraciones innecesarias.

Material y métodos. Se revisan 2 casos de ataxia aguda que acudieron a urgencias en los últimos meses y en los que se hallaron tóxicos en orina. Se realiza también una revisión de la Literatura.

Casos clínicos. Presentamos 2 casos clínicos que acuden a Urgencias por ataxia: el primer caso es un niño de 2 años de edad, con cuadro de una hora de evolución de dificultad para la deambulación, "le fallan las piernas y camina como borracho", según la madre. No pérdida de conciencia, afebril. Se pregunta por posible toma de fármacos y parece improbable. En la exploración destaca un aumento de la base de sustentación con inestabilidad, ligera hipotonía cervical, siendo el resto normal.

El segundo caso es un niño de 9 años con cuadro de unas horas de evolución de ataxia, diplopía, sensación de mareo, bradipsiquia y bradiplalia. Afebril. Es remitido desde un hospital comarcal donde se le realizó una TAC craneal que fue normal. No refieren ingesta de medicación. A la exploración destacan bradipsiquia y bradiplalia, pupilas con leve miosis reactivas, marcha atáxica con Romberg negativo y aumento de la base de sustentación.

A ambos casos se les realizó hemograma, bioquímica, fondo de ojo, coagulación, serologías de virus, punción lumbar y tóxicos en sangre y orina. Ambos casos dieron positivos para benzodiazepinas en orina y posteriormente se logró identificar el modo de obtención de éstas.

El resto de las pruebas fueron normales.

Conclusiones. Hemos de pensar en ingesta de tóxicos en toda ataxia aguda que recibamos en urgencias, independientemente de la edad, y sobre todo si no se acompaña de fiebre. Si el estado clínico del niño es bueno se podrán demorar algunos exámenes complementarios en espera del análisis rápido de tóxicos en orina o sangre.

3. ENFERMEDAD DE CHARCOT-MARIE-TOOTH: A PROPÓSITO DE DOS CASOS. R. Quiroga González, N. García López, I. Málaga Diéguez, V. Álvarez Martínez y J. de Juan Frigola. Unidad de Neuropediatría. Departamento de Pediatría. Hospital Universitario Central de Asturias. (Oviedo).

Introducción. Las neuropatías hereditarias sensitivo-motoras (NHSM) constituyen el grupo más frecuente de las neuropatías hereditarias, representando el 40% de todas las neuropatías periféricas, con una prevalencia estimada en nuestro medio de 28 casos por cada 100.000 habitantes.

La NHSM tipo 1, sinónimo de enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT), es una forma hipertrófica desmielinizante que representa un grupo de enfermedades clínicas y genéticamente heterogéneas (mutaciones en un mismo gen dan lugar a diferentes fenotipos y diferentes mutaciones producen el mismo fenotipo clínico).

Presentamos dos casos de CMT con su estudio genético molecular.

Caso clínico 1. Niño de 10 años enviado para estudio de neuropatía por presentar un familiar de primer grado con polineuropatía sensitivomotora desmielinizante crónica. Antecedentes personales sin interés con buen desarrollo psicomotor. En la exploración física presenta reflejos osteotendinosos débiles en extremidades inferiores. Estudio bioquímico, incluidas enzimas musculares normales. Exploración neurofisiológica: presenta importante incremento de la duración media de los potenciales de unidad motora y severo decremento en la velocidad de conducción sensitiva y motora. Estudio genético mole-

cular: sugiere la presencia de una duplicación de la región 17p11.2 que comprende el gen PMP22.

Caso clínico 2. Niña de 5 años que desde hace un año se evidencia torpeza al caminar y caídas frecuentes. Buen desarrollo psicomotor. En la exploración física presenta hipotonía y escasa fuerza en extremidades superiores con reflejos osteotendinosos abolidos. Estudio bioquímico normal. Exploración neurofisiológica: presenta un severo decremento en la velocidad de conducción motora. Estudio genético molecular: se encuentran tres alelos para el marcador D17S2227, que sugiere la presencia de una duplicación en la región 17p11.2.

Comentarios. El CMT 1 es la neuropatía hereditaria más frecuente y la más conocida desde el punto de vista genético. Se hereda de forma autosómica dominante en el 70-80% de los casos, encontrándonos en su mayoría la duplicación 17p11.2 y en un pequeño número de casos mutaciones *de novo* en el gen PMP22 localizado en el mismo locus (CMT 1A). En el 2% de los casos el CMT 1 se debe a una mutación en otro gen (P0) cuyo locus se encuentra en 1p 21-2 (CMT 1B).

4. SÍNDROME DE PASCUAL CASTROVIEJO II. DIAGNÓSTICO Y EVOLUCIÓN DE UN CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA. Málaga I, de Juan J, Jiménez Treviño S y Mayordomo J. Unidad de Neuropediatría. Departamento de Pediatría. Hospital Universitario Central de Asturias. (Oviedo).

El síndrome de Pascual Castroviejo II se halla englobado dentro de los trastornos neurocutáneos. Descrito por primera vez por el propio Pascual Castroviejo en 1978, el síndrome consiste en la asociación de hemangiomas cutáneos de aparición en el período neonatal, con la presencia de anomalías vasculares (intra o extracraneales), pudiéndose asociar igualmente a malformaciones cerebelosas y cardiopatías congénitas. Este síndrome también es conocido como síndrome PHACE. (Defectos cerebrales de fosa Posterior, Hemangiomas capilares, Alteraciones Arteriales, Alteraciones Carcías y anomalías Oculares (del inglés, Eye).

Presentamos el caso de un paciente que presenta hemangioma tuberocavernoso facial izquierdo desde el nacimiento. Ingresó en nuestro centro a los 7 años por cefaleas de dos años de evolución. Durante el ingreso se detecta TAC un aumento de la vascularización en zona orbitaria, en posible relación con suplenia vascular del territorio de la carótida externa. Se realiza angio-RNM en la que se observan alteraciones venosas perimesencefálicas y un quiste aracnoideo temporal izquierdo. La arteriografía cerebral muestra la ausencia de ambas carótidas internas, con establecimiento de circulación intracraneal por red anastomótica maxilar interna-oftálmica-sifón carotídeo. En la TAC de base de cráneo se aprecia la ausencia de ambos agu-

jeros y conductos carotídeos. La ECO Doppler de ambos troncos supraaórticos es informada como normal. Ecocardiograma normal. No se hallan alteraciones vasculares a otros niveles. Estudio oftalmológico en límites normales. SPECT cerebral sin hallazgos significativos. Resto de pruebas diagnósticas realizadas no aportaron mas datos relevantes. Ante los hallazgos encontrados, se hizo el diagnóstico de síndrome de Pascual-Castroviejo II.

La evolución de estos pacientes es buena, si las malformaciones cerebelosas o cardíacas están ausentes o son de poca importancia, regresando, generalmente, los hemangiomas a lo largo de la vida. Para el tratamiento de estos pacientes se ha intentado la corticoterapia, con el fin de acelerar la regresión del hemangioma. Su utilidad no ha sido demostrada hasta la fecha. Otros tratamientos específicos para complicaciones cerebelosas y/o cardíacas han sido utilizados. Nuestro paciente recibió tratamiento con prednisona por vía oral. La evolución clínica de nuestro paciente ha sido favorable, presentando regresión prácticamente total del hemangioma facial y no habiendo presentado otras complicaciones relacionadas con el síndrome.

Conclusiones: el síndrome de Pascual-Castroviejo II es el trastorno neurocutáneo más frecuente y el último descrito en la literatura. El conocimiento de sus bien definidas características permitirá establecer un diagnóstico, que, en muchos casos, tiene un pronóstico favorable. En el momento actual no existen tratamientos específicos para este síndrome.

5. SÍNDROME DEL NERVIIO AURÍCULOTEMPORAL. A PROPÓSITO DE TRES CASOS. M. Baeza Velasco, M. Escorial Briso-Montiano, P. Álvarez Mingorance, A. Camina Gutiérrez y R. Andión Dapena. Departamento de Pediatría. Hospital Clínico Universitario. (Valladolid).

Resumen. El Síndrome del nervio auriculotemporal, también conocido como Síndrome de Frey consiste en la aparición de eritema, sudoración, calor y dolor localizados en el área de distribución cutánea del nervio auriculotemporal como respuesta a estímulos gustatorios, consecuencia de la alteración de las fibras parasimpáticos de dicho nervio. Aparece en el primer año de vida coincidiendo con la introducción en la dieta de alimentos sólidos, muy frecuentemente con las frutas, lo que en determinadas ocasiones puede ocasionar errores diagnósticos con la hipersensibilidad o la alergia alimentaria, debiendo tenerlo presente a la hora de realizar un diagnóstico diferencial. Es un proceso benigno que suele cursar con evolución favorable y no precisa tratamiento ni restricción alimentaria.

Presentamos una revisión de este síndrome a propósito de tres casos diagnosticados recientemente en la consulta de Alergología infantil, en dos de los cuáles se aporta documentación gráfica.

6. ESTATUS CONVULSIVO SECUNDARIO A INTOXICACIÓN POR OPIÁCEOS EN UN LACTANTE: UNA FORMA POCO HABITUAL DE DIAGNÓSTICO DE MALTRATO INFANTIL. I. Málaga*, A. Concha, M. los Arcos, A. Medina, S. Menéndez y C. Rey. Unidad de Cuidados Intensivos y *Unidad de Neuropediatría. Departamento de Pediatría. Hospital Universitario Central de Asturias. (Oviedo).

Presentamos el caso de un lactante de 7 meses que ingresa en la UCIP por cuadro de estatus convulsivo, consistente en crisis tonicoclónicas generalizadas, que ceden parcialmente tras administración de diazepam rectal en dos ocasiones durante el traslado a este centro, y que precisan, ya en el área de urgencias de nuestro centro, ante la presencia de crisis tónicas generalizadas, la administración de diazepam y midazolam i.v. para el control de las mismas.

- AF: tíos maternos con retraso mental no filiados. Abuela con crisis cerebrales. 2 hermanos sanos. Entorno social desfavorable.
- AP: gestación, parto y período neonatal sin incidencias. Desarrollo neurológico normal. Vacunado hacía una semana.

Exploración física. Glasgow 8-9/15. FC 180 lpm. FR; 60 rpm. Temp 38° C. TA: 95/35. Sat. transcutánea de O₂ 100% con O₂ en gafas a 2 Lpm. Inconsciente con fases de agitación. Pupilas mióticas reactivas. Hiperreflexia generalizada. Babinsky positivo. Resto de la exploración sin hallazgos significativos, salvo enrojecimiento timpánico derecho. Analítica al ingreso: hemograma 19600 leucocitos (54 N, 7C, 25 L, 12 M, 2 Eo) Hb: 10,3 mg/dL; Hto: 30,7%; plaq: 385000. Bioquímica: glucosa 221 mg/dL, resto en límites normales. PCR: 5,6 mg/dL. Procalcitonina: 0,79 ng/mL. Gasometría venosa: pH: 7,24, pCO₂: 39,5, pO₂: 72,4, EB: -9,8, HCO₃: 16,8 mEq/L. Coagulación normal. LCR: 20 hematíes/mm³, 0 leucocitos. Glucosa 124 mg/dL, proteínas 50 mg/dL. Sistemático y sedimento de orina: proteína +, glucosa +, sangre ++, Urinocultivo negativo. Tóxicos en orina (muestras seriadas): positivo para benzodiazepinas y opiáceos. Hemocultivo negativo. Cultivo de LCR negativo. Pruebas de imagen: Rx tórax: atelectasia de lóbulo superior derecho. TAc craneal urgente: sin hallazgos patológicos. Durante el ingreso el paciente no presentó nuevas crisis cerebrales. Se inició tratamiento con ácido valproico i.v. que posteriormente se pasó a vía oral y se mantuvo hasta el alta. Se realizaron tres EEG, encontrándose en el primero (a las 24 horas del ingreso) una lentificación difusa sin focos ni asimetrías, con ritmos medicamentosos, y siendo normal el último realizado a los 9 días del ingreso. Durante el ingreso el paciente presentó sialorrea, con fases de irritabilidad y ansiedad, sudoración e hipertensión. Ante estos hallazgos se realizó el diagnóstico de estatus convulsivo en probable relación con intoxicación por opiáceos. En interrogatorios dirigidos por asistencia social, los progenitores admi-

tieron haber dejado al paciente a cargo de una cuidadora ADVP, pero negaron toda culpa en el suceso. El paciente fue dado de alta y actualmente está bajo la custodia de la consejería de vivienda y bienestar social del Principado de Asturias, de acuerdo con las leyes vigentes de protección al menor.

Comentarios. Las intoxicaciones medicamentosas están descritas como causa etiológica de crisis cerebrales, sin embargo, apenas hemos encontrado referencias en la literatura de estatus epilépticos secundarios a intoxicación por opiáceos, especialmente en la edad pediátrica. Consideramos esencial la realización de una meticulosa historia clínica y la determinación de tóxicos en orina en pacientes con cuadros neurológicos agudos de etiología poco clara.

7. ESTATUS ELÉCTRICO SIN ACTIVIDAD MOTORA EN VIGILIA. EXCEPCIONAL FORMA DE PRESENTACIÓN EPILÉPTICA. I. Díez López y F. Tresierra Unzaga. Sección de Neurología Pediátrica. Departamento de Pediatría. Hospital Clínico Universitario (Valladolid).

Resumen. El estatus eléctrico sin actividad motora ha sido descrito como una forma muy infrecuente de crisis epiléptica. Es un complejo clínico caracterizado por la asociación de varios tipos de crisis epilépticas, casi siempre durante el sueño, ausencias atípicas durante la vigilia y patrón de estado de mal eléctrico sin clínica acompañante, que ha sido descrita en casi todos los casos durante el sueño. Este complejo se suele acompañar de diversos trastornos neuropsicológicos. Todos estos síntomas suelen regresar, así como la normalización del EEG, en torno a los 8-16 años.

La presencia y persistencia de un estatus epiléptico eléctrico, sin actividad motora en vigilia es, sin embargo, una forma excepcional en pacientes no prematuros o afectados de importantes lesiones medulares neurológicas.

Caso clínico. Un paciente varón de 12 años, con antecedentes familiares de artrogriposis tipo II y afecto de esta patología él mismo. No otros antecedentes neurológicos de interés. A la edad de 7 a 8 m presenta durante el sueño episodio compatible con crisis parcial compleja, por lo que es ingresado para estudio. En vigilia se realiza EEG con exploración neurológica normal, demostrándose estatus eléctrico sin actividad motora acompañante. El cuadro cede mediante la administración de diazepam i.v. Posteriormente se inicia tratamiento con ácido valproico. En el seguimiento posterior se evidencia ausencia de sintomatología clínica, con normalización del EEG y pruebas de neuroimagen normales (TAC y RMN). Se decide retirada progresiva de la medicación. En último control reaparición de foco frontal sin repercusión clínica.

Presentamos este caso por su excepcionalidad clínica, su buena respuesta al tratamiento y adecuada evolución del paciente.

8. COMPARACIÓN CLÍNICOPATOLÓGICA DE LOS TRASTORNOS DE CONDUCTA ALIMENTARIA DE INICIO TEMPRANO Y EN ADULTOS JÓVENES. J.L. Guerra, A. Benito, C. Peña*, J. Menéndez Arango*, M.J. Lozano y V. Madrigal. Servicios de Pediatría y *Psiquiatría. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Universidad de Cantabria. (Santander).

Introducción. Los trastornos de conducta alimentaria (TCA) son un conjunto de enfermedades psico patológicas que incluyen la anorexia y bulimia además de otras entidades más atípicas. Se acompañan de una deformación del propio esquema corporal y su diagnóstico se define por cumplir una serie de criterios establecidos (DSM IV). Actualmente se está observando un inicio cada vez más temprano de la sintomatología incluso en edades prepuberales y las familias reclaman antes la atención y actuación de los servicios sanitarios. Numerosos estudios han planteado qué conductas en adultos jóvenes nos deben hacer sospechar que nos encontramos ante un trastorno de la alimentación, siendo más difícil de determinar a edades más tempranas.

Objetivo:

1. Determinar las conductas y síntomas de niños/as menores de 15 años previas al diagnóstico de TCA.
2. Comparar los síntomas de inicio de dichos enfermos con los de adultos jóvenes y valorar si existen diferencias significativas.

Método. Utilizamos una base de datos de 440 casos de trastornos alimentarios (SPSS V-8.0) y comparamos dos grupos en función de la edad a la que se solicita la primera consulta: uno, de pacientes comprendidos entre 10 y 15 años (97 casos) y otro, de entre 20 y 25 años (131 casos). Revisamos y comparamos datos sobre: sintomatología, conductas restrictivas, vómitos, atracones, uso de fármacos (diuréticos y/o laxantes), ejercicio físico excesivo, actitud ante el problema, tiempo de evolución y antropometría. El análisis de las variables se realizó mediante *chi cuadrado* y *t de student*.

Resultados y conclusiones. Si comparamos la sintomatología presente en el momento del primer contacto, observamos como existe un predominio claro de las conductas restrictivas por parte de las menores de edad, tanto a nivel calórico como de alimentos, predominando también el hecho de esconder o tirar la comida frente a la de mayores. En cambio los vómitos son confesados en mayor medida por el grupo de más edad, ya que las menores ocultan con más frecuencia estas conductas. En general, en nuestro medio no es mayoritario el uso de fármacos como medio purgativo, aunque las que más los utilizan son las mayores. En cambio las jóvenes prefieren el ejercicio físico intenso para favorecer el adelgazamiento. Todos los casos en su primera consulta creen no poder superar la enfermedad, siendo los más jóvenes los que son forzados en mayor medi-

da a consultar no siendo conscientes de su enfermedad. Esto hace que al ser obligadas por sus familias a pedir ayuda precozmente el tiempo de evolución de la enfermedad es mucho menor que en las mayores. En cuanto a los datos antropométricos existen diferencias significativas en cuanto al índice de masa corporal siendo menor en el grupo de 10-15 años.

**VIERNES 7 DE NOVIEMBRE
AULA ANEXA AL SALÓN DE ACTOS**

- 9. PATOLOGÍA ABDOMINAL CAUSANTE DE COJERA FEBRIL: A PROPÓSITO DEL ABSCESO DE PSOAS.** S. Parrondo Garrido, B. Amil Pérez, B. Otero Martínez, C. Pérez Pérez, J. Fernández Antuña y S. García Saavedra*. *Servicio de Pediatría. Hospital de Cabueñes (Gijón). *Servicio de Cirugía Pediátrica. Hospital Universitario Central de Asturias. (Oviedo).*

Introducción. La cojera aguda febril en pediatría en ocasiones viene originada por procesos intraabdominales, algunos de ellos muy infrecuentes. Es en estas situaciones donde la ecografía abdominal puede resultar de gran utilidad en la estrategia diagnóstica, como en el caso presentado.

Caso clínico. Niño de 3 años que presentaba cojera de 4 días de evolución, etiquetada inicialmente de sinovitis de cadera, que asocia, además, fiebre. La cadera derecha estaba en actitud de flexión y abducción antiálgicas. Además, presentaba una molestia abdominal a la palpación profunda de localización imprecisa. Puñopercusión lumbar negativa. No signos inflamatorios externos en la articulación coxofemoral ni en la rodilla derechas. Leucocitosis ($17.000/\text{mm}^3$), PCR y VSG elevadas (233 mg/L y 107 mm/h respectivamente). Aunque la Rx y ecografía de cadera fueron normales, inicia tratamiento antibiótico dirigido hacia osteoartritis de cadera. La gammagrafía ósea ($\text{Tc}99^*$) mostró una hipercaptación débil a nivel sacroiliaco. Al persistir la sintomatología y la alteración analítica, se realiza valoración del espacio retroperitoneal por ecografía abdominal que mostró una masa hipocogénica en el músculo psoas derecho confirmada por TAC. Drenaje quirúrgico efectivo y buena evolución posterior.

Comentarios. El absceso de psoas es una patología infrecuente que suele cursar con dolor abdominal o lumbar, cojera del lado afecto y, en ocasiones, fiebre y afectación del estado general, por lo que debe de ser incluida en el diagnóstico diferencial de la cojera aguda febril en el niño. En buena parte de los casos es detectado mediante estudio ecográfico orientado al espacio retroperitoneal, accesible e inocuo; si bien la ausencia de datos ecográficos no descarta la patología, siendo necesaria la TAC o la RNM.

- 10. LOCALIZACIÓN INUSUAL DE OSTEOMIELITIS EN LA INFANCIA.** M.C. Sánchez, J.M. Merino, B. Huidobro, I. Del Blanco, A. Blanco y G. García Nieto. *Sección de Escolares. Servicio de Pediatría. Hospital General Yagüe. (Burgos).*

Introducción. La osteomielitis hematógena es una entidad de rápida progresión que se expresa clínicamente como un proceso de fiebre, toxicidad y otros síntomas sistemáticos, seguido de signos de inflamación local. Ocurre más frecuentemente durante la infancia, predominando en niños. Los huesos largos (fémur, tibia y húmero) son los más frecuentemente afectados (65-75% de los casos). Sin embargo, la prevalencia en huesos planos o de estructura irregular (pelvis, clavícula o calcáneo) es de 18-30%; localizaciones poco comunes que dificultan el diagnóstico. Aunque la osteomielitis de la infancia no es una enfermedad infrecuente, la afectación aislada del astragalina es rara.

El Staphylococcus aureus es el organismo causante más común. La osteomielitis astragalina es una enfermedad de presentación subaguda, y por lo tanto, su diagnóstico y tratamiento definitivo con frecuencia se demoran. El retraso diagnóstico desde el inicio del cuadro hasta el establecimiento del tratamiento correspondiente oscila entre cinco días y cuatro semanas. El diagnóstico final únicamente se obtiene realizando aspiración o biopsia abierta. Una vez establecido el diagnóstico es fundamental identificar el organismo causante, con el fin de seleccionar el antibiótico apropiado. Sin embargo, a pesar de que una adecuada terapia antibiótica parenteral pueda controlar el proceso agudo, la formación de abscesos requiere incisión y drenaje.

Caso clínico. Niño de 9 años que presenta en los últimos 12 días, y tras traumatismo en tobillo derecho, proceso febril acompañado de dolor y tumefacción en dicha articulación. Cultivo de exudado articular y hemocultivo positivos para *Staphylococcus aureus*. La radiografía presentaba imagen en la región posterior de astrágalo compatible con lesión osteomielítica.

Conclusión. Presentamos un raro caso de osteomielitis, por su inusual localización y las complicaciones que de ello se derivan.

- 11. OSTEOMIELITIS FRONTAL COMO COMPLICACIÓN DE SINUSITIS FRONTAL.** L. San Feliciano, R. García, M.J. Hernández, M. Muriel, D. Fernández y F. Fernández. *Departamento de Pediatría. Hospital Clínico Universitario. (Salamanca).*

El absceso cerebral es una patología infrecuente en edad pediátrica. La etiología varía en función del foco de infección, siendo factores predisponentes las cardiopatías congénitas, los procesos infecciosos del oído, mastoides y senos paranasales. Para el diagnóstico la técnica de elección es la TAC craneal, que facilita el diagnóstico precoz y, por tanto, el inicio del trata-

miento antibiótico. En muchos casos es preciso asociar el drenaje quirúrgico del absceso o la exéresis. El pronóstico ha mejorado en la actualidad, debido a la antibioterapia adecuada y pocos casos evolucionan a déficit neurológico o convulsiones.

Presentamos un caso de absceso frontal, con osteomielitis del hueso frontal como complicación de una sinusitis mal tratada. Se trata de un niño de 13 años que acude a urgencias tras un mes de evolución de fiebre alta, no todos los días, acompañado de cefalea frontal, y en la última semana habían notado aumento de tamaño de la frente con signos inflamatorios. Había acudido a su pediatra hacía tres semanas y fue diagnosticado de sinusitis frontal y tratado con amoxicilina clavulánico, corticoide nasal y antiinflamatorios durante 1 semana, con lo cual, había mejorado clínicamente. Seis días después reinicia la fiebre y cefalea.

Exploración física. Febril. Destaca una tumoración frontal de 10 cm. de diámetro, con signos inflamatorios y fluctuación, muy dolorosa. Exploración neurológica normal, pares craneales normales, no signos meníngeos ni rigidez de nuca. TAC craneal: ocupación completa de seno maxilar izquierdo, frontal izquierdo y etmoides anterior. Masa heterogénea de bordes hiperdensos con extensión intracraneal desde el hueso frontal. Con el diagnóstico de osteomielitis con extensión intracraneal se inicia tratamiento con cloxacilina, gentamicina y metroinidazol y se decide el abordaje quirúrgico urgente con exéresis de seno frontal. En el material purulento se aisló *Peptostreptococcus prevotii*. La evolución fue buena, al tercer día descendió la fiebre y tras 4 semanas de tratamiento antibiótico se realizó craneoplastia reconstructiva.

12. ARTRITIS TUBERCULOSA DE RODILLA. PRESENTACIÓN DE UN CASO. A.G. *Andrés Andrés, R. Torres Peral, E.M. Fernández Pulido, D.R. Fernández Álvarez, M. Muriel Ramos y G. Mateos.* Departamento de Pediatría. Hospital Clínico Universitario. (Salamanca).

Introducción. La tuberculosis osteoarticular ha experimentado un descenso importante, similar al de otras manifestaciones tuberculosas por diseminación hematogena; se calcula que aparece en el 5% de los niños que no reciben tratamiento de su primoinfección. Puede afectar a cualquier hueso aunque las localizaciones más frecuentes son la columna vertebral seguida de la articulación coxofemoral y la rodilla.

Caso clínico. Niño de nueve años con antecedente traumático en rodilla derecha hace seis meses, seguido en traumatología infantil por presentar sinovitis de repetición en dicha articulación. Se realiza artrocentesis diagnóstico terapéutica objetivándose líquido articular inflamatorio y cultivo positivo a *Staphylococcus hyicus*; no recibe tratamiento antibiótico, pues no presentaba clínica compatible y los marcadores analíticos de infección eran normales. Tras realización de RMN de rodilla se

observa lesión osteocondral en cóndilo interno con posible cuerpo libre, realizándose artroscopia donde se observa hipertrofia sinovial y líquido articular de aspecto purulento. Ante la sospecha de artritis infecciosa se inicia estudio y se instaura antibioterapia intravenosa con cloxacilina. Ante la presencia de Mantoux positivo y el hallazgo histológico de sinovitis crónica, granulomatosa caseificante tipo tuberculoide (induración de 20 mm) se sospecha artritis tuberculosa iniciándose tratamiento con cuatro fármacos (estreptomocina, pirazinamida, rifampicina e isoniazida); recibió también tratamiento ortopédico y rehabilitación. La evolución posterior fue favorable disminuyendo progresivamente la inflamación de la rodilla y mejorando la movilidad pasiva y activa de la articulación.

Conclusión. El pronóstico de la tuberculosis de rodilla depende de la precocidad del tratamiento, por lo que es importante sospecharla en todo niño que sufra proceso osteoarticular de causa desconocida y evolución subaguda, sobre todo, si existe antecedente de primoinfección tuberculosa. Por ello se establece la utilidad de la prueba tuberculínica ante procesos articulares de evolución crónica.

13. ANFOTERICINA B LIPOSOMAL EN EL TRATAMIENTO DE LEISHMANIASIS VISCERAL. Benito, J.L. *Guevara, E Bureo*, A Pérez Puente, V Madrigal y M.J. Lozano.* Hospitalización Pediátrica. *Servicio de Hematología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Universidad de Cantabria. (Santander).

Resumen. La leishmaniasis visceral (LV) por *Leishmania infantum* continua siendo endémica en el sur de Europa particularmente en el área mediterránea. Los compuestos antimoniales pentavalentes constituyen el tratamiento clásico, aunque en los últimos años se han registrado fracasos terapéuticos. La administración endovenosa de anfotericina B liposómica (Anl) es una alternativa terapéutica eficaz y segura. Presentamos un paciente con leishmaniasis visceral que precisó tratamiento con anfotericina B liposómica.

Caso clínico. Varón de 12 años de edad, procedente de Zaragoza y sin antecedentes de interés, que ingresa por presentar desde hace 3 semanas fiebre alta, pérdida de peso, astenia y palidez de intensidad progresivas. Esplenomegalia de 5 cm que atraviesa la línea media. No hepatomegalia. Hemograma: leucopenia (2.300 mm³), anemia (9,9 g/dL) y trombopenia (104.000 mm³). PCR 4,3 mg/dL. Proteinograma: albúmina 3,8 g/dL (47%), gammaglobulina: 2,5 g/dL (29,4%). IgG: 2.500 mg/dL. Serología Leishmania: >1/80. El aspirado medular demuestra la presencia de leishmanias. Se inicia tratamiento con antimonio de meglumina que se mantiene durante 20 días constatándose una disminución de la esplenomegalia a partir del 5º día y desaparición de la fiebre al 7º día. Al mes de finalizado el tratamiento

acude nuevamente por astenia de 2 días de evolución, apreciándose un aumento de la esplenomegalia (5 cm) y pancitopenia en sangre periférica. No fiebre ni otra sintomatología. Se instaura tratamiento con anfotericina B liposómica a la dosis de 3 mg/kg/día los días 1-2-3-4-5-y 10. El 10º día se constata ausencia de esplenomegalia y normalización analítica. A los 2 meses de finalizar el tratamiento permanece asintomático.

Comentarios. La administración endovenosa de anfotericina B liposómica, con una dosis total de 18 mg/kg, es una alternativa eficaz y segura, proponiéndose como fármaco de elección en la leishmaniasis visceral infantil en niños inmunocompetentes, y no sólo como segunda opción terapéutica cuando fracasan los antimoniales.

14. INCIDENCIA DE HOSPITALIZACIÓN POR COMPLICACIONES DE LA VARICELA EN EL HOSPITAL DE LEÓN. *M.T. Fernández Castaño MT, M.C. De Fuentes Acebes, B. Herrero Mendoza, B. Robles García, R. Álvarez Ramos y S. Lapeña López de Armentía. Servicio de Pediatría. Hospital de León.*

Objetivo. Analizar las complicaciones de la varicela que precisaron ingreso hospitalario en el área sanitaria de León.

Materiales y métodos. Se realiza estudio observacional retrospectivo de todos los niños que ingresaron en nuestro Servicio entre 1-6-02 y 30-6-03 por varicela (CIE-9: 052,0-052,9).

Resultados. Se incluyeron 12 pacientes (3 varones y 9 mujeres), que corresponden a 5/1.000 pacientes ingresados. El 58% tenían menos de 3 años; 11 fueron inmunocompetentes y 1 inmunodeprimido. Entre las complicaciones por varicela que precisaron ingreso se encontraron: 7 sobreinfecciones bacterianas (3 neumonías, 2 diarreas, 1 osteomielitis y 1 artritis), 2 neurológicas (1 convulsión febril y 1 cerebelitis), 1 varicela tórpida en lactante de 2 meses, 1 descompensación de glucemia en paciente diabético y 1 varicela en paciente inmunodeprimido (paciente con leucemia linfoblástica en tratamiento de mantenimiento). La estancia media fue de 5,4 días (rango 3-22 días).

Conclusiones. La incidencia de ingresos por complicaciones de varicela en nuestro medio fue de 5/1.000 pacientes ingresados, con predominio en niños menores de 3 años. Nuestros datos apoyan la indicación de incluir la vacuna de la varicela en el calendario de vacunaciones.

15. OTITIS TUBERCULOSA. A PROPÓSITO DE UN CASO. *N. San José Calleja*, E. Rodríguez Núñez, S. Castrillo Bustamante, A. Blanco Quirós*, S. Gómez García* y D. Moráis**. *Servicio de Escolares. Departamento de Pediatría.**Servicio de ORL. Hospital Clínico Universitario. (Valladolid).*

Introducción. La otitis tuberculosa se sitúa muy por debajo del 1% de las enfermedades crónicas del oído, manifestándose como un proceso insidioso, con signos y síntomas iniciales inespecíficos que hacen difícil su diagnóstico, sobre todo si tenemos en cuenta que el 50% de los pacientes presentan una placa de tórax normal.

Caso clínico. Paciente de 3 años 8 meses de edad con antecedentes de otitis supurativa crónica izquierda de 2 años de duración. No antecedentes familiares de tuberculosis (TBC). Tratado por ORL con múltiples antibióticos sistémicos y tópicos, sin mejoría clínica evidente. A la exploración destaca un exudado de carácter seco en conducto auditivo externo del oído izquierdo. Analítica y radiografía de tórax compatibles con la normalidad. PPD positiva (18x15 mm). Baciloscopia, cultivo del exudado ótico y amplificación del genoma bacteriano con detección de RNA ribosómico (estudio AMTD) positivos para micobacteria tuberculosis. Se inicia tratamiento con tuberculostáticos, inicialmente con isoniazida, rifampicina y pirazinamida durante 3 meses, manteniendo posteriormente las dos primeras hasta completar los 9 meses. Al mes de tratamiento, remite la supuración ótica.

Conclusión. No debemos olvidar la etiología tuberculosa, ya que su baja incidencia y la falta de datos específicos de la enfermedad, demora el diagnóstico, aumentando el riesgo de complicaciones como la hipoacusia y la parálisis facial entre otras.

16. ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO (1989-2002) DE LA PATOLOGÍA BRONQUIAL DEL LACTANTE EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE VALLADOLID. *I. Díez López*, A. Almaraz** y J. Ardura Fernández*. *Departamento de Pediatría. **Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública. Hospital Clínico Universitario. (Valladolid).*

Introducción. Los estudios sobre la epidemiología de los procesos respiratorios en el lactante, en particular sobre la presencia de VRS, aportan datos de interés sobre su prevalencia, coste hospitalario y riesgo de complicaciones.

Objetivo. Analizar las características epidemiológicas de los procesos bronquiales de lactantes ingresados en un período de 14 años y las circunstancias relacionadas con positividad para el VRS.

Material y métodos. A lo largo del período enero de 1989 y diciembre de 2002 se registraron en nuestra base de datos 4914 ingresos de niños con edad comprendida entre 1 y 24 meses. Utilizando la variable diagnóstico, 650 casos fueron codificados (CIE-9) como "patología bronquial". Se registraron las variables edad, sexo, tiempo de hospitalización, reingreso, óbito y positividad (inmunofluorescencia/ELISA) para VRS. Esta últi-

ma variable permitió establecer dos grupos: bronquitis VRS positivas y VRS negativas. Se llevo a cabo un estudio estadístico descriptivo, multivariante, utilizando los tests estadísticos para cálculo de proporciones de dos o más grupos independientes, con intervalos de confianza del 95%.

Resultados. La prevalencia de los procesos bronquíticos fue de 13,22%. Se establece la existencia de una cronopatología en la aparición de los procesos bronquiales entre los meses de octubre y marzo, con un pico máximo en los meses de diciembre-febrero y mínimo en los meses de verano. Se detecta dos períodos de máxima incidencia en los inviernos de los años 1995-1996 y 1996-1997 y así mismo en 1999-2000, 2000-2001 (período pico máximo) y 2001-2002. Se identificó VRS positivo en 180 casos (27,69%), no registrándose ninguno en verano. Los períodos de máxima incidencia de positividad son superponibles a los períodos clínicos. En ambos grupos, VRS positivo y negativos, se demuestra mayor susceptibilidad en varones (66% de casos respecto al 33% mujeres) ($p=0,001$). El VRS fue positivo con mayor frecuencia en lactantes más pequeños, 5,21 meses frente 8,65 meses en los negativos ($p=0,01$). Así mismo, los positivos para VRS presentaron estancias más prolongadas (9,22 días frente a 7,06 días en los negativos) ($p=0,01$). No existieron diferencias significativas en la tasa de reingresos entre ambos grupos. Fallecieron 2 casos, ambos positivos a VRS, lo que representa una tasa de mortalidad de 1/90 entre los VRS positivos.

Comentarios y conclusiones. Los procesos bronquiales suponen un grupo relevante en la patología del lactante en nuestro medio (13,22%). Este hecho es mayor durante los meses de invierno. Se detectan brotes epidémicos de VRS con pico máximo en el invierno 2000-2001. El VRS afecta a lactantes más pequeños, varones y requiere una hospitalización más prolongada, pero no presenta una mayor tasa de reingresos. Los dos únicos fallecimientos presentaron VRS positivo. Es estudios equivalentes, se encuentran resultados similares, excepto la mayor afectación de varones registrada en nuestra serie.

17. ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO (1989-2002) DE LA GASTROENTERITIS DEL LACTANTE EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE VALLADOLID. I. Díez López*, A. Almaraz y J. Ardura Fernández*.** *Departamento de Pediatría. **Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública. Hospital Clínico Universitario. (Valladolid).

Introducción. Los estudios sobre la epidemiología de los procesos gastrointestinales en el lactante, en particular sobre las enteritis infecciosas, aportan datos de interés por su prevalencia, coste hospitalario y riesgo de complicaciones.

Objetivo: Analizar las características epidemiológicas de los procesos gastrointestinales de lactantes ingresados en un

período de 14 años y las circunstancias relacionadas con coprocultivo positivo.

Material y métodos: A lo largo del período comprendido entre Enero de 1989 y Diciembre de 2002 se registraron en nuestra base de datos 4914 ingresos de niños con edad comprendida entre 1 y 24 meses. Utilizando la variable diagnóstico, 1028 casos fueron codificados (CIE-9) como "patología gastrointestinal". Se registraron las variables edad, sexo tiempo de hospitalización, reingreso, óbito y cultivo de heces. Esta última variable permitió establecer dos grupos: casos con coprocultivo positivo y con coprocultivo negativo. Se llevo a cabo un estudio estadístico descriptivo, multivariante, utilizando los test estadísticos para cálculo de proporciones de dos o más grupos independientes, con intervalos de confianza del 95%.

Resultados: Los procesos gastrointestinales suponen el 21% del total de ingresos. Se identifican con coprocultivo positivo el 12,7% del total de casos (Virus 9,9%, bacterias 2,8%). Se encuentra una distribución similar de los casos a lo largo de todos los meses del año, con un pico de mayor incidencia en los inviernos 1994-1995 y de 1999-2000 tanto en los casos con coprocultivo negativo como positivo. En el mes de Junio de 2001 aparece un pico de incidencia de casos con cultivo positivo. El grupo con coprocultivo positivo presentó una mayor tasa de reingresos hospitalarios (36,27%) que el grupo con coprocultivo negativo (19,88%) ($p<0,05$). No existen diferencias entre ambos grupos respecto a las variables edad y estancia hospitalaria. No se registro ningún óbito.

Comentarios y conclusiones: Los procesos gastrointestinales suponen un grupo importante dentro de la patología observada en el lactante en nuestro medio (21%), semejante a estudios previos de nuestro país. La tasa de positividad en los cultivos de heces, tanto para virus, como para bacterias se encuentra dentro del rango de frecuencias publicadas (12-45%). El germen más frecuente fue el rotavirus. Los lactantes afectados por este germen presentan una mayor tasa de reingresos hospitalarios.

**VIERNES 7 DE NOVIEMBRE
ANFITEATRO 1ª PLANTA**

18. DESARROLLO DE CICATRICES RENALES EN NIÑOS CON REFLUJO VESICOURTERAL TRATADO ENDOSCÓPICAMENTE MEDIANTE INYECCIÓN INTRAMURAL DE TEFLÓN®: RESULTADOS DE LA GAMMAGRAFÍA RENAL CON TC99-DMSA. D. Peláez Mata*, A. Zapico*, S. Málaga, R. Pardo**, J. Rodríguez**, M.L. Domínguez***, y C. Roiz***.** *Servicios de Cirugía Infantil, **Nefrología Infantil y ***Medicina Nuclear II. Hospital Universitario Central de Asturias. (Oviedo).

El objetivo del tratamiento del reflujo vesicoureteral (RVU) es evitar nuevas cicatrices renales limitando el daño renal. El tratamiento endoscópico del RVU es una alternativa eficaz a los tratamientos convencionales, por lo que cabe esperar una incidencia de nuevas cicatrices y progresión de la nefropatía por reflujo (NR) similar a la publicada en grupos de pacientes tratados quirúrgicamente. No hemos hallado estudios de seguimiento en pacientes con RVU sometidos a tratamiento endoscópico e inyección de Teflon, mediante la gammagrafía renal con Tc99-DMSA que, por su mayor sensibilidad y especificidad, constituye el método de elección para el seguimiento de estos pacientes.

Objetivo. Detectar nuevas cicatrices renales y confirmar la progresión de las lesiones renales parenquimatosas existentes en pacientes pediátricos con RVU tratados endoscópicamente mediante la inyección intramural de Teflon.

Pacientes y métodos. Hemos estudiado la evolución de 82 pacientes (134 unidades renales) con RVU intervenido mediante inyección subureteral de Teflon, en un periodo de 10 años (1991 - 2000). Se realizaron gammagrafías renales con Tc-99 DMSA antes y después del tratamiento endoscópico, analizando el número y tamaño de las cicatrices de cada unidad refluente, así como la variación en la función renal diferencial de cada unidad renal. El intervalo medio entre ambas exploraciones fue de 3,89 años (rango de 1-10 años).

Resultados. Se constató mejoría de las lesiones (disminución o atenuación del número de cicatrices) en 21 unidades renales (15,6%), empeoramiento (aumento o incremento de las cicatrices) en 8 (5,9%) y ningún cambio en los 105 restantes (78,3%). Tres unidades renales desarrollaron nuevas cicatrices. Se constató empeoramiento de la función renal diferencial en 7 casos (25%), aunque en ninguno de ellos superó el 6%.

Conclusión. La incidencia de nuevas cicatrices renales tras el TE del RVU con inyección intramural de Teflon®, es baja y similar a la de otras opciones terapéuticas (médica y quirúrgica), lo que confirma que la progresión de la nefropatía por reflujo en pacientes tratados endoscópicamente de su RVU es satisfactoria. Nuestro estudio confirma la opinión actual de que la corrección endoscópica del RVU parece ofrecer mejor protección a los riñones en la infancia de lo que se creía previamente.

Baja incidencia de nuevas cicatrices renales después de la reimplantación ureteral para el reflujo vesicoureteral en niños: estudio prospectivo.

No desarrollo de cicatrices renales después de la cirugía antirreflujo en niños con reflujo vesicoureteral primario: revisión de los resultados de la gammagrafía renal con ácido 99mTc dimercaptosuccínico.

Cinco años de estudio de tratamiento médico o quirúrgico en niños con reflujo vesicoureteral severo: hallazgos con ácido dimercaptosuccínico.

19. TRATAMIENTO ENDOSCÓPICO DEL REFLUJO VESICoureTERAL EN LA INFANCIA MEDIANTE INYECCIÓN DE TEFLON®. RESULTADOS A LARGO PLAZO Y ANÁLISIS ECONÓMICO. D. Peláez Mata, J.A. Álvarez Zapico y S. Málaga Guerrero**. *Servicios de Cirugía Infantil y **Nefrología Infantil. Hospital Universitario Central de Asturias. (Oviedo).

Introducción. El reflujo vesicoureteral es uno de los problemas médicos más importantes en urología pediátrica. Su importancia clínica se debe a su asociación con infecciones de orina y la lesión renal que puede ocasionar. El tratamiento tiene como objetivo preservar el parénquima renal del daño producido por el RVU en el riñón sano o en aquél con cicatrices ya establecidas

Objetivos. Determinar la eficacia terapéutica a largo plazo y el coste económico del tratamiento endoscópico del reflujo vesicoureteral mediante inyección subureteral de pasta de Teflon® en un servicio de cirugía pediátrica de ámbito regional, como es el Hospital Universitario Central de Asturias, durante un período de 10 años.

Pacientes y métodos. Estudio observacional descriptivo transversal de 10 años de duración, (1991-2001). Se han considerado a efectos del estudio a todos aquellos pacientes diagnosticados de RVU y tratados mediante inyección subureteral de Teflon®, y controlados al menos durante un período mínimo de 2 años tras el tratamiento. Se analizó el coste económico ajustado a la eficacia de la inyección subureteral de Teflon®.

Resultados. El tratamiento endoscópico del reflujo vesicoureteral mediante la inyección subureteral de Teflon® ha permitido la curación o mejoría suficiente en el 78,8% de los pacientes tras una única inyección, en el 96,2% con dos inyecciones y en el 98,1% después de tres inyecciones.

Los resultados de la técnica endoscópica fueron mejores en varones, en los reflujo vesicoureterales bilaterales, en los primarios, en los asociados a sistemas pieloureterales únicos, y en los de grado bajo, pero las diferencias encontradas no resultaron estadísticamente significativas.

Las mayores dificultades para la realización de la técnica se observaron en los varones y en los reflujo vesicoureterales de etiología secundaria, pero las diferencias encontradas en el número de inyecciones que se precisaron para la corrección del reflujo vesicoureteral resultaron estadísticamente significativas solamente en los reflujo vesicoureterales asociados a doble sistema y en los de alto grado, especialmente los de grado IV.

El coste final ajustado a los resultados de la técnica endoscópica para cada paciente fue de 1.652,21 euros (275.369 Ptas.)

Conclusión. La inyección subureteral de Teflon® constituye una alternativa en el tratamiento endoscópico del reflujo vesicoureteral, ya que consigue un grado de efectividad semejante al tratamiento quirúrgico, presenta un bajo índice de complicacio-

nes, es fácil de realizar y la técnica resulta cómoda para los pacientes, al disminuir el tiempo de hospitalización. El coste final estimado para la técnica endoscópica resulta muy inferior al de la técnica quirúrgica y supone un ahorro del 72% para cada paciente.

20. SÍNDROME HIPOSPADIAS-HIPERTELORISMO LIGADO AL CROMOSOMA X: UNA NUEVA FAMILIA. S. Parrondo Garrido, C. Cuadrillero Quesada, L. Martínez Mengual, L. Amil Pérez, M.A. Montemayor Rubio y J. Fernández Toral*. Servicio de Pediatría. Hospital de Cabueñes (Gijón). *Sección de Genética Pediátrica. Hospital Universitario Central de Asturias. (Oviedo).

Introducción. El hipospadias, aunque en su mayoría se presenta aislado, aparece en ocasiones formando parte cuadros polimalformativos, como el síndrome hipospadias-hipertelorismo, síndrome de Opitz G o BBB.

Caso clínico. RN varón nacido a término de una gestación controlada y sin incidencias, y de padres sanos. Al nacimiento se evidenció un hipospadias escrotal, hipertelorismo, una sutura metópica amplia, con perímetro craneal normal. Orejas algo oblicuas y estrechas. Evolutivamente llamó la atención la dificultad de deglución con episodios de atragantamiento, así como un cuadro bronconeumónico por aspiración. Soplo cardiaco cuyo estudio reveló una comunicación interauricular (CIA) tipo *ostium secundum*. El estudio otorrinolaringológico mostró redundancia de la mucosa supralaríngea. El estudio citográfico y el cariotipo fueron normales. Ecografía cerebral y abdominal normales. Cistouretrografía normal. Normoacúsico. El tío materno del paciente, también con hipertelorismo, tuvo un hipospadias asociado a reflujo vesicoureteral, además de CIA y *ductus* arterioso persistente con sospecha diagnóstica de síndrome hipospadias-hipertelorismo, lo que indica que nuestro caso se deba a una probable transmisión familiar recesiva ligada al cromosoma X.

Comentarios. El síndrome hipospadias-hipertelorismo también denominado de Opitz G o síndrome BBB, (J. Opitz 1965) es un síndrome heterogéneo, que incluye un abanico de malformaciones que afectan a la línea media (cerebrales, craneofaciales, cardíacas, genitourinarias) con presencia casi constante de hipertelorismo e hipospadias en varones, y a veces con retraso mental. La transmisión se pueda dar de forma autosómica dominante (22q) o recesiva ligada al cromosoma X (Xp22), esta última relacionada recientemente con el gen MID1.

21. LITIASIS RENAL INFANTIL: EXPERIENCIA PROPIA. V. Martínez, M. Fernández, R. Pardo, T. Pérez, F.A. Ordoñez, F. Santos y S. Málaga. Sección de Nefrología Pediátrica. Departamento de Pediatría. Hospital Universitario Central de Asturias. (Oviedo).

Estudio retrospectivo mediante revisión de las historias clínicas de los casos de urolitiasis diagnosticados en nuestro Hospital en un período de 20 años, analizando sus principales características clínicas y su relación con los factores predisponentes identificados.

Resultados. Durante el lapso de tiempo revisado se han diagnosticado 37 casos de urolitiasis infantil (2 casos/mil.l hab./año), con una edad media de 5 años y 6 meses (rango: RN a 13 años-11 meses) y una relación de sexos de 1,8 varones por cada niña. Antecedentes familiares de litiasis (en primer y segundo grados) se recogieron en 17 casos (46%), en 3 de ellos de naturaleza metabólica y enfermedad nefro-urológica en 2. Los factores predisponentes identificados fueron: alteraciones urológicas en 18 niños (49%), hipercalcemia en 11 casos (30%), cistinuria en 2 (5%), infecciones urinarias de repetición en 2 (5%) y combinación de alguno de los anteriores en 5 (14%). A todos los niños se les realizó al menos un urinocultivo, que fue positivo en el momento del diagnóstico en 11 (29%); además, en el 73% de estos niños con ITU coexistía otro factor de riesgo litogénico. En 5 pacientes (14%) no se constató la presencia factores de riesgo reconocidos. La confirmación de la litiasis se realizó mediante ecografía en 12 casos, eco+RX en otros 12, en 3 mediante radiografía simple y en 6 por urografía intravenosa. La localización fue renal en 21 niños, ureteral en 8, vesical en 5 y 9 de los niños presentaban cálculos en diferentes niveles de trayecto urinario. Sólo en 16 de los casos se logró analizar la composición del cálculo, estando en 12 de ellos formado por sales cálcicas. La manifestación clínica más frecuente fue el dolor, solo (11 casos) o asociado a hematuria (12); en 6 pacientes se trató de un hallazgo casual. En un niño la litiasis se asoció a IRC con hipocrecimiento.

Conclusiones. 1) La urolitiasis es poco frecuente en la infancia, con una incidencia observada similar a otras series europeas. 2) Se reconocen AF en alto porcentaje y con elevada probabilidad se asocia a uno o más factores predisponentes. 3) Predomina en varones, con cálculos cálcicos en VUA y clínica de dolor como manifestación principal.

22. CRECIMIENTO EN NIÑOS CON INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA (IRC). M. Fernández Fernández, F. Santos Rodríguez, J. Rodríguez Suárez, V. Martínez Suárez, F.A. Ordoñez Álvarez y S. Málaga Guerrero. Sección de Nefrología Pediátrica. Departamento de Pediatría. Hospital Universitario Central de Asturias. (Oviedo).

Introducción. El retraso del crecimiento es un importante problema en la IRC diagnosticada en la infancia, que persiste a pesar del tratamiento médico adecuado de las alteraciones metabólicas que la acompañan.

Objetivos. 1-Analizar la influencia sobre el crecimiento en niños diagnosticados de IRC y seguidos en nuestro hospital de los siguientes factores: edad al diagnóstico, tipo de nefropatía primaria, grado de disminución del filtrado glomerular (GFR), tratamiento con hormona de crecimiento (GH), diálisis y trasplante. 2- Conocer la talla final de los que finalizaron su crecimiento, estableciendo el porcentaje de éstos que presentan una talla final inferior a dos desviaciones estándar (DE) por debajo de la media, y además cuál es la talla final de estos niños con respecto a su potencial genético.

Pacientes y métodos. Los parámetros citados se estudiaron en 60 pacientes con IRC diagnosticada en la infancia entre los años 1977 y 2002, y cuyo seguimiento se realizó en la consulta de Nefrología Pediátrica del Hospital Central de Asturias. La talla se expresa como "Z-score" (DE) referido a su edad y sexo según las curvas de crecimiento de la población española. Las comparaciones se realizaron mediante el análisis de la varianza y la t de Student, y las asociaciones mediante análisis de regresión lineal.

Resultados. No se apreciaron diferencias entre el "Z-score" (media \pm EEM) de la talla al diagnóstico de IRC entre los pacientes con nefropatías congénitas ($-1,7\pm 0,2$ DE) y aquéllos con enfermedades renales adquiridas ($-1\pm 0,5$ DE), sin existir tampoco diferencias en la edad media al diagnóstico (6,3 años (rango 0-16,3) y 8,8 años (rango 0,4-14,7) respectivamente). El "Z-score" de la talla al diagnóstico, se correlacionó positivamente ($r=0,28$; $p=0,04$) con el GFR en ese momento. 29 (19 varones) de los 60 pacientes completaron su crecimiento sin diferencias entre el "Z-score" al inicio ($-1,5\pm 0,3$ DE) y al final ($-1,7\pm 0,3$ DE) del período de seguimiento (duración media de $7,9\pm 0,7$ años). Cuando se comparó la talla final absoluta en varones ($163,6\pm 1,8$ cm) y mujeres ($152\pm 2,9$ cm) con su talla diana media (varones $172,6\pm 0,9$ cm y mujeres $158,1\pm 2,4$ cm) calculada a partir de la talla de sus padres, un 42% de los varones y un 40% de las mujeres no alcanzó esta talla diana. 12 pacientes recibieron tratamiento con GH durante un período medio de $2,1\pm 0,5$ años con un incremento significativo de la talla ($p < 0,005$) y la velocidad de crecimiento ($p < 0,001$). Excluyendo los pacientes tratados con GH, el "Z-score" no varió en los pacientes sometidos a diálisis (período medio $1,5\pm 0,3$ años), ni en los trasplantados durante el período postrasplante ($3,0\pm 0,4$ años).

Conclusiones. La talla final de estos pacientes se situó próxima a -2 DE en relación con la población normal de referencia, y un 40% de ellos no alcanzaron la talla adulta final correspondiente a su potencial genético. El retraso en la talla al diagnóstico fue mayor a medida que el GFR disminuyó, pero no resultó más acusado en los niños con nefropatías congénitas que en aquéllos con nefropatías adquiridas. El tratamiento con GH produjo una aceleración de la velocidad de crecimiento. El retraso en la talla no se modificó tras el trasplante renal ni durante la diálisis.

23. SATISFACCIÓN CON LA SALUD Y CALIDAD DE VIDA DE ADOLESCENTES CON INSUFICIENCIA RENAL TERMINAL. ESTUDIO MULTICÉNTRICO. Riaño*, S. Málaga*, P. Mosteiro*, A. Vallo**, M. Navarro***, C. Loris**** y G. Ariceta*****. *Servicios de Nefrología Pediátrica de los hospitales: *Universitario Central de Asturias (Oviedo), **Cruces (Bilbao), ***La Paz (Madrid), ****Miguel Servet (Zaragoza) y *****Xeral (Santiago de Compostela).*

Objetivo. Evaluar el impacto de la insuficiencia renal terminal (IRT) en la calidad de vida de los adolescentes de nuestro medio.

Pacientes y métodos. Estudio multicéntrico de 78 adolescentes en situación de IRT con edades entre 10 y 21 años (media 17 años), 44 de ellos varones, con trasplante renal (66) o en programa de diálisis (12). A todos ellos se les aplicó el cuestionario autoadministrado KDQOL-SFTM (Kidney Disease Quality of Life Short Form, versión 1.2; RAND 1997; validada en español) que consta de una parte genérica y de preguntas específicas acerca de la enfermedad renal. La parte genérica del SF-36 explora: Función física, papel físico, dolor, salud general, bienestar emocional, papel emocional, función social y energía/fatiga. Los ítems específicos de IRT se agrupan en las siguientes dimensiones: síntomas, efectos de la enfermedad renal, carga de la enfermedad renal, trabajo, función cognitiva, calidad de interacción social, función sexual, sueño, apoyo social, apoyo del personal de diálisis, satisfacción del paciente. Además, un ítem evalúa la percepción global de su salud. Se ha procedido a comparar ambos grupos de pacientes.

Resultados. Los adolescentes trasplantados alcanzaron mayor puntuación en la satisfacción global de salud ($86,87$ vs $65,45$; $p < 0,005$). En el test genérico SF-36 el ítem más afectado fue la salud general. Los adolescentes en tratamiento sustitutivo en relación a los trasplantados ($56,11$ vs $74,10$, $p < 0,05$). Las áreas puntuables relacionadas con la IRT que afectaron más a los pacientes en diálisis frente a los trasplantados fueron: síntomas ($79,27$ vs $91,03$; $p < 0,005$), efectos de la enfermedad renal en la vida diaria ($74,03$ vs $87,17$; $p < 0,01$) y carga de la enfermedad renal ($50,55$ vs $75,91$; $p < 0,005$). A los trasplantados renales le preocupaba básicamente el rechazo del injerto. Entre los que recibían terapia sustitutiva la mayor carga se atribuyó a la restricción de líquidos y la limitación para viajar.

Conclusiones. Los adolescentes receptores de trasplante renal presentan una calidad de vida en relación con su salud excelente y considerablemente mejores puntuaciones que los que se hallan en tratamiento sustitutivo, de manera significativa en los apartados de síntomas, efectos de la enfermedad renal en la vida diaria, carga de la enfermedad renal y salud general.

- 24. PROTEÍNA C REACTIVA ULTRASENSIBLE (PCR-US): MARCADOR DE RIESGO DE HIPERTENSIÓN EN HIJOS DE HIPERTENSOS ESENCIALES.** *Málaga**, J.J. Díaz*, J. Argüelles**, M^aA. Diéguez***, M. Vijande** y S. Málaga*. *Sección de Nefrología Pediátrica. Departamento de Pediatría y **Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Central de Asturias. **Área de Fisiología. Facultad de Medicina. Universidad de Oviedo.

Los métodos tradicionales de determinación de PCR sirven para detectar las elevaciones que se observan en procesos infecciosos agudos, traumatismos o inflamaciones crónicas, con valores que en ocasiones, superan hasta 100 veces los valores normales. Sin embargo, no son suficientemente sensibles para detectar los niveles que presentan los individuos sanos. En la actualidad se han desarrollado métodos de detección de PCR-US validados internacionalmente. Diversos estudios en adultos han demostrado una relación positiva de la PCR-US con la obesidad, TA y sensibilidad a la insulina. La PCR-US se encuentra en el grupo de los determinados nuevos marcadores de enfermedad cardiovascular. En niños y adolescentes los estudios realizados han sido escasos, relacionando principalmente el sobrepeso y la TA sistólica con los niveles de PCR-US.

Objetivo. Determinar el comportamiento de la PCR-US, así como su relación con la distribución de la TA y los factores de riesgo cardiovascular clásicos, en una población de niños y jóvenes sanos.

Tipo de estudio. Transversal de casos y controles.

Sujetos de estudio. Grupo experimental: 51 niños y jóvenes sanos, (28 varones) edad media $16,9 \pm 4,7$ años, con al menos un progenitor portador de HTA esencial. Grupo control: 73 niños y jóvenes sanos (43 varones) edad media $16,1 \pm 2,4$ años, procedentes del estudio longitudinal RICARDIN, sin antecedentes de HTA en progenitores. En todos los pacientes se determinó: parámetros antropométricos, TA (mm Hg) media de 2 mediciones, y en suero: colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol, triglicéridos (mg/dL) y PCR-US (mg/L). El programa estadístico utilizado fue el SPSS versión 11.0 para el entorno Windows. El estudio fue financiado con una beca de investigación de la FESV-2003.

Resultados. No se observaron diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a sexo, edad, peso, talla, índice de masa corporal y cifras tensionales: TA sistólica (mm Hg) controles: $111,95 \pm 10,7$ vs. Hijos HTA $112,67 \pm 12,11$. TA diastólica controles: $70,05 \pm 8,12$ vs. Hijos HTA $68,85 \pm 7,95$). Tampoco se hallaron diferencias en los valores del colesterol total, HDL-colesterol y LDL-colesterol. Sí se hallaron diferencias en las cifras de triglicéridos (Controles: $52,85 \pm 23,07$. Hijos HTA: $71,92 \pm 44,43$; $p = 0,006$) y PCR-US (controles: $0,77 \pm 2,05$. Hijos HTA: $1,14 \pm 1,56$; $p = 0,001$). Igualmente se observó una clara correlación entre los valores de PCR-US y el índice de masa corporal en ambos grupos.

Conclusión. los valores de PCR-US en hijos de enfermos con HTA esencial se mostraron significativamente más altos que los del grupo control, lo que sugiere que la PCR-US pudiera comportarse como un factor de riesgo cardiovascular precoz e importante para el desarrollo de HTA esencial.

SÁBADO 8 DE NOVIEMBRE SALÓN DE ACTOS

- 25. PITIRIASIS RUBRA PILARIS. A PROPÓSITO DE UN CASO.** *Camina, P. Álvarez, J.M. Bartolomé, R. Martínez, P. Solís y S. Gómez.* Departamento de Pediatría. Hospital Clínico Universitario (Valladolid).

Introducción. La pitiriasis rubra pilaris (PRP) es una erupción eritematodescamativa caracterizada por la asociación de queratodermia palmoplantar, tapones foliculares y pápulas eritematosas que pueden progresar a la formación de placas con eritrodermia generalizada. La PRP tipo III que presentamos se caracteriza por la aparición de máculas rojo-anaranjadas en la parte superior de tronco, cabeza y cuello, cubiertas de una fina descamación que confiere a la piel una textura rasposa característica.

Caso clínico. Paciente varón de 8 años que presenta eritema palmoplantar y días más tarde pápulas perifoliculares confluyentes en dorso de manos y pies, antebrazos, piernas y tronco, que en el plazo de una semana evoluciona a un cuadro eritrodermico con extensión craneocaudal, apreciándose islotes de piel sana, junto a una queratodermia palmo-plantar con formación de fisuras dolorosas. Se realiza biopsia confirmándose PRP tipo III. Se inicia tratamiento con retinoides orales (Acitretino) observando mejoría espectacular en la primera semana de tratamiento, debiendo ser interrumpido al décimo día por la aparición de hipotensión arterial tras la ingesta de la medicación, varios episodios de dolor abdominal con exploraciones complementarias normales, y un cuadro de cefalea y diplopía con sospecha de hipertensión intracraneal benigna no confirmada.

Discusión. Se plantea diagnóstico diferencial con dermatitis de contacto, fotodermatosis y psoriasis, entre otros. El interés del caso reside en la escasa incidencia de la enfermedad y la problemática del uso de retinoides orales en la edad pediátrica.

- 26. DERMATITIS ATÓPICA CON VALORES ANORMALMENTE ELEVADOS DE IGE.** *Hernández Zurbano, R. Páez González, S. de Arriba Méndez, E. Fernández Pulido, F. Lorente Toledano y A. Romo Cortina.* Inmunoalergia Infantil. Departamento de Pediatría. Hospital Universitario. (Salamanca).

Introducción. La dermatitis atópica es la patología cutánea de tipo inflamatorio más frecuente, afectando hasta un 8% de la población infantil. Se ha visto un claro aumento en la frecuencia en los últimos 50 años. Se asocia a un aumento de la producción de IgE y/o una reactividad alterada inespecífica.

Caso Clínico. Niño de 7 meses de edad que acude a nuestro servicio de alergología pediátrica con lesiones maculopapulosas generalizadas, muy intensas y pruriginosas, impetiginizadas en cara y lesiones abcesiformes frías submandibulares. Evolución de 6 meses con exacerbaciones tras las vacunaciones. Lactancia materna exclusiva durante los 2 primeros meses de vida, substituidas por hidrolizados de proteínas sin mejoría clínica. Hábitat rural y contacto con ganado vacuno. Antecedentes familiares de atopia y alergia a inhalantes y a penicilinas. Aporta analítica de los 3 meses de edad, donde se aprecia valores elevados de IgE específica frente a proteínas de leche. Se realizan en nuestro Servicio nuevas determinaciones de inmunoglobulinas, obteniéndose: IgE total 5.910 UI/L, IgA e IgM normales e IgG discretamente disminuida. Huevo blanco 826 KUA/L, leche de vaca 1.372 KUA/L, beta-lactoalbúmina 1610KUA/L y caseína 1.182 KUA/L, así como también valores elevados de IgE frente a todos los alérgenos probados (pescados, látex, leche de cabra y oveja, cereales, ácaros y hongos). Pruebas cutáneas positivas para leche de vaca, huevo, pescado y látex. Se completó estudio con Ac IgE frente a *S. aureus*, antígenos lineales y conformacionales de leche, estudio de inmunidad celular y estudio genético. Este niño recibió tratamiento con medidas higiénico-dietéticas, antihistamínicos, corticoterapia tópica y sistémica, tracolimus y anti-bioterapia.

Discusión. Ante la intensidad de las manifestaciones clínicas y los valores analíticos obtenidos, y la refractariedad al tratamiento habitual de la dermatitis atópica, concluimos que nos encontramos ante una forma de síndrome de hiper IgE, inmunodeficiencia primaria poco frecuente y a veces desconocida por los pediatras.

27. SARNA EN UN LACTANTE DE ORIGEN DOMINICANO. B. Alba Fernández, S. de la Hoz Guerra, H. Rodríguez Ramón, M.D. Garrido Remírez, AL. Martínez Jiménez e I. Fidalgo Álvarez. Servicio de Pediatría. Hospital del Bierzo. (Ponferrada. León).

La sarna es una infestación muy pruriginosa de la piel, causada por *Sarcoptes scabiei var. hominis*. Es una parasitosis poco frecuente en nuestro medio, aunque con el aumento de los viajes y de la inmigración podemos encontrar algún caso importado. Presentamos a un lactante de 10 meses de origen dominicano, que adquirió la enfermedad durante una estancia en Santo Domingo.

Caso clínico. Varón de 10 meses admitido por bronconeumonía. A la exploración se aprecian lesiones cutáneas sugestivas de sarna. Madre dominicana de 28 años con obesidad mórbida. Abuela materna VIH positiva. Padres separados. Entre siete y nueve meses permaneció en Santo Domingo donde fue diagnosticado de parotiditis. Tanto la madre como el niño convivieron con familiares que tenían un "sarpullido" en la piel. Antes de la admisión había recibido, al menos, una aplicación de permetrina al 5%, pero se aisló el ácaro en el raspado cutáneo, por lo que se administró de nuevo permetrina al 5%, que se repitió 15 días después por persistencia de las lesiones. La madre no había realizado tratamiento.

Comentarios. La tasa de sarna en León ha descendido desde 20,42 en 1997 a 12,8 en 2002. En el Servicio de Pediatría no se han registrado otros casos, si bien en dermatología se atienden 6-8 nuevos casos cada año, la mitad en niños. Las lesiones cutáneas se localizan en cualquier parte, pero con preferencia en espacios interdigitales de manos y pies, cara anterior de muñecas, borde cubital de manos y cara interna del pie. El diagnóstico definitivo se hace cuando se observa con el microscopio el ácaro, sus huevos o sus excrementos. El diagnóstico diferencial se plantea con eczema atópico, prurigo estrófulo y dermatitis herpetiforme. El tratamiento tópico es la permetrina al 5% aplicada en toda la superficie cutánea sobre piel bien lavada y seca, antes de acostarse. Ducha al cabo de 8-12 horas. Cambio y lavado de ropa a más de 60°. Repetir dos veces más a intervalos de 7 días. Como alternativa crotamiton al 10%. Ivermectina a dosis única de 200 mcg/kg, aunque no está indicada en niños menores de 5 años.

28. DERMATOPATÍAS AMPOLLOSAS EN EL RECIÉN NACIDO. Carmena, E. Martínez, M. Escorial, I. Sola, L Serrano y M.P. Aragón. Departamento de Pediatría. Hospital Clínico Universitario. (Valladolid).

Introducción. La epidermolisis bullosa (EB) incluye un grupo heterogéneo de enfermedades hereditarias caracterizadas por la formación de ampollas ante traumas mecánicos mínimos; dependiendo del tipo de EB, la severidad puede variar desde formas muy localizadas que evolucionan a la curación sin apenas secuelas, hasta otras muy severas con aparición de ampollas de forma crónica y recidivante, que evolucionan con complicaciones graves a corto y medio plazo.

Casos clínicos.

I. Recién nacido sin antecedentes patológicos de interés al que en período neonatal inmediato se evidencia lesión ulcerada en cara de 3x5cm aproximadamente, junto con 2 lesiones ampollosas aisladas en pliegue cervical y zona supramamilar respectivamente. El resto de la exploración física, así como las pruebas complementarias realizadas (cultivos

periféricos y centrales, VDRL, TPHA y serologías víricas) resultaron normales. El estudio anatomopatológico reveló que se trata de una úlcera necrótica no específica y ampollas subepidérmicas con necrosis epidérmica. La evolución del paciente resultó favorable con cicatrización progresiva de las lesiones y aparición de sobreinfección local e hipotrofia ponderal como únicas complicaciones evolutivas..

- II. Recién nacido, hijo de padres jóvenes de etnia gitana, con antecedentes de amniorrexis prolongada y tratamiento materno con ampicilina i.v. a dosis habituales. En la primera exploración física en paritorio se evidencian lesiones eritematoampollosas múltiples en zonas acras, que evolucionan con ruptura y formación de nuevos elementos en zonas adyacentes, hasta provocar cicatrización deformante en extremos distales de las cuatro extremidades. El estudio anatomopatológico confirma la sospecha diagnóstica de EB distrófico recesiva. En la evolución del paciente es probable la extensión progresiva de las lesiones ampollosas, afectación de mucosas, displasia dentaria y ungueal y otras complicaciones graves como sobreinfección local y malnutrición crónica con grave afectación de la calidad de vida.

Discusión. A pesar de su escasa incidencia, las enfermedades ampollosas en el recién nacido plantean serias dificultades por la exigencia de realizar un diagnóstico preciso, dada la variabilidad evolutiva entre los diferentes tipos. Debe iniciarse un tratamiento sintomático en todos los casos, muchas veces antes de poder obtener el diagnóstico histológico definitivo.

29. PUBERTAD PRECOZ EN LACTANTE DE 7 MESES. *J.C. Hernando Mayor, I. Patallo Arias, J.I. Suárez Tomás, B. González González, J.M. Pérez Cuesta y E. Suárez Menéndez. Servicio de Pediatría. Hospital San Agustín. (Avilés).*

Lactante varón de 7 meses de edad con presencia de vello hiperpigmentado en área de bolsas escrotales de aparición progresiva desde los 5 meses. No ha recibido tratamientos tópicos locales.

No presenta antecedentes familiares de interés y entre los personales fue un CIR simétrico al nacimiento con un PN de 2.160 g, T de 44 cm y 38,5 semanas de gestación.

A la exploración: P 6.570 g (< P₃), T 66 cm (P₁₀-P₂₅), PC 43cm (>P₂₅), presencia de vello escrotal hiperpigmentado, escaso y largo, con testes 2 cc en bolsas y pene con una longitud de 3,8 cm y circunferencia de 4,5 cm.

En los primeros estudios complementarios presenta una LH de 1,9 u/L, FSH de 0,6 u/L, testosterona de 0,42 ng/mL (0,12-0,21), DHEA-S < 0,30 µg/mL (0,10-0,60), TSH 2,29 µUI/mL (1,36-8,80) y edad ósea 3-6 meses.

Ante la sospecha de activación del eje hipotálamo-hipofiso-gonadal y ante la importancia que pudieran ser sus causas:

tumores intracraneales, malformaciones del SNC, infiltrativas, traumáticas etc., se completan estudios: LH 8,5 U/L, FSH de 1,5 U/L (LH/FSH 5,6, puberal) tras test GnRH, testosterona 0,06 mg/dL. Test ACTH: 17-OH progesterona 3,20 mg/dl, 11Desoxicortisol 7,6 ng/mL (normales). Prolactina 16 mg/dL (4,1-18,4). Cortisol en orina 24 horas de 24,8 µg (12-58). Marcadores tumorales α -fetoproteína 7,4 ng/mL (0,605-15) y β -HCG no detectable. Resonancia nuclear magnética cerebral normal.

En revisión a los 9 meses se constata una regresión del vello escrotal y aunque seguiremos estrechamente y se repetirán estudios complementarios según evolución, pensamos que la activación del eje hipotálamo-hipofiso-gonadal haya sido esporádica, ya que cabe mencionar que durante los primeros meses de la vida dicho eje está activado, por lo que existen valores puberales de gonadotropinas y de esteroides sexuales en lactantes de ambos sexos y, curiosamente, este proceso se inhibe, debido a causas no precisadas durante el primer año de vida.

30. EVOLUCIÓN DE LA INCIDENCIA DE DIABETES MELLITUS TIPO 1 EN NIÑOS MENORES DE 15 AÑOS EN LA PROVINCIA DE SALAMANCA (1989- 2002). *P. Manzano Recio, J. Prieto Veiga, J. Cerdeño Montaña, y E. Álvarez Aparicio. Departamento de Pediatría. Hospital Clínico Universitario. (Salamanca).*

Introducción. La incidencia de diabetes mellitus (DM) tipo 1 varía de unas áreas geográficas a otras, siendo en España más alta de lo esperado para ser un país del sur de Europa. Estudios recientes muestran un aumento rápido y significativo de la incidencia en algunos países, especialmente en el grupo de niños de menor edad. Los estudios epidemiológicos (registros), permiten conocer mejor la influencia de los factores ambientales que actúan sobre el individuo predispuesto genéticamente.

Objetivos. Siguiendo la metodología internacional recomendada, estudiamos la tendencia en la incidencia de DM tipo 1 en pacientes menores de 15 años en la provincia de Salamanca en los últimos 14 años. Y también valoramos la incidencia en los diferentes grupos de edad (0-4, 5-9 y 10-14 años), y períodos (pA: 1989-1994; pB: 1995-2000 y pC: 2001-2002).

Pacientes y metodología. Salamanca tiene una población de 341.035 habitantes de los que 41.286 son niños < 15 años (12%). El estudio incluye a todos los niños menores de 15 años, residentes en la provincia de Salamanca y diagnosticados de DM tipo 1 entre enero de 1989 y diciembre de 2002. Se ha utilizado el método captura-recaptura y empleado dos fuentes independientes: Archivos existentes en los hospitales públicos (primaria), y registros de las diferentes Asociaciones de Diabéticos (secundaria). Las tasas de incidencia se expresan con el intervalo de confianza del 95%, calculado mediante la distribución de Poisson.

TABLA I.

Año	Registro	Censo	Incidencias medias/10 ⁵			
	Nº de casos	0-14 a.	Global	0-4 a.	5-9 a.	10-14 a.
1989	5	63.755	7,84	18,31	9,29	–
1990	6	61.694	9,72	18,8	14,47	–
1991	7	59.633	11,73	12,8	5,01	16,55
1992	5	57.572	8,68	–	20,87	4,29
1993	6	55.511	10,80	13,62	10,82	8,9
1994	8	53.450	14,96	7,01	22,73	13,88
1995	8	51.389	15,56	7,02	11,89	24,08
1996	6	49.326	12,16	–	12,47	20,09
1997	15	47.265	31,74	15,42	39,34	36,74
1998	8	45.204	17,69	–	13,82	32,96
1999	9	43.143	20,86	–	21,92	34,58
2000	7	41.084	17,03	–	31,0	18,18
2001	10	41.286	24,22	16,03	30,3	25,61
2002	10	39.678	25,20	24,41	31,66	20,3
Global	110		16,29	9,53	19,68	18,29

Resultados. En el período de estudio se diagnostican 110 niños con DM tipo 1 cuya edad media es 8,3 años.

El grado de exhaustividad de la primera fuente es del 98,3% y el de la segunda del 69,28%. El nivel de seguridad del registro es del 100%.

La incidencia media de todo el período es 16,29/10⁵.

Por edades: 9,53/10⁵, 19,68/10⁵ y 18,29/10⁵ respectivamente, en los grupos de 0-4, 5-9 y 10-14 años.

Por períodos: pA → 10,62/10⁵;
pB → 19,16/10⁵ y
pC → 24,71/10⁵.

Conclusiones. La incidencia media de DM tipo 1 en niños menores de 15 años en Salamanca y provincia aumenta progresivamente. Este progreso es constante y más homogéneo en el grupo de niños de 5-9 años.

El incremento de la incidencia se observa mejor si se consideran individualmente los tres períodos. (Tabla I)

31. NIÑA CON METRORRAGIA. PRESENTACIÓN DE DOS CASOS CLÍNICOS. *del Blanco, J.M. Merino, B. Huidobro, M.C. Sánchez, A. Blanco y J. Rodrigo. Sección de Preescolares. Servicio de Pediatría. Hospital General Yagüe (Burgos).*

Introducción. La pubertad precoz se define como la aparición de los caracteres sexuales secundarios antes de los 6 años en la niña y de los 7 años en el niño. Se clasifica como de origen central, periférica o mixto. Una característica de la pubertad precoz periférica es que los signos puberales no se suceden en

la secuencia característica de la pubertad fisiológica. Por tanto, en la niña con pubertad precoz de origen periférico, el primer signo de desarrollo puberal puede consistir en el período menstrual sin que exista desarrollo mamario previo ni crecimiento ponderoestatural acelerado.

Se exponen 2 casos clínicos de niñas con sangrado vaginal, sin estímulo central y con etiología diferente.

Caso clínico 1. Ingresó una niña de 4 años por presentar sangrado vaginal desde hace un día, con desarrollo mamario de una semana de evolución. Destaca un crecimiento llamativo en el último año. Se encontraron niveles elevados de 17-β-estradiol. Realizados test de Luforan, y RNM craneal con resultados normales de ambas pruebas. La ecografía ginecológica demostró un útero grande para su edad y un quiste en ovario izquierdo de 35 mm. Ante los hallazgos se optó por una actitud expectante con seguimiento clínico en la actualidad.

Caso clínico 2. Niña de 2 años y medio ingresa por presentar sangrado vaginal de escasa cantidad, sin más signos de desarrollo puberal. En los estudios hormonales se encontró un nivel alto de prolactina y 17 β-estradiol en los límites de la normalidad. La ecografía ginecológica demostró un útero aumentando de tamaño respecto a su edad, sin más hallazgos. El frotis vaginal era de aspecto hemorrágico con celularidad compatible con posible pólipo o papiloma. El Servicio de Cirugía Infantil mediante vaginoscopia realizó extirpación de tumoración intraluminal con estudio anatómo-patológico compatible con papiloma mülleriano vaginal. Seguimiento posterior sin incidencias.

32. ENFERMEDAD DE GRAVES-BASEDOW: A PROPÓSITO DE SEIS CASOS. *C. Menéndez Arias, L. Martínez Mengual, C. Pérez Méndez, S. Parrondo Garrido y C. Cuadrillero Quesada. Servicio de Pediatría. Hospital de Cabueñes. (Gijón).*

Introducción. La enfermedad de Graves-Basedow, aunque es poco frecuente en relación a la edad adulta, es la principal causa de hipertiroidismo en la edad pediátrica y conlleva una importante morbilidad. El tratamiento óptimo del hipertiroidismo es aún motivo de controversia, con un índice de recidivas variable tras la supresión de tratamiento médico.

Objetivos. a) Estudiar la forma de presentación clínica de estos pacientes. b) Evaluar la respuesta al tratamiento inicial y la necesidad de tratamiento definitivo (radioyodo o cirugía). c) Conocer la evolución tras la supresión del tratamiento farmacológico (proporción de pacientes que alcanzaron la remisión).

Pacientes y métodos. Estudio retrospectivo de 6 pacientes (5 niñas y un niño) diagnosticados de enfermedad de Graves entre junio de 1992 y septiembre de 2003 según la presencia de datos clínicos y analíticos de hipertiroidismo y anticuerpos anti TSHR positivos.

Resultados. Mediana de edad al diagnóstico: 11 años (3-13). Dos pacientes presentaban patología asociada (un caso de síndrome de Down y un caso de vitiligo). Los síntomas más frecuentes fueron: cambios en el carácter (80%), pérdida de peso y disminución del rendimiento escolar (50% cada uno). Cinco de los seis pacientes presentaron bocio al diagnóstico y 3 presentaron exoftalmos. Ningún paciente presentó ophthalmopatía grave o mixedema. Todos presentaron valores indetectables de TSH y valores elevados de T4 libre (media: 3,53 ng/dL; rango: 2,54-4, 65) en el momento del diagnóstico. Todos presentaban valores de anticuerpos anti-TSHR positivos (media: 45,3 UI/L; rango: 13-83). Cinco pacientes presentaban anticuerpos anti TPO (todos a títulos bajos) y dos presentaban anticuerpos antitiroglobulinas positivos. Todos recibieron tratamiento inicial con metimazol durante una media de 28 meses (rango: 24-41 meses) y sólo un caso presentó efectos adversos (artralgias), que no precisaron modificar el tratamiento. Un paciente precisó el uso de tiroxina concomitantemente con el metimazol. El tiempo necesario para alcanzar el estado eutiroideo tras iniciar el tratamiento fue de 4 meses (rango: 2-11). Cuatro de los pacientes están en remisión una media de 55 meses (rango: 16-114 meses) tras la suspensión del tratamiento. Una paciente presentó una recaída a los 16 meses y sigue un segundo ciclo de tratamiento con antitiroideos y una paciente desarrolló un hipotiroidismo secundario a tiroiditis autoinmune 17 meses después de suspender el tratamiento antitiroideo. Ningún paciente fue sometido a tratamiento quirúrgico ni con yodo radiactivo.

Conclusiones. La enfermedad de Graves-Basedow, aunque poco frecuente, presenta una notable morbilidad y requiere un tratamiento médico prolongado. En nuestra serie ningún paciente ha precisado tratamiento definitivo con radioyodo o cirugía.

SÁBADO 8 DE NOVIEMBRE AULA ANEXA AL SALÓN DE ACTOS

33. GRADO DE ATRACCIÓN DE LAS CONSULTAS EXTERNAS DE UN SERVICIO DE CIRUGÍA PEDIÁTRICA, ENTRE LA POBLACIÓN INFANTIL DE REFERENCIA DE UNA COMUNIDAD AUTÓNOMA. *C. Martínez-Almoyna Rullán, S. García Saavedra, V. Álvarez Muñoz, L. Zapico* y L. Cajigas*. Servicios de Cirugía Pediátrica y de *Admisión. Hospital Universitario Central de Asturias. (Oviedo).*

Introducción. Los estudios acerca del grado de atracción de un determinado servicio hospitalario en el ámbito de su población de referencia son frecuentes entre pacientes adultos, pero muy aislados en la edad pediátrica. Las consultas externas de un servicio de cirugía pediátrica (SCP) de referencia autonómico, aparte de actuar como puerta de entrada de sus pacientes, tienen la peculiaridad de que todos los niños los remite siempre un servicio de pediatría hospitalario o un pediatra de centro de salud, lo cual facilita toda posible coordinación ulterior con ellos (protocolos, sesiones clínicas, etc.). Esta comunicación presenta un estudio retrospectivo del grado de atracción de un SCP de referencia para las consultas remitidas por servicios hospitalarios de pediatría y pediatras de centros de salud de una determinada Comunidad Autónoma, en aras a una posible mejora de la coordinación entre el SCP y los pediatras que efectúan el primer diagnóstico.

Material y métodos. Todos los niños remitidos para una consulta del SCP entre los años 1997-2000 constituyen la muestra a estudiar. Se revisa su procedencia (Primaria, Especializada), lugar de residencia, edad, sexo, distribución temporal, y se relacionan los casos totales en las distintas áreas sanitarias de la Comunidad Autónoma con la población infantil residente y los recursos sanitarios existentes en las mismas. No se valora el diagnóstico inicial y final de cada caso.

Resultados. Se han recibido un total de 4.819 peticiones de primeras consultas, mayoritariamente provenientes de cuatro Áreas Sanitarias, si bien porcentualmente no existen grandes diferencias entre la población infantil atendida de todas las Áreas Sanitarias. Las edades se enmarcan mayoritariamente por debajo de los 14 años, siendo cifras marginales las correspondientes a adolescentes, casi siempre tributarios de una cirugía previa por nuestro Servicio.

Conclusiones. 1) El SCP atiende las consultas sobre la patología quirúrgica que le es propia con porcentajes similares sobre la población infantil de cada Área Sanitaria. 2) El resultado del trabajo de diagnóstico inicial llevado a cabo por el pediatra que atiende al niño (petición de consulta) es similar en las distintas Áreas, sin poderse inferir una relación con los recursos sanitarios del Área. 4) El número total de consultas se concentra en cuatro Áreas Sanitarias, en relación con la mayor población infantil existente en ellas. 5) El rango de edades es prácticamente inferior a los 14 años, con una cifra marginal de adolescentes. 6) Los datos recogidos aconsejan mantener contactos periódicos (sesiones clínicas, reuniones científicas, protocolos,...) con los pediatras, y no refrendan la necesidad de la apertura de consultas satélites del SCP en otra Área Sanitaria adicional.

34. MEJORA DE LA CARTERA DE SERVICIOS DE UN SERVICIO DE CIRUGÍA PEDIÁTRICA DE REFERENCIA: CORRECCIÓN DEL PECTUS EXCAVATUM EN NIÑOS.
V. Álvarez Muñoz y C.M. Martínez-Almoyna Rullán. Servicio de Cirugía Pediátrica. Hospital Universitario Central de Asturias. (Oviedo).

Introducción. El *pectus excavatum* (PE) es una malformación de la pared anterior del tórax, caracterizada por una depresión posterior del esternón y de los cartílagos costales inferiores, más frecuente en niños que en niñas (3:1). Usualmente es constatable dentro del primer año de edad, va progresando a lo largo de la infancia y su regresión es rara. Hay series que evalúan su incidencia hasta en 1:400 recién nacidos, pero la más aceptada es 1:1.000. Aproximadamente un 20% de los casos tienen malformaciones musculoesqueléticas asociadas, y la más frecuente es la escoliosis. Hasta hace relativamente pocos años, la mayoría de estos niños no se operaban en los servicios de cirugía pediátrica (SCP), exigiendo su traslado interprovincial a SCP centrales, o lo hacían tardíamente, y previa selección, en los servicios de cirugía torácica de adultos. La técnicas utilizadas hasta los años 80-90 eran agresivas y traumáticas, siendo la más habitual la preconizada por Ravitch. Un avance indudable fue la aparición de una técnica mínimamente invasiva, publicada por Donald Nuss⁽¹⁾. A partir de entonces, su corrección quirúrgica se ha ido incorporando progresivamente en la cartera de servicios de los distintos SCP, con el apoyo de los SCP más entrenados y gracias a la utilización de mejoras técnicas (toracoscopia). La existencia de una bolsa histórica de niños y adolescentes con PE en los servicios de pediatría, en las consultas de los pediatras de centros de salud o en los servicios de rehabilitación de adultos de nuestra Comunidad Autónoma, ha sido el motor fundamental de su puesta en marcha. Presentamos la experiencia inicial de un SCP de referencia en la corrección del PE.

Material y métodos. En el período 1975-2001, nuestro SCP no intervino ningún caso de PE, que eran remitidos a SCP de Madrid o Barcelona, o simplemente remitidos en épocas ulteriores a servicios de adultos. En el período 2001-2003 se han intervenido tres casos varones. En el año 2001, gracias al apoyo del SCP del H. Gregorio Marañón (Madrid), uno de los pocos que la utilizaban históricamente, se puso en marcha la corrección del PE mediante la técnica de Ravitch, interviniéndose un niño en el 2001 y otro en el 2002. En el año 2003 se ha intervenido un tercer caso, con el apoyo del SCP del Hospital Virgen del Camino (Navarra), y utilizando la técnica mínimamente invasiva de Nuss, mediante la toracoscopia.

Resultados. La evolución postoperatoria de la serie ha sido excelente, sin complicaciones, y con corrección satisfactoria del PE. Se resalta la exigencia de una analgesia postoperatoria en ambas técnicas, así como la menor duración de la intervención, menor estancia en el hospital y mejor resultado estético del niño operado con la técnica mínimamente invasiva de Nuss.

Conclusiones. 1) Se ha atendido la necesidad social de incorporar la corrección del PE en nuestra cartera de servicios, dada la bolsa histórica de pacientes, que no se intervenían o debían desplazarse a otras Comunidades Autónomas. 2) El apoyo de SCP con experiencia en esta técnica resulta imprescindible para superar las dificultades iniciales. 3) Salvo casos excepcionales, se considera que la técnica idónea es la mínimamente invasiva (Técnica de Nuss), dados sus mejores resultados postoperatorios y estéticos, además de los estrictamente de gestión (menor duración de la intervención, menor estancia). 4) Se concluye la necesidad de mantener una información constante con los distintos servicios de pediatría y de rehabilitación y los pediatras de los centros de salud de la comunidad autónoma para la atención de estos niños, y la puesta en marcha de un protocolo consensuado para su tratamiento y seguimiento.

Bibliografía: 1. Nuss, D.; Kelly, R.E.; Croitoru D.P.; Katz, M.E. A 10-year study of a Minimally Invasive Technique for the correction of Pectus Excavatum. *J.Ped.Surg.* 33(4): 567-570 (1998)

35. ANÁLISIS POBLACIONAL DE LA CIRUGÍA CON INGRESO EN UN SERVICIO QUIRÚRGICO PEDIÁTRICO DE REFERENCIA AUTONÓMICO.
Martínez-Almoyna Rullán, S. García Saavedra, V. Álvarez Muñoz, P. Solís y L. Cajigas*. Servicios de Cirugía Pediátrica y de *Admisión. Hospital Universitario Central de Asturias. (Oviedo).*

Introducción. Los estudios acerca del grado de penetración de un determinado servicio hospitalario en el ámbito de su población de referencia son frecuentes con adultos, pero muy aislados en el segmento de edad pediátrica. Sin embargo, resul-

ta evidente su importancia para la planificación de una cartera de servicios coherente con las necesidades de la población y la eficiencia de sus recursos. Las dificultades presupuestarias de los servicios regionales de salud, que afectan directamente a los recursos materiales y humanos de los servicios hospitalarios, donde se concentra el mayor gasto sanitario, aconsejan conocer la realidad de cada Comunidad Autónoma. Esta comunicación presenta un estudio poblacional retrospectivo de los niños intervenidos con ingreso hospitalario en un servicio de cirugía pediátrica de referencia de una determinada Comunidad Autónoma y durante un período determinado de tiempo.

Material y métodos. Los niños intervenidos en el período 1997-2000 mediante ingreso hospitalario, tanto de forma programada, como urgente, constituyen la muestra de estudio. No están incluidos los niños operados mediante cirugía mayor ambulatoria. En cada caso se ha revisado su procedencia, edad, sexo, lugar de residencia, y su diagnóstico final medido por los "grupos relacionados por diagnósticos" (GRD), relacionándose el total de casos de GRD por Área Sanitaria de la Comunidad Autónoma con la población infantil residente en la misma.

Resultados. Se han intervenido un total de 2.731 niños con ingreso hospitalario en dicho período, 1.755 de forma programada y 976 tras ingreso urgente. La patología más frecuente es la abdominal, seguida por la urológica. Su procedencia, relacionando porcentualmente con la población infantil de cada Área, refleja diferencias en determinadas patologías, y fundamentalmente en los GRD de apendicitis agudas.

Conclusiones. 1) Las diferencias porcentuales en algunos GRD, entre distintas Áreas Sanitarias, sugiere que algunas patologías son intervenidas por otros servicios quirúrgicos de adultos, fundamentalmente en las patologías urgentes abdominales (apendicitis agudas). 2) Se plantea la hipótesis de realizar las gestiones precisas para concentrar más estos pacientes en el SCP de referencia autonómica, eventualmente con la oferta de una mayor calidad asistencial (v.g. Aumento del porcentaje de apendicectomías laparoscópicas en las apendicitis agudas) y los ajustes formativos necesarios (v.g. formación en cirugía mínimamente invasiva de los cirujanos del SCP interesados), que repercutirían en una mayor eficiencia final. 3) No hay diferencias relativas al rango de edades ni sexo entre las distintas Áreas.

36. ASCITIS QUILOSA CONGÉNITA CON LINFANGIECTASIA INTESTINAL. P. Pérez Solís, S. Campuzano Martín, E. Ramos Polo, C. Bousoño García y N. García López. Departamento de Pediatría. Hospital Universitario Central de Asturias. (Oviedo).

Introducción. La ascitis quilosa (AQ) es una entidad infrecuente, que en raras ocasiones se diagnostica prenatalmente.

Aunque la linfangiectasia intestinal se menciona como una de las causas de AQ, en la práctica es difícil llegar a objetivar esta relación. Solo conocemos un caso descrito previamente en la literatura de linfangiectasia intestinal con manifestaciones prenatales.

Caso clínico. Presentamos el caso de un niño diagnosticado ecográficamente de ascitis fetal e hidrocele a las 29 semanas de gestación. Tras el parto se aprecian edemas generalizados, ascitis e hidrocele que desaparecen tratamiento con furosemina y restricción hídrica. Se descarta anemia hemolítica, cardiopatía, hepatopatía, cromosomopatía e infección congénita. A los 2 meses y medio de edad reaparece la ascitis y el hidrocele; la paracentesis muestra líquido con presencia de 130 leucocitos/mm³ (100% linfocitos), triglicéridos 157 mg/dL y proteínas 1,17 g/dL, lo que unido a su hipoalbuminemia (2,18 g/dl) hace sospechar AQ. Una gammagrafía con ⁹⁹Tc-nanocoloides muestra acúmulo de radiotrazador abdominal bajo y la biopsia yeyunal encuentra dilatación de los linfáticos con atrofia de vellosidades. Se instaura dieta mediante fórmula especial con 90% de lípidos en forma de triglicéridos de cadena media (TCM) con lo que se consigue desaparición paulatina de la ascitis y el hidrocele. A partir de ahí se mantiene bien controlado mediante dieta pobre en grasas con TCM.

Comentarios. La AQ puede deberse a causa traumática, obstrucción linfática extrínseca (masas abdominales) o, lo más frecuente, a alteraciones congénitas de los linfáticos como en la linfangiectasia intestinal. Aunque lo más habitual es que se manifieste como una enteropatía con pérdida de proteínas, la linfangiectasia intestinal suele considerarse parte de un trastorno que incluye todo el sistema linfático. La presencia de AQ congénita en un paciente con linfangiectasia intestinal apoya dicha tesis.

37. DISFUNCIÓN HEPÁTICA EN LA ENFERMEDAD CELÍACA. N. García López, S. Campuzano Martín, D. Pérez Solís, C. Bousoño García y E. Ramos Polo. Departamento de Pediatría. Hospital Universitario Central de Asturias. (Oviedo).

Introducción. La afectación hepática leve constituye un hallazgo inicial relativamente frecuente en la enfermedad Celíaca (EC). Puede detectarse hipertransaminasemia hasta en el 52% de los niños en el momento del diagnóstico, pero es excepcional que curse con alteraciones de la función hepática. Presentamos un caso pediátrico de EC que debutó con signos de fallo hepático y edemas en miembros inferiores.

Caso clínico. Niña de 3 años y 9 meses con antecedente de nefrectomía izquierda por riñón displásico. Presenta cuadro de un mes de evolución de edemas en miembros inferiores, anorexia, pérdida de peso y deposiciones blandas. Explo-

ración física: peso 12.3 kg, índice nutricional de 75.7%, edemas importantes en miembros inferiores hasta pelvis. ACP y palpación abdominal: normales. Hemograma: 17400 leucocitos/mmc, resto normal. Bioquímica: sodio 128 mEq/l, proteínas 4.2 g/dl, albúmina 2.65 mg/dl, prealbúmina 11.9 mg/dl, GOT 71 U/l, GPT 31 U/l, urea y creatinina normales. Coagulación: TP 31.5 s, TPr 2.63, TTPr 1.33. Filtrado glomerular 112 ml/min/1,73m². Ecografía abdominal: hepatomegalia hiperrecogénica, riñón derecho normal y mínima ascitis. La TC abdominal señala esteatosis hepática y asas intestinales dilatadas. Se realizan biopsias hepática y yeyunal, que muestran esteatosis intensa y difusa y atrofia vellositaria subtotal. Los anticuerpos anti gliadina, antitransglutaminasa y antiendomiso resultaron positivos. Mejoría de edemas y de coagulación con reposo, diuréticos, seroalbúmina y vitamina K. Tras confirmación diagnóstica de EC e implantación de dieta sin gluten normalización clínica, analítica y nutricional completa cuatro meses después.

Comentarios. Ante un paciente con afectación hepática (citopenia, hipoproteinemia, alteración de la coagulación) y malnutrición debemos tener en cuenta en el diagnóstico diferencial la Enfermedad Celíaca. Esta patología puede provocar trastornos severos, evitables mediante un diagnóstico precoz y un tratamiento sencillo que a corto plazo logra una mejoría completa.

38. HIPERTRANSAMINASEMIA COMO SIGNO PRONÓSTICO DE CONTUSIÓN HEPÁTICA. R. Torres Peral, AG. Andrés Andrés, R. González García, E. Vázquez Peñas, M. Muriel Ramos y L. De Celis Villasana*. Departamento de Pediatría. *Servicio de Cirugía Pediátrica. Hospital Clínico Universitario. (Salamanca).

Introducción. Los accidentes representan la primera causa de mortalidad infantil y son una consulta frecuente en pediatría. Gran importancia tienen los traumatismos abdominales, y dentro de ellos los hepáticos, por su incidencia y variabilidad de pronóstico. Por eso debemos conocer todos los medios disponibles para realizar una correcta valoración de este tipo de patología.

Caso clínico. Presentamos un caso de un niño de 3 años de edad que llega a nuestro hospital después de sufrir un accidente de tráfico, saliendo despedido del automóvil a 15-20 metros. No se objetiva pérdida de conocimiento.

A su llegada presenta un estado general conservado, GSC 14-15, AITP 10, FC 140 lpm, TA 110/50 mm Hg, saturación O₂ 99%, perfusión capilar enlentecida, dolorimiento abdominal difuso con contractura generalizada más evidente en hipocondrio derecho. Resto de exploración sin interés.

Analítica. Htes. 4.270x10³ Hb; 11 g/dL, Hto 34,5%, serie blanca y plaquetas normales; glucemia 220 mg/dL, ionograma

normal, AST/ALT 1.343/742 U/l, LDH 3.931 U/L, bilirrubina normal. Amilasa 164 U/L.; coagulación normal (TP 91%). Sistemático y sedimento de orina normal.

Pruebas de imagen: radiografías de tórax, columna cervical y pelvis y TAC craneal normales. Ecografía abdominal: contusión hepática en lóbulo derecho, moderado líquido libre peritoneal y mínimo líquido perirrenal derecho; TAC abdominal: laceración hepática en lóbulo derecho que se extiende desde la superficie hepática hasta la proximidad de la vena cava.

Se mantiene actitud expectante, manteniéndose hemodinámicamente estable y evolucionando favorablemente hasta desaparecer la contusión en ecografía de control y normalizándose las alteraciones analíticas.

Discusión. Tras la revisión de la literatura al respecto se pretende destacar:

- Importancia de las escalas de valoración general (Glasgow, AITP) para determinar la gravedad de traumatismo abdominal.
- Valor diagnóstico y pronóstico de los niveles de transaminasas en los casos de contusión hepática.

39. HEPATITIS POR MYCOPLASMA. A PROPÓSITO DE UN CASO. Blanco, J.M. Merino, B. Huidobro, M.C. Sánchez, I. del Blanco y J. Rodrigo. Sección de Escolares. Servicio de Pediatría. Hospital General Yagüe (Burgos).

Introducción. La afectación más típica del *Mycoplasma pneumoniae* es la pulmonar, produciendo un cuadro de neumonía atípica, con mayor frecuencia en edad escolar y en la adolescencia.

Las manifestaciones inusuales incluyen afectación de SNC, miopericarditis, erupciones mucocutáneas polimorfas (tipo Steven-Johnson), anemia hemolítica, artritis y hepatitis.

La afectación hepática por micoplasma es de muy baja incidencia. Generalmente, los signos y síntomas de presentación son muy similares a los aparecidos en el resto de hepatitis agudas, en especial las más típicas tipo víricas, por lo que su diagnóstico se basa principalmente en el estudio serológico.

Caso clínico. Niño de 7 años que ingresa por presentar un cuadro de 48 horas de evolución de dolor abdominal difuso, ictericia conjuntival y orinas colúricas, refería cansancio, pérdida de peso e inapetencia los días previos al ingreso. En la exploración física se encontró afectación moderada del estado general, con ictericia cutaneomucosa y lesiones populo-maculosas aisladas en flanco izquierdo. El abdomen era blando con dolor a la palpación profunda; no hepatoesplenomegalia. Como datos analíticos destaca una bilirrubina total elevada a costa de la fracción directa, con una GOT de 3.419 UI y una GPT de 3.108 UI. El estudio de coagulación informó de un tiempo de protrombina y de cefalina prolongados. Las

serologías pertinentes de hepatitis A, B, C, D y E, Torch, Adenovirus, Echovirus y VIH fueron negativos encontrándose únicamente una IgM elevada para Micoplasma, con IgG dentro de los límites normales. La ecografía abdominal encontró un engrosamiento de la pared vesicular con hígado normal. La evolución fue favorable con mejoría clínica y analítica durante el ingreso. En controles posteriores mejoría progresiva sin incidencias.

40. CALCIFICACIÓN DE LOS DISCOS INTERVERTEBRALES EN LA INFANCIA. *Huidobro, J.M. Merino, M.C. Sánchez, I. del Blanco, A. Blanco y J. Rodrigo. Sección de Escolares. Servicio de Pediatría. Hospital General Yagüe (Burgos).*

Introducción. La calcificación de los discos intervertebrales en la infancia es una entidad rara, descrita por primera vez en 1924 y que aún en nuestros días no esta clara su etiología.

La edad media de aparición es entre los 5 y 10 años, ligeramente más frecuentes en niños.

La localización más frecuente y especialmente sintomática es la columna cervical. Si bien durante la edad adulta es una entidad frecuente y de causa degenerativa, durante la infancia obliga a descartar enfermedades endocrinometabólicas como el hiperparatiroidismo, la alcaptonuria o hipervitaminosis D. En ocasiones existen antecedentes de trauma o infecciones de vías respiratorias altas. Los síntomas más comunes, generalmente, de instauración brusca son: dolor cervical, tortícolis, fiebre y con menor frecuencia síntomas de afectación radicular. El número de calcificaciones es variable. El diagnóstico es radiológico, utilizándose técnicas, como la TAC y la RMN en caso de complicaciones. El tratamiento es conservador con desaparición de la clínica en un 70% al mes y hasta en un 95% a los seis meses. La evolución natural de las calcificaciones es a su desaparición, siendo más persistentes aquéllas de localización toracolumbar. Complicaciones, como la herniación de núcleo pulposo o la deformidad de los platillos vertebrales son raras y excepcionalmente sintomáticas.

Se comentan 2 casos clínicos de calcificaciones intervertebrales de etiología no aclarada.

Caso clínico I. Niña de 12 años en control por baja talla constitucional familiar con escoliosis dorsal leve y RX de columna con calcificaciones desde D4 hasta D11, asintomático. Evolución favorable.

Caso clínico II. Niño de dos años y diez meses con cuadro de un mes de evolución de tortícolis y dolor cervical en RX de columna cervical: calcificaciones de discos intervertebrales C4-C5, y C5-C6. Evolución favorable tras tratamiento conservador.

SÁBADO 8 DE NOVIEMBRE ANFITEATRO (1ª PLANTA)

41. LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA M4 EOSINOFÍLICA CON PARASITOSIS MÚLTIPLE. *MD. García García, L. San Feliciano, M. Muriel Ramos, D. Fernández Álvarez, C. Hernández Zurbano y F. Fernández Pastor. Hematooncología infantil. Departamento de Pediatría. Hospital Clínico Universitario. (Salamanca).*

La leucemia mieloide aguda tiene una baja prevalencia en la infancia, 15% de todas la leucemias.

La sintomatología es variada, debido a la afectación de las líneas celulares hematopoyéticas. Presentamos el caso de un niño de 11 años, de raza negra, procedente de Guinea, que acudió al servicio de urgencias de nuestro hospital refiriendo intenso dolor en flanco derecho y alteraciones urinarias (hematuria). La exploración inicial confirmó una puñopercusión renal derecha dolorosa, además de otros signos como palidez, esplenomegalia de 3 cm, e hiperplasia gingival, con importante afectación del estado general.

Sospechando afectación renal, se realizó ECO abdominal, observando aumento de tamaño y alteración de la ecoestructura renal derecha. El análisis de orina confirmó la presencia de nitritos, esterasas y hematuria. En el hemograma se observó afectación de todas las series celulares, anemia (1,9 millones de hematíes y 5,7g/dL de Hb), leucocitosis (8.500 Ne, 6.800 Li, 38.000 monocitos y 2.200 eosinófilos) y trombopenia (14.000 plaquetas).

Ante estos hallazgos se valoró el diagnóstico de leucemia y se solicitó un frotis de sangre periférica, confirmándose en éste la presencia de 79% de blastos monocitoides peroxidasa +. La punción aspirativa de médula ósea demostró la infiltración de 40% de blastos monocitoides y eosinófilos patológicos. Tras diferentes estudios citométricos llegamos al diagnóstico de leucemia mieloide aguda M4 eosinofílica con inversión del cromosoma 16, a partir del cual se inició tratamiento quimioterápico, de soporte y trasplante de precursores.

Durante el seguimiento e inicio del tratamiento quimioterápico previo al autotrasplante se diagnosticó parasitosis por *trichuris trichura*, *Ascaris lumbricoides* y *strongiloides stercoralis*, con control negativo tras tratamiento con albendazol.

Actualmente estamos en el día +180 postrasplante, se comentan las incidencias evolutivas.

Los procesos mieloproliferativos muestran frecuentemente alteraciones de la coagulación en su debut.

La patología del niño emigrante incluye parasitaciones poco habituales en nuestro medio.

El síndrome hipereosinofílico pre y postrasplante en este

paciente nos obliga a discernir entre la patología hematológica y la infestación sistémica.

42. DÉFICIT DE AGUDEZA VISUAL COMO PRIMER SÍNTOMA DE FEOCROMOCITOMA. *M. García González, R.P. Arias Llorente, L. Somalo Hernández, M. Costa Romero, M. Galbe Sada y M.J. Antuña García. Departamento de Pediatría. Hospital Universitario Central de Asturias. (Oviedo).*

Introducción. La disminución de la agudeza visual es un síntoma muchas veces inespecífico, que puede traducir patologías no siempre banales, entre las que se encuentran diferentes tumores. En nuestro caso el causante fue un feocromocitoma. Tumor infrecuente en niños, cuya clínica más característica son crisis hipertensivas, cefalea, palpitaciones y sudoración.

Caso clínico. Niño de 12 años que comenzó hace un mes con conjuntivitis bilateral, por lo que recibió colirio vasoconstrictor durante una semana, desde entonces disminución de la agudeza visual, En este último mes importante sudoración y nicturia, no refiere cefaleas ni otra clínica acompañante. Al no presentar mejoría, fue remitido al oftalmólogo, que le realizó un fondo de ojo detectando papiledema bilateral con exudados y hemorragias crónicas. Ante la sospecha de hipertensión intracraneal se realiza TAC craneal urgente, que resultó normal. Se ingresa para continuar estudios, registrándose tensiones arteriales altas (230/113 y 198/135).

Exploración física. Presenta soplo sistólico III/VI en 4^ºe.p.i. irradiado a axila. Pulsos periféricos normales exploraciones neurológica y general normal.

Exploraciones complementarias. ECO cardiograma: engrosamiento de pared del ventrículo izquierdo. Monitorización 24 h de la tensión arterial: 100% superiores a 189/85 (P95) Metabolismo óseo: calcio y vitamina 1-25 (OH)₂vit D elevadas. Pruebas tiroideas: normales actividad de la renina plasmática elevada y ácido vanilmandélico en orina elevado. ECO y TAC abdominales: masa en glándula suprarrenal izquierda y posible afectación contralateral. MIBG: captación patológica en ambas suprarrenales.

Ante la sospecha clínica y radiológica de feocromocitoma se inicia bloqueo alfa con fenoxibenzamina, para control de la tensión arterial y posteriormente resección quirúrgica de suprarrenal izquierda.

Conclusiones. 1) La disminución de la agudeza visual es un síntoma inespecífico, que no siempre traduce patologías banales. 2) Es importante el control de la tensión arterial en los niños. 3) Aunque lo más frecuente es lo más probable, no se deben olvidar patologías menos comunes cuando aún no se tiene un diagnóstico.

43. DOLOR ABDOMINAL, CEFALEA Y VÓMITOS MATUTINOS DE PRESENTACIÓN SUBAGUDA EN UN NIÑO DE 3 AÑOS. *M. Martín Alonso, L.M. Prieto Tato, A. Hernández Fabián, E. Fernández Pulido, V. Santamartina Oliva y E. Nava García. Departamento de Pediatría. Hospital Clínico Universitario. (Salamanca).*

Introducción. Ante un cuadro de abdominalgia, cefalea y vómitos (síntomas todos ellos muy frecuentes en pediatría y que pueden traducir un proceso banal y autolimitado, o bien ser la primera manifestación de un proceso grave), no debemos olvidar la existencia de ciertos signos de alarma que pueden indicar la presencia de organicidad.

Así, ante un niño menor de cinco años, con cefalea de corta evolución y curso progresivo, de predominio matutino y acompañada de vómitos, hemos de pensar en un proceso de base que pueda estar causando un síndrome de hipertensión intracraneal.

Caso clínico. Niño de 3 años de edad que acude al Servicio de Urgencias de nuestro hospital acompañado de sus padres que refieren que en el último mes el niño aqueja dolor abdominal de características inespecíficas, así como vómitos ocasionales al levantarse de la cama y episodios aislados de cefalea, además de un cierto cambio de carácter. Había sido estudiado por este motivo en otro centro hospitalario unos días antes, no hallando ningún dato significativo en el despistaje de enfermedades digestivas, catalogándose entonces de una abdominalgia de tipo funcional.

La madre relacionaba el inicio del cuadro con un proceso de separación temporal del niño de su padre, así mismo, refería antecedentes familiares de enfermedad migrañosa en la rama materna.

Ante el patrón temporal de los síntomas y los hallazgos exploratorios, se decide solicitar examen de fondo de ojo que resulta normal, así como TAC craneal en el que se objetiva una importante dilatación de los ventrículos laterales, así como del tercer ventrículo.

En la exploración evolutiva del niño, aparece a los pocos días un estrabismo convergente bilateral alternante intermitente, así como un reflejo plantar en extensión en pie izquierdo y una discreta dismetría.

La base anatómica de la hidrocefalia se define mejor en una RMN cerebral, en la que se objetiva la presencia de una masa en fosa posterior que es extirpada macroscópicamente en su totalidad y catalogada de meduloblastoma en el estudio anatomopatológico.

Conclusiones. Los tumores del SNC en niños, son los tumores sólidos más frecuentes a estas edades y pueden cursar con síntomas inespecíficos, comunes a otras muchas patologías dificultando el diagnóstico de sospecha. Por esto es muy importante el papel del pediatra en el diagnóstico precoz reconociendo

los síntomas y practicando una exploración neurológica completa, que permita indicar la exploración radiológica complementaria que confirme el diagnóstico clínico.

44. ENFERMEDAD DE KAWASAKI: REVISIÓN DE 10 AÑOS. *L. Buesa, A. Benito, P. Valdés, V. Madrigal, A. Pérez Puente y M.J. Lozano. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Universidad de Cantabria. (Santander).*

Objetivo. Revisión de pacientes diagnosticados de enfermedad de Kawasaki (EK) en nuestro Servicio.

Material y métodos. Revisión retrospectiva de 13 pacientes diagnosticados de EK entre mayo de 1993 y septiembre de 2003. Se revisaron: edad, sexo, mes del año, cuadro clínico-analítico, tratamiento y complicaciones.

Resultados. La edad media fue de 3 años (5 meses-7 años). Ocho varones y 5 mujeres. No hubo predominio estacional. La fiebre, el exantema, la hiperemia conjuntival estuvieron presentes en el 100%, la afectación de labios y/u orofaríngea en el 92%, la adenopatía cervical y el edema de extremidades en el 69%, la irritabilidad en el 46%, el eritema palmar o plantar en el 38%. La descamación peirungueal apareció en el 84%. En 5 de los 13 pacientes se observaron aneurismas coronarios y otros 5 pacientes presentaron otras alteraciones cardiológicas. La leucocitosis, el aumento de VSG y de la PCR se detectó en el 92% y la trombocitosis en el 69%. Todos los pacientes recibieron tratamiento con gammaglobulina e.v. y AAS, inicialmente a dosis antiinflamatorias y posteriormente antiagregantes. Todos los pacientes evolucionaron favorablemente, pero el paciente diagnosticado en 1993 presentó necrosis isquémica de las 4 extremidades y amputación de los 2/3 distales de ambas piernas.

Conclusiones. Destacar la presencia de alteraciones cardiovasculares en nuestra serie y el predominio del sexo masculino. Las características clínicas y analíticas son similares a las publicadas en las series españolas.

45. EDEMA HEMORRÁGICO AGUDO DEL LACTANTE: PRESENTACIÓN DE UN CASO. *S. de la Hoz Guerra, H. Rodríguez Ramón, B. Alba Fernández, M.D. Garrido Ramírez, A.L. Martínez Jiménez e I. Fidalgo Álvarez. Servicio de Pediatría. Hospital del Bierzo. (Ponferrada. León).*

El edema hemorrágico agudo del lactante (EHAL) es una vasculitis leucocitoclástica caracterizada por edema, fiebre y lesiones cutáneas purpúricas que afecta a niños de entre 3 meses y 2 años; hay predominio invernal en relación con cuadros respiratorios de vías altas. De etiopatogenia desconocida, se señalan como posibles agentes causales *M. pneumoniae*, VHS, ade-

novirus, VRS, así como ciertos medicamentos o vacunas (SRP, DTP y anti Hib). Esto hace pensar en una causa toxicoalérgica que desencadenaría, por un probable fenómeno de hipersensibilidad tipo III, una vasculitis de tipo leucocitoclástica. La clínica se caracteriza por la aparición súbita de pápulas y placas purpúricas edematosas de aspecto equimótico y con tendencia a formar lesiones en escarapela. La presencia de estas lesiones en pabellones auriculares constituye un dato muy sugerente y característico. La afectación de mucosas es rara. El diagnóstico definitivo es anatomopatológico. El pronóstico es excelente, con resolución entre una y tres semanas.

Paciente de 2 años que acude a urgencias con lesiones purpúricas en miembros inferiores, fiebre y tos seca. Previamente diagnosticado de faringoamigdalitis. Tras iniciar tratamiento con reposo, antibióticos y antiinflamatorios, se procede a su ingreso por reagudización de sus lesiones cutáneas. Durante éste se produce un agravamiento de las mismas, que se extienden a miembros superiores, tórax y cara, incluidos los pabellones auriculares, acompañadas de edemas en escroto y dolor abdominal. Se inicia terapia con corticoides i.v. No hay afectación de mucosas ni insuficiencia renal, aunque durante unos días disminuye la diuresis horaria precisando tratamiento con furosemida i.v. Biopsia cutánea: vasculitis leucocitoclástica. El paciente presenta sucesivas reagudizaciones durante su ingreso, y en el momento del alta persisten lesiones cutáneas pruriginosas en miembros superiores con mejoría de las de miembros inferiores. El EHAL fue descrito por primera vez por Snow en 1913 y es también conocido como enfermedad de Fmkeistein o enfermedad de Seidhnayer. Los casos descritos hasta ahora son escasos; aunque esta baja incidencia puede deberse, en parte, al desconocimiento de la patología por parte de los pediatras. El diagnóstico diferencial se establece con la púrpura de Schonlein Henoch (PSH), aunque algunos la consideran como una variante de PSH.

El EHAL afecta, sin predilección de sexo, a niños de entre 3 meses y 2 años, mientras que la PSH se presenta entre los 4 y 7 años, siendo más frecuente en los varones. Las lesiones cutáneas presentan características diferenciales, tanto morfológicas, como de distribución. Los síntomas acompañantes de la PSH son más frecuentes y graves que en la EHAL. En ésta destaca la presencia de depósitos de Clq en la inmunofluorescencia. El pronóstico del EHAL es más benigno que el de la PSH, siendo menos frecuentes las recidivas.

46. SHOCK HEMORRÁGICO Y OBSTRUCCIÓN INTestinal COMO COMPLICACIÓN DE PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA INMUNE (PTI). *M.J. Hernández Bejarano, A.G. Andrés Andrés, R. Páez González, D. Fernández Álvarez, M.J. Estévez Amores, y G. Mateos Pérez. Departamento de Pediatría. Hospital Clínico Universitario. (Salamanca).*

Introducción. La PTI es un síndrome purpúrico debido a una trombocitopenia periférica, sin alteración a nivel de la médula ósea y en ausencia de otras causas de trombopenia. Tiene una incidencia de 4-5 casos por 100.000 niños, con un pico entre los 2 y 4 años, siendo la causa más frecuente de trombopenia en la edad infantil. En el 80-90% de los niños se presenta como un episodio hemorrágico leve que remite en unos días o semanas. La aparición de hemorragia con riesgo vital constituye una complicación de esta enfermedad, pero su incidencia es solo del 0,2-1%. Por este motivo nos parece interesante presentar el caso de este niño que debutó con un cuadro de shock hemorrágico.

Caso clínico. Niño de 15 meses de edad que presenta un vómito hemático motivo por el cual consulta en el Servicio de Urgencias del Hospital Clínico de Salamanca. A la exploración muestra hematomas en cara y miembros así como petequias generalizadas. Analítica: 3.000 plaquetas con normalidad de otras series y de la coagulación. Es ingresado comenzando con rectorragias y hematemesis masivas que le provocan un deterioro hemodinámico llegando al estado de shock. Se trata según protocolo de PTI de la Sociedad Española de Hematología Pediátrica con gammaglobulina, corticoides, transfusiones de plaquetas y hemafes consiguiendo su estabilización. Posteriormente presenta un cuadro de obstrucción intestinal secundario a hemorragia en pared intestinal y una infección del tracto urinario. Es dado de alta con valores analíticos normales (504.000 plaquetas) y una evolución favorable.

Comentarios. 1) En la PTI pueden darse situaciones críticas por hemorragias con sangrado vital, siendo especialmente grave la hemorragia intracraneal. La terapia en estos casos es la citada previamente (protocolo Sociedad Española de Hematología Pediátrica), reservando la esplenectomía para cuando fallan estas medidas. 2) Existe discusión acerca de la realización sistemática del aspirado medular y el momento de realización del mismo, siendo imprescindible en caso de utilizar corticoides como tratamiento inicial.

47. FLUTTER AURICULAR Y MIOCARDIOPATÍA DILATADA EN UN LACTANTE. *M.C. de Fuentes, J. Mallo, B. Robles, M.T. Fernández, M.B. Herrero, y J.M. Marugán. Servicio de Pediatría. Hospital de León.*

Introducción. El flutter auricular es una arritmia poco frecuente en lactantes. Suele ser transitoria, aunque puede oca-

sionar insuficiencia cardíaca. El tratamiento de elección es la digital y la cardioversión con pronóstico favorable si no hay cardiopatía subyacente. Presentamos un caso asociado a insuficiencia cardíaca y miocardiopatía.

Caso clínico. Motivo de ingreso. Varón de 5 semanas de vida que ingresa por taquicardia y taquipnea de 4 días de evolución, sin fiebre, síntomas respiratorios, ni otros problemas asociados.

Antecedentes familiares. Desconocidos (niño para adopción).

Antecedentes personales. Embarazo no controlado. Parto a término, eutócico, peso RN 3.350 kg. Período neonatal normal. No constan otros antecedentes.

Exploración física. Tº: 36º C. FC: 190-200 lpm. FR: 54 rpm. TA: 105/80. Sat. O₂: 93-94%. Buen estado general, de nutrición e hidratación. Taquicárdico y taquipneico, con tiraje subcostal leve y quejido inconstante. Auscultación cardiaca: soplo protomesosistólico I-II/VI, más audible en focos T y M. Pulmonar: sibilancias espiratorias aisladas. Hepatomegalia. Pulsos femorales débiles.

Exámenes complementarios. Hemograma normal: bioquímica: destaca una CK de 456 U/L (10-195), y una CK-MB de 61U/L (1-25), normalizadas al 4º día. Resto de analítica sin hallazgos patológicos. Rx tórax: cardiomegalia global. ECG: flutter auricular, con frecuencia ventricular de 180-200, que revierte transitoriamente con adenosina. Ecocardiografía-Doppler: Miocardiopatía dilatada (diámetro diastólico VI: 31 mm). Carnitina, hormonas tiroideas, aminoácidos, ácido láctico y ácido pirúvico en suero normales. Serología de virus negativos. Ac. antimusculo liso negativo. Tóxicos en orina negativos.

Evolución. Se realiza tratamiento con digoxina y diuréticos, y posteriormente propanolol y amiodarona, sin resultado. Se consigue cardioversión eléctrica con dosis única (3 Julios) a las 4 semanas de evolución conocida, con inmediata normalización clínica. La ecocardiografía va mejorando progresivamente, siendo normal a los 4-5 meses, con un diámetro diastólico de VI de 25 mm.

Comentarios. El flutter auricular es un raro tipo de arritmia en el lactante, y suele ser consecuencia de una cardiopatía estructural. En nuestro caso la miocardiopatía dilatada podría ser consecuencia del propio flutter, ya que revirtió tras la desaparición del mismo, o secundaria a miocarditis.

Programa Científico

XVI Memorial "Guillermo de Arce-Ernesto Sánchez Villares"

OVIEDO 7 Y 8 DE NOVIEMBRE DE 2003

Viernes, 7 de noviembre	Sábado, 8 de noviembre
15.30 Entrega de documentación	09.00 Comunicaciones libres
16.00 Comunicaciones libres	10.30 Conferencia: "Retinopatías en el Niño y Adolescente". <i>E. Sánchez Jacob</i>
17.15 Inauguración oficial del memorial. Conferencia: Avances en la Genética Molecular de las Enfermedades de la Infancia. <i>Eliécer Coto, Victoria Álvarez (Genética Molecular. Hospital Universitario Central de Asturias)</i>	11.15 Presentación del premio de nutrición infantil de la Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria y Castilla y León. Entrega de premios de la Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria y Castilla y León a las tres mejores Comunicaciones. Entrega de los diplomas de ayuda a la Investigación de la Fundación Ernesto Sánchez Villares.
18.15 Pausa-café	11.45 Pausa-café
18.30 MESA REDONDA: Avances en Patología Nutricional Moderador: <i>A. Blanco Quirós</i> "Anorexia, bulimia y trastornos crónicos alimentarios". <i>J. Menéndez Arango</i> "La otra cara de la diabetes". <i>M.F. Rivas</i> "Alimentos funcionales. Su papel en la nutrición preventiva y curativa". <i>R. Tojo y R. Leis Trabazo</i> "Significado y valor de los marcadores serológicos de la enfermedad celíaca". <i>E. Arranz, J.A. Garrote Adrados, A. León, C. Calvo y A. Blanco Quirós</i>	12.00 Conferencia "La Escuela de Pediatría del Prof. Arce en la Asturias coetánea del Prof. Sánchez Villares". <i>J.L. Solís Cajigal, P. Víctor Álvarez y E. Rodríguez-Vigil. J.B. López Sastre, M. Roza, G. Solís</i>
21.30 Cena-espicha de confraternidad. Plaza del Pescado (Trascorrales). Oviedo	12.15 "Manuel Quero y la Cardiología Pediátrica en España". <i>J. Ardura</i>
	12.30 Entrega a título póstumo de la medalla del memorial al Dr. Manuel Quero Jiménez. Jefe del Servicio de Cardiología Infantil del Hospital Ramón y Cajal de Madrid. Conferencia de clausura: "Corazones univentriculares. Treinta años después". <i>Dra. M.J. Maître Azcárate</i>
	13.30 Clausura del memorial